

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/30934>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-19 and may be subject to change.

Zoutmannen en waterdragers:

45 jaar fysiologie van water-
en zouttransport

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. C.H. VAN OS



Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE

PROF. DR. C.H. VAN OS



Carel van Os, hoogleraar Fysiologie aan de Radboud Universiteit, gaat in zijn afscheidsrede in op de ontwikkeling van een succesvolle onderzoekslijn in Nijmegen, die met veel internationale contacten tot stand is gekomen en tot opvallende resultaten heeft geleid. Het onderzoeksgebied is uniek in Nederland en handelt

over de water- en zoutbalans van ons lichaam, waarin de nier de grootste rol speelt. Dankzij vruchtbare samenwerking tussen basale preklinische onderzoekers van de afdeling Fysiologie en klinische afdelingen als Kindergeneeskunde en Antropogenetica is een aantal genetische nierziekten ontrafeld van genotype naar fenotype. Het onderzoek heeft geleid tot internationale bekendheid op het gebied van waterkanalen en calciumtransport in de nier. Recent zijn er doorbraken geboekt in de calciumbalans in relatie tot veroudering. In dit verband wordt tevens ingegaan op nieuwe inzichten in de betekenis van vitamine D en calcium voor preventie van auto-immuunziekten en kanker.

Carel van Os (Hengelo, O, 1944) neemt met deze rede afscheid van de Radboud Universiteit Nijmegen waar hij bijna veertig jaar heeft gewerkt, waaronder vanaf 1989 als hoogleraar Fysiologie. Vanaf 1995 heeft hij verschillende bestuurlijke functies vervuld, onder andere lid van het faculteitsbestuur medische wetenschappen, voorzitter van het clusterbestuur Biomedische wetenschappen en Extramurale Geneeskunde, directeur van het onderzoeksinstituut van het UMC St. Radboud. Hij werd in 2004 benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau.

ZOUTMANNEN EN WATERDRAGERS:
45 JAAR FYSIOLOGIE VAN WATER- EN ZOUTTRANSPORT

Zoutmannen en waterdragers:
45 jaar fysiologie van water- en zouttransport

Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Celfysiologie aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 9 november 2007 door

prof. dr. C.H. van Os

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9022472-5

© Prof. dr. C.H. van Os, Nijmegen, 2007

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren hoogleraren, docenten, studenten en u allen die door uw aanwezigheid blijkt geeft van uw belangstelling,

Voor velen onder u is keukenzout met de chemische naam natriumchloride weinig meer dan een wit mineraal dat gebruikt wordt om ons voedsel smakelijker te maken. Het is echter veel meer dan dat, voor mensen is het onmisbaar voor het handhaven van de bloeddruk en dus is zout van levensbelang. Zout wordt voor vele doeleinden gebruikt en het Amerikaanse Salt Institute claimt op haar website 14.000 gedocumenteerde toepassingen.

De geschiedenis van zout beslaat vele duizenden jaren en omvat vrijwel alle aspecten van het menselijk bestaan, zoals politiek, economie, religie, oorlog en vrede, gezondheid en ziekte. Zout heeft in de geschiedenis van de mensheid een belangrijke rol gespeeld. Zowel de opkomst als ondergang van beschavingen viel vaak samen met het al of niet beschikbaar zijn van voldoende zout. Daarbij betekende controle over het noodzakelijke zout macht over leven en dood, en een zoutmonopolie met daaraan gekoppeld een zoutaccijns is door vele regimes gebruikt om hun macht te consolideren.

Onze verre voorouders wisten als 'jagers-verzamelaars' reeds dat het bloed van geslachte dieren en het water uit rode zoutpannen – roodgekleurd door halofiele algen – noodzakelijk was voor hun gezondheid. Zij ontdekten dat een wit kristal in rotsformaties eenzelfde eigenschap bezat en dat vlees en vis konden worden geconserveerd met die witte stof. Het pekelen van geslacht vlees voldeed op die manier aan twee essentiële voorwaarden voor het leven: het leverde voldoende zout voor de fysiologische behoefte van het lichaam en vormde een onmisbare bron van eiwit. Door alle eeuwen heen is aan zout meer waarde toegekend dan de eenvoudige chemische samenstelling rechtvaardigt. Homerus noemde het een goddelijke substantie. Zout is vaak geassocieerd met vruchtbaarheid en potentie. De Romeinen duiden een verliefde man aan als *salax*, iemand in gezouten toestand. In het fascinerende boek *Salt, a world history* van Mark Kurlansky is een Parijse gravure uit 1157 afgebeeld, getiteld 'Vrouwen die hun echtgenoten zouten', die ons toont hoe de viriliteit van een man wordt bevorderd. De laatste regel van het begeleidende vers luidt: 'Door dit zouten van hun spieren en pezen, hoeven we geen slapte meer te vrezzen.'

Zout is van cruciaal economisch belang geweest. In het oude Griekenland werden slaven voor zout geruild en Romeinse soldaten kregen als beloning soms zoutrantsoenen, bekend als *salarium argentum*. U herkent ons woord salaris hierin. Ook in de geschiedenis der Nederlanden heeft zout een belangrijke rol gespeeld want de bereiding van kaas en het haringkaken vereisten veel zout. De Hollanders haalden grote hoeveelheden zeezout uit Frankrijk en raffineerden het. Hieruit ontwikkelde zich een lucratieve handel met de Hanzesteden die een grote vlucht nam in de vijftiende en zestiende eeuw. De onmisbaarheid van zout heeft vaak geleid tot zoutmonopolies en zoutbelastingen. In 1447 wilde Filips, hertog der Nederlanden, een zoutbelasting invoeren zoals de *gabelle*,

de zoutaccijns in Frankrijk. Dat is hem nooit gelukt omdat de Brede Raden van Gent en Brugge tegenstemden. Het argument dat de zoutbelasting de lagere inkomens zwaarder zou treffen dan de hogere speelde hierbij een rol: socialisme avant la lettre in de Nederlanden van de vijftiende eeuw!

In de negentiende eeuw kwam tijdens de industriële revolutie vrij plotseling een einde aan het economisch belang van zout. De zoutwinning uit zoutmijnen werd zodanig verbeterd dat zout al snel het goedkoopste mineraal werd. Met een knipoog naar de huidige tijd zegt Kurlansky dat het vroegere economische belang van zout volledig is vervangen door olie. De bezorgdheid van de Britse regeringsleiders in de zeventiende eeuw over de afhankelijkheid van Frans zeezout lijkt meer lachwekkend dan de huidige bezorgdheid van de vs en Europa over de afhankelijkheid van olie uit het Midden-Oosten.

De belangstelling voor zout heeft zich de laatste vijf decennia verplaatst van het externe naar het interne milieu in de vorm van hevige discussies rondom de vraag hoeveel zout een mens nodig heeft voor een normale bloeddruk. Voedingsvoorlichtingscampagnes verkondigden tientallen jaren lang het adagium: eet minder zout, uw bloeddruk gaat omlaag en u leeft langer en gezond. Pas de laatste jaren blijkt uit klinisch onderzoek dat het effect van zoutreductie op de bloeddruk zeer gering of niet aantoonbaar is en dat het zelfs negatieve effecten kan hebben. Andere factoren, zoals meer fruit en groente, voldoende beweging en gewichtsreductie, hebben een veel groter effect in de preventie van hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten. Toch blijkt er wel degelijk zoutgevoelige hypertensie te bestaan. Afgezien van enkele bekende genetische oorzaken, zijn er echter geen testen om zoutgevoeligheid eenvoudig vast te stellen.

BESCHIKBAARHEID VAN WATER

Naast zout is ook water essentieel voor het leven op aarde. In tegenstelling tot zout was schoon drinkwater tijdens de evolutie van de mens overvloedig aanwezig. In de huidige tijd ontwikkelt zich een merkwaardige paradox. Er is zout in overvloed maar betrouwbaar drinkwater wordt steeds schaarser. De bevolkingsexplosie heeft geleid tot een enorme waterverspilling. Watervervuiling heeft een mondiale dimensie aangenomen en vormt een van de meest verontrustende fenomenen in onze beschaving. Vrijwel alle grote rivieren in de wereld worden ernstig bedreigd door vervuiling, stuwdammen en overmatige irrigatie. In een recent rapport voorspelt het VN-panel voor klimaatverandering, het IPCC, dat reeds voor 2050 meer dan een miljard mensen te kampen krijgt met watergebrek. Deze schaarste kan grote volksverhuizingen en oorlogen veroorzaken.

Ondanks het grote belang voor toekomstige generaties zal ik niet verder ingaan op het watermanagement van onze planeet maar u inleiden in de water- en zouthuishouding van ons lichaam en stilstaan bij wat er in de afgelopen 45 jaar aan de kennis hierover is bijgedragen door onderzoekers verbonden aan onze Nijmeegse alma mater. U moet zouthuishouding daarbij ruim zien en niet alleen aan natriumchloride denken maar ook aan calciumchloride.

WATER- EN ZOUTBALANS IN ONS LICHAAM

Ons lichaam bestaat voor vijftig tot zestig procent uit water en hiervan bevindt zich ongeveer tweederde intracellulair. Het intracellulaire compartiment bevat kaliumzouten en het extracellulaire compartiment natriumzouten. De natriumconcentratie is ongeveer 140 mM en deze wordt binnen nauwe grenzen constant gehouden. De natriumconcentratie bepaalt de osmotische waarde van het extracellulaire milieu en daarmee ook van het circulerende bloed. De celmembranen zijn ondoorlaatbaar voor zout maar wel doorlaatbaar voor water en dus krimpen of zwellen alle lichaamscellen bij een te snelle daling of stijging van de natriumconcentratie, hetgeen in het bijzonder schadelijk is voor de hersencellen.

Er zijn verschillende regelsystemen die de hoeveelheid water en zout in ons lichaam constant houden. Onze nieren spelen hierbij een centrale rol onder aansturing van verschillende hormonen en het zenuwstelsel. Waterbalans en zoutbalans zijn in principe twee gescheiden systemen. Centraal in de regulatie van de waterbalans staat het detecteren van de osmolariteit door osmoreceptoren in de hersenen. We noemen dit regelsysteem de osmoregulatie. In de regulatie van de zoutbalans staat centraal de detectie van de vulling van de bloedvaten of het circulerend bloedvolume door baroreceptoren en daarom wordt dit regelsysteem de volume-regulatie genoemd. Samenvattend komt de osmoregulatie of waterbalans neer op het constant houden van de natriumconcentratie en de volumeregulatie of zoutbalans op het constant houden van het circulerend volume.

We verliezen water en zout via urine, ontlasting, ademhaling en zweet en deze verliezen moeten worden aangevuld. Een stijging van de osmolariteit wordt waargenomen door de osmoreceptoren die een dorstsensatie oproepen, en via het mobiliseren van het antidiuretisch hormoon leidt dit tot minder waterverlies door vorming van geconcentreerde urine. Een osmolariteitsdaling zet de nieren aan tot meer waterverlies door vorming van verdunde urine. Deze eigenschap van de nieren maakt het mogelijk dat u acht uur onafgebroken kunt slapen zonder te drinken en te plassen. Ook kunt u in één keer een liter water drinken die binnen één uur als zeer verdunde urine wordt uitgeplast. Een bloeddrukdaling wordt waargenomen door de baroreceptoren waarna het sympathisch zenuwstelsel een aantal hormonen mobiliseert die onder andere onze nieren aanzetten tot minder zout- en waterverlies, dus minder volume laat verdwijnen via de urine. Omgekeerd leidt een bloeddrukstijging tot meer zout- en waterverlies via de urine. Een goed functionerende zoutbalans én gezonde nieren zijn dus uitstekend in staat om meer of minder zout in het dieet te verwerken zonder grote variaties in de bloeddruk te veroorzaken. Voordat ik inga op de Nijmeegse bijdrage aan het onderzoeksgebied water- en zouttransport wil ik eerst een aantal factoren noemen die van belang zijn voor een loopbaan in onderzoek.

KRITISCHE SUCCESFACTOREN VOOR EEN LOOPBAAN IN ONDERZOEK

Achterom kijken is een voorrecht van een afscheid nemende hoogleraar. Terugkijkend zie ik een aantal factoren die van cruciaal belang zijn voor de ontwikkeling van een biomedisch onderzoeker.

- De eerste factor is de inbedding van een promovendus in een goede onderzoeksgroep. Goede onderzoeksgroepen zijn meestal ontstaan rond een pionier die met oog voor vernieuwing tegen de waan van de dag in zijn of haar eigen weg is ingeslagen en geruime tijd aan hetzelfde onderwerp heeft gewerkt. Een goede onderzoeksgroep kenmerkt zich niet alleen door zijn wetenschappelijke publicaties en wervend vermogen, maar ook door een klimaat van kritische en open communicatie waarin jonge mensen door de onderzoeksleider gestimuleerd worden om zich te ontplooiën tot creatieve, kritische en onafhankelijke onderzoekers.
- De tweede factor is innige samenwerking tussen basale onderzoekers en klinici. Een Afrikaans spreekwoord luidt: *If you wish to go quickly, go alone. If you want to go far, go together.* In de keten van basaal naar klinisch patiëntgebonden onderzoek levert het basale onderzoek de innovaties voor nieuwe toepassingen in de gezondheidszorg. Bovendien verhoogt deze samenwerking de citatie- en impactscore significant.
- De derde factor is de onderzoeksinfrastructuur. De beide Nijmeegse onderzoekscholen Nijmegen Centre of Evidence Based Practise, NCEBP, en Nijmegen Centre of Molecular Life Sciences, NCMLS, zijn de afgelopen jaren uitgegroeid tot onderzoeksinstituten waar de methodologische kennis en apparatuur up-to-date is om internationaal te kunnen concurreren.
- De vierde factor heeft betrekking op de internationale dimensie van onderzoek. Onderzoekers zijn in concurrentie met de hele wereld maar werken ook met vele onderzoeksgroepen samen. Voor jonge onderzoekers is het van cruciaal belang dat er mogelijkheden zijn, dus geld en tijd, om ervaring op te doen in gerenommeerde buitenlandse onderzoeksinstituten.
- De vijfde factor is nieuwsgierigheid en serendipiteit. Niet al het onderzoek hoeft via van tevoren vastgestelde plannen en procedures gefinancierd en uitgevoerd te worden. In het bijzonder het basale onderzoek moet door nieuwsgierigheid gedreven zijn en blijven. Wetenschap gaat over denken en verkennen van het onbekende en is per definitie een ontdekkingsreis zonder van tevoren vastgestelde milestones. Hierin speelt serendipiteit vaak een grote rol. Serendipiteit is niet hetzelfde als een kansspel. Een toevallige waarneming moet wel in de juiste aarde vallen om tot nieuw inzicht te kunnen leiden. Een citaat uit het boek *Serendipity, Luck and Wisdom in Research* illustreert dat bijzonder goed: *'Serendipity is like a lady who smiles upon those few who know how to make her smile.'*

DE NIJMEEGSE ZOUTMANNEN EN WATERDRAGERS

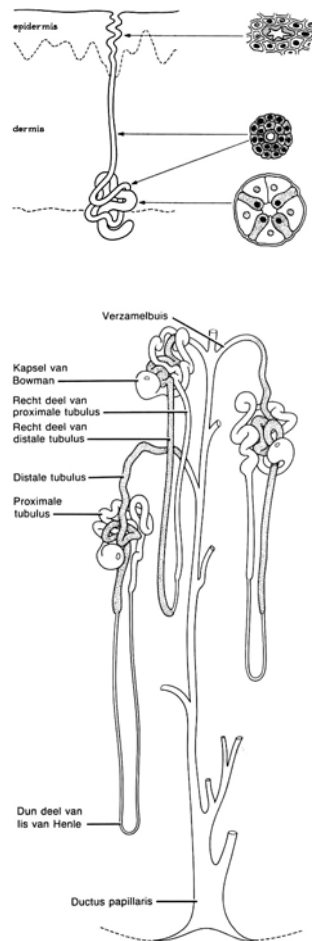
De start van het onderzoek naar water- en zouttransport aan de faculteit geneeskunde van de Radboud Universiteit hebben we te danken aan twee pioniers: professor Jan Slegers en professor Leo Monnens.

In 1962 besloot Jan Slegers na zijn opleiding tot kinderarts om zich volledig te gaan wijden aan wetenschappelijk onderzoek naar de erfelijke ziekte cystische fibrose, CF, ook taaislijmziekte genoemd. CF is de meest voorkomende erfelijke ziekte in het blanke ras met een incidentie van 1 op 2.000 à 2.500 mensen. Gelukkig is deze ziekte autosomaal recessief, hetgeen wil zeggen dat er twee mutaties nodig zijn, één in ieder allel, om de ziekte manifest te laten zijn. De drager van slechts één mutatie is klachtenvrij. CF is vooral een ziekte van de longen en de exocriene klieren en wordt gekarakteriseerd door productie van taai dik slijm dat de kleine luchtwegen en klierbuisjes verstopt, resulterend in hardnekkige infecties in de luchtwegen en in pancreasinsufficiëntie.

Dat de zoutconcentratie in zweet van CF-patiënten is verhoogd was reeds lang bekend, getuige een gezegde uit oude Europese folklore: *'Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. He is bewitched and soon must die.'* In 1953 viel het de kinderarts Paul di Sant'Agnese op dat veel kinderen die tijdens een hittegolf in Philadelphia flauwvielen, aan CF leden. Hij analyseerde hun zweet en rapporteerde een abnormaal hoge zoutconcentratie bij de CF-patiëntjes.

De fysiologie van de zweetklier was in die tijd volledig onbekend en dit gegeven vormde voor Jan Slegers de uitdaging om dat kleine kliertje te gaan onderzoeken. Door zijn promotieonderzoek in de jaren zestig kreeg Nijmegen in de CF-wereld de bijnaam *sweat gland city*. De wetenschappelijke stamboom van Nijmeegse zoutmannen begint daarmee bij Jan Slegers. In zijn proefschrift postuleerde hij dat bij CF-patiëntjes geen chloridetransport in de afvoerbuis van de zweetklier plaatsvindt. Pas in 1983 toonde Paul Quinton definitief aan dat de hoge zoutconcentratie in zweet van CF-patiënten veroorzaakt wordt door een defect in de chloridepermeabiliteit van de afvoerbuis van de zweetklier. Een promovendus van professor Slegers, Jan Bijman, werkte in die tijd als postdoc bij Paul Quinton aan de University of California in Riverside. In 1989 werd door een consortium – geleid door Francis Collins, de latere directeur van het Human Genome Project – het CF-gen ontdekt en het genproduct bleek inderdaad een chloridekanaal te zijn.

Bij de bestudering van de zweetklier werd duidelijk dat het secretieproces een soort tweetrapsraket is. In het eerste deel vindt een actief secretieproces plaats van een isotone zoutoplossing, die qua samenstelling gelijk is aan die van het bloed. In het tweede deel wordt zout actief gereabsorbeerd zonder watertransport, waardoor hypotoon zweet ontstaat. Dezelfde soort processen zien we in de nierbuisjes. Van de 180 liter isotone voorurine die in de glomeruli van de nieren per dag wordt gefiltreerd, wordt tweederde deel isotoon gereabsorbeerd in het eerste deel van het nefron. In het resterende deel van het nefron vindt een ontkoppeling plaats tussen zout- en watertransport (figuur 1a,b).



Figuur 1. Schematische voorstelling van een zweetklier, 1a, en drie nefronen, 1b. Een nefron is een functionele eenheid in de nier.

Voor fysiologen in de jaren zestig was de vraag hoe isotoon zouttransport door epitheelcellen wordt gerealiseerd een belangrijk issue. In die tijd werd onderzoek naar zouttransport verricht aan epitheliale weefsels, zoals de kikkerhuid, de urineblaas en de galblaas. Epitheelweefsel vormt in ons lichaam de scheidingswand tussen de buiten- en binnenwereld. Alle stoffen die van buiten naar binnen gaan, moeten een laag epitheelcellen passeren.

Het nog steeds gangbare model voor actief natriumchloridetransport in epitheelcellen hebben we te danken aan pionierswerk van de Deense fysioloog Hans Ussing. Hij postuleerde in 1951 het two-membrane-model: natriumionen diffunderen de cel in door hypothetische natriumkanalen aan de buitenzijde en worden aan de binnenzijde door de actieve natriumpomp weer verwijderd. Chloride ionen volgen passief, gedreven door een transcellulair elektrisch potentiaalverschil. Sinds de ontdekking in 1994 van het gen dat codeert voor het epitheliale natriumkanal, het ENaC, zijn er vele mutaties gevonden, onder andere in Nijmegen, die leiden tot zowel hypertensie als hypotensie. Van de natriumpomp, het Na-K-ATPase, zijn nu vele moleculaire details bekend en ik verwijs naar het afscheidscollege van professor Jan Joep de Pont van juni 2007. Hij heeft lang en succesvol gewerkt aan de natriumpomp en verdient daarmee een plaats in de stamboom van de zoutmannen.

De bekende en erudiete fysioloog Jared Diamond, auteur van originele boeken met een bijzondere visie op de ontwikkeling van de mens en zijn bedreigde toekomst, begon zijn wetenschappelijke carrière met onderzoek aan isotoon zouttransport in galblaasepitheel. De lever secreteert verdunde levergal die wordt opgevangen in de galblaas. Het galblaasepitheel concentreert de gal door isotone zoutabsorptie. Diamond en Bossert publiceerden in 1967 een zeer aansprekend mathematisch model waarmee de obligate koppeling

van water aan actief zouttransport wordt verklaard. Het model is schematisch weergegeven in figuur 2.

Galblaasepitheelcellen zijn cilindrisch van vorm en tussen de cellen bevinden zich grote laterale ruimtes, aan de lumenzijde begrensd door de *tight junctions*. Deze

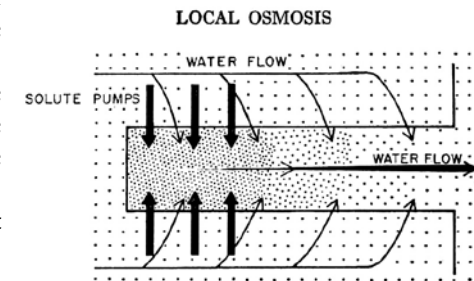
ruimtes zijn open aan de bloedszijde van het epitheel. Om voldoende osmotische druk te genereren voor het passieve watertransport voorspelde het model dat de natriumpompen gelokaliseerd zijn aan de *tight junction*-zijde van de laterale ruimte waar zij een grote zoutconcentratie realiseren. Deze lokale osmotische gradiënt vormt de drijvende kracht voor de waterflow die over de totale lengte van de laterale ruimte plaatsvindt zodat een isotone vloeistof de laterale ruimte verlaat. Geniaal model van een geniale man.

Echter, een belangrijke parameter in het model is de waarde van de waterpermeabiliteit van de celmembranen. Deze waarde was volgens de literatuur van die tijd erg gering. Het model van Diamond heeft mij op het spoor van de waterkanalen gezet. Immers, een waterpermeabiliteit van honderd keer groter dan gebruikt in het model zou de lokale osmose doen verdwijnen als sneeuw voor de zon. Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik waterpermeabiliteitsmetingen aan galblaasepitheel uitgevoerd. Ik kon aannemelijk maken dat de gemeten waterpermeabiliteit een factor tien tot honderd ondergewaardeerd is door zogenoemde ongeroerde laag effecten. Hoe groot de waterpermeabiliteit van celmembranen werkelijk is was toen onbekend. We weten nu dat er moleculaire waterkanalen, aquaporines, in het galblaasepitheel aanwezig zijn die verantwoordelijk zijn voor een zeer grote permeabiliteit voor water zodat de koppeling van water- aan zouttransport slechts zeer kleine osmotische gradiënten vereist. Dit bevestigt dat ieder model tijdsgebonden is en als *stepping stone* fungeert voor nieuw onderzoek.

WATERTRANSPORT EN HET BELANG VAN BUITENLANDSE ONDERZOEKSERVARING

Om betere informatie te verkrijgen over de moleculaire basis van watertransport door celmembranen was het nodig om de intacte epitheelweefsels te verlaten en in te zoomen op geïsoleerde membranen. Begin jaren zeventig werden technieken ontwikkeld om uit de darm en nier celmembranen te isoleren. Pioniers van deze techniek waren professor Heini Murer aan het Max Planck instituut voor Biofysica in Frankfurt en professor Ernest Wright aan de University of California, Los Angeles, UCLA.

In 1975 koos ik voor een postdoc-periode bij professor Wright om deze technieken te leren. Het is een zeer inspirerende periode geworden waarin ik een aantal ideeën heb opgedaan die voor mijn loopbaan in Nijmegen van grote waarde zijn gebleken. Het bleek het begin te zijn van twee onderzoekslijnen die tot op de dag van vandaag succes-

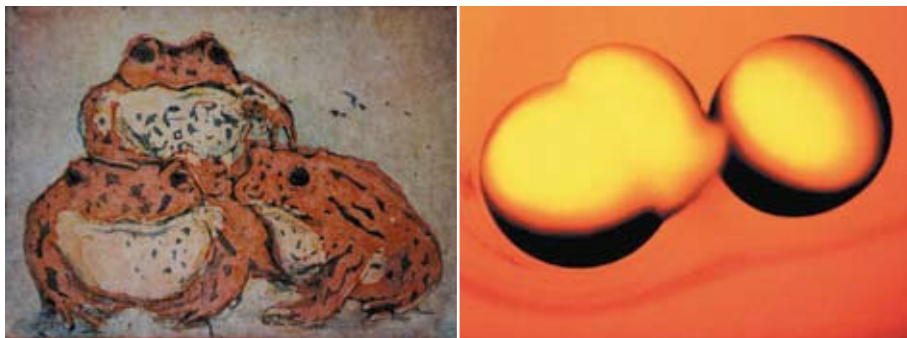


Figuur 2. Het local osmosis model van Diamond en Bossert

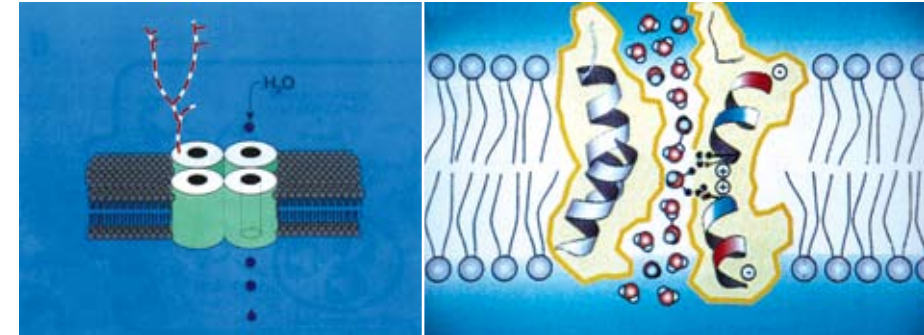
vol zijn. Vanwege verregaande scepsis over het bestaan van moleculaire waterkanalen en de daaruit voortvloeiende financieringsproblemen hebben we in Nijmegen pas in 1984 de apparatuur kunnen realiseren om zeer nauwkeurig het osmotisch krimpen van plasmamembraanblaasjes te volgen met een tijdsresolutie van milliseconden. De promovendus Maarten van Heeswijk was in staat om uit deze metingen zeer betrouwbare waarden te berekenen voor de waterpermeabiliteit van plasmamembranen uit de nier en de dunne darm.

De waterpermeabiliteit van niermembranen bleek onverwacht zeer groot en bovendien te remmen met kwik. Omdat kwik alleen SH-groepen in eiwitten aangrijpt en geen effect heeft op de fosfolipiden van membranen was dit een bewijs dat eiwitten verantwoordelijk zijn voor de waterpermeabiliteit. Maar onderzoek naar watertransport in celmembranen was nog steeds niet in de mode en daarom konden we pas in 1989 een postdoc betalen, die zou proberen uit de vele eiwitten in niercelmembranen een eiwit te isoleren dat als waterkanaal fungeert. Een zeer ambitieus en risicovol project dat door Alfred van Hoek met enige aarzeling werd gestart. Hij kreeg van zijn promotor in Amsterdam de ontmoedigende boodschap dat het idee van waterkanalen een fata morgana was en dat hij in een bizar onderzoek verzeild was geraakt. Een experiment met membraanblaasjes en kwikbehandeling kon van Hoek echter snel overtuigen waarna hij aan de slag ging. In samenwerking met het reactorcentrum van de TU Delft was hij in staat om via een bombardement met hoogenergetische elektronen, aan te tonen dat in niermembranen een eiwit van ongeveer 30 kDalton verantwoordelijk is voor de waterpermeabiliteit.

Dit resultaat is in 1991 gepresenteerd op het jaarlijkse congres van de American Society of Nephrology in Baltimore. Bij de postersessie bekeek een ons onbekende man onze resultaten en hij vertelde ons dat hij het eiwit dat wij hadden beschoten, had geïsoleerd en gekloneerd. De man nodigde ons uit voor een bezoek aan zijn laboratorium in het Johns



Figuur 3. Een impressie van de eidonor *Xenopus laevis* door professor Jos van der Meer,3a, en het oöcytenexperiment van Peter Agre, waaruit blijkt dat CHIP28 een moleculair waterkanaal is,3b.

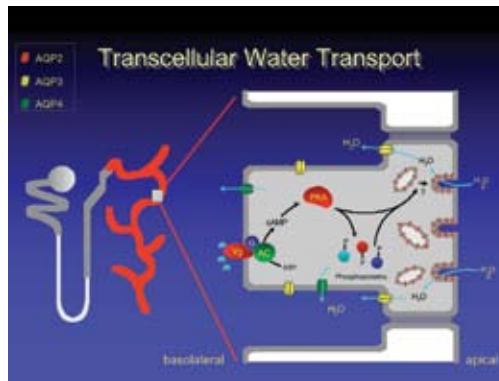


Figuur 4. Moleculaire structuur van aquaporine-1.

Hopkins hospital. Aan de muur van zijn kamer hing de structuur van CHIP28, een eiwit afkomstig uit rode bloedcellen. De functie van CHIP28 bleef voor hem een raadsel totdat dit membraaneiwit in kikkereitjes, *Xenopus* oöcyten, tot expressie werd gebracht. Drie dagen na injectie met mRNA bleken de eitjes zeer snel te zwellen in gedestilleerd water (figuur 3a,b). De ons onbekende man bleek Peter Agre te zijn, die het eerste waterkanaal aquaporine-1 bij toeval had ontdekt, gelijktijdig met de isolatie van het rhesusantigen van de rode bloedcel. In 2003 ontving hij de Nobelprijs voor scheikunde. (figuur 4) De ontdekking van het eerste moleculaire waterkanaal aquaporine-1 is een schoolvoorbeeld van serendipiteit.

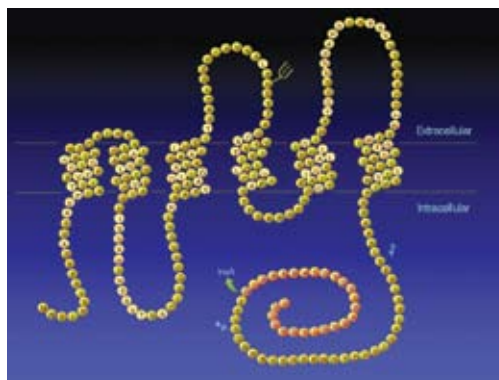
De ontdekking van aquaporine-1 bracht het onderzoek naar de osmoregulatie in een stroomversnelling. In Nijmegen werd onderzoek verricht naar de zeldzame erfelijke nierziekte nefrogene diabetes insipidus, NDI. Bij NDI heeft de nier zijn concentrerend vermogen verloren. Deze patiënten produceren excessief veel urine en moeten veel drinken om hun enorme dorst te lessen. In 1986 begon Nine Knoers aan een promotie-onderzoek, gericht op de opsporing van de erfelijke oorzaak van NDI. Dit onderzoek stond onder leiding van professor Leo Monnens, hoofd van de afdeling Kindernierziekten in het UMC St Radboud. Leo Monnens was midden jaren zestig vanuit België naar Nijmegen gekomen en zag kans naast zijn drukke klinische taak een onderzoekslijn te starten waarin erfelijke nierziekten worden onderzocht. Hij heeft als pionier een ereplaats in de Nijmeegse stamboom van zoutmannen en waterdragers.

Het onderzoek van Nine Knoers resulteerde in het inzicht dat NDI twee genetische oorzaken kan hebben. In 1992 werden de eerste mutaties beschreven in het gen dat op het X-chromosoom codeert voor de vasopressine-2 receptor in de nier. Van een kleine groep patiënten bleef het genetisch defect onopgelost. Van deze laatste groep patiënten was er één door de Maas gered omdat hij als kind zijn dorst leste met het drinken van water uit de Maas. Professor Nine Knoers gebruikte deze anekdote als inleiding in haar inaugurele rede in 2004. Zij speelt een zeer actieve rol in het Nijmeegse onderzoek van zoutvrouwen en waterdraagsters en levert de belangrijke klinische input voor het basale onderzoek.



Figuur 5. Model van een verzamelbuiscel uit de nier waarin de twee genetische defecten die nefrogene diabetes insipidus veroorzaken zijn weergegeven.

mijn onderzoeksgroep als postdoc aangesteld op subsidie van de Nierstichting om met moleculaire technieken waterkanalen op te sporen in de nier. Na de publicatie van de aquaporine-2-sequentie kon hij, dankzij de samenwerking met Leo Monnens en Nine Knoers, in het DNA van de NDI-patiënt die door de Maas was gered, op zoek gaan naar mutaties in het aquaporine-2-gen. Door een perfecte samenwerking met de afdelingen Antropogenetica en Celbiologie van het UMC St Radboud werden snel de eerste mutaties in het aquaporine-2-gen gevonden. Dankzij dit baanbrekende onderzoek kan tegenwoordig, bij het vermoeden van NDI bij een zuigeling, via genetische testen eenvoudig worden vastgesteld of mutaties in de vasopressine-2-receptor of in aquaporine-2 de



Figuur 6. Verlenging van aquaporine-2 door een frame shift mutatie.

Onze nieren filteren per etmaal 180 liter water waarvan de laatste tien procent facultatief onder invloed van het antidiuretisch hormoon vasopressine wordt gereabsorbeerd in het laatste deel van het nefron, de verzamelbuis. Aquaporine-1 speelt een belangrijke rol in de reabsorptie van de eerste negentig procent van het glomerulaire filtraat, maar is afwezig in de verzamelbuis. De Japanse groep van Sei Sasaki publiceerde in 1993 als eerste de sequentie van aquaporine-2 uit de verzamelbuis.

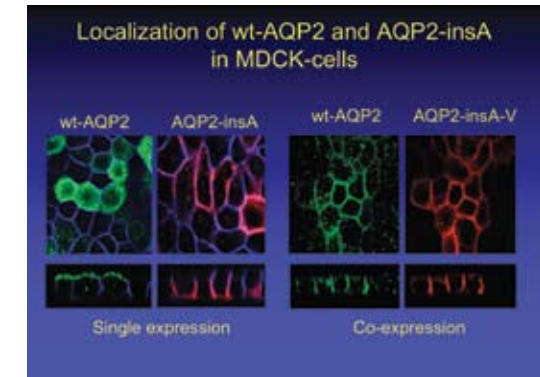
Vanaf 1991 was Peter Deen in mijn onderzoeksgroep als postdoc aangesteld op subsidie van de Nierstichting om met moleculaire technieken waterkanalen op te sporen in de nier. Na de publicatie van de aquaporine-2-sequentie kon hij, dankzij de samenwerking met Leo Monnens en Nine Knoers, in het DNA van de NDI-patiënt die door de Maas was gered, op zoek gaan naar mutaties in het aquaporine-2-gen. Door een perfecte samenwerking met de afdelingen Antropogenetica en Celbiologie van het UMC St Radboud werden snel de eerste mutaties in het aquaporine-2-gen gevonden. Dankzij dit baanbrekende onderzoek kan tegenwoordig, bij het vermoeden van NDI bij een zuigeling, via genetische testen eenvoudig worden vastgesteld of mutaties in de vasopressine-2-receptor of in aquaporine-2 de oorzaak zijn van de slechte groei en algemene malaise van de zuigeling. Hiermee kan mentale retardatie als gevolg van uitdroging van de NDI-zuigeling effectief worden voorkomen door een simpele oplossing: *keep them hydrated!* (figuur 5)

Het onderzoek naar het effect van mutaties in het aquaporine-2-gen onder leiding van Peter Deen en Nine Knoers heeft vele verrassende resultaten opgeleverd en zij zijn daarom stevig verankerd in de Nijmeegse stamboom van waterdragers. Een van de opmerkelijkste

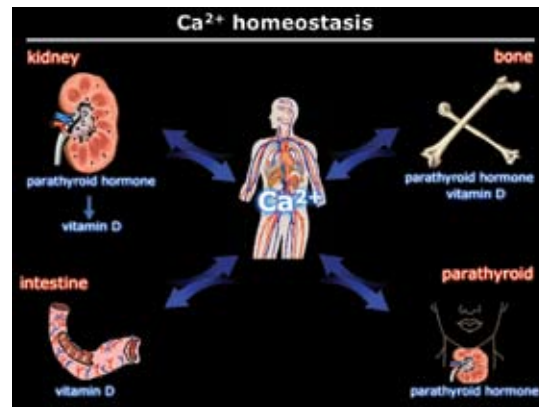
resultaten uit dat onderzoek is de verklaring van de autosomaal dominante vorm van NDI. Het aquaporine-2-gen bevindt zich op chromosoom 12 en deze NDI-vorm is autosomaal recessief, evenals CF, hetgeen wil zeggen dat voor expressie van de ziekte twee mutaties nodig zijn en dat de draager van één mutatie klachtenvrij is. De kinderarts Daniel Bichet in Montreal verraste de nefrologiewereld door patiënten met een autosomaal dominante vorm van NDI te identificeren, waarbij de patiënt slechts één mutatie op één allel heeft. Hij vroeg onze groep mee te helpen deze moleculaire puzzel op te lossen en twee promovendi, Sabine Mulders en Erik-Jan Kamsteeg, hebben hieraan bijgedragen.

Het was reeds bekend dat aquaporinemoleculen na synthese in het endoplasmatisch reticulum, het productiebedrijf van de cel, in pakketjes van vier als tetrameer in elkaar worden gezet (figuur 4). Deze pakketjes worden door het Golgi-apparaat, het logistieke bedrijf van de cel, getransporteerd naar de lumenale membraan. Bij een van deze patiënten bleek ten gevolge van een mutatie in één allel een aquaporine-2-molecuul met zeven aminozuren te worden verlengd (figuur 6). De verlengde aquaporine-moleculen bezorgen de pakketjes een verkeerd adreslabel waardoor ze niet naar de lumenale membraan verhuizen maar aan de andere kant van de cel worden afgeleverd (figuur 7). Deze foutieve adressering van het gemuteerde aquaporine-2 blijkt zo dominant dat alle denkbare combinaties van gemuteerde en niet-gemuteerde aquaporines in de tetrameer verkeerd worden bezorgd. Het onderzoek van Peter Deen is in 2006 door NWO bekroond met een VICI-subsidie waardoor het osmoregulatieonderzoek is veiliggesteld.

EPITHELIAAL CALCIUMTRANSPORT EN INTERNATIONALE SAMENWERKING
Calciumionen spelen een belangrijke rol bij vele processen, zoals impulsgeleiding in zenuwcellen, spiercontracties en mineralisatie van het skelet. Calcium is het meest voorkomende mineraal in ons lichaam. Van dit mineraal ligt 99 procent opgeslagen in de botten en is slechts één procent in opgeloste vorm aanwezig in de extracellulaire vloeistof en het bloed. De vrije concentratie van calciumionen wordt in ons bloed binnen zeer nauwe grenzen constant gehouden door een ingenieus samenspel van darm-, nier-, botcellen en de bijnier (figuur 8).



Figuur 7. Verklaring van een autosomale vorm van nefrogene diabetes insipidus. De figuur laat zien hoe de mutant het wildtype meesleurt naar de verkeerde kant van de cel.



Figuur 8. Overzicht van de organen die verantwoordelijk zijn voor de calciumbalans.

en het skelet kan worden opgebouwd. Vanaf ongeveer veertig jaar raken mensen in een negatieve calciumbalans en wordt de calciumreserve in het skelet aangesproken door een hormoon uit de bijnierschors, PTH, om zo de concentratie in het bloed op peil te houden. Wanneer we in onze groeiperiode niet gezorgd hebben voor voldoende botmassa door veel beweging en belasting van het skelet en door voldoende calcium en vitamine D in het dieet, is de calciumvoorraad in het bot beperkt, hetgeen kan leiden tot osteoporose op oudere leeftijd.

De tweede Nijmeegse onderzoekslijn die wortels heeft in mijn postdoc-periode aan de UCLA is het onderzoek naar de calciumbalans van ons lichaam. In het laboratorium van Ernest Wright leerde ik het isoleren van celmembranen uit de dunne darm van ratten. Via hem kwam ik in contact met Marlin Walling die in staat was door langdurige diëten ratten vitamine D-deficiënt te maken. Bij terugkomst in Nederland vormde deze kennis de basis voor een NWO-subsidie om het calciumtransport in de darm en de regulatie door vitamine D te onderzoeken. De promovendus Wim Ghijsen was in staat een ATP-afhankelijke calciumpomp te karakteriseren die gestimuleerd wordt door vitamine D en door zeer lage calciumconcentraties. Echter, de karakterisering van het calciumkanaal lukte niet vanwege experimentele beperkingen van het onderzoeksmodel.

De doorbraak in het calciumtransport in epitheelcellen kwam veel later en werd mogelijk door pionierswerk van René Bindels. Na zijn promotie in 1986 ging hij als postdoc werken bij professor Jim Schafer in Birmingham, Alabama. Hij ontwikkelde in dat jaar een prachtige methode om cellen uit het distale nefron te isoleren met behulp van monoclonale antilichamen en deze cellen daarna in een celkweek te vermenigvuldigen. Op filters gekweekt vormden deze cellen een functionele monolaag die zowel natrium-

Het calciumtransport door darm- en nierepitheelcellen vertoont overeenkomsten met het epitheliale natriumtransport: influx van calcium via een onbekend calciumkanaal gevolgd door transport via calciumbindende eiwitten en efflux naar de bloedbaan door actieve calciumpompen. In de groei en tijdens zwangerschap en lactatie stimuleert de actieve vorm van vitamine D de opname van calcium uit het dieet en uit de voorurine, waardoor het lichaam in een positieve calciumbalans verkeert

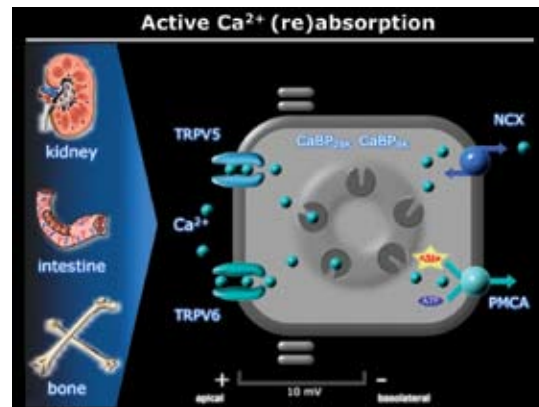
als calciumionen actief transporteert. Hij kon op die manier een microscopisch klein nierbuisje uitrollen als een macroscopisch tapijt zonder verlies van eigenschappen.

Dankzij een investeringssubsidie van de Nierstichting kon René Bindels in 1988 dit veelbelovende onderzoek voortzetten als stafid van de afdeling Celfysiologie, die onder mijn leiding van start ging in het gloednieuwe Trigongebouw. Zijn onderzoek naar het calciumtransport maakte duidelijk dat we in de nier te maken hebben met een uniek calciumkanaal, omdat geen enkele bekende remmer van calciumkanalen in zenuwcellen en hartspiercellen het calciumtransport in niercellen kan blokkeren. Dit gegeven blijkt essentieel voor de klonering van het calciumkanaal in niercellen. In een gemeenschappelijk project van René Bindels en Peter Willems van de afdeling Biochemie was de promovendus Joost Hoenderop in 1999 in staat om met behulp van *expression cloning* dit calciumkanaal te kloneren. *Expression cloning* in *Xenopus* oöcyten was eind jaren tachtig voor het eerst beschreven door de groep van Ernest Wright en succesvol gebruikt bij de klonering van de natriumafhankelijke glucosetransporter in de dunne darm.

Het calciumkanaal TRPV5 uit niercellen, dat door Joost Hoenderop op de kaart is gezet, behoort tot de familie van *Transient Receptor Potential*, TRP-eiwitten. Het onderzoek aan TRP-eiwitten is in 1997 erg actueel geworden door de klonering van de capsaiïne-receptor, TRPV1, door de groep van de Amerikaanse fysioloog David Julius, verbonden aan de University of California in San Francisco. David Julius ontving in mei 2007 de Unilever Science Prize. In perifere zenuwcellen heeft zijn groep de receptor gevonden die reageert op hitte en capsaiïne en die betrokken is bij pijnperceptie. Muizen die deze receptor missen, kunnen hun staart vier keer zo lang in een bak heet water houden en drinken zonder problemen gepeperd water. Capsaiïne is de hete stof in Spaanse peper: *capsicum annum*. In haar boek *Ion Channels and Disease* beschrijft Francis Ashcroft capsaiïne als: 'A common ingredient in coloured peppers that explodes within the mouth like a vulcano, creating a burning sensation and the initial pain is often followed by an outbreak of sweating. I imagine most people are familiar with this unfortunate scenario. Some people actually like it!' Zij vergeet dat *some people* twee miljard mensen zijn in Mexico, India, China, Thailand en Indonesië die gek zijn op *Chili pepper*!

De TRP-familie omvat meer dan vijftig ionkanalen die voorkomen in een groot aantal species van gist tot mens. Alle TRP-kanalen hebben zeer uiteenlopende sensorfuncties in vele weefsels en organen. TRPM8 reageert bijvoorbeeld op temperaturen tussen 10 en 20 graden en is gevoelig voor menthol, hetgeen verklaart waarom menthol een koud gevoel veroorzaakt bij prikkeling van smaakpapillen in de tong. Professor Bernd Nilius, een zeer gewaardeerde collega waarmee de groep van René Bindels succesvol samenwerkt, besluit een recent TRP-review met: '*trps are Truly Remarkable Proteins*'.

Terug naar Nijmegen en naar TRPV5, dat hoofdzakelijk in de nier tot expressie komt. Samen met de homologe vorm uit de dunne darm, het TRPV6, vormen zij de enige twee hoogselectieve TRP-kanalen waarvan de permeabiliteit voor calcium meer dan honderd keer groter is dan die voor natrium. Deze eigenschap is fysiologisch zeer relevant omdat



Figuur 9. Een celmodel voor actief calciumtransport in darm- en niercellen.

in ons bloed de natriumconcentratie honderd keer groter is dan de calciumconcentratie. In de nierbuisjes en de darm is het daardoor mogelijk dat natrium en calcium door verschillende selectieve kanalen worden getransporteerd zonder elkaar te beïnvloeden. Sinds 1999 heeft de groep Bindels-Hoenderop in een verbluffend hoog tempo vele effecten van uiteenlopende hormonen en eiwitten op de activiteit van TRPV5 en TRPV6 gepubliceerd (figuur 9).

Naast de klassieke calciotrope hormonen, PTH, actief vitamine D en oestrogenen, valt één hormoon in het bijzonder op en dat is Klotho. Hier krijgt het onderzoek aan calciumtransport in de nier onverwachte raakvlakken met veroudering. Het Klotho-gen werd ontdekt in 1997 door Japanse onderzoekers aan de universiteit van Texas. Een muizenstam met een mutatie in dat gen werd versneld oud met alle bijbehorende verschijnselen zoals verstoring van de calciumbalans en osteoporose. Een extra aanmaak van Klotho door overexpressie van het gen had het omgekeerde effect: de mannelijke muizen werden dertig procent ouder dan de controlegroep. Het programma *Noorderlicht* bracht dit nieuws onder de titel 'Methusalemmuis'. De naam van het gen is afgeleid van de Griekse godin Klothoo, een van de vele dochters van oppergod Zeus, die de lengte van de levensdaad bepaalt.

In 2005 publiceerden de Nijmeegse zoutmannen en -vrouwen dat Klotho het calciumkanaal TRPV5 op een unieke manier stimuleert. De essentie van dit onderzoeksresultaat is een nieuw werkingsmechanisme van een hormoon, waar ik hier niet verder op in kan gaan, maar dat nieuwe perspectieven opent voor boeiend vervolgonderzoek. In een interview in *Mediator* droomt Joost Hoenderop in 2006 van Klothomelk als vervanger van karnemelk om de calciumhuishouding bij ouderen op peil te houden. In onderzoeksland moet je dromen hebben en als ontvanger van een European Union Young Investigator Award mag je dromen van toekomstige doorbraken in dit nieuwe onderzoeksveld.

Ik besluit dit deel van mijn rede met een citaat uit een review van Ole Petersen: 'Epithelial Calcium transport was until recently regarded as an unexciting research area, having little in common with the more glamorous Calcium signaling field. This changed with the molecular cloning and characterization of *trpv5* and *trpv6*.' Met deze conclusie ben ik het uiteraard helemaal eens. Ik ben vandaag een tevreden mens om twee redenen: het

Nijmeegse onderzoek aan calcium- en watertransport heeft twee feiten toegevoegd aan de Angelsaksische *text books of physiology* voor medische studenten. Bovendien kan ik afscheid nemen in de vaste overtuiging dat beide onderwerpen in goede handen zijn bij mijn opvolgers. Het TRP-onderzoeksveld is sterk in belangrijkheid toegenomen en de groep Bindels-Hoenderop moet worden geprezen voor het feit dat zij in een dergelijk competitief onderzoeksveld een prominente plaats hebben veroverd. Samen met Peter Willems van de afdeling Biochemie bezetten zij een markante plaats in de Nijmeegse stamboom der zoutmannen (figuur 10).

MAATSCHAPPELIJKE RELEVANTIE EN VOLKSGEZONDHEID

De laatste jaren zien we in de wetenschappelijke literatuur en in de media een toenemende aandacht voor de calciumhuishouding en vitamine D. Veel van mijn leeftijdgenoten zijn opgevoed met levertraan, Joris Driepinter en voetballen op straat in de zon, hetgeen zorgde voor een stevig skelet. Recent bevolkingsonderzoek toont echter aan dat in Noord-Europese landen en de vs calciumarme diëten en vitamine D-tekorten bij kinderen, jongvolwassenen en vooral bij ouderen meer regel dan uitzondering zijn. Zo is bijvoorbeeld in een groots opgezet onderzoek in Oostenrijk vastgesteld dat van de aanbevolen 1000 mg calcium per dag over alle leeftijden gemiddeld maar 560 mg wordt ingenomen. Van de aanbevolen 5 µg vitamine D per dag wordt gemiddeld over alle leeftijden in de wintermaanden slechts de helft ingenomen. Voor 65-plussers zijn de aanbevolen hoeveelheden hoger en zijn de tekorten nog groter. De oorzaak moet gezocht worden in veranderingen in leefstijl, zoals meer consumptie van geprefabriceerd voedsel en weinig beweging in de zon. De overdreven campagne van de kankerbestrijding tegen de schadelijke effecten van zonlicht heeft hier onbedoeld ook aan bijgedragen.



Op basis van recent onderzoek schat het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu dat in 2025 ongeveer 1,2 miljoen ouderen in Nederland zullen lijden aan osteoporose. Deze voorspelling geeft aan onderzoek naar de calciumbalans een grote maatschappelijke relevantie.

Er zijn ook steeds meer aanwijzingen dat een te lage bloedspiegel van vitamine D niet alleen predisponeert voor osteoporose, maar ook voor verschillende andere chronische ziekten, waaronder kanker en auto-immuunziekten. Uit epidemiologisch onderzoek naar kankermortaliteit in de vs en in Europa komt een omgekeerde correlatie tevoorschijn tussen de blootstelling aan de hoeveelheid uv-b-zonlicht en het aantal sterfgevallen aan borst-, dikke darm-, prostaat-, maag-, pancreas- en urineblaaskanker. Anders gezegd: hoe meer zonlicht des te lager de kankersterftcijfers. Eenzelfde significante omgekeerde correlatie is gevonden tussen uv-b-zonlicht en een aantal auto-immuunziekten waaronder reumatische artritis, multiple sclerose en type 1 diabetes. Het wetenschappelijk debat rond vitamine D-tekort en de mogelijke rol in de pathogenese van chronische ziekten heeft onlangs ook het publieke domein bereikt, getuige de kop op de voorpagina van *NRC Handelsblad* van 20 augustus jongstleden: 'Kankerfonds overweegt zonnen te promoten'. Gesteund door deze recente publicaties kan ik u in mijn afscheidsrede verblijden met een plezierig en toch gezond advies: gaat u rustig in de milde zon zitten genieten van een glas rode wijn en een hartig hapje, het zal uw gezondheid niet schaden.

LOOPBANEN IN DE WETENSCHAP

De aanloop naar het millenniumjaar 2000 werd gekenmerkt door paniek en doemdenken, gevoed vanuit de ICT-wereld. Eenzelfde teneur is te vinden in twee rapporten die in het jaar 2000 verschenen over loopbanen in de wetenschap: het rapport van de commissie Van Vucht Tijssen en een rapport van de Adviesraad voor Wetenschaps- en Technologiebeleid. Het rapport Van Vucht Tijssen constateert twee leeftijdspieken in de personeelsopbouw van universiteiten: een in de leeftijdsgroep 25-29 jaar en een in de groep 50-59 jaar. Er zou fors geïnvesteerd moeten worden om de jongeren in dienst te houden voordat de ouderen de academie verlaten. Het rapport van de AWT voegt daaraan toe dat universiteiten maatregelen moeten treffen om de aantrekkingskracht van de universiteit op vrouwelijk talent te vergroten. Was dit doemdenken?

Het Rathenau instituut heeft onlangs een inventariserend onderzoek uitgebracht naar knelpunten in universitaire loopbanen. Feitelijke analyse van de leeftijdsopbouw van wetenschappelijk personeel aan universiteiten, inclusief de uMC's, leidt tot opmerkelijke conclusies. Er is in 2005 een vrij gelijkmatige personeelsopbouw in alle leeftijds-categorieën. Het aantal UD's is gelijk gebleven maar het aantal UHD's is licht gestegen en het aantal hoogleraren is sterk gegroeid. Het aantal promoties in de periode 1991-2005 steeg gestaag en het aantal vrouwen dat promoveert is sterk toegenomen van 18 tot 38 procent. De toename van het aantal promoties is te danken aan vrouwen. Tenslotte

blijkt niet dat de loopbaanmogelijkheden slecht zijn omdat gemiddeld dertig procent van de promovendi kan doorstromen binnen academia. Dit percentage ligt lager in de gezondheidswetenschappen omdat daar meer gepromoveerd wordt. We mogen uit deze gegevens concluderen dat universiteiten in staat zijn geweest de sombere voorspellingen van rond 2000 in positieve zin om te buigen. Echter, in de periode 1999-2005 is het percentage vrouwen onder nieuw benoemde hoogleraren slechts toegenomen van 7 naar 14 procent. Deze geringe toename zal snel moeten veranderen als we wat betreft het percentage vrouwelijke hoogleraren beter willen gaan scoren dan Botswana!

Het Rathenau-onderzoek en het rapport *Translationeel onderzoek in Nederland* van de Raad voor Gezondheidsonderzoek benoemen een aantal nieuwe knelpunten en doen vele aanbevelingen waarvan ik er enkele wil vermelden omdat ik die van harte ondersteun vanuit mijn ervaring als onderzoeksdirecteur van het uMC St Radboud:

- Ruimte voor nieuwe ideeën en jong talent. Starters in de wetenschap hebben vaak weinig ruimte om een eigen onderzoekslijn te ontwikkelen. De mogelijkheid om door te stromen naar hogere posities is vaak afhankelijk van het toevallig vrijkomen van een vacature op het juiste moment. Het voorgenomen stelsel van *principle investigators* in het uMC St Radboud biedt voor dit knelpunt wellicht een oplossing.
- Een helder stelsel van prestatiefinanciering waarin een loopbaansysteem is gebaseerd op individuele prestaties moet resulteren in afscheid nemen van onderzoekers die niet aan de criteria voldoen. Dit laatste is een slecht ontwikkeld instrument in academia.
- Voor het creëren van een betrouwbaar loopbaanperspectief voor talentvolle onderzoekers is uitbreiding van de eerste en tweede geldstroom nodig. Overheveling van de eerste naar de tweede geldstroom gaat ten koste van jonge onderzoekers omdat korting op de eerste geldstroom leidt tot ontslag op grond van een rechtspositie die ouderen beschermt. Meer vaste posities in de eerste geldstroom en meer persoonsgebonden tweedegeldstroomsubsidies zijn in het bijzonder nodig voor de categorie klinische onderzoekers voor het creëren van onderzoekstijd zodat het translationele onderzoek *from bench to bed* wordt versterkt.
- De infrastructuur ter ondersteuning van translationeel onderzoek in de uMC's vereist versterking en gerichte financiering, vooral voor het uitvoeren van fase I en fase II multicenter studies. Het Clinical Research Centre Nijmegen van het uMC St Radboud valt binnen deze aanbeveling en ik vraag voor de verdere ontwikkeling van dit initiatief bijzondere aandacht.

RANGLIJSTEN EN BORRELPRAAK

Bij de opening van het academisch jaar 2007-2008 is het weer raak! De ministers Van der Hoeven en Plasterk en de Utrechtse collegevoorzitter Van Rooy overschreeuwen elkaar: "Nederland moet af van de middelmaat". Voor minister Plasterk is de aanleiding

de positie van de Nederlandse universiteiten op de Shanghai-wereldranglijst. Misschien een zorgelijke situatie maar deze lijst is naast prestigieus ook omstreken vanwege het grote gewicht dat wordt toegekend aan het aantal Nobelprijzen per instelling. Als de minister niet kijkt naar de cijfers die er echt toe doen, profileert hij zich als columnist en niet als goed geïnformeerd bestuurder.

Ik zal u een paar cijfers geven die via gericht Googlen snel boven water zijn te krijgen en die meer zeggen over de verschillen tussen bijvoorbeeld Harvard en Yale, en twee Nederlandse universiteiten: Utrecht en Nijmegen.

- In vergelijking met Harvard en Yale leiden Utrecht en Nijmegen veel bachelor- en masterstudenten en relatief weinig promovendi op. De getallen zijn: 6.700 *undergraduates* en 12.000 *graduate and professional school students* aan Harvard, 5.300 *undergraduates* en 6.070 *graduate and professional school students* aan Yale. In Utrecht en Nijmegen studeren respectievelijk 28.000 en 17.000 bachelor- en masterstudenten, terwijl er ongeveer 1.600 en 800 promovendi aanwezig zijn. Het grote verschil in aantal promovendi verklaart voor een groot deel het verschil op de citatie-impactlijst, want onderzoek wordt voor het grootste deel uitgevoerd door promovendi. Impact = kwaliteit x massa!
- Het belangrijkste verschil tussen Harvard en Yale enerzijds en Utrecht en Nijmegen anderzijds is de financiële positie. Harvard en Yale hebben een jaarbudget van respectievelijk 3,0 en 1,7 miljard dollar aangevuld met zogenaamde *endowments*, een reserve opgebouwd uit giften van rijke alumni van respectievelijk 31 en 18 miljard dollar! De rente van deze reserves overstijgt het totale bedrag van Utrecht en Nijmegen, die voor 0,70 en 0,47 miljard euro hun programma moeten zien te realiseren.
- Het collegegeld vormt het laatste belangrijke verschil. Een jaar studie aan Harvard of Yale kost ongeveer 35.000 dollar. Vergelijk dat met de 1.600 euro collegegeld in Nederland en een verklaring voor de geringere motivatie van de Nederlandse student in vergelijking met de Harvard-student is snel gevonden!

Additionele informatie over de prestaties van Nederlandse universiteiten zijn te vinden in recente rapporten van de vsnu en KNAW. Het vsnu-jaarverslag 2006 vermeldt dat Nederland met 0,25 procent van de wereldbevolking 2,5 procent van de wetenschappelijke publicaties produceert met een gemiddelde citatie-impactscore die boven die van de Verenigde Staten ligt. Nederland besteedt slechts 1,8 procent van het BNP aan wetenschappelijk onderzoek tegen 2,8 procent in de vs.

Een opvallende trend is dat de groei van het aantal publicaties in de vs tussen 1996 en 2003 tot stilstand is gekomen, terwijl er in die periode veel extra geld is geïnvesteerd in onderzoek en er meer wetenschappers zijn aangesteld. Opmerkelijk is dat het aantal publicaties van Europese universiteiten in deze periode gemiddeld 2,8 procent per jaar is gestegen. Bovendien daalde voor de vs het aandeel in de categorie 10 procent meest

geciteerde publicaties van 56 naar 46 procent; voor de EU-15 steeg het aandeel daarentegen van 27 naar 32 procent. Deze getallen zijn te vinden in een rapport van de National Science Foundation van mei 2007. Ook de vele complimenten van externe internationale referenten voor de kwaliteit van het Nederlandse gezondheidsonderzoek, opgetekend in het recente KNAW-rapport *Gezondheidsonderzoek: het investeren waard*, kunnen de minister niet ontgaan zijn.

Mijn conclusie is dan ook dat de Nederlandse politieke leiders in wetenschapsland voor een dubbeltje op de eerste rij zitten. Zij moeten zich niet blindstaren op een omstreken citatie-impactranglijst als de gigantische verschillen in financiële positie en aantal op te leiden studenten niet in het oordeel worden betrokken. Talent volgt het geld! Cijfers en statistische gegevens zijn een geliefd onderwerp bij de opening van een academisch jaar en de daaropvolgende borrel, maar correcte weergave van de situatie vereist meer nuchterheid.

WOORDEN VAN DANK

Negenendertig jaar heb ik aan deze universiteit mogen werken en al die jaren heb ik veel plezier aan mijn werk beleefd en heb ik veel van mijn dromen kunnen realiseren. Ik dank daarvoor de diverse colleges en raden van bestuur van de Radboud universiteit en het UMC St Radboud die dit mogelijk hebben gemaakt. Twaalf jaar geleden besloot ik bestuurlijke verantwoordelijkheid op me te nemen als faculteitsbestuurslid onder de bezielende leiding van decaan professor Peter Vooijs. Peter, bedankt voor je vele wijze lessen. Als geen ander was jij in staat de koers van het schip te wijzigen en jouw strategisch talent en vasthoudendheid hebben mij vaak geïnspireerd. Tom Stoelinga, voormalig voorzitter van het college van bestuur, wil ik bedanken voor zijn Salomonsoordeel en zijn moedig besluit in 1997 om het researchgebouw te realiseren. Deze beslissing was van historisch belang voor het Nijmeegse *life science* onderzoek. Sinds vorig jaar heeft het UMC St Radboud een inspirerende leider in Emile Lohman en wordt de koers aangescherpt. Door het versterken van de positie van afdelingshoofden en door meer accent te leggen op de inhoudelijke taken moet het mogelijk zijn om ook de positie van het onderzoek te verbeteren.

Mijn promotor professor Jan Slegers heeft mij alle vrijheid geboden om mijn eigen weg te volgen en gestimuleerd om na mijn promotie in het buitenland ervaring op te doen. Beste Jan, bij mijn inaugurele rede kon jij niet aanwezig zijn maar vandaag kan ik je bedanken voor die vrijheid, wijsheid en vriendschap. Ook heb je kunnen zien dat het ondanks mijn wilde ideeën toch goed gekomen is. Professor Leo Monnens was vanaf het begin mijn inspirator om klinisch relevant onderzoek op te zetten. Beste Leo, ik heb mij vaak verwonderd maar vooral laten inspireren door je encyclopedische kennis, het enthousiasme en de gedrevenheid voor je patiëntjes en de kwaliteit van je onderzoek. Zonder jouw klinische inbreng was mijn onderzoekslijn waarschijnlijk onzichtbaar gebleven. Je hebt ook gezorgd voor een uitstekende opvolger als link naar de kliniek

in de persoon van professor Nine Knoers. Leo en Nine, heel veel dank voor deze vruchtbare samenwerking.

This afternoon professor Ernest Wright from Los Angeles presented an inspiring lecture at the mini symposium. Dear Ernie, I thank you not only for this contribution but, more importantly, for your inspiration and guidance when I worked under your supervision as a postdoc. You have had a distinct and profound impact on my scientific career. You also offered friendship and hospitality when I arrived in LA with my wife, two kids and four suitcases. All of that made our stay in LA unforgettable.

I also thank professor Heini Murer. As rector magnificus of the University of Zurich you will not have much free time in your calendar, which makes your presence here and your excellent lecture even more special. You have dominated the phosphate research field for more than thirty years and I have always admired you for your scientific achievements. Phosphate meets calcium in the bone and form a solid mineral. We have met in many places in the world and it was always inspiring.

Thanks also to my international colleagues who are present here today. Professors Meinrad Peterlik, Heidi Cross, Soren Nielsen, Ivana Valenti, Soraya Shirazi, Willy van Driessche: you make this day a real feast. In all our collaborations we managed to combine science, culture and pleasure. I have great memories of all those events and thank you for making science also socially very attractive.

Iedere onderzoeksgroep is totaal afhankelijk van de inzet en het talent van studenten, promovendi, analisten, secretaresses en stafleden. Het is een voorrecht om altijd omringd te zijn geweest door enthousiaste mensen met een goede mix van zeer uiteenlopende persoonlijkheden. Ik heb slechts enkelen kunnen noemen in mijn afscheidsrede, maar iedereen heeft bijgedragen aan het bouwwerk dat nu zo stevig staat. Voor velen was het een tijdelijk tussenstation op weg naar een mooie loopbaan elders. Veel plezier heb ik beleefd aan het groeiproces van startende promovendi. Het was altijd boeiend en spannend.

Een bijzonder woord van dank voor mijn opvolger professor René Bindels. Beste René, vanaf het begin in het Trigongebouw ben je onmisbaar geweest in het tot bloei brengen van onze Celfysiologiegroep. Taai en soepel noemde ik je in mijn inaugurele rede. Naast die enorme werklust en inzet blijkt je ook deze groep op een steeds hoger niveau te kunnen laten presteren. Met veel geduld en tact weet je alle nationaliteiten in je groep te integreren. Voor mijn afscheid heb je veel werk verzet. Dank voor het mooie minisymposium en de organisatie van het feest. Maar vooral dank voor je collegialiteit en vriendschap.

Dr. Peter Deen en Dr. Joost Hoenderop: zonder jullie ambitie en dwarse ideeën zou het erg saai zijn geweest. Steeds op het juiste moment kwamen jullie met verrassende resultaten waardoor er weer nieuwe subsidies konden worden aangeboord. Ik hoop dat jullie nog lang samen met René Bindels de groep aanvoeren.

Tijdens mijn bestuurlijke activiteiten heb ik met veel mensen in het UMC en de universiteit kennis gemaakt en samen gewerkt. Ik heb de complexiteit van beide organisaties leren kennen en ervaren dat er vele toegewijde en bevlogen werknemers op allerlei niveaus beide organisaties maken tot wat ze zijn. Aan een aantal collega's bewaar ik bijzondere herinneringen. Bob de Jonge: vanaf 1995 heb ik bijna wekelijks kunnen ervaren hoe jij met een onverwoestbaar goed humeur en aanstekelijk relativeringsvermogen als secretaris de verschillende besturen ondersteunde. Dank voor je collegialiteit. Professor Carl Figdor en professor Richard Grol: jullie beiden hebben een onderzoeks-imperium opgebouwd met grote internationale bekendheid. Toch wisten jullie naast het runnen van je eigen afdeling, die voornamelijk met externe middelen gefinancierd wordt, veel tijd te geven aan de ontwikkeling van respectievelijk het NCMLS en NCEBP. Jullie vasthoudendheid en visie heeft geresulteerd in een zeer goede beoordeling van beide onderzoekscholen door de VSNU en KNAW. Het waren geen gemakkelijke jaren maar het resultaat is geweldig. Veel dank voor jullie inzet en collegialiteit.

Onderzoek kost veel geld. Ik wil al mijn subsidiegevers (NWO, EU, Nierstichting Nederland) bedanken voor het vertrouwen dat zij hadden in onze onderzoeksplannen. De Nierstichting wil ik bovendien prijzen voor haar visie om ook fundamenteel onderzoek te bekostigen dat pas op lange termijn de zorg rond nierlijden verbetert.

Tot slot mijn privé-omstandigheden. Zonder een fijn gezin zou ik niet zo lekker in mijn vel zitten en met optimisme en plezier iedere dag naar mijn werk zijn gegaan. Menno en Tineke, Bastiaan en Marianne, Tamar en Dominik: jullie gaan je eigen weg en ik zie dat het goed is. Ik ben trots op jullie en ben dankbaar voor jullie liefde. De kleinkinderen Tycho, Djuna en Boaz zijn een nieuwe bron van verwondering. Op dit moment wordt er een wereldburger aan onze familiestamboom toegevoegd en mijn gedachten zijn bij Marianne. Olga, mijn lieve echtgenote! In 1965 leerde ik jou kennen in Utrecht en sindsdien ben ik een grote fan van jou. Over twee dagen is dat precies 42 jaar geleden en het lijkt mij gepast om je dan privé in het zonnetje te zetten. Mijn dank is groot voor je liefde, steun en altijd positief kritische houding.

Ik heb gezegd.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

1. History of Salt. <http://www.saltinstitute.org>.
2. Mark Kurlansky, 2003. *Salt, a world history*, Vintage Books, London.
3. Jürgens G, Graudal NA. 'Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglycerides'. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub2.
4. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman AD, 2006. 'Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study'. *Am. J. of Medicine* 119, 275.e7-e14.
5. Hooper L, Bartlett C, Smith GD, Ebrahim S, 2002. 'Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults'. *Brit. Medical J.* 325, 1-9.
6. Taubes G, 1998, 'The (political) Science of Salt'. *Science* 281, 898-907.
7. Hannan PJ, 2006. *Serendipity, Luck and Wisdom in Research*. IUniverse, Inc. New York.
8. Slegers JFG, 1966. *The secretion and reabsorption of salt and water in the sweat gland*. Proefschrift Radboud Universiteit Nijmegen.
9. Quinton PM, 1983. 'Chloride impermeability in cystic fibrosis'. *Nature* 301, 421-422.
10. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. 1989. 'Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA'. *Science*, 245, 1066-1073.
11. Ussing HH, Zerahn K, 1951. 'Active transport of sodium as a source of electric current in the short-circuited isolated frog skin'. *Acta Physiol. Scand.* 23, 110-127.
12. Diamond JM, Bossert WH, 1967. 'Standing-gradient osmotic flow. A mechanism for coupling of water and solute transport in epithelia'. *J.Gen.Physiol.* 50, 2061-2083.
13. van Hoek AN, Hom ML, Luthjens LH, de Jong MD, Dempster JA, van Os CH, 1991. 'Functional unit of 30-kilo Daltons for proximal tubule water channels as revealed by radiation inactivation'. *J. Biol. Chem.* 266, 16633-16636.
14. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. 1992. 'Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein'. *Science* 256, 385-387.
15. van den Ouweland AM, Dreesen JC, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, 1992. 'Mutations in the vasopressin type 2 receptor (AVPR2) associated with Nephrogenic Diabetes Insipidus'. *Nat. Genet.* 2, 99-102.
16. Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, Wieringa B, Monnens LAH, van Os CH, van Oost BA, 1994. 'Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine'. *Science* 264, 92-95.
17. Kamsteeg EJ, Bichet DG, Konings IB, Nivet H, Lonergan M, Arthus MF, van Os CH, Deen PM, 2003. 'Reversed polarized delivery of an aquaporin-2 mutant causes dominant Nephrogenic Diabetes Insipidus'. *J. Cell Biol.* 163, 1099-1109.
18. Ghijsen WEJM, van Os CH, 1979. 'Ca-stimulated ATPase in brush border and basolateral membranes of rat duodenum with high affinity sites for Ca ions'. *Nature* 279, 802-803.
19. Bindels RJM, Hartog A, Timmermans J, van Os CH, 1991. 'Active Ca-transport across rabbit connecting tubule cells in primary culture: stimulation by 1,25-Dihydroxy-vitamin D₃ and PTH'. *Am. J. Physiol.* 30, F799-F807.
20. Hoenderop JGJ, van der Kemp AWCM, Hartog A, van de Graaf STJ, van Os CH, Willems PHGM, Bindels RJM, 1999. 'Molecular identification of a Ca-influx channel in 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-responsive epithelia'. *J. Biol. Chem.* 274, 8375-8378.
21. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D, 1997 'The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway'. *Nature*, 389, 816-824.
22. Ashcroft FM, 2000. *Ion Channels and Disease*. Academic Press, London.
23. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG, 2005. The β -glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*, 310, 490-493.
24. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al. 2003. 'Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians'. *Eur. J. Clin. Invest.* 33,323-331.
25. Zittermann A. 2003. 'Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?' *Brit. J. Nutrition* 89, 552-572.
26. Peterlik M, Cross HS, 2005. 'Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases'. *Eur. J. Clin. Invest.* 35, 290-304.
27. Grant WB, 2002. 'An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation'. *Cancer* 94, 1867-1875.
28. Peterlik M, Cross HS, 2006. 'Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and other chronic diseases'. *Anticancer Res.* 26, 2581-2588.
29. Van Vucht Tijssen BE, *Talent voor de toekomst, Toekomst voor talent*. Ministerie van OCW, juni 2000.
30. Adviesraad voor Wetenschaps- en Technologiebeleid: *Halflachtige wetenschap, onderbenutting van vrouwelijk potentieel als existentieel probleem voor academia*. Januari 2000.
31. Rathenau instituut Inventariserend onderzoek: *Knelpunten in universitaire loopbanen*, Den Haag 2007.
32. Raad voor Gezondheidsonderzoek: *Translatieel onderzoek in Nederland, van kennis naar kliniek*. Den Haag, 2007.
33. Toespraak minister Plasterk bij opening academisch jaar, Universiteit Utrecht, 2007 www.minocw.nl/toespraken/633/index.html.
34. National Science Foundation: *Changing U.S. Output of Scientific Articles: 1988-2003*. special report, May 2007.
35. KNAW, Raad voor de Medische Wetenschappen: *Gezondheidsonderzoek: het investeren waard*. Amsterdam, 2007.

