

Systemgeneeskunde is een must

'Alle stappen van molecuul, via orgaan en de complete mens tot een hele populatie zijn een must voor een goed begrip van de geneeskunde.' Met die stellige overtuiging opende de Nijmeegse decaan en hoogleraar farmacologie professor Paul Smits het werkbezoek. 'Op zichzelf worden al die verschillende stappen in het onderzoek wel gemaakt, maar het ontbreekt nog vaak aan de integratie. Dát is wat de systeemgeneeskunde aan de geneeskunde kan toevoegen: integratie van de kennis op verschillende niveaus tot één model, waardoor ziekten als kanker in de toekomst hooguit nog een chronische aandoening zullen zijn. De inleiders op deze bijeenkomst zijn stuk voor stuk voorlopers in dat veld van geïntegreerde biologische en medische kennis.'

Sinds 2010 organiseert de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, NFU, werkbezoeken voor het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Daarmee wil de NFU bijdragen aan de kennis en het begrip dat nodig is om in het beleid te kunnen omgaan met de actuele maatschappelijke opgaven. Dit is een verslag van de zesde bijeenkomst op 27 september 2013 in Utrecht, met als thema Systeembioïologie.

Efficiënter gezonder, en beter

Professor Hans Westerhoff, hoogleraar systeembioïologie, Universiteit van Amsterdam en Vrije Universiteit, Amsterdam

Geneeskunde stakt

Wie zou er nog in het nieuwste vliegtuig durven stappen als dat niet vooraf uit en te na zou zijn getest met computersimulaties? Niemand! Waarom vertrouwen we een arts of een fabrikant van geneesmiddelen dan wel als we met een klacht in de spreekkamer komen, zónder dat die met goede modelstudies kan schermen? Moeten die niet eerst alle beschikbare kennis over een gezond en een ziek lichaam in één computermodel integreren? Een van de redenen waarom die vergelijking niet opgaat schuilt in de complexiteit van ons lichaam. Het lichaam is in vergelijking met dat vliegtuig domweg te complex voor een relatief eenvoudige simulatie.

Niet dat er tot nu toe niet is geprobeerd om dat complexe systeem tot in de puntjes te begrijpen. Zo is het budget voor Amerikaans kankeronderzoek tussen 1975 en nu met ruim 2.000% verhoogd. In diezelfde periode is de sterfte door kanker echter met 'slechts' 15% afgenomen. En die daling is dan ook nog eens voor het grootste deel te danken aan een afname van het aantal rokers, niet door de toegenomen inspanning van het onderzoek.

Te weinig en te dure geneesmiddelen

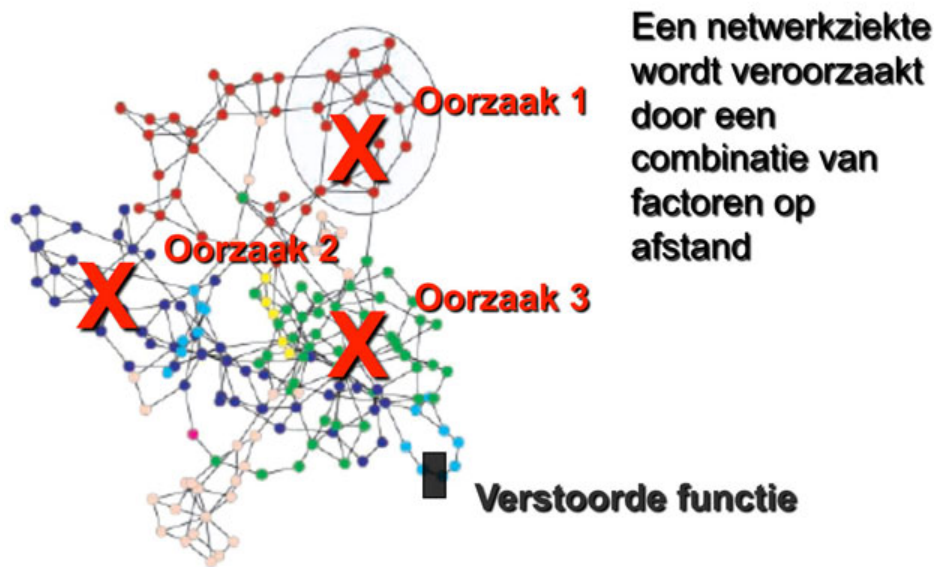
Er bestaan enkele duidelijke problemen bij het bestrijden van ziekten. Zo heeft een individuele patiënt slechts in 30 % van de gevallen baat bij het hem eerst verstrekte geneesmiddel. Die andere 70% gaat met een bij hem niet-werkend middel naar huis en meldt zich na verloop van tijd waarschijnlijk opnieuw bij de arts voor een volgende kans van 30%; als de ziekte in de tussentijd niet vanzelf is opgelost, zoals in gelukkig de meeste gevallen gebeurt. Al met al is er dus vertraging in de therapie, verhoogde ziektelast en meer dan drie keer zoveel kosten als in het geval dat een middel in één keer zou werken.

De verschillen tussen individuele patiënten hebben ook tot gevolg dat veel potentieel nuttige middelen niet worden geregistreerd omdat de effectiviteit voor de gehele populatie niet hoog genoeg is, of omdat de toxiciteit voor een kleine, niet vooraf te herkennen groep, te hoog is. Daardoor zijn ook zijn de kosten van de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de farmaceutische industrie – en daarmee voor de maatschappij – onnodig hoog. En dit terwijl de effectiviteit en de veiligheid voor een geselecteerde groep wel degelijk goed zou kunnen zijn.

Netwerken

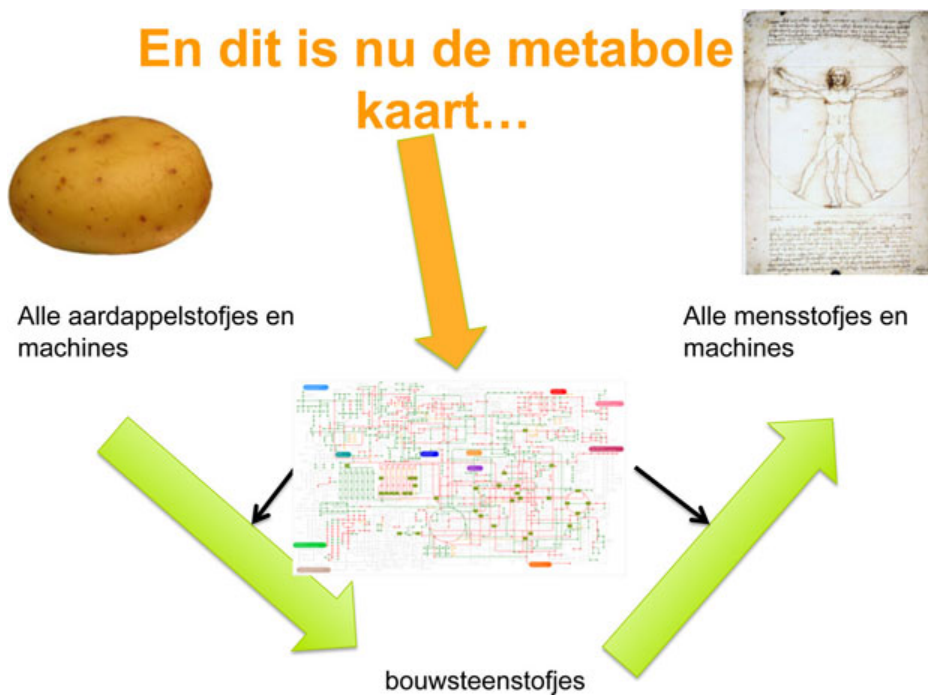
De reden dat goede geneesmiddelen niet per se bij iedereen werken is dat de meeste ziektes multifactorieel zijn, met andere woorden: het zijn netwerkziekten. Die netwerken verschillen per individu. Een oud paradigma in de pathologie stelt dat een ziekte wordt veroorzaakt door één zieke stof of factor, die vervolgens ergens in het lichaam een verstoorde functie veroorzaakt. De modernere netwerkbenadering gaat ervan uit dat er op verschillende plaatsen in een netwerk factoren kunnen haperen, waardoor uiteindelijk één en dezelfde functie verstoord kan raken. Aan die ene verstoorde functie kunnen bij verschillende patiënten dus geheel verschillende oorzaken ten grondslag liggen. Iedere patiënt heeft dan ook zijn eigen (combinatie van) geneesmiddelen nodig. Om therapie dus beter en gericht te maken zul je die

ingewikkelde netwerken moeten begrijpen.



Netwerk te ingewikkeld?

Een bekend voorbeeld van een netwerk is het metabole netwerk. Op basis van informatie in het DNA wordt een eiwit (enzym) gemaakt dat stof A omzet in stof B, die vervolgens door een volgend enzym wordt omgezet in stof C en zo verder. Op basis van de informatie in het genoom kun je zo een hele kaart maken van alle enzymen en omzettingen van de ene in de andere stof; anders gezegd: van een aardappel of een sperzieboon tot een werkende spier en een hersencel. Zo'n metabole kaart is in het voorjaar van 2013 daadwerkelijk gepubliceerd. Het netwerk blijkt dus weliswaar ingewikkeld, maar niet té ingewikkeld.



Ieder zijn eigen netwerk

De individuele verschillen tussen mensen op het gebied van gezondheid, ziekte en genezing, al dan niet met behulp van medicijnen, komen voort uit de verschillen in het netwerk. Verschillen in het DNA door mutaties of door een verschillende erfelijke achtergrond bepalen de kwaliteit en de kwantiteit van de interacties tussen de verschillende enzymen. Als er op cruciale plaatsen in het netwerk enzymen worden geblokkeerd of gestimuleerd kan dat betekenen dat de één bijvoorbeeld sneller is op de 100 meter sprint en de ander beter kan schaken, of dat bij de één medicijn A niet aanslaat, maar medicijn B wel.

Nog veel ontbrekende informatie

De metabole kaart is nog maar het begin van het begrip van een netwerk. Het is alsof je wel een wegenkaart hebt, maar geen informatie over stoplichten, maximum snelheden of wegwerkzaamheden: De metabole kaart is er slechts één uit een samenstel van meerdere kaarten. Ook de signaaloverdracht, in de vorm van hormonen of zenuwprikkels, vormt een kaart die weer interacties heeft met de metabole kaart en ook samen met die metabole kaart ziektes en gezondheid verklaart, net als de genexpressiekaart. Uiteindelijk moet er een bijna holistische, meerdimensionale verzameling van verschillende kaarten bestaan.

Netwerk in de praktijk: diëten

Kennis over netwerken kan consequenties hebben voor geneesmiddelen, maar ook voor voeding. Een voorbeeld daarvan kennen we al uit de praktijk van de hiepriek. Door te meten of een baby PKU heeft (ophoping van het aminozuur phenylalanine en het giftige afvalproduct daarvan) kun je concluderen of het dieet moet worden aangepast: een mininetwerk avant la lettre. Uitgebreide informatie over de netwerken kan nog veel meer van dit soort bruikbare informatie over het beste dieet opleveren.

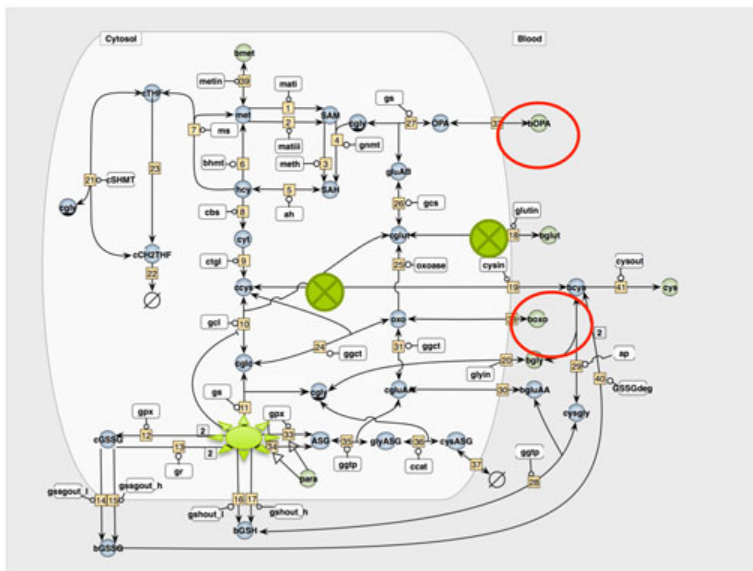
Netwerk in de praktijk: ontgiftiging

Kennis over het metabole netwerk kan ook informatie leveren over bijvoorbeeld het onschadelijk maken van medicijnen door het lichaam. De stof glutathion verwijderd in de lever ongewenste stoffen uit het lichaam. Door naar een deel van de metabole kaart te kijken kun je zien in hoeverre mensen verschillen in hun activiteit van glutathion. Zo kunnen we, door een paar aantal cruciale knooppunten uit het metabole netwerk in de lever in kaart te brengen en in bloed een aantal componenten te meten, nu al gaan voorspellen of iemand snel of juist traag geneesmiddelen afbreekt.

Netwerk in de praktijk: achilleshielen

Het in kaart brengen van het netwerk kan ook helpen om de achilleshiel van een ziekteverwekker te vinden. Door het netwerk van een eencellige trypanosoom te vergelijken met het netwerk van een rode bloedcel, kun je de plekken in het netwerk ontdekken waar je de parasiet kunt raken zonder de rode bloedcel te schaden.

Geneesmiddelen giftigheid in de gaten houden (Suzanne Geenen)



Netwerk in de praktijk: Innovaties in de gezondheidszorg

Wanneer meer informatie uit het genoom via ICT en 'dynamische metabole kaarten' wordt gekoppeld aan de kennis uit de geneeskunde kan de zorg uiteindelijk efficiënter en beter worden. Bovendien kan het ook duidelijker worden hoe we gezond blijven. In plaats van alleen te denken in termen van (dure) medicijnen kunnen we meer gebruik maken van individuele diëten om mensen gezond te houden of beter te maken. Het denken in netwerken zal de gezondheidszorg dus goedkoper maken.

Ook onderzoeker moet netwerken

Het denken in geïntegreerde netwerken vereist van de betrokken onderzoekers ook dat zij meer moeten netwerken. Dat is nog enigszins in strijd met de heersende gedachte dat onderzoekers zouden moeten concurreren op het gebied van publicaties. Bovendien vereist het netwerken ook samenwerking tussen verschillende werelden: die van de medici, de wiskundigen en ook de ICT.

Mitochondria in gezondheid en ziekte

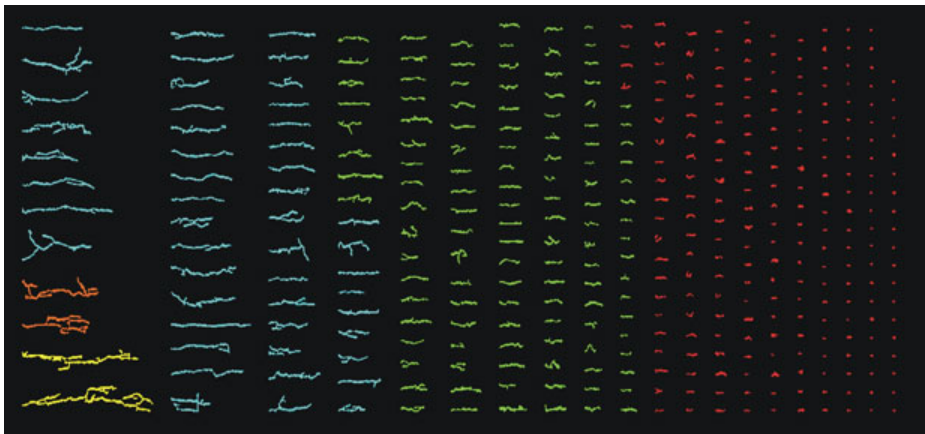
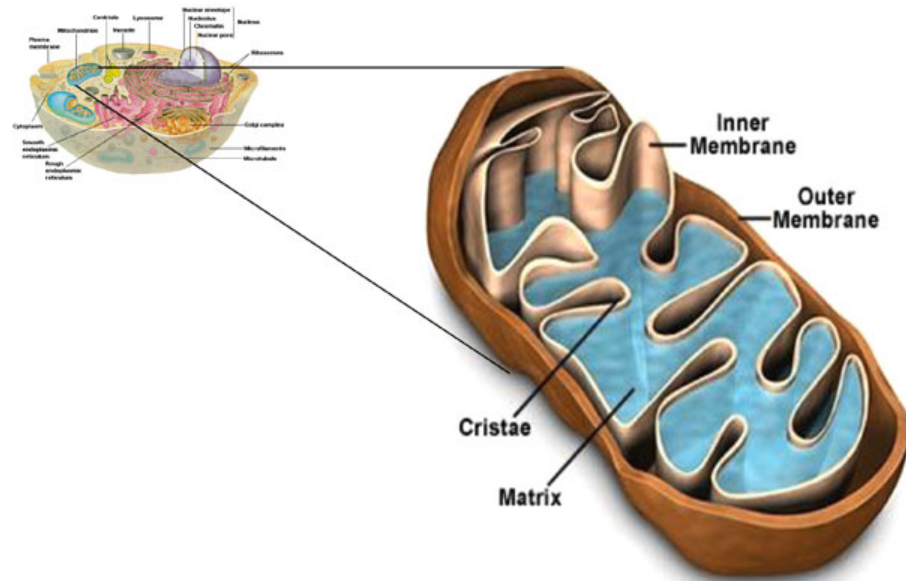
Professor Jan Smeitink, hoogleraar mitochondriële geneeskunde, Radboud Universiteit Nijmegen

Energiecentrales van de cel

Mitochondria zijn de generatoren van de cel. In iedere cel, behalve de rode bloedcellen, zitten mitochondria. Het zijn de celonderdelen waar brandstof uit het bloed – en dus uit de voeding – wordt omgezet in voor het lichaam bruikbare energie.

Mitochondria komen voor in vele soorten en maten. van groot tot klein. vertakt tot eenvoudig. van talrijk tot schaars. Die kwantiteit en

kwaliteit van mitochondria kun je uitdrukken in een zogenoemd mitogram. Vergelijkbaar met een chromosomenkaart kan een kaart worden gemaakt met de verschillende mitochondria. Op basis van zo'n kaart is in sommige gevallen zelfs het verschil te herkennen tussen gezonde en zieke cellen.



ATP als energiedrager

De energie in de cellen wordt geproduceerd in de vorm van de stof adenosinetriphosfaat, kortweg ATP. Die stof wordt geproduceerd door een aantal enzymcomplexen in de binnenste van de twee membranen die een mitochondrion omsluit.

Binnen een complex systeem als een mitochondrion kan van alles mis gaan. Dat kan leiden tot een mitochondriële ziekte. Zo'n ziekte kan in de praktijk bijvoorbeeld betekenen dat een kind dat zich in eerste instantie schijnbaar normaal ontwikkelt op een gegeven moment moeilijk gaat praten, lopen en denken. Dat proces kan razendsnel verlopen. Door een aangeboren defect in één van de enzymcomplexen binnen een mitochondrion kan een kind binnen een paar weken komen te overlijden.

Veel betrokken genen

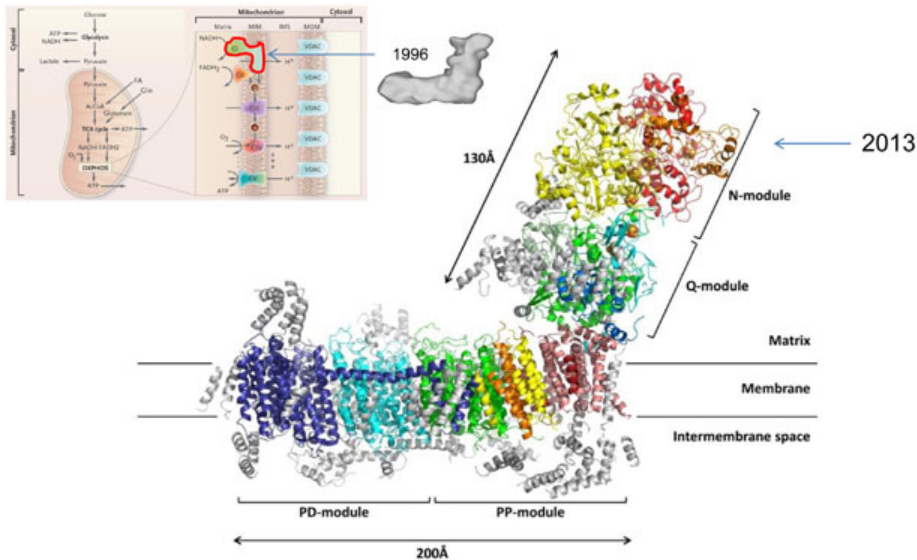
Bij het bouwen en laten functioneren van de mitochondriën zijn ongeveer 1.500 verschillende genen – dat wil zeggen: 10% van het complete humane genoom! – betrokken. Er zijn nu ongeveer 250 genen bekend waarbinnen een defect aanleiding kan geven tot een mitochondriële ziekte. Op zichzelf zijn alle individuele mitochondriële aandoeningen uiterst zeldzaam. Toch hebben al deze ziekten opgeteld een prevalentie van 1 op iedere 4.000 mensen, wat neerkomt op 1,75 miljoen patiënten wereldwijd.

Door de verschillende genen en de verschillende mogelijke defecten in kaart te brengen is al de nodige informatie verkregen over mitochondriële ziekten en hun natuurlijke beloop. Zo zijn er mutaties bekend die aanleiding geven tot slechts één aangedaan orgaan, waar andere defecten meerdere organen laten falen. Ook is er veel fundamentele kennis verzameld over het DNA in de mitochondria zelf en over het bouwplan van de energiecentrales in het DNA in de celkern.

De indexpatiënt

Zoals zo vaak begint een expertisecentrum met één bijzondere patiënt en een arts die daardoor wordt geraakt. Dertig jaar terug werd in Nijmegen een meisje behandeld dat een fout had in de 'vierde enzymatische stap' binnen haar mitochondria, die nodig is om ATP te produceren. Op het niveau van het eiwit was dan ook zichtbaar dat een 'halffabricaat' van ATP ter hoogte van de vierde stap ophoopte terwijl het eindproduct ATP niet (voldoende) werd gevormd. Dit meisje leerde de Nijmeegse onderzoekers hoe het ingewikkelde eiwit 'complex-IV'

uit de ATP-productie in elkaar behoort te zitten. Bovendien zorgde zij voor de start van een onderzoeksgroep die dertig jaar later uit honderd mensen bestaat. Inmiddels zijn op steeds meer plekken potentiële fouten in de eiwitten bekend. Ook het grootste en meest onbegrepen eiwitcomplex, complex I, is nu goeddeels in Nijmegen ontrafeld.



Central sub-units are shown in color, accessory subunits in grey. Subunit ND5 with the long helix connecting the PD- and the PP-module is shown in dark blue.

Systemgeneeskunde in één celonderdeel

Het onderzoek aan mitochondriële ziekten is bij uitstek systeembioologisch van aard. Verschillende wetenschappelijk disciplines, met interesses van moleculair en mens tot wiskunde, ontrafelen een complex biologisch systeem met als doel om biomarkers te vinden die iets kunnen vertellen over de diagnose van de ziekte. Uiteindelijk moeten ook mogelijke therapieën worden gevonden.

Een van de handvatten die uit dit onderzoek zijn gekomen, betreft de vorming van reactieve zuurstofatomen in de mitochondria. Bij dat probleem is ook een molecuul gezocht dat die overmatige vorming van schadelijke zuurstofatomen kan remmen. In een experimentele opzet blijkt deze stof daadwerkelijk in staat om de functie van de mitochondria te herstellen.

Spin-off

De stappen die nodig zijn om van het identificeren van een molecuul, via de grootschalige synthese van een farmaceutisch actieve stof en dierexperimentele studies, te komen tot onderzoek in de setting van een ziekenhuis, worden bij voorkeur niet in een academisch ziekenhuis gezet. In Nijmegen is daarom de academische spin-off Khondrion opgezet: een bedrijf dat zich toelegt op het onderzoeken van inmiddels 250 verschillende stoffen die potentieel interessant zijn in de behandeling van mitochondriële ziekten.

Andere ziektes

De kennis over mitochondriële ziekten is niet alleen van belang voor de patiënten zelf. Het levert ook inzicht in biologische processen die een rol spelen in ziekten als ALS, AIDS, of de ziekten van Huntington, Parkinson of Alzheimer. Met het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen heeft Nederland een centrum dat een internationale hoofdrol speelt in deze groep ziekten. Door deze rol kan Nederland ook een leidende rol spelen in veel andere, meer prevalentie aandoeningen.

Systemgeneeskunde en ernstige astma

Professor Peter Sterk, hoogleraar pathofysiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Veel (vormen van) astma

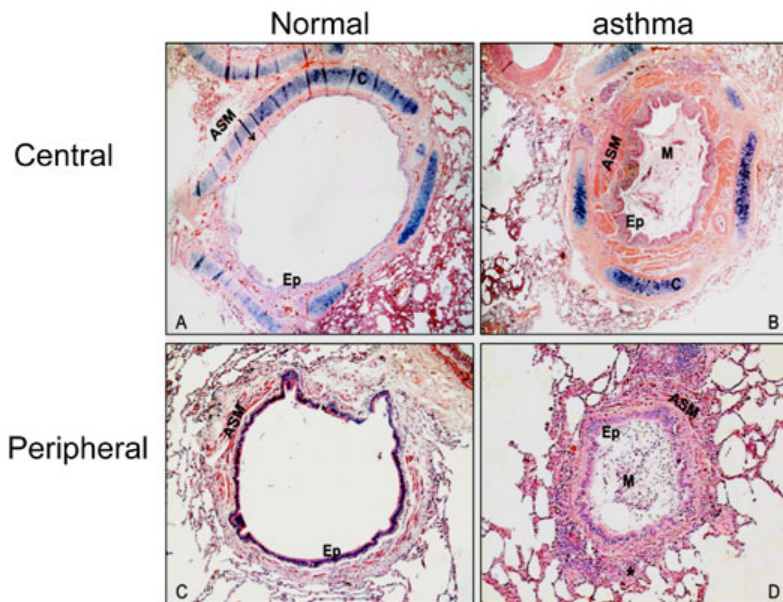
Wereldwijd lijden 300 tot 500 miljoen mensen aan astma. Binnen de problematische vormen van astma bestaan klinisch gezien enorm veel verschillende typen. Van astma als 'co-morbiditeit' bij een andere chronische aandoening, via een astma die veel zogenoemde exacerbaties vertoont (tijdelijke verslechtingen) tot astma die slecht reageert op ontstekingsremmers of luchtwegverwijders.

De uitingen van astma verschillen niet alleen klinisch. Ook op cellulair niveau bestaan er vermoedelijk veel verschillende vormen van deze complexe ziekte. Door middel van onderzoek met monoklonale antilichamen (stoffen die heel specifiek één stof kunnen blokkeren) is bijvoorbeeld ontdekt dat verschillende ontstekingsfactoren een rol spelen. Het blokkeren van één van die stoffen, Interleukine 5 (IL-5) heeft evenwel geen significant effect op het beloop van de ziekte, net zo min als het blokkeren van IL-13. De reden: de ziekte is té complex en het ziektebeeld té heterogeen voor het simpelweg blokkeren van één van de schakels; dat wil zeggen als je deze middelen 'zonder aanzien des persoons' aan willekeurige astmapatiënten geeft. Het ontrafelen van de complexiteit van astma zou er evenwel toe kunnen leiden dat er patiëntengroepen in beeld komen die wel degelijk baat hebben bij het blokkeren van specifieke ontstekingsroutes.

Het geheim van leven

Halverwege de vorige eeuw probeerde de Oostenrijkse natuurkundige Erwin Schrödinger een definitie te geven van 'leven'. Zijn essay 'What is life?' (Dublin, 1944) is tot op de dag van vandaag een goed handvat om de complexiteit van biologische systemen te begrijpen. Schrödinger beschreef levende organismen niet alleen als zelf-organiserende, open systemen waar energie en bouwstoffen ingaan en afvalstoffen er weer uit, maar bovenal als niet-lineaire systemen. Bij een bepaalde input is de output niet zomaar te voorspellen. Bovendien is er altijd fluctuatie in een biologisch systeem. Er is dus geen 'homeostase', maar eerder sprake van fluctuerende homeokinese. Leven is een deterministische chaos.

Asthma: complex pathobiology



Mauad, Bel, Sterk. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:997-1009

Ook astma is chaos

Net als het leven zelf is ook astma niet te omschrijven met één of enkele simpele klinische parameters. Een eigenschap als longfunctie is op zijn best één van de verschillende karakteristieken. Eén blik op de doorsnede van een grote of kleine luchtweg van een gezond persoon of een astmapatiënt laat al zien dat hier veel meer aan de hand is dan een enkelvoudig probleem met de luchtwegen.

U-BIOPRED

Binnen het Europese Innovative Medicines Initiative, IMI loopt het project U-BIOPRED: unbiased biomarkers for the prediction of respiratory disease outcomes. Eén van de doelen van het project is om op verschillende niveaus de karakteristieken van astma te beschrijven. Dat loopt van de beschrijving van de genen in het DNA en de epigenetische modulatie daarvan, via de beschrijving van RNA en eiwitten (de zogenaamde transcriptomics en proteomics), de beschrijving van alle microben en andere micro-organismen die wij gewenst dan wel ongewenst bij ons dragen (het microbioom), en afweer- en ontstekingsfactoren tot uiteindelijk de beschrijving van longfunctie en symptomen en de kwaliteit van leven van astmapatiënten.

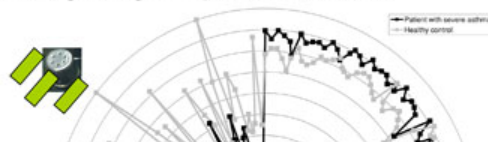
De verschillende profielen van astmapatiënten die uit deze analyse komen zullen gebaseerd zijn op het combineren van meerdere van dit soort 'vingerafdrukken' van een patiënt. De karakteristieken op de verschillende niveaus laten zich daarmee combineren tot een complete 'handafdruk' van verschillende biomarkers en klinische karakteristieken die in gezamenlijkheid iets moeten zeggen over het subtype van de ziekte en het verwachte beloop, en ook over de klinische effectiviteit van verschillende therapieën. Bovendien moeten uit deze analyses nieuwe doelen voor betere medicijnen naar boven komen.

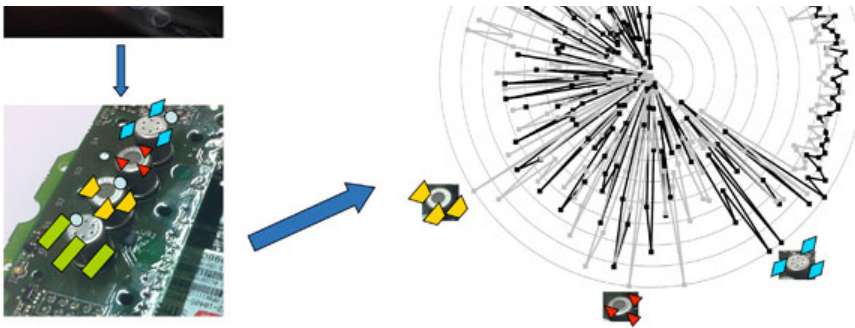
Wanneer uit deze analyse 300 tot 500 miljoen individuele patiënttypen en bijbehorende therapieën zouden komen, zou de effectieve bestrijding van astma onbetaalbaar worden. Gelukkig laten de verschillende subtypen patiënten zich clusteren in hoofdgroepen met een bijbehorende 'grote gemene deler' in de uiting van het type astma.

Exhaled metabolomics: eNose platform



Breath profile originating from platform of eNoses





Elektronische neus

Eén van de nieuwere en aantrekkelijke manieren om verschillende typen astmapatiënten in te delen is op basis van de stoffen in de uitademingslucht. In een goede teug uitademingslucht zijn potentieel 3.000 verschillende stoffen te detecteren. En het gaat nog relatief makkelijk ook. Deze vluchtige organische componenten zijn met - in medische termen - spotgoedkope technologie, real time te meten. Samen met het instituut MESA+ van de Technische Universiteit in Twente en met Phillips worden nu sensoren ontwikkeld die een handvol specifieke vluchtige stoffen kunnen meten. Een serie van dat soort sensoren zouden gecombineerd kunnen worden in een zogenoemde elektronische neus, die de belangrijkste onderscheidende vluchtige stoffen in de uitademingslucht van mensen kan scannen. Op experimentele schaal blijkt dat bestaande elektronische neuzen heel goed in staat zijn om te voorspellen of een astmapatiënt zal gaan reageren op een ontstekingsremmer; zelfs al beter dan andere beschikbare parameters. De uitdaging is nu om op basis van het uitademingsprofiel te voorspellen of astmapatiënten misschien ook zullen reageren op één van de antilichamen tegen ontstekingsfactoren; dat zijn immers stoffen waarvan bekend is dat ze maar bij een heel beperkt deel van de patiënten zin hebben.

Systeembenadering naar de spreekkamer

Door deze ontwikkelingen begint de systeembenadering van de geneeskunde steeds beter binnen bereik te komen. Daarvoor moet een combinatie worden gemaakt van een moleculaire, cellulaire, functionele en ook een klinische beoordeling van en door de patiënt. Mede door eenvoudige technologie, zoals een goedkope elektronische neus, wordt deze geïntegreerde benadering ook binnen bereik van de spreekkamer van de arts gebracht.

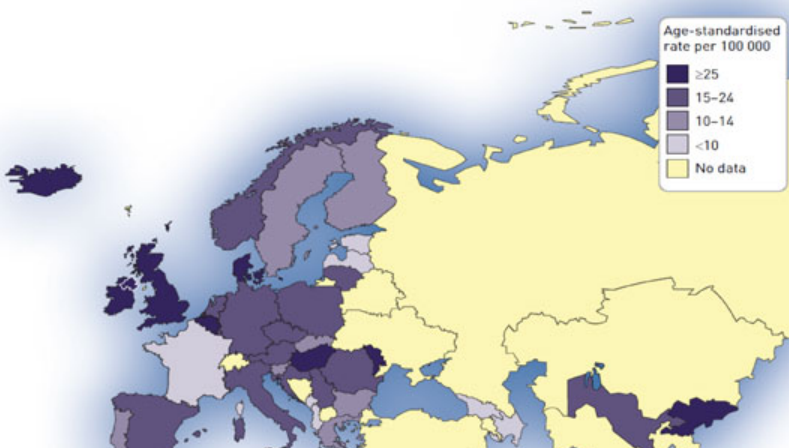
Fenotypering van COPD

Professor Miel Wouters, hoogleraar longziekten aan het Expertisecentrum voor chronisch orgaanfalen, CIRO+ en het Maastrichts Universitair Medisch Centrum

Chronisch en divers

De Chronische Obstructieve Longziekte COPD is even veelvoorkomend als divers van aard. In verschillende Europese landen kent COPD een prevalentie van 5 tot zelfs 15%, met in sommige landen meer dan 200 ziekenhuisopnames per 100.000 inwoners per jaar. De mortaliteit, zoals beschreven in het European Lung White Book 2013, varieert van minder dan 10 tot in sommige landen meer dan 25 per 100.000 inwoners per jaar.

Burden of COPD: mortality



Tegelijk is COPD ook heel heterogeen van aard. In de long zelf wordt de ziekte gekarakteriseerd door beperking van de luchtstroom vanwege ontsteking of infectie van de luchtwegen, enige mate van emfyseem of zelfs door systemische ontstekingen, dus ook elders in het lichaam. De patiënt zal dit op verschillende niveaus merken, waaronder uiteraard enige beperking van de inspanningscapaciteit. COPD kan worden beïnvloed door voeding, de mate van lichamelijke activiteit, veroudering en gebruik van medicatie of andere omgevingsfactoren.

Patient stratification: COPD as clinical syndrome



COPD en COPD is twee

Tot nu toe wordt COPD doorgaans ingedeeld op basis van de ernst van de symptomen, de zogenoemde GOLD-classes. Er is evenwel behoefte aan een zinvoller indeling van COPD, op basis van kenmerken die ook iets zeggen over de prognose of de al dan niet zinvolle vormen van therapie.

Eén van de manieren om COPD-patiënten in te delen is op basis van hun exacerbaties, dus hun plotselinge en tijdelijke toename van de ernst van de klachten. Uit internationaal onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat de meeste mensen (71%) die in twee opeenvolgende jaren twee of meer exacerbaties per jaar doormaken ook in het derde jaar veel exacerbaties zullen ondervinden. Omgekeerd geldt ook dat geen exacerbaties in de eerste twee jaren een goede voorspeller zijn voor een probleemloos verloop in een volgend jaar. Op een zelfde manier is het aantal ontstekingsfactoren in het bloed een goede voorspeller voor het aantal ontstekingsfactoren en de ernst van de COPD in het daarop volgende jaar.

Ook een registratie van het aantal bijkomende ziekten (comorbiditeiten) lijkt een zinvolle manier om de ernst van COPD te classificeren. Daarbinnen zijn bovendien verschillende clusters te onderscheiden: van cardiovasculaire comorbiditeit tot psychologische problematiek.

Stijgende kosten

De noodzaak om COPD op een betere manier te bestrijden ligt ook in de kosten. Op dit moment bedragen de kosten voor bestrijding van COPD al een half miljard per jaar. Zonder innoverend beleid zullen deze kosten in de komende twintig jaar met een factor drie toenemen.

Subgroepen

Niet als bij andere chronische ziekten is er voor COPD een noodzaak om patiënten in betekenisvolle subgroepen in te delen. Alleen op die manier kan een optimale therapie, of liever nog: optimale preventie van klachten worden bereikt. De systeemgeneeskunde kan daarvoor de basis leveren. Onder een sociaal netwerk van patiënten met hun specifieke leefstijl en subjectieve klachten ligt uiteindelijk een biologisch netwerk van onder andere ontstekingsfactoren, verouderingseffecten, metabole veranderingen en immunologische karakteristieken.

Bij het Expertisecentrum voor Chronisch Orgaanfalen, CIRO+ wordt getracht een geïntegreerd kennisstelsel op te zetten, dat samenhang kan ontdekken in de enorme brei van klinische data die bij chronische ziekten als COPD worden verzameld. Daartoe worden die chronische ziekten vanuit een ander uitgangspunt benaderd: niet een hypothese op basis van een klassieke indeling van ziekten (fenotypen) is het uitgangspunt, maar de wil om nieuwe, meer betekenisvolle fenotypen te identificeren is de basis. Uiteindelijk zullen er ook specifieke therapieën moeten worden gevonden bij die nieuwe specifieke typen van COPD-patiënten. Die therapieën zijn er nog niet, of op zijn best in

therapieën moeten worden gevolgd bij de meest specifieke typen van COVID-19-patiënten die therapieën zijn en nog niet op zijn best in zeer beperkte mate.

Nieuwe data-analyse

Professor Koos Zwinderman, hoogleraar biostatistiek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Complexe systemen, complexe statistiek

In de systeemgeneeskunde wordt gewerkt met geïntegreerde, en daarmee complexe netwerken van biologische parameters. Wat dit voor consequenties heeft kan worden geïllustreerd aan de hand van 'Compare', een onderzoek naar het syndroom van Marfan.

Het Syndroom van Marfan is een bindweefselafwijking die voorkomt bij 1 op de 5.000 mensen. De basis ligt in een afwijking in het FBN1-gen. De afwijkingen treffen vooral hart en bloedvaten, ogen en skelet. Een groot risico voor deze mensen betreft aneurysma in de aorta. Beroemde patiënten zijn de Amerikaans acteur Vincent Schiavelli (onder andere One flew over the cuckoo's nest), AVRO kunstcriticus Pierre Janssen of, voor de jongere generaties, de zanger/gitarist Bradford Cox uit de band Deerhunter.;

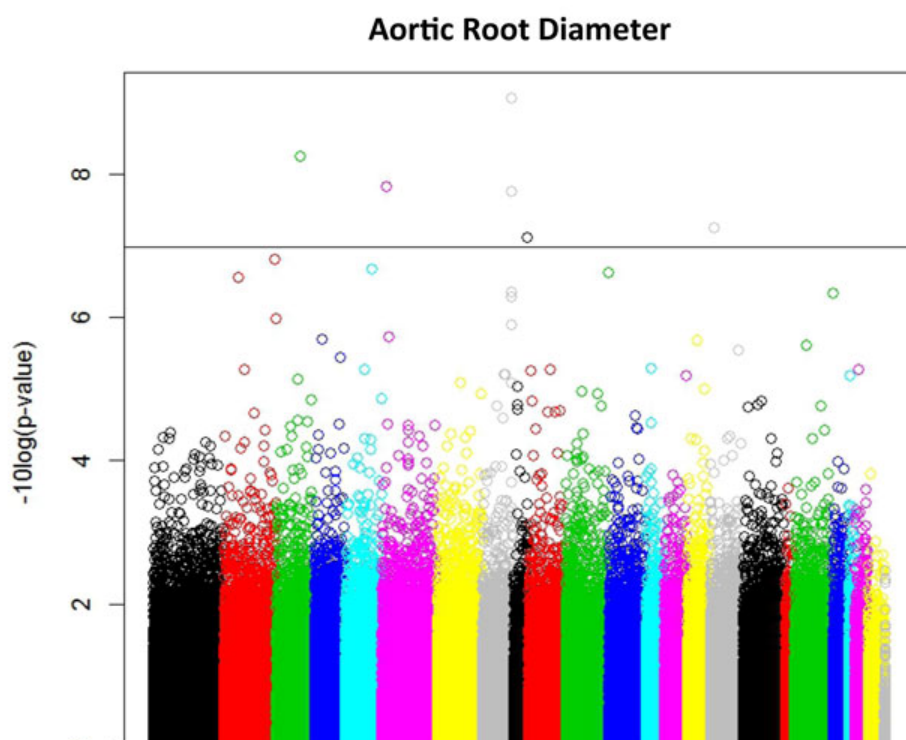
Een belangrijk probleem bij de behandeling van de mensen met het syndroom van Marfan is dat er nauwelijks bruikbare biomarkers bestaan die een goede indicatie geven van het beloop van de ziekte. Daarom is in vijf Nederlandse umc's de Compare-studie opgezet (COzaar in Marfan Patients Reduces aortic Enlargement). Het primaire doel van de studie was een onderzoek naar het effect van het hoge bloeddruk medicijn Cozaar op de aortagroei en de aortawand. En passant is ook gekeken naar de bruikbaarheid van de meting van diverse genetische merkers en bloedparameters naast de standaardbepaling van de aorta-diameter.

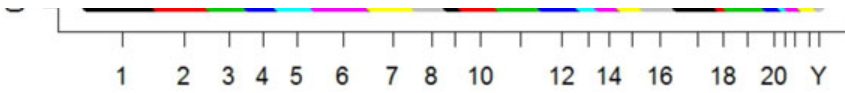
Massaal probleem

Volgens de systeembioïologische aanpak zou je liefst alle mogelijke parameters uit de genomics, proteomics en alle andere mogelijke dimensies willen onderzoeken om de gevoelige knooppunten uit het netwerk te identificeren. Dat levert evenwel een massa data die nooit te behappen is en ook nooit te behappen zal zijn. En dan nog: bij een in de medische wereld algemeen geaccepteerde p-waarde van 5%, wat betekent dat je niet meer dan 5% kans wilt hebben dat je door louter toeval een hypothese verworpt, zou je met een test op alle denkbare genen, eiwitten of metabole paden nog steeds met een massa 'belofterijke' aanwijzingen worden opgezadeld die, na vele jaren van arbeid, helemaal niet belofterijk zouden kunnen blijken te zijn.

Selecteren

In het COMPARE-onderzoek aan Marfan-patiënten is dat probleem opgelost door streng te selecteren. Alleen die genen, eiwitten of pathways die zeer sterk correleren met een vergrote aortawand worden in de verdere analyses betrokken. Die selectie gebeurt niet alleen op statistische grond, ook de 'biologica' achter deze selectie wordt bekeken. Zo kan met enige zekerheid worden geconcludeerd dat een gen dat te maken heeft met, zeg, de aanmaak van dopamine in de hersenen, waarschijnlijk niet veel relevantie heeft voor de vergroting van de aorta. Deze selectie staat aan de basis van de zogenoemde 'geregulariseerde canonische correlatieanalyse', een methode die het mogelijk maakt om bij een enorme massa van data toch een empirische toetsing toe te passen. Uit deze analyse zijn voor het Marfan-onderzoek inmiddels enkele relevante aanknopingspunten gevonden die nu in proefdiermodellen zullen worden onderzocht.





Blijvend beperkt

Het in kaart brengen van biologische netwerken is een eerste belangrijks stap in de systeemgeneeskunde. Toch zal de wetenschap met deze benadering altijd tegen de beperking van de wetenschappelijke toetsing blijven oplopen. Het probleem van massaliteit van data is dé flessenhals in al het onderzoek dat zich wil baseren op een systeembioologische aanpak. Voor een (theoretische) goede statistische analyse heb je simpelweg meer proefpersonen nodig dan er mensen op aarde leven. Dat betekent dat het onderzoek altijd een belangrijke voorselectie zal moeten maken op basis van zowel correlatie als biologie.