

Inspraak van de chemie  
in de geneeskunde

*Dr. H. G. van Eijk*

# INSPRAAK VAN DE CHEMIE IN DE GENEESKUNDE

REDE

UITGESPROKEN BIJ DE AANVAARDING VAN HET AMBT  
VAN GEWOON LECTOR IN DE CHEMISCHE PATHOLOGIE  
AAN DE MEDISCHE FACULTEIT ROTTERDAM  
OP DONDERDAG 16 APRIL 1970

DOOR

Dr. H. G. VAN EIJK



*Hooggewaardeerde Toehoorders,*

Deze middag wil ik mij scharen onder diegenen binnen onze universitaire gemeenschap, die nog niet alle tradities over boord willen gooien, maar, juist in tegendeel door het houden van een openbare les, op een officiële wijze hun publieke entree aan de universiteit willen maken.

Zo moge ik U dan het komende uur meenemen op een wandeling langs enkele aantrekkelijke punten in de chemische pathologie.

Een openbare les vergt, evenals alle colleges die wij krachtens onze benoeming dienen te geven, veel voorbereiding. Immers het overbrengen van kennis vraagt naast een grote dosis vakkennis, kennis van, liefde voor en geduld met het onderwijs, teneinde op een bevattelijke manier de leerstof te kunnen overbrengen. Verwacht mag worden, dat ieder die benoemd wordt hiertoe in staat is.

De voorbereiding voor een college, zeker een openbare les, begint vrijwel altijd met een terugblik in de historie. De tijd laat het hedenmiddag niet toe om met U de eerste gebeurtenissen in de geschiedenis, die zouden leiden tot het ontstaan van de pathologie en de chemie en de symbiose van beide vakken op de voet te volgen. Slechts wil ik even stilstaan in het jaar 1509. Na het Erasmusjaar mogen wij hier in Rotterdam wel een moment aandacht geven aan wat in het boekje „Lof der Zotheid” over wetenschap en geneeskunde gezegd wordt. Van de wetenschappen zijn die het meest in tel, die het dichtst bij het gezonde verstand, d.w.z. de dwaasheid, staan. Theologen lijden honger, de natuurfilosofen laat men in de kou staan, sterrenkundigen worden uitgelachen, professoren in de dialectiek worden genegeerd. Alleen de geneesheer weegt op tegen vele mannen. En ook in dit vak geldt dan nog: hoe ondeskundiger, roekelozener en onbezonnener men is, hoe hoger men wordt aangeslagen, zelfs door aanzienlijke heren met hun ambtsketenen. De geneeskunde, vooral zoals zij heden ten dage door verscheidene lieden wordt beoefend, is immers niets anders dan wat vleierij, stellig niet in mindere mate dan de retorica, aldus Erasmus. In die tijd moet de invloed van de chemie op de geneeskunde beslist nog zeer gering zijn geweest.

Een diepgaande invloed van de chemie op de pathologie, een tak van de geneeskunde die al vele eeuwen wordt bestudeerd, vond pas plaats in dezelfde tijd als waarin biochemie haar eigen karakter kreeg, nl. pas sinds enkele decennia.

Door de toepassing van de chemie op vele terreinen in de medisch-biologische wetenschappen zijn nieuwe ontwikkelingen op gang gekomen en zijn voortreffelijke resultaten geboekt.

Onbekend maakt onbemind. De weerzin bij vele niet-chemici tegen het vak scheikunde en tegen het woord chemie bracht met zich mee dat termen als moleculaire biologie, moleculaire geneeskunde, moleculaire genetica en zo ook moleculaire pathologie in gebruik raakten. Men bedoelt hiermede toch niets anders dan de toepassing van chemische begrippen, chemische werkwijzen en een chemische denktrant in elk van de onderhavige vakgebieden? In het navolgende hoop ik U aan de hand van een select voorbeeld de essentie van de moleculaire, de chemische pathologie te schetsen.

In 1847 hield de Britse medicus Sir Henri Bence Jones een voordracht over het onderzoek van de urine van een patient, Mr. M. "a highly respectable tradesman" die steeds meer was gaan klagen over pijn in de borst en schouders en tenslotte zeer vermagerd was overleden. Deze voordracht begon als volgt:

"On the first of November 1845 I received from Dr. Watson the following note, with a test tube containing a thick, yellow semi-solid substance. The tube contains urine of very high specific gravity, when boiled it becomes highly opaque, on the addition of nitric acid effervesces, assumes a reddish hue, becomes quite clear, but as it cools, assumes the consistence and appearance which you see: heat reliquifies it. What is it?"

De drie behandelende geneesheren, MacIntyre, Watson en Bence Jones noemden de aandoening van Mr. M. *mollities and fragilitas ossium*, omdat bij obductie gebleken was dat de beenderen van de romp gemakkelijk doorsneden en gebroken konden worden.

Deze klinische waarnemingen brachten Bence Jones er toe nader chemisch onderzoek te verrichten naar de component met het vreemde gedrag in de urine van genoemde patient M. De chemie was in die dagen nog van een dergelijke omvang en een dergelijke eenvoud dat ze door medici thuis met succes bedreven kon worden. Na 2 jaar, in 1848, kon Bence Jones verslag uitbrengen aan de Natuurkundige Sectie van de Royal Society in Londen over het in de urine van deze patient gevonden eiwit, dat hem gebleken was de oorzaak te zijn van de door Watson in zijn brief beschreven gedragingen van de urine. Dit eiwit had nl. de eigenschap bij verwarming van de oplossingen eerst te coaguleren en bij verdere verhitting tot het kookpunt

weer op te lossen. Sindsdien worden dergelijke eiwitten genoemd: eiwitten van Bence Jones. Nu weten we dat vele eiwitten dit gedrag vertonen, maar dan bij een temperatuurtraject dat naar hogere temperatuur verschoven is t.o.v. het traject van Bence Jones eiwitten.

In 1889 heeft Kahler een klassiek geworden beschrijving van het ziektebeeld van patiënten met Bence Jones eiwitten in de urine gegeven. Het is zijn verdienste geweest de multiple myelomen te koppelen aan een Bence Jones proteïnurie. Men spreekt sedertdien wel van de ziekte van Kahler.

De gestoorde eiwitstofwisseling speelt een belangrijke rol bij deze ziekte. De mogelijkheid om tot een zekere diagnose te komen is toegenomen door verfijnd chemisch onderzoek. Zo vond men naast de Bence Jones eiwitten in de urine ook abnormale eiwitten in het plasma. Het is niet verwonderlijk dat op ethische en zakelijke gronden het onderzoek inzake de urine-eiwitten aanvankelijk prevaleerde boven het onderzoek van serumeiwitten.

In de tijd die verstreek na 1848 kwam men, op grond van een aantal chemische analyses — het electroforetisch gedrag, de aminozuur-samenstelling en de eindstandige aminozuren — tot de conclusie dat elke patient zijn eigen Bence Jones eiwit kon uitscheiden en dat er een relatie moest zijn tussen het Bence Jones eiwit in de urine en het paraproteïne, het myeloom eiwit in het serum van dezelfde patiënt. Daar deze serum- en urine-eiwitten veelal als homogene eiwitcomponenten te isoleren waren, we spreken hier over homogene eiwitten, uit der aard volgens criteria uit de jaren 1945-1960, dienden zij als bron voor chemisch speurwerk voor fundamenteel fysisch-, analytisch- en biochemisch onderzoek.

Hiermede werd een groot gedeelte van het Kahler-onderzoek aan de klinische wereld onttrokken en de zuivere wetenschappelijke sector binnengehaald. In talrijke centra werd decennia aan deze eiwitten gewerkt, gegevens en eiwitten werden uitgewisseld, zonder dat er een moment aan patiënt en kliniek gedacht werd. Is deze gang van zaken juist, wordt de geneeskunde hiermede gediend? Ik zal aan het einde van mijn betoog deze vraag nogmaals stellen en dan ook trachten te beantwoorden.

Inmiddels waren Edelman en Poulic in het Rockefeller Institute in New York erin geslaagd — gebruik makende van de moderne scheidingstechnieken in de biochemie, zo minutieus uitgewerkt door Tiselius en medewerkers te Uppsala — vast te stellen dat paraproteïnen, myeloom eiwitten of  $\gamma$ -globulinen eiwitten zijn die samengesteld zijn uit 4 polypeptide ketens, 2 identieke zware ketens, H ketens met een relatieve mol massa van circa 55.000 en 2 identieke lichte ketens, L ketens met een relatieve mol massa van circa 20.000. Kort daarna, in 1961, toonden Gally en Edelman aan dat Bence Jones eiwitten van een patiënt identiek zijn met de lichte ketens van het

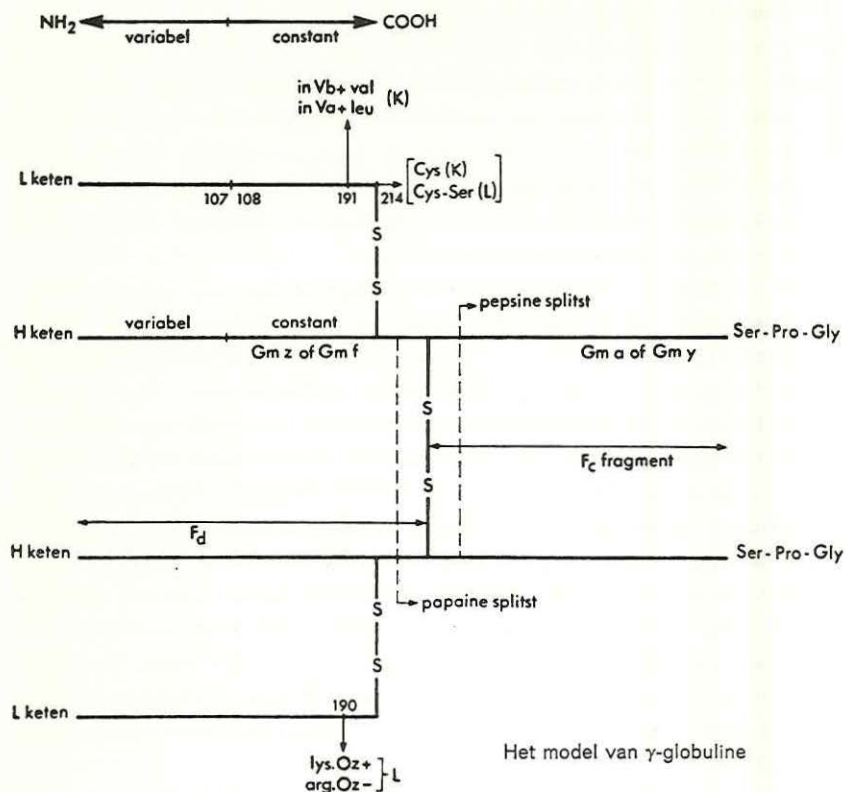
paraproteïne. De vraag van Dr. Watson "What is it?" werd ruim 100 jaar later beantwoord.

Weer dringt zich de vraag op: had 100 jaar spuurwerk, dat leidde tot het simpele gegeven: Bence Jones eiwitten zijn lichte ketens (L ketens), klinische betekenis?

Het ziektebeeld: agamma globulinemie, in 1952 beschreven door Bruton, waarbij niet alleen  $\gamma$ , doch ook  $\beta_2a$  en  $\beta_2M$  globulinen verminderd waren, stimuleerde weer de klinische interesse. Voor de zojuist genoemde groep van globulinen werd in 1959 door Heremans, op grond van overeenkomst in functie, structuur en plaats van synthese, de naam immuno-globulinen ingevoerd. Sinds 1964 geldt op voorstel van de World Health Organization een officiële nomenclatuur voor de immunoglobulinen.

De gegevens over de structuren van de immunoglobulinen zijn aanvankelijk verkregen aan de hand van de studies over paraproteïnen en Bence Jones eiwitten. Uit deze studies is gebleken dat paraproteïnen geen pathologische eiwitten zijn, maar dat ze onder bepaalde omstandigheden — monoclonale gammopathie — in pathologisch verhoogde hoeveelheid in serum voorkomen. Gebaseerd op de aminozuur-samenstelling, de primaire structuur en de antigene structuur van de H ketens kunnen tot op heden minstens 5 hoofdklassen van H ketens onderscheiden worden, waarmede dan 5 klassen van paraproteïnen corresponderen. Van de L ketens komen 2 typen binnen elke klasse van immunoglobulinen voor, de  $\kappa$  en  $\lambda$  typen. Binnen een klasse van paraproteïnen kunnen nog subklassen voorkomen, gekenmerkt door kleine variaties in de voor die klassen specifieke H ketens. In de loop van het laatste decennium kon men met zeer verfijnde technieken met een hoogscheidend vermogen — ik noem U de immuno-electroforese in diverse media — de immunoglobulinen in dezelfde klassen en subklassen indelen als de paraproteïnen.

Enkele verschillen tussen immunoglobulinen welke vanuit de serologie bepaald konden word, bleken samen te hangen met genetisch bepaalde antigene structuren op de H ketens (Gm factoren) en op de L ketens (InV factoren). Ik kom hier aanstonds nog op terug. Ervan overtuigd dat de kennis van de primaire structuur van L en H ketens zou bijdragen tot een beter begrip omtrent de synthese en functie (antilichaamfunctie, serologisch gedrag) van immunoglobulinen, hebben een aantal werkgroepen in de Verenigde Staten en Europa de ambitieuze taak op zich genomen uit te zoeken in welke volgorde de 214 aminozuren in een Bence Jones eiwit aan elkaar gekoppeld zijn. Zo'n onderzoek vraagt om ambitie, intelligentie en doorzettingsvermogen. Daar geen twee Bence Jones eiwitten identiek zijn en daar de verschillende onderzoekers eiwitten onderzochten van verschillende



herkomst, kon men niet verwachten dat de verschillende groepen met identieke sequenties zouden verschijnen. Een zeer intelligente keus van twee uit een reeks Bence Jones eiwitten maakte het mogelijk dat Hilschmann en Craig al na het onderzoek omtrent de primaire structuur van deze twee eiwitten een voorspelling deden over de bijzondere opbouw van de Bence Jones eiwitten in het algemeen. Nadat nog vele aanvullingen geleverd werden over de primaire structuur van H en L ketens door een groot aantal onderzoekers kwam het volgende beeld uit de verf. (Zie figuur).

De L ketens in immunoglobulinen hebben een variabel deel in hun keten nl. van aminozuur 1-107 en een constant deel van aminozuur 107-214.

Voor een bepaald antigeen type,  $\kappa$  of  $\lambda$  type, blijkt de aminozuur volgorde vanaf aminozuur 107 tot aan 214 identiek te zijn met uitzondering van aminozuur 191 respectievelijk 190, terwijl de individuele variatie die er bestaat tussen de Bence Jones eiwitten onderling terug te brengen is tot een variatie in de sequentie tussen de aminozuren 1-107. Een vervanging van



één aminozuur op plaats 191 in de  $\kappa$  ketens of op plaats 190 in de  $\lambda$  ketens doet het Bence Jones eiwit direct tot een andere serologische groep (InV groep) behoren. Deze verschillen in serologisch/immunologisch gedrag zijn dus direct terug te voeren tot verschillen in primaire structuur. Ook de H ketens vertonen aan hun  $\alpha\text{NH}_2$  terminale kant een variabel deel. De combinatie van variabele delen aan het begin van elk immunoglobuline molecuul is een mogelijke verklaring voor een specificiteit en diversiteit van antilichamen. Genoeg nu over deze structuur analyses.

Het is spijtig 't te moeten opmerken, maar ik kan niet aan de indruk ontkomen, dat men op moleculair niveau in de medisch-biologische wetenschappen niet meer telt als men niet aan DNA of RNA werkt. Ik zou dat, in navolging van anderen, de DNA-ziekte willen noemen. Het moge U duidelijk zijn dat bovengenoemde onderzoekingen bij uitstek speurwerk vertegenwoordigen op moleculair niveau en zeer veel bijdragen tot de kans om inzicht te verkrijgen in de synthese op cellulair niveau. Zo blijkt de synthese van H en L ketens binnen verschillende cellijnen afzonderlijk genetisch bepaald te zijn. Wanneer de synthese van beide ketens synchroon verloopt worden complete immunoglobulinen afgeleverd. Doch wanneer een bepaalde cellijn prolifereert, wanneer de synthese van L en H ketens niet synchroon verloopt, verschijnen de paraproteïnen in het bloed, daarnaast soms Bence Jones eiwitten of brokstukken van H ketens in bloed en urine. Namen als Morbus Kahler, Heavy chain = Franklin's disease, zijn U allen wel bekend.

Dames en Heren, ik begon het vakgedeelte met te spreken over een klinische waarneming, nl. die van Watson, en bijna aan het einde van mijn les gekomen, kom ik weer terug op twee ziektebeelden. Doch zoals gezegd: het werk dat ik U schetste heeft zich in de afgelopen 100 jaar grotendeels aan de kliniek onttrokken. Wat is de directe betekenis van de resultaten voor de geneeskunde? Helaas moet ik U zeggen, deze is nog gering. Diagnoses kunnen bevestigd of gesteld worden op grond van een typering van urine en serum eiwitten. Recente gegevens wijzen erop dat een typering in subklassen en typen van diagnostisch belang is. Maar al deze bepalingen ontdaan van franje en mystiek, hebben therapeutisch nog niet veel waarde. Wat echter wel belangrijk is, is het feit dat door deze onderzoekingen vakgebieden geopend zijn met immense betekenis.

Onze kennis over het immunologisch apparaat is pas de laatste 10 jaar goed van de grond gekomen, toen de structuur van de humorale antilichamen ontrafeld werd. Op het terrein van de humorale-, de cellulaire-, de transplantatie-, de virus- en tumor-immunologie, naast de immunogenetica, wordt haast dagelijks vooruitgang geboekt, dankzij voortgaand chemisch onderzoek.

Ik moge U slechts wijzen op het onderzoek en het gebruik van het zo geroemde antilymphocyten serum. Voordat het immunologisch apparaat goed verkend is, zal de transplantatie een hachelijke zaak blijven. Deze tak van de geneeskunde zal eerst dan langdurige successen boeken, wanneer het probleem van de afstoting overwonnen is.

Onze geldschietters, regering en fondsen voor wetenschappelijk onderzoek, klagen nog wel eens dat geld besteed wordt aan projecten waarbinnen triviale en naar het zich laat aanzien niet belangrijke problemen onderzocht worden.

We hebben daarom de verantwoordelijkheid zo nu en dan eens te verklaren en te laten zien dat de ervaringen en resultaten, opgedaan juist bij die onderzoekingen, informatie opleveren van grote algemene waarde. Informatie die op geen andere wijze verkregen kon worden. Ik hoop dat ik U dat hedenmiddag duidelijk gemaakt heb.

Een simpele klinische waarneming geeft aanleiding tot een eeuw lang intensief onderzoek op moleculair niveau, waarvan de resultaten dienst doen bij de eventuele oplossing van één van 's levens grootste mysteries: de basis en het mechanisme van de immuniteit.

Met de oplossing van deze problemen zal in de komende 50 jaar de geneeskunde zeker gebaat zijn. Daarmede zijn de eerder gestelde vragen beantwoord.

Thans moge ik Hare Majesteit de Koningin mijn dank betuigen voor mijn benoeming als lector aan deze faculteit.

In eerbiedige en dankbare herinnering gedenk ik hier mijn leermeester, wijlen Prof. Dr. H. G. K. Westenbrink, wiens stelling, de wetenschap om haar zelfs wil, ik gaarne onderschrijf, zeker in een tijd waarin zo'n vernietigende kritiek op de universitaire wetenschapsbeoefening geuit wordt.

Hooggeleerde Leijnse,

De vrijheid die gij Uw medewerkers geeft, naast de nooit aflatende opbouwende kritiek, die gij niemand spaart, maken het werken op Uw afdeling tot een plezier. Daarnaast weet gij op een ongedwongen manier Uw omgeving gevoel voor hiërarchie, orde en realiteit bij te brengen. Ik hoop nog vele jaren met U te mogen samenwerken aan problemen uit de chemische pathologie en klinische chemie.

Dames en Heren studenten in de geneeskunde,

Gij die blijkens Uw aanwezigheid hoorcolleges Uwerzijds nog niet hebt

afgeschaft, tot U zou ik willen zeggen — ik haal nogmaals Erasmus aan: „Wat de zot op zijn hart heeft, straalt van zijn gezicht en klinkt uit zijn mond.” — de tijd is nog niet daar dat ook in Rotterdam de examens afgeschaft zijn. Ondanks allerlei ontwikkelingen in het universitaire bestel moogt gij nog steeds hard werken, teneinde kennis en inzicht te veroveren. Daarbij zal de steeds ingewikkelder wordende biochemie op velen Uwer afschrikwekkend werken. Toch heeft dit vak haar bekoring. Ik hoop dat het U vanmiddag duidelijk geworden is dat U een minimale kennis van dit vak nodig hebt om de problemen in de geneeskunde op moleculair niveau in aanverwante gebieden te kunnen begrijpen.

Uit de contacten die ik met velen Uwer had, weet U het wel, doch ik herhaal hier nogmaals: schroomt U niet met Uw vakmoeilijkheden bij mij te komen, ik stel mij tot Uw beschikking.

Ik heb gezegd.



