

De biologische revolutie

De biologische revolutie

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Experimentele Gastroenterologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 1 maart 2013

door

Gijs van den Brink

 VOSSIUSPERS UvA

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Dit is oratie 467, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Crasborn BNO, Valkenburg a/d Geul
Opmaak: JAPES, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 736 7
e-ISBN 978 90 4851 975 0 (pdf)
e-ISBN 978 90 4851 976 7 (ePub)

© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

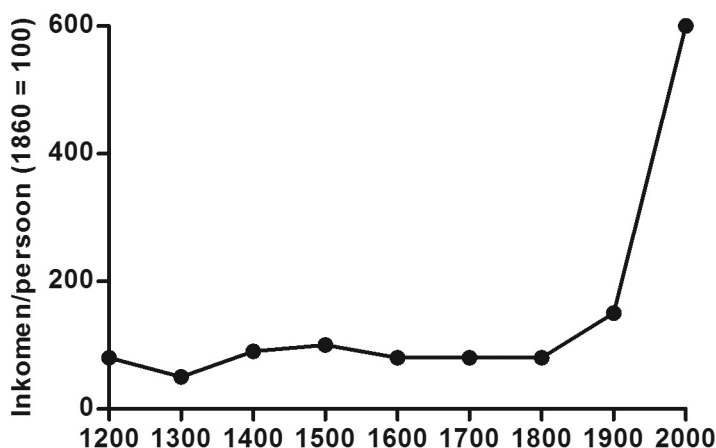
Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de rector magnificus,
Mijnheer de decaan,
Geachte aanwezigen,*

We staan op de drempel van een nieuwe geneeskunde. Er is sprake van een explosie aan inzicht in de moleculaire biologie van ons lichaam. Ons begrip van deze nieuwe microkosmos zal de niet-snijdende specialismen transformeren, zoals de kennis van de humane anatomie dat met de chirurgie heeft gedaan. Om de oorsprong en gevolgen van deze revolutie te kunnen plaatsen, wil ik in mijn inaugurele rede beginnen over de grenzen van mijn vakgebied heen te kijken. Ik wil u meenemen in een vogelvlucht van de ontwikkeling van het menselijke besef van oorzaak en gevolg naar het ontstaan van onze wetenschappelijke cultuur. Ik wil u graag laten zien waarom één kritieke aanpassing in die cultuur, de introductie van het experiment, onze hele samenleving heeft kunnen transformeren. Eerst in de vorm van een industriële revolutie en nu in de vorm van een biologische revolutie die voor ons lichaam en geest zal zijn wat de industriële revolutie heeft betekend voor onze samenleving.

De evolutie van onze cultuur

Om de toon te zetten, wil graag beginnen met de data in Figuur 1.¹ We zien het reële inkomen per persoon in het Verenigd Koninkrijk door de eeuwen heen. Het opmerkelijke aan deze grafiek is hoe constant de gemiddelde levensstandaard geweest is tot aan de industriële revolutie. De *flatliner* aan de linkerkant van de grafiek wordt verklaard door wat ook wel de ‘Malthusian trap’ wordt genoemd. De politiek-econoom Malthus stelde dat populatiegroei logaritmisch is, terwijl groei in productiecapaciteit lineair verliep. Het effect van elke technologische vooruitgang op onze levensomstandigheden werd dus door populatiegroei tenietgedaan. Misschien dat de trendbreuk in de negentiende eeuw geheel te verklaren is door een toegenomen productiecapaciteit per capita, zoals vaak wordt gesteld. Waar ik u in het eerste deel van deze lezing van wil proberen te overtuigen, is dat de onderliggende en meer wezenlijke reden van de trendbreuk niet van technologische maar van culturele aard was. Om dat te doen, wil ik met u kijken naar de oorsprong en ontwikkeling van onze wetenschappelijke cultuur.



Figuur 1

Het is ongeveer 6 miljoen jaar geleden dat onze voorouders zich hebben afgesplitst van de voorouders van onze naaste verwant, de chimpansee. Het geslacht *Homo* is al weer 2 miljoen jaar oud, maar de moderne mens, *Homo sapiens*, gaat pas 200.000 jaar terug. De menselijke cultuur met haar symbolen, taal, kunst en verfijnde gebruiksvoorwerpen is zelfs nog maar een geschatte 40.000 jaar oud. In evolutionaire termen is dat voor een soort die zich zo langzaam voortplant een bijna onmeetbaar kleine tijd geleden. Zelfs van de chimpansee waarvan we 6 miljoen jaar geleden zijn afgesplitst, verschillen we op genetisch niveau maar 1 à 2%. Een van de belangrijke vragen waarvoor we ons gesteld zien, is: hoe kan het dat onze cultuur zó snel zó enorm van die van andere apensoorten is gaan verschillen? In zo weinig tijd kunnen we niet heel veel nieuwe eigenschappen ontwikkeld hebben die het ontstaan van onze cultuur kunnen verklaren. Veel van onze cognitieve functies, zoals het hanteren van gereedschap, sociale interacties, leren, ruimtelijk inzicht en communiceren, delen we met andere primaten. Desondanks zijn wij de enige soort met een cumulatieve cultuur – een cultuur waarin kennis en kunde stapsgewijs groeien.

Er is de afgelopen tien jaar mooi onderzoek gedaan naar de oorsprong van die cumulatieve cultuur. Dean en collega's vergeleken bijvoorbeeld groepen 3 tot 4 jaar oude kinderen, chimpansees en kapucijner apen,² die geconfronteerd werden met een puzzeldoos die in drie stadia opgelost diende te worden; elk stadium was verbonden met een toenemend interessante beloning. Hun expe-

rimenten lieten zien dat onze manier van kennis vergaren geassocieerd is met de unieke neiging elkaar te onderwijzen en kennis en bezittingen met anderen te delen. Toch zijn onderwijs en altruïsme geen specifiek menselijke eigenschappen.

Een bekend voorbeeld van onderwijzen in het dierenrijk is het tandem lopen bij de mier. Als mieren hun nest gaan verplaatsen, lopen de mieren die de weg weten voorop met een pupil er vlak achter. De optimale afstand bij het tandem lopen is tweemaal de afstand van de voelsprietten. Als de mieren binnen tweemaal de afstand van de voelsprietten komen, zal de leider zijn tempo versnellen, maar als de afstand groter wordt, vertraagd de leider juist.³ Mieren kunnen ook tandem dragen en dit gaat viermaal zo snel. Dit heeft echter het nadeel dat de mier die gedragen wordt de weg niet leert. Bij het verplaatsen van een nest is er dan ook alleen aan het begin sprake van tandem lopen tot dat, voldoende mieren de weg hebben geleerd en de rest gewoon gedragen kan worden. Dat dit gedrag niet intentioneel (dus niet bewust) is, moge duidelijk zijn.

Dat bleek ook uit onderzoek naar leergedrag bij de meerkat.⁴ De pup van een meerkat heeft drie maanden nodig om zelfstandig voor zijn voeding te kunnen zorgen. In de leerperiode bieden de ouders prooien aan waarvan de moeilijkheidsgraad toeneemt met de leeftijd van de pup. Zo worden schorpioenen eerst dood en zonder angel aangeboden, dan levend zonder angel en pas op het laatst intact. De toon waarop pups om voedsel vragen, verandert langzaam na verloop van tijd. Toen de onderzoekers een bandje afspeelden van het geluid van een ervaren pup, terwijl de ouder een jonge pup onder de hoede had, bleken ouders de intacte prooi aan de veel te jonge pup te geven. Het is dus niet zo dat de ouder een bewuste inschatting maakt van de ervaring van de pup. Er is sprake van een onbewuste en evolutionair ingeslepen wisselwerking tussen ouder en pup.

Wat is het grote verschil tussen de mens en andere diersoorten? Waarom kent de mens wel flexibel leergedrag? Wat maakt dat een vierjarig kind z'n lotgenoten kan helpen een puzzel op te lossen? De smaakmaker van dit onderzoeksgebied is evolutionair antropoloog Michael Tomasello. In zijn boek *The cultural origins of human cognition*⁵ stelt hij dat het ons begrip van intentionaliteit, ofwel van de bedoeling van onze soortgenoten én onze omgeving, is dat de mens uniek maakt. Tomasello speculeert dat we eerst geleerd hebben onszelf en onze soortgenoten als intentioneel te zien, dus als wezens met een bedoeling of plan. Vervolgens hebben we gemerkt dat de wereld om ons heen ook intentionaliteit vertoont, oorzaak en gevolg kent. In onze pogingen elkaar en onze omgeving te doorgronden, hebben we iets nieuws gecreëerd: onze gezamenlijke cultuur.

Een van de redenen dat onze cultuur zich in die 40.000 jaar zo snel ontwikkeld heeft, zou kunnen zijn dat niet wij, maar onze cultuur zelf aan evolutionaire druk blootstaat. Een evolutionair proces is afhankelijk van drie voorwaarden. Ten eerste moet er sprake zijn van voortplanting met erfelijk materiaal. Ten tweede moet er in dit materiaal sprake zijn van variabele eigenschappen. Ten slotte is er natuurlijke selectie op basis van *die* eigenschappen die de grootste overlevingskansen geven in een competitieve omgeving. Voldoet onze cultuur aan deze drie eigenschappen?

Ten eerste: is cultuur erfelijk? Het antwoord daarop lijkt me ja. Onze cultuur is vastgelegd in tekst en verhalen. Die verhalen vormen ons cultureel erfelijk materiaal dat van mens op mens overgedragen wordt. Dat vastleggen is belangrijk want het zorgt voor progressie, voor het feit dat onze cultuur cumulatief is. Dat wordt ook wel het ‘ratchet-’ of ‘tandradfenomeen’ genoemd. Onze verhalen en literatuur zijn de borging van ons culturele tandrad.

Ten tweede: zijn ideeën ook variabel, een belangrijke voorwaarde voor selectie? Ook daar is het antwoord duidelijk ja. Ideeën zijn al gedurende de hele 40.000 jaar van onze moderne beschaving aan verandering onderhevig. Stijlen van kunst, muziek, vormen van mythen en religies zijn door de generaties heen veranderd.

En ten derde, de belangrijkste vraag: zijn de ideeën aan competitie onderhevig? Is er sprake van een ‘survival of the fittest’? Ook daar is geen twijfel mogelijk. Sommige ideeën zijn verdwenen, andere hebben in aangepaste vorm voortbestaan. Sommige hebben in een bepaalde niche kunnen overleven, andere zijn extreem succesvol en zijn bijna over de hele wereld verspreid geraakt.

Je zou dus zonder veel moeite kunnen stellen dat onze cultuur een evolutionair proces ondergaat. Een van de redenen dat onze cultuur zich in maar 40.000 jaar heeft kunnen vormen is dat de voortplantingstijd van een idee ontzettend kort is. In het volgende deel van mijn lezing wil ik graag kijken naar de voorwaarden die culturele evolutie bepalen. Daarbij is het belangrijk te beseffen dat verschillende onderdelen van onze cultuur aan verschillende vormen van selectiedruk blootstaan. Voor muziek, taal en verhalen vindt selectie en dus overleving plaats op basis van populariteit. Voor dat deel van onze cultuur dat de intentionaliteit van onze omgeving probeert te begrijpen, het deel waar de wetenschap uit ontstaan is, is succes afhankelijk van de mate waarin een idee de selectiedruk van de werkelijkheid doorstaat.

Om die werkelijkheid te benaderen, bediende de wetenschap zich al heel lang van hypothesen. Een hypothese is een idee waarmee je fenomenen probeert te verklaren die nog niet verklaard zijn. Met een hypothese kun je voorspellingen doen die toetsbaar zijn aan de werkelijkheid. Daar zit ook precies het verschil met andere verklarende verhalen, zoals mythen en religies. Zij zijn

hypothesevrij en niet bruikbaar om een accurate toetsbare voorspelling mee te doen. Een probleem bij het gebruik van hypothesen is dat we er eigenlijk heel erg slecht in zijn om geldige hypothesen te formuleren. *Homo sapiens* is dan wel zo geëvolueerd dat deze – de moderne mens – een begrip heeft gekregen van de intentionaliteit van zijn omgeving. Dat wil nog niet zeggen dat we ook goed zijn in het begrijpen van oorzaak en gevolg, dat ons begrip van die intentie vaak kloppend is. Het belangrijkste gereedschap dat ons daar namelijk bij moet helpen, is ons vermogen te associëren. We hebben een groot overlevingsvoordeel opgedaan toen we in staat waren te beseffen dat onze buurvrouw van de grot naast ons was overleden omdat ze de dag tevoren zo enorm veel van die rode besjes had gegeten. Maar een van de problemen met associatie als instrument is dat we een heel slecht gevoel hebben voor het feit dat de meeste associaties volstrekt *toevallig* zijn. Waarschijnlijk had het overlijden van de buurvrouw niets met die besjes te maken maar is ze gewoon aan een longontsteking overleden. Mijn vader Wulfert heeft een heel boek aan deze menselijke zwakte gewijd.⁶ Dat boek wil ik u natuurlijk van harte aanbevelen.

De grote onderzoekers van de zeventiende en achttiende eeuw begonnen in toenemende mate hun hypothesen te toetsen met experimenten. Met de introductie van het experiment hebben zij een oplossing gevonden voor het feit dat de meeste associaties op toeval berusten. De wetenschap begon haar hypothesen aan de realiteit te toetsen. De experimentele wetenschap heeft het tandrad-effect van de cumulatieve cultuur enorm versterkt. Als het tandrad van de muziekcultuur een plekje opschuift op basis van de populariteit van een nieuwe stijl kan de voortgang ongedaan worden als de stijl zijn populariteit verliest; het tandrad kan dan slippen. De wetenschappelijke methode zorgt voor een voortgang van het tandrad, accumulatie van cultuur die veel minder geneigd is te slippen omdat ze gebaseerd is op feiten.

Met het plaatsen van het experiment in het centrum van de wetenschap gebeurde er nog iets anders belangrijks: het heeft ruimte geboden aan serendipiteit. Serendipiteit is de ontdekking van het ongezochte. Louis Pasteur, die een enorme hoeveelheid toevalsbevindingen heeft gedaan, zei daarover: 'Le hasard dans les découvertes scientifiques ne sourit qu' à ceux qui y sont préparés.' In het Engels is dat vaak vertaald als 'Luck favors the prepared mind.' De schrijver Isaac Asimov zou daarover gezegd hebben: 'The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds new discoveries, is not "Eureka" but "That's funny..."', een gevoel dat veel van de hier aanwezige onderzoekers zullen herkennen.

Het bekendste voorbeeld van serendipiteit in de geneeskunde is natuurlijk de ontdekking van penicilline. Alexander Fleming bestudeerde *Stafylococcus* en constateerde dat een van zijn kweekschalen gecontamineerd was met een

schimmel. Gelukkig zag hij het belang in van wat achteraf misschien wel de belangrijkste ontdekking in de geneeskunde is geweest. Albert Hofmann maakte LSD als medicijn om de bloedsomloop te stimuleren en ontdekte de krachtige hallucinogene effecten door er per ongeluk met zijn blote vingers aan te zitten. Carl Jerassi had geen idee dat het door hem gesynthetiseerde norethisteron de basis zou vormen voor de pil en daarmee een belangrijke impuls zou worden voor de emancipatie van de vrouw. Een van de redenen dat het synthetische progestin van Jerassi achteraf zo succesvol was, bleek te zijn dat er een kleine contaminatie met het oestrogeen mestranol inzat, waardoor er in de experimenten met norethisteron geen doorbraakbloedingen optraden. Dit zijn slechts drie beroemde voorbeelden. Wie zich er in verdiept, zal zien dat het ontstaan van het grootste deel van de geneesmiddelen dat ons tot nu toe ter hand staat eerder op toevallige bevindingen berust dan op gerichte ontwikkeling.

Toevallige ontdekkingen spelen dan ook een centrale rol in de vooruitgang van de wetenschap omdat ze tot grote verschuivingen in ons denken kunnen leiden. Ze geven vaak antwoord op vragen die we nog helemaal niet geformuleerd hadden. Om het belang daarvan beter te begrijpen, wil ik graag even stilstaan bij onderzoek van de bedrijfskundige Clayton Christensen.⁷ Hij vroeg zich af waarom grote bedrijven in de zich snel ontwikkelende computerindustrie van de twintigste eeuw zo'n moeite hadden hun *leading edge* te behouden. Hij vond dat de grote bedrijven die hij onderzocht stuk voor stuk goed konden innoveren. Ze hadden getalenteerde medewerkers in dienst en waren grote organisaties met voldoende resources. Bovendien richtten ze zich bij hun innovatie op de wensen van een aantal belangrijke klanten in een bestaande markt. Alle mechanismen in hun marktonderzoek en productontwikkeling waren erop gericht de middelen binnen het bedrijf zo in te zetten dat de bestaande markt zo optimaal mogelijk bediend zou worden. Dit soort innovatie noemt Christensen 'sustaining innovation', onderhoudende innovatie. Onderhoudende innovaties brengen verbeteringen aan in bestaande producten en zijn essentieel om een bedrijf competitief te houden in de bestaande markt.

Daartegenover zet hij zogenaamde 'disruptive innovations', verstorende innovaties. Dit zijn innovaties die antwoord geven op een vraag die nog niet bestaat, innovaties die een geheel nieuwe markt creëren. Christensen concludeert dat de valkuil van de meeste grote bedrijven is dat ze er slecht in zijn zich op tijd op dit soort nieuwe markten te richten die vanuit het huidige klantenbestand oninteressant lijken. De nieuwe markten en de winstmarges zijn vaak in het begin ook nog te klein om aan te gaan werken met teams met een grote overhead, zoals de meeste grote bedrijven gewend zijn.

Om een voorbeeld uit het onderzoek van Christensen te geven: de bedrijven die *mainframes* maakten, misten in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw volledig de slag naar de minicomputers. De klanten van deze bedrijven waren vooral grote industrieën en overheidsinstanties die primair behoefte hadden aan rekenkracht. Ze hadden voldoende plaats en budget voor een kamervullende mainframecomputer. De minicomputer was klein en goedkoop, maar dat waren eigenschappen waar het bestaande klantenbestand van de mainframemakers helemaal niet op zat te wachten. Toen er jaren na de introductie van de minicomputer geheel nieuwe toepassingen ontstonden, zoals voor *computer aided design*, ontstond er plots een enorme markt voor de minicomputer. Acht van de negen mainframemakers hadden de boot toen al gemist.

De vergelijking met de wetenschap is niet moeilijk te maken. Onderhoudende innovaties scherpen een bestaande wetenschappelijke theorie aan en brengen de theorie een beetje dichter bij de waarheid. Waar verstorende innovaties in de economie een nieuwe markt creëren, resulteren ze in de wetenschap in een nieuwe wetenschappelijke theorie, vaak omdat er een antwoord wordt gevonden op een vraag die nooit eerder geformuleerd was. Het creëren van een nieuwe theorie wordt ook wel een 'paradigm shift' genoemd.

Grote stappen in de wetenschap worden dus gemaakt door verstorende innovaties die vaak op toevalsbevindingen berusten en tot een *paradigm shift* leiden. De fundamentele wetenschap is wat dat betreft een bijzonder vakgebied. Het primaire doel van de fundamentele wetenschap is het begrijpen van de wereld om ons heen, van intentionaliteit, van oorzaak en gevolg. Het onderzoek is niet in eerste instantie gericht op toepasbaarheid. Onderzoekers publiceren hun onderzoek in tijdschriften, en die tijdschriften hebben als markt andere onderzoekers. Die klanten zijn nu juist vaak heel erg geïnteresseerd in verstorende innovaties. Dit systeem werkt behoorlijk goed. Natuurlijk is het ook in de wetenschap niet altijd gemakkelijk om collega's van een *paradigm shift* te overtuigen, maar op een enkele gedwarsboomde wetenschapper na hebben de meeste Nobelprijswinnaars hun prijswinnende onderzoek gewoon gepubliceerd in toptijdschriften zoals *Nature*, *Science* en *Cell*.

De fundamentele, niet-toepassingsgerichte wetenschap is dus de ideale broedplaats voor verstorende innovaties. Dit is het soort innovaties dat onze kennis, onze cumulatieve cultuur enorm laat groeien, het soort innovaties dat nieuwe markten opent en de snelle economische groei die we hebben gekend sinds de industriële revolutie, onderhoudt. Wat de huidige periode van economische stagnatie zorgwekkend maakt, is de toenemende roep om het financieren van *toegepast* onderzoek. Het 'topsectorenbeleid' is daar een mooi voorbeeld van.

In Nederland wordt door zowel de overheid als het bedrijfsleven relatief weinig geïnvesteerd in onderzoek en ontwikkeling. Met 1,8% van het bruto binnenlands product zit Nederlands zelfs onder het EU-gemiddelde en veel lager dan landen als Duitsland, Zwitserland en Denemarken. Desondanks behoort de Nederlandse wetenschap in alle lijstjes tot de absolute wereldtop. Qua impact van onze publicaties zijn we bijvoorbeeld de derde in de wereld. Toch is met het ‘topsectorenbeleid’ besloten de financiering van de Nederlandse wetenschap radicaal te veranderen en de universiteiten tot verregaande samenwerking met het bedrijfsleven te dwingen. Dit komt allemaal voort uit de te rechte ambitie van de Nederlandse overheid om tot de internationale top-5 van de wereld te horen. In een analyse van de rekenkamer in 2011 bleek Nederland vooral op het gebied van innovatie en werking van de arbeidsmarkt achter te blijven op deze top-5. Wie echter kritisch kijkt naar waar de Nederlandse innovatie dan precies achterblijft, ziet dat dit vooral om het aantal octrooien per capita gaat en de achterblijvende investeringen van het Nederlandse bedrijfsleven.

Met het topsectorenbeleid van oud-minister Verhagen wordt nu geld weggehaald bij iets waar we de top van de wereld in zijn om een vermeend innovatiegat te dichten dat, zoals u ziet, op zeer subjectieve criteria berust. Het is ook zeer de vraag of het topsectorenbeleid tot grotere investeringen van het Nederlandse bedrijfsleven zal leiden. Het investeren van onze aardgasbaten heeft namelijk in het verleden ook al eerder tot verdere bezuinigingen door het bedrijfsleven geleid.

Wetenschapsbeleid in de vorm van het topsectorenbeleid van de Nederlandse overheid of de ‘Grand Challenges’ van het Horizon 2020-programma van de EU zijn top-down-benaderingen, die meestal slecht zijn voor het stimuleren van verstorende innovatie. Hierbij wordt namelijk geïnvesteert in wat we al weten, in onderzoek gericht op de vragen die we al hebben. De belangrijkste eigenschap van echte innovatie, verstorende innovatie, is echter dat het nieuwe eraan niet te voorspellen is; het past niet in de bestaande kijk op de wereld. Nog belangrijker: dit soort innovatie geeft geen antwoord op bestaande vragen, maar werpt juist nieuwe vragen op. Daar kun je dus heel erg moeilijk beleid op maken.

Hoe kun je verstorende innovatie dan maximaal faciliteren? Ten eerste moet je vooral investeren in de fundamentele, niet-toepassingsgerichte wetenschap. Je moet zorgen voor een bottom-up-benadering die mensen de ruimte geeft die veel ‘geluk’ hebben (lees goede experimenten doen met potentieel onverwachte resultaten) en een ‘prepared mind’. We hebben eigenlijk een redelijk functionerend systeem om dit soort mensen te selecteren, het zogeheten *peer review*-systeem. In dit systeem komen wetenschappers met een idee dat zij zelf

belangrijk vinden. Ze worden vervolgens door collega's beoordeeld op de originaliteit van hun idee, het realisme van hun experimenten (de voorwaarden voor onverwachte resultaten) en vooral ook hun *track record* (een maat voor hun *prepared mind*).

Vanaf deze plek wil ik benadrukken dat het juist in tijden van economische stagnatie belangrijk is om te investeren in fundamenteel onderzoek over de hele wetenschappelijke breedte, onderzoek zoals dat tot nu toe werd gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek. De eis van het ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie dat NWO een groot deel van het budget voor de topsectoren aanwendt, is een grote fout die het Nederlands toponderzoek wel eens grote schade zou kunnen doen. De koopmannen van het ministerie van EL&I slachten op klassieke wijze de kip met de gouden eieren. Juist fundamenteel, academisch onderzoek is een broedplaats voor de verstorende innovatie die nodig is om nieuwe markten te creëren die tot een echte nieuwe economische impuls kunnen leiden.

De biologische revolutie

Goed, we hebben dus gezien dat de mens bestaande cognitieve en gedragmatige eigenschappen op een unieke wijze is gaan aanwenden toen hij een begrip ontwikkelde van intentionaliteit, van oorzaak en gevolg. Het belangrijkste wapen dat ons hierbij ter hand heeft gestaan, is ons vermogen te associëren, verbanden te zien. Omdat de meeste associaties op toevalligheden berusten, kloppen veel van onze ideeën over de wereld om ons heen niet met de werkelijkheid. Daarom hebben we pas echt vooruitgang geboekt toen we onze hypothesen zijn gaan combineren met experimenten: de geboorte van de experimentele wetenschap.

In de tweede helft van de twintigste eeuw heeft zich, dankzij die experimentele wetenschap, het veld van de moleculaire biologie ontwikkeld. Deze tak van wetenschap houdt zich bezig met de rol van DNA, RNA en eiwitten in het functioneren van cellen en organismen. Daardoor is het in toenemende mate mogelijk geworden te onderzoeken hoe deze moleculen bij ziekte betrokken zijn. Het is belangrijk te beseffen dat dit veld nog in de kinderschoenen staat. Er worden letterlijk dagelijks nog grote nieuwe ontdekkingen gedaan die vaak tot volledig nieuwe inzichten leiden.

De titel van mijn lezing is 'De biologische revolutie'. Is er sprake van een echte nieuwe revolutie? Gebruik ik die term niet te licht? Er bestaan allerhande definities, maar laten we zeggen dat een revolutie een gebeurtenis of reeks gebeurtenissen is die in een redelijk korte tijd plaatsvinden en op meerdere vlak-

ken tot een wezenlijke breuk met het verleden leiden. Als de moleculaire biologie zal leiden tot een wezenlijke breuk met het verleden, waar bestaat die breuk dan uit?

Die breuk bestaat er volgens mij uit dat we langzaam van een geneeskunde van symptomatologie naar een geneeskunde van moleculaire mechanismen gaan. Dat betekent twee dingen. Ten eerste krijgen we in toenemende mate inzicht in de precieze defecten die aan een ziekte ten grondslag liggen. Ten tweede zien we op dit moment dat voor het eerst in de geschiedenis van de geneeskunde nieuwe behandelingen niet door toevalsbevindingen ontstaan, maar door gerichte ontwikkeling van stoffen die een specifiek defect corrigeren.

Om beide veranderingen toe te lichten, wil als voorbeeld graag de ziekte van Crohn gebruiken. Bij deze ziekte ontstaan er zweren in de dunne en dikke darm. Er zijn in Nederland rond de 30.000 patiënten die meestal in de twintig zijn als ze de ziekte ontwikkelen. Ze hebben te kampen met buikpijn, diarree, vermoeidheid, gewrichtsklachten en een veelheid aan andere klachten. De ziekte kan een relatief mild beloop hebben, maar in 20 à 30% van de gevallen is er sprake van een ernstig beloop met uitgebreide en moeilijk te behandelen ontsteking. Daarbij ontstaan er vaak fistels, gangetjes die de ontlasting van de darm rechtstreeks naar de bil, vagina of buik brengen. Het zieke deel van de darm kan soms geopereerd worden, maar meestal keert de ontsteking terug in een ander deel van de darm. Vaak hebben patiënten verschillende operaties nodig en een deel eindigt met een permanent stoma. Zelfs als het lukt de ontsteking onder controle te krijgen, is dat niet zelden met de nodige bijwerkingen van de medicijnen. Daarnaast blijven vaak de klachten van vermoeidheid, gewrichtspijn en buikpijn. Het is niet moeilijk u voor te stellen wat voor impact dit alles heeft op mensen die in de bloei van hun leven zouden moeten zijn.

De oorzaak van de ziekte van Crohn is onbekend. Meestal wordt gesteld dat de oorzaak multifactorieel is. De ziekte zou ontstaan als abnormale reactie van het immuunsysteem op de darmflora in mensen die daarvoor erfelijk belast zijn. Zelf denk ik dat dat een mooie manier is om te zeggen dat we er geen idee van hebben. Iedere ziekte is namelijk multifactorieel en afhankelijk van omgevingsfactoren en erfelijke belasting. We zijn nu in ons begrip van de ziekte van Crohn waar we met de maagzweren waren in de jaren tachtig. Toen dachten we dat het maagzweer een multifactoriële ziekte was die te maken had met een abnormale mucosale barrièrefunctie in een patiënt met overmatige zuurproductie en een erfelijke belasting. Patiënten met maagzweren bevolkten onze polis, ze lagen vaak langdurig op de afdeling opgenomen en er werden ernstige complicaties gezien. Er werd heel erg veel geld verdiend met maag-

zuurremmers. Daarnaast was de maagchirurgie een belangrijk vak met grote namen. Dit alles veranderde door de Australische artsen Warren en Marshall. Zij kwamen met een oorzaak waar bijna niemand aan gedacht had, en die de meesten ook aanvankelijk niet konden geloven, namelijk een infectie met de bacterie *Helicobacter pylori*. De vergelijking met de ziekte van Crohn is niet uit de lucht gegrepen. De patiënten bevolken onze polis, zijn regelmatig opgenomen, er worden ernstige complicaties gezien en de IBD-chirurgie is een belangrijk vak met grote namen. Daarnaast wordt met TNF-remmers – de nieuwe medicijnen die we bij onbegrepen ontstekingsziekten als Crohn gebruiken – enorm veel geld verdiend. Ze staan nummer één tot en met drie op de lijst van medicijnen die de grootste omzet in de wereld hebben en elk tussen de tien en zes miljard dollar per jaar opbrengen.

De ongekennde toename van ons inzicht in de moleculaire biologie staat ons toe de ziekte van Crohn in steeds hogere resolutie te bestuderen. Mijn collega Geert D’Haens vertelde u al in zijn oratie wat we in de afgelopen paar jaar geleerd hebben over de bacteriële flora van onze darmen, die een verbijsterende omvang en diversiteit blijkt te hebben. Dat deze flora een belangrijke rol speelt in het aanjagen van de activiteit van de ziekte, daar kan geen twijfel over bestaan. Als men de ontlasting een omweg biedt met een stoma op de dunne darm, verdwijnt de ontsteking van de lagergelegen darmdelen vrijwel zonder uitzondering. Wellicht dat de atlas van het microbioom in ziekte en gezondheid ons in staat zal stellen de activiteit van de ziekte van Crohn te beïnvloeden. Het microbioom is waarschijnlijk voor deze ziekte wat het zuur voor de maagzweer is. Als men een stoma opheft zonder eerst medicijnen te geven die het immuunsysteem onderdrukken, blijkt de darm zeer snel weer ontstoken te raken.

Een alternatief voor het idee dat er iets mis is met ons microbioom, is dat er iets mis is met de ontstekingscellen die op het microbioom reageren. De hypothese waaraan ik de komende jaren wil werken, is dat de ziekte van Crohn veroorzaakt wordt door immuuncellen die geblokkeerd zijn in een pathologische staat. Dat kan genetisch zijn – door mutaties zoals bij kanker –, maar ook epigenetisch, door omkeerbare modificaties aan het DNA waarvan we weten dat die langdurig kunnen blijven bestaan over vele generaties van het nageslacht van een cel. Het bijzondere is dat we de afgelopen tien jaar een explosieve groei hebben gekend in het inzicht in dit soort genetische en epigenetische modificaties, en vooral ook de methodologie tot onze beschikking hebben gekregen om ze te bestuderen. Daardoor is het nu ook mogelijk geworden deze hypothese te toetsen.

Wanneer we eindelijk een beter idee zullen hebben van de oorzaak van de ziekte van Crohn zal het ook een stuk makkelijker worden een werkzame be-

handeling te vinden. In een historisch artikel in *The Lancet* in 1990 stelden Erik Rauws en Guido Tytgat, twee van de grondleggers van de MDL-afdeling in het AMC, dat de tot dan toe bestaande behandelingen voor maagzweren, zoals het toedienen van maagzuurremmers, het natuurlijk verloop van de ziekte niet beïnvloedten. Dat wil zeggen dat je, na de aanvankelijke genezing van een maagzweer, de ziekte tijdelijk kunt onderdrukken met maagzuurremmers, maar dat het risico op nieuwe zweren na het stoppen van de behandeling hetzelfde is als wanneer je de patiënt nooit behandeld zou hebben. Vervolgens lieten ze zien dat behandeling van de *Helicobacter* met antibiotica wel het natuurlijk beloop van de ziekte beïnvloedde: de zweren kwamen niet meer terug. Daarmee leverden ze het definitieve bewijs van de *Helicobacter* als oorzaak van het maagzweer. Omdat we de oorzaak van de ziekte van Crohn niet kennen, bestaan daarvoor evenmin behandelingen die het natuurlijk beloop beïnvloeden. Bij een groot deel van de patiënten lukt het de ziekte met medicijnen te onderdrukken, maar na het stoppen van de behandeling hebben de meeste patiënten al binnen één jaar een nieuwe ziekteactiviteit.

Ten slotte nog iets over de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Zoals gezegd kenden we tot voor kort van de meeste ziekten de moleculaire mechanismen niet. Daarom berust de werkzaamheid van het grootste deel van de medicijnen die we tot onze beschikking hebben eerder op toevalligheden en slimme klinische observaties, dan op gerichte therapie. Voor de ziekte van Crohn maken we het meest gebruik van glucocorticoïden, azathioprine en anti-TNF's. Laten we eens kijken naar hun ontwikkelingsgeschiedenis.

Prednison, een glucocorticoïd, is een middel dat we gebruiken om een snelle remming van de ontsteking te bewerkstelligen. De oorsprong van glucocorticoïden als ontstekingsremmers is terug te voeren op het Nobelprijswinnende onderzoek van Hench en Kendall. Hench zag in 1929 dat een patiënt met reuma klachtenvrij werd toen hij geelzucht ontwikkelde. De speurtocht naar de 'Substance X' die dit kon verklaren, leidde naar de bijnier. Samen met Kendall isoleerde hij na jaren van onderzoek 29 verschillende stoffen uit de bijnier. Om u een idee te geven hoe moeilijk dit onderzoek was: er was 1500 kilo bijnierweefsel nodig (en een bijnier van een koe weegt ongeveer vier gram) om één gram van één van de stoffen te maken. Het onderzoek kreeg een financiële impuls toen in de Tweede Wereldoorlog het gerucht ging dat piloten van de Luftwaffe op abnormaal grote hoogte konden vliegen met injecties van bijnierextract (wat achteraf onzin bleek te zijn) en de Duitsers op grote schaal bijniereën in zouden kopen bij Argentijnse slachthuizen. Uiteindelijk wist Hench het bedrijf Merck te overtuigen om hem vijf gram van de vermoedelijke factor X te geven. Hij behandelde in 1948, bijna twintig jaar na zijn originele observatie, de eerste patiënten met reuma, met spectaculair resultaat.

De voor de ziekte van Crohn veelgebruikte purines, zoals azathioprine, werden ontwikkeld door Gertrude Elion. Men had ontdekt dat groeiende cellen afhankelijk zijn van nucleïnezuren (later bleken dat DNA en RNA te zijn). Er werden antagonisten van de inbouw van nucleotiden in nucleïnezuren gezocht vanuit de gedachte dat tumorcellen sneller groeien dan normale menselijke cellen en dat die daar dus gevoeliger voor zouden zijn. Het werd in 1953 de eerste werkzame behandeling voor acute leukemie bij kinderen. Omdat leukemische cellen immuuncellen zijn, werd vervolgens onderzoek gedaan naar het effect van purinen op het immuunsysteem en een immunosuppressieve werking vastgesteld. Zo maakte de ontwikkeling van azathioprine voor het eerst orgaantransplantaties mogelijk. Azathioprine bleek uiteindelijk ook een effect te hebben op de ziekte van Crohn. Dit bleek alleen helemaal niets van doen te hebben met de remmende werking van DNA-synthese. Op een veel lagere concentratie dan nodig is voor het remmen van DNA-synthese, heeft azathioprine namelijk een remmende werking op RAC, een signaaltransductiemolecuul met een belangrijke rol in kanker en ontsteking.

Zoals ik al zei, kennen we de oorzaak van de ziekte van Crohn niet, maar we hebben een snel toenemende kennis van de moleculen die ontsteking op gang brengen en in stand houden. Een van de belangrijke ontstekingsmediatoren bleek het eiwit TNF α te zijn. Oud-AMC-hoogleraar en gastroenteroloog Sander van Deventer vond dat antistoffen die TNF α -specifiek blokkeren een spectaculair effect hebben op de ziekte van Crohn. Vervolgens doken vele bedrijven op de ontwikkeling van alternatieve TNF α -remmers. Het leek een mooi voorbeeld van gerichte behandeling. Hier wreekt zich echter het feit dat we de oorzaak van de ziekte niet kennen en dus ook niet zeker wisten of TNF α wel echt een belangrijke rol speelde bij de ziekte.

De eerste alternatieve TNF-remmer die gemaakt werd, bleek helemaal niet te werken bij de ziekte van Crohn. Sander begon direct een onderzoekslijn naar het werkingsmechanisme van anti-TNF's. Uiteindelijk vonden mijn collega Jan van de Brande en promotiebegeleider Maikel Peppelenbosch dat de antistof die wel werkte zich van de niet-werkende blokker onderscheidde doordat deze aan TNF α op geactiveerde immuuncellen bond. Christine Vos en Manon Wildenberg werkten, samen met Daan Hommes en mij, verder aan dit project. We kwamen er vervolgens bij toeval achter dat monocyten de achterkant van de antistof, het zogeheten Fc-deel, herkennen met hun Fc-receptor. Dit resulteerde in de specialisatie van de monocyten tot wondhelingsmacrofagen, cellen die een centrale rol lijken te spelen bij de genezing van de zweren die we met anti-TNF α antistoffen zien optreden. De komende jaren willen we ons dan ook richten op het ontwikkelen van antistoffen of combinatietherapieën die beter in staat zijn dat soort macrofagen te induceren.

U ziet, de medicijnen die we tot nu toe tegen de ziekte van Crohn hebben ingezet, zijn voortgekomen uit toevallige bevindingen. Dankzij ons begrip van de moleculaire werking van een chronisch ontstekingsproces komen er nu medicijnen aan die deze ontsteking echt gericht remmen op een vooraf bedachte wijze. Zo heeft fundamenteel onderzoek naar de adresmoleculen die immuuncellen over de verschillende organen sorteren, geleid tot de ontwikkeling van nieuwe middelen die specifiek de toevloed van ontstekingscellen naar de darm remmen. Daarmee zijn het de eerste middelen die alleen de afweer van de darm verminderen en dus aanzienlijk minder complicerende infecties lijken te veroorzaken dan de immunosuppressiva die we tot nu toe hebben gebruikt.

Het werkingsmechanisme van veel van de medicijnen die we bij toeval hebben gevonden, is vaak nog onopgelost. Veel van deze medicijnen werken wel behoorlijk goed. Waar we volgens mij veel meer aandacht aan zouden moeten besteden, is het ophelderen van de moleculaire werkingsmechanismen van dit soort bestaande behandelingen. Daarom werken we in mijn groep volop aan het werkingsmechanisme van glucocorticoïden, azathioprine en anti-TNF's. Op deze manier hopen we belangrijke lessen te leren over de ziekte van Crohn. Daarnaast kunnen we zo ook de werkzaamheid van de behandeling proberen te verhogen en de bijwerkingen verminderen.

Waarde toehoorders, terug naar het begin van mijn verhaal. Onze unieke drang onze medemens en onze omgeving te begrijpen, heeft een nieuwe wereld doen ontstaan: die van onze cumulatieve cultuur. De objecten die die wereld bevolken – onze verhalen, ideeën en theorieën – zijn een eigen leven gaan leiden. Ze ondergaan een evolutionair proces dat, met de koppeling van hypothese aan experiment, de geboorte van de experimentele wetenschap, in een stroomversnelling is geraakt. Daaruit is een biologische revolutie voortgekomen die nog in volle gang is. We staan er midden in. Er staat ons nog zoveel ‘verstorende’ innovatie in de biologie te wachten dat de gevolgen daarvan maar moeilijk te voorspellen zijn. We zullen in toenemende mate de moleculaire mechanismen van ziekten ontrafelen en interventies bedenken die de defecten die we zijn tegengekomen op specifieke wijze corrigeren. Op de chemotherapie van de twintigste eeuw zal waarschijnlijk worden teruggekeken zoals wij nu op de chirurgie van vóór de anesthesie terugkijken.

Ongetwijfeld zullen er ook interventies komen die niet alleen ons lichaam beïnvloeden, maar ook onze geest. Met lichamelijke gebreken valt voor veel mensen nog redelijk te leven, maar depressie is misschien wel een van de belangrijkste veelvoorkomende ziekten waarbij we echt nog met vrijwel lege handen staan. Er zal met verwondering teruggekeken worden op de huidige generatie antidepressiva – medicijnen die, als alle onder het tapijt geveegde

studies meegewogen worden, eigenlijk maar nauwelijks aangetoonde werking hebben maar wel potentieel zeer ernstige bijwerkingen. Het is verder een kwestie van tijd tot er stoffen zullen zijn die selectief onze intelligentie en ons concentratievermogen doen toenemen. De toegang tot dit soort stoffen zou nog wel eens tot nieuwe vormen van ongelijkheid in de wereld kunnen leiden.

Vindt u dit alles onwaarschijnlijk klinken? Bedenkt u dan dat we nog maar twee generaties geleden in een preantibiotische tijdperk leefden waar artsen zonder mes met vrijwel lege handen stonden. Recent onderzoek heeft laten zien dat we allemaal vinden dat we als persoon erg veranderd zijn ten opzichte van een eerder stadium in ons leven, maar – zeer ten onrechte – niet verwachten dat we in de toekomst nog veel verder zullen veranderen. Dit is treffend ‘The end of history illusion’ genoemd. Deze illusie heeft natuurlijk ook betrekking op onze kijk op de snel veranderende samenleving.

Vanaf deze plek spreek ik in ieder geval de hoop uit dat ik, als ik met emeritaat ga, in mijn afscheidscollege tevreden zal kunnen stellen dat het met de ziekte van Crohn zo is gegaan als met de maagzweren, namelijk dat het een ziekte is met een bekende oorzaak en een rationele therapie die het natuurlijk beloop ervan daadwerkelijk beïnvloedt.

Ten slotte een woord van dank

Ik wil natuurlijk beginnen het college van bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de decaan van de faculteit geneeskunde te bedanken voor mijn benoeming tot hoogleraar Experimentele Gastroenterologie en het daarmee in mij gestelde vertrouwen.

Deze lezing is een uniek moment om een paar hele belangrijke andere mensen te bedanken. Allereerst mijn ouders: lieve Els en Wulfert, jullie hebben me letterlijk en figuurlijk ongeremd met de elementen water, vuur en aarde laten spelen. We hebben een enorm onbezorgde jeugd gehad waarin jullie ons altijd gestimuleerd hebben en nooit gepusht. Met jullie vrije opvoeding hebben jullie ons geleerd zelf na te denken – iets wat zowel in de wetenschap als in de geneeskunde een belangrijke eigenschap is.

Mijn schoonouders Mart en Marie-José, die mijn tweede ouders zijn geworden: lieve Marie-José, vanaf het eerste moment heb ik me enorm thuisgevoeld in jullie gezin en familie. Wat is het jammer dat Mart hier niet meer bij is. Hij was altijd zo geïnteresseerd en had hier zoveel zin in. Hij is altijd ergens het speelse nieuwsgierige jongetje gebleven dat hem een goede onderzoeker zou hebben gemaakt.

Lieve oma, jij vindt altijd onvoorwaardelijk alles mooi wat we doen. Juist daarom heeft de slecht verborgen teleurstelling op je gezicht, toen ik ooit met een onnodig slecht rapport kwam aanzetten, zo'n impact op me gehad. Mijn eerste stappen in het Amsterdamse studentenleven deed ik vanuit jullie huis aan de Amsteldijk. Het was een hele leuke tijd waarin ik in totale vrijheid werd gelaten. Je kwam hoogstens af en toe eens in de middag kijken of ik nog leefde en of ik misschien een gebakken eitje wilde.

Het feit dat ik mijn hart verloren heb aan fundamenteel onderzoek heb ik te danken aan mijn oom Leendert Krol. Het was Leendert die Hans Büller voorstelde om mij dan maar naar Boston te sturen toen een van de vele uitwisselingsstudenten van Hans' roemruchte AMC-Boston-connectie het op het laatst liet afweten. Leendert, lieve Ump, het is jammer dat je er niet meer bij kan zijn. Wat zou je zitten te glimmen, daar op de voorste rij. Ik zal nooit vergeten hoe boos je was toen ik besloot naar Leiden te gaan. Zoiets doe je niet als Amsterdammer. Nu sta ik hier in jouw Amsterdamse toga, en daar ben ik trots op.

In Boston kwam ik onder de hoede van mijn inspirator van het eerste uur Steve Krasinski. Hij vatte het gevaar van onze sterke drang om te associëren krachtig samen in de waarschuwing: 'If you assume, you make an ass out of u and me.'

Ik wil ook Guido Tytgat bedanken. Als ik als student weer eens een idee had, kwam ik wel eens bij je langs op je werkkamer. Jij onderbrak altijd even je drukke bezigheden, luisterde geïnteresseerd en ging vaak mee in m'n enthousiasme, in plaats van me af te remmen. Voor mij zijn dat bepalende momenten geweest waarin ik ben gaan geloven dat je ook zelf met waardevolle ideeën kunt komen.

Voor mijn promotieonderzoek meldde ik me bij Sander van Deventer – een innovator pur sang die van het lab van de Experimentele Geneeskunde een ware speeltuin had gemaakt. Ik zal nooit ons sollicitatiegesprek vergeten, dat van jou kant bestond uit een enkel 'shoot!'. Nadat ik m'n verhaal had gedaan en me zat af te vragen wat jij van mijn monoloog vond, nam je me mee naar Maikel Peppelenbosch (ik heb me daarna nog een dag lang afgevraagd of dat betekende dat ik aangenomen was).

Maikel was begeleider tijdens m'n promotieonderzoek en zonder twijfel de ideale stimulator om de grenzen van de wetenschap op te zoeken. We hebben samen met James, Bernt en Henri aan de meest uiteenlopende ideeën lopen te sleutelen. Daarbij was jij altijd de kampioen in het 'outside the box-denken'. Jij hebt me aan het eind van mijn promotie geld voor een onderzoeker gegeven dat eigenlijk voor jou bedoeld was en daarmee de basis gelegd voor mijn onderzoekscarrière, iets waarvoor ik je nog steeds ontzettend dankbaar ben.

Daan Hommes, jij hebt me in Leiden de kans gegeven in snel tempo een eigen groep op te bouwen. Wat hebben we een top tijd gehad met al onze Leidse collega's. In de periode dat ik pendelde tussen Genève en Leiden kwam ik regelmatig bij jou, Iris en de kinderen logeren. Vaak zaten we 's avonds met een biertje van een slechte film te genieten. Oude tijden herleven nu ik af en toe van jullie gastvrijheid mag genieten in LA.

Marcel Levi, jij bent voor mij een voorbeeld in zoveel opzichten. Je hebt een hele groep getalenteerde AMC'ers onder je hoede genomen, gestimuleerd en geholpen. Ik ben er enorm dankbaar voor dat ik daar een van ben geweest.

Al mijn collega's van nu, het is geweldig om onderdeel te zijn van een afdeling met zoveel toppers, zowel in de kliniek als op het lab, waarbij iedereen elkaar de ruimte laat – iets waar Paul Fockens, het hoofd van de afdeling, een belangrijke rol in speelt. De IBD-groep, Geert, Cyriel, Mark, Willem, Christianne, Wouter, Anje en Hergen: we zijn een unieke combinatie van gastroenterologen en chirurgen, klinici en onderzoekers. Alle voortekenen wijzen erop dat we daar nog veel plezier van zullen beleven.

Dan alle mensen in mijn groep: ik geniet er enorm van dat we een team zijn en vind het zoals jullie weten heerlijk om tussen jullie door te lopen, over jullie schouders mee te kijken en met jullie mee te denken (ook al komt dat niet altijd goed uit).

Ten slotte... Lieve Marielle, wat hebben we alweer veel samen meegemaakt. Gelukkig zijn dat vooral leuke dingen. Dankzij jouw geduld kan ik me af en toe volledig in de wetenschap verliezen. Ik houd van je en ben enorm trots op de manier waarop je je succesvolle switch van diplomaat naar coach hebt vormgegeven. Lieve Jikke, Taeke en Meije, wat is het heerlijk om bij jullie te zijn en met jullie te spelen. Ik ben klaar, we gaan cola drinken.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Clark, G., *A Farewell to Alms: A Brief Economic History of the World*, Princeton University Press, 2007, p. 440
2. Dean, L.G., Kendal, R.L., Schapiro, S.J., Thierry, B., Laland, K.N., 'Identification of the social and cognitive processes underlying human cumulative culture'. *Science*. 2012;335:1114-8
3. Franks, N.R., Richardson, T., 'Teaching in tandem-running ants'. *Nature*. 2006;439:153
4. Thornton, A., McAuliffe, K., 'Teaching in wild meerkats'. *Science*. 2006;313:227-9
5. Tomasello, M., *The Cultural Origins of Human Cognition*, 1999, Harvard University Press
6. Van den Brink, W., *Dat kan geen toeval zijn*, 2011, Mets & Mets Uitgevers
7. Christensen, C., *The innovators dilemma*, 1997, Harvard Business School Press