

“Er is nog zoveel te

Door louter toeval belandde hij ruim dertig jaar geleden van de olie in de stofwisselingsziekten. Daarna werd hij klinisch chemicus en specialiseerde hij zich in metabole aandoeningen. Hij droeg bij aan nieuwe diagnostische technieken en deed fundamenteel onderzoek naar oorzaken en gevolgen van stofwisselingsstoornissen. Twee jaar geleden werd hij benoemd tot hoogleraar: professor Cornelis (Karel) Jakobs. “Nog altijd ben ik het lot dankbaar.”

Omdat Nuene, waar Karel Jakobs in 1947 wordt geboren, toevallig dicht bij Eindhoven ligt, gaat hij studeren aan de toen nog Technische Hogeschool. Hij wordt scheikundig ingenieur en vertrekt in 1970 naar West-Berlijn met de bedoeling te gaan promoveren op een proces om uit steenkool benzine te maken. Het liep anders. Jakobs bekwaamde zich in de massaspectrometrie en speciale technieken om met stabiele isotopen het kolenproces te volgen. Tijdens de afrondende fase van zijn onderzoek, deed zich een unieke kans voor. Het West-Berlijnse universitair kinderkliniek zocht een chemicus om een stofwisselingslaboratorium op te zetten. Voorwaarde: ervaring met massaspectrometrie en stabiele isotopen. Hoewel hij niet veel wist van stofwisselingsziekten, sprak de vacature hem erg aan: “Ik had inmiddels een gezin te onderhouden, Berlijn beviel me en ik zag mijn kans om een jeugdroom in vervulling te laten gaan: studeren en werken in de medische sector.” Hij werd aangenomen en daarmee was de ommezwaai in zijn carrière een feit. Tot op de dag van vandaag spijet hem dat niet. Begin jaren tachtig werkt Jakobs nog twee jaar in San Diego, maar daarna verhuist hij het buitenland voor Nederland. In Amsterdam wordt hij hoofd van het Research Laboratorium Kindergeneeskunde van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit (nu VU Medisch Centrum). Hij specialiseert zich verder in stofwisselingsziekten, promoveert en wordt *metabool* klinisch chemicus. Met Jakobs' benoeming tot hoogleraar

bestempelde het Amsterdamse VU ziekenhuis ‘diagnostiek en onderzoek van stofwisselingsziekten’ tot strategisch aandachtsgebied. Op dit gebied is Jakobs al meer dan dertig jaar actief. Nog altijd met groot enthousiasme: “Er bestaan duizenden verschillende stofwisselingsziekten, waarvan we nog maar een kwart kennen. Er is nog zoveel te ontdekken. Dat maakt dit onderzoeksgebied zo spannend.”

Wat is een stofwisselingsziekte precies? Hoe en wanneer wordt een stoornis ontdekt? Zijn ze te behandelen? Deze vragen zijn koren op de molen van professor Jakobs. Hij staat op, neemt een viltstift en begint te tekenen op het *white board*. Het college is begonnen.

Te veel of te weinig

Om te kunnen leven zijn voedingsstoffen nodig. In het lichaam worden ze omgezet in nuttige bouwstoffen voor groei en ontwikkeling en voor de energievoorziening. Dit heet stofwisseling of metabolisme. Jakobs legt uit: “Bij zo'n biochemische omzetting gaat een bepaalde stof A over in metabool B, en die kan weer overgaan in C. Maar dat gaat niet vanzelf. Er zijn speciale eiwitten – enzymen – nodig, vaak in combinatie met hulpstoffen zoals vitamines en mineralen. Als die enzymen niet goed werken, vinden bepaalde omzettingen niet plaats en ontstaan stoornissen in de stofwisseling.” Stofwisselingsproblemen kunnen leiden tot tekorten van belangrijke verbindingen of tot ophoping van schadelijke stoffen. Hierdoor kunnen allerlei organen en belangrijke lichaamsfuncties worden aangetast. Over de oorzaak van

stoornissen vertelt Jakobs: “Stofwisselingsziekten kunnen het gevolg zijn van verkeerde of (te) eenzijdige voeding. De ziekte is dan ‘verworven’, bijvoorbeeld door vitamines tekort. Maar wij hebben meestal te maken met aangeboren vormen van de ziekte. De patiënt heeft een genetische afwijking waardoor een bepaald eiwit of enzym niet wordt aangemaakt of niet goed functioneert.”

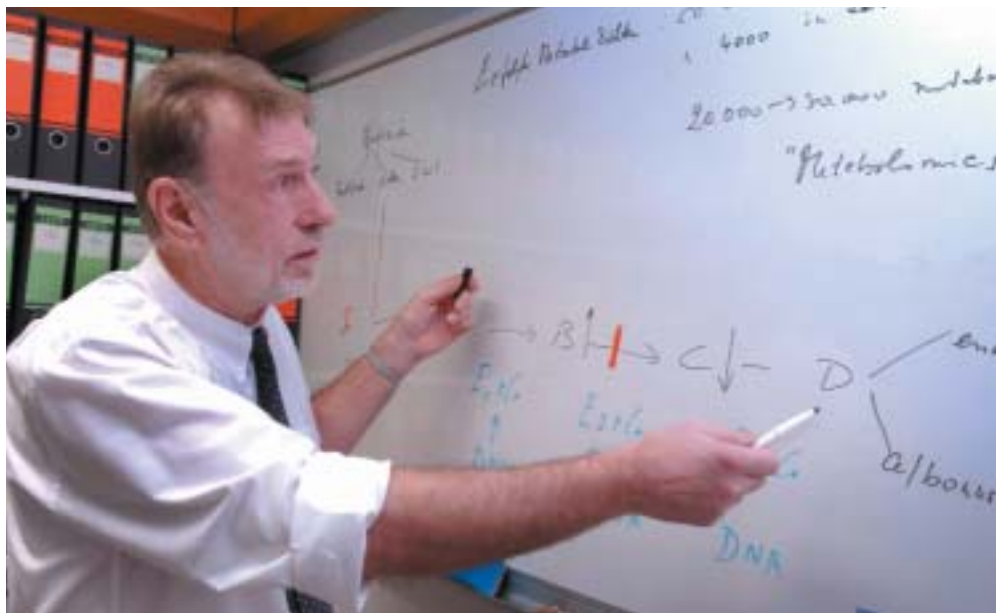
Aangeboren stofwisselingsziekten openbaren zich meestal op jonge leeftijd. De kinderen vertonen vaak groeiachterstand en ontwikkelingsstoornissen. Jakobs hecht dan ook grote waarde aan nauwe samenwerking met kindergeneeskunde en is erg te spreken over de recente aanstelling van een kinderarts gespecialiseerd in metabole ziekten. “We willen kinderen met stofwisselingsziekten zo vroeg mogelijk diagnosticeren en behandelen. Als de kinderarts klinische aanwijzingen heeft voor metabole problemen, beginnen we met een routineonderzoek. Hierbij worden urine en bloed gecontroleerd op metaboolen zoals glucose, lactaat, ammoniak, vetzuren, suikers, organische zuren of aminozuren. Deze biochemische bepalingen zeggen iets over de vetstofwisseling, de suikerhuishouding en de eiwitafbraak. Als we weten, of vermoeden, in welk stofwisselingscyclus er iets mis is, gaan we verder zoeken naar defecten in enzymfuncties en naar DNA-afwijkingen.” Stofwisselingsonderzoek beperkt zich niet tot diagnostiek. Er is ook

Metaboolpatronen ontrafeld

ontdekken”

Foute schakel verstoort de cyclus

Foto: AVC-VU-Fotografie, Sidney Vervuurt



Karel Jakobs, hoogleraar Klinische Chemie, legt uit wat metabole aandoeningen zijn en waarom het vakgebied zo waanzinnig spannend is.

fundamenteel onderzoek nodig om oorzaken en gevolgen te bestuderen en om de vele verschillende soorten stofwisselingsziekten in kaart te brengen.

Zeldzaam leerzaam

Zo kreeg Jakobs destijds in Berlijn te maken met een jongetje van tien maanden oud met mentale en motorische problemen, spraakachterstand, spierzwakte en epilepsie. “In zijn urine vonden we grote hoeveelheden *gamma hydroxyboterzuur*. Ook in zijn bloed en hersenvocht was de concentratie verhoogd. We concludeerden dat er sprake moest zijn van een erfelijke stofwisselingsziekte, maar een vorm die tot dan toe onbekend was. Toen we ons later opnieuw verdiepten in de stoornis, ontdekten we dat ophoping van gamma hydroxyboterzuur het gevolg is van een verstoord metabolisme van de neurotransmitter GABA. Het enzym en bijbehorende genafwijking zijn inmiddels opgehelderd.” Het bleek te gaan om een defect aan het enzym *succinaat semi-alde-*

hyde dehydrogenase. Sinds de beschrijving van de eerste patiënt met deze afwijking, in 1980, zijn er wereldwijd ongeveer vierhonderd gediagnosticeerd. Dat is niet veel. Er zijn duizenden verschillende soorten stofwisselingsziekten, maar elke soort afzonderlijk behoort tot de categorie zeldzame ziekten. Die worden ook wel weesziekten genoemd omdat het aanbod van diagnostische middelen en medicijnen vaak beperkt is, en erg duur.

Toch levert onderzoek aan stofwisselingsziekten meer op dan menigeen zich realiseert, weet Jakobs. “Onze patiënten zijn erg interessant voor medische studies, omdat stofwisselingsziekten monogenetisch zijn – er is maar één afwijkend gen in het spel. We weten bij een bepaalde stoornis welk gen is uitgeschakeld en daarom biedt de patiënt als het ware een humaan ‘knock out’ model. Onderzoek aan de afwijkende stofwisseling bij deze patiënten leert niet alleen veel over de ziekte in kwestie, maar ook over veel ingewikkelder ziekten zoals kanker, diabetes, hart- en vaatziekten en witte stofafwijkingen in hersenen.” Jakobs geeft een voorbeeld: “Bij een jongen met neurologische afwijkingen constateerden we ophoping

van *polyolen* – een soort suikerachtige verbinding – in zijn hersenvocht. Bij twee meisjes met ernstige leverafwijkingen vonden we dezelfde polyolen, maar vooral in de urine en nauwelijks in het hersenvocht. We veronderstelden dat de ophoping te maken had met een verstoorde *pentosefosfaat cyclus*. Onderzoek bracht bij beide meisjes een probleem met het enzym *transaldolase* aan het licht en bij de jongen een defect in het enzym *ribose-5-fosfaat isomerase*. Nu staan we voor de vraag waarom het ene defect tot hersenschade leidt en het andere tot lever schade. Hiervoor gaan we het polyolmetabolisme in deze ‘knock out’ patiënten verder onderzoeken. Bijzonder interessant is dat we daarmee ook inzicht krijgen in de biochemie en pathofysiologie van bijvoorbeeld diabetes, een ziekte waarbij eveneens verhoogde concentraties polyolen worden gevonden.”

Metabolomics

Aan het begin van de vorige eeuw werd de eerste stofwisselingsziekte beschreven. Nu, honderd jaar later, zijn er meer dan duizend bekend. Het totale aantal wordt geschat op zo’n vierduizend. Er is dus, zoals Jakobs stelt ‘nog een hoop te ontdekken’. Hij ziet daarbij *metabolomics* als de nieuwe uitdaging. “Schattingen voor het totale aantal metabolieten variëren van 10.000 tot 30.000. De uitdaging is om deze allemaal te identificeren en meetbaar te maken in lichaamsvloeistoffen of weefsels. Daarmee beschikken we straks over complete metabolietprofielen, een soort metabolietenpaspoort dat uniek is voor elke stofwisselingsziekte.” Dat klinkt fantastisch, maar Jakobs waarschuwt dat we nog lang niet zover zijn: “Er zal veel inventiviteit en creativiteit aan te pas komen om deze metabolietprofielen te realiseren, maar dat maakt dit vak juist zo spannend.” ●

Marian van Opstal