

KNAW-voorman Hans Clevers opent nieuwe wetenschappelijke dimensies

‘Ik steek mijn nek vaak oncomfortabel ver uit’

Henk Maassen

De nieuwe president van de KNAW, Hans Clevers, is één van de meest gelauwerde onderzoekers van Nederland. Hij onderzoekt zieke en gezonde darmen. ‘Ik ben goed in grote stappen zetten.’

Hij heeft visie, zeggen collega-wetenschappers. Oog voor de grote lijn. En in zijn wetenschappelijke carrière heeft hij heel onverwachte vondsten gedaan. Hans Clevers is sinds 1 juni de nieuwe president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) als opvolger van de mediagenieke fysicus Robbert Dijkgraaf. Clevers is de eerste arts in die functie sinds de cardioloog Robert Reneman tien jaar geleden afzwaaide. Zijn wetenschappelijke palmares indrukwekkend noemen, is een understatement. Aan drietot vierhonderd papers is zijn naam verbonden; een stuk of veertig verschenen in topbladen als Science, Nature en Cell. Zijn internationale reputatie bezorgde Clevers talrijke beurzen en prijzen, zoals recentelijk de Dr. A.H. Heinekenprijs voor Geneeskunde voor zijn onderzoek naar ‘de regulering van groei van levende weefsels tijdens de normale ontwikkeling van organismen en tijdens ongeremde tumorgroei’. Prominente voorgangers als Paul Lauterbur, Eric Kandel en Elizabeth Blackburn kregen later de Nobelprijs voor Geneeskunde.

Al sinds zijn jeugd wilde Hans Clevers de wetenschap in. Hij vertelt erover in het Hubrecht Instituut, informeel, gekleed in T-shirt en tutoyerend. Zonder poespas, als de ‘doener’ die hij naar eigen zeggen is. De studie biologie die hij in 1975 begon, viel hem tegen. ‘Ik vond biologie heel erg naar binnen gekeerd. Ik leerde niet wat mij interesseerde. Maar de studie ging me wel gemakkelijk af en daarom ben ik vanaf mijn vierde jaar ook geneeskunde gaan stude-

ren.’ In 1982 deed hij zijn doctoraal biologie, een jaar later zijn doctoraal geneeskunde, nog een jaar later zijn artsexamen. Het was van een bijna wonderbaarlijke snelheid. Tijdens zijn coschappen heeft hij nog vijftien baby’s op de wereld gezet. Hij had plezier in het vak van arts. ‘Ik vond zelfs een opleidingsplaats kindergeneeskunde, iets wat medio jaren tachtig niet zo gemakkelijk was. Maar het lab trok toch.’

Aan de geneeskundestudie heeft hij uiteindelijk meer gehad dan aan de biologie. ‘Ik heb er hard leren werken en een brede blik op ziekte en gezondheid ontwikkeld.’

Je koos voor onderzoek; de meeste artsen kiezen voor klinisch werk. Toch wordt van klinici verwacht dat ze ook wetenschappelijk onderzoek doen. Is dat echt nodig om als arts goed te kunnen functioneren?

Clevers: ‘Nee. Op Harvard, waar ik vier jaar heb gewerkt, heb ik artsen leren kennen die elf van de twaalf maanden werken zoals ik hier. De twaalfde maand zijn ze verantwoordelijk voor een beperkte groep patiënten met een zeer specifieke ziekte waar ze ook onderzoek aan doen. In Nederland leven artsen in een complexe wereld want ze worden geen elf maanden vrijgesteld om onderzoek te doen. Ze doen het erbij. Verstandig is dan om klinische trials of epidemiologisch onderzoek te doen met de patiënten die je toch ziet. Dus vooral geen laboratoriumonderzoek, zoals ik en mijn collega’s dat doen. Toch gebeurt dat nog betrekkelijk veel. Maar dan word je in geen van beide werelden excellent. Het is een gevoelig onderwerp, maar ik ben

beeld: KNAW



beeld: Getty Images

voorzitter van twee volstrekt gelijkwaardige carrièretrajecten: dat van de goede clinicus en dat van de onderzoeker die zich ontwikkelt tot expert op een bepaald terrein.'

En dan ben jij het type onderzoeker dat zich bij voorkeur begeeft op onontgonnen terrein.

'Ja, wij trekken als ontdekkingsreizigers gebieden in waar zich nog nooit iemand heeft gewaagd. De meeste wetenschappers vinden het heel moeilijk om zonder enig houvast, zonder vraagstelling en al helemaal zonder hypothese, te werken. En er toch op te vertrouwen dat ze iets vinden en dat ook nog eens goed zullen interpreteren. Ik weet het, voor de financiering van onderzoek moet je doen alsof je al weet wat je gaat vinden, maar dat weet je dus niet.' Hij lacht, en vervolgt: 'Als wij een ontdekking hebben gedaan en daarover hebben gepubliceerd vraag ik daar een grant op aan. Met dat geld doen we weer iets volkomen nieuws.'

Zo'n toppublicatie vraagt lef: 'Je moet je vondst aanzetten, scherp opschrijven. Maar zonder uiteraard gegevens te verdraaien of weg te moffelen.'

Wat dat laatste betreft zijn een paar Nederlandse onderzoekers het laatste jaar door de mand gevallen. Ernstige zaak?

'Ja, want ons product is de waarheid. Maar bedrog komt altijd aan het licht, tenzij het iets onbelangrijks betreft. Wetenschap heeft een groot

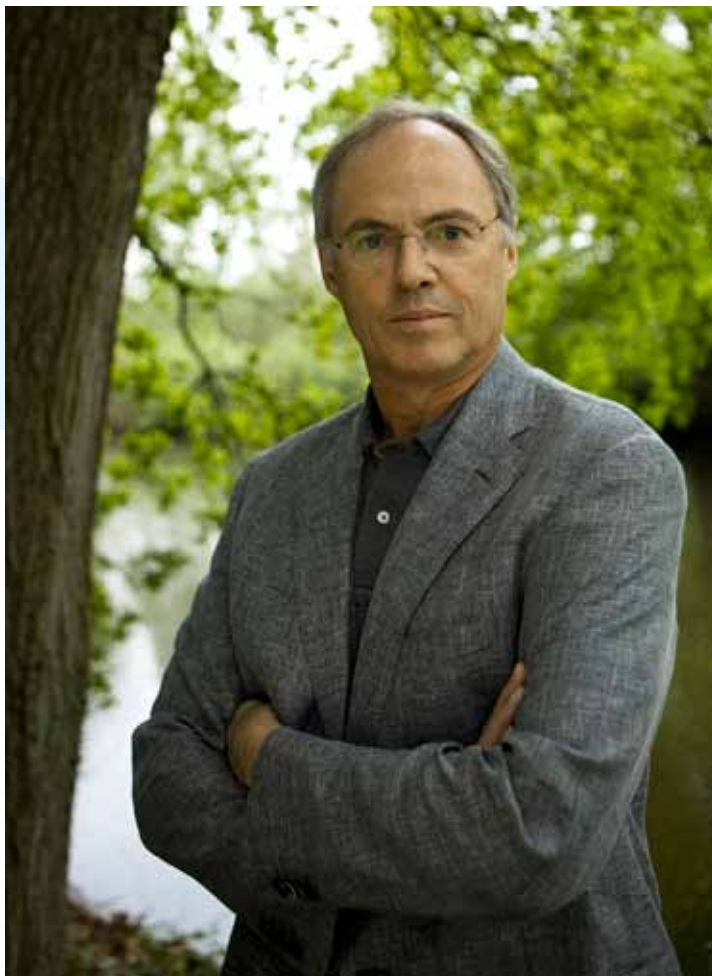
zelfreinigend vermogen. Wie in mijn vakgebied een paper publiceert, stelt instantaan ook al zijn basisgegevens beschikbaar. Zou er dus iets niet kloppen in één van mijn publicaties, dan loop ik binnen de kortste keren tegen de lamp.'

Stamcellen

Hans Clevers onderzoekt de gezonde en de zieke darm. De darm, zegt hij, is een mooi systeem om stamcellen te bestuderen. Hij bevat een paar miljard crypten en ongeveer evenveel darmvlokken. Die crypten produceren stamcellen die in vier dagen een heel leven doorlopen. Het proces van vermenigvuldiging, specialisatie en migratie van stamcellen wordt geregeld door het Wnt-gen, ontdekten Clevers en zijn team. Zit er een fout in dat gen, dan krijgen cellen verkeerde instructies. Dat is het begin van een darmtumor. Er komen dan meer cellen bij dan dat er afsterven.

Door een gen voor een lichtgevend eiwit te koppelen aan een gen (Lgr5) dat alleen in stamcellen actief is, kunnen Clevers en zijn groep stamcellen inmiddels zichtbaar maken. Niet alleen in de darm, maar in verschillende organen. Bovendien kweekte hij met die cellen al stukjes kunst darm. Bij de muis weliswaar, maar proeven met patiënten zijn onderweg. Clevers: 'Van meet af aan vond ik het vreemd dat niemand geïnteresseerd was in de basale wetenschap van de darm. In mijn oorspronkelijke vak, de immunologie, gaat de kliniek hand in hand met basale wetenschap. Kijk maar naar de snelheid van het aidsonderzoek.

De meeste wetenschappers vinden het moeilijk om zonder hypothese te werken



Hans Clevers: 'Op een lab in de VS zijn Nederlanders degenen die de barbecues organiseren en de liefdesperikelen van hun collega's oplossen.'

beeld: KNAW

Maar in de gastro-enterologie is de klinische research naar bijvoorbeeld de ziekte van Crohn of inflammatoire darmziekten weliswaar zeer goed ontwikkeld, maar biologisch onderzoek van de gezonde darm is schaars. Het gevolg is dat er elk jaar een wagonlading papers over auto-immuunziekten als IBD en crohn verschijnt, maar dat we de oorzaak nog steeds niet weten. Ik gok overigens dat het iets betrekkelijk simpels zal blijken te zijn zoals de *Helicobacter* bij maagzweren.'

Ik hoeft dus niet te vragen naar het belang van fundamenteel onderzoek.

'Dat is inderdaad een no-brainer. Voortdurend valoriseren of transleren we – of welk ander lelijk woord je daar ook voor wilt gebruiken – immers de uitkomsten van basaal onderzoek. Maar na een aantal jaren is het op en dan is er niets meer te valoriseren. Basaal onderzoek moet dus voortgaan; gelukkig willen politieke partijen daarin nu ook investeren.'

Kunnen wij het goed, onderzoek doen?

'Onwaarschijnlijk goed. Voor dat vergelijken-derwijs kleine beetje geld dat we krijgen, is

Nederland qua output in de vorm van publicaties en citaties in absolute aantallen het achtste wetenschapsland ter wereld. Qua productiviteit per wetenschapper staan we zelfs in de top drie.'

Hoe komt dat?

'Het heeft veel te maken met onze houding. Ik heb lang gewerkt in de VS, ik kom veel in Azië en in andere Europese landen. En ik merk steeds weer dat Nederlanders in bepaalde opzichten uitzonderlijk zijn. Ze zijn bijvoorbeeld totaal ongevoelig voor hiërarchie. Ik bedoel: studenten zijn het met mij oneens. Dat zie ik bij Aziaten niet: die moet ik een jaar lang vertellen dat ze mij moeten zeggen wat ze zelf gezien hebben, niet wat ze denken dat ik had willen zien. En Amerikanen kunnen niet samenwerken. Je hebt daar bijvoorbeeld tien postdocs in een groep die allemaal even achterdochtig zijn dat één van de anderen er met hun idee vandoor gaat. Op een lab in de VS zijn Nederlanders degenen die de barbecues organiseren en de liefdesperikelen van hun collega's oplossen. Dat is heel belangrijk. Het zijn misschien niet de capaciteiten waar je een goed leger mee bouwt, maar ze zijn wel nodig om goede wetenschap te bedrijven.'

Maar er is gebrek aan jonge mensen met belangstelling voor de harde wetenschap.

'Helemaal niet. Zeker, de maatschappij heeft behoefte aan technologen en ingenieurs. Daar hebben we tekorten. Maar er zijn genoeg getalenteerde en gepassioneerde jonge onderzoekers.'

Toch moeten we oppassen dat dit wetenschappelijk talent niet wegloopt en zijn heil zoekt in de wereld van financiën en consultancy, 'waar ze een aantrekkelijker salaris krijgen en een leaseauto', waarschuwt Clevers eerder al eens. Het mag dan zo zijn dat Nederland 'in de breedte' aan de absolute top staat, maar 'die breedte telt niet echt'. Volgens Clevers bestaat er in de natuurwetenschappen, dus ook in de biomedische wetenschap, een 'ster-systeem', waarin een klein aantal toponderzoekers vrijwel alle doorbraken bewerkstelligt. 'Die doorbraken leiden vervolgens tot economisch succes.' Dat wordt in Nederland onvoldoende gezien, zeker door beleidsmakers en politici. Want wetenschapsbeleid in Nederland, daar komt geen wetenschapper aan te pas, heeft Clevers meermalen geconstateerd.

Het presidentschap van de KNAW betekent dat hij regelmatig aan tafel zit met ministers, politici en beleidsmakers. 'Als ik dan rondkijk en me afvraag wie er ooit, of op zijn minst in de laatste tien jaar, een paper heeft geschreven, dan



beeld: Bart Muhl / HH

Hans Clevers

Hans Clevers (1957) studeerde geneeskunde en biologie aan de Universiteit Utrecht. In 1985 promoveerde hij aan dezelfde universiteit in de immunologie. Daarna werkte hij vier jaar aan het Dana Farber Cancer Institute van de Harvard-universiteit in Boston.

In 1991 keerde Clevers terug naar Utrecht en werd hoogleraar immunologie. Toen de inhoud van zijn werk verder opschoof, werd hij in 2002 benoemd tot hoogleraar moleculaire genetica. Tegelijk werd hij directeur van het Hubrecht Instituut voor ontwikkelingsbiologie en stamcel-onderzoek.

Clevers stond met de Utrechtse hoogleraar immunologie Ton Logtenberg aan de wieg van Crucell, de Nederlandse vaccinontwikkelaar. Hij is de winnaar van tal van prestigieuze prijzen, meest recent de Heinekenprijs voor Geneeskunde (2012). Sinds 1 juni van dit jaar is hij president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.

Hans Clevers is getrouwd en heeft twee zoons.

‘Als je alleen maar mensen als ik had, was wetenschap een soort alchemie’

kom ik tot nu toe meestal uit op één: ikzelf. Ik vind dat verbijsterend. Wetenschapsbeleid zou een sleutelactiviteit moeten zijn; het is vreemd dat het niet mede wordt toevertrouwd aan de

mensen die er hun dagelijks werk van maken.’

Zelf blijft hij naast zijn presidentschap actief als wetenschapper: ‘Ik zet jaarlijks twee tot drie miljoen euro aan wetenschappelijke grants om; ik heb dertig


jonge mensen aan het werk die ik niet zomaar kan loslaten; we schrijven dertig papers per jaar. Dat is veel werk. Ik denk niet dat eerder iemand het presidentschap zo heeft aangepakt, het is dus ‘een uitdaging’. Maar het gaat wel lukken.’

Als toponderzoek zo belangrijk is, hoe kijk je dan aan tegen al die collega's die ‘middelmatic’ onderzoek doen?

‘Niet alleen de toplabs hebben een belangrijke rol. Je hebt de kopgroep en het peloton. Zonder dat peloton dat het goudstuk dat wij gevonden denken te hebben drie keer omdraait voordat ze zeggen dat het echt is, heb je geen wetenschap. Als je alleen maar mensen als ik zou hebben dan was wetenschap een soort alchemie. Waar ik goed in ben, is enorme stappen zetten; nieuwe

dimensies openen. Lopend op soms heel dun ijs doen we krachtige, verstrekkende uitspraken. Het is niet altijd gemakkelijk mensen in het lab daarin mee te krijgen. Maar vanwege de competitie kan je niet nog eens tien jaar gaan uitzoeken of je gelijk hebt. Ik steek mijn nek dus vaak oncomfortabel ver uit. Tot dusver zit ik meestal goed.’

Je hebt wel eens gezegd: er zijn hele slimme mensen die nooit iets ontdekken en je hebt mensen die helemaal niet zo slim zijn en de ene na de andere ontdekking doen.

‘Ja, slimheid is iets heel anders dan dingen kunnen ontdekken. De beste onderzoekers zijn net slim genoeg. Ze geloven niet op voorhand dat alles wat in handboeken of artikelen is vastgelegd, waar is. Voor mijzelf geldt: ik kijk en kijk en kijk, en sla alles op wat ik zie. Ik had een enorm goed geheugen – dat begint nu wat te tanen. Verder ga ik associëren. Ik ken mensen bij wie dat zelden tot iets bruikbaars leidt, maar bij mij komen vaak dingen boven borrelen die toetsbaar zijn. Daarbij moet je achter alle details steeds de *big picture* blijven zien. Pas een jaar of vijf geleden bedacht ik dat die altijd betrekkelijk simpel is. Nou ja, misschien niet in de snaartheorie waar mijn voorganger Robbert Dijkgraaf zich mee bezighoudt, maar wel in de biologie.’ 



Verwijzingen naar websites met aanvullende informatie en een eerder MC-interview met Hans Clevers vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.