

Neuroepigenetica: terug naar een betere toekomst

Citation for published version (APA):

van den Hove, D. (2022). *Neuroepigenetica: terug naar een betere toekomst*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20220923dh>

Document status and date:

Published: 23/09/2022

DOI:

[10.26481/spe.20220923dh](https://doi.org/10.26481/spe.20220923dh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Dr. Daniel L.A. van den Hove

Faculty of Health, Medicine and Life
Sciences

Neuroepigenetica: terug naar een betere toekomst

Geachte Decaan en vice-decanen van het Bestuur van de Faculteit Health, Medicine and Life Sciences,

Geachte collega's in de wetenschap,

Zeer gewaardeerde familie, vrienden alsmede overige toehoorders.

Het is een eer en een groot genoegen om vandaag mijn inaugurele rede voor u allen uit te spreken.

“Neuroepigenetics; back to the better future.”

Ofwel:

“Neuroepigenetica; terug naar een betere toekomst.”

Eigenlijk prima, het verhaal van net, niet? Je moet op je hoogtepunt stoppen, toch? Wellicht kunnen we beter meteen aan de receptie beginnen?

Nee, in ongeveer de komende drie kwartier zal ik ingaan op het hoe en waarom achter deze titel: *“Back to the Better Future”*, door u te laten zien dat kennis over iemands epigenotype inzicht biedt in zowel het verleden als de toekomst en dat zowel klinische en biomedische wetenschappers en op den duur ook patiënten van dit inzicht kunnen profiteren.

Echter, voordat ik uitleg waar *“Neuroepigenetica”* voor staat, eerst even een blik op mijn eigen verleden. De titel van deze oratie dient uiteraard op meerdere manieren eer te worden aangedaan. Een deel hiervan hoorde u net al besproken in het voorwoord.



Geboren in 1978, als zoon van Hans en Paula en broertje van Manon, groeide ik op in het ouderwetse voormalige boerendorp Biesland, waar ik een relatief zorgeloze jeugd kende. Hoofdzakelijk dankzij de goede zorg van mijn ouders. Niks geen computers, nou ja, een Commodore 64, waarbij het laden van een spel langer duurde dan het bestellen van een Playstation 5. Nee, gewoon iedere dag buitenspelen, het liefst met mijn achterneef Dominique. Dag in, dag uit. Doom, ik hoop dat je vandaag overigens wel op tijd bent.

Voetballen, voetballen en nog eens voetballen... en TV kijken. En in de zomer lekker zwemmen of werken op het land bij boer/ridder Haike en Thea. Of langsgaan bij Noonk Pierre en Tante Annie. Dat was het zo'n beetje... School vond ik top en leren bleek me al snel redelijk goed af te gaan. Op netjes schrijven na dan.

Toen kwam de middelbare school. Ik leerde met frisse tegenzin, want ik vond ook weer niet ieder vak even interessant en buiten spelen simpelweg nog altijd vele malen leuker.

Hup, op naar de Universiteit van Amsterdam! Medische Biologie. Samen met Anne Custers. Tja, en dat werd een contrast. Door de week veel en graag studeren, waarbij mijn cijfers er gelukkig beter uitzagen dan op de middelbare school. En dan de weekenden, met sport en uitgaan, waarbij ik vele hersencellen op een hele andere manier uitdaagde. Waar het precies vandaan kwam, weet ik niet meer, maar tijdens die periode ontstond mijn fascinatie voor de neurowetenschappen! De Wickers, buiten mijzelf 6 man sterk, zullen claimen dat zij de bron van de oorsprong van het ontstaan van het centrum van het universum van mijn interesse in de neurowetenschappen zijn, maar goed, die verkopen wel meer heerlijke onzin.

Enfin, uiteindelijk kwam ik in 2002 terecht in Maastricht waar ik promotieonderzoek ging doen naar het verband tussen zwangerschapsstress en mentale problemen in het nageslacht. Samen met onder andere Carlos Blanco, Harry Steinbusch, Arjan Scheepens, Wilma van de Berg en Jos Prickaerts. En met een fantastische tijd bij Jean Lauder in Chapel Hill in de Verenigde Staten.

Op het eind van dit promotieonderzoek ontmoette ik Francien, waar ik inmiddels bijna 17 jaar lief en leed mee deel. Heel veel lief overigens, want onze telgen Emma (een 12-jarige top-puber), Christophe (een voetballer-inspe van 10) en Lieve (een zevenjarige unicorn-prinses) verrijken mijn leven iedere dag.

Na dit promotieonderzoek vertrok ik naar Würzburg, naar het lab van Klaus-Peter Lesch. Een openbaring aangezien ik daar werd omgevormd tot een echte moleculaire neurowetenschapper. In 2007 begon ik hier mijn episch, excuses, epigenetisch avontuur. Meer en meer ging ik epigenetische processen zoals DNA methylering meenemen in mijn onderzoek.

En meer en meer richtte ik mij ook op verschillende ziektebeelden. Met behulp van jonge enthousiaste promovendi kon ik, tezamen met enkele anderen, dan toch echt aan de weg beginnen te timmeren, hetgeen in 2015 uiteindelijk leidde tot iets dat mijn wetenschappelijk leven voor eeuwig deed veranderen. Toen werd namelijk mijn - of beter gezegd onze - EPI-AD projectaanvraag gehonoreerd. Een aanvraag nota bene ingediend op de dag van de geboorte van mijn jongste dochter Lieve. Een team effort. Wow, wat heb ik van dit project veel geleerd en wat een mooie kans om ons werk meer en meer echt van betekenis te laten zijn. Zo meteen meer over dit project.

En zo werd ik in 2020 hoogleraar, precies aan het begin van de COVID-19 crisis. En de rest is feitelijk geschiedenis, zoals ze zeggen. Maar er is uiteraard ook nog een toekomst. Ja, er is leven na COVID-19, zo lijkt het... En juist ook wetenschappelijk, of breder gesteld academisch gezien, is mijn reis nog lang niet ten einde. Dit is pas het begin! Hopelijk van veel meer moois!



In de komende dia's zet ik mijn plannen op weg naar een betere toekomst uiteen. Dit, op basis van voorbeelden van werk uit het verleden, waarbij ik hoofdzakelijk heb geleerd van mijn vele eigen fouten. "*Fail better next time*" is dan ook een les die iedere student en jonge academicus zou moeten onthouden. Durf fouten te maken. Ga zo vroeg en zo vaak mogelijk op je plaat. Des te sneller leer je... Dat geldt in feite voor alles in ons leven...



Hoewel mijn leerstoel en mijn dagelijkse werk meer dan dit omvat, zal mijn verhaal vandaag drie domeinen beslaan. Ten eerste dat van de *wetenschap*. Daarnaast uiteraard het hieraan gekoppelde *onderwijs*. En tot slot mijn visie op het vlak van *management en beleid*.



De wetenschap.



“Neuroepigenetics; Back to a better future”. Terug naar een betere toekomst...

Ik zal in de komende dia's trachten uit te leggen hoe je met kennis omtrent de epigenetica terug kunt kijken in het verleden. En hoe je wellicht ook de toekomst zou kunnen trachten te voorspellen. Maar om te kunnen begrijpen wat ik hier precies mee bedoel dien ik uiteraard eerst uit te leggen wat neuroepigenetica eigenlijk betekent.

Laat ik dit proberen uit te leggen aan de hand van het begrip *genetica*...



De genetische code, ons erfelijk materiaal, ons DNA, dat opgeslagen ligt in de kernen van onze cellen waaruit ons lichaam is opgebouwd, bepaalt hoe een organisme functioneert. Op basis van die genetische code worden namelijk alle eiwitten en daarmee alle cellen en uiteindelijk het hele lichaam opgebouwd. Verschillen in die genetische code verklaren ook de verschillen tussen soorten, bijvoorbeeld tussen mensen en vlinders. Een andere genetische code, een andere opbouw van het DNA, een andere volgorde van de bouwstenen binnen dat DNA, als verklaring voor een andere vorm en functie. Op zich helder. Hetzelfde geldt voor vele verschillen tussen bijvoorbeeld broers of zussen. Ze lijken meer op elkaar dan op anderen, omdat een deel van het DNA overlapt. Maar ze verschillen meestal alsnog op vele vlakken van elkaar. Omdat het DNA niet identiek is, de exacte erfelijke achtergrond verschilt. Bij eeneiige tweelingen ziet u, in elk geval qua uiterlijk, al veel meer overeenkomsten. Omdat het DNA (vrijwel) identiek is in zo'n geval. De genetische code is gelijk.



Het wordt wellicht ietwat complexer als we naar de epigenetica afdalen. Laten we hiertoe inzoomen op de eerdergenoemde vlinder. Want een vlinder is niet altijd een vlinder. We hebben namelijk ook nog de rups en, als tussenstadium, de pop of cocon. Gek genoeg duidelijke verschillen in vorm en functie, maar toch is de opbouw van het DNA in al deze stadia identiek. Er zijn geen genetische verschillen tussen een rups en de daaruit voortkomende vlinder. De genetische code is gelijk. En dat is precies waar epigenetica in het spel komt. Delen van het DNA die belangrijk zijn voor de ontwikkeling en functie van vleugels, worden in het rups stadium uitgeschakeld, zeg maar uitgezet. En deze delen van het DNA worden in het vlinderstadium juist weer ingeschakeld of aangezet. Het aan- en uitzetten van DNA, van kleine stukken daarop, onze genen, dat is een kwestie van epigenetica. Die genen kun je dan zien als recepten voor allerlei eiwitten die de vleugelfunctie herbergen. Recepten binnen het kookboek, zeg maar het totale DNA. DNA-kookboek; gen-recept. Check.

Epigenetica betekent letterlijk 'bovenop de genetica'. En dit werkt dus anders dan bij genetica. Hoe gaat dit dan in zijn werk? Stelt u zich voor dat wanneer u uw handpalmen zo opvouwt, zich binnenin die handpalmen de celkern bevindt, waar normaliter ons erfelijke materiaal, het DNA, ligt opgeslagen. En DNA stelt u zich dan voor als een hele, hele lange dunne draad aan erfelijke bouwstenen. Dan moet u in dit geval wel zo'n 100km aan draad in die handpalmen proppen. Dat is geen gemakkelijke opgave. In de werkelijkheid binnen in een cel ook niet. En daar heeft de epigenetica iets op gevonden. Bepaalde epigenetische processen kunnen het DNA heel compact en efficiënt opvouwen, zodat het past. Met één groot nadeel dan wel, namelijk dat de machinerie in onze cellen die iets met dat DNA moet doen om de cel te kunnen laten functioneren, niet altijd goed bij de juiste plekken op dat DNA kan komen. Terugvertaald naar het voorbeeld dat ik genen binnen het DNA eerder als recepten binnen een kookboek beschreef, zou je kunnen stellen dat de kok deze recepten nu niet kan lezen. Het kookboek (het DNA) is dicht. Maar ook daar hebben epigenetische processen een oplossing voor, door namelijk heel lokaal, daar waar het nodig is, het DNA minder compact te maken, door het te ontvouwen als het ware. Door het kookboek op bepaalde bladzijden te openen, zodat de kok met zijn recepten (de genen) aan de slag kan. Het gaat te ver om vandaag uit te leggen hoe die

processen precies in elkaar steken. Koken leer je immers niet binnen een half uur. Sommigen zelfs niet in een heel leven, hè Francien?



Een voorbeeld van een belangrijk epigenetisch mechanisme is dat van DNA methylering, hetgeen betekent dat er op bepaalde plekken in ons DNA een moleculaire groep, in dit geval een methylgroep, wordt gekoppeld aan een bouwsteen. Noem het maar een boekenlegger in het kookboek. De aan- of afwezigheid van zo'n methylgroepje, zo'n boekenlegger dus, kan bijvoorbeeld verklaren waarom genen die belangrijk zijn voor de vleugelontwikkeling bij vlinders soms *aan* en soms *uit* staan. De verschillende boekenleggers zorgen ervoor dat de kok weet welke recepten (genen dus) hij *wel* en welke hij *niet* moet bereiden.

Maar epigenetische processen verklaren niet alleen waarom bijvoorbeeld een rups een vlinder wordt. Ze verklaren veel meer dan dat. Bijvoorbeeld als we kijken naar de verschillen tussen identieke tweelingen. Deze hebben hetzelfde DNA, dezelfde genetische code, maar zullen zich toch op allerlei manieren verschillend gaan ontwikkelen. Dat kan hoofdzakelijk worden verklaard door epigenetische processen.



Epigenetische verschillen ontstaan onder andere door zaken die u meemaakt, in de breedste zin van het woord. Door hoe u bent opgegroeid, door uw opvoeding. Door hoe de zwangerschap van uw moeder verliep (het onderwerp waarop ik in 2006 ben gepromoveerd). Door wat u eet en drinkt zo meteen op de receptie. Eeneiige (identieke) tweelingen zullen verschillende dingen meemaken in hun leven en zich zo meer en meer verschillend van elkaar gaan ontwikkelen. Feitelijk reguleren epigenetische processen hoe u lichaam reageert op zowat alles in uw omgeving. Zo ook op wat ik hier vertel. Zaken zoals iets onthouden, uw geheugen, worden ook gereguleerd met behulp van epigenetische processen, in elk geval ten dele. Het feit dat u ook maar iets onthoudt van deze namiddag, al is het dat vreemde gewaad dat ik draag, of dat ik ietwat ongemakkelijk voorlees (normaal bouw ik een verhaal namelijk op uit het blote hoofd om interessant over te komen). ;-) Enfin, al deze informatie wordt opgeslagen binnen het DNA van bepaalde hersencellen, door middel van epigenetische veranderingen. Door die spreekwoordelijke boekenleggers, zoals ik epigenetische processen zojuist al noemde. De boekenleggers in het kookboek van uw geheugen. Zodat u de herinneringen aan dit gekke gewaad snel terug kunt vinden. U kunt zich hierbij hopelijk ook voorstellen dat wanneer er tijdens dit proces iets misgaat en de boekenleggers bijvoorbeeld ontbreken of zich niet op de juiste pagina bevinden, uw geheugen beperkt of verstoord kan zijn. U haalt vanalles door elkaar. U mist wellicht zelfs een paar bladzijdes.



En dat brengt me terug bij het centrale thema, “*Back to the better future,*” dat van het terug- en vooruitkijken. Hoe nu kunnen epigenetische processen ons helpen bij het terug- en vooruitkijken en hoe helpt dit mensen die lijden aan een bepaalde ziekte? Want dat is waar ik me tijdens mijn dagelijkse werk mee bezighoud. Ik zal dit alles trachten duidelijk te maken aan de hand van één van onze onderzoekslijnen, namelijk ons werk naar de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende vorm van dementie. Een ziekte gekenmerkt door onder meer ernstig geheugenverlies.



In 2016 begon het zogenaamde EPI-AD project. De afkorting zegt het eigenlijk al: een project naar de rol van epigenetica (vandaar EPI) bij de ziekte van Alzheimer (vaak afgekort als AD). Een project met vele partners binnen Europa en daarbuiten en gecoördineerd door ons in Maastricht. Meer specifiek keek dit project verder nog naar de rol van stress en gerelateerde ziektebeelden, zoals depressieve stoornissen, bij het ontstaan en het beloop van de ziekte van Alzheimer.



Allereerst een voorbeeld met betrekking tot terugkijken.



In dit onderzoek maakten we gebruik van heel waardevol hersenmateriaal van overleden Alzheimerpatiënten. Met behulp van een complexe methodologie konden we hier naar een tweetal verschillende epigenetische veranderingen binnen het DNA kijken, te weten het eerdergenoemde DNA methylatie. Maar ook naar DNA hydroxymethylatie, een proces dat hier nauw aan gerelateerd is. Als één van de eerste groepen op de wereld konden wij het onderscheid maken tussen deze twee epigenetische processen en dat stelde ons in staat uniek inzicht in de biologie achter de ziekte van Alzheimer te inwikkelen. Bij deze methode kijk je naar zo'n 485.000 epigenetische veranderingen in het DNA, verspreid over alle (zo'n 30.000) genen. Dus 485.000 boekenleggers binnen een kookboek met 30.000 recepten. Dat is heel wat leeswerk.

In het plaatje hier ziet u de niveaus van DNA methylatie en DNA hydroxymethylatie, twee nauw-verwante epigenetische processen zoals gezegd. En dit dan voor een bepaald gen, in dit geval het *OXT* gen. Een gen dat codeert voor het eiwit oxytocine, dat onder andere belangrijk is voor het verbinden van sociale contacten met gevoelens van plezier. Het wordt niet voor niets ook wel het knuffelhormoon genoemd. Een eiwit dat bij sommigen van ons op de receptie zometeen extra geproduceerd wordt.

Bij dit specifieke experiment hebben we DNA uit hersencellen geïsoleerd (van overleden mensen uiteraard) en hebben we vervolgens de niveaus van deze epigenetische veranderingen binnen dat *OXT*/oxytocine gen bepaald. Hoe hoger

de lijn in deze grafiek, hoe meer van die epigenetische verandering u ziet in dit gen. Meer naar rechts ziet u resultaten voor mensen met de ziekte van Alzheimer. Meer naar links ziet u resultaten voor gezonde ouderen. We zien bij de ziekte van Alzheimer dus een toename in het ene en een afname in het andere epigenetische proces binnen dit hersengebied. Oudere technologie kon geen onderscheid maken tussen deze twee processen en alleen kijken naar de optelsom van hen beiden, hetgeen hier betekent dat je de twee lijnen bij elkaar dient op te tellen en je uit zou komen op een rechte, horizontale lijn. Dat wil zeggen even hoge niveaus bij patiënten en gezonde controles. Geen epigenetisch verschil dus. Met die oude technologie had je *OXT* dus niet kunnen identificeren als een mogelijk belangrijk gen bij de ziekte van Alzheimer. En dat konden wij met deze nieuwe methode wel.



Hier resultaten van een andere studie, wederom gebruik makend van hersenmateriaal, maar dan van andere hersengebieden, zoals die binnen de hersenstam. Dat ligt dieper in uw brein en regelt onder andere hoe u reageert op stressvolle gebeurtenissen. Vandaar juist ook onze interesse in de hersenstam, daar er bewijs bestaat voor een verband tussen stress-gerelateerde aandoeningen, zoals depressieve stoornissen, en de ziekte van Alzheimer. Gebruik makend van DNA geïsoleerd uit hersenstamweefsel hebben we weer andere genen kunnen identificeren, waaronder het gen *TNXB*. Onder meer door nu ook naar specifieke hersencellen kijken, door in dit geval cellen met de neurotransmitter serotonine (een belangrijke boodschapperstof binnen de hersenen) in het hersenweefsel te kleuren en deze hersencellen er vervolgens uit te 'schieten' met een laser-microscoop. Alleen uit die geïsoleerde cellen hebben we vervolgens DNA gehaald. En vervolgens ook hier naar DNA methylatie als epigenetisch proces, gekeken. "cellen uit hersenweefsel schieten met een laser-microscoop"; klinkt cool, niet? Nee, Christophe, je krijgt geen laser-microscoop voor je verjaardag.



Dit zijn twee voorbeelden van terugkijken. Je kijkt naar de epigenetische code binnen hersencellen. En die epigenetische code is feitelijk een optelsom van alles wat die cellen in hun leven hebben meegemaakt. Zo kan je als het ware terugkijken in het verleden van die cellen. Kijk je dan naar verschillen tussen de epigenetische code van hersencellen van Alzheimerpatiënten en gezonde ouderen, dan kun je met behulp van dat terugkijken genen identificeren die misschien iets met de oorzaak of het verloop van deze ziekte van doen hebben. Zoals dat *OXT* gen. Op basis van die kennis kun je dan vervolgstappen nemen. Wat die stappen kunnen zijn, daar kom ik zo nog kort op terug.



Tot zover het terugkijken.



Nu dan het vooruitkijken, wederom aan de hand van een voorbeeld.



In deze studie hebben we niet gekeken naar DNA geïsoleerd uit hersenweefsel van overleden personen, maar naar DNA geïsoleerd uit bloed van levende mensen. Al deze proefpersonen waren cognitief gezond aan het begin van deze studie. Ze hadden dus een normaal geheugen. Echter, aangezien het oudere mensen betrof, ontwikkelden sommigen op den duur de ziekte van Alzheimer. Door gebruik te maken van het DNA verkregen aan het begin van de studie, dus toen iedereen nog gezond was, konden we bestuderen of er in dat bloed reeds epigenetische veranderingen waren waar te nemen die konden voorspellen wie later de ziekte van Alzheimer zou ontwikkelen en wie niet.



En bij die ongeveer tien genen (uit een totaal van wederom zo'n 30.000 stuks) die deze voorspellende waarde leken te hebben, zat weer ons *OXT*/oxytocine gen, dat we al eerder hadden teruggezien als zijnde mogelijk belangrijk bij Alzheimer. Nu echter ook met een voorspellende waarde, namelijk dat of je meer of minder methylatie van dat gen in je bloed hebt, bij kan dragen te voorspellen of je een verhoogd risico op Alzheimer hebt of niet.

Fascinerend, althans, dat vind ik dan in elk geval.



In de volgende dia een soort van totaaloverzicht van onze bezigheden binnen de onderzoekslijn naar de ziekte van Alzheimer. In bijvoorbeeld hersen- en bloedweefsel meten we allerlei epigenetische veranderingen. Wat ik nog niet heb genoemd, is dat we hier niet alleen verschillen tussen patiënten en gezonde controles trachten te ontdekken, maar ook verschillen tussen verschillende types patiënten, omdat iedere patiënt vaak een ander beloop van de ziekte heeft. Waar ik ook nog niet op ben ingegaan is het stukje hier linksonder. Namelijk wat je met alle opgedane kennis van dat terug- en vooruitkijken kunt doen.



Ook hiertoe weer een voorbeeld. Ik zal voor het gemak nu niet ingaan op *epigenetic editing*, want dan struikel ik nog meer over mijn eigen woorden. Nee, laten we voor het gemak kijken naar een recente farmacologische studie van onze kant. Farmacologie staat voor geneesmiddelenleer, met medicijnen dus. Gebruik makend van, in dit geval, de toediening van... oxytocine.

Als genen op het DNA worden afgelezen, leidt dit vaak tot de productie van eiwitten, zoals ik eerder aangaf. In relatie tot de analogie van het kookboek (het DNA dus), de recepten (de genen) en boekenleggers (de epigenetische veranderingen binnen die genen) zijn de eiwitten de individuele ingrediënten en gerechten die de kok bereidt op basis van dat kookboek met haar recepten. Een eiwit is dus het product van een gen.

Het eiwit oxytocine, het product van het eerder besproken oxytocine gen, kun je via de neus toedienen met behulp van een spray, waarna het in de hersenen terecht komt. Oxytocine wordt op deze manier zelfs al bij mensen toegediend, doch nog niet bij de ziekte van Alzheimer. Dus wat wij hebben gedaan na onze eerdere ontdekking dat oxytocine wellicht belangrijk is bij Alzheimer, is het toedienen van oxytocine bij zogenaamde Alzheimer muizen en daarbij te testen of dit hun karakteristieke geheugenverlies kon omkeren.

Op de verticale as in de figuur rechts ziet u de geheugenfunctie afgebeeld. Hoe hoger de balk, hoe beter het geheugen. Links in het grijs gezonde muizen met een intact geheugen zonder of met oxytocine. Dat maakt geen verschil. Daarnaast, in het rood, de Alzheimermuizen die vergeetachtig zijn, vandaar de lagere balk. En daarnaast, helemaal rechts, in het oranje, Alzheimermuizen, waarbij we de geheugenfunctie konden herstellen door enkele weken oxytocine toe te dienen.

Mooie data, weliswaar nog niet zaligmakend, maar wel hoopgevend. Hoewel ik er niet vanuit ga dat oxytocine mensen kan genezen van deze vreselijke ziekte, is het wellicht wel mogelijk hun geheugen deels te ondersteunen. Maar laten we zeker niet te vroeg juichen. Daartoe dienen we uiteraard eerst te gaan testen binnen mensen. De volgende stap dus.



Tot zover de wetenschap, waarbij deze verschillende voorbeelden hopelijk hebben laten zien hoe epigenetica aansluit bij het thema “*Back to the better future*”. Al met al betreft de epigenetische code van een cel (zeg maar alle epigenetische veranderingen binnen het hele DNA) de optelsom van alles wat die cel heeft meegemaakt tot dusver. Een blik in het verleden dus. En tegelijkertijd voorspelt die epigenetische code in principe hoe die cel zal reageren op toekomstige gebeurtenissen. Een blik in de toekomst dus.

En met het in kaart brengen van die informatie kunnen we zowel aanwijzingen voor nieuwe behandelingen vinden alsmede trachten iemands risico op een ziekte te voorspellen. De voorbeelden die ik liet zien hadden allen betrekking op de ziekte van Alzheimer, maar onze groep doet vergelijkbaar werk op vele andere vlakken, zoals voor multiple sclerose (ofwel MS), angststoornissen en depressie, problemen met agressie, en ADHD.



Onderwijs.

Over onderwijs zal ik wat korter zijn. Niet omdat ik het minder belangrijk of minder leuk vind – niets levert immers een grotere voldoening op de korte termijn op dan lesgeven!



Ik heb al sinds jaar en dag een grote passie voor lesgeven, ooit nog begonnen tijdens mijn promotieonderzoek toen ik naast mijn werk aan de UM nog les gaf (Biologie) op het toenmalige Trichter College, een middelbare school in Maastricht. En met lesgeven ben ik vervolgens op deze universiteit vrolijk doorgedaan. Meestal vrolijk dan toch.

Binnen de UM ben ik betrokken geweest bij verschillende onderwijsprogramma's. Ik licht er eentje uit:



Fundamental Neuroscience, kortweg FN, het programma dat ik sinds het begin van de COVID-19 crisis in 2020 coördineer. Timing is everything, zullen we maar zeggen. Maar goed, in 2020 is mijn FN-verhaal gelukkig niet pas begonnen. Nee, dat was meer dan 10 jaar daarvoor. Een nieuw eliteprogramma moest het worden. En dat werd het ook, maar dat ging toch echt niet zonder slag of stoot. Lesgeven aan twee studenten in een printerkamer zonder ramen. Dat was de rauwe werkelijkheid in het eerste jaar. Wie had kunnen vermoeden dat het nu is wat het is, namelijk een kweekvijver voor de grootste talenten binnen mijn vakgebied. Te danken aan Jos Prickaerts, Gunter Kenis en vele andere collega's. En bovenal aan de talentvolle studenten zelf uiteraard. Studenten die overal terecht komen, op de beste instituten ter wereld. En gelukkig ook geregeld bij mij. 13 van mijn 34 promovendi zijn afkomstig van FN. Deze maand starten er weer twee, in samenwerking met New York en Harvard.



Waarom is lesgeven nu zo mooi? De interactie, het overbrengen en het ontvangen van enthousiasme. Het is meer dan het delen van kennis. Sterker nog, die kennis is het punt niet. Die is meestal ook uit boeken te halen. Of van het internet door middel van een simpele muisklik. En die muisklik raakt misschien meteen ook de kern. De overvloed aan toegankelijke informatie biedt namelijk meteen één van de grootste uitdagingen binnen de moderne wetenschap en wellicht zelfs wel onze gehele samenleving met zich mee. Hoe leer je die eindeloze hoeveelheid informatie die er online te vinden is op de juiste wijze te filteren? Hoe lees je een wetenschappelijk artikel op een kritische wijze? En hoe vergelijk je dan verschillende artikelen over het hetzelfde onderwerp op de juiste wijze? Hoe doe je dat wanneer de uitkomsten van verschillende onderzoeken in eerste instantie niet met elkaar lijken te stroken? Dit alles is voor ervaren wetenschappers al vaak een enorme uitdaging, laat staan voor een jonge student. Oh ja, het antwoord op alle zojuist gestelde vragen is niet YouTube, al is mijn oudste dochter het daar wellicht niet mee eens. ;-)

Over het effect van sociale media op onze hersenen kan ik overigens ook gemakkelijk uren praten. Met dat soort lezingen maak ik me meestal niet bepaald populair op onze lokale middelbare scholen, in elk geval niet bij de leerlingen, en dat onderwerp laat ik voor vandaag ook maar even voor wat het is. ;-)

Waar was ik gebleven? Juist. Onderwijs geven is veel meer dan het delen van kennis. En heeft in essentie enorm veel impact. Ook qua onderzoek. Met je twee handen kun je op een laboratorium als onderzoeker wellicht hoogstaand werk verrichten om de oplossing voor een ziekte zoals de ziekte van Alzheimer een stapje dichterbij te brengen. Maar wanneer je tegelijkertijd onderwijs verleent aan tientallen en uiteindelijk honderden of wellicht zelfs duizenden top-onderzoekers *in spe* en er ontstaat een bepaalde chemie tussen jou en je studenten, waardoor je een peloton aan Alzheimer onderzoekers enthousiasmeert, dan heb in je potentie nog veel meer impact. En wanneer enkele van deze jongelingen dan hetzelfde doen bij weer andere studenten, leidt dit mogelijk tot een sneeuwbaaleffect. Dit worden dan wellicht tientallen, honderden of duizenden stapjes dichterbij een oplossing, zoals de genezing van een dergelijke ziekte.

Onderwijs geven is veel meer dan het delen van kennis. Ook de verrassende blik van een ander. Hoe jongeren dan weer worstelen en dan weer het beste uit zichzelf halen. Ook dat is onderwijs. Onderwijs is simpelweg top, meestal dan toch, wanneer je niet van de ene COVID-19 uitdaging in de andere belandt. Want de afgelopen twee jaar waren toch echt van een ander niveau, met meer dan ooit studenten die het -volkomen begrijpelijk- mentaal vaak maar moeilijk konden behappen. En docenten die af en toe niet wisten waar ze het moesten zoeken. Want hoe geef je hoogwaardig les vanachter een laptop met bijvoorbeeld hulpbehoevende kinderen om je heen? Wat dat betreft zal ook de COVID-19 crisis ergens binnen onze hersenen een blijvend epigenetisch effect hebben. De crisis heeft veel ellende veroorzaakt en heel veel energie gekost. Maar hij stond gelukkig tegelijkertijd ook symbool voor veerkracht. Van student en docent. Want hoe sommige docenten het hebben geflikt, weet ik niet. Maar ze kregen het met gezin en al thuis klaargespeeld. Chapeau. Dat er af en toe speelgoed of eten door het beeld vloog, nemen we even voor lief.

Enfin, ik hoop nog jaren plezier te beleven aan het verzorgen van onderwijs en zolang de studenten mijn eeuwige veel te snelle gezwets enigszins kunnen waarderen, blijf ik me inzetten op dit vlak!



Tot slot, **Beleid en management**, eveneens deel uitmakend van mijn leerstoel.



Ik heb misschien wel het mooiste beroep dat er bestaat. Ik ben betrokken bij enorm dynamisch wetenschappelijk onderzoek met potentieel veel impact, bij veelzijdig onderwijs, heb leuke collega's. En vandaag dan als kers op de taart mijn inauguratie. Een podium met ruim aandacht voor mijn onderzoek (en onderwijs). Zoals een oratie hoort te zijn. Strik erom, zou je zeggen. Op naar de receptie.

Dat zit echter niet in de aard van het beestje. Ik wil dat vandaag namelijk meer dan een mooie ceremonie en feest is. Ik wil dat vandaag een verschil maakt. En daarvoor heb ik jullie nodig.

Naast al het mooie dat mijn werk met zich meebrengt, heb ik in twintig jaar tijd namelijk ook heel wat voorbeelden van grensoverschrijdend gedrag en machtsmisbruik door hoofdzakelijk senior-onderzoekers gezien. Van academisch pesten, discriminatie en uitbuiting, tot seksuele intimidatie. Zoals sommigen van jullie weten, ben ik me de laatste jaren meer en meer met het actief bestrijden hiervan gaan bezighouden.

Grensoverschrijdend gedrag op de werkvloer is uiteraard van alle tijden en zeker niet uniek voor een grote organisatie als de UM. Maar de academische wereld is wèl bij uitstek een organisatie waarbinnen persoonlijke grenzen worden overschreden. De hiërarchie is meestal sterk traditioneel – wie het meest publiceert en geld binnenhaalt voor onderzoek, heeft vaak het meest te zeggen. En de druk om te publiceren en geld binnen te halen is groot, heel groot.

Waar de schoen voor mij wringt is dat ons academisch systeem nog ontoereikend toegerust is om adequaat met grensoverschrijdend gedrag om te gaan. Dit werd nog eens pijnlijk duidelijk toen ik een tijdje terug in een publieke discussie over grensoverschrijdend gedrag verzeild raakte. De vele interviews, artikels en debatten die volgden, maar ook andere ervaringen op dit vlak, hebben me doen beseffen dat er binnen de UM, ondanks haar relatief progressieve karakter, van een open en veilige cultuur helaas nog niet altijd

sprake is en dat bijvoorbeeld ook de afhandeling van formele klachten met betrekking tot grensoverschrijdend gedrag nog beter kan.

Dit gevoel werd versterkt door de verschillende, voor mij vaak onbekende studenten en medewerkers die naar aanleiding van de publieke aandacht en mijn centrale rol daarin met allerlei, soms heftige, verhalen op mijn kantoordeur klopten sinds we weer fysiek naar ons werk mogen. Van het buitenproportioneel onder druk zetten van ondergeschikten en pestgedrag door senior-onderzoekers of docenten tot seksuele misstanden op de werkvloer. Ik moet toegeven dat ik er op een gegeven moment slecht van kon slapen. Laat staan de slachtoffers.



En dat moet veranderen. Ik heb afgelopen jaar als ontwikkelde leek op dit vlak mijn zorgen omgezet in een eerste aanzet tot een nieuw beleid in de vorm van een 'position paper', gericht op het omgaan met ongewenst gedrag binnen de academische wereld en meer specifiek binnen de UM. Waar de UM beroemd is geworden met haar probleemgestuurd onderwijs (PGO) en de daarbij behorende 'Zevensprong', heb ik de zogenaamde 'Zeven-Zeden-Sprong' geïntroduceerd, gericht op het waarborgen van een open en veilige academische cultuur, op alle vlakken. Onder meer met de focus op meer uitgebreide monitoring, bijvoorbeeld in de vorm van een onafhankelijke coach of begeleider voor promovendi. Binnen onze School MHeNs starten we hieromtrent binnenkort hopelijk met een pilot. In de 'Zeven-Zeden-Sprong' ligt ook de nadruk op een onafhankelijk onderzoeksproces, dat recht doet aan zowel de melder, het vermeende slachtoffer dus, als de beklaagde, de vermeende dader. En dan uiteraard wel de resultaten van een dergelijk onafhankelijk onderzoek rustig afwachten, als het even kan. Aan trial-by-media heeft ook niemand iets.



Zoals onlangs ook weer bevestigd in het KNAW-onderzoeksrapport "*Sociale veiligheid in de Nederlandse wetenschap*" moeten we opschuiven van een puur juridische aanpak van grensoverschrijdend gedrag naar preventie. Juridische maatregelen helpen ons nou eenmaal niet om grensoverschrijdend gedrag in het grijze gebied te voorkomen. En ze kosten ook nog eens klauwen met geld. Hierbij valt zelfs het financiële argument dat bij academische zwaargewichten, die zich vaker schuldig maken aan wangedrag wordt aangehaald (namelijk dat ze veel geld in het laatje brengen), meestal weg. De directe en indirecte kosten die bijvoorbeeld uitval van personeel en gerelateerde trajecten van grensoverschrijdend gedrag met zich meebrengen zijn vaak gigantisch.

Het klein houden van of weggijken bij dit soort problematiek is wellicht de meest eenvoudige en aantrekkelijke en in de praktijk momenteel ook nog altijd de meest gehanteerde oplossing. Maar het is niet de juiste weg en loont ook niet op den duur.

Net zoals bij de ziekte van Alzheimer geldt ook hier dat voorkomen beter is dan genezen.

"*Hoe dan?*", zouden mijn kinderen zeggen.

De belangrijkste stap is dat je daartoe als instituut durft te erkennen dat dergelijk wangedrag hier plaatsvindt en vervolgens laat zien dat je er wat aan doet en niet zwijgt of weggijkt. Door te reageren of, nog beter, proactief te ageren, doe je niet alleen recht aan de slachtoffers, maar herwin je tevens het vertrouwen van de volgende generaties. Het vertrouwen van hen die we straks keihard nodig hebben. En laten zien dat je niet weg komt met grensoverschrijdend gedrag heeft ook nog eens een sterk preventief karakter.

Naast deze stap resten dan nog die zes andere stappen uit de Zeven-Zeden-Sprong. Eigenlijk heel simpel dus. Bijna net zo simpel als epigenetica ;-)

Nee, simpel is het zeker niet. De weg naar sociale veiligheid vereist een cultuuromslag. Die gelukkig inmiddels al deels is ingezet. Tal van initiatieven zoals het 'Complaints & Concerns'-initiatief, een nieuwe Ombudspersoon, maar ook allerlei ontwikkelingen op het vlak van 'Erkennen en Waarderen' tonen aan dat de UM serieus haar best doet. We zijn op de goede weg!

Tegelijkertijd is voorzichtigheid geboden. Dit soort initiatieven en ook de rol die ik hier nu vandaag pak kunnen namelijk ook tot weerstand op dit vlak leiden. Of tot een gevoel van 'we doen toch al heel veel' of 'je kunt het ook overdrijven', 'daarheb je hem weer'. Daar snap ik en daar ben ik me terdege van bewust. En ik snap al helemaal dat ik wellicht af en toe een iets diplomatiekere weg zou kunnen bewandelen. Er iedere keer spreekwoordelijk met gestrekt been invliegen gaat niet het gewenste resultaat opleveren. Ik ben door sommigen overigens ook afgeraden dit onderwerp überhaupt aan te kaarten vandaag. Ook dat begrijp ik. Tenminste, in die gevallen dat dit goedbedoeld advies betrof. Als iemand me in deze context meent te moeten intimideren, ben je bij deze boer uit Biesland toch echt aan het verkeerde adres.

Waar bemoei ik me überhaupt eigenlijk mee? Ik ben hoogstens ervaringsdeskundig. Maar zeker geen expert op dit vlak. Ik heb er niet voor doorgeleerd. En toch vind ik het nodig het er vandaag over te hebben. Zoals het eerdergenoemde KNAW-rapport getiteld "*Sociale veiligheid in de Nederlandse wetenschap*" al concludeerde, verbetert sociale veiligheid aan universiteiten en onderzoeksinstituten zoals de UM alleen dan wanneer gedrag op de werkvloer structureel onderwerp van gesprek wordt gemaakt. Bij deze dus.



Ik kan niet langer wegstijgen. Al zou ik het willen. En ik vraag jullie hetzelfde te doen. Dit is niet louter de verantwoordelijkheid van de zoveelste commissie, van PZ of van onze decaan, rector of voorzitter van het College van Bestuur. Deze cultuuromslag is ons aller pakkie-an, van eenieder op de dagelijkse werkvloer. Ik doe bij deze dan ook een beroep op alle academici en overige medewerkers in deze ruimte.

“Kijk niet weg.”

Ik wil jullie allemaal oproepen om persoonlijk leiderschap te tonen op dit terrein: stel jezelf kwetsbaar en open op, vermijd deze onderwerpen niet, maar breng ze constructief en proactief ter tafel. Spreek erover en doe dat niet één keer, maar maak er een blijvend onderwerp van gesprek van. Geef constructief en kritisch feedback aan elkaar. En corrigeer elkaar indien nodig.



Een cultuurverandering als deze vergt een lange adem en discipline om problemen expliciet te blijven maken, waarbij we overigens ook successen dienen te vieren. Laten we ook hier weer leren van het verleden, op weg naar een betere toekomst... En zorg er daarmee voor dat ook anderen dit beroep het mooiste beroep van de wereld gaan vinden.

Ik ben ervan overtuigd dat dit ons moet kunnen lukken!



Dankwoord.

Het moge hopelijk duidelijk zijn dat ik me de komende jaren keihard zal blijven inzetten op allerlei gebieden. Van onderzoek en onderwijs tot op bestuurlijk niveau en nog veel meer. Met liefde voor mijn vak. Waarbij ik de toekomst tracht te verbeteren door te leren van het verleden. Ook van mijn eigen vele fouten. *“Let’s fail better next time...”*, zei ik al eerder. En wat betreft het laatst besproken onderwerp. Het over-overgrote deel van alle collega’s maakt zich gelukkig niet schuldig aan wangedrag. Ik vind het niet voor niets het mooiste beroep ter wereld.

Voordat we aan de borrel gaan, wellicht het belangrijkste deel van vandaag. Mijn dankwoord. Voor u staat namelijk een dankbaar mens. En een ambassadeur van team science.

En toch kan ik niet iedereen persoonlijk bedanken. Dan sta ik hier morgenvroeg nog en Zoomen de mensen thuis in slaap, als dat niet al gebeurd is. Maar uiteraard dank aan alle familieleden, vrienden en collega’s die mij op welke manier dan ook hebben gesteund in de weg hiernaartoe. Een aantal van hen licht ik er toch even uit.

- Dank allereerst aan de Rector Magnificus, het College van Bestuur, het FHML bestuur en haar decanaat.
- Gunter Kenis. De eerste woorden die ik opschreef ter voorbereiding op deze oratie waren gewijd aan jou. Waarom? Omdat je altijd een enorme bron van inspiratie voor me bent geweest. Qua werk, maar ook daarbuiten. Toen ik je leerde kennen ergens in 2002 of 2003 predikte je screensaver *“Science is fun”*, een boodschap die ik namens jou nog altijd probeer te verspreiden! Je bent enorm kundig, op zoveel vlakken. Gunter Kennis, Cytokenis, King Kenis, Gunter de Gene Hunter en nog een paar andere bijnamen onderschrijven dit. Maar ook qua mens heb ik je enorm hoog zitten, omdat je simpelweg oprecht bent en je hart op de goede plaats zit. Al met al geef jij vaak zoveel meer dan dat je ervoor terugvraagt. Ook al knaagt dat ergens aan je. En dat ben jij. Ik had het wat dat betreft graag andersom gezien vandaag. Dat jij hier zou staan en ik op jouw plek zat. Vandaag krijg je in elk geval mijn oprechte dank, voor

alles wat je voor me betekent hebt. Dat we nog vele jaren mogen samenwerken. En ja, alles komt goed, in 2038.

- Gelukkig heeft niet alles alleen van Gunter afgehangen. Er zijn meerdere mensen geweest aan wie ik veel te danken heb. Ik zal trachten iets bondiger te zijn.
- Mijn promotoren en allereerste begeleiders. Carlos Blanco, Harry Steinbusch, Arjan Scheepens en Wilma van de Berg. Dank voor alles, voor de mooie start van mijn wetenschappelijke carrière.
- Mijn co-promotor, Jos Prickaerts. Van broodjes frikadel vroeger tot aan FN.
- Klaus-Peter Lesch. Jij was de juiste mentor op het juiste moment. Ik heb ontzettend veel van je geleerd. Dank daarvoor en voor alle kansen die je me hebt geboden.
- Gabi, wenn man gute Dinge tut, dann geschehen gute Dinge. Vielen Dank für alles!
- Bart Rutten. Jij hebt me de ruimte gegeven om me wetenschappelijk te ontplooien, door bijna letterlijk een stapje opzij te doen voor mij. Tevens heb je me meer recentelijk de kans gegeven om mijn vermeende leiderschapskwaliteiten te ontwikkelen. Dank voor al je vertrouwen. En voor de altijd prettige samenwerking!
- Dank ook aan alle partners binnen EPI-AD en EEMPACT, in het bijzonder Nicole Senden en Katie Lunnon!
- Mensen zoals Brian Leonard. Bedankt voor alle inspiratie!
- Alle overige leden binnen het Vakgroeps- en Schoolbestuur, te weten Marjolein, Martin, Koen, Ankie, Inge en Anita. Dank voor de plezierige samenwerking!
- Alle leden van de Sectie Fundamentele Neurowetenschappen, dank!
- Alle medewerkers binnen MHeNs, zeker ook diegenen uit andere divisies waarmee ik al jaren prettig samenwerk. Denk onder andere aan Frans Verhey, Inez Ramakers, Sebastian Köhler en Koen Schreurs.
- Alle analisten, dank voor alle support! Jullie zijn goud waard! En chocolade.
- De mensen van financiën, dank!
- De mensen van PZ, dank!
- Rachelle, mijn eerste secretaresse ooit, dank voor de goede en bovenal ook enorm plezierige samenwerking! Lachen is gezond, zeggen ze. Ook alle overige secretaresses binnen NP en MHeNs, dank!

- De mensen in de verschillende commissies waar ik zitting in heb. Ik noem er een paar; de DEC-UM, de UHD-commissie, de Bibliotheekcommissie en OPEX.
- Medewerkers van het CPV, dank!
- Van de schoonmaakploeg tot aan de catering, dank!
- De deelnemers aan de MIOO leergang! En uiteraard Jim en Jos!
- De medewerkers achter en studenten van FPN en FN; wat een heerlijk team om in en voor te mogen werken.
- Alle overige studenten die vrijwel iedere dag weer tot een plezierige maken, dank!
- Uiteraard alle huidige en voormalige leden van de Neuroepigenetica groep. Mijn eeuwige epische dank!
- Dank aan onder andere Lars Eijssen, Laurence de Nijs en Ehsan Pishva. Ehsan, voor iemand die mij vergeten was in zijn dankwoord heb je je schuld inmiddels ruimschoots ingelost. Dank daarvoor!
- Katherine Bassil, chapeau dat jij in je relatief kwetsbare positie zo je nek durft uit te steken voor een betere academische wereld.
- Het team in Hasselt onder leiding van Tim Vanmierlo. Wat is samenwerken met jou een plezier, Tim. De vraag is of dat ondanks of dankzij alle flauwe grappen is?
- Uiteraard ook heel veel dank aan al mijn promovendi! Jullie zijn na de patiënten mijn grootste drive achter dit alles. Wat ben ik trots om te zien waar jullie nu allemaal staan! Moge jullie de wereld verbeteren.

In chronologische volgorde:

1. Matteo Bruschetti (alias Pepuz!); grazie mille. Mijn eerste AIO. Wat een mooi mens ben jij.
2. Eveline Strackx (ik tel jou stiekem mee)
3. Sissi Jakob
4. Annerieke Sierksma
5. Leonidas (the great) Chouliaras
6. Diego Mastroeni
7. Fabien (I'm angry/hungry) Boulle
8. Nicole Leibold
9. Karla Schraut
10. Yara Pujol

11. Marion Lévy
12. Roy Lardenoije
13. Magdalena Weidner
14. Artemis Iatrou
15. Dominic Kiser
16. Muhammad Ali
17. Janou Roubroeks
18. Renzo en Remco Riemens
19. Luise Klein
20. Chris Choe
21. Martin Bustelo
22. Dean Paes
23. Assia Tiane
24. Ben Rombaut
25. Philippos Koulousakis
26. Johanna Zöller
27. David Diouf
28. Valentin Laroche
29. Femke de Vries
30. Sarah Chenine
31. Ana-Magdalena Pineau
32. Emily Willems
33. Giuseppina di Salvo
34. Maria-Tsouzi Papavergi

Stuk voor stuk prachtige mensen!

Ik ben er bijna, no worries...

Heb ik dan ook nog een privéleven? Jawel! ;-)

- Dank aan mijn gehele familie, inclusief 'neefkes' en 'nichekes' en schoonfamilie, doch in het bijzonder pap en mam, volgende week 50 jaar getrouwd. Het leven gaat niet altijd over rozen, maar jullie zullen trots op mij zijn vandaag, en weet dat ik dat evenzeer ben op jullie. Jullie hebben me altijd aangespoord het maximale eruit te halen! Ik sta hier dankzij, maar ook voor jullie.

- Dank aan iedereen binnen de voetbalclub en CV van Leonidas-Wolder. Gaston, Tom, Arno en alle jongens en meisjes van de JO11 van Leonidas-Wolder. Wat is het een plezier om iedere week met jullie op het veld te staan. Gelukkig heb ik meer verstand van de wetenschap dan van voetbal, hahaha.
- Mijn vrienden, in het bijzonder Doom en de Wickers. Ik noemde jullie al aan het begin. Gelukkig wordt dit niet opgenomen, ahum. Riekt naar grensoverschrijdend gedrag dit.
- Last, but not least. Francien en de prachtige kinderen die ze me heeft geschonken, te weten Emma, Christophe en Lieve. Een dag zonder jullie is een dag niet geleefd! Francien, je staat niet graag in the picture, anders zou ik uiteraard een dankwoord voor je hebben geschreven waar Gunter Kenis nog jaloers op zou worden. ;-) Nee, zonder jou had ik dit alles uiteraard nooit kunnen waarmaken. Hoe we het hebben klaargespeeld, met het hooghouden van 3873 ballen tegelijkertijd, weet ik niet. Maar hier staan we dan. Ik hou van jullie, dank!

Ik ben eigenlijk wel behoorlijk klaar met naar mezelf te luisteren zo.

Ik heb gezegd.