

Ionica Smeets

wetenschapsjournalist, Leiden
i@ionica.nl



Het keerpunt van Bert Peletier

De intellectuele bevrediging is anders, maar net zo groot

Bert Peletier (1937) werkte zijn hele carrière in de zuivere wiskunde, maar gooide bij zijn emeritaat het roer om en dook in een vakgebied dat hij per toeval ontdekte: wiskundige modellen voor medicijnen. “De vragen zijn zó ontzettend moeilijk, en zó leuk.”

Voor de jonge Bert Peletier was de studiekeuze snel gemaakt. “Mijn vader was ingenieur en ik ging graag mee naar zijn lab bij Shell om proeven te bekijken. Ik vond techniek altijd ontzettend leuk, ik maakte graag modelvliegtuigen en wilde een technische studie doen. Eindhoven en Twente waren er nog niet, dus ging ik vanzelfsprekend naar Delft. Daar koos ik voor natuurkunde. Mijn wiskundeleraar zei namelijk dat het verstandig was om de context van wiskunde te snappen en dat kon je maar beter doen bij natuurkunde, dan bij wiskunde zelf. Later heb ik altijd veel plezier gehad van die context. Al deed ik heel zuivere wiskunde, het was handig om te weten waar die vergelijkingen vandaan komen.”

Heeft u na uw studie overwogen om het bedrijfsleven in te gaan?

“Via mijn afstudeerhoogleraar kon ik na mijn afstuderen een jaar naar MIT, dat was een mini-keerpunt. Daar werd ik zó enthousiast over het academische leven. Mensen hadden er een missie om iets uit te vinden: je moet de eerste zijn en je moet erachteraan gaan. Onderzoek was er spannend: je snapt iets niet en je moet en zult eruit komen. Die sfeer hing overal, ook op party’s praatten ze niet over snelle auto’s, maar over hun vak. Die gemeenschap sprak me enorm aan. Het was volledig duidelijk dat ik moest proberen om me die kant op te ontwikkelen.”

Peletier vertrok naar de gloednieuwe universiteit van Eindhoven, waar hij promoveerde

de op golfvergelijkingen. Later werkte hij onder andere in Sussex voor hij uiteindelijk neerstreek als hoogleraar wiskunde in Leiden. Eind jaren negentig, vlak voor zijn emeritaat, kwam hij ineens in aanraking met farmacologie: hoe modeleer je de werking van een medicijn?

Hoe belandt een zuiver wiskundige bij dit soort vraagstukken?

“Dat is een typisch *serendipity*-verhaal. De zus van mijn schoonzoon is apotheker. Zij las in haar vakblad iets over Nederlandse onderzoekers die werkten met wiskundige

modellen uit Zweden. Toen belde ze me op en zei: ‘Als ze dit in Zweden kunnen, dan moet jij het toch ook kunnen.’ Ze wist wel dat ik van dit soort dingen houd. Ik ging op onderzoek uit: wie zou ik hiervoor moeten hebben in Leiden? Ik belde als eerste maar eens met Meindert Danhof, de directeur van LACDR (Leiden Academic Center for Drug Research). Hij vond het wel leuk om een lokaal iemand te hebben om mee te praten.”

Deed u dat vaker, zomaar een onbekende opbellen omdat u met hem wilde werken?

“Ja, dat is toch niet zo moeilijk? Je moet achter de problemen aan gaan. Een van mijn vriendjes in Chicago had als lijfspreuk: ‘Science is the pursuit of knowledge in the company of friends.’ Je moet het altijd met



Bert Peletier

mensen doen, dat is toch het leukst. Meindert en ik hadden aan het begin ook veel geluk: Klaas Zuideveld, de promovendus die op dit onderwerp zat, was briljant en had een goed gevoel voor wiskunde. We hebben toen met een groep mensen een model gemaakt en omdat Klaas zo goed was met computers maakte hij daar een prachtig plaatje van. Het was een 3D-model waarin alles heel mooi bewoog. Klaas stal de show op een groot congres van farmacologen toen hij dat liet zien.”

Waar was dat plaatje van?

“Een stelsel van drie differentiaalvergelijkingen waarvan de oplossing kan worden weergegeven door een baan in drie dimensies.”

Ik bedoelde eigenlijk waar die vergelijkingen voor stonden.

“Dan moet ik beginnen bij de achterliggende data. Hier ging het om het effect van een bepaalde stof op de lichaamstemperatuur. Wat de farmacologen zagen, was dat bij een kleine dosis van de toegediende stof de temperatuur eerst daalde, en tijdens terugkeer naar het oude niveau behoorlijk schommelde; bij een grote dosis waren er in de terugkeer geen schommelingen te bespeuren. Ze wilden een model hebben dat bij elke willekeurige dosis kon voorspellen hoe de kromme van de temperatuur eruit zou zien. Dat hebben we toen gemaakt. Daarin kwamen twee vergelijkingen voor, een voor de temperatuur en een voor een, hypothetische, signaalstof. De derde dimensie was voor de concentratie van het stofje, die ook veranderde gedurende het experiment.”

Waar komen die schommelingen bij een lage dosis vandaan?

“Dat was het punt: dat wisten de farmacologen niet. Ze wilden een model dat dit rare gedrag vertoonde en dat hebben wij gemaakt. Als je aan dit soort problemen werkt, moet je je eroverheen zetten dat het onbevredigend is als je iets niet helemaal snapt. Als je een brug bouwt, dan gebruik je balken die voldoen aan allerlei wetten: mechanische, elastische, noem het maar op. In wezen is alles bekend. Maar als je een medicijn maakt is het veel ingewikkelder. Iemand eet een pil en die doet vervolgens iets ergens in het lichaam. Het is een hele keten van reacties en die is maar zeer partieel bekend. Een volledig dekkend model waarbij je alles snapt is niet realistisch. Toch wil je nieuwe medicijnen op de markt

brengen en weten wat de juiste dosis is. Dus moet je met onvolledige kennis een model maken.

Het leuke is dat er in deze hoek steeds meer wiskunde nodig is. De simpele oplossingen zijn inmiddels wel gevonden, dus nu is er meer onderzoek nodig: Welk stukje van de keten moet je hebben? Sommige delen zijn buitengewoon stabiel: daar kun je aan rukken en er gebeurt niets. Andere plekken zijn een kantelpunt en enorm gevoelig voor veranderingen. Wat is de optimale plek om in te grijpen met je medicijn? Daar kun je met wiskundige modellen achter komen.

In de farmacologie is het criterium voor een goed model dat het een correcte voorspelling geeft. Ik heb ontdekt dat dit een even hard criterium is als alles willen snappen: je wordt afgestraft als het fout is. Niet intellectueel, maar door de consequenties. De wetenschappelijke strengheid is heel groot in dit vakgebied, maar hij ligt op een ander terrein dan pure kennis. Daar moest ik erg aan wennen.”

Wat maakt deze modellen voor u de moeite waard?

“De uitdaging. Je hebt een dataset en wat zit er in hemelsnaam achter? Dit is een uitstekend vak voor een emeritus, want je moet heel veel praten met die farmacologen. Je kunt dit niet op je studeerkamer doen en *ins Blaue hinein* fantaseren, je moet wel een beetje weten wat er in het lichaam gebeurt. Met Meindert heb ik veel gepraat over zijn werk. Bovendien had ik het grote geluk dat Johan Gabrielsson naar Leiden kwam om een cursus te geven, hij is de Zweedse onderzoeker uit dat artikel waarmee het allemaal begon. Wij bleken het ontzettend goed te kunnen vinden. Gabriëls-son is mijn promotor geworden, om het maar zo te noemen. Hij weet gigaveel van farmacologie en beseft goed hoe belangrijk wiskunde daarin kan zijn. Ik heb eindelijk veel van hem geleerd. Zo iemand heb je nodig als je in een nieuw vakgebied komt, dat kun je allemaal niet uit artikelen halen.

Hoewel mijn eigen achtergrond ontzettend zuiver is, vind ik het erg leuk om hieraan te werken. Kloosterman had altijd een minachting voor toepassingen en ik ben het daar helemaal niet mee eens. Het is heel spannend en de intellectuele bevrediging is anders, maar net zo groot. Je hebt vragen die zó ontzettend moeilijk zijn, alleen heb je ze niet zelf bedacht.”

Heeft u spijt dat u dit niet eerder hebt ontdekt?

“Nee, ik heb altijd ongelooflijk leuk werk gedaan. Ik ben door mijn ongedurigheid wel vaker een beetje veranderd van onderwerp. En toen kwam dit voorbij en het was aardig om van richting te veranderen ter ere van mijn emeritaat. Het heeft het sociale nadeel dat ik van mijn oude vriendjes niet meer zo op de voet volg wat ze wetenschappelijk doen, maar het grote voordeel is dat ik in een heel leuke nieuwe sociale omgeving ben beland. De mensen zijn iets makkelijker om mee te praten dan wiskundigen. Discussies gaan vaak over interpretatie van modellen en meningen spelen een rol. Het is voor mij een nieuw vakgebied met iets meer politiek dan ik vanuit mijn wiskundige achtergrond gewend ben.”

Doet het u pijn als u negatieve dingen over de farmaceutische industrie leest?

“Nee, ik begrijp het wel. Alleen heb ik een iets bredere blik en zie ik dat er in die wereld ook een heleboel idealisten zijn die dit juist kozen omdat ze mensen willen helpen. De onderzoekers uit de farmaceutische industrie waarmee ik samenwerk zijn niet te onderscheiden van mensen aan de universiteit, ze werken op dezelfde manier. Maar de CEO's en de manier waarop die bedrijven met mensen omgaan, daar word je niet vrolijk van.”

Wat heeft u verbaasd over farmacologen?

“Ze hebben ongelooflijk hoge verwachtingen van wiskunde en computers. Ze kunnen inmiddels vrij goed vergelijkingen opstellen, maar die gaan vaak ongezien de computer in. Ze zijn verbaasd als er niet onmiddellijk iets uitkomt. Terwijl het rekenwerk makkelijk twee weken kan duren. Eén van mijn missies, je moet altijd een missie hebben, is om mensen duidelijk te maken dat het verstandig is als je eerst eens even kijkt naar dat ding. Dat je aan een vergelijking heus wel wat kunt zien zonder dat je een toetsenbord hebt aangeraakt.”

Heeft u een goede suggestie voor een (Nederlandse) wiskundige met een bijzonder keerpunt in zijn of haar carrière? Stuur dan een e-mail naar keerpunt@nieuwarchief.nl.