

ViroLab

DOOR BERBER ROUWÉ

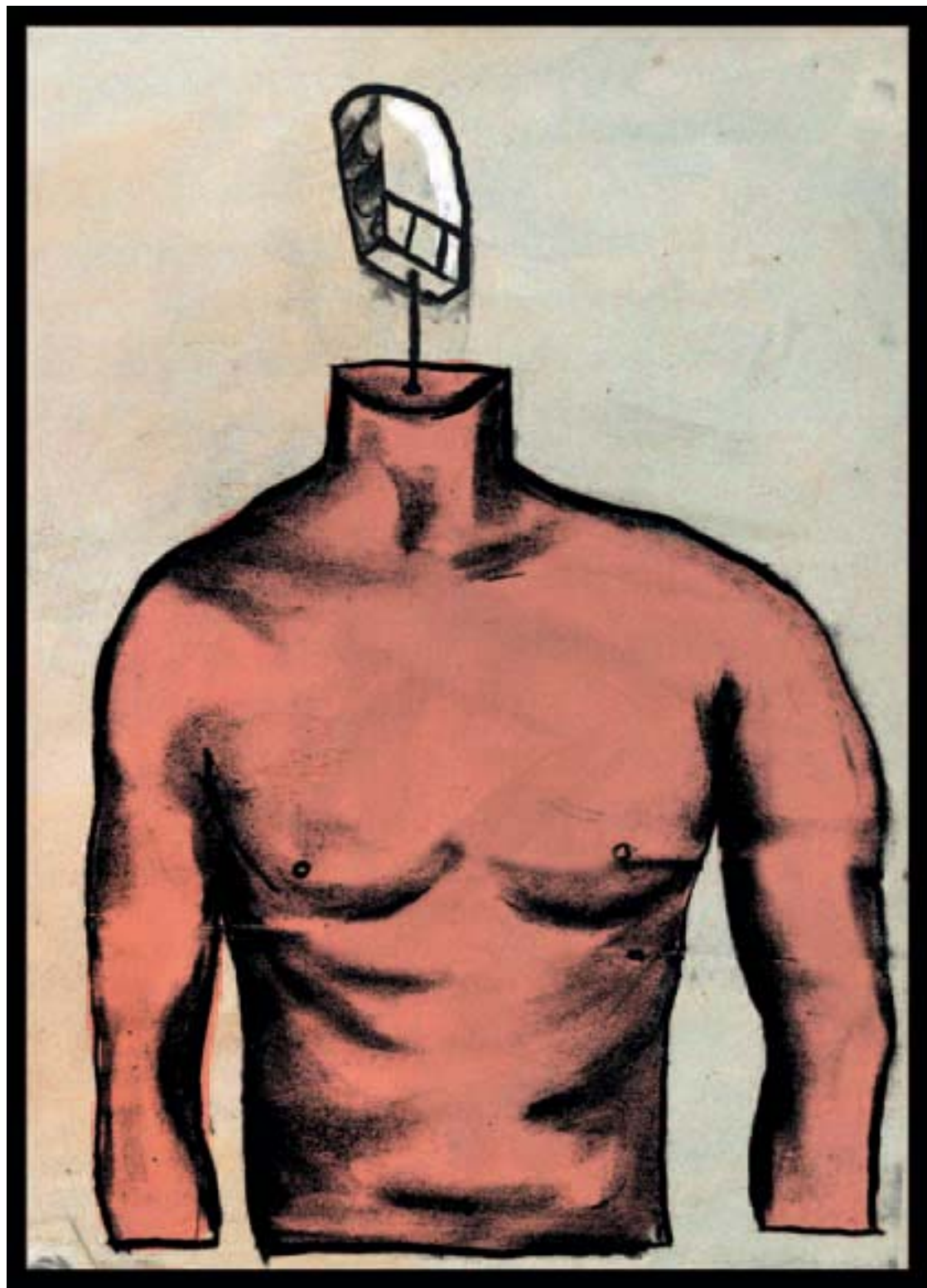
Om hiv-patiënten van een persoonlijke up-to-date behandeling te voorzien worden computers, databanken en simulatieprogramma's over de hele wereld gekoppeld tot een virtueel, zelflerend systeem: ViroLab.

Een kweekbakje, een kiemvrije rat en een gewillige patiënt, dat zijn de standaard benodigdheden voor het testen van een nieuw medicijn. Maar ook al lijkt de rat baat te hebben bij het nieuwe medicijn, de laatste stap, die naar de patiënt, blijft riskant. Dat bleek onlangs weer toen zes Engelse proefpersonen op de intensive care belandden na toediening van een experimenteel middel tegen reuma. Zou het niet slimmer zijn de werking van dat medicijn eerst te simuleren op een computer? 'Zeker', zegt hoogleraar *computational science* Peter Sloot. 'Maar het lijkt onmogelijk. Biomedische processen in het lichaam zijn erg complex. Toch denken we dat het ons gaat lukken. Met ViroLab.'

Het onder Sloots leiding staande, internationale onderzoeksproject ging vorige maand van start. ViroLab kreeg zo veel EU-subsidie – 3,4 miljoen euro – dat veertig onderzoekers, verdeeld over twaalf onderzoeksinstituten, drie jaar ongestoord aan het project kunnen werken. Maar dat is niet de enige reden voor Sloots optimisme. Sloot: 'We krijgen grip op het vertalen van lichaamsprocessen naar computermodellen. Bovendien kunnen we het lichaam op steeds meer manieren bekijken. Dankzij die sterk toenemende informatiestroom kunnen we onze modellen perfectioneren.'

Maar daarmee zijn ze er nog niet. Sloot: 'Supercomputers, wiskundige modellen en databases bevinden zich in onderzoeksinstituten verspreid over de hele wereld. Je hebt een middel nodig om die aan elkaar te knopen. Je moet overal tegelijkertijd bij kunnen, maar dan wel zo dat niet al je gegevens op straat komen te liggen. Dat kan sinds kort met *grid technology*.' Een grid is een basis, een virtuele infrastructuur waarop je uiterst complexe programma's als het ViroLab kunt bouwen.

Het doel van ViroLab is om artsen op elk moment van de dag te voorzien van een behandeladvies dat *up to date* is en perfect toegesneden op de individuele patiënt. ViroLab richt zich om te beginnen op hiv-infecties. Het is voor een arts verschrikkelijk moeilijk te bepalen welke medicijnen hij een seropositieve patiënt het beste kan



ILLUSTRATIE: RAYMOND TEITSMA

geven. Hij heeft de keuze uit wel twintig combinaties van pillen. Welke cocktail het best werkt, hangt onder andere af van de virusstam waarmee de patiënt besmet is. Het vervelende is dat er vele varianten van het hiv-virus zijn. De meeste mensen krijgen bij besmetting niet één hiv-type binnen, maar een hele reeks types. Het hiv-type waar de patiënt het meest last van heeft, probeer

immuunsysteem is aangetast en hoeveel virusdeeltjes er in het bloed zitten. De arts voert deze patiëntgegevens in in een voorloper van ViroLab, Retrogram. Dit programma geeft een advies op basis van een beperkte set regels, zoals bij virus-variant X, helpt pil Y. Daarmee berekent de computer een *ranking*, een lijst van medicijnen die het geschiktst zijn. Sloot: 'Met

‘We laten de computer een paar seconden niets doen voor hij antwoord geeft, anders vertrouwen artsen het niet’

je te onderdrukken met een medicijn. Zo'n pil laat andere types met rust. Die kunnen zich ongestoord vermenigvuldigen. Soms ontstaat er een nieuwe hiv-variant door een mutatie in het DNA van het virus. Het is niet te voorspellen welk type vervolgens de overhand krijgt, maar het nettoresultaat is een resistent virus. Ontwikkel je zo'n resistent virus of raak je ermee besmet, dan moet je overstappen op een nieuw medicijn.

Om de arts te helpen bij de medicijnkeuze wordt het bloed van de patiënt regelmatig onderzocht. Zo wordt gekeken welke hiv-variant de patiënt heeft, in welke mate het

dit bij de Universiteit Utrecht ontwikkelde systeem loopt een *trial* in een aantal ziekenhuizen. Het werkt goed, maar is helaas statisch. Bijna dagelijks komt er nieuwe informatie over hivremmers; die gegevens wil je meteen verwerken in het systeem. Daarom bouwen we een *text-miner*, een programma dat de medische literatuur automatisch doorspit.'

De nieuwe regels worden gecontroleerd door een team dokters en toegevoegd aan ViroLab. Het systeem geeft precies aan welke regel uit welk wetenschappelijk artikel is gedistilleerd, zodat de behandelend arts kan controleren of hij het eens

is met het behandeladvies. *Sloot*: ‘Het is moeilijk het vertrouwen van de arts te winnen. In onze eerste trial rolde het behandeladvies binnen een seconde uit de computer. Dat maakte de artsen achterdochtig. Hoe kun je zo snel antwoord krijgen op zo’n complexe vraag? Dat hebben we opgelost door de computer een paar seconden niets te laten doen vóór hij het advies laat zien. Dat klinkt alsof je artsen betuttelt, maar het punt is: houd je bij het ontwerpen van de *user interface* geen rekening met psychologische effecten én met gebruiksgemak, dan wordt een programma niet gebruikt. Wat je nooit moet doen, is de computer laten zeggen dat de arts een bepaald medicijn *moet* geven, ook al weet je zeker dat dat medicijn veel beter is dan alle andere. Beter is: wij zouden u willen adviseren, dit is naar alle waarschijnlijkheid de volgorde van meest geschikte medicijnen et cetera. Een arts hoeft het advies niet op te volgen. Wel registreren we wat de arts beslist en hoe het de patiënt daarna vergaat. Zulke kwaliteitscontroles scheppen vertrouwen bij de arts.’

Het berekenen van het advies mag dan met één druk op de knop gefikst zijn, het bouwen van het systeem erachter kost jaren. *Sloot*: ‘Het bizarre van het rekenen aan ziektes zijn de grote verschillen in de schaal waarop lichaamsprocessen plaatsvinden. Je rekent aan genen en eiwitten. Dan heb je het over structuren van enkele nanometers groot en processen die binnen een miljardste van een seconde plaatsvinden. Maar je rekent ook aan grotere structuren en tragere processen: de groei van cellen, het verzwakken van het immuunsysteem, het falen van organen. Kijk je naar het welbevinden van de patiënt in zijn geheel, dan heb je het over jaren. Zelfs de snelste supercomputer ter wereld kan zulke ruimte- en tijdsverschillen niet aan.’

Daarom delen de wetenschappers het rekenwerk op in brokken. Ze beginnen op moleculair niveau. Een mutatie in het DNA van het hiv-virus zorgt ervoor dat het virus eiwitten gaat aanmaken met een net iets andere vorm. Dat betekent dat een standaard hiv-remmer de eiwitten misschien niet meer herkent, en dus niet meer werkt. Met computersimulaties kun je uitvogelen hoe de vorm van het eiwit precies verandert en welk medicijn dat eiwit zal herkennen. De Amsterdammers zullen dit onderzoek uitvoeren met collega’s uit Londen.

Vervolgens gaan de onderzoekers naar cellulair niveau. Hoe het virus van de ene naar de andere cel overspringt en zich door het lichaam

verspreidt, is met een computer na te bootsen. *Sloot*: ‘Daar werken we aan met universiteiten in Utrecht, Leuven en Singapore.’ Ook is te voorspellen hoe het immuunsysteem zal reageren. Eerst merkt het de infectie niet op. Daarna komt het in actie en neemt het aantal virussen af. Tot het immuunsysteem het virus niet meer de baas kan en instort. Dan volgt, als je geen medicijnen geeft, de aidsfase. Met een simulatie kun je bepalen wat het juiste moment is om te beginnen met pillen.

Zo gaat het rekenen door tot op het hoogste niveau. *Sloot*: ‘Je zou ook willen voorspellen hoe het virus verandert. Welke hiv-varianten opkomen als je een medicijn geeft. Wat er gebeurt als de patiënt voor een tweede keer besmet wordt, wellicht met een nieuwe hiv-variant. En wanneer er nieuwe varianten ontstaan in de patiënt zelf.’

Al deze computersimulaties kunnen laboratoriumproeven en experimenten met patiënten niet vervangen. *Sloot*: ‘Maar ze maken het zoeken naar de beste behandeling wel efficiënter.’

Bovendien heeft ViroLab een extra gimmick: het kan de verspreiding van het virus over de aarde beredeneren. *Sloot*: ‘Als je ziet aankomen dat een bepaald hiv-type binnenkort zal opduiken in een arm land, kun je medicatie die kant opsturen.’

ViroLab is niet het enige in zijn soort. *Sloot*: ‘In de EU en de VS zijn ook systemen in ontwikkeling. We praten met hen en met kleinere initiatieven om samen het beste systeem van Europa, zo niet de wereld, te maken.’

Niet iedereen stelt echter zijn databases ter beschikking. *Sloot*: ‘Om het gechargeerd te zeggen: er gaat veel geld in medisch onderzoek en het enige wat eruit komt, zijn patiëntgegevens. Die gegevens zijn je handelswaar. Dus geef je ze niet zomaar prijs, nog afgezien van het feit dat je de privacy van de patiënt moet beschermen.

Zelf vind ik dat het systeem zo open en transparant mogelijk moet zijn. De patiënt moet toegang krijgen tot ViroLab. Niet tot de gegevens van andere patiënten, maar wel tot de ranking van zijn eigen medicijnen en hoe het programma tot die ranking is gekomen. Sommige artsen zijn echter bang dat patiënten in de schoenen van de dokter willen staan. Nog lastiger is het om ziekenhuizen zo ver te krijgen dat ze de benodigde medische informatie overdragen aan de patiënt. Je eigen, recente patiëntgegevens opvragen is al moeilijk, laat staan dat je een oude röntgenfoto mee naar huis krijgt of gegevens uit een buitenlands ziekenhuis.’ ♦

VOETLICHT



FOTO: HENK THOMAS

Yinske Silva (25), antropoloog en werkzaam bij het Instituut voor Interdisciplinaire Studies, zingt bij Crea in vrouwenkoor Tell Mama We’re Late. Als zingende eekhoorn staat ze op 19 en 20 mei in theater De Krakeling.

‘Met de voorstelling *Alô! Alô! Sabiá – Als vissen in ’t water* treden we dit weekend twee keer op in theater De Krakeling. Echt perfect, want in de zaal van De Krakeling kunnen veel meer mensen dan in de muziekzaal van Crea, waar we normaal altijd optreden. Doordat we voor deze einduitvoering subsidie hebben gekregen van het Amsterdams Fonds voor de Kunst konden we ons iets extra’s permitteren. Hoewel in De Krakeling meestal jeugdvoorstellingen worden opgevoerd, is die van ons niet specifiek voor kinderen bedoeld. Maar ze zijn natuurlijk van harte welkom.

Tell Mama We’re Late bestaat uit achttien jonge vrouwen en een dirigente, Nicoline Snaas. Bij de concerten worden we begeleid door een percussionist, een bassiste en een pianist. We zingen jazz, pop en vooral “wereldmuziek” ofwel traditionele liederen uit alle hoeken van de wereld. Van Noorwegen tot Japan, van Samoa tot Argentinië. Bij sommige repetities heeft de dirigente specialisten in bepaalde muziekstijlen uitgenodigd. Zo was er iemand die ons het Balkan-repertoire bijbracht. Een ander nam met ons de Noorse arrangementen door en weer een ander hielp ons met de Braziliaanse ritmes. Deze muzikanten leerden ons ook de uitspraak van de verschillende talen, wat zeker niet onbelangrijk is.

Om tot een samenhangend repertoire te komen kiezen we altijd liedjes rond een bepaald thema. Dit jaar is het thema “dieren”. Tijdens de voorstelling doen we muzikale improvisaties met dieren geluiden. Het optreden heeft een theaterler karakter dan anders; we hebben voor het eerst ook met een regisseuse gewerkt.

Het dierengeluid dat ik zelf ga maken, is het geluid van een eekhoorn. Voor dat geluid heb ik gekozen omdat ik vind dat ik wel een beetje op een eekhoorn lijkt. Gevoelsmatig heb ik in ieder geval wat met eekhoorns. Snel, gewiekst, licht-neurotisch, maar toch lief. Het precieze geluid dat een eekhoorn maakt, ken ik niet. Wat ik wel weet, is dat eekhoorns beukenootjes eten. Hmm, lekker. We zingen zo’n twintig nummers, en tussendoor maak ik dan het geluid van het knabbelen van nootjes.’ (DW)

Reserveren via Crea: (020) 525 1400