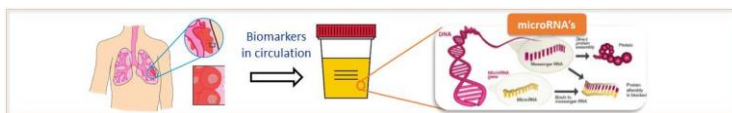


## Wiskunde helpt ziektespoor in urine vinden

Word je ziek, dan verandert je stofwisseling - soms al ver voor je als patiënt de symptomen van bijvoorbeeld een ziekte voelt. Met regelmatige staaltjes urine wil het bedrijf You2Yourself ziektes eerder opsporen zodat ze beter te behandelen zijn. Om wijs te worden uit de honderden biomarkers in urine benaderen ze SWI.

Moderne piskijkers worden ze genoemd, de Twentse start-up You2Yourself. Daar is niks neerbuigends aan: middeleeuwse artsen hadden misschien geen MRI of bloedonderzoek, maar konden wel diagnoses stellen aan de hand van de geur, kleur en (gruwel!) smaak van urine. Ook You2Yourself wil urine gebruiken om ziektes op te sporen, door te zoeken naar specifieke moleculen (*biomarkers*) in de afvalstroom van ons lichaam.

Piskijken 2.0 moet vroege diagnoses mogelijk maken, zonder schijntje pijn. Eens in de paar weken of maanden een staaltje opsturen, en je weet op tijd of je langs de dokter moet. Kleine



*In urine zijn signaalmoleculen te vinden uit cellen en organen door je hele lichaam. Bron: You2Yourself*

kink in de kabel: het bedrijf weet nog niet *welke* van de duizenden biomarkers teken zijn van specifieke ziektes. Hoe haal je dat soort informatie uit een buisje ochtendplas?

## Signaalstoffen

"In urine zitten wel duizenden verschillende biomarkers, signaalstoffen die je cellen gebruiken om informatie uit te wisselen", vertelt moleculair bioloog en mede-oprichter van You2Yourself Johan de Rooij. Door ziektes en infecties verandert je stofwisseling: gestresste organen produceren andere verhoudingen van die moleculen dan gezonde.

"Als je zo longkanker of hart- en vaatziekten in een vroeg stadium op kunt sporen, hebben patiënten betere kansen en hoeft je als arts veel minder agressief in te grijpen", denkt De Rooij. Geen kattenpis, want in de groep tussen 45 en 75 jaar krijgt zevenentwintig procent kanker en maar liefst zestig procent een vorm van hart- en vaatziekten.

Omdat signaalmoleculen uit je organen uiteindelijk in je bloed en via je nieren in je urine komen, is dat dé manier om zonder al te veel poespas je lichaam grof door te lichten. Verandert de verhouding van biomarkers, dan kan You2Yourself je adviseren om naar de dokter te gaan. Aan de deelnemers aan de Studiegroep Wiskunde met de Industrie de uitdaging om uit urinemetingen te bepalen of er inderdaad iets aan de hand is als de concentratie van een van de honderden mRNA's verandert. Spoiler: dat lukt nog maar matig. "Dit is een complex vraagstuk", beaamt De Rooij: "We hebben een langer onderzoek en meer data nodig."

## Persoonlijk profiel

Op weg naar pijnloze gezondheidschecks via een urinestaaltje verzamelt You2Yourself de komende jaren in een grote bevolkingsstudie urinesamples van tienduizend proefpersonen in Oost-Nederland. Die deelnemers tussen de 45 en 75 jaar oud geven ook regelmatig door of ze gezondheidsklachten hebben. Door biomarker-profielen naast patiëntdossiers te leggen, denkt You2Yourself te leren hoe de verhoudingen van signaalmoleculen in urine samenhangen met ziektebeelden. Dat is nog niet zo makkelijk, want uit eerste onderzoek bleek de 'na-

tuurlijke' mix van die moleculen voor iedereen behoorlijk te verschillen.

De Rooij is ervan overtuigd dat onder al die natuurlijke variatie in de urine waardevolle informatie zit. Aan SWI de uitdaging om die te vinden: "We hebben betere analyses nodig om te weten hoe we persoonlijke profielen kunnen maken." Die moeten duidelijk maken binnen welke boven- en ondergrenzen van biomarker-concentraties iemand nog gezond is en wanneer er beginnende klachten zijn. Als dat lukt, heeft het bedrijf een persoonlijke gezondheidsmonitor in handen.



*Urinestaal uit de You2Yourself-studie Urimon.  
Bron: You2Yourself*

## **Duurstudies**

In een urinestaal zitten duizenden soorten signaalmoleculen, waarvan You2Yourself er drie- tot vijfhonderd analyseert. Test iemand om de paar weken, en je ziet veel natuurlijke variatie.

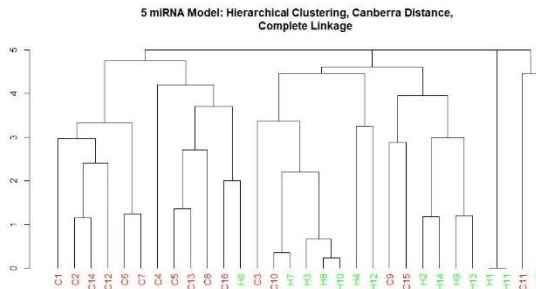
Daartussen zit het goud: biomarkers (of groepjes daarvan) die van concentratie veranderen als er écht iets aan de hand is.

Die waardevolle patronen herkennen, zien de vijftien deelnemers aan de You2Yourself-case, wordt een hersenkraker. Wiskunde-promovendus en voormalig levenswetenschapper Daphne Nesenberend van de Universiteit Leiden vindt het een prachtopdracht: "Je hebt hier serieuze wiskunde voor nodig, én het is maatschappelijk waardevol onderzoek. Tegelijkertijd was het heel ander onderzoek dan de patroonvorming in ontwikkelingsbiologie waar ik normaal naar kijk."

## Stamboom

Zoeken naar ziektesporen betekent: data doorploegen. Johan de Rooij heeft twee datasets voor de SWI-ers, met twee verschillende vragen. Kunnen de wiskundigen veertien zieke en zestien gezonde patiënten van elkaar onderscheiden in een studie? Zo'n universeel signaal zou ideaal zijn om ziektes te herkennen.

Samen met twee collega's pakt Nesenberend de handschoen op om het verschil tussen ziek en gezond te vinden. In de dataset waar ze mee werken, wordt maar naar één ziekte gekeken - longkanker. "Het idee is dat mensen wel onderling ver-



*Clusteringtechniek om te bepalen of urine van een ziek of gezond persoon afkomstig is. Bron: SWI*

schillen, maar dat die ziekte altijd een unieke vingerafdruk achterlaat." Bijvoorbeeld dat er ineens meer (of minder) van bepaalde signaalmoleculen in de urine zitten.

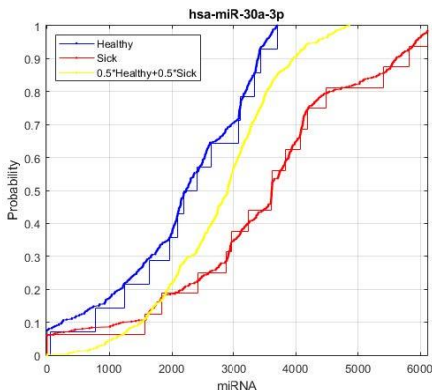
Om het biomarkerpatroon van kanker te vinden, grijpen de wiskundigen naar een techniek uit de genetica: stambomen. "Je kunt stambomen maken van verschillende organismen door te vergelijken hoeveel verschil er is tussen hun DNA-profielen", legt Nesenberend uit tijdens de eindpresentatie: "zo kun je achterhalen hoe dinosaurussorten of variaties van een coronavirus aan elkaar verwant zijn."

De stamboomtechniek werkt ook op de concentraties van signaalmoleculen uit urine, ontdekken de wiskundigen - maar niet perfect. "We konden bijvoorbeeld redelijk achterhalen of proefpersonen ziek of gezond waren", zegt Nesenberend. Een brug te ver was om met dezelfde techniek ook personen te herkennen: een persoonlijk plaspatroon, zodat You2Yourself kan zien wat de standaard biomarker-waardes voor een individu zijn, en wat de afwijkingen bij ziekte. "We probeerden verschillende indelingen, maar geen enkele aanpak leverde echt unieke profielen op."

### **Machine learning**

In een eerste studie bleek al dat iedereen andere verhoudingen van signaalmoleculen in de urine heeft. "Je moet dus uitvinden welke variatie iemand van nature heeft, en wanneer je op moet gaan letten wanneer je biomarker-concentraties ziet veranderen", legt Nesenberend uit. Daarom leverde You2Yourself data over zeven gezonde mensen om de drie maanden urine afstonden, met meer dan 1900 verschillende concentraties per plasje. Waren daar persoonlijke patronen in te vinden?

"Dit soort vraagstukken zijn ideaal om aan te pakken met *machine learning*", denkt Nesenberend. Daarbij train je een com-



*Model van mRNA-profiel van ziek en gezond persoon. Bron: SWI*

puterprogramma door het bergen informatie te voeren en de bijbehorende conclusies aan te geven: gezond, in de gaten houden, ziek. Nieuwe metingen kan het systeem vervolgens zelf in die vakjes plaatsen.

Die aanpak blijkt voor de You2Yourself-data nog niet haalbaar. Nesenberend: "We hadden maar drie verschillende meetmomenten per deelnemer, met honderden biomarker-concentraties per persoon. Als twee van die concentraties twee keer stabiel zijn en de derde keer stijgen, kun je dan concluderen dat er een ziekte opkomt of dat die twee altijd tegelijk veranderen? Op zo weinig informatie kun je helaas geen voorspellingen baseren."

Een teleurstelling die leidt tot creatieve ideeën, merkt opdrachtgever Johan de Rooij. "Als ik meer tijd had gehad, had ik een hele dataset gesimuleerd waar de onderzoekers hun tanden in hadden kunnen zetten, met elke week een meetmoment. Nu hebben ze die data zelf gesimuleerd!"

## Kunstpersonen

Met computermodellen die rekening houden met de natuurlijke variatie tussen personen en langzame overgangen tussen gezonde en zieke biomarker-concentraties bouwden de SWI-ers een massa kunstpersonen, ieder met een iets andere stofwisseling. Die synthetische proefpersonen gaan natuurlijk uit van aannames en modellen. Nesenberend: "Vast niet perfect, maar het mooie is dat je die aannames in live studies kunt testen en dan de modellen verbeteren."

Synthetische proefpersonen zijn handig om toekomstige studies en analysetechnieken mee te testen, denkt ook De Rooij: "Van de kunstpersonen kunnen we leren hoe en hoe vaak we urine moeten verzamelen. Misschien blijkt bijvoorbeeld dat we niet eens in de drie maanden moeten meten, maar maandelijks of zelfs wekelijks. Heel belangrijk om te weten voor we de volgende studie inzetten." De biomedicus had geen kant-en-klare analyse verwacht voor zijn zoektocht naar urinepatronen. Toch is hij tevreden over de uitkomsten van de SWI-week.

De Rooij: "De wiskundigen hebben voor ons uitgewerkt hoe we onze analyses kunnen verbeteren, hoe we meer te weten kunnen komen over onze meetonzekerheden en hoe we toekomstige studies kunnen plannen." Waardevol, denkt de moleculair bioloog, want zo komt het moment dichterbij dat You2Yourself trefzeker eerste sporen van een ziekte kan vinden in urinestaaltjes. "Dat kan best nog vijf jaar duren. We zullen niet in één keer alle mogelijke ziektes op kunnen sporen. Maar vroeger sporen van tumoren vinden zou al een fantastisch resultaat zijn."