

3 PERSPECTIEVEN UIT HET VELD: DE BIOMEDISCHE UITDAGING

Gaston Remmers¹ en Hans Westerhoff²

Van Common Medicine naar Individualised Medicine

Ook in de geneeskunde is een duidelijke tendens waarneembaar naar een veel meer geïndividualiseerde benadering van gezondheid. Personalised Medicine is daar al enkele jaren een ingeburgerd begrip. In hoofdstuk 2.3 is reeds gesproken over Personalised Medicine als integratie van op nature (DNA) en *nurture* (leefstijl, voeding) gebaseerde benaderingen van gezondheidszorg. Naarmate de unieke kenmerken en omstandigheden van een individu meer worden meegenomen in de behandeling, wordt die meer gepersonaliseerd, en, uiteindelijk, geïndividualiseerd.

Wat geneesmiddelen betreft is zulke personalised medicine tot nu toe niet echt mogelijk geweest. De reden daarvoor is de dominante wijze van geneesmiddelenontwikkeling. Gewoonlijk wordt in uitvoerige klinische probeerstudies (*clinical trials*) met heel veel menselijk proefpersonen van een geneesmiddel de dosis vastgesteld die goed is voor de gemiddelde patiënt. Historisch gezien keek men noodgedwongen naar de gemiddelde patiënt omdat er geen manier beschikbaar was om verschillen tussen individuen te voorspellen. Die gemiddelde dosis (in feite vaak een meer dan tien maal lagere dosis om bij geen enkel individu een risico te lopen) wordt vervolgens aan een ieder voorgeschreven, hooguit met een nog lagere dosis voor kinderen. Dit heeft niets persoonlijks meer; het kan best zijn dat iemand een veel hogere dosis nodig heeft of verdraagt, terwijl voor een ander zelfs de ondergrens teveel is. Hetzelfde geldt feitelijk ook voor het dominante voedingsadvies: dat gaat uit van gemiddelden gebaseerd op de respons van grote groepen mensen, en biedt een goede, redelijk veilige basis, maar zegt niets over de individuele voedingsbehoefte. Mensen kunnen meer of juist minder nodig hebben.

¹ Lector Eco-effectief Ondernemen in een Stedelijke Omgeving, CAH Viltentum Almere. Projectleider verkenning Personalised Food

² Hoogleraar Synthetic Systems Biology, Swammerdam institute for Life Sciences, UvA Amsterdam; Molecular Cell Physiology, NISB VU Amsterdam, Manchester Centre for Integrative Systems Biology, UK

De huidige kennis over humane voeding is weliswaar uitgebreid, de belofte is dat ze veel krachtiger kan worden als de relatie tussen genetische constitutie, conditie en voeding ook op individueel niveau kan worden gezien.

Met behulp van DNA onderzoek groeit echter het perspectief om de verschillen tussen individuen te voorspellen, en dus richting een gepersonaliseerd aanbod van medicijnen en voeding te komen. Voor een aantal types tumoren lukt het inmiddels om patiënten in twee groepen te verdelen en de therapie daarop aan te passen. Dit wordt dan wel *stratified medicine* genoemd (Pokorska-Bocci et al., 2014). Wanneer van het hele genoom gebruik gemaakt wordt en de voorspelling verbetert, komen echt individuele therapieën en voedingsadvies in beeld.

In deze verkenning is daarom vooral gekeken naar welke perspectieven en mogelijkheden in de biomedische wetenschap en de geneeskunde omgaan op het benutten van strikt individuele, genetische eigenschappen van een persoon, voor geïndividualiseerd voedingsadvies. Daarin ontvouwt zich de vaststelling van de metabole kaart van de mens, na de bepaling van het complete menselijke genoom, als de volgende belangrijke mijlpaal. De combinatie van genom informatie met actuele conditie, levensfase en levensstijlinformatie biedt dan mogelijkheden voor een geïntegreerde, geïndividualiseerde behandeling op basis van voeding, geneesmiddelen en leefstijl adviezen.

Ook de Amerikaanse onderzoeker Eric Topol pleit voor 'Individualised Medicine'. Hij schrijft hierover:

"That each of us is truly biologically unique, extending from even monozygotic, "identical" twins, is not fully appreciated. Now that it is possible to perform comprehensive "omic" assessments of an individual, including one's DNA and RNA sequence and at least some characterization of one's proteome, metabolome, microbiome, autoantibodies, and epigenome, it has become abundantly clear that each of us has truly a one-of-a-kind biological content. Well beyond the allure of the matchless fingerprint or snowflake

concept, these singular, individual data and information set up a remarkable and unprecedented opportunity to improve medical treatment and develop preventive strategies to preserve health.” (Topol, 2014: 241)

Tussen het DNA van twee willekeurige individuen zitten vele duizenden, hele kleine, verschillen. Van belang is hierbij dat zulke verschillen zich ook bevinden in het DNA dat tot expressie komt in eiwitten (de moleculaire machines in onze lichaamscellen). Tussen twee willekeurig individuen zit dan ook een klein verschil in ongeveer een op de tien van die moleculaire machines. Die verschillen zijn klein, klein genoeg om de twee individuen levensvatbaar te laten zijn uiteraard, maar ook vaak groot genoeg om ze merkbaar te laten verschillen. Naast het DNA (het ‘genoom’) zijn er nog diverse zogeheten ‘ooms’ die de uniciteit van een individu bepalen: transcriptoom, proteoom, metabooloom, microbioom, epigenoom, fysioom en het exposoom. Het DNA is de spreekwoordelijke bibliotheek waar de informatie veilig opgeslagen is en deze informatie draagt een individu zijn leven lang bij zich in elke lichaamscel. Maar de andere ‘ooms’ veranderen wel steeds. Zij zeggen op zich wat meer over de actuele status van het individu en zijn gezondheid, maar zijn moeilijker te bepalen en hebben elke keer dus maar een tijdelijke geldigheid, in tegenstelling tot the DNA sequentie.

Op al die terreinen werken onderzoekers in verschillende groepen met elkaar samen. Na de mijlpaal uit 2000, toen voor de eerste keer het gehele menselijke genoom is bepaald, volgde in het voorjaar 2013 een volgende: consensus over de metabole kaart (Thiele et al, 2013). Deze kaart vormt de volgende stap waarop kan worden voortgebouwd richting individualised medicine, en, wat in het kader van deze verkenning relevant is, Individualised Food. De belofte is dat de metabole kaart een belangrijke en fundamentele stap is om een gefundeerd theoretisch voedingsadvies te kunnen bepalen voor een mens.

Gezondheid als een netwerkeffect

Er bestaan enkele duidelijke problemen bij het bestrijden van ziekten. Zo heeft een individuele patiënt slechts in 30 % van de gevallen baat bij het hem eerst verstrekte geneesmiddel. Die andere 70% gaat met een bij hem niet-werkend middel naar huis en meldt zich na verloop van tijd waarschijnlijk opnieuw bij de arts voor een volgende kans van 30%; als de ziekte in de tussentijd niet vanzelf is opgelost, zoals in gelukkig de meeste gevallen gebeurt. Al met al is er dus vertraging in de therapie, verhoogde ziektelast en meer dan drie keer zoveel kosten als in het geval dat een middel in één keer zou werken.

De verschillen tussen individuele patiënten hebben ook tot gevolg dat veel potentieel nuttige middelen niet worden geregistreerd omdat de effectiviteit voor de gehele populatie niet hoog genoeg is, of omdat de toxiciteit voor een kleine, niet vooraf te herkennen groep, te hoog is. Daardoor ook zijn de kosten van de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de farmaceutische industrie - en daarmee voor de maatschappij - onnodig hoog. En dit terwijl de effectiviteit en de veiligheid voor een geselecteerde, en soms zelfs grote, groep wel degelijk goed zou kunnen zijn.

Netwerken

De reden dat goede geneesmiddelen niet per se bij iedereen werken is dat de meeste ziektes multifactorieel zijn, met andere woorden: het zijn netwerkziektes. Die netwerken verschillen per individu. Een oud paradigma in de pathologie stelt dat een ziekte wordt veroorzaakt door één zieke stof of factor, die vervolgens ergens in het lichaam een verstoorde functie veroorzaakt. De modernere netwerkbenadering gaat ervan uit dat er op verschillende plaatsen in een netwerk factoren kunnen haperen, waardoor uiteindelijk één en dezelfde functie verstoord kan raken. Aan die ene verstoorde functie kunnen bij verschillende patiënten dus geheel verschillende oorzaken ten grondslag liggen. Iedere patiënt heeft dan ook, in theorie, zijn eigen (combinatie van) geneesmiddelen nodig. In praktische zin kan hiernaar toegevoerd worden door te werken met gaandeweg steeds nauwkeuriger vastgestelde clusters van individuen met een gemene deler. Om therapie dus

beter en gericht te maken zul je die ingewikkelde netwerken moeten begrijpen.

Een bekend voorbeeld van een netwerk is het metabole netwerk. Op basis van informatie in het DNA wordt een eiwit (enzym) gemaakt dat stof A omzet in stof B, die vervolgens door een volgend enzym wordt omgezet in stof C en zo verder. Op basis van de informatie in het genoom kun je zo een hele kaart maken van alle enzymen en omzettingen van de ene in de andere stof; anders gezegd: van de stoffen in een aardappel of een sperzieboon tot de stoffen in een werkende spier en een hersencel. Zo'n metabole kaart is in het voorjaar van 2013 daadwerkelijk gepubliceerd (Thiele et al, 2013). De kaart bevat zo'n 7000 stofwisselings-, of wel metabole reacties. Tezamen vormen deze reacties een geheel van omzettingroutes, die 'metabolic pathways' genoemd worden.

Ieder zijn eigen netwerk

De individuele verschillen tussen mensen op het gebied van gezondheid, ziekte en genezing, al dan niet met behulp van medicijnen, komen voort uit de verschillen in het netwerk. Verschillen in het DNA door mutaties of door een verschillende erfelijke achtergrond bepalen de kwaliteit en de kwantiteit van de interacties tussen de verschillende enzymen. Als er op cruciale plaatsen in het netwerk enzymen worden geblokkeerd of gestimuleerd kan dat betekenen dat de één bijvoorbeeld sneller is op de 100 meter sprint en de ander beter kan schaken, dat bij de één medicijn A niet aanslaat, maar medicijn B wel, of dat de een wel vaart bij het eten van kaas, en de ander niet.

Potenties van de metabole kaart

Cruciaal is de onderkenning dat delen van de metabole kaart inmiddels reeds gebruikt worden om specifieke ziekten te behandelen en op te sporen. Sterker nog, de metabole kaart is juist een legpuzzel van de beschikbare kennis van al die deelprocessen; de kracht is juist dat de verschillende puzzelstukjes aan elkaar geplakt zijn. Dat is de toegevoegde aarde van de systeembioïologie. Het bouwt dus voort op heel veel bestaande kennis. Een voorbeeld van zo'n puzzelstukje is de hielprik (zie kader 3.1), die een aandoening aan kan tonen

die met gerichte voeding te omzeilen is.

Kader 3.1 De hielprik - wijst uit of aanpassing van dieet nodig is

De bekende hielprik die baby's bij geboorte krijgen is een voorbeeld van een test (in dit geval via een bloedmonster) of de baby in staat is een bepaalde omzettingreactie (metabole pathway) te realiseren, in concreto of de baby phenylalanine om kan zetten in tyrosine. Kan de baby dit niet, dan maakt het lichaam phenylketon aan, een stof die de ontwikkeling van de hersenen ernstig belemmert. De remedie is in dit geval relatief eenvoudig: een dieet arm aan phenylalanine en met tyrosine. Dit houdt meestal een sterk eiwitarm dieet in, waarin de consumptie van o.a. vlees en vis wordt beperkt. Voor de broodnodige tyrosine worden speciale aminozuurhoudende preparaten geslikt. In personalised food zou dit vervangen kunnen worden door veel lekkerder groentes, waar veel minder phenylalanine in zit.

Kennis over het metabole netwerk kan ook informatie leveren over bijvoorbeeld het onschadelijk maken van medicijnen door het lichaam. De stof glutathion verwijderd in de lever ongewenste stoffen uit het lichaam. Door naar een deel van de metabole kaart te kijken kun je zien in hoeverre mensen verschillen in hun activiteit van glutathion, en in hun capaciteit om glutathion weer aan te vullen. Zo kunnen we, door een paar aantal cruciale knooppunten uit het metabole netwerk in de lever in kaart te brengen en in bloed een aantal componenten te meten, nu al gaan voorspellen of iemand snel of juist traag geneesmiddelen afbreekt. Deze voorspelling zal niet meteen helemaal perfect zijn, maar wel veel beter dan tot nu toe gebeurt.

Het in kaart brengen van het netwerk kan ook helpen om de achilleshiel van een ziekteverwekker te vinden. Door het netwerk van een eencellige trypanosoom te vergelijken met het netwerk van een rode bloedcel, kun je de plekken in het netwerk ontdekken waar je de parasiet kunt raken zonder de rode bloedcel te schaden.

Wanneer meer informatie uit het genoom via ICT en 'dynamische metabole kaarten' wordt gekoppeld aan de kennis uit de geneeskunde kan de zorg uiteindelijk efficiënter en beter worden. Bovendien kan het ook duidelijker worden hoe we gezond blijven. In plaats van alleen te denken in termen van (dure) medicijnen kunnen we meer gebruik maken van individuele diëten om mensen gezond te houden of beter te maken. Het denken in netwerken zal de gezondheidszorg dus goedkoper maken. En ook lekkerder: in samenwerking met veredelaars, tuinders en koks kunnen gewassen en recepten gecreëerd worden die meer van de gewenste stoffen bevatten en toch lekker zijn.

Ontwikkelstappen

De metabole kaart vormt een belangrijke mijlpaal om tot een individualisering van voedingsadvies te komen. Toch is ook alleen een metabole kaart niet toereikend. Het is alsof je wel een wegenkaart hebt, maar geen informatie over stoplichten, maximum snelheden of wegwerkzaamheden: De metabole kaart is er slechts één uit een samenstel van meerdere kaarten. Ook de signaaloverdracht, in de vorm van hormonen of zenuwprikkels, vormt een kaart die weer interacties heeft met de metabole kaart en ook samen met die metabole kaart ziektes en gezondheid verklaart, net als de genexpressiekaart. Een eenvoudige weergave van de belangrijkste van die stappen staat in de kaders 3.2 en 3.3, en de figuur 3.1. Uiteindelijk moet er een bijna holistische, meerdimensionale verzameling van verschillende kaarten bestaan. ICT en datamining technieken zijn belangrijk.

Kader 3.2 De metabole kaart in simpele bewoordingen

De metabole kaart laat zich begrijpen aan de hand van de analogie van een landkaart. Het DNA geeft instructies af voor de omzetting van het ene stofje (molecuul) in het andere stofje (molecuul). Die verschillende stofjes zijn de 'dorpen' en 'steden' op de landkaart. De omzettingsmechanismen zijn de 'wegen' tussen deze plaatsen. Wat nu bekend is, is welke wegen er in principe zijn in een mens. Nog niet bekend is welke van die wegen in een specifiek individu ook echt in voldoende mate aanwezig zijn (aangestuurd worden door het DNA). Ook nog niet bekend is wat voor wegdek die wegen hebben (karrespoor of snelweg) en dus hoe snel je van A naar B kunt gaan, net zo min als dat helder is waar de stoplichten staan die de toegang tot die wegen reguleren, en wanneer die stoplichten aan en uit gaan. Je kunt dus wel nagaan of je überhaupt een kans maakt om van A naar B te kunnen gaan, maar niet hoe snel.

Kader 3.3 Biomedische Stappen richting Personalised Food

Tenminste de volgende stappen zijn nodig om tot Personalised Food te komen. Aan al deze stappen wordt momenteel door onafhankelijke groepen wetenschappers gewerkt, echter nog niet in de context van Personalised Food.

Stap 1 - DNA sequencing van het menselijk genoom. Inmiddels is het mogelijk om het hele menselijk genoom op een rij te zetten, te 'sequensen'.

Stap 2 - Consensus metabolic map - de landkaart

De metabole kaart is geen handzaam A4-tje, maar een grote computer inclusief software, die de uitkomsten van DNA sequencing doorrekent via de bekende pathways, de omzettingsprocessen. De interpretatie is uiteindelijk ook een rekenmodel. Het is zo groot, omdat er zo ontzettend veel omwegen mogelijk zijn.

Stap 3 - individualised metabolic map - de landkaart krijgt een naam: de landkaart van Jan, Abdullah, Kristien

De consensus metabolic map is een algemeen rekenmodel voor menselijke metabole processen. Om van deze consensus kaart een individualised metabolic map te maken, is een vertaalslag nodig. Het gaat er dan vooral om de software te finetunen. Daar is 1-2 jaar werk voor nodig. In Baltimore wordt er al aan gewerkt. De verwachting is dat in Amsterdam / Nederland het anders en beter kan, omdat er meer ervaring bestaat met het verzachten van de beperkingen van de metabole kaart.

Stap 4 - Calculate individualized food and medicines - de match met voeding

De metabole kaart zelf geeft al in grote mate aan wat een mens nodig heeft aan stoffen en kan ook uitrekenen welke input van voedingsmiddelen het individu in staat stelt om al die stoffen te maken. Deze kennis moet gematched worden met gespecialiseerde voedingskundige kennis: wat zit er in voeding, welke inhoudstoffen, wat kun je er via teelt of bewerking aan toevoegen of aanpassen? Daartoe is samenwerking nodig met voedingsindustrie en telers. Samen met stap 3, levert stap 4 een theoretisch voedingsadvies op. Na deze stap kan gestart worden met het monitoren van deze adviezen door gebruikers ervan in de praktijk. Dat levert belangrijke informatie op voor het verbeteren van het voedingsadvies.

Stap 5 - Consensus signal transduction map - stoplichten

Signal transduction betreft de signalen die het lichaam opvangt, en die het doen besluiten bepaalde routes aan of uit te zetten. Het zijn de poortwachters naar de biochemische pathways. Deze signal transduction map betreft een soortgelijke landkaart als de metabolic pathway map, zeg maar een soort 'Den Haag', naast Nederland als Metabolic Map. Vanuit 'Den Haag' worden berichten gestuurd die stoplichten op routes in NL op groen, oranje of rood zetten.

Aan deze Signal Transduction map wordt ook door diverse groepen wetenschappers gewerkt. Rond 2017 zou men daar mee klaar zijn, en kan die gekruist worden met de Metabolic Map.

Stap 6 Individualised signal transduction map

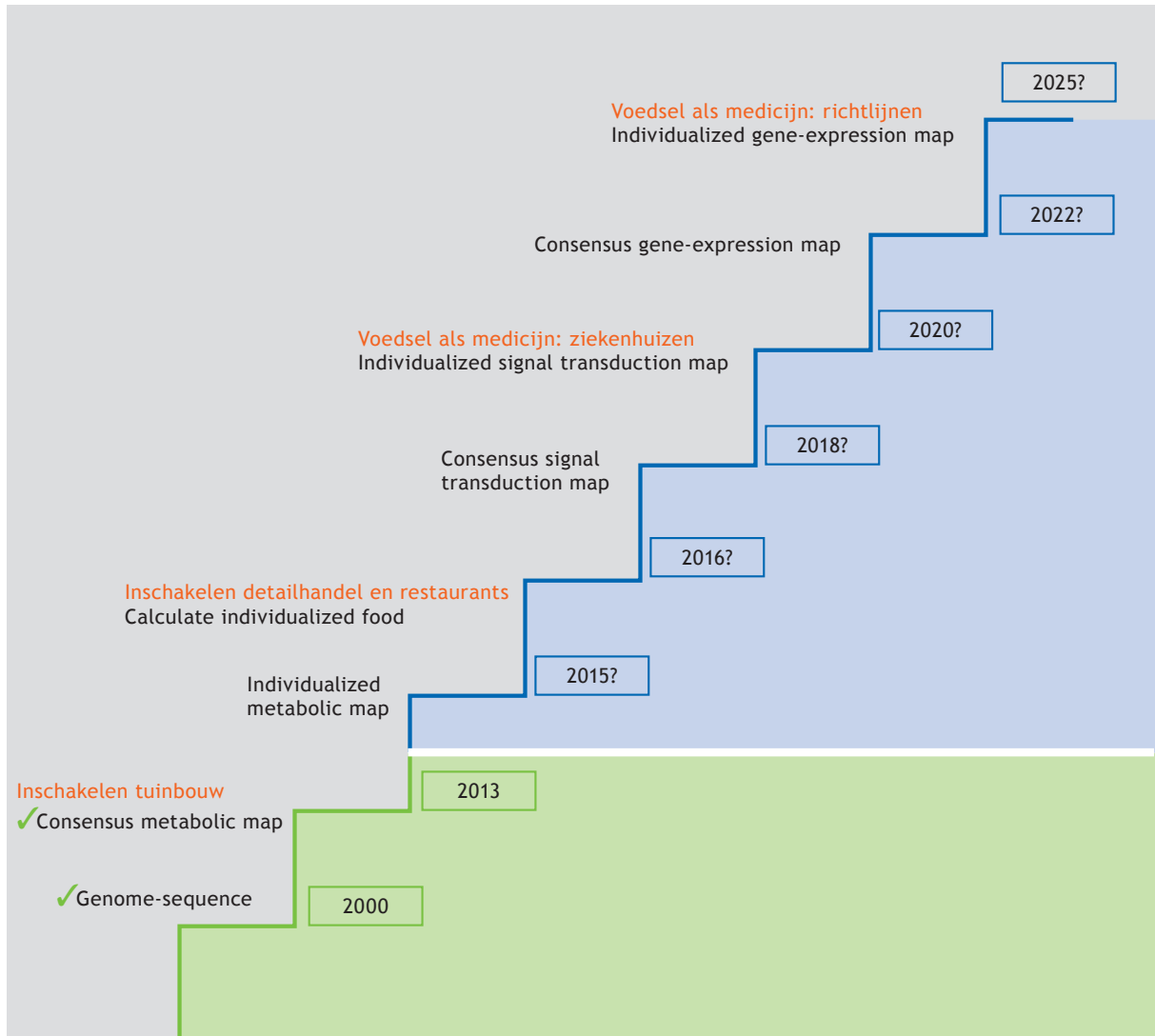
Deze stap betreft het individualiseren van de consensus Signal Transduction - map naar individu, net zoals de consensus metabolic map op maat gemaakt moet worden (geindividualiseerd, a la stap 3)

Stap 7 Consensus gene-expression - instructies voor wegebouw

Vanuit de genen worden de instructies aangeleverd om wegen aan te leggen. Die genen moeten worden overgeschreven (in beeldspraak: een boek met informatie moet uit de bibliotheek gehaald worden), en vervolgens vertaald in specifieke bouw instructies voor de daadwerkelijke wegbouw. Daar kan uit volgen dat van een bepaalde pathway een grindpad, een asfaltweg, of een racebaan wordt aangelegd. Op de werking van de gene-expression is ook de signaleringskaart actief; een signaal dat uit het lichaam of omgeving wordt opgepikt kan een stoplicht van kleur doen veranderen, waardoor een weg verbreed of versmald wordt. De consensus gene-expression map wordt niet voor 2020 verwacht.

Stap 8 Individualised gene-expression map

Deze stap betreft het individualiseren van de consensus Gene-expression map naar het individu, net zoals de consensus metabolic map op maat gemaakt moet worden (geindividualiseerd, a la stap 3, zie ook stap 6).



Figuur 3.1. Ontwikkelstappen Personalised Food vanuit biomedisch perspectief. Bij elke ontwikkelstap is economische spin-off denkbaar.

Samenwerking tussen betrokken kennisgebieden

Er zijn aldus vele biomedische stappen nodig om tot Personalised Food te komen. Aan die verschillende stappen wordt door wetenschappers in Nederland en daarbuiten onafhankelijk gewerkt. Het werk daaraan gebeurt echter niet in de context van de ontwikkeling van Personalised Food. En daarmee is meteen de uitdaging geformuleerd: kunnen deze groepen een agenda opstellen om de krachten te bundelen richting Personalised Food? Om binnen redelijke termijn succes te behalen, en veel meer waarde te halen uit bestaande kennis, moeten er nu keuzes worden gemaakt en consortia worden opgebouwd.

Dit betreft enerzijds uiteenlopende onderzoeksgroepen die zich richten op de genetische kant van de zaak (metabole kaart, signal transduction, gen expressie, 'nutritional genomics'). In dit verband kan het EU onderzoeksproject 'food4me' genoemd worden. Het betreft ook onderzoeksgroepen rondom humane voeding. Een voorbeeld is de Alliantie Voeding Gelderse Vallei, dat werkt aan het project Eat2Move, waarin voeding, sport en gezondheid gekoppeld worden. In het project Nutriprofiel worden (kanker-)patiënten gescreend op tekorten in voedingsstoffen, via bloedmonsters, op basis waarvan een aangepast dieet ontwikkeld kan worden. Onderliggend aan de bloedwaarden kan een 'genetische gevoeligheid' aanwezig zijn. Een metabole kaart zou daar mogelijk iets aan kunnen bijdragen. Daarnaast zijn er diverse initiatieven in ontwikkeling gericht op geïndividualiseerde meetsystemen naar uiteenlopende veranderlijke lichamelijke en andere parameters (ook wel bekend als 'Quantified Self'), waarmee op termijn een nog accurater voedingsadvies gecreëerd kan worden.

Juist omdat de gezondheidseffecten van het DNA, voeding en leefstijl op verschillende tijdschalen duidelijk worden, is het van belang langlopend longitudinaal onderzoek op te zetten. Parallel daaraan zijn kortlopende studies nodig die stapsgewijs en cumulatief 'proof of concept' leveren van, bijvoorbeeld, de wisselwerking tussen de metabole kaart, voedingsinterventies en het metaboliëten profiel in het bloed, of van de relatie tussen de metabole kaart en het microbiom (darmflora).

De ontwikkeling van gepersonaliseerd voedingsadvies vraagt, kortom, om een integratie van kennisgebieden op genetisch vlak, humane voeding en leefstijl, net als om samenwerking tussen onderzoekers in het laboratorium en de professionals die direct met patiënten werken.

Focusgebieden metabole kaart

De metabole kaart heeft veel potenties, al zullen die voor verschillende doelgroepen en aandoeningen op andere momenten beschikbaar komen. Zo zal de metabole kaart al snel van betekenis kunnen zijn voor metabole ziekten, maar pas later voor het ontstaan van specifieke vormen van kanker, juist omdat daarin factoren een (grotere) rol spelen die te maken hebben met transcriptie en signalering (stap 5 en stap 7, zie kader 2). Voor bestrijding van bestaande tumoren kan de kaart wel sneller van waarde zijn. De verwachting is dat voor de korte termijn de metabole kaart zeker betekenis kan hebben voor aandoeningen en situaties die met het energiemetabolisme van doen hebben, alsook voor aangeboren erfelijke stofwisselingsziekten. Dat betreft dan:

- 1) Obesitas - betreft het reguleren van de vetopbouw
- 2) Kanker - betreft het 'uithongeren' van kankercellen door hun energieopbouw te frustreren
- 3) Topsport - betreft het maximaliseren van energie
- 4) Aangeboren stofwisselingsziekten

Voordeel van een focus op het energiemetabolisme is dat het goed aansluit bij maatschappelijke twijfels over het nut van het eten van koolhydraten, en zo ja, welke dan. Dat heeft onder andere geleid tot een lagere consumptie van brood. Onderzoek met behulp van de metabole kaart kan consumenten helpen hun keuze voor (specifieke) koolhydraten beter te onderbouwen.

SWOT Personalised Food en de biomedische sector

Sterkten	Zwakten
<ul style="list-style-type: none"> • Systeembioïologie is sterk in NL • Kennis over de deelaspecten van de ontwikkeling van Personalised Food vanuit biomedisch perspectief in NL aanwezig 	<ul style="list-style-type: none"> • Beperkte samenwerking tussen metabole systeembioïologen en voedingsdeskundigen • Voeding als onderdeel van medische interventie- en preventiestrategie heeft beperkte aandacht in de biomedische wereld
Kansen	Bedreigingen
<ul style="list-style-type: none"> • PF nodigt uit om de kennis van genomics, systeembioïologie en humane voeding te valoriseren, implementeren en integreren • PF leidt tot een integratie van fundamenteel onderzoek met de klinische praktijk • PF kan uiteenlopende visies op gezondheid integreren: nature (genen), nurture (voeding) en leefstijl • De toepassingsmogelijkheden van PF legitimeren de financiering van fundamenteel onderzoek 	<ul style="list-style-type: none"> • Onderzoekers blijven te lang hangen in details en problemen, en verliezen de grote scope uit het oog • Onderzoekers denken te makkelijk over de diverse ontwikkelstappen, zodat de verwachtingen te hoog worden gespannen • Schijnstrijd tussen aanhangers van Common Food en Personalised Food, uit onvermogen om de vruchtbare wisselwerking tussen de twee te overzien • De rol van eindgebruiker (patiënt / burger) wordt in alle techniek over het hoofd gezien