



DE VERWONDERING BEGRIJPEN

PROF. DR. ROB WILLEMSSEN

DE VERWONDERING BEGRIJPEN

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Canon Business Services

ISBN 978-94-91462-23-8

© Prof. dr. Rob Willemsen, oratiereeks Erasmus MC
23 mei 2014

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

DE VERWONDERING BEGRIJPEN

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Functionele neurogenetica
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 23 mei 2014

door

PROF. DR. ROB WILLEMSSEN

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijnheer de decaan van het Erasmus MC,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Lieve familie en vrienden, beste collega's en andere toehoorders.*

Vanmiddag opent de wereldberoemde theoretisch fysicus Professor Stephen Hawking de nationale natuurkundewedstrijd PLANCKS met een lezing in het Beatrixtheater in Utrecht. De kaarten voor deze lezing waren binnen 1 minuut uitverkocht. Ik voel mij dan ook zeer vereerd dat U vandaag heeft gekozen om niet naar de lezing van Professor Stephen Hawking te gaan maar in plaats daarvan naar Rotterdam bent gereisd om bij deze rede aanwezig te zijn. Hartelijk dank daarvoor.

Het beeld dat u in figuur 1 ziet is van de Nederlandse beeldhouwer Bert Kiewiet. Het heet 'De verwondering' en het staat in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Een oudere man en vrouw kijken verwonderd omhoog. Je vraagt je af waar ze naar kijken.

In onze zoektocht naar antwoorden kent het wetenschappelijk onderzoek verschillende vaste stappen. De eerste stap is verwondering. Alles begint met verwondering; een nieuwsgierige geest vraagt zich iets af. Hoe komt het dat?



Bert Kiewiet (1918-2008)

Figuur 1

Of: waarom? De Amerikaanse filosoof Ralph Waldo Emerson verwoordde het als volgt:
“De mens houdt van verwondering; Het is de kiem van de wetenschap”

Waarom staat ‘de verwondering’ in mijn titel?

Voor het antwoord op deze vraag moeten we terug naar de 3^e klas van de lagere school. U zult mij misschien niet meteen herkennen maar ik ben die jongen in figuur 2, op achtjarige leeftijd. Velen van u zullen een soortgelijke foto thuis hebben naar aanleiding van het jaarlijkse bezoek van de schoolfotograaf. Het was al op deze leeftijd dat ik mij kon verwonderen over de natuur. In de sloot achter ons huis schepte ik kikkerdril. Die werd dan in een oude jampot voor het raam gezet en zo volgde ik iedere dag de ontwikkeling van de kikkervisjes. Die verwondering is de basis geweest om later wetenschapper te worden. De kikkervisjes van toen zijn de zebra-vissen van nu.

In figuur 2 ziet u ook het rapportenboekje van Robbie Willemsen in diezelfde 3^e klas van de lagere school. U ziet dat de naam van de school na precies vijftig jaar weer helemaal up to date is. Wat verder opvalt is dat de verwondering nog niet echt vertaald werd in hoge cijfers ..., maar dat is later allemaal goed gekomen. Behalve dan voor één vak. Mijn collega's zullen nu onmiddellijk begrijpen waarom ik altijd achteraan ga staan als er een liedje gezongen moet worden bij een afscheid of promotie.

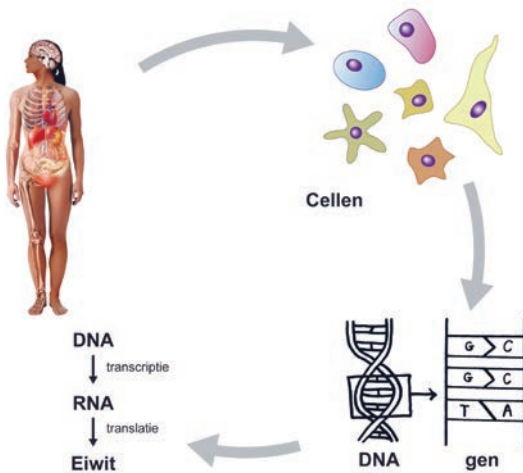


Figuur 2

Inleiding

Voor dat ik mijn onderzoek uitleg, geef ik eerst een korte inleiding zodat u voorbereid bent om deze openbare les tot het einde te volgen.

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit ongeveer honderdduizend miljard cellen. Die kunnen onderverdeeld worden in ruim tweehonderd verschillende soorten cellen. De verschillende cellen hebben allemaal hun eigen specifieke functie en vorm. De functies worden uitgeoefend door eiwitten. Elke cel produceert duizenden verschillende eiwitten. De aanmaak van de eiwitten vindt plaats aan de hand van de genetische informatie in de cel, het DNA (figuur 3). Ons DNA bevat de informatie voor ruim 23.000 eiwitten. Ieder eiwit heeft zijn eigen recept, dit noemen we een gen. Genen zijn opgebouwd uit vier verschillende bouwstenen namelijk de basen A, T, C en G.

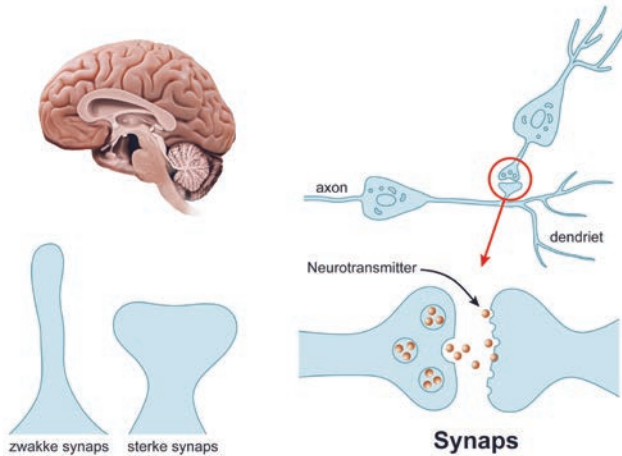


Figuur 3

De synthese van eiwitten gebeurt in twee stappen:

- transcriptie: het overschrijven van de DNA code naar een werkkopie, die we boodschapper-RNA noemen, en
- translatie: de vertaling van boodschapper-RNA naar een eiwit.

Mijn wetenschappelijk onderzoek richt zich op erfelijke neurologische aandoeningen samengevat onder de term neurogenetica. Het is dus logisch dat de hersenen een belangrijke plaats innemen in mijn onderzoek. De hersenen van mensen bevatten zo'n honderd miljard zenuwcellen, ook wel neuronen genoemd, en meer dan honderdduizend kilometer aan zenuwvezels.



Figuur 4

Zenuwcellen zijn de informatie- en signaalverwerkers van het lichaam. Een zenuwcel heeft een aantal lange dunne uitlopers (figuur 4). Globaal genomen zijn er twee soorten uitlopers: axonen en dendrieten. Via deze uitlopers kunnen zenuwcellen signalen ontvangen en doorgeven. De communicatie tussen zenuwcellen verloopt via synapsen; de informatie wordt meestal overgedragen door chemische stoffen, zogenaamde neurotransmitters.

Bij een goede signaaloverdracht tussen zenuwcellen spreken we van een sterke synaps en bij een verminderde signaaloverdracht van een zwakke synaps. We kunnen sterke en zwakke synapsen onderscheiden door hun vorm. Zwakke synapsen hebben een lange dunne vorm, terwijl sterke synapsen meer de vorm van een champignon hebben.

Over het algemeen geldt: daar waar veel gebeurt worden de synapsen sterker. Met andere woorden: uw synapsen die betrokken zijn bij leerprocessen zouden tijdens deze rede aanzienlijk in sterkte moeten toenemen, ... althans dat hoop ik.

De leeropdracht die hoort bij mijn leerstoel is de functionele neurogenetica.
Wat houdt functionele genetica in?

Nu de volledige DNA-volgorde van de mens in kaart is gebracht en we de precieze spelling met de DNA-letters A, T, C en G kennen kunnen we steeds beter een koppeling maken tussen bepaalde genetische ziekten en DNA veranderingen. De volgende stap is om de biologische rol van de individuele genen en de bijbehorende eiwitten te begrijpen. Dit 'begrijpen' is onderdeel van de functionele genetica.

Er zijn twee onderzoeksstrategieën binnen de functionele genetica. Forward genetics refereert aan het vinden van genen verantwoordelijk voor een ziekte, terwijl reverse genetics draait om het begrijpen van de functie van genen.

Mijn leerstoel richt zich op dit laatste aspect van de functionele genetica. Centraal hierin staat het laboratoriumonderzoek. Ik wil u graag een kijkje geven in de gereedschapskist van de onderzoeker (figuur 5).

Allereerst is er *in silico* analyse. Met behulp van een computer en specifieke software is het mogelijk om uit de DNA-lettervolgorde van een gen een indruk te krijgen van de aanwezigheid van bepaalde functionele domeinen in het eiwit of mogelijke interacties met andere eiwitten.

Gereedschapskist functionele genetica

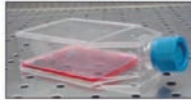
In silico



Humaan brein



Celkweek systeem



Diermodellen



Figuur 5

Ik had al aangegeven dat het brein belangrijk is voor ons wetenschappelijk onderzoek. Helaas komt dit materiaal vaak pas na het overlijden van de patiënt ter beschikking voor onderzoek, waardoor we alleen inzicht krijgen in de afwijkingen zoals die aanwezig zijn in het eindstadium van de ziekte. Een goed alternatief is het kweken van zenuwcellen in een kweekbakje; het zogenaamde *in vitro* onderzoek. Uiteindelijk moet de stap naar een meercellig organisme gemaakt worden om de genfunctie in een complexere omgeving dan het kweekbakje te bestuderen. Hiervoor hebben we de beschikking over een breed scala aan proefdieren, waarbij de muis het meest populaire proefdier is voor biomedisch onderzoek.

Het fragiele X onderzoek

Nu u thuis bent in de achtergrond, wil ik u over mijn onderzoek vertellen. Ik wil dit graag bespreken aan de hand van een familiefoto waarin drie generaties getoond worden (figuur 6).

Drie generaties



PM = premutatie
FM = volle mutatie

Genotype: PM FM PM FM

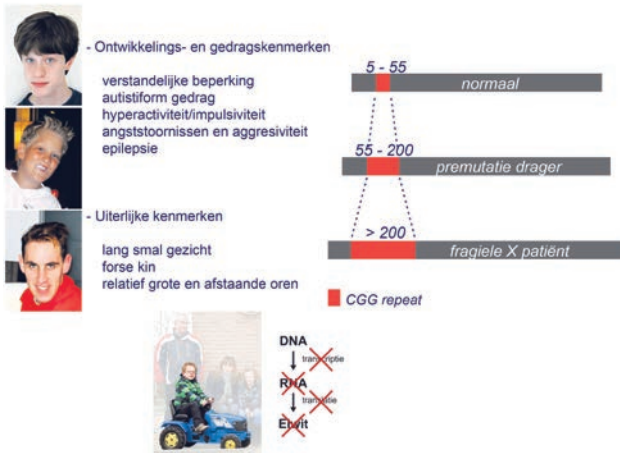
Figuur 6

Op deze foto staat een grootvader met zijn dochter en haar twee kinderen. Alle personen op deze foto hebben een DNA-verandering in hetzelfde gen namelijk het FMR1-gen. Toch hebben ze niet allemaal dezelfde aandoening. Grootvader en dochter hebben een zogenaamde premutatie en de twee kleinkinderen hebben een volle mutatie. Grootvader heeft een ernstig neurologisch syndroom. Zijn dochter is normaal en de kleinzoon en kleindochter hebben een verstandelijke beperking.

Hoe kunnen we dit verklaren?

Laat ik beginnen met de kleinzoon. Hij heeft het fragiele X syndroom. Dit is de meest voorkomende erfelijke vorm van een verstandelijke beperking. De oorspronkelijke naam was Martin-Bell syndroom, omdat de artsen Martin en Bell in 1943 het syndroom voor het eerst beschreven¹. Overigens werd in die periode niet gesproken over mensen met een verstandelijke beperking maar over imbecielen.

In 1969 is ontdekt dat het fragiele X syndroom veroorzaakt wordt door een afwijking op het X-chromosoom en sindsdien wordt de naam fragiele X syndroom gehanteerd. Naast de verstandelijke beperking kunnen patiënten ook allerlei gedragsproblemen ontwikkelen waarvan autisme, hyperactiviteit en impulsiviteit enkele voorbeelden zijn (figuur 7).



Figuur 7

In 1991 is onder leiding van Professor Ben Oostra het gen defect gevonden¹. Bij fragile X patiënten werd een DNA-verandering in het FMR1-gen gevonden. Het FMR1-gen heeft een CGG-herhaling. Bij normale mensen is deze tussen de 5 en 55 herhalingen lang en wordt het FMR1-gen onveranderd doorgegeven van ouder op kind.

In fragile X families vertoont de CGG-herhaling instabiliteit. Tussen de 55 en 200 CGG-herhalingen is er sprake van een kleine verandering in het FMR1-gen. We spreken van een premutatie. Ik kom daar later uitgebreid op terug.

Als de CGG herhaling in het FMR1-gen groter is dan 200 herhalingen spreken we van een volle mutatie. Dit is bij beide kinderen in de foto het geval. Door de volle mutatie wordt het gen geïnactiveerd en wordt er dus geen fragile X eiwit gemaakt. Het ontbreken van het fragile X eiwit veroorzaakt de kenmerken van het fragile X syndroom. Bij jongens heeft een volle mutatie doorgaans meer symptomen tot gevolg dan bij meisjes, omdat jongens maar één X-chromosoom hebben. Meisjes hebben meestal nog een normaal FMR1-gen op hun tweede X-chromosoom en dus maken zij nog fragile X eiwit.

Na de ontdekking van het gen defect zijn we in Rotterdam onmiddellijk aan de slag gegaan om een muismodel voor het fragile X syndroom te genereren. In een samenwerking met onze Belgische collega's is het Cathy Bakker in 1994 gelukt om het muizen FMR1-gen in de muis uit te schakelen, net als bij fragile X patiënten³. In 2006 is het Edwin Mientjes gelukt om ook een conditionele fragile X muis te genereren, waarin het FMR1-gen aan- of uitgezet kan worden⁴.

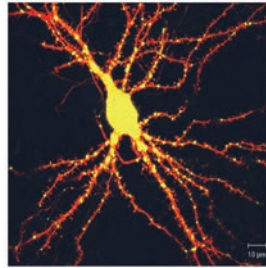
Een muis waarin het FMR1-gen is uitgeschakeld noemen we een FMR1-knockout muis (figuur 8).

Muizen *Fmr1* gen uitgeschakeld



Fmr1 knockout muis

problemen met leren en geheugen
gedragsafwijkingen (angst, sociaal, autisme)
epileptische aanvallen



Gekweekte zenuwcel



Figuur 8

Het muismodel vertoont veel overeenkomsten met de ontwikkelings- en gedragskenmerken die we zien bij fragile X patiënten. Door dit muismodel hebben we meer inzicht gekregen in de cellulaire functie van het fragile X eiwit.

Later is het Femke de Vrij gelukt om zenuwcellen van de knockout muis in een kweekbakje te laten ontwikkelen tot volwaardige zenuwcellen⁵. Hierdoor werd het mogelijk om eigenschappen van sterke en zwakke synapsen te kwantificeren.

Na twintig jaar onderzoek is nu duidelijk geworden dat het fragile X eiwit een rol speelt in de synaps bij de communicatie tussen zenuwcellen. Bij afwezigheid van het fragile X eiwit is de signaaloverdracht tussen zenuwcellen verstoord waardoor zwakke synapsen ontstaan. Teveel zwakke synapsen resulteren in de verstandelijke beperking die bij fragile X syndroom gezien wordt.

Met deze kennis is een logische volgende vraag: kunnen we de synaps weer sterker maken? Ons vervolgonderzoek is er dan ook op gericht om de synapsen met medicijnen weer sterker te maken⁶. In gekweekte zenuwcellen kunnen we herstel meten door de synapsen onder de microscoop voor en na behandeling met elkaar te vergelijken.

Maar hoe meet je een verbetering van leren en geheugen in een muis?

Bij patiënten kunnen we bijvoorbeeld een IQ test afnemen, maar in muizen is dit niet mogelijk. Daarom is de Morris Water maze test ontwikkeld⁷. De Morris Water

Maze test is een ruimtelijke leertaak, waarbij muizen in een rond waterbad zwemmen. Tijdens deze taak moeten muizen leren om een niet zichtbaar platform in het water te vinden, gebruik makend van herkenningstekens in de ruimte. Boven het waterbad is een camera geplaatst, gekoppeld aan een computersysteem, waarmee het gedrag en het zwempatroon van de muis wordt geregistreerd. De test is gebaseerd op het feit dat muizen weliswaar goed kunnen zwemmen, maar dit verre van prettig vinden. Wanneer de muizen in het water geplaatst worden, zullen ze daarom rondzwemmen op zoek naar een ontsnappingsmogelijkheid. Wanneer ze het platform vinden zullen ze daar op klimmen. Door deze test dagelijks te herhalen gedurende een week, zal de muis de locatie van het platform leren op basis van de vaste oriëntatiepunten rondom het waterbad. De afgelegde afstand is een maat voor de leerprestatie.

Normale muizen weten het platform steeds sneller te vinden. Bij de fragiele X muizen zien we ook wel een verbetering van de leerprestatie gedurende de week, maar deze is duidelijk minder goed dan bij normale muizen.

De laatste jaren hebben we geïnvesteerd in het uitbreiden van dit soort gedragstesten bij muizen, waarbij we ons gericht hebben op sociaal gedrag. We zijn nu zo ver dat we die gedragstesten kunnen gebruiken om nieuwe medicatie te testen op herstel van afwijkend sociaal gedrag.

De komende jaren gaan we door met het preklinisch onderzoek bij muizen, waarbij we ons vooral willen richten op een cocktail van verschillende medicijnen, die ingrijpen op verschillende ziektemechanismen.

Ik ben dan ook erg blij met een nieuwe gedragstest die door collega Professor Steven Kushner van de afdeling Psychiatrie is ontwikkeld, waarmee afwijkend sociaal gedrag eenvoudig gemeten kan worden. De eerste resultaten laten sterk afwijkend sociaal gedrag zien in onze fragiele X muizen. Gerichte medicatie lijkt dit afwijkende gedrag te kunnen herstellen. Dezelfde medicatie, een zogenaamde mGluR5 antagonist, wordt momenteel al wereldwijd in een klinische studie getest bij fragiele X patiënten⁸.

Ook het Erasmus MC doet mee aan deze klinische studie, zij het op zeer beperkte schaal. Maar Rene de Coo en Shimriet Zeidler hebben de eerste stap gezet, binnen de context van het Erasmus MC centrum ENCORE. ENCORE is een expertisecentrum voor erfelijke neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen.

Helaas hebben we vier weken geleden te horen gekregen dat de klinische studie bij kinderen, die dit jaar zou starten, toch niet gestart zal worden door tegenvallende resultaten in de volwassen en adolescentengroep. Vanuit wetenschappelijk oogpunt vind ik dit een onbegrijpelijke beslissing, omdat je juist bij kinderen tot 12 jaar het grootste effect verwacht. Wellicht hebben strategische, ethische of financiële overwegingen een rol gespeeld bij dit besluit.

Fragiele X expertisecentrum

Naast de klinische studies is binnen ENCORE ook een initiatief gestart om een expertisecentrum Fragiele X op te zetten. Gwen Dielemans van de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie is de kartrekker van dit project en de eerste contacten met de Fragiele X Vereniging Nederland zijn inmiddels gelegd.

Waarom een expertisecentrum fragiele X?

Om die vraag te beantwoorden wil ik de huidige situatie voor u schetsen. Na vaak vele jaren van onzekerheid en consulten bij huisarts, consultatiebureauarts en kinderarts, geeft de klinisch geneticus dan eindelijk de diagnose fragiele X syndroom. De ouders krijgen informatie over het fragiele X syndroom mee naar huis, maar voor de verdere medische zorg ziet de klinisch geneticus de patiënt niet meer. Deze zorg wordt overgenomen door de huisarts. Een huisarts die 30 jaar werkt in een gemiddelde huisartsenpraktijk ziet gemiddeld één patiënt met het fragiele X syndroom in zijn praktijk.

Er is een duidelijke behoefte van ouders om hun zorgen en vragen te bespreken in een multidisciplinaire setting waarin de klinisch geneticus, kinderpsychiater, psycholoog, kinderneuroloog, AVG arts en bijvoorbeeld logopedist nauw samenwerken. Ik heb er dan ook alle vertrouwen in dat dit expertisecentrum een succes zal worden.

Tot zover het fragiele X onderzoek.

Het FXTAS onderzoek

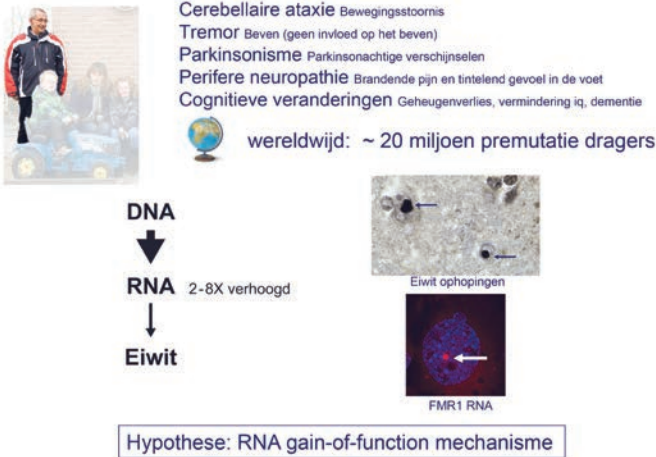
Denkt u even terug aan de familiefoto met de 3 generaties. De grootvader is drager van een premutatie. Tot het jaar 2000 werd aangenomen dat dragers van een premutatie gezond waren. De Amerikaanse kinderarts Randi Hagerman, een autoriteit op het gebied van het fragile X syndroom, sprak in haar kliniek veel moeders met één of meer kinderen met het fragile X syndroom. Op de vraag aan de moeders hoe het thuis ging, kreeg zij steeds vaker het antwoord dat het met haar eigen gezin redelijk goed ging, maar dat de gezondheid van haar vader, drager van een premutatie, haar zorgen baarde. Een veel gehoorde klacht was: hij valt zo vaak. Dit deed haar besluiten om tijdens een fragile X congres, waar bijna duizend ouders van fragile X kinderen in de zaal zaten, de volgende vraag te stellen: Van wie van de moeders heeft de vader momenteel neurologische klachten? Het resultaat was ronduit schokkend. Bijna een derde van de moeders in het publiek stak haar hand op.

Dat kon geen toeval zijn: de premutatie van de grootvaders van de kinderen met fragile x syndroom leek ook een neurologisch syndroom te kunnen veroorzaken.

Hoe is het vanaf dat moment verder gegaan?

In de afgelopen tien jaar is steeds meer duidelijk geworden over het klinisch beeld als gevolg van de premutatie, dat meestal begint na het vijftigste levensjaar. Dit nieuwe neurologische syndroom is nu bekend als FXTAS dat staat voor fragile X-geassocieerd tremor ataxie syndroom⁹.

FXTAS: Fragile X Associated Tremor/Ataxia Syndrome



Figuur 9

De belangrijkste klinische kenmerken zijn weergegeven in figuur 9. Inmiddels weten we dat er wereldwijd twintig miljoen premutatiedragers zijn. De cellen van premutatiedragers blijken 2-8 maal meer FMR1 boodschapper-RNA te produceren¹⁰. Waarom dit gebeurt weten we niet.

In zenuwcellen van overleden premutatiedragers met neurologische klachten werden eiwitophopingen gevonden, ook wel inclusies genoemd¹¹. Dit soort inclusies wordt vaak gevonden bij neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson en frontotemporale dementie. In de inclusies kon ook het FMR1 boodschapper-RNA aangetoond worden.

Deze observaties hebben geleid tot de hypothese dat FXTAS wordt veroorzaakt door een toxisch effect van het premutatie boodschapper-RNA. In jargon spreken we van een RNA gain-of-function mechanisme.

Middels ons onderzoek proberen we te begrijpen via welk mechanisme premutatie boodschapper-RNA dit ziektebeeld kan veroorzaken en of het ziekteproces omkeerbaar is. Ook hiervoor is de gereedschapskist van de functionele genetica weer veelvuldig geopend, maar gezien de tijd zal ik alleen het proefdieronderzoek bespreken.

Renate Hukema is er in geslaagd om een FXTAS-muis te genereren. Ze heeft het muizen *Fmr1*, dat normaal 8 CGG herhalingen heeft, vervangen door een CGG-herhaling met de premutatielengte, namelijk van 98 CGG eenheden (figuur 10)¹².

Proefdieronderzoek FXTAS

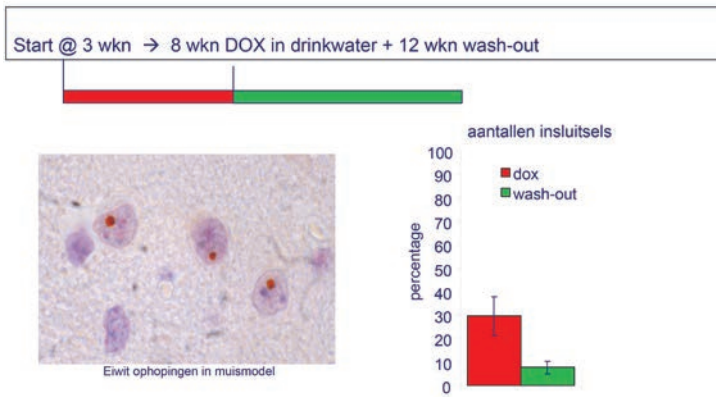


Figuur 10

Ze heeft bovendien een aan-/uitknop voor de premutatieherhaling gezet. Deze schakelaar wordt aangezet door een antibioticum genaamd doxycycline.

Door doxycycline aan het drinkwater van de muizen toe te voegen wordt de productie van premutatie boodschapper-RNA aangezet. Als geen doxycycline meer wordt toegevoegd aan het drinkwater, dan stopt ook de productie van het premutatie-RNA. Dit maakt het niet alleen mogelijk om het ziekteproces in de tijd te volgen, maar ook om de omkeerbaarheid van het ziekteproces te onderzoeken.

Omkeerbaarheid FXTAS ziekteproces

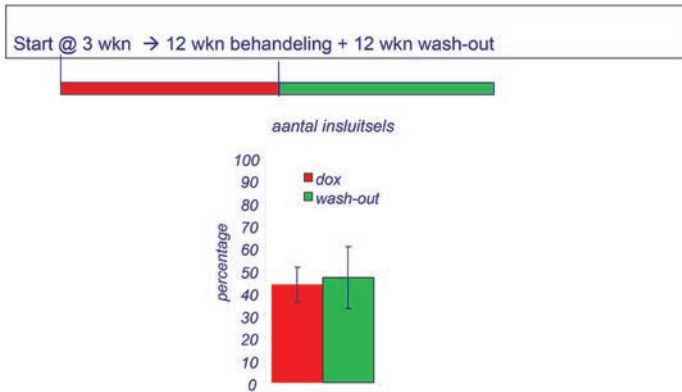


Figuur 11

Renate en collega's zagen dat 30% van de zenuwcellen een inclusie heeft na acht weken doxycyclinebehandeling (figuur 11: het rode balkje in de grafiek). Als de muizen daarna gedurende twaalf weken alleen drinkwater zonder doxycycline kregen, nam het aantal zenuwcellen met een inclusie significant af (het groene balkje in de grafiek). Dat is goed nieuws, want dit betekent dat het ziekteproces omkeerbaar is.

Uit het vervolgonderzoek bleek echter dat het ziekteproces niet meer omkeerbaar is wanneer de muizen niet acht maar gedurende twaalf weken doxycycline kregen, gevolgd door twaalf weken drinkwater zonder doxycycline (figuur 12).

Omkeerbaarheid FXTAS ziekteproces



Figuur 12

De conclusie uit dit onderzoek is dan ook: het ziekteproces lijkt omkeerbaar mits je op tijd de expressie van premutatie RNA kunt verminderen. Ons vervolgonderzoek richt zich nu op therapeutische interventie, waarbij we de muizen willen behandelen met middelen die het premutatie RNA afbreken. Tot zover het FXTAS onderzoek.

Ik wil ook nog graag een aantal aspecten van wetenschap in het algemeen bespreken. Wetenschappelijk onderzoek gaat in kleine stapjes. Ik kan dit het best illustreren aan de hand van het fragiele X onderzoek. Ik heb u laten zien dat het syndroom voor het eerst beschreven is in 1943 en het gendefect in 1991. De fragiele X muis zag in 1994 het licht. In 2004 zijn de zwakke synapsen voor het eerst beschreven. In 2013 gingen de eerste grote klinische studies van start. Ik durf niet te voorspellen wanneer de eerste gerichte behandeling beschikbaar zal komen. Als ik de farmaceutische industrie mag geloven dan zou dat tussen nu en vijf jaar zijn. Ik kan alleen maar hopen dat ze gelijk krijgen.

Andere onderzoekslijnen

Naast het fragiele X onderzoek ben ik ook nauw betrokken bij verschillende andere onderzoekslijnen binnen het Erasmus MC. Diermodellen die nodig zijn om te begrijpen hoe een ziektebeeld ontstaat, staan centraal binnen al deze onderzoekslijnen. Naast muismodellen gebruiken we ook zebravissen om een genfunctie te bestuderen. In samenwerking met professor Van Swieten hebben we muismodellen ontwikkeld om amyotrofe laterale sclerose (ALS) te bestuderen. Zebravismodellen gebruiken we voor onderzoek naar hersentumoren of glioma's (met professor Sillevius Smitt en dr. French) en naar de bloed-hersen-barrière (met professor Kros). Samen met professor Van Duijn en professor Klaver proberen we middels zebravismodellen glaucoom beter te begrijpen.

Functionele genetica in de diagnostiek

Ik wil nu een uitstapje maken naar de rol van de functionele genetica in de diagnostiek. In 2001 verscheen de publicatie van het Humane Genoom: een blauwdruk van het volledige DNA van de mens¹³. Door snellere machines is het ontcijferen van het DNA van individuele personen tegenwoordig slechts een kwestie dagen. Ook binnen de neurogenetica maken we een ontwikkeling door richting het 'genoomscreenen' als diagnostische test. Dit zal leiden tot het vinden van bekende genen en varianten, maar ook tot het identificeren van varianten met een nog onduidelijke klinische betekenis. Om in die gevallen een uitspraak te kunnen doen over mogelijke schadelijke DNA-varianten is functioneel onderzoek noodzakelijk.

Binnen de afdeling Klinische Genetica zijn we, onder leiding van Frans Verheijen, gestart met het ontwikkelen van een Functionele Unit, waarin functionele testen als diagnostische test uitgevoerd moeten worden. Door middel van functionele testen hopen we de betekenis van een in de diagnostische test gevonden DNA-variant te begrijpen.

De gereedschapskist voor deze unit zal zoveel mogelijk bestaan uit celkweek-systemen. Maar voor een aantal vraagstellingen zullen we uiteindelijk toch op een proefdiermodel moeten overstappen. De muis is hiervoor geen optie: het maken van een knockout-muis duurt 1 jaar en is te kostbaar. In Rotterdam hebben we daarom gekozen voor de zebravis¹⁴.

Ruim tien jaar geleden heb ik samen met Frans Verheijen en Sandra van 't Padje de zebravis geïntroduceerd in het Erasmus MC. We zijn zeer primitief begonnen met aquaria en eheimpompjes uit de lokale dierenwinkel. Maar dankzij de enthousiaste hulp van Ed Lansbergen en Edwin Romme van het Erasmus Dierexperimenteel Centrum heeft het Erasmus MC nu een professionele zebravisfaciliteit die door veel afdelingen gebruikt wordt voor wetenschappelijk onderzoek.

Ik kan zo 45 minuten volpraten over de voordelen van dit bijzondere proefdier. Helaas ontbreekt ook hier de tijd voor. Op internet staan mooie filmpjes die de embryonale ontwikkeling van de zebravis laten zien gedurende de eerste 24 uur na de bevruchting (zie You Tube: 'zebrafish egg development over 24 hours'). In een etmaal ontwikkelt een grote dooierzak met daar bovenop twee cellen tot een herkenbaar embryo.

Aan het begin van deze rede vertelde ik dat ik mij als kind zo kon verwonderen over de ontwikkeling van de kikkervisjes in de jampotten. Ik heb het filmpje al zo vaak in presentaties getoond maar ik blijf het fascinerend vinden hoe binnen 24 uur een embryo ontstaat waarin alle organen zijn aangelegd.

Onderwijs en Klinische Genetica

Dan kom ik nu toe aan Onderwijs en Klinische Genetica. Ik wil graag een stukje voorlezen uit de inleiding van een verslag dat een student heeft geschreven naar aanleiding van een oudste co-schap binnen de Klinische Genetica.

Ik citeer: “Waarom een oudste co-schap klinische genetica? Dat is een goede vraag. Waarom zou je voor zo’n stoffig vak kiezen? Die mensen zitten toch alleen maar stambomen te tekenen en ze zijn oud en grijs. Dan kun je toch beter een korter co-schap kiezen als je dan toch per se een co-schap bij de klinische genetica wilt lopen. Of nog beter, gewoon helemaal niet!” Einde citaat.

Als dit het beeld is dat onze studenten geneeskunde hebben van ons mooie vakgebied, dan is er nog wel wat werk aan de winkel. Maar met deze student is het uiteindelijk allemaal goed gekomen, want in haar nawoord schrijft ze:

“Waren alle vooroordelen van collega’s waar? Zijn ze bij de klinische genetica oud en grijs? Zeker niet! Het is een enorm uitdagend specialisme.”

We kunnen de studenten dus wel degelijk enthousiast maken voor ons vakgebied. Een probleem is echter dat we pas in het derde jaar ruim de tijd krijgen om uitgebreid over ons vakgebied te vertellen.

Toen Axel Themmen mij vroeg om gedurende drie jaar de colleges voor de decentrale selectie Geneeskunde te verzorgen, twijfelde ik dan ook geen moment. Dit was een unieke kans om ons vakgebied te introduceren bij aanstaande studenten Geneeskunde. De decentrale selectie biedt universiteiten namelijk de mogelijkheid om zelf studenten te selecteren op basis van een set toetsen die hun studievaardigheden meet. Voor het Erasmus MC geldt dat 80% van de studenten Geneeskunde via deze weg geselecteerd worden. Samen met collega Fred Petrij geef ik aan 800 VWO scholieren hoorcolleges waarin het onderwerp ‘erfelijke ziekten, en in het bijzonder het fragiele X syndroom’ centraal staat.

Onderwijs en Klinische Genetica



Figuur 13

Op de foto in figuur 13 ziet u de 800 studenten in AHOY ploeteren op ons examen. Voordat ik het dankwoord ga uitspreken wil ik twee onderwerpen nog kort met u bespreken.

Financiering van wetenschappelijk onderzoek

Allereerst de financiering van wetenschappelijk onderzoek. U denkt vast: “Oh nee, niet weer zo’n wetenschapper die vindt dat hij te weinig geld voor zijn onderzoek krijgt.” Ik beloof u: vandaag geen klaagzang.

Hoeveel geld er in Nederland wordt uitgetrokken voor wetenschappelijk onderzoek is een politieke keuze. Schijnbaar zijn wij wetenschappers niet in staat zijn om de politiek ervan te overtuigen dat er meer geld aan wetenschappelijk onderzoek besteed moet worden. Ik denk dat een mogelijke oplossing ligt in meer maatschappelijke verantwoording.

We moeten meer naar buiten treden. Dit kan volgens mij op verschillende manieren. We moeten zorgen dat maatschappelijk belangrijke onderzoeksresultaten bij een breder publiek bekend worden. Dat kan via de reguliere media maar bijvoorbeeld ook via lezingen bij patiëntenverenigingen of initiatieven als wetenschapscafés. Het zou het meest effectief zijn als we allemaal actief lid worden van een politieke partij, maar dat is misschien net een brug te ver.

Wellicht moeten we als Erasmus MC jaarlijks een dag organiseren waarbij de landelijke politieke partijen uitgenodigd worden. Jonge enthousiaste wetenschappers kunnen dan over hun onderzoek vertellen en daarna rondleidingen in de laboratoria verzorgen.

Crisis in de wetenschap

In het verlengde hiervan ligt het tweede onderwerp. Die gaat over crisis in de wetenschap. In het voorjaar van 2013 hebben de initiatiefnemers van Science in Transition een pamflet opgesteld, waarin zij een beeld schetsen dat De Wetenschap niet functioneert zoals het hoort (<http://www.scienceintransition.nl/>). We zijn als wetenschap losgeraakt van de maatschappij. Voor alle duidelijkheid: ik vind het goed dat deze discussie wordt gevoerd en nog belangrijker dat hij gestart is vanuit de wetenschap zelf. Ik mis alleen soms de nuance. Het wegzetten van universiteiten als promovendiefabrieken waar zelden dissertaties afgekeurd worden, veroorzaakt indirect een negatief beeld over al die hardwerkende en getalenteerde jonge onderzoekers. Ik vind dit jammer en niet terecht. Als we het systeem willen veranderen, laten we dat dan gezamenlijk oppakken maar wel op een respectvolle wijze.

Dankwoord

An het eind gekomen van deze rede spreek ik graag nog een dankwoord uit. Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, het bestuur van de vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam en de leden van de benoemingscommissie van mijn leerstoel voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het bestuur van de fragiele X vereniging Nederland wil ik bedanken voor hun steun voor deze leerstoel. Ook wil ik graag van deze gelegenheid gebruik maken om mijn diepe bewondering uit te spreken voor hoe jullie de vereniging al vele jaren succesvol leiden. Jullie doen dit als vrijwilliger naast jullie reguliere baan. Daarnaast zijn er binnen jullie gezin ook nog de zorgen en opvoeding van één of soms zelfs twee kinderen met het fragiele X syndroom. Ik kan alleen maar zeggen: chapeau!

Mijn promotor professor Hans Galjaard. Toen ik vorig jaar telefonisch contact met u had om deze datum door te geven zei u: "Rob, wat leuk dat je aan mij denkt. Alleen, ik heb nog geen agenda voor 2014. Mensen van mijn leeftijd zijn daar helemaal niet meer mee bezig." Professor, ik vind het heel fijn dat u er vandaag bij bent.

Professor Oostra, beste Ben. Bij je afscheid heb ik het al gezegd: jij hebt het fragiele X onderzoek niet alleen in Nederland, maar ook wereldwijd op de kaart gezet. Het fragiele X onderzoek is jouw kindje. In 2008, ver voor je emeritaat heb je besloten om het onderzoek aan mij over te dragen. Ik wil je vandaag dan ook bedanken voor je vertrouwen dat ik goed voor jouw kindje zou zorgen.

Professor Bonifati, beste Vincenzo. Precies zes weken geleden stond jij hier op deze plaats. Het moet voor jou vandaag een relaxte dag zijn geweest. Ik heb grote bewondering voor hoe jij het Parkinson-onderzoek in Rotterdam groot heb gemaakt. Ik kijk uit naar een vervolg op onze gezamenlijke functionele studies.

Professor Hofstra, beste Robert. Het is goed om weer een kapitein op het schip te hebben. Voordat je naar Rotterdam kwam hadden wij elkaar nog nooit gesproken. Nu, na ruim twee jaar blijkt dat er een bijzondere klik is. We delen op woensdag en vrijdag mijn kamer. De oorspronkelijke reden was om zo de lijntjes kort te houden, maar ik denk dat we de woensdag en vrijdag nu allebei als zeer prettig ervaren. Laten we snel een datum prikken voor jouw oratie.

Ik kan het niet vaak genoeg zeggen: wetenschappelijk onderzoek is teamwork. Veel analisten, promovendi en postdocs waren en zijn verantwoordelijk voor het laboratoriumonderzoek. Dat ik zo'n groep jonge enthousiaste onderzoekers mag begeleiden is één van de redenen waarom ik iedere dag met plezier naar mijn werk ga. Jullie houden mij scherp. Dank jullie wel!

Mijn ouders wil ik bedanken voor hun liefdevolle opvoeding en onvoorwaardelijke steun. Op de tweede rij zit een heel trotse moeder.

Onze kinderen, hun partners en ons kleinkind. Jullie klasgenootjes op de basisschool dachten dat ik slager was, want jullie vertelden altijd dat ik voor mijn werk plakjes worst moest snijden. In werkelijkheid sneed ik met zeer geavanceerde ultramicrotomen ultradunne coupes voor de electronenmicroscop.

Niemand van jullie is de wetenschap in gegaan. Toch zie ik ook bij jullie vaak de verwondering. Ik kan alleen maar zeggen: blijf verwonderen!

Tenslotte, mijn lief. Ik ben je oneindig dankbaar voor wie je bent en hoe je mij altijd gesteund hebt. De lieve woorden bewaar ik voor vanavond als we met zijn tweeën zijn. Maar ik wil deze rede symbolisch afsluiten met de woorden die jij altijd uitspreekt als je een grote klus hebt geklaard.

Het is goed zo!

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ Martin, J.P. and J. Bell, A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psych*, 1943. 6: p. 154-157.
- ² Verkerk, A.J., et al., Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 1991. 65(5): p. 905-914.
- ³ Bakker, C.E., et al., Fmr1 knockout mice: A model to study fragile X mental retardation. *Cell*, 1994. 78: p. 23-33.
- ⁴ Mientjes, E.J., et al., The generation of a conditional Fmr1 knock out mouse model to study Fmrp function in vivo. *Neurobiol Dis*, 2006. 21: p. 549-555.
- ⁵ De Vrij, F.M.S., et al., Rescue of behavioral phenotype and neuronal protrusion morphology in FMR1 KO mice. *Neurobiol Dis*, 2008. 31: p. 127-132.
- ⁶ Levenga, J., et al., Potential therapeutic interventions for fragile X syndrome. *Trends Mol Med*, 2010. 16: p. 516-527.
- ⁷ Morris, R., Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 1984. 11(1): p. 47-60.
- ⁸ Jacquemont, S., et al., Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Sci Transl Med*, 2011. 3(64): p. 64ra1.
- ⁹ Hagerman, R.J., et al., Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology*, 2001. 57(1): p. 127-30.
- ¹⁰ Tassone, F., et al., Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: A new mechanism of involvement in the Fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000. 66(1): p. 6-15.
- ¹¹ Greco, C.M., et al., Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain*, 2002. 125(Pt 8): p. 1760-1771.
- ¹² Willemsen, R., et al., The FMR1 CGG repeat mouse displays ubiquitin-positive intranuclear neuronal inclusions; implications for the cerebellar tremor/ataxia syndrome. *Hum Mol Genet*, 2003. 12(9): p. 949-59.
- ¹³ Lander, E.S., et al., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001. 409(6822): p. 860-921.
- ¹⁴ Ablain, J. and L.I. Zon, Of fish and men: using zebrafish to fight human diseases. *Trends Cell Biol*, 2013. 23(12): p. 584-6.

Websites

www.fragielex.nl

www.erasmusmc.nl/klinische_genetica.nl

<http://www.erasmusmc.nl/encore>

Fragiele X vereniging Nederland

Afdeling Klinische Genetica, Erasmus MC

Expertisecentrum ENCORE

De auteur is Tom de Vries Lentsch, Ruud Koppenol en Judith Brouwer zeer erkentelijk voor opmaak van tekst en figuren.

Oratie online:

<http://media.eur.nl/Mediasite/Play/9bc62f3deef9484991a98b792e848d9d1d>

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6223-8

