


Utrecht Life Sciences

 Nederlandstalige editie | november 2017 | NewScientist.nl

een uitgave van
NewScientist

**Topwetenschap
doe je samen**



Utrecht University



UMC Utrecht

Graduate School of Life Sciences

“De reden om deze master te kiezen was dat ik ervaring wilde opdoen voor mijn toekomstige carrière - en dat is gelukt. Bij de Graduate School of Life Sciences heerst een fijne en informele sfeer en iedereen kent elkaar. Dit is ongelooflijk handig bij het vinden van een baan.”

**Colinda Scheele, voormalig student van het
masterprogramma Cancer & Stem Cell Biology**



uu.nl/masters

Studeer in het hart van het Life Sciences onderzoek

Bij de Graduate School of Life Sciences (GSLs) bieden wij onderzoeksprogramma's aan voor ambitieuze studenten die klaar zijn voor de academische leeromgeving van de Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Studenten verrichten onderzoeksprojecten bij internationaal erkende

onderzoeksgroepen die in hun vakgebied bij de wereldtop horen. Al onze masteropleidingen zijn ingebed in de onderzoeksfocusgebieden van onze instituten. Studenten worden opgeleid om de multidisciplinaire professionals van de toekomst te worden. Veel studenten maken gebruik van de mogelijkheid om een internationale stage te lopen bij een kennisinstelling in het buitenland.

Meer over Utrecht Life
Sciences vind je op
www.utrechtlifesciences.nl



Wouter Dhert



Mariëtte Oosterwegel



Kijkje in de keuken

Het Life Sciences-onderzoek in Utrecht is divers en vormt daarmee een mooie afspiegeling van de lange en rijke geschiedenis van Universiteit Utrecht, haar strategische partners en samenwerkingspartners, die sinds 2010 zijn samengebracht in Utrecht Life Sciences.

Op Utrecht Science Park vind je naast uitstekende wetenschappers ook geavanceerde technologie platforms en innovatieve startups. Bovendien weten onderzoekers, maar ook bedrijven, elkaar op Utrecht Science Park steeds vaker en beter te vinden. Wetenschap doe je namelijk niet alleen, dat doe je samen. Door nauw met elkaar samen te werken, kunnen we in Utrecht onze grenzen steeds verder verleggen en excelleren in ons onderzoek.

De verhalen in deze special geven je een kijkje in de keuken van het leven van onze onderzoekers, de verschillende disciplines waarin zij werkzaam zijn en hoe belangrijk het is om met elkaar samen te werken. Een mooi voorbeeld is het portret van Alexander van Oudenaarden, een van de winnaars van de Spinozapremie 2017. Utrechtse

collega's vertellen waarom hij zo goed is in zijn vak en waarom zij graag met hem samenwerken. Je ziet het ook terug in het verhaal van Bart Spee, die ons op een van zijn werkdagen meeneemt. Hij laat ons kennismaken met zijn fascinerende onderzoek naar stamceltherapieën. Een ander voorbeeld tenslotte is het verhaal van internist-oncoloog Miriam Koopman. Zij heeft een week lang haar activiteiten in een dagboek bijgehouden. Hiermee laat zij zien hoe zij haar werk als arts op fantastische wijze combineert met haar onderzoek naar dikkedarmkanker.

Na het lezen van al deze indrukwekkende verhalen zul je begrijpen waarom ik zo trots ben op wat wij in Utrecht hebben opgebouwd. We hebben een campus van wereldklasse. En gezamenlijk streven wij elke dag weer naar het creëren van duurzame oplossingen voor onze voortdurend veranderende wereld en werken wij aan een gezonde toekomst voor volgende generaties.

Wouter Dhert
Voorzitter Utrecht Life Sciences
www.utrechtlifesciences.nl

Krachtenbundeling

Het Hubrecht Instituut was een van de eerste kennisinstellingen die in 1964 vanuit de binnenstad van Utrecht naar de Uithof verhuisde. De omgeving bestond uit uitgestrekte weilanden met uitzicht op de Dom. Anno 2017 is het Utrecht Science Park 'De Uithof' een zeer dynamische plek waar tienduizenden studenten, medewerkers en bezoekers dagelijks hun weg vinden. De skyline wordt gekenmerkt door moderne gebouwen en hijskranen.

Het Hubrecht Instituut doet fundamenteel onderzoek in ontwikkelingsbiologie en wil begrijpen wat er gebeurt op moleculair en cellulair niveau wanneer een bevruchte eicel uitgroeit tot een volwassen individu. Later heeft de toenmalige directeur, Hans Clevers, daar de stamcelbiologie aan toegevoegd. Inmiddels is het Hubrecht fors uitgebreid en werken er twintig verschillende onderzoeksgroepen.

In het oorspronkelijke Hubrecht-lab is sinds 2000 het Westerdijk Instituut gehuisvest. Dit instituut beheert en onderzoekt de grootste collectie levende schimmels ter wereld. Dit jaar zijn er veertig nieuwe soorten uit bodemonsters in Nederland verzameld door bezoekers van het Universiteitsmuseum Utrecht in het project 'Wereldfaam, een schimmel met je naam'.

Het Hubrecht Instituut en het Westerdijk Instituut zijn van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en onderdeel van het samenwerkingsverband Utrecht Life Sciences (ULS). Het mooie en unieke van ULS is dat onderzoekers van verschillende partners (UU, UMC Utrecht, HU, KNAW, bedrijven) en verschillende disciplines samenwerken en onderzoeksfaciliteiten delen om grote vragen te bestuderen op het gebied van ziekte en gezondheid.

In deze special van *New Scientist* lees je een aantal spannende voorbeelden van het onderzoek dat plaatsvindt binnen ULS. Konden ze in de jaren zestig vermoeden dat de Uithof zo'n prachtige plek zou worden?

Mariëtte Oosterwegel
Directeur bedrijfsvoering Hubrecht
Instituut en Westerdijk Instituut
(KNAW)

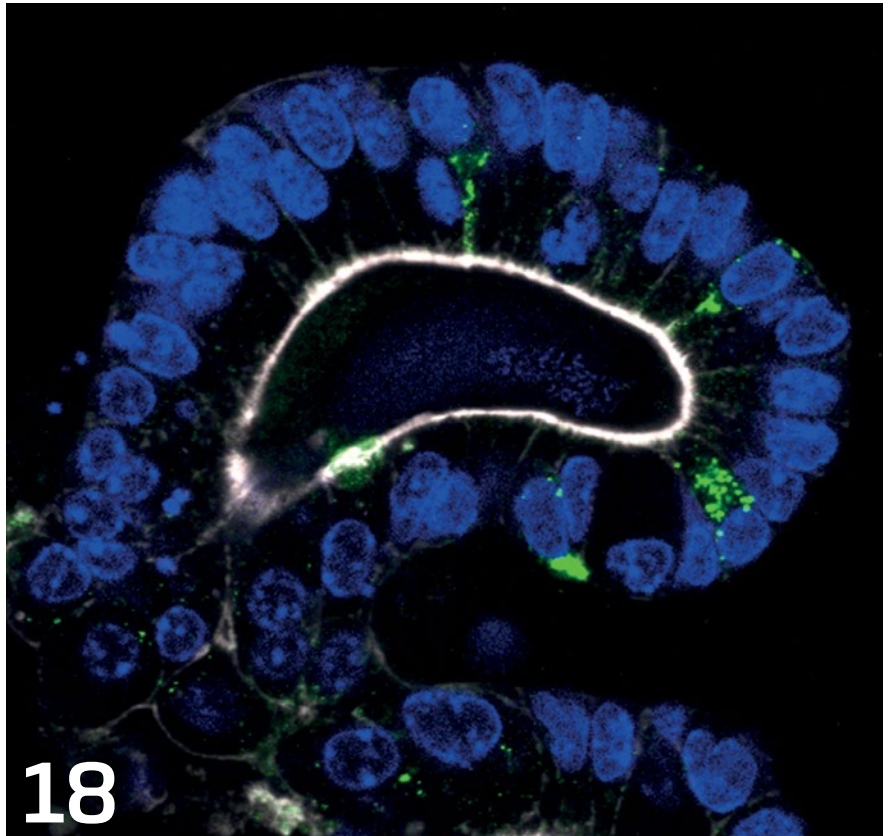
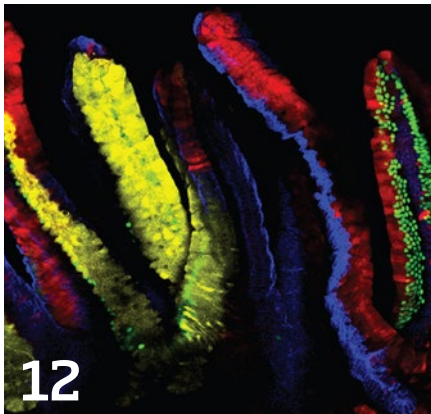
Volg ons ook op



Twitter [twitter.com/
NewScientistNL](https://twitter.com/NewScientistNL)



Facebook [facebook.com/
NewScientistNL](https://facebook.com/NewScientistNL)



Talent

08 Profiel Spinozapremie-winnaar Albert Heck is een pionier en geboren organisator.

12 Mini-organen Hugo Snippert legt de ontwikkeling van cellen vast op kleurrijke beelden.

24 Dit doen zij Kalverdarmen, suikerjasjes of een kijkje in een levende cel: voor deze vier onderzoekers is het dagelijkse kost.

26 Profiel Het liefst speelt spinozalaureaat Alexander van Oudernaarden gitaar, maar harde data-analyses komen op de tweede plaats, weet zijn vrouw én collega te vertellen.

In beeld

06 Overzicht Op het Utrecht Science Park liggen verschillende disciplines op loopafstand.

14 Reportage Een dagje op stap met Bart Spee brengt je naar het celkweeklab, de dierfaciliteiten en de vergaderzaal.

18 Ingezoomd Dwarsdoorsnede van een mini-darm

30 Inzicht Boosdoeners van buitenaf vormen het exposoom.





COVERFOTO:
IVAR PEL

20 Bart Spee

'Aagje is de tweede hond
waarbij opgekweekte stamcellen
in de lever groeien.'

Opinie

- 17 Column** Dick Heederik onderzoekt de gezondheidsrisico's op het platteland.
- 20 Opinie** Vijf meningen over maatschappelijke impact van wetenschap
- 22 Dagboek** Een weekje op de dikkedarmkankerpolie
- 32 Interview** Nefroloog Marianne Verhaar: 'Uit cellen uit de urine kweken we mini-nieren.'



32

COLOFON

KLANTENSERVICE
0900-0401351 (15 ct/min.)
of vanuit België: 0031 88 1214 012
voor contact over abonnementen, bestellingen, wijzigingen en vragen. Of mail naar lezersservice@veenmedia.nl of kijk op newscientist.nl/faq **Nederland** Postbus 11249, 3004 EE Rotterdam t.n.v. Veen Media, Utrecht **België** Postbus 102, 2910 Essen t.n.v. Veen Media, Utrecht

Tarieven 11 nummers per jaar, incl. porto
Abonnement € 92,85; jongeren € 68,50; Europa € 121,42; Buiten Europa € 141,22
Losse nummers € 8,50 (excl. verzendkosten) Een abonnement wordt tot wederopzegging aangegaan, tenzij anders vermeld.

Hoofredactie Jim Jansen
Redactie Jaap Augustinus (beeldredactie), Yannick Fritschy, George van Hal, Joris Janssen, Monique Kitzen (eindredactie), Kristel Kleijer (coördinatie), Didi de Vries **Tel** +31-(0)88-700 2931 **Mail** redactie@newscientist.nl (voor persberichten), info@newscientist.nl (uitsluitend voor vragen aan redactie), klantenservice@newscientist.nl (voor vragen en wijzigingen in abonnementen)

Post Postbus 13288, 3507 LG Utrecht
Bezoekadres Herculesplein 96, 3584 AA Utrecht

ULS Martje Eberink (coördinatie), Freek van Muiswinkel, Susanne van Weelden

Aan dit nummer werkten mee Bram Belloni, Wouter Dhert, Jan Dijksterhuis, Dick Heederik, Marleen Hoebe, Mariëtte Oosterwegel, Dorine Schenk, Maurice Timmermans, Roel Vermeulen, Sebastiaan van de Water
Basisontwerp Sanna Terpstra (Twin Media bv)

Vormgeving Nancy Panjoel (Twin Media bv)
Brandmanager José Snel (jose.snel@veenmedia.nl)

Sales Alex Sieval (sales@veenmedia.nl) +31-(0)88-700 2661

Productiemanager Sonja Bon

Druk Habo DaCosta bv

Distributie Aldipress BV (NL), AMP (B)
De uitgever is niet aansprakelijk voor schade als gevolg van druk- en zetfouten.

COPYRIGHT Deze Utrecht Life Sciences-special is een eenmalige uitgave van VeenMedia, in samenwerking met Utrecht Life Sciences. Alle kopij ©2017 Veen Media. Het logo en overige handelsmerken van *New Scientist* zijn eigendom van Reed Business Information Ltd. Niets uit deze uitgave mag op enigerlei wijze worden overgenomen of in een geautomatiseerd gegevensbestand worden opgenomen zonder schriftelijke toestemming van de uitgever. De uitgever heeft ernaar gestreefd de auteursrechten van de illustraties volgens de wettelijke bepalingen te regelen. Zij die menen nog zekere rechten te kunnen doen gelden, kunnen zich wenden tot de uitgever.

veenmedia
Alles is kennis

mma
magazine media
associatie

HO
KEURMERK



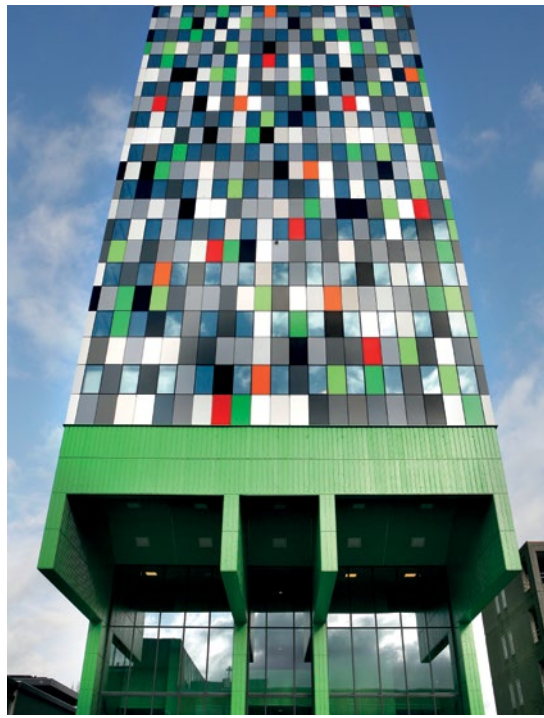


INGEZOOMD

Utrecht Life Sciences

Binnen ULS werken kennisinstellingen, overheid en bedrijfsleven met elkaar samen. Zoveel verschillende disciplines op loopafstand van elkaar is uniek in Nederland. Het bruisert er van de ideeën en dat trekt jonge talenten aan.





Universiteit Utrecht



UMC Utrecht



HOGESCHOOL
UTRECHT



Hubrecht
Institute

Developmental Biology
and Stem Cell Research



WESTERDIJK
FUNGALBIO
DIVERSITY
INSTITUTE



KNAW



UTRECHT
LIFE SCIENCES

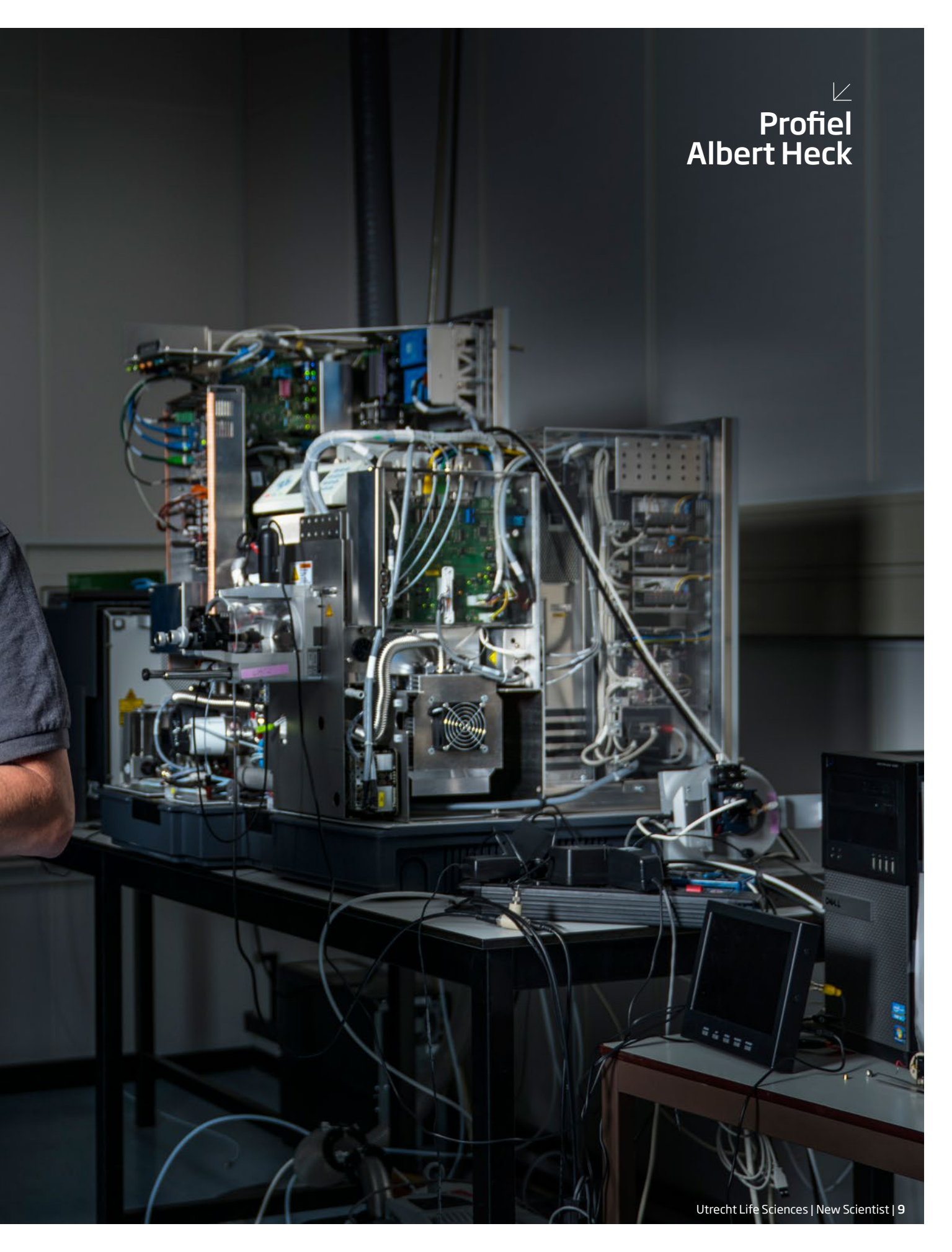
UTRECHT
SCIENCE
PARK

Pionier en kennisdeeler

Toen hij er twintig jaar geleden aan begon, leek het een onmogelijke klus. Scheikundige **Albert Heck** (52) slaagt er echter steeds beter in de samenwerking tussen eiwitten in kaart te brengen. Afgelopen september ontving hij de Spinozapremie van NWO - voor zijn onderzoek naar eiwitnetwerken, maar ook voor zijn vermogen om grote netwerken van onderzoekers op te zetten.



↙
**Profiel
Albert Heck**



Yannick Fritschy
Fotografie: Bram Belloni

Het is een van de oudste en spannendste wetenschappelijke vragen: wat is het geheim van het leven? Ruim 3500 jaar geleden sneden de oude Egyptenaren al lijken open om te achterhalen hoe organen en bloedvaten het menselijk lichaam laten functioneren. Een kleine 350 jaar geleden kon Antoni van Leeuwenhoek dankzij de ontwikkeling van de microscoop een stuk verder inzoomen. Hij ontdekte dat cellen de bouwstenen van het menselijk lichaam vormen. En zo'n honderd jaar geleden werd duidelijk dat deze cellen worden aangestuurd door eiwitten. Sindsdien is de vraag: hoe doen die eiwitten dat? Hoewel dit nog lang niet is opgelost, is één ding inmiddels duidelijk: het draait allemaal om samenwerking.

Combineren moet

Het is niet toevallig dat Albert Heck zich volop heeft gestort op het in kaart brengen van deze eiwitsamenwerking. Zelf is hij namelijk ook voortdurend bezig met het opzetten van samenwerkingsverbanden. Als hoogleraar biomoleculaire massaspectrometrie en proteomics aan de Universiteit Utrecht slaat hij een brug tussen chemici die zich met fundamentele vraagstukken bezighouden en farmacologen die speuren naar nieuwe medicijnen. In zijn lab aan de Universiteit Utrecht werken zo'n zestig mensen van allerlei nationaliteiten samen aan nieuwe technologieën om het menselijk lichaam in nóg meer detail te bestuderen.

'Het is heel plezierig om met Albert samen te werken,' zegt Paul Parren, hoogleraar moleculaire immunologie aan de Universiteit Leiden. Sinds 2009 zijn vele



CV

Albert Heck

Geboren in 1964 te Goes.

- **1987** Onderwijsassistent aan de Nationale Universiteit van Lesotho
- **1993** Promotie aan de Universiteit van Amsterdam
- **1993** Postdoc bij Stanford University en Sandia National Laboratory
- **1996** Senior fellow en lecturer aan Warwick University
- **1998** Hoogleraar aan Universiteit Utrecht
- **2003** Oprichter en wetenschappelijk directeur van het Netherlands Proteomics Centre
- **2010** Gasthoogleraar systeembioologie aan de ETH Zürich
- **2012** Ontwikkelaar Orbitrap-massaspectrometer speciaal voor grote eiwitcomplexen
- **2017** Spinozapremie van NWO

Albert Heck ontving de Spinozapremie om zijn wilde plannen waar te maken.

publicaties verschenen waarop gebroederlijk de namen Parren en Heck prijken. 'Albert heeft niet alleen veel kennis van zijn vakgebied, maar is ook altijd bereid die kennis te delen. Hij is heel sociaal en heeft vertrouwen in anderen,' aldus Parren.

Volgens Parren zijn dergelijke collaboraties niet alleen productief, maar tegen-

woordig zelfs noodzakelijk om tot nieuwe ontdekkingen te komen. 'Je kunt het niet alleen – dat geldt nu nog meer dan vroeger,' zegt hij. 'Op moleculair vlak is het nodig om in vele jaren onderzoek verschillende expertises te combineren. Verschillende kennisgebieden, maar ook theoretische en praktische elementen.'

Met name bij het toevoegen van de praktische elementen speelt Heck een cruciale rol. Hij is gespecialiseerd in massaspectrometrie: een techniek waarmee je een heleboel moleculen tegelijk kunt identificeren, door ze op basis van hun massa te onderscheiden. Op die manier kun je bijvoorbeeld bepalen wat voor eiwitten in een cel voorkomen, in welke vorm en in wat voor hoeveelheden. Parren: 'Albert heeft uitzonderlijke apparatuur en stelt zijn lab graag open voor nieuwe samenwerkingen en baanbrekend onderzoek.'

Interacties begrijpen

Massaspectrometrie wordt al decennialang toegepast, bijvoorbeeld in forensisch onderzoek, bij het analyseren van lichaamstoffen die op een plaats delict zijn achtergebleven. In tv-series zoals *CSI: Crime Scene Investigation*, maar ook in de echte wereld, wordt menig dader dankzij deze techniek gepakt. Wat Heck echter onderscheidt van zijn vakgenoten, is dat hij zijn massaspectrometrische analyses niet zozeer gebruikt om losse eiwitten te identificeren, maar om te onderzoeken hoe ze onderling interacties aangaan.

In een interview met NWO in juni 2017, naar aanleiding van de bekendmaking van de Spinozapremie, licht Heck dit proces toe aan de hand van een voetbalvergelijking. 'Als we willen begrijpen waarom dingen in het lichaam soms goed en soms fout gaan, moeten we die samenwerking in kaart brengen. Vergelijk het met een voetbalelftal. Zijn er twee spelers ziek, dan kan de rest van het team ook terugvallen, óf de overgebleven spelers kunnen juist extra hun best gaan doen om toch nog te winnen. De interactie tussen eiwitten begrijpen, is minstens zo belangrijk als te weten welke eiwitten er in een cel zitten.'

Waar een voetbaltrainer maar van elf spelers de activiteit hoeft te bestuderen, heeft Heck te maken met duizenden verschillende eiwitten. Netwerken van eiwitten bestuderen was twintig jaar geleden volstrekt ondenkbaar. Maar daar liet Heck – destijds pas 33 jaar, maar toch al hoogleerbaar aan de Universiteit Utrecht – zich niet door tegenhouden. Vol vertrouwen ging hij aan de slag met de ogenschijnlijk onmogelijke missie om de functies van alle eiwitten in het menselijk lichaam in kaart te brengen.

Koudwatervrees is überhaupt iets waar Heck weinig last van heeft. Na het afron-

den van zijn bachelor scheikunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam ging hij naar het verre Lesotho om daar als onderwijsassistent aan de slag te gaan. Als wetenschapper maakt Heck regelmatig uitstapjes naar andere onderzoeksvelden. Hij heeft bijvoorbeeld al eens onderzocht hoe plantjes reageren op zout water en hoe de biologische klok van bacteriën werkt. 'Albert is een pionier. Hij geeft richting aan zijn vakgebied,' zegt Parren.

Zijn pioniersgeest leidde in 2002 tot de ontdekking dat eiwitten onderling op een speciale manier communiceren. De techniek die Heck met zijn vakgroep ontwikkelde om deze 'signaaltransductie' te volgen, wordt tegenwoordig wereldwijd gebruikt. Ook hebben onderzoekers hiermee inmiddels honderden eiwitnetwerken in kaart gebracht.

Drie jaar geleden deden Heck en Parren met collega's een andere grote ontdekking, die in het gerenommeerde vakblad *Science* werd gepubliceerd. Parren: 'We hebben toen laten zien hoe antistoffen het immuunsysteem tot actie aanzetten. Dat kan in de toekomst leiden tot therapieën waar-

denmicroscop, een mogelijkheid waar Förster zich nu veel mee bezighoudt. 'Met massaspectrometrie kun je een heleboel moleculen scheiden en identificeren. Met een elektronenmicroscop kun je ze ook nog in detail analyseren,' zegt hij. 'Ik hoop zelf dat Albert een deel van de Spinozapremie inzet om een machine te ontwikkelen die deze twee technieken combineert.'

Wild, maar praktisch

Heck heeft zelf nog niet onthuld hoe hij zijn pasverworven onderzoeksgeld gaat investeren. In het interview met NWO geeft hij daarvoor een duidelijke reden: 'De wetenschappelijke dingen waar ik achteraf het meest trots op ben, hebben nooit in een onderzoeksvoorstel gestaan. In die voorstellen moet je realistisch blijven; dat zijn dus vaak niet de spannendste plannen. Deze premie wil ik gebruiken voor de wilde ideeën waar ik geen voorstel over durf te schrijven.'

Dit soort wilde ideeën kunnen heel praktisch van aard zijn, zoals de ontwikkeling van een nieuw medicijn. 'Massaspectrometrie kun je heel goed inzetten om de

'Albert stelt zijn uitzonderlijke apparatuur graag ter beschikking voor samenwerkingen'

bij het eigen immuunsysteem wordt geactiveerd, bijvoorbeeld in de bestrijding van kanker.'

Friedrich Förster, moleculair bioloog aan de Universiteit Utrecht, beschouwt Heck eveneens als een innovatief onderzoeker. 'Hij heeft een goed overzicht van zijn vakgebied en ziet het als ergens nieuwe kansen liggen,' zegt hij. 'In Nederland is het een stuk lastiger om grote onderzoeksgroepen op te richten dan in bijvoorbeeld de VS. Toch slaagt Albert daar vaak in. Hij is een erg goede organisator.'

Door mensen uit verschillende vakgebieden samen te brengen, zorgt Heck er automatisch voor dat ook verschillende methoden worden gecombineerd. Een voorbeeld daarvan is de combinatie van een massaspectrometer met een elektro-

precieze effecten van een medicijn te testen,' zegt Förster. Daarnaast zijn er ook een heleboel fundamentele vraagstukken die schreeuwen om een antwoord. Förster: 'Voordat je een medicijn ontwikkelt, moet je weten hoe het biologisch mechanisme achter een ziekte werkt. Stel dat je een bacterie wilt doden door de suikers aan te vallen waarvan die leeft. Dan moet je eerst weten wat voor suikers dat precies zijn. Er komt dus ook een belangrijk deel fundamentele scheikunde bij kijken.'

Het toekomstige onderzoek van Heck kan helpen om levens te redden, maar kan ons ook meer leren over hoe het leven in elkaar zit. De komende jaren zullen wetenschappers in het zijn lab ongetwijfeld eendrachtig samen blijven werken aan de ontrefeling van het geheim van het leven. ■

Mini-organen op het witte doek

Zijn foto's van cellen haalden al een paar keer de krant. Nu stort stamcelonderzoeker Hugo Snippert zich op het filmen van mini-orgaantjes gekweekt in een petrischaal. Het is de ideale manier om te leren hoe cellen zich gedragen en communiceren. Vooral kankercellen hebben Snipperts aandacht. Hij hoopt meer te leren over resistente tumoren en het ontstaan van uitzaaiingen.

Door Dorine Schenk

Het ziet eruit als exotisch koraal dat fluorescerend oplicht in het donker. De sliertjes lijken te wuiven en zijn fel gekleurd: rood, geel, blauw en groen. Dit plaatje, dat menig krantenartikel haalde, maakte Hugo Snippert in 2010 tijdens zijn promotieonderzoek naar stamcellen in muizendarmen aan het Hubrecht Instituut in Utrecht. Geneticus Hans Clevers was zijn promotor. In de jaren dat Snippert in het zogenoemde Clevers-lab werkte, werden grote ontdekkingen gedaan. Zo kweekten ze er voor het eerst mini-orgaantjes in een petrischaaltje. Snippert: 'Het Clevers-lab streeft naar grote ontdekkingen. Er heerst een enorme drive. Die drive probeer ik ook in mijn lab te houden. Ik wil geen details bestuderen, maar nieuwe concepten vinden.'

Inmiddels leidt Snippert zijn eigen onderzoeksgroep bij de afdeling Molecular Cancer Research aan het UMC Utrecht. Hij

is gespecialiseerd in *imaging*. Met geavanceerde microscopen maakt hij de prachtigste plaatjes en filmpjes van cellen. Hij richt zich op het filmen van het gedrag en de interacties tussen verschillende cellen. Daarmee onderzoekt hij de manier waarop ziekten zoals kanker ontstaan, en bekijkt hij de interactie tussen tumoren en verschillende soorten medicijnen.

Darmwand in beeld

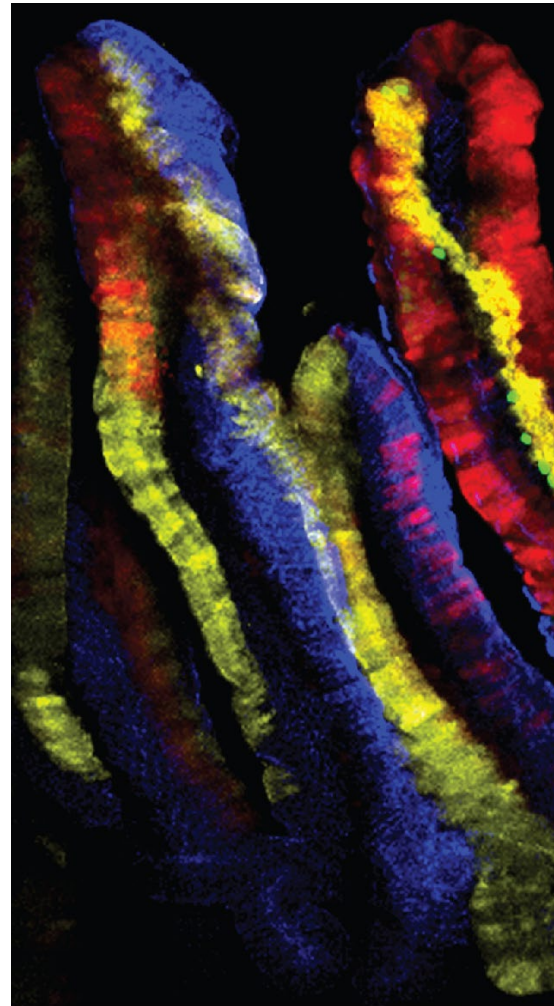
Snipperts huidige onderzoek bouwt voort op zijn promotiewerk. In muizendarmen bestudeerde hij de competitie tussen stamcellen. Stamcellen kunnen zich blijven delen en zich ontwikkelen tot alle celtypen. In de muizendarmen keek Snippert naar darmstamcellen die zich specialiseren tot epitheelcellen. Deze cellen vormen de binnenbekleding van de darmwand. Ze zijn het grensvlak met de buitenwereld. 'De darmwand bestaat uit uitsteeksels die de voedingsstoffen opnemen. Daartussen liggen reageerbuisachtige instulpingen genaamd crypten,' legt Snippert uit. 'Op de bodem van de crypten zitten stamcellen en

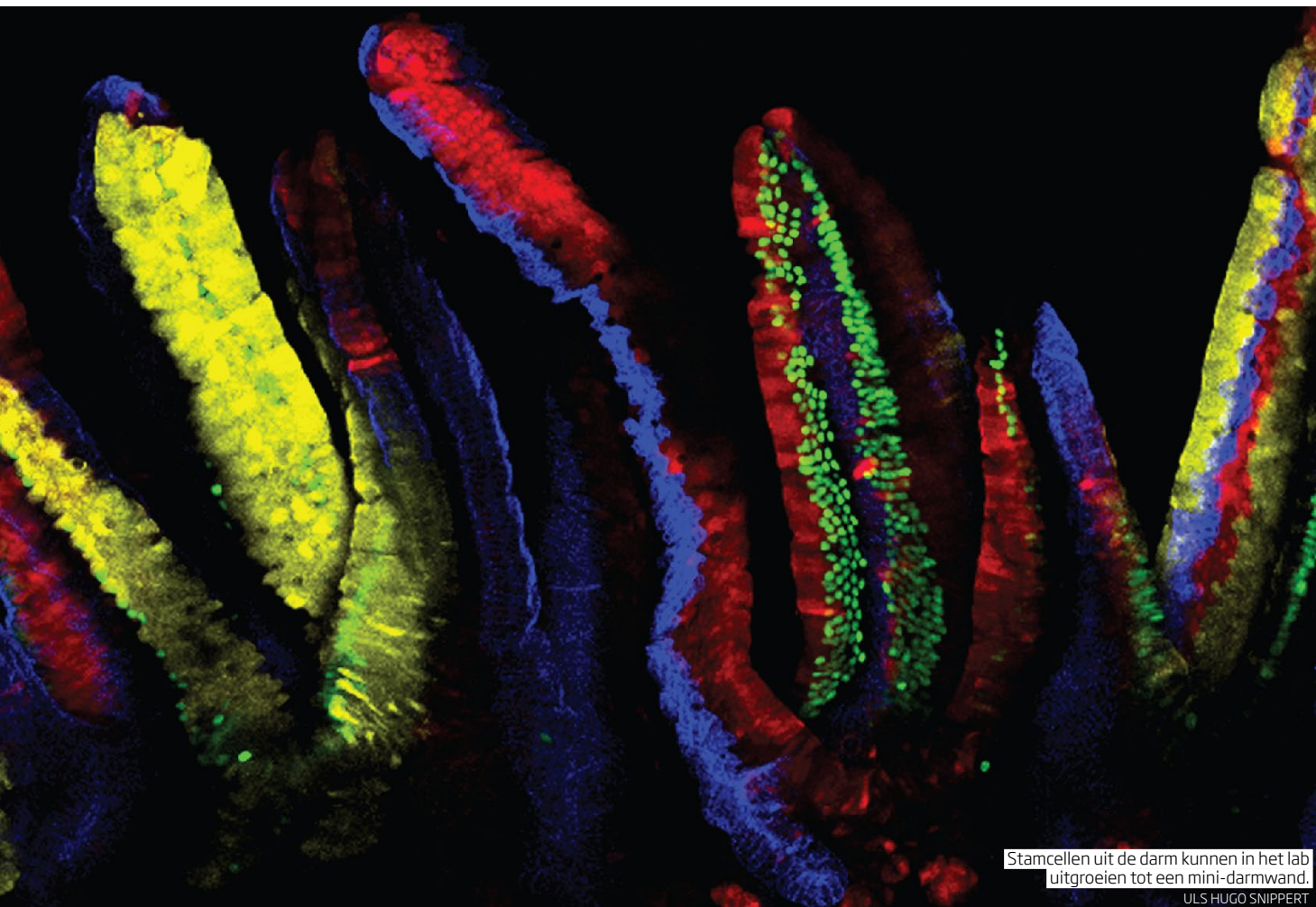
langs de wanden vind je snel delende dochtercellen.' Als de cellen delen, duwen ze elkaar naar boven. Na een dag of vijf zijn ze op de top van de uitstulpingen en vallen ze eraf. Na ongeveer vijf dagen is de hele binnenzijde van de darmwand dus opnieuw bekleed.

De foto van wat eruit ziet als exotisch koraal, blijkt de darmwand van een muis. 'De cellen in de muizendarmen geven licht doordat we er genen in zetten die coderen voor de productie van een eiwit dat rood, geel, blauw of groen fluoresceert,' vertelt Snippert. Als je dat inbouwt in een stamcel, geeft hij dat gen door aan zijn nakomelingen. Zo kon Snippert aan zijn microscoopfoto's zien welke stamcel de meeste nakomelingen opleverde.

Wederom de kranten

Ook toen voor het eerst driedimensionale mini-darmen in een petrischaaltje werden gekweekt, was Snippert erbij om ze in beeld te brengen. 'Toshiro Sato, destijds postdoc bij het Hubrecht Instituut, kreeg het voor elkaar om stamcellen uit de darm





Stamcellen uit de darm kunnen in het lab uitgroeien tot een mini-darmwand.

ULS HUGO SNIPPERT

in het lab te laten uitgroeien tot een mini-darmwand,' zegt Snippert. Met een getraind oog kun je er de uitstulpingen en crypten in herkennen, zoals je ze ook ziet op Snipperts foto van de muizendarmen. Bovendien delen en migreren de cellen zoals ze dat in de echte darm doen. Nog niet eerder was het onderzoekers gelukt om een mini-orgaantje te kweken in een petrischaaltje. De microscoopfoto's die Snippert ervan maakte, haalden wederom de kranten.

Het kweken van mini-organen is niet enkel een indrukwekkende prestatie, die organen hebben ook veel toepassingen. Je kunt ze bijvoorbeeld samenvoegen met bacteriën om de invloed van infecties op gezond weefsel te bestuderen. Verder kun je de mini-organen ook maken met cellen uit tumoren van patiënten. Dan kun je ze gebruiken om tumorgerichte medicijnen te testen zonder dat patiënten risico lopen. Een toekomstige toepassing voor de orgaantjes is transplantatie. Nu wordt, indien nodig, een volledig orgaan vervangen door een nieu-

we. Dat heeft veel impact op het lichaam, onder andere omdat het meestal van iemand anders afkomstig is. Snippert: 'Maar vaak is maar een onderdeel van een orgaan stuk. Als je dat onderdeel vanaf een klein biopt zou kunnen opkweken en genetisch repareren alvorens te transplanteren, is de behandeling wellicht minder ingrijpend.'

'Ik wil geen details bestuderen, ik wil nieuwe concepten vinden'

Ideale tussenweg

Voor Snippert zijn de mini-orgaantjes de ideale manier om het gedrag van en de communicatie tussen cellen te filmen. 'De tweedimensionale kweekjes van kankercellen die al sinds jaar en dag bestaan, bevatten maar één celttype. Die zijn te simpel. Er is geen interactie tussen verschillen-

de celttypen.' Daarvan leer je niet hoe de communicatie tussen cellen in het menselijk lichaam verloopt. 'En binnen in mensen kan ik niet filmen,' zegt Snippert. De 3D-mini-organen zijn de ideale tussenweg: ze bevatten verschillende celttypen die onderling op de juiste positie liggen. Tegelijkertijd zijn ze toegankelijk genoeg om ze in het lab te bestuderen. Kortom, perfect om te leren hoe cellen zich gedragen en communiceren in levend materiaal.

Snippert: 'Uiteindelijk wil ik live celbiologie, zoals het gedrag en de ontwikkeling van cellen, filmen in mini-organen van zowel gezond weefsel als tumoren.' Zoals een collega van Snippert recent grapte: 'Clevers gaf ons 3D, het toevoegen van de vierde dimensie, tijd, is aan jou.' Snippert richt zich vooral op het gedrag van cellen bij kanker. Met zijn onderzoeksgroep hoopt hij te begrijpen waarom tumoren resistent kunnen worden voor behandelingen, hoe uitzaaiingen tot stand komen en hoe dat voorkomen kan worden. Als dat lukt, zal een van Snipperts microscoopfoto's vast weer de kranten halen. ■

Dagje levers printen

De Utrechtse onderzoeker Bart Spee print mini-levers om medicijnen te testen en ontwerpt een behandeling voor honden met een leverziekte. Totaal verschillende studies, maar voortspruitend uit dezelfde bron: stamceltechnologie. *New Scientist* liep een dag met Spee mee.

Door Maurice Timmermans

9.00 uur koffie

En vierkant vergaderzaaltje in het Jeannette Donker-Voetgebouw – vernoemd naar de eerste vrouwelijke dierenarts in Nederland. Bart Spee geeft een voorproefje van zijn onderzoek en van de werkdag zoals die zich op deze woensdag voor hem uitstrekt. Dat doet hij vanachter een koffiemok met daarop een labrador die über-beminnelijk de wereld in kijkt. Toch is Spee geen hondenliefhebber, bekent hij. De Gouwenaar is opgegroeid met katten. En de mok? Geintje van een collega.

Ondertussen spelen honden een hoofdrol in zijn werk, waarin alles draait om leverstamcellen. De lever is een bijzonder orgaan, zegt hij. 'Als je 70 procent ervan wegsnijdt, dan groeit het binnen drie weken weer volledig aan. Bij ernstige aandoeningen schiet deze reparatie echter tekort.'

Spee, verbonden aan de afdeling Geneeskunde van Gezelschapsdieren van de faculteit Diergeneeskunde, probeert zieke levers een zetje in de rug te geven om het zelfherstel alsnog te laten slagen. Dat doet hij bij honden, omdat die in dit opzicht sterk lijken op mensen. Zo hebben veel labradors, dalmatiërs en cockerspaniëls last van een leverziekte die veel weg heeft van de ziekte van Wilson. Hierbij verstoort een gendefect de koperstofwisseling; letterlijk stapelt zich koper op in de lever, die daardoor chronisch ontstoken raakt.

Er bestaan medicijnen voor, maar veelbelovender lijkt de stamcelbehandeling waaraan Spee werkt. 'Wij halen stamcellen weg uit de lever en corrigeren daarin het gendefect. Daarna kweken we deze gezonde stamcellen op en plaatsen ze terug. Om ze harder te laten groeien, snijden we een lob van de lever weg. Door deze beschadiging slaan de nieuwe cellen onmiddellijk aan het repareren en delen ze daardoor sneller. Het overtollige koper verdwijnt dan geleidelijk via de gal.'



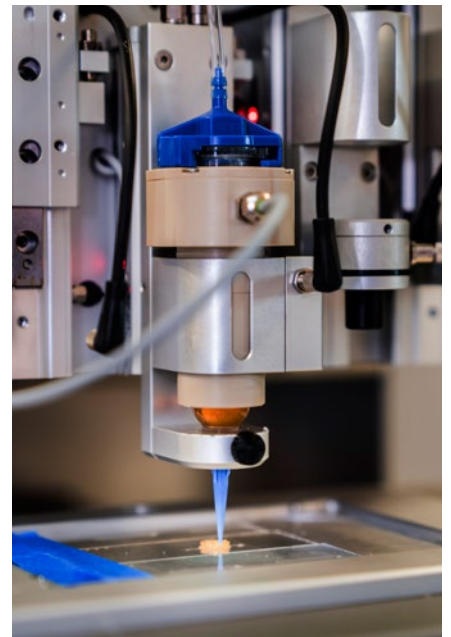
De honden kunnen daar veel baat bij hebben, zegt Spee, maar uiteindelijk is het hem te doen om een behandeling voor mensen. De ziekte van Wilson valt onder de vele erfelijke stofwisselingsziekten die bij kinderen in de top drie van meest voorkomende doodsoorzaken staan. Voor deze kinderen zou een stamcelbehandeling een redmiddel kunnen zijn. De afspraken met het Wilhelmina Kinderziekenhuis zijn al gemaakt, maar het zal nog zeker vijf jaar duren, benadrukt Spee, voordat kinderen een behandeling ondergaan.

10.00 uur kweeklab

De boomlange onderzoeker loopt een paar meter vooruit en ontgrendelt met zijn pasje de ene tussendeur na de andere – verplicht in gebouwen waar met gemodificeerde cellen wordt gewerkt. Een paar gangen verderop ligt het lab waar de stamcellen worden opgekweekt. 'Die komen via een biopt van een hondenlever hier binnen en belanden meteen in de kweekvloeistof,' zegt Spee en doelt op de plastic



Met een geplastificeerde hondenlever op zijn stapel papieren werkt Bart Spee aan de ziekte van Wilson (links). De bioprinter print kunstmatige levers met miljoenen cellen uit (onder).
BRAM BELLONI



bekers met ranjkleurig vocht die achter hem in de kweekkasten staan. 'We voegen eerst een enzym toe dat alle cellen van elkaar losweekt, filteren de stamcellen eruit en zetten ze op kweek. Dat gaat razendsnel: na drie maanden oogsten we 700 miljoen cellen.'

Het resultaat is zo groot als een legoblokje: een uitgeprinte, kunstmatige lever met daarin een miljoen cellen

Zijn collega Louis Penning, onderzoekscoördinator, wijst op de microscoop waarin de stamcellen als grote vetkringen oplichten. Dit zijn volwassen stamcellen, zegt hij. 'Die zijn dus niet afkomstig van een embryo maar van de patiënt zelf' (Ja, voor diergeneeskundigen zijn dieren patiënten). Het voordeel van volwassen stamcellen is

dat ze stabiel zijn, zegt Spee later. 'Als je het gecorrigeerde gen willekeurig in het genoom terugplaatst, zoals wij dat doen, dan loop je het risico dat je een kankergen aanzet. In de kliniek zullen we gebruik maken van CRISPR-Cas9, de allernieuwste techniek die veel veiliger is.'

11.00 uur dierenkliniek

Op een steenworp afstand van het Jeannette Donker-Voetgebouw ligt de dierenkliniek, met paarse gevelpanelen die de drie ingangen markeren: gezelschapsdieren, paard, landbouwhuisdieren. Via de wachtkamer, waar vooral veel katten in reismandjes en honden aan de riem hun beurt afwachten, bereiken we de polikamer met klassieke, gele wandtegels en in het midden de behandeltafel.

Het Utrechtse dierenziekenhuis ontvangt uit het hele land patiënten waar de dierenarts geen raad mee weet. Honden worden hier onder meer behandeld voor staar, bekkenfracturen of kanker. Inclusief bestraling en speciale intensive care-zorg.

Niet alle behandelingen zijn even geavanceerd, zegt Spee. 'Er worden ook gebroken pootjes van kanaries gezet.'

Dan zwaait de deur open en stuift Aagje naar binnen, een kruising tussen een bedlingtonterriër en een beagle. Aagje, bijna drie jaar, is speciaal gefokt voor dit onderzoek en draagt het gendefect voor de koperstapelingsziekte. Ze oogt bepaald niet als een wegwijnend proefdier, maar kwispelt en springt een slag in de rondte.

Aagje is de tweede hond waarbij opgekweekte stamcellen zijn teruggeplaatst, vertelt Hedwig Kruitwagen, dierenarts en vierdejaars assistent in opleiding. Afgelopen zomer gebeurde dat voor het eerst bij proefdierhond Paul. Dat was reden voor een feestje, omdat de onderzoekers toen voor het eerst de ingespoten cellen, genesteld en al, terugzagen in de lever.

Spee: 'Deze bevindingen zijn op zich al interessant voor een wetenschappelijke publicatie maar om zeker van onze zaak te zijn, herhalen we deze ingreep in het najaar bij twee andere honden.'

Wie is Bart Spee?

Spee (Gouda, 1978) valt in de categorie stapelaars. Hij begon op het mbo met een opleiding tot laborant, stroomde door naar het hbo en is toen tijdens een stage op de faculteit Diergeneeskunde 'ontdekt' door hoogleraar diergeneeskunde Jan Rothuizen. Die moedigde de stagiair aan om te promoveren, en zo geschiedde, in 2006, met een proefschrift over leverziekten bij honden, cum laude. Na uitstapjes naar Leuven en de Verenigde Staten keerde Spee in 2010 als universitair docent terug op het oude nest in Utrecht. Daar doet hij onderzoek naar stamcellen, om leverziekten bij mens en dier te behandelen en om geneesmiddelen te testen.



Bij de hond Aagje zijn opgekweekte stamcellen teruggeplaatst in de lever.
BRAM BELLONI

14.00 uur werkbepreking

Spee en Kruitwagen overleggen met een chirurg over het tijdstip voor de twee stamceltransplantaties. Die zullen plaatsvinden bij Dasher en Aron (de hondennamen worden gegeven door de verzorgers).

Bij Aagje zijn de gecorrigeerde stamcellen teruggeplaatst via de zogeheten poortader, die van de darmen naar de lever leidt. Bij Dasher en Aron zal dat zowel via de poortader als rechtstreeks in de lever gebeuren. 'In het laatste geval kun je minder cellen in één keer inspuiten,' zegt Spee later, 'maar ze lijken zich dan wel beter te nestelen. Uiteindelijk moet blijken welke route het meest geschikt is.'

15.00 uur bioprinter

Een paar gebouwen verderop ligt het Hubrecht Instituut, waar Hans Clevers zijn baanbrekende stamcelstudies op poten zette. In de lift drukt Spee op 4, de etage waar hij zijn kunstmatige mini-levers heeft geprint. Het stamcelonderzoek dient namelijk meerdere doelen en kan hoge ogen gooien bij het testen van nieuwe geneesmiddelen. Op dat vlak valt een wereld te winnen: 10 procent van alle medicijnen, waarvan sommige al op de markt zijn verschenen, blijkt toxisch. Met onverwachte bijwerkingen als leverschade. Geneesmid-

delen worden weliswaar getest in proefdieren, maar de voorspellende waarde van die experimenten is niet meer dan 70 procent.

Dat kan beter, dacht Spee, die afgelopen zomer 650.000 euro van technologiestichting TTW (voorheen STW) kreeg om samen met het Hubrecht Instituut en het Univer-

Veel labradors, dalmatiërs en cockerspaniëls hebben last van een leverziekte die veel weg heeft van de ziekte van Wilson

sitair Medisch Centrum Utrecht een alternatieve test te ontwerpen. Het plan is om de lever na te bootsen en daar de medicijnen op los te laten. Het nabootsen van organen wordt overigens biofabricatie genoemd.

Maar hoe maak je een imitatie-lever? Het heeft geen zin om levercellen uit het lichaam te halen, want die storten al na een paar uur in. Een beter idee is om stamcellen op te kweken en uit te laten groeien tot volwassen levercellen. En dan ben je er

nog niet, zegt Spee, want je moet ook de natuurlijke omgeving van die cellen nadenken, een soort micro-omgeving met onder meer eiwitten als lamine en collageen.

Laborant Mattie van Rijen, die eerst een rondleiding heeft gegeven langs de 'oude beestjes', zit inmiddels achter een hypermoderne bioprinter. Van Rijen demonstreert hoe je de cellen in de micro-omgeving, gehuld in gel, vanuit een cartridge kunt printen. Het apparaat begint te zoemen.

Intussen houdt Spee in zijn hand het eindresultaat, zo groot als een legoblokje. Het is een eerder uitgeprinte, kunstmatige lever met daarin een miljoen cellen. In de komende maanden zullen er meer minilevers van de band rollen. Die zullen door biotechnologiebedrijf LifeTec Group aan elkaar worden geschakeld tot een professionele bioreactor. Daar zullen de medicijnen in een vloeistof doorheen stromen.

Deze manier van testen heeft nog een belangrijk voordeel, zegt Spee. 'Je hebt er geen proefdieren voor nodig.'

16.00 uur afscheid

Terug op zijn werkkamer loopt Spee naar zijn bureau waar een handvol slordig gestapelde platvissen liggen. Kijk, zegt hij terwijl hij de vissen optilt: 'Dit is nou een hondenlever, geplastificeerd. Gigantisch hè.' ■

Risico's op het platteland

De steden zijn vervuild, maar op het platteland kun je gezonde boerenlucht inademen. Dat klinkt positiever dan het is. Woon je rondom veehouderijen, dan loop je andere gezondheidsrisico's.

W e wonen in Nederland vlakbij intensieve veehouderijen, maar zijn ons niet altijd bewust van de risico's die dat met zich meebrengt. In 2005 dook bijvoorbeeld een variant van de bekende antibioticaresistente 'ziekenhuisbacterie' MRSA op in varkenshouderijen. De bacterie komt nu op veel varkens- en kalverenhouderijen voor en creëert een risico voor de omwonenden. En tussen 2007 en 2009 woedde op geitenhouderijen Q-koorts, veroorzaakt door een bacterie; *Coxiella burnetii*. Bij geiten zorgde de bacterie voor vroeggeboorten en abortusstormen. Dit was voor de dieren al een onwenselijke situatie, maar toen de bacterie oversprong naar mensen, bleken de gevolgen groot. *Coxiella burnetii* besmette ruim 4500 mensen en kostte naar schatting 30 van hen het leven.

Dergelijke voorvallen zijn tragisch, maar niet verrassend. In het dichtbevolkte Nederland bestaan veel mogelijkheden voor contact met dieren. Micro-organismen kunnen vanaf vee bijvoorbeeld gemakkelijk via de lucht naar omwonenden verplaatsen.

Wie de risico's van veehouderijen voor omwonenden beter in kaart wil brengen, moet echter eerst meer onderzoek doen. Vandaar dat ik met collega's begon aan het omvangrijke 'Veehouderij Gezondheid Omwonenden'-onderzoek (VGO). Daarbij bekeken we het risico op besmetting van omwonenden met antibioticaresistente micro-organismen, de overdracht van diergeassocieerde infectieziekten en de effecten van de uitstoot van potentieel schadelijk fijnstof door veehouderijen op de luchtwegen.

Omdat deze vragen flink uiteenliepen, werkten we bij het onderzoek intensief samen met experts van verschillende instellingen, waaronder de Universiteit

Utrecht, het RIVM, Wageningen Universiteit en gezondheidszorgonderzoeksinstituut NIVEL in Utrecht.

Zo werkten wij bijvoorbeeld samen met milieu-experts die luchtvervuiling konden meten en met microbiologen die methoden gebruikten om veegerelateerde ziektekiemen en giftige stoffen te analyseren. Epidemiologen lieten een uitgebreide data-analyse los op de medische dossiers van huisartsen. Op die manier wilden ze ontdekken of de besmettelijke ziekten en aandoeningen van de luchtwegen in die dossiers verband hielden met de activiteiten van veehouderijen.

Dat deze interdisciplinaire aanpak succesvol is, bleek wel uit het grote aantal wetenschappelijke publicaties dat uit ons onderzoek voortkwam en verscheen in hoogstaande tijdschriften.

Belangrijker nog is dat de VGO-studie

De Q-koorts bacterie kostte ongeveer dertig mensen het leven

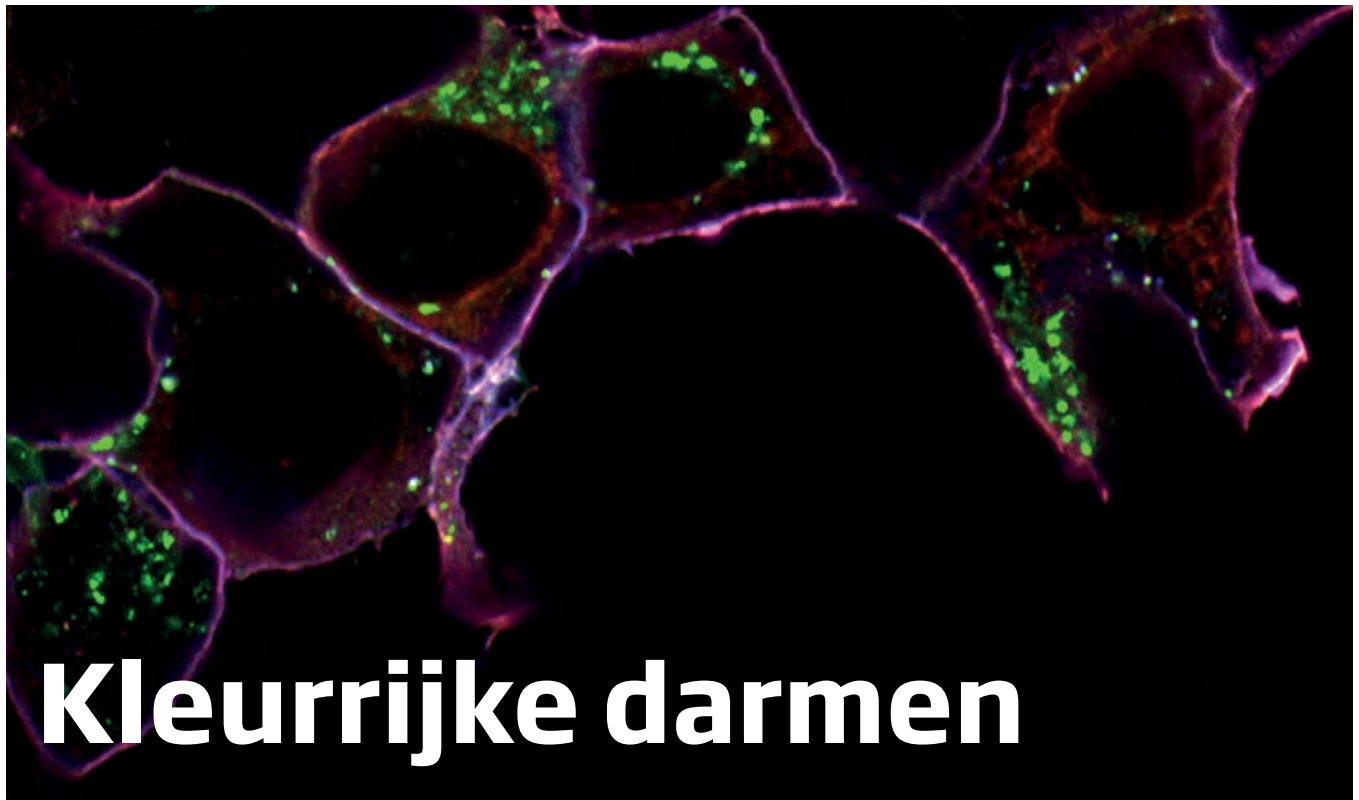
een eerste stap zet naar het beantwoorden van de vragen over zorgen van omwonenden over hun gezondheid. Zo krijgen omwonenden van pluimvee- en geitenbedrijven bijvoorbeeld vaker een longontsteking - gemiddeld zijn er per 100.000 mensen in het onderzoeksgebied 119 extra patiënten, een toename van 7,2 procent. Daarnaast waren de klachten van mensen met COPD in de buurt van veehouderijen ernstiger dan de klachten van mensen die op grotere afstanden wonen. De vermoedelijke oorzaak is fijnstof, al konden we niet uitsluiten dat specifieke ziekteverwekkers, afkomstig van dieren, eveneens aan die toename bijdroegen.

Dergelijke feiten zijn niet alleen van academische waarde. Ze hebben ook maatschappelijke impact. De Gezondheidsraad komt later dit jaar met een advies over de gezondheidsrisico's van de veehouderij. Dat advies was niet mogelijk geweest zonder de wetenschappelijke basis die onderzoeken zoals de VGO-studie hebben geleverd.



Dick Heederik is hoogleraar aan het instituut voor risicoanalyse van de Universiteit Utrecht.

Ed van Rijswijk



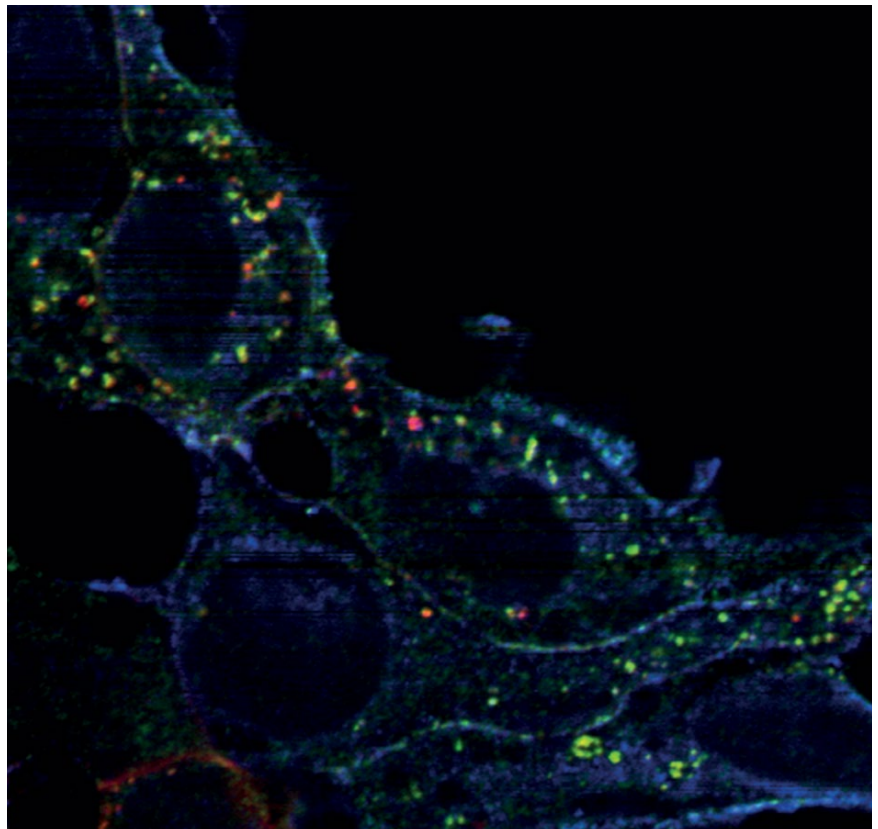
Kleurrijke darmen

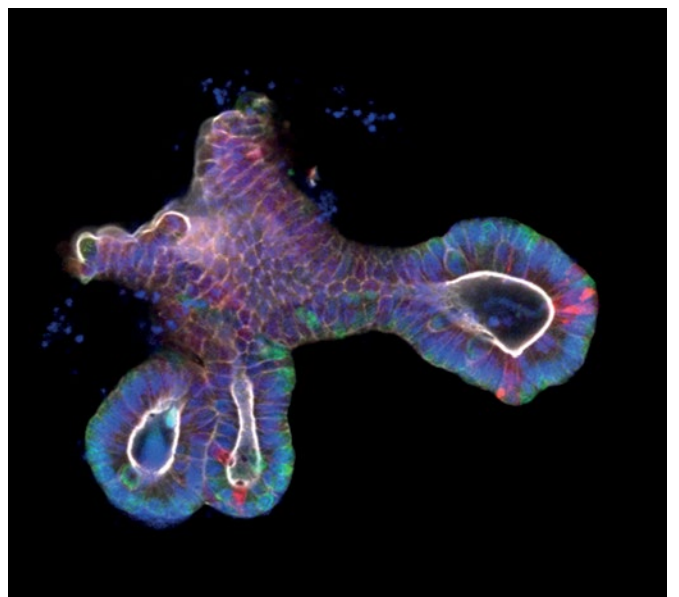
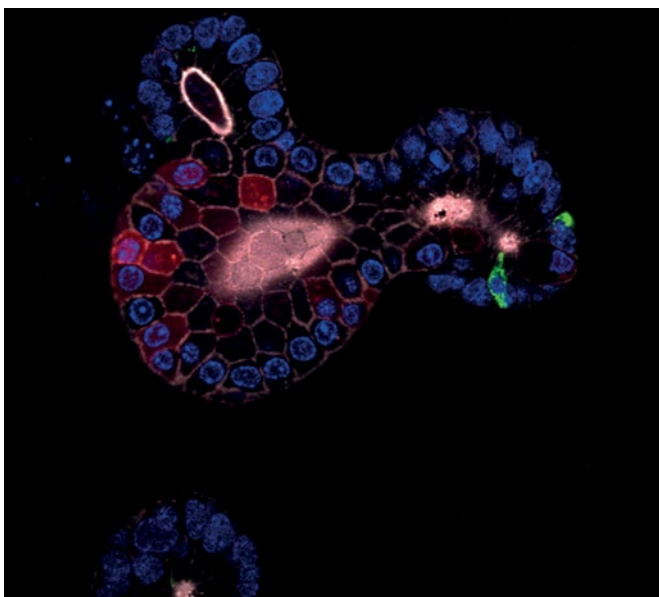
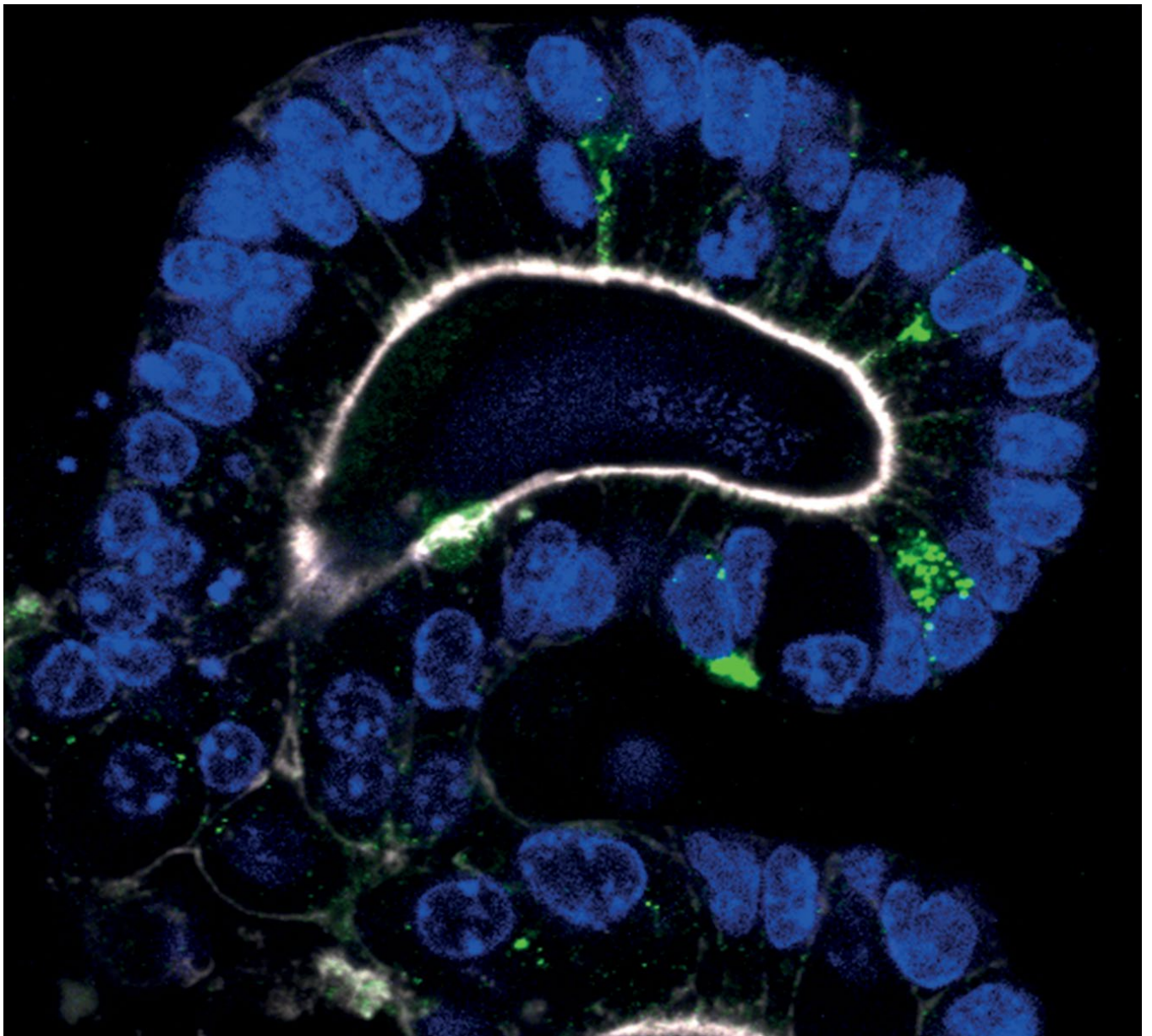
Cellen communiceren via eiwitten. Als een cel een eiwit uitscheidt, vangt een buurcel het op. Dat zorgt voor een keten aan reacties in deze buurcel.

Door Kristel Kleijer

Reactieketens zijn uiterst belangrijk in de embryonale ontwikkeling. Ze zorgen er onder andere voor dat elke ledemaat, elk orgaan en elke cel op zijn plek terechtkomt. Loopt de regulatie van een keten mis op latere leeftijd, dan resulteert dit regelmatig in tumoren. Hoogleraar Madelon Maurice kweekt in het UMC Utrecht cellen en stamcellen om reactieketens te bestuderen. Stamcellen uit de darmen kunnen in het laboratorium uitgroeien tot driedimensionale mini-darmen. De hierbij betrokken reactieketens kunnen in dit proces nauwlettend worden gevolgd. ■

Deze kleurrijke cellen zijn gekweekt in het laboratorium. De cellen fluoresceren onder de microscoop. De rode, groene en blauwe kleuren zijn gekoppeld aan verschillende eiwitten in de cel. Zo kun je prachtig de lokalisatie waarnemen.





In het kweeklab groeien ook mini-darmen in drie dimensies. De cellen liggen keurig gerangschikt in het orgaanweefsel.

'Wetenschap van hoge kwaliteit verandert de maatschappij'

Dat wetenschap van hoge kwaliteit de maatschappij verandert, ont-kracht geen enkele wetenschapper. Vijf wetenschappers van Utrecht Life Sciences leggen uit waarom we niet zonder wetenschap van hoog niveau kunnen.

Door Didi de Vries

Marc Bonten, hoogleraar medische microbiologie, UMC Utrecht

'Bijna alles wat wij gebruiken, komt voort uit wetenschappelijk onderzoek; auto's, navigatiesystemen, telefoons. Kennis is essentieel voor de samenleving. Hoeveel invloed een onderzoek heeft, verschilt per vakgebied. Een ontwikkeling in kankerbehandeling zal bijvoorbeeld meer teweegbrengen dan onderzoek naar de middeleeuwse kauw. Niks ten nadele van laatstgenoemd onderzoek, maar het heeft minder directe invloed.

Wetenschap van lage kwaliteit bestaat helaas wel. Er is een explosie aan publicaties te vinden en het aantal wetenschappelijke en populairwetenschappelijke tijdschriften is exponentieel gegroeid in de afgelopen tientallen jaren. Alles wat te maken heeft met wetenschap komt in een publicatie terecht.

Daardoor is het moeilijk het kaf van het koren te scheiden. Onderzoeken en conclusies van discutabele kwaliteit sijpelen door, dus het is maar ten dele waar dat alles wat gepubliceerd is, waar is. Maar in die diarreë van data is het voor buitenstaanders nog moeilijker om de waarde van het onderzoek te beoordelen. Uiteindelijk zal elk gegeven dat niet klopt, maar wel als zodanig wordt aangenomen, toch boven water komen. Onderzoek van hoge kwaliteit zal vroeg of laat zegevieren, maar misschien duurt het even.'

Geneveva Keustermans, promovenda, UMC Utrecht

'Wetenschap staat ten dienste van de maatschappij en moet dus tot verbetering leiden. Daarmee trek je wetenschap naar een hoger niveau. Wetenschap van hoge kwaliteit is in mijn ogen begrijpelijk voor de maatschappij, controleerbaar, onbevooroordeeld en reproduceerbaar. Reproduceerbaar betekent niet alleen in jouw

eigen laboratorium, maar ook elders.

Wetenschap van lage kwaliteit bestaat wel, hoewel ik ervan overtuigd ben dat elke wetenschapper zich zo goed mogelijk inzet voor hoge kwaliteit. Helaas gaan sommigen de fout in omdat ze worden geacht artikelen te publiceren om financieringsinstanties tevreden te houden. Kwaliteit ontbreekt daardoor. Een andere manier van financieren zou die ontwikkeling kunnen doorbreken.

Verandering door wetenschap is volgens mij altijd positief. Natuurlijk is het ontwerpen van een atoombom niet een positieve ontwikkeling, maar voorbereidend onderzoek heeft ons veel geleerd over radioactiviteit en nucleaire energie. Het gaat erom dat je niet verbergt wat je onderzoekt, maar de wereld laat zien waarmee je bezig bent. Uiteindelijk zorgt wetenschap ervoor dat het leven voor mensen, dieren en planten verbetert.'

Wioleta Marut, immunoloog, Universiteit Utrecht en UMC Utrecht

'Ik ben het met de stelling eens, maar het hangt er natuurlijk wel vanaf hoe je hoge kwaliteit definieert. Een voorwaarde is dat een onderzoek voor breder publiek toegankelijk en begrijpelijk is. Dat is volgens mij waar het vaak fout gaat. Sommige wetenschappers weten die vertaalslag niet te maken, of de media pikt er een catchy onderdeel uit en trekt daar zelf een conclusie uit. Vaak is dat uit wetenschappelijke bladen met een hoge waardering, zoals *Nature* en *Science*. Onbekendere journals laten ze links liggen, terwijl daar ook belangrijke onderzoeken in staan.

Helaas voelen veel wetenschappers de druk om te publiceren, omdat ze daarmee hogere waarderingen krijgen en meer kans maken op financiering. Dat komt de wetenschappelijke kwaliteit niet altijd ten goede, want er is minder tijd voor grondig onderzoek, om in neveneffecten te duiken en onderzoek elders te reproduceren.

Verandering is niet altijd positief en dat komt deels door de media. In voeding zijn tal van voorbeelden te noemen.

Bijvoorbeeld dat gluten eten ongezond is en je vooral in kosvet moet bakken. Dat worden trends, terwijl uit onderzoek blijkt dat gluten maar voor enkele mensen ongezond zijn en er niks mis is met zonnebloemolie.

Verkeerd geïnterpreteerd onderzoek kan zelfs gevaarlijk zijn, zoals na een onderzoek waaruit bleek dat vaccineren en ontwikkeling van autisme bij kinderen verband houdt. Dit onderzoek werd nooit gereproduceerd en er werd maar één artikel over gepubliceerd. Na veel kritieken werd de publicatie uiteindelijk weer ingetrokken, maar veel mensen bleven geloven dat vaccinaties slecht zijn voor de gezondheid.'

Roos Masereeuw, hoogleraar experimentele farmacologie, Universiteit Utrecht

'Wetenschappelijk onderzoek heeft zeker invloed op ons leven. Al moeten soms veel stappen worden gezet voordat een fundamentele ontdekking iets in de praktijk kan betekenen. Een biologische kunstnier bijvoorbeeld, daar zijn we al acht jaar mee bezig en we hebben nu een functioneel nierbuisje in het lab gemaakt. Maar het moet nog pre-klinisch getest worden, dus voordat we een kunstnier in een patiënt kunnen plaatsen, zijn we ook wel een paar jaar verder. Die verandering gaat langzaam, maar het neemt niet weg dat de opgedane kennis breder toepasbaar is.

Een vertekend beeld ontstaat wanneer de media inspringt op een onderzoek dat fundamenteel is en nog in de kinderschoenen staat, maar waar hoge verwachtingen van



De angst voor negatieve bijeffecten van vaccinaties gaat recht tegen de wetenschap in. FRANK DE ROO - FOTOBUREAU DE ROO/HOLLANDSE HOOGTE

zijn en het bewijs nog geleverd moet worden. Dan wordt meer waarde gehecht aan het enthousiasme van onderzoekers dan aan de resultaten die er nog niet zijn.

Ontwikkelingen zijn meestal positief. Maar het hangt af van de criteria waaraan je een ont-

'Hoogwaardig onderzoek speelt zich vaak af op de snijvlakken van verschillende disciplines. Het belangrijkste onderdeel ervan is dat kennis systematisch verkregen is. Door middel van theorieën, methoden en technieken proberen wetenschappers meer

NWA-adagio *sapere audere*, durf te vragen, geldt dus zowel voor wetenschappers als voor de maatschappij!

Veranderingen hoeven niet altijd positief te zijn. Het verleden kent voorbeelden waar wetenschappelijke kennis is gebruikt voor negatieve veranderingen. Zo kon Einstein niet helemaal bevroeden dat zijn $E=mc^2$ fundamenteel was voor de ontwikkeling van de atombom. In het huidige tijdsbeeld kunnen en mogen wetenschappers er niet vanuit gaan dat hun kennis alleen gebruikt zal worden voor *public good*.

De maatschappij trekt de wetenschap ook steeds vaker in twijfel. Ontkenning van klimaatverandering en angst rondom vaccinaties gaan regelrecht tegen de wetenschappelijke inzichten in. Dat is bangstigend. Wetenschappers moeten meer dan ooit in de maatschappij staan en instituten moeten de kwaliteit en integriteit van onderzoek en onderwijs nog beter bewaken.' ■

'De angst rondom vaccinaties gaat regelrecht tegen de wetenschappelijke inzichten in'

wikkeling toetst. In een auto kan je je bijvoorbeeld snel en comfortabel verplaatsen, maar het is niet zo goed voor het milieu. Is het dan positief of negatief? En met CRISPR-Cas9 is het mogelijk erfelijke ziekten te voorkomen, maar gaat dit leiden tot een wens voor superbaby's?'

Roel Vermeulen, hoogleraar milieu-epidemiologie, Universiteit Utrecht

kennis te vergaren. In de moderne maatschappij is er naast wetenschappelijke impact een steeds sterkere vraag naar maatschappelijke impact.

Een mooi voorbeeld hiervan is de net afgeronde Nationale Wetenschapsagenda (NWA), waar de nationale nieuwsgierigheid in kaart is gebracht na uitgebreide consultatie van vragen die bij burgers leven. Bijvoorbeeld: hoe kun je gezond en fit oud worden? Het



De week van internist-oncoloog Miriam Koopman

Patiëntenzorg, kwantitatief onderzoek, bootcamps en twee jonge kinderen, hoogleraar Miriam Koopman (42) is van alle markten thuis. De internist-oncoloog van het UMC Utrecht probeert haar bezigheden gescheiden te houden, maar dat lukt zelden. Regelmatig hangt ze met een patiënt aan de telefoon op een onderzoeksdag en beantwoordt ze dringende e-mails op haar vrije woensdag.

Door Dorine Schenk

MA Het is de eerste werkdag na de zomervakantie.

Ik ben direct een kwartier te laat. De hele campus was opgebroken en ineens stond ik voor een groot hek. Ze leggen een trambaan aan tussen het treinstation en het ziekenhuis. Ik moest een stukje omfietsen.

Het academisch kwartiertje geldt niet in het ziekenhuis. Ik neem de dienst over van de oncoloog die dit weekend aan het werk was. Ik ben nog net op tijd voor de overdracht. Mijn collega vertelt me hoe het weekend is verlopen op de afdeling. Geen gekke dingen gebeurd, gelukkig.

Nu ik terug ben, is mijn directe collega aan de beurt voor vakantie. Na de overdracht haast ik me naar de polikliniek slokdarmkanker waar ik haar deze ochtend vervang.

Om twaalf uur komen alle oncologen en oncologen in opleiding bij elkaar voor een polibespreking. Hier worden alle nieuwe patiënten en problemen aan elkaar voorgelegd. Met elkaar bespreken we het behandelplan van nieuwe patiënten. We kijken of iedereen het eens is met het plan, of dat er toch nog onzekerheden zijn. Ondertussen eten we onze boterhammetjes op. Ik lunch zel-

den alleen, er valt altijd wel iets te bespreken.

In de polikliniek draait 's middags een oncoloog in opleiding mee. Zijn stage over dikkedarmkanker begeleid ik. Het UMC Utrecht is natuurlijk een opleidingsplaats met veel geneeskundestudenten en specialisten in opleiding. Tussendoor bereid ik alvast mijn eigen poli voor de volgende dag voor.

DI Om half negen 's ochtends sluit ik me aan bij een videogesprek. Een radiotherapeut, chirurg en medisch oncoloog van het UMC Utrecht overleggen met artsen van het St. Antonius Ziekenhuis in Utrecht. Zulke samenwerking is cruciaal om de beste zorg te kunnen leveren. We hebben het over nieuwe patiënten die net gediagnosticeerd zijn. We bespreken de patiënten met problemen en adviseren over de aanpak hiervan.

De rest van de ochtend zie ik patiënten op de polikliniek. Sinds ongeveer een jaar is het UMC Utrecht overgegaan op een tumorgerichte strategie. Patiënten met dezelfde soort tumor komen terecht op dezelfde polikliniek bij de expert op dit gebied, in dit geval op de polikliniek dikkedarmkanker.

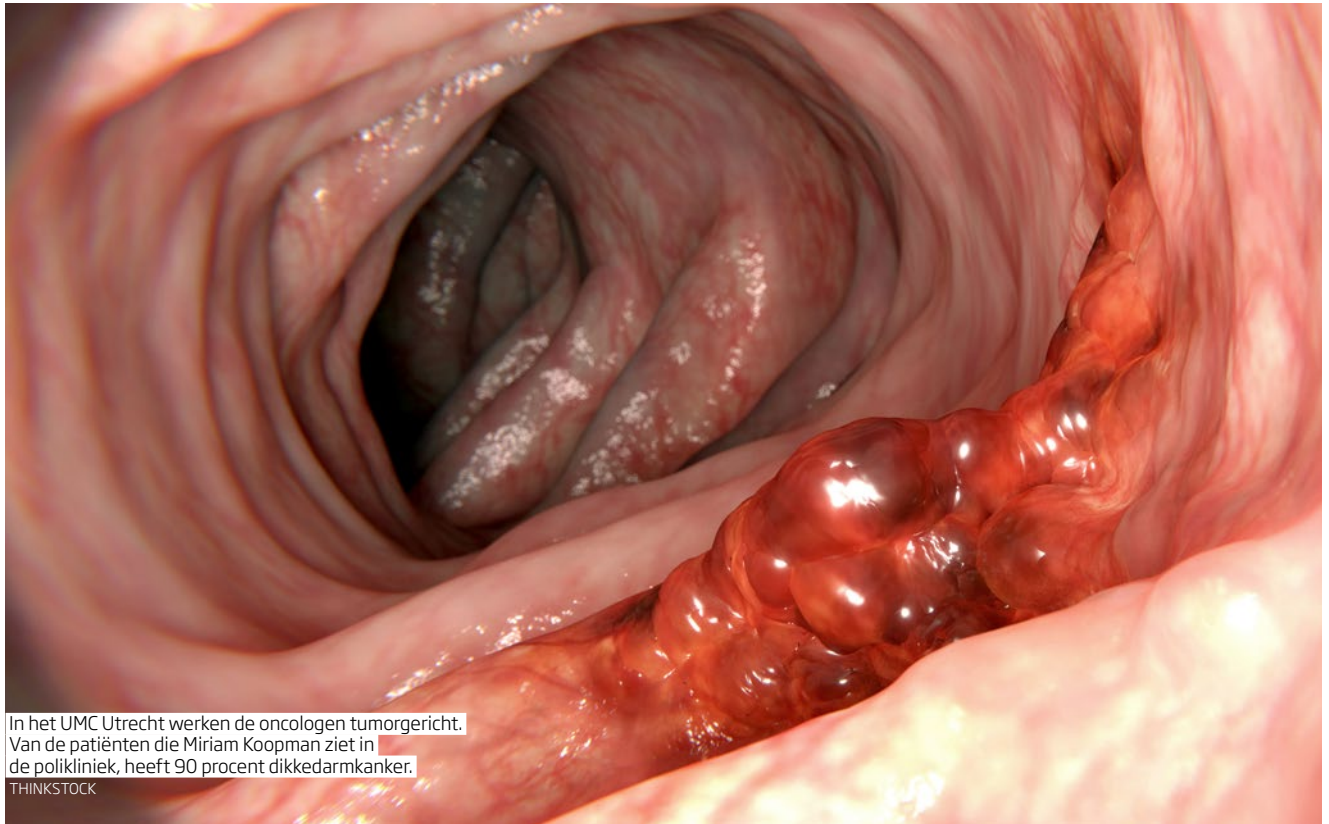
Voor patiënten met andere tumoren zijn er andere poliklinieken, zoals slokdarmkanker, waar ik gisteren een dienst draaide. Op de dikkedarmkanker-poli heeft zo'n 90 procent van de patiënten een tumor in de dikke darm, de overige 10 procent zijn patiënten met andere tumoren die voor het tumorgerichte werken al patiënt bij mij waren. Zij hoeven niet ineens van arts te wisselen.

Dit keer lunch ik met collega's van het Regionaal Academisch Kankercentrum Utrecht (RAKU). Samen stellen we een behandelplan op voor patiënten met tumoren in de maag, lever, alvleesklier, slokdarm en galblaas.

De rest van de middag spreek ik met patiënten die op controle komen. Ik heb wat belafspraken, schrijf wat brieven en vraag CT-scans aan. De middag vliegt voorbij en al is het werk nog niet af, ik vertrek toch om zes uur naar huis. Vanavond ga ik naar bootcamp en ik moet nog wel eten natuurlijk.

WO Op woensdag ben ik vrij. Mijn kinderen zijn 5 en 7 jaar oud en ik vind het belangrijk om me deze dag op hen te richten. Maar ja, als ze naar school zijn, gaat de

10 Dikkedarmkanker is een van de meest voorkomende ziekten in Nederland. In 2016 werd 1 op de 1000 mannen en 0,8 op de 1000 vrouwen gediagnosticeerd met dikkedarmkanker.



In het UMC Utrecht werken de oncologen tumorgericht. Van de patiënten die Miriam Koopman ziet in de polikliniek, heeft 90 procent dikkedarmkanker.

THINKSTOCK

computer toch aan. Binnenkort zal ik spreken op een congres. Ik moet mijn presentatie nog voorbereiden, daar heb ik vandaag mooi de gelegenheid voor.

DO Het tweede deel van de week richt ik me op wetenschappelijk onderzoek. Ik fiets donderdagochtend naar het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). We gaan overleggen over een onderzoeksproject. In dat project verzamelen we de gegevens van zoveel mogelijk darmkankerpatiënten. Op dit moment lopen er wel vijftien subsidies bij meer dan tweeduizend patiënten. We willen met al die informatie inzicht krijgen in de effecten van behandelingen en de kwaliteit van leven.

Maart is de internationale darmkankermaand. We zijn al

druk bezig met de voorbereidingen. Zo'n maand klinkt misschien gek, maar er is meer aandacht nodig voor dikkedarmkanker. Het is een van de meest voorkomende ziekten in Nederland, maar dat weet bijna niemand. Met zo'n actiemaand willen we ziekenhuizen en hun patiënten bereiken, zodat er meer mensen meedoen met het darmkankeronderzoek. Zorg en onderzoek zijn niet twee aparte dingen. Juist als ze in elkaar overlopen, kunnen we de zorg en de kwaliteit van leven verbeteren.

We sluiten de dag feestelijk af. Een manuscript van een van de promovendi is geaccepteerd voor publicatie. Dat is reden voor een ijsje!

VR Mijn vrijdag begint aan het bureau van

Onno Kranenburg, hoogleraar translationele tumorbiologie van het UMC Utrecht. We doen meerdere onderzoeksprojecten samen. We interesseren ons in dezelfde onderwerpen, maar benaderen die vanuit een andere invalshoek. Dat is ontzettend waardevol in het onderzoek.

Daarna bespreek ik de voortgang van het project van een van mijn promovendi. Karlijn van Rooijen bekijkt welke patiënten baat hebben bij aanvullende chemokuren, nadat de tumor is verdwenen. Onlangs hebben wetenschappers laten zien dat bij sommige patiënten, als ze genezen lijken, nog kleine deeltjes tumor in het bloed zweven. Bij deze mensen keert de kanker helaas regelmatig terug. Karlijn kijkt of een extra behandeling zin heeft en de kans op

terugkeer kan verkleinen.

Ook met mijn andere promovendi bespreek ik hoe het ervoor staat. 's Middags geef ik nog een werkcollege aan oncologen in opleiding. Aan het eind van de dag loop ik nog even langs mijn patiënten die op de afdeling liggen. Ik vind het fijn om ze voor het weekend nog gezien te hebben.

ZA/ZO

In het weekend ben ik veel buiten. Na zo'n week binnen zitten vind ik het heerlijk om lange wandelingen te maken. Zondag staat in het teken van sport. 's Ochtends begin ik met een bootcamp en 's middags zijn de kinderen aan de beurt. De een gaat zwemmen en de ander naar hockey. Wij chauffeurs ze met plezier heen en weer. ■

Dit doen zij

Voor grote raadsels schrikken ze niet terug. Deze vier gedreven onderzoekers hebben allemaal één doel: ze willen precies weten hoe het zit.

Door Marleen Hoebe

Nina van Sorge (1976)

Microbioloog,
UMC Utrecht

Bacterie in een ander jasje

Ons lichaam zit vol bacteriën en daar is niets mis mee. Maar sommige bacteriën zijn gevaarlijk voor onze gezondheid. Die kunnen infecties veroorzaken. Ons afweersysteem herkent de ongewenste indringers aan de suikerstructuren om de bacteriën heen. Hier doet Nina van Sorge onderzoek naar. Ze bestudeert hoe de bacterie zijn suikerjasje maakt en hoe hij die jas 'aantrekt'.

Bacteriën kunnen ons misleiden. Een kleine verandering in de suikerstructuren kan ervoor zorgen dat ons lichaam, ondanks een vaccinatie, het gevaar niet herkent. Ook antibiotica zijn gericht op de suikerjas van de bacterie. Een ander jasje kan de bacterie resistent maken.

Zo heeft de bacterie *Staphylococcus aureus* zich ontwikkeld tot multiresistente

bacterie. De *Staphylococcus aureus* leeft bij de meeste mensen op de huid en in de neus zonder problemen te veroorzaken. Maar als de huid of de slijmvliezen beschadigd zijn, kunnen infecties ontstaan. Dit gebeurt bij de MRSA-bacterie, de multiresistente variant van de bacterie *Staphylococcus aureus*. Antibiotica helpen dan niet, wat infectie bij mensen met een verlaagde weerstand zeer gevaarlijk maakt. Van Sorges onderzoek kan leiden tot nieuwe aangrijpingspunten voor antibiotica en vaccins.

Mike Boxem (1974)

Ontwikkelingsbioloog,
Universiteit Utrecht

Cel op de kop

Cellen zijn geen willekeurig gepositioneerde bolletjes in een mens, maar zijn zeer gespecialiseerd en zorgvuldig geplaatst. Ze hebben een boven- en een onderkant, een zijkant en een midden. Deze celpolariteit is cruciaal - voornamelijk tijdens de embryonale ontwikkeling, maar ook in latere stadia.



Nina van Sorge onderzoekt de 'suikerjasjes' van bacteriën.

De darmen, bijvoorbeeld, zijn bekleed met cellen en al die cellen liggen hetzelfde gepositioneerd. Allemaal met hun bovenkantje naar boven. Deze kant kan namelijk voedingsstoffen opnemen uit de ontlasting in de darmen. De onderkant van de cellen scheidt deze stoffen juist weer uit, zodat ze in de bloedsomloop terecht komen.

Wat zou er nu gebeuren als die darmcellen ondersteboven zitten? Mike Boxem onderzoekt celpolariteit. Bij veel kankercellen is de polariteit verloren gegaan. Boxem wil zijn onderzoeksbeurs inzetten om te achterhalen wat dat met de cellen doet.

Als coördinator van een Europees onderzoeksnetwerk organiseert Boxem internationale bijeenkomsten over dit onderwerp. Daar delen wetenschappers resultaten om sneller tot baanbrekende conclusies te komen.

Wat zou er nu gebeuren als die darmcellen ondersteboven zitten?



Mike Boxem zet de wereld van cellen letterlijk op zijn kop met zijn onderzoek naar celpolariteit.



Marvin Tanenbaum kijkt met een zelfontwikkelde techniek in levende cellen hoe ze eiwitten maken.



Saskia Braber hoopt met suikers de darmen én de longen gezond te houden.

Het lichaam is opgebouwd uit cellen en om te functioneren hebben die cellen eiwitten nodig. Op het DNA ligt het recept voor die eiwitten vastgelegd. De aanmaak gebeurt via zogenoemd *messenger RNA* (mRNA). Een verstoorde eiwitaanmaak kan leiden tot uiteenlopende ziekten, van kanker tot neurologische aandoeningen. Cellen maken dan te veel of te weinig eiwit aan of zelfs op de verkeerde plek.

Hoe dit allemaal in zijn werk gaat, is de focus van de onderzoeksgroep van Tanenbaum. Met zijn eigen techniek kan Tanenbaum volgen hoe een enkel mRNA-molecuul vertaald wordt naar eiwit in levende cellen. Hij wil ontdekken hoe cellen ervoor zorgen dat ze de juiste hoeveelheid eiwit maken en zich zo op de juiste manier gedragen in het menselijk lichaam.

Om dit zeer complexe biologische proces te kunnen begrijpen, is veel inzicht nodig in de moleculaire processen en celbiologie. Tanenbaum prijst zich dan ook gelukkig met alle specialisten die hij binnen *Utrecht Life Sciences* om zich heen heeft.

Saskia Braber (1981)

**Farmacoloog,
Universiteit Utrecht**

Prebiotica voor de darmen

Darmen van muizen, kalveren en jonge baby's: Saskia Braber onderzoekt ze allemaal. Als darmen zijn aangetast, kunnen ze zich slecht verdedigen tegen schadelijke invloeden. Voeding kan hier een belangrijke rol in spelen.

Zo kunnen op granen schimmels belan-

den die giftige stoffen aanmaken, mycotoxinen geheten. Via de voeding van de moeder kunnen mycotoxinen de darmbarrière van ongeboren kinderen aantasten.

Maar voeding kan ook een oplossing bieden, weet Braber. Vanuit dat oogpunt hebben niet alleen andere universiteiten, maar ook bedrijven zoals Nutricia belangstelling voor het onderzoek van Braber.

Via drankjes kunnen onverteerbare voedingsstoffen, ook wel prebiotica genoemd, de darmflora gezond houden. Oligosachariden zijn samengestelde suikers die behoren tot de prebiotica. Deze suikers zijn de focus van Brabers onderzoek. Dat ze een positieve invloed hebben op het immuunsysteem van baby's en jonge dieren is al vastgesteld. Braber onderzoekt of de oligosachariden ook een beschadigde darmbarrière kunnen herstellen in muizen en kalveren en in menselijke cellen.

Daarnaast zag Braber dat oligosachariden niet alleen een positieve invloed hebben op de darmen, maar ook op de longen. Hoe de voedingsstoffen precies in de longen terechtkomen en daar bijdragen aan de gezondheid, is tot nu toe een raadsel. Maar daar schrikt Braber niet van terug. ■

Marvin Tanenbaum (1980)

**Celbioloog,
Hubrecht Instituut (KNAW)**

Kijkje in de cel

Dat ons lichaam zo goed functioneert, is niet zo vanzelfsprekend als het lijkt. Ingevoerde biologische processen gaan eraan vooraf, die zelfs de meest ervaren celbiologen niet volledig begrijpen. Om een kijkje te nemen in de bouwstenen van ons lichaam heeft Marvin Tanenbaum een methode ontwikkeld: *SunTag Translation Imaging*. Deze unieke methode heeft inmiddels al aan verschillende internationale publicaties bijgedragen.

Groot man in alles

Bioloog of natuurkundige? Superster of verlegen collega? Onderzoeker of directeur? Hollander of Amerikaan? Data nerd of rockmusicus? **Alexander van Oudenaarden** (47), winnaar van de Spinozapremie 2017, laat zich niet reduceren tot eendimensionale labels. Wie is hij werkelijk? En wat maakt hem zo succesvol? Zijn collega's denken het antwoord te weten.

↙
Profiel
Alexander van Oudenaarden



Door Sebastiaan van de Water
Fotografie: Bram Belloni

Het tafereel lijkt gejat uit een filmscript. Een onverwacht telefoontje, laat op de avond. Een onbekende stem die uit het niets felicitaties overbrengt. Een nieuwsgierige echtgenote die vanaf de bank haar oren spitst. Een grijns, die langzaam op het gezicht van de hoofdrolspeler verschijnt. Het enige dat ontbreekt, is een regisseur die hard 'cut!' roept.

Dat was een paar maanden geleden. 'Het moeilijkste was de zwijgplicht,' zegt Anna van Oudenaarden, de in Rusland geboren vrouw én collega van Alexander. 'Weken lang mochten we niemand over dat telefoontje vertellen.'

Toen het nieuws eenmaal bekend werd, raasde het onmiddellijk door de gangen en laboratoria van het Utrechtse Hubrecht Instituut, waar ruim 200 biologen de raadsels van stamcellen proberen te doorgronden. Binnen no-time wist iedereen dat hun directeur, Alexander van Oudenaarden, wiens uitgeprinte cv toch al te dik was om vast te nieten, de NWO-Spinozapremie had gewonnen, de meest prestigieuze wetenschapsprijs van Nederland.

Zijn voorganger Hans Clevers had het al voorspeld bij Van Oudenaardens aanstelling in 2012. 'We hebben een superster binnengehaald.'

Superster of verlegen collega?

Stel je voor: je leven lang hoor je van iedereen dat je ontzettend slim bent. Je studeert af, promoveert, wordt onderzoeker en tot je eigen tevredenheid schop je het tot hoogleraar. Maar dan komt er iemand anders in het lab werken. Iemand die in een handomdraai oplossingen bedenkt voor complexe vraagstukken waar jij al tijden mee worstelt. Iemand die wordt overladen met prijzen, promoties en lofuitingen. Komt er eens een journalist bij jou langs, stelt hij alleen maar vragen over die 'superster'. Hoe menselijk zou het zijn om iets van afgunst te voelen?

Niet als die superster Alexander van Oudenaarden is. 'Ik herinner me de eerste keer dat ik hem zag,' vertelt Jacco van Rheenen, hoogleraar intravitale microscopie aan de Universiteit Utrecht en het UMC Utrecht én onderzoeksleider bij het Hubrecht Instituut. 'Hij stond aandachtig over zijn microscoop gebogen. Dat moet rond 2008 zijn geweest, toen hij hier op het Hubrecht Instituut een sabbatical nam. Ik leerde hem kennen als een sympathieke en enthousiaste onderzoeker. Ik had geen flauw benul dat hij toen in Amerika al de grote man was, leider van een topteam bij MIT. Daar pronkte hij nooit mee. Hij is steengoed, maar tegelijkertijd een beetje verlegen. Daardoor bezit hij heel erg de gunfactor.'

Dat Van Oudenaarden wetenschappelijk anders opereert dan de rest van het Hubrecht Instituut, viel toen al op. 'We zijn hier allemaal biologen,' zegt Rik Korswagen, hoogleraar moleculaire ontwikkelingsgenetica. 'Van Oudenaarden was op MIT ook hoogleraar biologie, maar tevens hoogleraar natuurkunde. Hij heeft zelfs een PhD in *solid state physics*. Veel natuurkundiger dan dat wordt het niet. Dat geeft hem een uniek perspectief.'

'Ik had geen flauw idee dat hij in Amerika al de grote man was, hij leidde een topteam bij MIT' 

Bioloog of fysicus?

In de wereld van wetenschap, waar experts uit het ene veld niets begrijpen van studies uit het andere veld, is Van Oudenaardens kennis van meerdere velden een zegen, weet Sander van den Heuvel, hoogleraar ontwikkelingsbiologie aan de Universiteit Utrecht. 'Ook in de biologie genereren we tegenwoordig enorme hoeveelheden data. Veel biologen weten niet wat ze daarmee aan moeten. Wiskunde is voor hen een vreemde wereld.'

Waar biologen halt houden, daar gaat Van Oudenaarden verder. Met zelfontwikkelde technieken duikt hij individuele cel-

len in, hopend te kunnen achterhalen wat daar precies gebeurt. Waaróm wordt een stamcel eigenlijk een zaadcel en niet een haarcel? 'Met zijn verdomd scherpe inzichten hielp hij ons allemaal,' herinnert Korswagen zich. 'Maar ik dacht niet dat we hem na zijn sabbatical terug zouden zien. Hoezo? Hij had toch een fantastische baan in Amerika?'

Anna van Oudenaarden wist wel beter. 'Die sabbatical was een excuus. Hij wilde dat zijn kinderen in Nederland zouden opgroeien. Dus besloot hij te ervaren hoe het zou zijn om zelf in Nederland te werken, iets dat hij nog nooit had gedaan.' In 2012 werd het officieel: de superster zou terugkeren naar het Hubrecht Instituut. Als directeur.

'Toen klonk er wel geroezemoes,' herinnert Van Rheenen zich. 'Prima onderzoeker, sympathieke vent, maar bezat hij wel genoeg ervaring en overwicht voor die positie?'

Onderzoeker of directeur?

Van Oudenaarden zelf had ook zijn twijfels. Hij was immers een pure wetenschapper. Iemand die vooral wil ontdekken waarom de dingen zijn zoals ze zijn. Hij is niet reli-

gieus, maar geef hem een eeuwig leven en hij spendeert zijn eerste duizend jaren in het hiernamaals aan – oké – gitaar spelen. 'Maar op plaats twee komt het uitvoeren van harde data-analyses. Daar geniet hij oprecht van,' weet zijn vrouw Anna.

Als directeur kreeg Van Oudenaarden een ander takenpakket. Vergaderen, logistieke kwesties afhandelen, mensen ontslaan, fondsen werven, media en politiek paaien. 'In dat laatste aspect waren zijn voorgangers Ronald Plasterk en Hans Clevers heel goed. Mede daarom zag Alexander daartegen op,' herinnert Anna zich. Haar echtgenoot mag over veel talen-



Alexander van Oudenaarden

Geboren in 1970 te Zuidland

- **1998** Promotie (cum laude) aan TU Delft in de toegepaste natuurkunde
- **1998** Postdoc aan Stanford University
- **2000** Overstap naar MIT in Boston
- **2004** Universitair hoofddocent, MIT
- **2008** Hoogleraar natuurkunde aan MIT
- **2009** Hoogleraar biologie aan MIT
- **2012** Wetenschappelijk directeur Hubrecht Instituut (KNAW)
- **2012** Toekenning NWO-Vici beurs
- **2013** Hoogleraar Quantitative Biology of Gene Regulation, UU/UMC Utrecht
- **2017** Spinozapremie van NWO

Het liefste voert Alexander van Oudenaarden harde data-analyses uit.

ten beschikken, hij is niet het type dat op de zeepkist klimt om met veel zelfgenoegen zijn meningen over het publiek uit te strooien.

Toch deinsde hij niet terug voor de uitdagingen van het directeurschap. Tijdens zijn decennium bij MIT was hij genoeg Amerikaan geworden om de typische 'candó'-mentaliteit te omarmen.

Hollander of Amerikaan?

In Amerika leerde Van Oudenaarden zijn vrouw kennen, werden zijn drie kinderen geboren en ging hij los met zijn rockband Asymptotic Freedom. 'Toch is Alexander niet volledig veramerikaniseert,' meent Van

den Heuvel. 'Hij verwacht niet dat werknemers elf uur per dag met hun werk bezig zijn. Dat is hij zelf ook niet. Ik woon in hetzelfde dorp als hij en zie hem regelmatig zijn kinderen naar school brengen, op de fiets.'

'Hij probeert van het Hubrecht Instituut ook geen kloon van MIT te maken,' aldus Van Rheenen. 'Het belangrijkste verschil? Bij MIT gunnen de verschillende onderzoeksgroepen elkaar het licht in de ogen niet. Het zijn elkaars concurrenten. Het Hubrecht Instituut is ook prestatiegericht, maar Van Oudenaarden heeft er een specifieke Nederlands sausje over heen gegoten.' De nieuwe directeur gaf na zijn aanstelling

zelf het goede voorbeeld. Bij zijn eigen onderzoeksgroep op het instituut zette hij meteen de deur open. Hij knoopte gesprekken aan met onderzoekers uit andere groepen en bedacht manieren hoe ze elkaar konden helpen. Samenwerking werd het sleutelwoord.

'Daar zijn zo veel voorbeelden van,' vertelt Van Rheenen. 'Wij filmde recent in mijn groep met geavanceerde camera's hoe stamcellen bij muizen zich omvormen tot borstkliercellen. Vervolgens dook Van Oudenaarden met zijn apparatuur die individuele cellen in, om data te winnen over hoe het RNA precies tot expressie komt. Beide manieren zijn uniek en leveren kennis op over hoe cellen horen te functioneren. Daardoor kunnen we ook weer beter vaststellen wat mis gaat bij kanker,' aldus Van Rheenen.

Inmiddels gaan op het Hubrecht Instituut zelfs promovendi rond de koffietafel samenwerkingen aan. Het is deel van de cultuur geworden. 'Iedereen weet dat ze niet met ellebogenwerk op de voorgrond hoeven te treden om gewaardeerd te worden,' concludeert Van Rheenen.

De collega's zijn unaniem in hun oordeel: ook als directeur doet Van Oudenaarden het ontzettend goed. Korswagen: 'De schoenen van Clevers vullen was niet gemakkelijk, maar het is hem gelukt, op zijn eigen manier.'

Eencellig of meercellig?

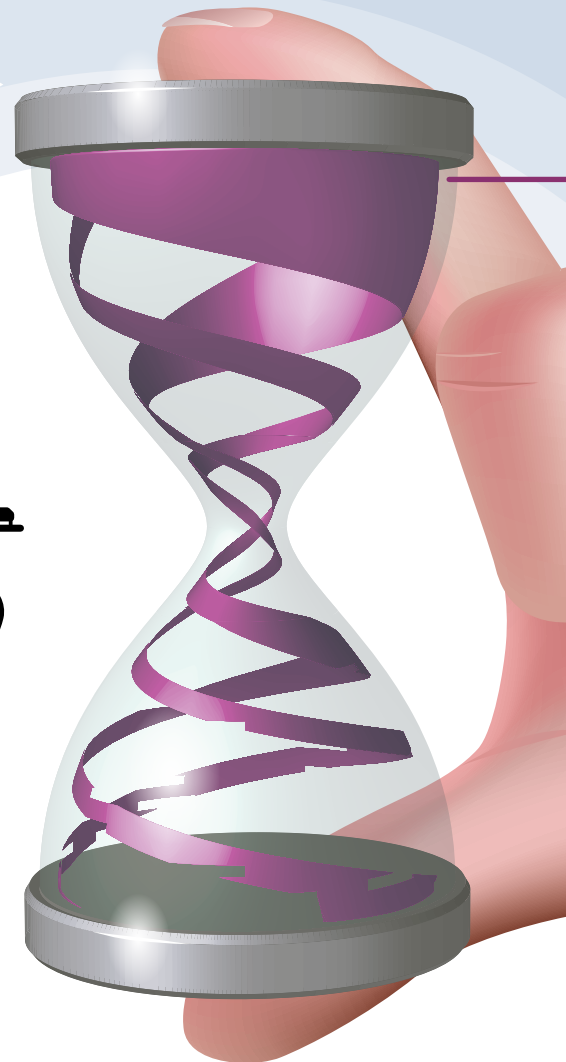
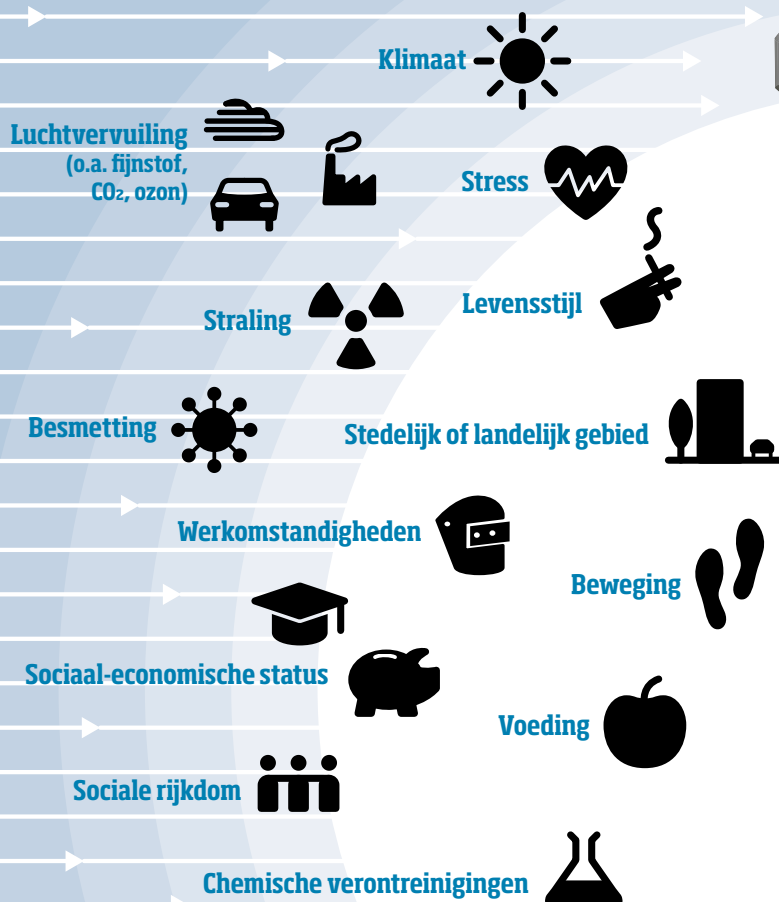
In een wereld vol wetenschappelijke eilandjes is Van Oudenaarden, als natuurkundige bioloog, onderzoekende directeur, nerdy rocker, Amerikaanse Hollander en competitieve teamspeler, de gedroomde bruggebouwer. Een cruciale stap in de evolutie was die van eencellig naar meercellig leven. Plots hoefden individuele cellen elkaar niet langer te bestrijden, maar konden ze gezamenlijk een hoger doel nastreven, ieder vanuit hun eigen specialiteit. Dat is wat Van Oudenaarden bij het Hubrecht Instituut voor ogen heeft. De individuele onderzoeksgroepen moeten niet elkaar beconcurreren, ze moeten elkaar versterken, als leden van een multicellulair organisme, gezamenlijk op zoek naar het alles overstijgende doel: het vergaren van nieuwe kennis. Zoals Spinoza het zelf omschreef: het doel zal moeten zijn het vinden van iets dat onbepert en eeuwig is, en eigendom van allen kan zijn. ■

Project Exposoom

Het humane genoom is grotendeels blootgelegd. Vele genetische afwijkingen zijn aangewezen als oorzaak van of op zijn minst als bijdragende factor aan een verscheidenheid aan ziekten. Maar naast genetische factoren, zijn er ook tal van boosdoeners van buitenaf. Meer dan 70 procent van de chronische ziekten heeft een externe trigger. Het project Exposoom, onder leiding van hoogleraar milieu-epidemiologie Roel Vermeulen, brengt de factoren in kaart waaraan we worden blootgesteld en hoe die onze gezondheid beïnvloeden.

Externe exposoom

Externe factoren, zoals levensstijl, luchtvervuiling en stress, hebben invloed op het al dan niet ontwikkelen van een chronische ziekte. Zo weten we inmiddels heel goed dat roken en luchtverontreiniging de kans op kanker verhogen.



Levensloop

Blootstelling aan omgevingsfactoren kunnen op verschillende momenten tijdens het leven voorkomen en daardoor andere effecten hebben. Zo heeft de Hongerwinter van 1944 destijds bij jonge meisjes de kans op borstkanker verhoogd. Maar dit effect is niet terug te zien bij vrouwen die in die winter al volwassen waren. Het project Exposoom kijkt naar de gehele levensloop en de mogelijk leeftijdsafhankelijke gezondheidseffecten.

Achtergelaten sporen

De wetenschappers kijken onder andere hoe omgevingsfactoren afdrucken achterlaten in het biologisch systeem. Zo laat een puffende levensstijl een specifieke afdruk achter in bijvoorbeeld de structuur van het DNA. Deze veranderingen reflecteren mogelijk niet alleen het rookgedrag op dat moment, maar geven inzicht in wanneer en hoeveel er gerookt is door een persoon. Dit stelt de wetenschappers in staat om nog beter in kaart te brengen wat de effecten zijn van roken.

Interne exposoom

De wetenschappers zijn nu bezig om voor andere blootstellingen naar dit soort veranderingen in metabool-, eiwit-, RNA-, en DNA-regulatie te kijken. Het meten aan deze systemen wordt ook wel het interne exposoom genoemd. Enerzijds bestaat het doel uit herkenning van de afdrucken van een blootstelling, zoals een verandering in het DNA, anderzijds uit het vaststellen van de biologische gevolgen, zoals de verhoogde kans op kanker of hart- en vaatziekten.



Geografische informatie
(satellieten, teledetectie,
locale detectie)



Vragenlijsten



Wearables
(sensoren op
de mens)



**Biologische
scans**



Slim huis



Data-mining



**Social
media**



**Internet
of Things**

Meten is weten

Met nieuwe technologieën, zoals tracking, milieu- en gezondheids-sensoren, E-health apps, sociale media en biotechnologie, brengen onderzoekers van de Universiteit Utrecht in kaart hoe omgevingsfactoren tot gezondheidseffecten leiden.

A portrait of Marianne Verhaar, a woman with short, dark, curly hair, wearing a black top with a halter-style neckline. She is smiling slightly and looking towards the camera. The background is a blurred indoor setting with vertical lines and warm lighting.

'Over tien jaar is het leven van nierpatiënten hopelijk flink verbeterd'

Hoe kunnen we het eigen lichaam inzetten om ziekten te voorkomen en te genezen? Wat moeten we doen om ervoor te zorgen dat nierpatiënten op een dag niet meer hoeven te dialyseren? Kunnen we op een dag misschien zelfs nieuwe organen maken? Dit zijn vragen waarmee hoogleraar experimentele nefrologie **Marianne Verhaar** (50) zich dagelijks bezighoudt.



Interview Marianne Verhaar

Door Joris Janssen

Een nier op maat. Het is de heilige graal in het onderzoek van hoogleraar experimentele nefrologie Marianne Verhaar. Binnen de geneeskunde is nefrologie de specialisatie die zich bezighoudt met nieraandoeningen. Verhaar staat aan het hoofd van de nierafdeling van het UMC Utrecht. Daarnaast is ze voorzitter van wat het UMC Utrecht het 'speerpunt' regeneratieve geneeskunde en stamcellen noemt. De regeneratieve geneeskunde is een onderzoeksveld waarin het lichaam wordt gestimuleerd om zichzelf te herstellen, om zo ziekten te voorkomen of te genezen.

Als speerpuntvoorzitter stuurt Verhaar het onderzoek aan dat het UMC Utrecht in deze snel ontwikkelende onderzoeksrichting uitvoert. Dit is een stuk breder dan alleen nieronderzoek, hoewel daar wel haar voorname expertise ligt. Vanuit haar kantoor op de derde verdieping kun je de dialyseapparaten bijna zien. 'Dialyse is een enorm belastende behandeling,' zegt ze hierover, als we het gesprek beginnen. 'Er is ons dus veel aan gelegen dit ooit overbodig te maken.'

Behalve nefroloog, hoogleraar en afdelingshoofd bent u ook nog eens 'speerpuntvoorzitter' regeneratieve geneeskunde. Wat houdt zo'n speerpunt in?

'Binnen het UMC Utrecht zijn zes gebieden gekozen waarin we willen uitblinken als het gaat om zorg, onderwijs en wetenschap. Eén daarvan is regeneratieve geneeskunde. We bundelen in Utrecht op dit gebied de krachten, bijvoorbeeld met de faculteiten Bèta-wetenschappen en Diergeneeskunde van de universiteit en met het Hubrecht Instituut, een instituut dat fundamenteel onderzoek doet op het gebied van stamcellen.

'We houden ons bezig met de grote problemen van deze tijd: welvaartziekten zoals diabetes, vergrijzing en allerlei chronische ziekten die hiermee samenhangen. Denk maar aan nierfalen, hartfalen en problemen met voortbewegen. De regeneratieve ge-

neeskunde kan een heel grote rol spelen in het vinden van oplossingen voor deze problemen. Geen lapmiddelen, maar echte oplossingen. Bij al deze ziekten kijken we of we het lichaam kunnen inzetten om zichzelf te genezen.'

Hoe werkt dat, het lichaam inzetten voor het eigen herstel?

'Een centrale rol hierin is weggelegd voor stamcellen. Deze cellen kunnen zich specialiseren en allerlei weefsels vormen. Daarnaast spelen ze een rol bij het onderhoud en het herstel van die weefsels. Om stamcellen beter te begrijpen, doen we veel onderzoek met mini-organen. Die gebruiken we om te leren hoe het lichaam zichzelf herstelt en hoe we in de toekomst misschien organen kunnen herstellen of zelfs nieuwe organen kunnen maken.'

Lijkt zo'n mini-nier op een mini-versie van het echte orgaan?

'De term 'mini-nier' is eigenlijk wat fors voor wat we hebben. Je moet niet denken dat er allemaal kleine niertjes in een bakje zitten. Het zijn eenvoudige celstructuren die er niet uitzien als een volgroeide nier, maar die wel de eigenschappen van echt nierweefsel hebben. Om deze mini-niertjes te maken, nemen we cellen uit de nier van een patiënt en kweken we daar weefsel van. We kunnen inmiddels die cellen zelfs uit urine halen, wat een stuk minder belastend is voor de patiënt.'

Wat kun je doen met zo'n mini-nier?

'Omdat ze veel eigenschappen hebben van echte nieren, kun je er bepaalde ziekten mee bestuderen. We kunnen een mini-niertje ziek maken. Dan geven we het bijvoorbeeld een virusinfectie die sommige patiënten na een niertransplantatie krijgen. Vervolgens kunnen we kijken of die infectie met een bepaalde behandeling weer geneest.

'Daarnaast kunnen we mini-niertjes maken van nierweefsel van patiënten met kanker in de nier, om die vorm van kanker te onderzoeken en er behandelingen op te testen. En uiteindelijk willen we de mini-nieren ook gebruiken om een echt functionerende nier te maken. Een 'nier op maat' noemt de Nierstichting dat. Dat is nog behoorlijk inge-

wikkeld. Je kunt niet even een mini-niertje zaaien en het laten uitgroeien tot een mooie, werkzame nier.'

Wat moet er allemaal nog gebeuren, voordat we een nier op maat kunnen maken?

'Behalve dat je de juiste cellen nodig hebt, moet je deze ook nog op de juiste plek krijgen. De manier waarop cellen gerangschikt zitten, bepaalt voor een heel groot deel hoe een orgaan zoals de nier functioneert. Een van de opties om dit voor elkaar te krijgen, is het maken van een soort mal. Die kun je bijvoorbeeld maken van een donornier die niet goed genoeg is voor transplantatie.

'Wanneer je een speciale zeepoplossing door zo'n nier spoelt, verwijder je alle cellen die erin zitten. Wat je dan overhoudt, is een soort skelet met de structuur van het weefsel zonder de oorspronkelijke cellen. Daar kun je dan weer nieuwe, gekweekte cellen van de patiënt in terugbrengen. Op dit moment werkt deze methode nog niet heel goed. Je krijgt dan een nier met een héél klein beetje functie.'

Zijn er andere mogelijkheden naast zo'n mal?

'Je kunt zo'n structuur, met specifieke cellen op de juiste plaats, misschien ook printen. De printer die je daarvoor gebruikt, werkt eigenlijk hetzelfde als een inkjetprinter. Alleen print deze geen inkt, maar een soort gel met cellen. Voor kleine structuren lukt dat al aardig, maar het printen van grotere structuren is een stuk ingewikkelder. Een bekende nieronderzoeker heeft ooit laten zien dat je weliswaar de vorm van een nier kunt printen, maar dat daar verder alle functie aan ontbreekt. En juist die functie, daar gaat het om!

'Biomaterialen vormen een andere, interessante optie. Dat zijn slimme materialen die het gedrag van cellen kunnen beïnvloeden. Je kunt dan denken aan materialen die stoffjes afgeven. Die stoffjes kunnen cellen sturen of ze functies laten uitvoeren. We

CV

Marianne Verhaar

Geboren in 1967 te Rotterdam

- **1999** Promotie (cum laude) aan de Universiteit Utrecht
- **2003** Hoofd laboratorium regeneratieve nefrologie en vaatwandbiologie, UMC Utrecht
- **2008** NWO VIDI- en ASPASIA-beurs
- **2009** Hoogleraar Experimentele Nefrologie, UMC Utrecht
- **2015** Voorzitter van het speerpunt Regeneratieve Geneeskunde en Stamcellen
- **2015** Hoofdonderzoeker van CVON-Nederlandse Hartstichting consortium RECONNECT
- **2017** NWO Zwaartekrachtsubsidie

werken hiervoor veel samen met onder andere de technische universiteiten in Eindhoven en Twente.'

Komt dit soort samenwerkingen veel voor in de regeneratieve geneeskunde?

'Samenwerking is in veel vakgebieden belangrijk, maar al helemaal in de regeneratieve geneeskunde. Dat komt omdat heel veel puzzelstukjes bij elkaar moeten komen. Je werkt samen met artsen, fundamenteel onderzoekers, technische experts, materiaalonderzoekers en heel veel andere specialisten.

'Sinds kort werken we in Utrecht met een aantal onderzoekers op het gebied van regeneratieve geneeskunde samen op één locatie: het Regeneratieve Geneeskunde Centrum Utrecht, in hetzelfde gebouw als het Hubrecht Instituut. Dit heeft ons onderzoek een enorme impuls gegeven. In dit nieuwe centrum staan de bioprinters nu

letterlijk naast de onderzoekers die aan mini-orgaantjes werken. Binnenkort komen ook onderzoekers van de faculteit Diergeneeskunde in dit centrum te werken. En vanuit Twente en Eindhoven zijn regelmatig onderzoekers te gast. Het is heel motiverend om met al die verschillende experts te kunnen samenwerken.

'Het mooie is dat er nu veel aandacht is voor dit type onderzoek en er daardoor ook geld beschikbaar is om stappen te maken. Dankzij de zwaartekrachtsubsidie van het NWO kunnen we bijvoorbeeld samenwerken met Eindhoven en Maastricht op het gebied van biomaterialen en mini-organen. En met diezelfde partijen, plus Leiden en Leuven, is de samenwerking RegMedXB opgezet om te werken aan oplossingen voor onder andere nierschade en diabetes. Bij elkaar hebben we zo heel veel slagkracht.'

Merken patiënten hier ook direct wat van?

'Een van de resultaten die eraan zit te komen, is de draagbare kunstnier. Die is ook tot stand gekomen met behulp van een samenwerkingsverband: in dit geval met onder meer de Universiteit Twente en de Nierstichting. Door betere technieken is de draagbare kunstnier kleiner en lichter dan de dialysemachines van nu. We hopen dat dit apparaat een grote verbetering zal betekenen voor nierpatiënten. Het zal ze namelijk een stuk mobieler maken dan ze nu zijn.'

Wat heeft de regeneratieve geneeskunde nog meer in petto, zeg over een jaar of tien?

'Dat is erg moeilijk te voorspellen. Het is een beetje zoals met de smartphone: wie had jaren geleden kunnen bedenken dat zo iets zo veel verandering teweeg zou brengen? Zo gaat het in de wetenschap ook. Waar ik van overtuigd ben, is dat we over tien jaar het herstel van het lichaam beter begrijpen, beter ziekten kunnen onderzoeken met behulp van mini-organen en dat we daarop ook het effect van behandelingen kunnen testen.

'Een volledige nier op maat zullen we over tien jaar nog niet hebben, maar wellicht hebben we dan wel op kleinere schaal functionerend nierweefsel. En met cellen uit mini-niertjes kunnen we de draagbare kunstnier verder verbeteren. Ik hoop in elk geval dat we de kwaliteit van leven van nierpatiënten tegen die tijd flink hebben verbeterd.' ■

'Bij 'mini-nier' moet je niet denken dat er allemaal kleine niertjes in een bakje zitten' ◀



Utrecht University



UMC Utrecht

Graduate School of Life Sciences

De Graduate School of Life Sciences organiseert alle Master en PhD programma's gericht op onderzoek naar de bouwstenen van het leven, micro-organismen, planten, dieren, mensen, ziekte en gezondheid.

uu.nl/lifesciences

Samenwerking tussen 3 faculteiten

- Bètawetenschappen
- Diergeneeskunde
- Geneeskunde



We leiden meer dan **1750** promovendi op



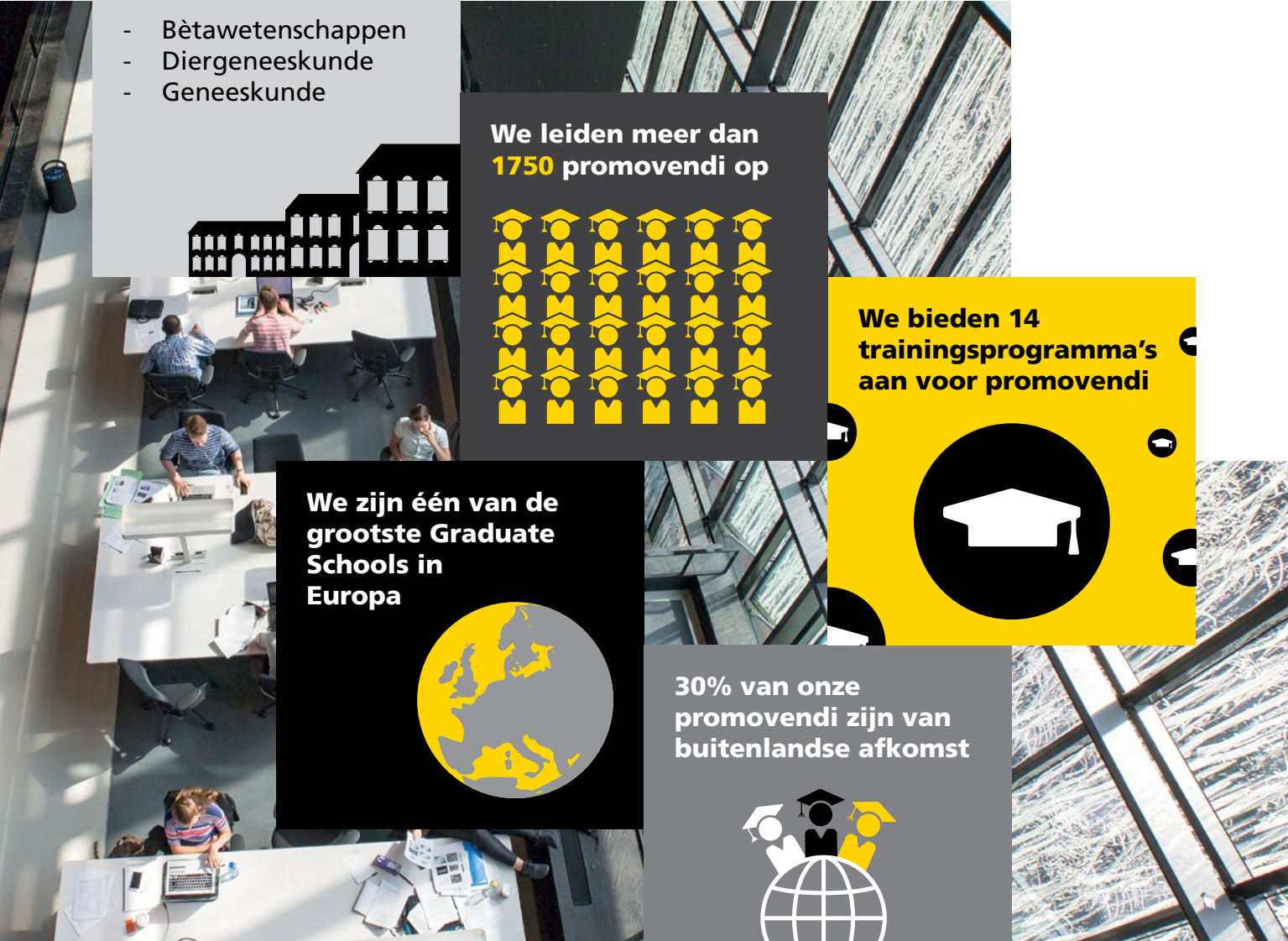
We bieden **14** trainingsprogramma's aan voor promovendi



We zijn één van de grootste Graduate Schools in Europa



30% van onze promovendi zijn van buitenlandse afkomst



de achterkant

Schimmel

Dit is een opname van een gedeelte van één kolonie van de schimmel *Aspergillus restrictus*. Het is een bescheiden schimmel. Hij groeit niet snel, maar kan wel goed overleven onder droge omstandigheden. De schimmel is in diepgevroren toestand (-140 °C) gefotografeerd met een elektronenmicroscop. Met de sterke vergroting die is gebruikt, kunnen alleen zwart-witopnamen worden gemaakt. Kunstenaar Wim van Egmond heeft de foto natuurgetrouw ingekleurd.

BEELD EN TEKST JAN DIJKSTERHUIS



WESTERDIJK
FUNGAL BIO
DIVERSITY
INSTITUTE