

Inhoud

- 4** Zó wordt ons DNA ingepakt
- 6** Een goede buur...
- 10** Van onderzoeksresultaat naar betekenisvol marktproduct
- 12** Fascinerend samenspel
- 14** Zwaar onderbelicht
- 18** Computer helpt brein
- 24** Kort of lang?
- 27** 'Tijd voor de alarmbel'
- 32** Bevrijd uit de duisternis
- 36** Glashelder inzicht
- 41** De waarde van ziek weefsel
- 46** Steunhart nu ook permanente oplossing
- 51** Langer gezond
- 56** Rotterdammers voor Rotterdammers Ondernemershoed
- 58** De chirurg die bij zichzelf injecteerde

Bijzonder transparant

Dit is de kop van een zebrafislarve. In die vroege levensfase is het visje doorzichtig. Voor wetenschappers is die eigenschap bijzonder waardevol: met een microscoop kunnen biologische processen - bijvoorbeeld in de hersenen - direct worden gevolgd in een levend visje. De informatie die daardoor wordt verkregen, is ook voor de mens van groot belang. Lees er meer over op pag. 36.

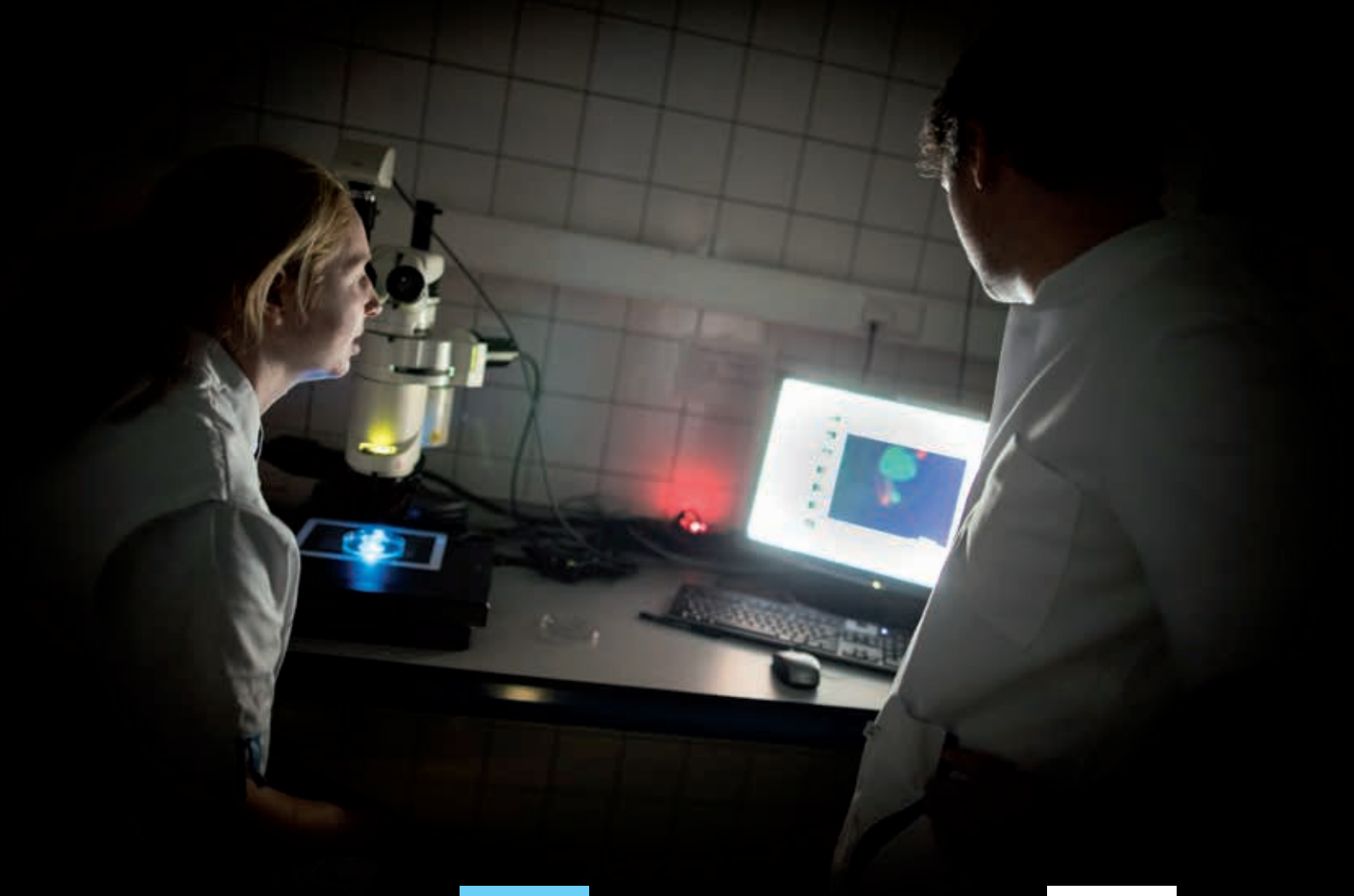
Vissen naar de oorzaak
van hersenziekten

Glashelder inzicht

Dr. Tjako van Ham onderzoekt de functie van een bijzonder celtype in het brein. Wat is de rol hiervan bij hersenziekten? Voor het beantwoorden van die vraag, gebruikt hij zebravissen. ▶



Naam: dr. Tjakko van Ham
Opleiding: Medische Biologie (Utrecht Universiteit), promotie (Hubrecht Instituut, Utrecht, en Universitair Medisch Centrum Groningen), postdoc Harvard Medical School, Boston
Functie: onderzoeksleider
Afdeling: Klinische Genetica, Erasmus MC





Waarom zebnavissen?

Van Ham: "Tijdens mijn promotieonderzoek verrichtte ik onderzoek aan neurodegeneratieve ziekten (waarbij zenuwcellen verloren gaan, *red.*) in *C. elegans*. Dat zijn een millimeter grote wormen die vaak als proefdier worden gebruikt. Je kunt er eenvoudig de rol van genen en eiwitten in bestuderen die ook bij de mens voorkomen. Na mijn promotie kreeg ik de kans om te gaan werken op een lab van Harvard Medical School in Boston. Daar deed ik ervaring op met zebnavissen. Voor sommige vragen kunnen we helaas geen *C. elegans* gebruiken, bijvoorbeeld omdat ze niet tot de gewervelden behoren en geen gespecialiseerde bloed- en immuuncellen hebben. Zebnavissen zijn genetisch en qua organen meer verwant aan de mens. En zebnavissen hebben nog een belangrijk voordeel: kort nadat ze uit het eitje komen, zijn de twee millimeter grote diertjes doorzichtig. Dat maakt ze voor het onderzoek naar hersenziekten bijzonder

geschikt. Met behulp van een microscoop kunnen we direct in de hersenen van het diertje kijken, zonder de hersenen open te hoeven maken. Het visje kan gewoon blijven leven, zodat we het gedurende lange tijd kunnen onderzoeken."

Hoe kun je een ziekte bij de mens in een vis bestuderen?

"Door de vissen genetisch te veranderen, kunnen ziekten die bij de mens voorkomen worden 'nagebootst'. Zo zijn er zebnavissen die een vorm van leukemie hebben, of een bepaald type huidkanker. Maar ook Parkinson, de ziekte van Alzheimer, hersentumoren, erfelijke darmafwijkingen en de ziekte van Pompe (een spierziekte, *red.*) kunnen met de zebnavis worden bestudeerd. Welke eiwitten en genen zijn betrokken bij het ziekteproces? Hoe kunnen we ingrijpen om het ziekteproces te beïnvloeden? Potentiële medicijnen voor die ziekten zijn eenvoudig te testen door ze in het water te druppelen. De werkzame stoffen kunnen door de huid van de vis heendringen."

Eigen kweek

Het water is 28 °C en ondiep: ideale condities voor de paring van de zebnavis. Als 's ochtends het licht aangaat, tilt de verzorger het schotje dat het mannetje van het vrouwtje scheidt omhoog. Het mannetje tikt met zijn neus tegen het vrouwtje, wat haar aanzet tot het leggen van eitjes. Het mannetje bevrucht de eitjes. Om te voorkomen dat die direct door de ouders worden opgegeten, is er op de bodem van het bakje een roostertje geplaatst waar de eitjes doorheen vallen. Met een theezeefje worden ze verzameld.

Per week produceert een koppeltje zo'n tweehonderd bevruchte eitjes.

De larfjes en kleine zebnavisjes eten eencellige pantoffeldiertjes. De grotere vissen voeden zich met pekelkreeftjes. Na ongeveer twee maanden zijn de vissen volwassen.

Waar kijken jullie in het bijzonder naar?

"De hersenen. Die bestaan uit neuronen, de cellen die zenuwprikkels overdragen, en glia (Latijn voor lijm, het Engelse woord voor lijm, 'glue', is ervan afgeleid). Dat was ook lange tijd hun veronderstelde rol: ze hielden de neuronen bij elkaar. Er zijn verschillende soorten glia, en allemaal hebben ze een andere functie. Microglia zijn van oorsprong macrofagen, een speciaal type witte bloedcellen, die tijdens de ontwikkeling van een embryo in de hersenen zijn

beland. Ze komen verspreid in de hersenen voor, in complexe netwerken. Met hun uitlooptjes 'scannen' ze voortdurend hun omgeving af. Ze ruimen dode cellen en eventuele indringers op, maar lijken ook te sleutelen aan neuronale verbindingen. Wij zijn vooral geïnteresseerd in hoe deze functies bijdragen aan hersenziekten zoals Alzheimer." Van Ham toont een video-opname: "We zien hier de hersenen van een levend visje, zichtbaar gemaakt met een microscoop. We kunnen de microglia eenvoudig zichtbaar



Zijn doel voorbij

Het zebravisje is een uitstekend model om ernstige hersenziekten bij de mens te bestuderen, maar Tjakko van Ham ervaart in de praktijk regelmatig struikelblokken die de toepassing niet eenvoudig maken.

“De regelgeving voor proefdierwerk is in Nederland bijzonder streng. Natuurlijk, ik ben ook voor verantwoord proefdiergebruik, maar als de regels vrijwel onwerkbaar

worden, drijft dat sommige onderzoekers naar landen waar de regels minder streng zijn. Dan schiet onze regelgeving haar doel voorbij. Wetenschappers willen oplossingen vinden voor ernstige aandoeningen die de mens bedreigen. Dan moet je snel kunnen schakelen. Een proefopzet kan van dag tot dag veranderen, maar de wetgeving is niet erg flexibel om daar snel op in te spelen.”

maken: een druppeltje rode kleurstof in het bakje met de visjes is voldoende. De rode kleurstof dringt door de huid en, omdat de microglia de rode kleurstof ‘opeten’, kleuren die cellen rood. De microglia blijven niet stil op hun plek zitten. Ze zijn continu in actie. We zien ze hier stukjes van de uitlopers van neuronen afknippen. Waarschijnlijk kunnen ze door dat ‘snoeiwerk’ de communicatie tussen de neuronen reguleren.”

Wat is het verband met hersenziekten?

“Microglia zijn bij vrijwel alle hersenziekten betrokken, maar hoe is nog grotendeels onbekend. Dankzij de zebravis kunnen we de

oplossing van dat raadsel hopelijk een stuk dichterbij brengen. We hebben net aangetoond dat de microglia van zebravissen enorm lijken op die van zoogdieren/mensen: de genen die in de microglia van de mens actief zijn, zijn dat bij het zebravisje ook. Bij zebravissen die genetisch zijn aangepast zodat ze aan een hersenziekten lijden, zien we een drastische toename van het aantal microglia. Die toename zien we ook als hersencellen afsterven. Waarschijnlijk worden er meer microglia gevormd om de dode cellen zo snel mogelijk op te ruimen.”

