



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Wat beweegt ons?

Maarel, S.M. van der

Citation

Maarel, S. M. van der. (2007). *Wat beweegt ons?*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13027>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13027>

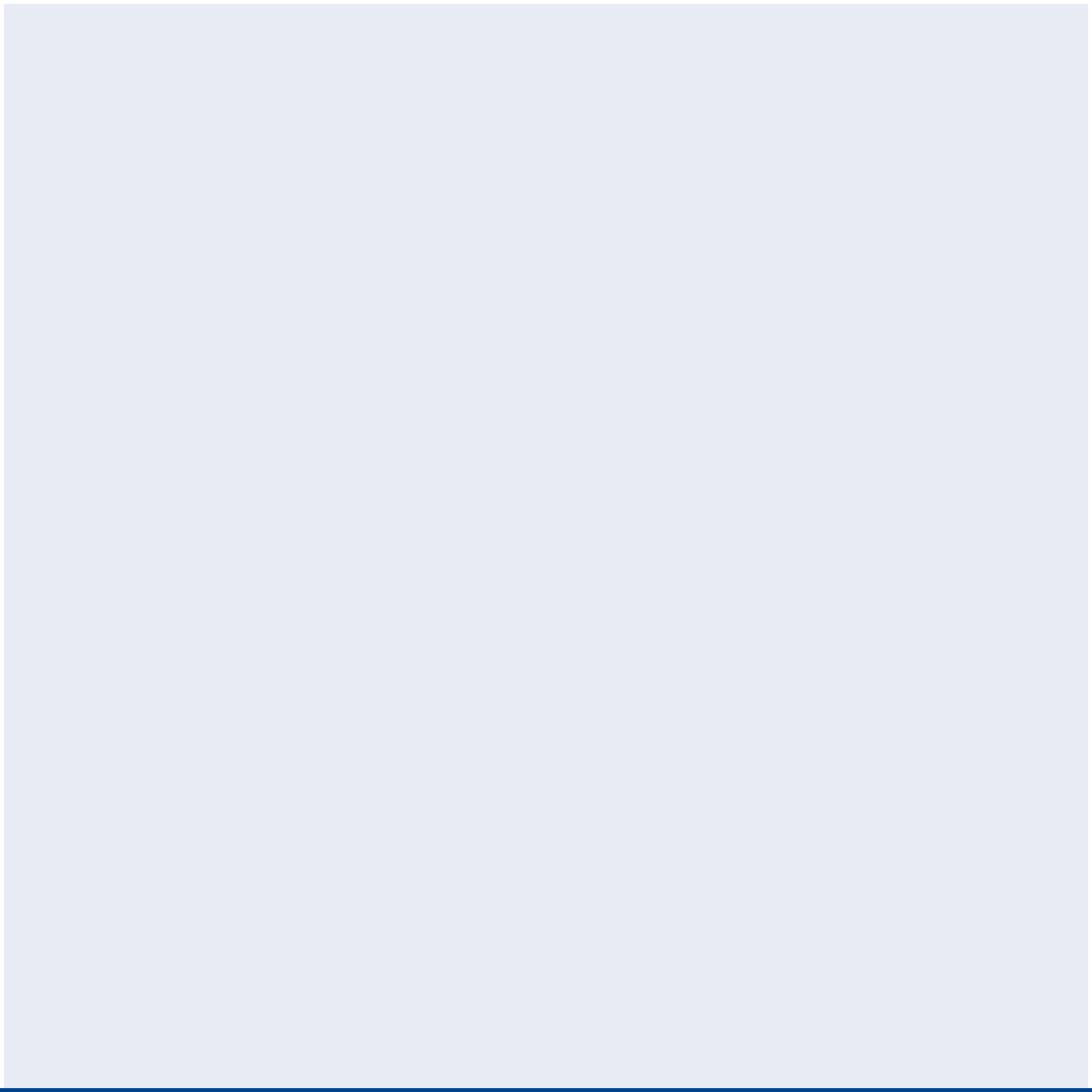
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. ir. S.M. van der Maarel

Wat beweegt ons?



Universiteit Leiden



Wat beweegt ons?

Oratie uitgesproken door

prof.dr.ir. S.M. van der Maarel

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Medische Epigenetica

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 25 mei 2007



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Wat ons beweegt, de rode draad die door deze oratie loopt, gaat in principe over wat niet of nauwelijks of volslagen onvoldoende beweegt. Wat mij beweegt is de ambitie mijn kennis en de mogelijkheden die de universiteit mij biedt in te zetten voor diegenen die gebukt gaan onder de gevolgen van hun chronische verlies van bewegelijkheid. Bij deze beweging wil ik even met u stil staan. Ik wil in deze lezing toelichten waar ik mee bezig ben. Ik zal u laten kennis maken met gebieden als medische epigenetica, spierziekten en eiwitaggregatie-ziekten. Ik zal ook aandacht geven aan de lama's. U hoort het goed, de leden van de kameelfamilie. En tenslotte zal ik de omgeving die het mogelijk maakt om mij in voornoemde gebieden te bewegen, het Leids Universitair Medisch Centrum dus, niet onbesproken laten. Het is mijn voornemen dat alles ook nog eens te plaatsen in het kader van verleden, heden en toekomst.

Epigenetica

Aan het begin van mijn openbare les, zal ik mij wagen aan een definitie van het begrip epigenetica. Letterlijk betekent epigenetica 'op' of 'aan' de genetische sequentie en behelst dus chemische of organische veranderingen aan het erfelijk materiaal. Hoewel er veel discussie is over een alles omvattende definitie komt tegenwoordig de definitie van Riggs, opgesteld in 1996, het meest in de buurt.¹ Zijn definitie luidt: *epigenetica is de studie van mitotisch en/of meiotisch overdraagbare veranderingen in een genfunctie die niet verklaard kunnen worden door veranderingen in het DNA zelf*. Hoewel de term epigenetisch als bijvoeglijk naamwoord al veel langer bekend was, werd het zelfstandig naamwoord *epigenetica* voor het eerst in 1942 gebruikt door Waddington om te refereren naar de

studie van de causale mechanismen waarmee de genen in het genoom de fenotypische, ofwel de uiterlijke, effecten teweegbrengen.² Eerder al, in 1939, had Waddington het epigenotype beschreven als "*the set of organizers and organizing relations to which a certain piece of tissue will be subject during development*."³ Epigenetica refereerde volgens Waddington dus naar wat wij tegenwoordig ontwikkelingsbiologie zouden noemen.

Onafhankelijk van Waddington gebruikte Nanney in 1958 eerst de term *paragenetic* en later *epigenetic* voor zijn epigenetische controle-sytemen, additionele mechanismen die bepalen welke specificaties tot expressie worden gebracht in een cel.⁴ Hij baseerde deze theorie op de observatie dat cellen met hetzelfde genotype, dus hetzelfde DNA, een verschillend uiterlijk kunnen hebben: de cellen in ons lichaam dragen hetzelfde erfelijk materiaal maar verschillen van uiterlijk van spiercel tot huidcel.

In de tijd daaropvolgend is de epigenetica een speelbal geweest van de genetici enerzijds, die geloofden in een centrale rol van het genetische materiaal dat zich in de kern bevindt in erfelijkheid, evolutie en ontwikkeling, en de biologen anderzijds, zoals Nanney, die het cytoplasma of andere extranucleaire factoren een belangrijke rol in erfelijkheid toebedeelden. Het was pas in de jaren '90 van de vorige eeuw dat de term epigenetica werd gebruikt om te refereren naar overdraagbare veranderingen die niet kunnen worden toegeschreven aan veranderingen in de DNA-sequentie zelf.

De 19^{de} eeuwse Franse wetenschapper Jean Baptiste Lamarck, was naast Charles Darwin één van de eerste grote evolutiebiologen. Anders dan Darwin, die dacht dat natuurlijke selectie de drijvende kracht was achter evolutionaire veranderingen,

veronderstelde Lamarck dat organismen hun eigenschappen die ze tijdens hun leven hadden verworven doorgaven aan hun nageslacht. Omgevingsfactoren zouden dus een essentiële rol spelen in de evolutionaire ontwikkeling van een soort. Een klassiek voorbeeld is de giraf die een steeds langere nek heeft gekregen omdat zijn voorouders hun nek steeds verder strekten om bij voedsel te komen. Hoewel zijn theorieën vanaf de 20^{ste} eeuw in diskrediet zijn geraakt mede doordat zijn naam onlosmakelijk verbonden is geraakt met de Stalinistische agronomist Trofim Lysenko die Sovjet-genetici dwong de ideeën van Lamarck over te nemen, heeft er de laatste jaren een opmerkelijke rehabilitatie van Lamarck plaatsgevonden. Met de ontdekking dat voeding ook via epigenetische mechanismen onze uiterlijke kenmerken, wellicht zelfs overdraagbaar, kan beïnvloeden, staan Lamarck's theorieën nu plotseling in een heel ander daglicht.

Wat zijn dan deze veranderingen die onder de term epigenetica worden geschaard? Die betreffen een bonte verzameling van modificaties aan het DNA en aan DNA-bindende eiwitten zoals methylatie, fosforylatie, acetylatie en ubiquitynatie en sumolyatie. Van al deze modificaties, is methylatie de enige die zowel direct aan het DNA, als aan DNA-bindende eiwitten gekoppeld kan worden. De overige modificaties zijn indirect via hun koppeling aan DNA-bindende eiwitten. Dit samenspel van epigenetische modificaties kan het genoom opener of compacter maken en daarbij genexpressie toestaan of verhinderen.

Het humane genoom bevat zo'n 25.000 genen die de blauwdruk zijn voor onze eiwitten. De eiwitten zijn de bouwstenen van ons lichaam. In elke cel is maar een deel van de genen actief, zij worden afgelezen en vertaald naar eiwitten.

In een huidcel zullen dus deels andere genen actief zijn dan in een spiercel. De epigenetische modificaties spelen een belangrijke rol in de activiteit van onze genen, zij zijn het regelmechanisme en bepalen of, en hoe hard, een gen wordt afgelezen. Terwijl het DNA dus de code van onze erfelijke eigenschappen bevat, bepalen epigenetische modificaties de toegang tot deze code.

Hoe uiten deze epigenetische fenomenen zich dan? Een van de meest intrigerende voorbeelden komt uit eigen land. In zijn herdenkingstoespraak op 4 mei jongstleden zei burgemeester Cohen: *“En wij realiseren ons, wat een overweldigende invloed oorlog heeft, niet alleen op de generatie die een oorlog heeft meegemaakt, maar ook op de volgende, en de daarop volgende.”*⁵ Hij doelde hier zonder twijfel op het oneindige leed dat velen meemaakten en nu nog steeds beleven. Maar de hongerwinter heeft ook mogelijk zijn epigenetische sporen achtergelaten in ons land. Baby's die in hun eerste of tweede trimester van de zwangerschap waren tijdens de hongerwinter van 1944 werden geboren met een gemiddeld lager geboortegewicht. Een laag geboortegewicht is sterk gecorreleerd met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten en andere chronische aandoeningen.

Dit zou eenvoudig te verklaren kunnen zijn door zogenaamde maternale effecten: de condities in de baarmoeder zullen tijdens de hongerwinter verre van ideaal zijn geweest. Echter, veel moeilijker valt te verklaren dat de kinderen van deze hongerwinterbaby's ook een verhoogde kans op hart- en vaatziekten hebben. Dit laatste kan eigenlijk alleen maar worden verklaard door epigenetische factoren. Tijdens de ontwikkeling van de hongerwinterbaby's is hun genoom door middel van epigenetische modificaties afgestemd op de mogelijk slechte leefomstandigheden na de geboorte. Het

genoom is daardoor niet afgeregeld op de overdaad die zij later aantreffen met als gevolg deze verhoogde kans op chronische aandoeningen. Deze epigenetische modificaties zijn vervolgens weer doorgegeven aan hun kinderen en dergelijke epigenetische programmeringen zouden dus nog generaties lang kunnen na-ijlen. Hoewel sluitend bewijs daarvoor nog niet geleverd is, is dit onderwerp van studie bij collegae Slagboom en Westendorp.

Recent bewijs dat voedingscondities via epigenetische mechanismen overdraagbare uiterlijke veranderingen kunnen teweegbrengen komt onder andere van onderzoek bij muizen. Eind van de vorige eeuw ontdekte Emma Whitelaw en collega's in Sydney dat de vachtkleur van een specifieke muizenstam onverwacht variabel was en voornamelijk afhing van de vachtkleur van de moeder.⁶ De vachtkleur van de vader daarentegen deed er niet zoveel toe. De oorzaak hiervan lag in een epigenetische modificatie in een stukje DNA dat de aansturing van het gen voor vachtkleur controleert. Deze epigenetische modificatie die kan variëren tussen de verschillende moeders werd samen met het DNA overgedragen op het nageslacht. Recentelijk toonde Waterland en collega's aan dat deze epigenetische modificatie in het nageslacht te beïnvloeden was met voedingscondities van de moeder tijdens de zwangerschap.⁷ Blijkbaar kunnen omgevingsfactoren het regelmechanisme van ons genoom dus overdraagbaar beïnvloeden. Hoewel Lamarck's beweegredenen misschien anders waren, komen deze observaties toch wel heel dicht in de buurt van zijn oorspronkelijke theorieën.

Naast omgevingsfactoren zoals voeding, kunnen ook defecten in genen aanleiding geven tot epigenetische veranderingen in ons genoom. Soms leiden deze veranderingen tot ziekte. Veel

aandacht is er bijvoorbeeld voor de rol van epigenetische veranderingen in het ontstaan van kanker en het verloop van het ziekteproces. Het ICF-syndroom is een van de weinige erfelijke aandoeningen die veroorzaakt worden door een defect in een gen dat een directe rol speelt in de epigenetische modellering van ons genoom. Er zijn maar zo'n 50 patiënten met deze zeldzame ziekte beschreven. Het ICF-syndroom is primair een immuundeficiëntie en wordt voornamelijk gekarakteriseerd door lage immunoglobuline-niveaus. Als gevolg hiervan lijden de patiënten aan terugkerende infecties in vooral de longen en de darmen waaraan zij vroegtijdig overlijden.

In ongeveer de helft van de patiënten wordt het ICF-syndroom veroorzaakt door mutaties in het DNA-methyltransferase-3B-gen. Dit gen codeert dus voor een DNA-methyltransferase, een enzym dat methylgroepen op het DNA zet. Er zijn meerdere van dit soort enzymen en deze specifieke methyltransferase wordt, naast zijn rol tijdens de ontwikkeling, voor een belangrijke mate gebruikt om nieuw gesynthetiseerd DNA tijdens de celdeling te voorzien van nieuwe methylgroepen. DNA bestaat uit twee complementaire strengen, vaak weergegeven als een ladder waarbij elke sport voor de helft bij de ene, en voor de helft bij de andere streng hoort. Tijdens de celdeling worden beide DNA-strengen gescheiden en gekopieerd. Er ontstaat dus een nieuw DNA-molecuul met de oude, deels gemethyleerde streng en een nieuwe, nog ongemethyleerde streng. Het is het DNA-methyltransferase-3B-enzym dat een belangrijke rol speelt bij het plaatsen van methylgroepen op de nieuwe DNA-streng. Dit aan de hand van het methyleringspatroon van de oude streng. Het is dus een kopieermachine.

Er zijn ook andere enzymen bij dit proces betrokken die deels de functie van het enzym dat defect is in het ICF-syndroom kunnen compenseren. Echter, niet volledig, want in het ICF-syndroom treffen we grote gebieden in het genoom aan die veel minder methylgroepen bevatten dan we normaal aantreffen. Samen met collegae Weemaes en Lankester richt ons onderzoek zich op een beter begrip van de klinische consequenties van deze ondergemethyleerde gebieden om zo deze patiënten in de toekomst een beter perspectief te bieden. Dit brengt mij bij ons onderzoek naar spierziekten. In twee volledig verschillende ziektebeelden, deze immuundeficiëntie en een chronisch progressieve spierdystrofie treffen we een epigenetische overeenkomst aan. Deze overeenkomst betreft de sterk verlaagde methylatie van een gerepeteerde DNA-structuur op chromosoom 4. Waarom dit epigenetisch fenomeen in de ene persoon een spierziekte veroorzaakt, en in de andere niet, is onderwerp van studie.

Spierziekten

De spier vormt het bewegingsapparaat van ons lichaam. In Nederland lijden zo'n 200.000 mensen aan chronische spierverswakking. Een deel daarvan wordt veroorzaakt door een breed scala aan gendefecten. Een van de meest voorkomende vormen van erfelijke spierdystrofie is Facioscapulohumerale spierdystrofie, ofwel FSHD. FSHD wordt gekenmerkt door een chronische verzwakking van de aangezichts-, nek- en schoudergordelspiers en wordt veroorzaakt door een complexe genetische verandering. Op het uiteinde van chromosoom 4 bevindt zich een grote gerepeteerde DNA-structuur die kan variëren van 10-100 gerepeteerde eenheden. Patiënten met FSHD hebben op een van hun twee chromosomen 4 een deel van deze gerepeteerde eenheden verloren waardoor er slechts 1-10 eenheden overblijven.

Toen ik hier in 1997 als postdoctoraal onderzoeker een positie bij collega Frants aanvaarde om verder onderzoek te doen naar de spierziekte FSHD, was dit niet de eerste keer dat ik daarmee in aanraking kwam. Al eerder, eind 1991, had ik mij verwonderd over deze uitermate intrigerende ziekte, hoewel ik destijds, net afgestudeerd, van mening was dat de tijd nog niet rijp was om een dergelijk complexe uitdaging te aanvaarden. Ik gaf de voorkeur aan een studie naar een erfelijke aandoening met een ogenschijnlijk minder complexe genetische achtergrond. Dat ik daarbij toch direct betrokken raakte bij epigenetische fenomenen, de lange-afstandsregulatie van een gen dat betrokken is bij een specifieke vorm van doofheid kon ik niet vermoeden: het heeft mij wel gevormd en mijn fascinatie voor de epigenetica aangewakkerd. Het was dus ook een logisch besluit voor mij om na deze degelijke opleiding en eerste aanraking met de epigenetica, een uitdaging te zoeken binnen de humane epigenetica.

Wat bewoog mij in 1997 om mij te storten op het FSHD-onderzoek? Had ik dan in 1997 zoveel meer realiteitszin dan daarvoor? Was de tijd wel rijp? Nu, iets meer dan 10 jaar later kijk ik daar met gemengde gevoelens op terug. Wat heeft een decennium FSHD-onderzoek opgeleverd? In termen van publicaties geen slechte opbrengst: sinds 1997 zijn er een kleine 300 artikelen over FSHD in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften verschenen met een duidelijke toename in de laatste vijf jaren. Daarvan is een niet onaanzienlijk aandeel, namelijk 15%, eigen productie of directe betrokkenheid bij het gepubliceerde onderzoek. En vrijwel altijd beschrijven deze artikelen nieuwe bevindingen en nieuwe inzichten. Maar, is dit ook een goede graadmeter? Hebben wij meer mechanistisch inzicht gekregen in deze spierziekte? Zijn de patiënten er beter van geworden of hebben zij een beter perspectief? Ja en nee.

Ja, omdat er in de afgelopen 10 jaren een enorme vooruitgang is gemaakt in ons mechanistisch inzicht in deze spierziekte. Men moet hierbij bedenken dat, om collega Padberg te citeren, *‘de voortgang in het FSHD-onderzoek zo snel gaat als de wetenschap zich aan het front beweegt’*. Ten eerste hebben de afgelopen jaren een uitermate betrouwbare DNA-diagnostiek opgeleverd. Misschien niet zo uitdagend voor menig wetenschapper, maar gezien de complexiteit van het genetische defect in FSHD, de verkorting van de gerepeteerde DNA-structuur op chromosoom 4, toch een prestatie van formaat. Temeer gezien het feit dat er zich vele zeer gelijkende repeatstructuren in het humane genoom bevinden.

Een belangrijke voorwaarde was in Nederland geschapen om de DNA-diagnostiek tot in de puntjes te verfijnen. Er was al jarenlang een zeer nauwe samenwerking tussen het genetisch onderzoek (collega Frants), de diagnostiek (collega Bakker), en de kliniek (collega Padberg). Hierdoor was het mogelijk het DNA van klinisch goed gekarakteriseerde patiënten tot in detail te bestuderen, de juiste DNA-diagnose te stellen, en de protocollen hiervoor in de afdeling Diagnostiek te implementeren. Ik noem één voorbeeld. Jarenlang was het onduidelijk waarom we in een beperkt aantal patiënten met een klassieke FSHD-presentatie geen verkorting van de repeatstructuur konden waarnemen. Totdat we ons realiseerden dat onze DNA-diagnostiek tekortschoot. Deze patiënten hadden niet alleen een verkorting van de repeat die zo karakteristiek is voor FSHD. Zij misten daarbij ook nog een stuk DNA dat voorafgaat aan de repeat. Voor de DNA-diagnostiek is de aanwezigheid van dit gebied voorafgaande aan de repeat essentieel. Nu we deze variant kennen, en wereldwijd deze variant ook wordt herkend, schatten we de prevalentie op zo’n 1-2% in de FSHD-populatie. Misschien

gezien de omvang van het FSHD-enigma een minimale vooruitgang, maar op individueel niveau, namelijk voor de patiënten die het betreft, een groot verschil.

Ook mechanistisch hebben we grote vorderingen gemaakt, tenminste gezien door de bril van de wetenschapper. We realiseren ons dat het genetische mechanisme achter FSHD een epigenetisch karakter heeft. Een ongelooflijk complex samenspel tussen DNA, eiwitten, en hun modificaties op het uiteinde van chromosoom 4 maakt de spier ziek. Een belangrijke stap voorwaarts was onze observatie dat het FSHD-chromosoom minder gemethyleerd is op de repeat dan controle-chromosomen, een duidelijke eerste indicatie voor een epigenetisch ziekteproces. Hoe precies deze primaire verandering op chromosoom 4 uiteindelijk de spier ziek maakt is echter nog grotendeels onduidelijk. Temeer omdat, zoals ik zojuist heb aangegeven, ook in ICF-syndroom deze repeatstructuur een lage methylatie kent zonder dat dit leidt tot een chronische spierziekte.

Tevens hebben we meer inzicht gekregen in het klinisch beeld van deze ziekte. We realiseren ons nog meer dan voorheen de impact die deze ziekte heeft op het dagelijks leven van patiënten met FSHD: spierzwakte, pijn en vermoeidheid zijn onderdeel van de dagelijkse routine.

Echter, de hoop op een behandeling voor FSHD is nog ver weg. Geen van de nieuwe ontwikkelingen geeft uitzicht op therapie op korte termijn. Toch is er geen andere weg dan de moeizame en lange weg van wetenschappelijk onderzoek naar het pathogene mechanisme achter deze spierziekte. We zullen eerst meer mechanistisch inzicht moeten krijgen alvorens we nieuwe therapeutische trials ondernemen. Geen van de trials die tot nu

toe zijn uitgevoerd in FSHD, vaak gebaseerd op vermindering van ontstekingsreacties, vergroting van de spiermassa of anderszins, is effectief gebleken. Ook onze eerste, weliswaar bescheiden, ‘evidence-based’ klinische trial gebaseerd op remethylatie van de repeatstructuur door middel van het voedingssupplement foliumzuur was een teleurstelling. Daarom zullen we, nog meer dan voorheen, via een multidisciplinaire aanpak, het FSHD-onderzoek moeten voortzetten met het oogmerk de kwaliteit van leven voor patiënten met FSHD te verbeteren.

Nog meer beweging

Er zijn twee andere spierziekten die mijn speciale aandacht hebben. Beide verdienen mijn aandacht omdat ik ze beschouw als modelsystemen die ons kunnen helpen om een beter beeld te krijgen van de overeenkomsten en de verschillen tussen de verschillende spieraandoeningen. Vaak zijn deze ziekten als entiteit zo zeldzaam dat ze individueel voor de farmaceutische industrie als oninteressant worden ervaren. Echter, overeenkomstige ziekteprocessen in meerdere ziekten als groep zouden de aantallen zodanig kunnen vergroten dat zij commercieel wel interessant worden voor de ontwikkeling van medicatie. De eerste spierziekte betreft een vorm van bekkengordel-spierdystrofie veroorzaakt door een defect in het dysferline-eiwit. De tweede betreft oculopharyngeale spierdystrofie, waarover later meer.

De spier wordt continu blootgesteld aan krachten van buitenaf. Dit leidt tot spierschade, de spier raakt als het ware lek. Als reactie hierop moet de spier in staat zijn de lekkage zo snel mogelijk te dichten. Is er een defect in dit evenwicht tussen spierschade en herstel, dan ontstaat er spierdystrofie. Bij de erfelijke spierdystrofieën worden drie belangrijke ziekte-

mechanismen onderscheiden. De eerste betreft een verhoogde instabiliteit of fragiliteit van de spiermembraan. Duchenne-spierdystrofie is een goed voorbeeld van deze groep spierdystrofieën. Als gevolg van een defect of afwezig dystrofine-eiwit is de spier niet goed in staat de krachten op te vangen en raakt het spiermembraan beschadigd.

Het tweede mechanisme is minder goed gedefinieerd en wordt veroorzaakt door defecten in het spierspecifieke enzym calpaine 3. Dit eiwit is betrokken bij de afbraak van andere spiereiwitten en lijkt een belangrijke rol te spelen in het spiermetabolisme. Het is daarbij waarschijnlijk van groot belang voor de spiervorming en de heropbouw van de spier na spierschade.

Het laatste mechanisme betreft defecten in het spierschade-herstel-mechanisme. Waar membraanschade optreedt, moet hersteld worden. Dysferline is daarbij onderdeel van de biologische reparatieset. Het lijkt een essentiële rol te spelen in dit proces van het dichten van het spiermembraan, maar hoe dit proces precies in zijn werk gaat is maar zeer beperkt in kaart gebracht. Echter fundamentele kennis van het herstelmechanisme van de spier is essentieel voor alle spierdystrofieën. Het is niet onaannemelijk dat toekomstige therapieën, zoals de door collega Van Ommen mede-ontwikkelde antisense-exon-skipping-therapie bij Duchenne-spierdystrofie, vergezeld zullen moeten gaan van additionele strategieën om de spiermassa te vergroten en spierschade zo efficiënt mogelijk te herstellen. Ons onderzoek richt zich dus op een beter begrip van de functie van het dysferline-eiwit om zodoende het proces van spiermembraanherstel in de toekomst beter te kunnen beïnvloeden. Dit onderzoek is een relatief nieuwe loot aan onze onderzoekstak naar spierdystrofieën die

voortvloeit uit de implementatie van een nieuw soort antilichaamfragmenten in onze afdeling, waarover later meer.

Eiwitaggregatie-ziekten

Voorts wil ik enkele minuten wijden aan een derde vorm van spierdystrofie waarvoor ik veel belangstelling heb. De beweegreden om specifiek deze ziekte te bestuderen is wederom dat het als een voorbeeld kan dienen voor een grote groep van aandoeningen die, in dit geval, alle gekarakteriseerd worden door de ophoping van niet-functionele eiwitproducten in of buiten de cel. Deze uitermate zeldzame spierdystrofie genaamd oculopharyngeale spierdystrofie, ofwel OPMD, zal op zichzelf nooit de interesse van de farmaceutische industrie wekken. Het moleculaire ziektemechanisme dat plaatsvindt in de spier van OPMD-patiënten vertoont echter grote overeenkomsten met dat van een belangrijke groep van neurodegeneratieve eiwitaggregatieziekten zoals de ziekte van Huntington. En eiwitaggregatieziekten als groep zijn wel interessant voor de farmaceutische industrie.

OPMD wordt veroorzaakt door een korte expansie van een homogene aminozuur-repeat in het PABPN₁-eiwit. Grofweg worden eiwitten opgebouwd uit een 20-tal verschillende bouwstenen, die als een kralenketting in voor elk eiwit zijn eigen, specifieke volgorde aan elkaar worden geknoopt. Het begin van het PABPN₁-eiwit bevat een reeks van 10 dezelfde bouwstenen en in OPMD is deze reeks verlengd met 2 tot 7 identieke bouwstenen. Als gevolg van deze expansie aggregaat het eiwit in de kernen van de spiervezels. Hoe dit aggregatieproces leidt tot een spierdystrofie is nog onduidelijk en waarom alleen spiervezels dit fenomeen vertonen, terwijl het eiwit een essentiële functie vervult in elke cel, is tevens onbekend.

Wel is bekend dat het voorkomen of verminderen van aggregaten in celmodellen voor OPMD leidt tot verminderde toxiciteit en celdood, terwijl in een muismodel voor OPMD het verminderen van aggregatievorming leidt tot een vertraging in de spierdystrofie. Dit zou dus pleiten voor een anti-aggregatietherapie in OPMD. Ik beweeg me hier echter een beetje op glad ijs. Er bestaat op dit moment nog steeds geen consensus over de rol van aggregaten in eiwitaggregatieziekten. Vervullen zij een actieve rol in het ziekteproces, of zijn zij meer een inert eindproduct in de cel zonder noemenswaardige bijwerkingen? Samen met collega Van Engelen proberen wij dit ziekteproces beter te begrijpen en oplossingen te bedenken voor de patiënt.

U zult zich wellicht afvragen wat mij beweegt als hoogleraar Medische Epigenetica, om mij bezig te houden met eiwitaggregatie-ziekten. Er zit echter een epigenetisch addertje onder het gras. Hoewel velen het erover eens zijn dat het aggregatieproces een belangrijke rol speelt in deze groep van aandoeningen, is inmiddels duidelijk geworden dat de genetische mutatie, een expansie van grote aantallen stukjes DNA die uit drie bouwstenen bestaan, een belangrijke invloed kan hebben op de epigenetische regulatie van het betreffende, en nabijgelegen genen. Veelal betreft het hier dan enorme expansies van deze zogenaamde tripletten; van enkele, of enkele tientallen, tot vele honderden of zelfs duizenden gerepeteerde stukjes DNA. De vraag is dus of een kleine expansie, zoals we die waarnemen in OPMD ook een dergelijk epigenetisch effect teweeg kan brengen. Dat is zeker maar zeer de vraag, maar wij en andere groepen hebben wel een verschil waargenomen in het expressieniveau tussen het normale en mutante PABPN₁-gen in OPMD-patiënten. Of dit een verschil in stabiliteit van het RNA - een DNA-achtige tussenvorm die

gekopieerd wordt van het DNA om vervolgens afgelezen te worden tot een eiwit - of een verschil in genregulatie betreft zal dus verder moeten worden uitgezocht. Gezien de genetische karakteristieken van het PABPN1-locus zou een epigenetische verklaring voor deze observatie mij niet verbazen.

Lama's

De spierdystrofie OPMD brengt mij tot een gekke wending in mijn onderzoek. Wat beweegt een lama om mijn nieuwsgierigheid op te wekken en aandacht aan dat dier te schenken? Ja, u hoort het goed, lama's, familie der Camelidae, deze viervoeters uit Zuid-Amerika die op hun eigen, excentrieke wijze hun ongenoegen kenbaar kunnen maken. Het is een toevallige loop van omstandigheden voortgekomen uit mijn onderzoek naar FSHD.

In 1997 is in Nederland de Stichting FSHD opgericht die zich ten doel stelt fondsen te werven voor het stimuleren, faciliteren en financieren van goed wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken van FSHD, om zo genezingswijzen en oplossingen voor patiënten te ontwikkelen. Een soortgelijke stichting, the FSH-Society, was al eerder opgericht in de Verenigde Staten en de invloed van deze relatief bescheiden organisaties mag niet onderschat worden. Al jaren faciliteren zij systematisch nieuwe, veelbelovende onderzoekslijnen met als doel kritische massa te creëren voor het FSHD-onderzoek. Hun kleine en slagvaardige organisatiestructuur geeft hen een belangrijke aanvullende rol naast de gevestigde grote wetenschappelijke financieringsinstituten zoals NWO, de collectebusfondsen en de Europese Unie. Daarnaast vervullen zij een belangrijke rol in het creëren van bekendheid van de ziekte bij wetenschappers, klinici, politici en vele andere maatschappelijke organisaties.

Het was door de Stichting FSHD dat mijn aandacht werd gevestigd op een unieke eigenschap van de lama's. Naast hun conventionele antilichaamrepertoire dragen alle kameelachtigen nog een extra klasse van antilichamen, de zogenaamde zware-ketenantilichamen. Deze antilichamen zijn bij toeval in Leuven door de groep van Hamers-Castermans ontdekt doordat studenten tijdens hun practicum geen antilichamen meer mochten isoleren uit menselijk bloed en in de vriezer alleen nog een zak kamelenbloed te vinden was. Het unieke aan dit repertoire betreft de afwezigheid van de lichte ketens. Normaal zijn antilichamen samengesteld uit een combinatie van twee zware en twee lichte ketens. De combinatie van zware en lichte ketens is voor elk antilichaam uniek en essentieel voor een goede binding aan het antigen waartegen het is gericht. Zware-ketenantilichamen zoals die gevonden worden in kameelachtigen hebben de unieke eigenschap dat alle elementen die nodig zijn voor een goede binding aan het antigen verpakt zitten in één enkele keten, de zware keten.

In de zogenaamde phage-displaytechnologie wordt het immunrepertoire van een dier of mens geproduceerd door bacteriën en fagen. Fagen zijn een soort virussen voor de bacteriën. In principe is de phage-displaytechnologie daardoor een zeer effectieve en relatief goedkope manier om aan een onuitputtelijke bron van grote aantallen antilichamen te komen. Een van de basale problemen echter bij deze technologie is het verkrijgen van de juiste combinatie van zware keten- en lichte-ketendomeinen die tezamen in een conventioneel antilichaam de bindingseigenschappen van het antilichaam bepalen. Omdat deze beide domeinen gecodeerd worden door verschillende genen worden daarom in de phage-displaytechnologie willekeurig zware-ketenfragmenten

met lichte-ketenfragmenten gecombineerd in de hoop de juiste combinatie te krijgen. De meeste combinaties zullen dus niet functioneel zijn.

Echter, met het zware-ketenrepertoire zoals we dat in de lama's aantreffen, waarbij elke zware keten een volwaardig antilichaamfragment bevat, is deze combinatie niet meer nodig. Als gevolg hiervan zal elke faag een volwaardig antilichaamfragment presenteren dat, naar nu blijkt, vaak ook voordelige eigenschappen voor biomedisch onderzoek bevat. Deze antilichaamfragmenten zijn over het algemeen klein, zeer stabiel en goed oplosbaar, en hebben een hoge affiniteit voor hun antigenen.

12

Een van de meest spannende toepassingen die wij samen met collega Verrips in Utrecht hebben ontwikkeld betreft de intracellulaire expressie van deze antilichaamfragmenten: de cel produceert hierdoor een antilichaamfragment tegen zijn eigen eiwitten. In het eiwitaggregatie-onderzoek hebben we kunnen aantonen dat zo'n intracellulair geproduceerd antilichaamfragment gericht tegen het eiwitaggregaat in OPMD dit aggregatieproces kan vertragen. De cel produceert dus zijn eigen medicijn. Nu proberen wij deze bevindingen te vertalen in diermodellen voor OPMD en naar andere, meer frequente vormen van eiwitaggregatie-ziekten. Zo proberen wij antilichaamfragmenten te ontwikkelen voor de vroegdiagnostiek en behandeling van de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Huntington.

De Universiteit, het LUMC

Naast deze inhoudelijke aspecten, wil ik ook even stilstaan bij de organisatie. Al enige jaren ervaar ik de organisatorische aspecten van ons werk als waarnemend lid van het

Divisiebestuur van Divisie 5, de onderzoeksddivisie binnen ons Medisch Centrum. Na aanvankelijke aarzelingen -*zou een dergelijk beslag niet ten koste gaan van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek?*- ben ik toch ingegaan op de uitnodiging om daarin zitting te nemen. Wat bewoog en beweegt mij om naast mijn wetenschappelijke ambities mij ook op het organisatorische vlak te begeven? Naar mijn mening zal in de nabije toekomst organisatie en wetenschappelijk onderzoek steeds verder verweven worden. Het is een misvatting te veronderstellen dat de bestuurlijke elementen van de Divisie weinig of geen verband houden met wetenschappelijk onderzoek.

Al jaren investeert de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum gericht in nieuwe technologieën en nieuwe richtingen van onderzoek. Dit door middelen ter beschikking te stellen via jaarlijkse investeringsrondes, via de zogenaamde scheve verdeling en via de vrije beleidsruimte. Deze gerichte investeringen, in nauw overleg vastgesteld met het divisiebestuur en andere bestuurs- en overlegorganen, hebben een grote bijdrage geleverd aan de state-of-the-art technologieplatformen op het gebied van genomics, proteomics, transgenese, imaging en bioinformatica. De beschikbaarheid van deze hoogwaardige technologieën voor alle onderzoekers binnen, en vaak ook buiten het LUMC heeft een uitzonderlijke waarde en creëert hoge verwachtingen. Het is aan ons, wetenschappers, efficiënt en vooruitstrevend gebruik te maken van deze faciliteiten.

De toekomst

Wat zal mij in de toekomst doen blijven bewegen? Het bijvoeglijk naamwoord Medische aan mijn leerstoel Medische Epigenetica zit er met een duidelijk doel. Ik zal mij in de

toekomst blijven bezighouden met de rol van de epigenetica in ziekte en gezondheid. Vooral in de oncogenetica is gebleken dat epigenetische modificaties zeer frequent bijdragen aan het ontstaan van kanker, en dit verder extrapolierend, is het de verwachting dat zij ook een grote rol zullen spelen in multifactoriële, somatische en verworven aandoeningen.

Er tekent zich dus een belangrijk onderzoeksgebied af van de Medische Epigenetica, dat deel van het vakgebied dat de rol van epigenetica in humane ziektebeelden onderzoekt. Het post-genoomtijdperk kenschetst zich in toenemende mate door functioneel onderzoek naar de genproducten en zijn afgeleiden in relatie tot ziekte. Daarnaast heeft het genoom-project een enorme stroom informatie op gang gebracht met betrekking tot de epigenetische regulatie van deze genproducten en het besef doen groeien van het belang van lange-afstandscontrole elementen in met name weefsel-specifieke expressiepatronen. Het is derhalve aannemelijk dat epigenetica een belangrijke rol speelt in multifactoriële, somatische en verworven aandoeningen en dat deze ziektebeelden ten dele beschouwd dienen te worden als late-onsetresultanten van epigenetische aanlegstoornissen en ten dele als somatische epigenetische mutaties. Verschillende afdelingen binnen het LUMC hebben het voornemen in de nabije toekomst hun onderzoek bij te sturen in de richting van de epigenetica of hebben deze nieuwe onderzoeksrichtingen al geïnitieerd.

De nieuwe leerstoel Medische Epigenetica zal een zeer sterk multidisciplinair en translationeel karakter hebben en nieuwe en bestaande intra- en interdivisie dwarsverbanden stimuleren, ontwikkelen en onderhouden. Zo zijn reeds nauwe samenwerkingen gaande met de afdelingen Moleculaire Cel Biologie inzake kern-organisatie, Toxicogenetica inzake

recombinatie en DNA-herstel en Parasitologie inzake eiwitinteractie-studies. Tevens zijn er recente initiatieven in de richting van populatiegebaseerd epigenetisch onderzoek in samenwerking met de afdelingen Medische Epidemiologie, en Hartziekten. Van recente aard zijn ook de ontwikkelingen met betrekking tot genoomwijde DNA-methylatie analyses met behulp van DNA-arrays en de rol van voedingscomponenten tijdens de zwangerschap en later.

De onderzoekslijn Medische Epigenetica beoogt fundamenteel moleculair biologisch onderzoek te vertalen naar medische relevantie. Aan de fundamentele kant van het spectrum zal in LUMC-brede samenwerking de rol van verschillende epigenetische modificaties op cellulair niveau worden bestudeerd waarbij een prominente rol wordt toegedacht aan bio-imaging en interactie-technologieën. Aan de medische kant van het spectrum zal er vooral aandacht zijn voor de identificatie van oorzakelijke epigenetische veranderingen in monogene, multifactoriële, somatische en verworven ziektebeelden. Dit met behulp van de laatste technologische ontwikkelingen zoals epigenetische SNP-typingen, chromatin conformation capture, de ontwikkeling van antilichaam-arrays voor chromatine-eiwitten, en intracellulaire lama-afgeleide antilichaamfragmenten voor levende cel-analyse van epigenetische fenomenen. Tenslotte is het mijn voornemen de medische epigenetica ook stevig te verankeren in het curriculum van de studierichtingen Biomedische Wetenschappen en Geneeskunde. Op dit moment komen medisch-epigenetische aspecten slechts fragmentarisch aan de orde en, gezien de nieuwe inzichten in de rol van de epigenetica in voornoemde ziektebeelden, lijkt een meer structurele invulling van dit vakgebied in het onderwijs op zijn plaats.

Dankwoord

Tenslotte een woord van dank. Ik wil U, mijnheer de Rector Magnificus, het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum bedanken voor het vertrouwen dat zij in mij stellen.

Als eerste wil ik mijn mentor bedanken. Hooggeleerde Frants, beste Rune, toen ik bij je kwam werken waren we al geen onbekenden voor elkaar. Het is nauwelijks in woorden uit te drukken welke belangrijke rol je hebt gehad, en nog steeds hebt, in mijn wetenschappelijke ontwikkeling. Vrijwel onopgemerkt en op bescheiden wijze heb je me de afgelopen 10 jaar gevormd tot wat ik nu ben. De tandpasta is uit de tube. Ik hoop nog vele jaren met jou te mogen samenwerken.

Ook het afdelingshoofd van Humane Genetica wil ik bedanken voor zijn sturing op de achtergrond. Hooggeleerde Van Ommen, beste Gert Jan, je hebt een bijzonder scherpe geest en bent behept met een duidelijke visie, je bent de drijvende kracht achter het succes van de afdeling Humane Genetica.

Tevens een woord van dank aan mijn opleiders, Christa Heijting, Ruud Schutgens, Eric Milner, Ko Willems van Dijk, Hilger Ropers en Frans Cremers. Zij hebben mij de eerste stappen laten zetten in mijn wetenschappelijke carrière. Jarenlang trek ik nu gezamenlijk op met Ko Willems van Dijk en Arn van den Maagdenburg in de Groep Frants. Rune Frants had al in een vroeg stadium onze complementaire eigenschappen in de gaten wat ongetwijfeld een grote bijdrage heeft geleverd aan het succes van deze onderzoeksgroep. Ik hoop deze solide basis in de toekomst te kunnen voortzetten.

Ons onderzoek is tegenwoordig multidisciplinair, alleen door

het samenbrengen van verschillende expertises kunnen we significante voortgang boeken. De lange en nauwe samenwerking met George Padberg en Baziël van Engelen in Nijmegen, ondersteund door Barbara van der Sluijs, Mariëlle Wohlgemuth en tot recentelijk Elly van der Kooi, is daarvan een mooi voorbeeld. Zonder hen hadden we de afgelopen decennia niet zo'n prominente rol kunnen spelen in het spieronderzoek. Ook de nauwe en vruchtbare samenwerking met Theo Verrips in Utrecht en de meer recente samenwerkingen in Nijmegen met Corrie Weemaes, Nicol Voermans en Maria Hopman zijn een goed voorbeeld van multidisciplinair onderzoek. Dat geldt tevens voor de vele samenwerkingen binnen het LUMC en de universiteit met Bert Bakker, Martijn Breuning, Johan den Dunnen, Arjen Lankester, Ieke Ginjaar, Marc van Buchem, Leon Mullenders, Sjoerd van Duinen, Marjon Maat-Kievit, Roeland Dirks, Peter de Knijff en Bert de Boer.

Ik dank ook mijn medebestuurders van Divisie 5: Andre Deelder, Hans Tanke, Peter Rotmans en Els Janssen, met wie het niet alleen goed besturen is, maar die ook nog steeds tijd weten te vinden om spannend en uitdagend onderzoek te doen. Het zou een lange lijst van namen worden om alle medewerkers en oudmedewerkers te noemen, maar zonder hen beweegt er niets. Dus toch, in sneltreinvaart en willekeurige volgorde: Kim, Anita, Richard, Yvonne, Jessica, André, Patrick, Ellen, Karlien, Rinse, Marjolein, Antoine, Ntambua, Alexandra, Antoinetta, Corrie, Paula, Sabine, Tsion, Silvana, Petra, Tonnie, Andreas, Peter, Huang, en alle andere collegae van groep Frants en de afdelingen Humane en Klinische Genetica die niet met name genoemd worden. Het is een voorrecht om met zo'n getalenteerde en gedreven groep wetenschappers te mogen werken.

Last but not least, een woord van dank aan mijn familie. De onvoorwaardelijke steun die ik altijd van mijn ouders heb gehad is van onschatbare waarde. Het is van bijzondere betekenis dat zij er vandaag beiden bij kunnen zijn. Tenslotte mijn vrouw, Pauline, woorden doen geen recht aan jouw rol in mijn leven. Moeder van drie prachtige kinderen, Tijn, Linde en Fere. Zonder jullie is mijn leven onbewogen. Vanuit deze bevoorrechte positie spreek ik nu de traditionele laatste drie woorden van mijn lezing uit:

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Riggs AD, Martienssen RA, Russo VEA. (1996) Introduction. In: Epigenetic mechanisms of gene regulation. Ed. Russo VEA et al., p.1. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY.
- 2 Waddington CH. Endeavour 1942;1:18
- 3 Waddington CH.(1939) An introduction to modern genetics. Macmillan, NY
- 4 Nanney DL. Epigenetic control systems. Proc Natl Acad Sci 1958;44:712
- 5 <http://www.amsterdam.nl/gemeente/documenten/toespraken/cohen/inhoud/2007/herdenkingstoespraak?ActItmIdt=44760>
- 6 Morgan HD, Sutherland HGE, Marin DIK, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. Nat Genet 1999;23:314
- 7 Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol Cel Biol 2003;23:5293

In deze reeks verschijnen teksten van oraties en afscheidscolleges.

Meer informatie over Leidse hoogleraren:
Leidsewetenschappers.Leidenuniv.nl

PROF. DR. IR. SILVÈRE VAN DER MAAREL (1967)



- 1991 Doctoraalexamen Moleculaire Wetenschappen ,
Landbouw Universiteit Wageningen
- 1991-1995 Promotieonderzoek, afgerond met het
proefschrift “Cloning of a gene for X-linked
deafness (DFN3) and cloning of a candidate gene
for X-linked mental retardation ”
- 1996-1997 Postdoctoral fellow, Max Planck Institute for
Molecular Biology, Berlijn
- 1997-2000 Postdoctoral fellow, Afdeling Humane Genetica,
Leids Universitair Medisch Centrum
- 2000-2006 Universitair docent, respectievelijk hoofddocent,
Afdeling Humane Genetica, Leids Universitair
Medisch Centrum
- 2006-heden Hoogleraar Medische Epigenetica, Afdeling
Humane Genetica, Leids Universitair Medisch
Centrum

“Al vroeg in mijn loopbaan werd ik getroffen door de besturingsmechanismen van ons genoom: zowel ziekte veroorzakende genomische veranderingen op grote afstand van ziektegenen als ook epigenetische veranderingen aan ons DNA. Blijkbaar zit ons genoom veel complexer in elkaar dan we soms denken. Hoe wordt de expressie van genen aangestuurd? Welke regelmechanismen zijn er? Hoe is ons genoom gestructureerd en wat is de rol van gerepeteerd DNA? Aan de hand van een van de meest fascinerende spierziekten, facioscapulohumerale spierdystrofie, proberen we inzicht te krijgen in de vele epigenetische facetten van ons genoom. Een tweede fascinatie betreft eiwitaggregatieziekten. Vele neurodegeneratieve ziekten worden gekenmerkt door de aggregatie van eiwitten. Hoe komt het dat sommige eiwitten aggregeren? Wat is de rol van deze aggregaten en wat zijn de ziektemechanismen achter eiwitaggregatie? Met behulp van de unieke bron van ‘single-domain’ antilichaamfragmenten proberen we eiwitaggregatieziekten beter te kunnen diagnosticeren, begrijpen en behandelen.”



Universiteit Leiden