



Universiteit
Leiden
The Netherlands

De kwetsbare code: over obstakels op het genetische spoor

Luijsterburg, S.M.

Citation

Luijsterburg, S. M. (2026). *De kwetsbare code: over obstakels op het genetische spoor*. Leiden.
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4307045>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4307045>

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

De kwetsbare code: over obstakels op het genetische spoor

Rede uitgesproken door
Prof. dr. Martijn Luijsterburg



Universiteit
Leiden

De kwetsbare code: over obstakels op het genetische spoor

Rede uitgesproken door
Prof. dr. Martijn Luijsterburg

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Transcriptie en DNA-herstel
aan de Universiteit Leiden
op maandag 6 juli 2026



Universiteit
Leiden

Introductie

Mevrouw de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.

Toen ik een jaar of 10 was, ging ik na school regelmatig bij een vriendje thuis spelen. En zoals altijd stelde ik daar eindeloos veel vragen, precies zoals ik thuis ook deed. Ik was een nieuwsgierige jongen en thuis kreeg ik overal geduldig antwoord op.

Maar de moeder van mijn vriendje dacht daar iets anders over. Op een dag kwam ze verhaal halen bij mijn moeder: “Waarom stelt hij toch zoveel vragen? Word je daar niet helemaal gek van?” Mijn moeder antwoordde hierop: “Oh Martijn, die wordt later professor.” Nu begrijpt u hopelijk waarom we hier vandaag bijeen zijn. Ik had namelijk iets waar te maken!

De komende 45 minuten neem ik u graag mee naar de minuscule wereld die zich in onze cellen bevindt: die van de moleculaire biologie. Ik vertel u over de spoorbaan van ons DNA en wat er gebeurt als de trein die daarop rijdt obstakels tegenkomt.

In tegenstelling tot uw telefoon, die elke paar jaar vervangen moet worden, gaat ons DNA een leven lang mee. Tijdens dit leven zijn beschadigingen onvermijdelijk en kunnen zij leiden tot ziekten zoals kanker, veroudering en neurodegeneratie. Door voortdurend onderhoud te plegen,

kunnen de schadelijke gevolgen lange tijd worden beperkt. In onze vergrijzende samenleving zullen ziekten als kanker en neurologische achteruitgang steeds vaker voorkomen. Het is daarom van groot belang om de oorzaken hiervan beter te begrijpen en in kaart te brengen.

Ik zal u laten zien hoe fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, zoals uitgevoerd in mijn onderzoeksgroep, bijdraagt aan dit begrip en uiteindelijk ook aan de bestrijding van deze ziekten.

Sinds de oprichting van mijn onderzoeksgroep, tien jaar geleden, richten wij ons op de vraag hoe onze genetische spoorbaan wordt onderhouden terwijl er treinen overheen rijden. Ik zal u op conceptueel eenvoudige wijze vertellen wat wij hebben gevonden, hoe dat onze kennis heeft vergroot en wat dit betekent voor het begrijpen en op termijn behandelen van zeldzame aangeboren ziekten.

Daarnaast zal ik ingaan op de nadelen van de huidige manier van publiceren. De kosten voor het delen van wetenschappelijk onderzoek lopen sterk op, terwijl uitgevers daar aanzienlijk aan verdienen. Tegelijkertijd willen we toponderzoek blijven stimuleren, en daarbij horen ook publicaties in toptijdschriften zoals *Nature*, *Cell* en *Science*.

Tot slot zal ik ervoor pleiten dat wij als wetenschappers vaker de Bühne op moeten om het

brede publiek voor te lichten, nieuwe inzichten te duiden én misinformatie tegen te gaan.

Laten we beginnen.

Cellen

Het menselijk lichaam bevat naar schatting 30 biljoen cellen. Dat is 30 met 12 nullen. Oftewel vierduizend keer de volledige wereldbevolking. Deze enorme hoeveelheid cellen bevindt zich in ieder van ons.

Een cel is ongeveer twee honderdste millimeter groot en daardoor met het blote oog onzichtbaar. Stel dat we een mens uitvergroten tot de grootte van de Eiffeltoren. Dan wordt één enkele cel vier millimeter groot. Dat is ongeveer zo groot als een speldenkop. Pas op die schaal kunt u zich misschien voorstellen hoe ongelooflijk klein een cel in werkelijkheid is.

Ik nodig u allen uit om plaats te nemen in een gele onderzeeër die we vervolgens 10 miljard keer verkleinen, zodat we gemakkelijk in het binnenste van een cel passen en ons op moleculaire schaal bevinden. Wat zouden we daar dan zien?

DNA

Elke cel in ons lichaam bevat DNA, opgerold in een lange, dunne streng. Hoewel die streng onvoorstelbaar klein is, bevat deze alle informatie die nodig is om u te maken. Iedere cel bevat ongeveer 2 meter DNA. Als we al het DNA in ons

lichaam achter elkaar zouden leggen, komen we uit op 60 miljard kilometer. Dat is 200 keer de afstand van de aarde naar de zon en weer terug.

U kunt DNA zien als een soort handleiding waarin staat hoe ons lichaam wordt gemaakt en onderhouden. In dat DNA ligt bijvoorbeeld vast waarom u blauwe ogen heeft, hoe uw cellen werken en hoe ze zich moeten delen. Het maakt ons tot wie we zijn: van smakkende, creatieve duizendpoten tot grappige sloddervossen met een uitstekend richtingsgevoel.

Een ononderbroken DNA-lijn

Laten we eens wat beter kijken naar ons DNA. In onze 10 miljard keer verkleinde onderzeeër is een DNA-streng nu zo dik als een boomstam. Allereerst de naam: dat staat voor deoxyribose nucleic acid, oftewel kernsuikerzuur. Dat klinkt ingewikkeld, maar het betekent simpelweg een licht zuur molecuul (acid in het Engels), opgebouwd uit een speciale suiker (deoxyribose), dat zich in de celkern bevindt (van het Latijnse nucleus).

Ik heb hier toevallig een stukje DNA meegenomen. Het is een dubbele helix, waarvan de “rug-gengraat” gemaakt is van suiker (deoxyribose) en fosfaat (waardoor het een zuur is). Naar binnen toe steken de letters van DNA, we noemen ze nucleotiden. De volgorde van deze letters kunt u zien als een code. Deze code is uniek voor ieder persoon. Alle levende wezens op aarde hebben DNA, opgebouwd uit dezelfde bouwstenen: van de

allerkleinste bacterie, tot de blauwe vinvis en de reuzensequoia. Dit universele DNA-alfabet laat zien dat al het leven op aarde één gedeelde oorsprong heeft. Alles wat vandaag leeft, heeft een ononderbroken lijn terug naar die oorsprong van het leven, zo'n 3,5 miljard jaar geleden.

Het genoom

De DNA-code van mensen is 6 miljard letters lang, bestaande uit A, T, C en G. De helft hiervan hebben we gekregen van onze moeder en de andere helft van onze vader. Het DNA van beide ouders bepaalt samen welke eigenschappen tot uiting komen.

Tussen u en elk niet-verwante persoon op aarde is er dan ook maar een verschil van één op de duizend letters in het DNA, wat neerkomt op 6 miljoen verschillen in totaal. Dit betekent dat iedereen op aarde voor 99,9% hetzelfde DNA heeft. Alle verschillen in uiterlijke kenmerken worden dus bepaald door de 0,1% waarin we van elkaar verschillen.

Al ons DNA ligt opgeslagen in structuren die we chromosomen noemen. De naam komt uit het Grieks: *chroma* betekent kleur en *soma* betekent lichaam. Letterlijk dus "gekleurde lichamen", die rond 1888 voor het eerst werden waargenomen doordat cellen na kleuring onder de microscoop werden bekeken.

We weten nu dat ons genoom, de volledige verzameling van al ons DNA, is opgeslagen in 23 chromosomenparen, die van groot naar klein zijn genummerd. Vanuit onze onderzeeër gezien is chromosoom 1 als een middelgrote berg in de Alpen die boven ons uit torent, terwijl de kleinste chromosomen (21 en 22) meer lijken op een grote wolkenkrabber, nog steeds immens maar duidelijk minder imposant. Maar zelfs deze enorme structuren bestaan niet alleen uit functioneel DNA. Ongeveer 10% van ons DNA bestaat uit overblijfselen van virussen die zich in de loop van de evolutie in ons genoom hebben genesteld. Van ongeveer 65% van ons genoom is nog niet volledig duidelijk wat het precies doet. Mogelijk draagt het bij aan het opvouwen van al dat DNA in onze celkern, of speelt het een rol bij het tijdig aan- of uitzetten van genen.

Een belangrijk deel van ons genoom bestaat uit genen. Ongeveer een kwart van ons DNA codeert hiervoor en onze chromosomen bevatten in totaal ongeveer 20 duizend genen. Het woord gen komt van het Griekse '*genos*', wat 'afkomst' betekent. En dat is precies wat genen doen: ze weerspiegelen onze afkomst en bepalen wie we zijn. Genen vormen de instructies voor alles wat er in onze cellen gebeurt.

Maar hoe worden die instructies eigenlijk gebruikt? Hoe wordt informatie in DNA omgezet

in actie? Om dat te begrijpen, zijn we nu bijna aanbeland bij het belangrijkste en interessantste proces in onze cellen. En laat dat nu net het proces zijn waar mijn onderzoeksgroep aan werkt.

Transcriptie

Ik begon met u te vertellen dat ons lichaam uit 30 biljoen cellen bestaat. Naar schatting zijn er ongeveer 200 verschillende typen cellen, waaronder zenuwcellen, spiercellen, hartcellen en nog veel meer. Maar elk van deze cellen heeft dus hetzelfde DNA. Hoe kan hetzelfde DNA er dan voor zorgen dat de ene cel een zenuwcel wordt en de andere een hartcel?

6

Dit is waar genen een belangrijke rol spelen.

Zie het DNA als een kookboek, waarbij elk gen een recept voorstelt. Genen in ons DNA kunnen worden afgelezen, of met een moeilijk woord: getranscribeerd. Dit komt van het Latijn: *trans* = over en *scribere* = schrijven. Letterlijk dus: overschrijven. Tijdens het proces van transcriptie wordt een gen letter voor letter gekopieerd, zoals een monnik in de middeleeuwen heilige teksten woord voor woord overschreef. Waar een middeleeuwse monnik ongeveer één letter per seconde kon overschrijven, doet een cel dat met 40 letters per seconde.

Tijdens transcriptie wordt er van een gen, een recept in het kookboek, echter geen exacte kopie gemaakt. Er wordt eerder een boodschappenlijstje

van gemaakt, zodat dit meegenomen kan worden naar de winkel. De kopie die wordt gemaakt na transcriptie noemen we messenger-RNA, oftewel mRNA.

Vroeger knipperde iedereen nog met de ogen bij het noemen van mRNA, met een blik van volledige verbijstering. Maar sinds de coronapandemie heeft vrijwel iedereen er wel eens van gehoord.

Van het mRNA-recept om een virusonderdeel te maken kun je bijvoorbeeld een vaccin creëren, zoals dat tegen het coronavirus is gedaan. U weet wel, dat mRNA-vaccin dat zo goed werkt en waar op sociale media nauwelijks discussie over wordt gevoerd.

Ik dwaal af. Terug naar het overschrijven van gen naar mRNA. Allereerst is het voordeel dat op deze wijze selectief sommige genen aangezet kunnen worden en andere niet. Genen die nodig zijn in een zenuwcel staan daar aan, maar in een hartcel niet. Transcriptie verklaart hoe hetzelfde DNA kan leiden tot verschillende celtypen.

Het tweede voordeel is dat mRNA, terwijl het DNA opgeslagen blijft in de celkern, vrij door de cel kan bewegen. Dat is nodig omdat mRNA uiteindelijk wordt omgezet in eiwitten: de werkpaarden van onze cellen die vrijwel alle functies uitvoeren. De eiwitfabrieken van de cel bevinden zich namelijk buiten de celkern, waar het mRNA naartoe kan om vertaald te worden naar eiwit.

Om het mRNA-vaccin tegen het coronavirus als voorbeeld te nemen: daarbij wordt mRNA ingebracht waarop het recept staat voor het virale spike-eiwit dat normaal op de buitenkant van het coronavirus zit. Dit eiwit wordt aangemaakt in onze cellen en veroorzaakt vervolgens een immuunrespons, omdat het lichaam namelijk denkt geïnfecteerd te zijn door een volledig coronavirus. De mRNA-vaccins zijn voortgekomen uit fundamenteel onderzoek en laten zien hoe fundamentele wetenschap leidt tot innovatie.

In andere gevallen worden mRNA's die specifiek nodig zijn in bijvoorbeeld zenuwcellen omgezet in eiwitten die elektrische signalen opwekken, zodat een zenuwimpuls goed kan verlopen. Hartcellen maken juist selectief mRNA's voor eiwitten die ervoor zorgen dat elke hartslag precies op het juiste moment plaatsvindt.

Transcriptie zorgt er dus voor dat genen in ons genoom selectief kunnen worden “aangezet” of afgelezen, zodat de functies waarvoor zij coderen en die op dat moment nodig zijn, door de cel gebruikt kunnen worden.

Maar hoe schrijven cellen een gen over naar mRNA?

RNA-polymerase

We vervolgen onze reis in de gele onderzeeër en bekijken het transcriptieproces terwijl dit plaatsvindt op het DNA. Ons genoom is in zekere zin goed te vergelijken met een spoorlijn. De suiker-

fosfaatruggengraat vormt de rails aan de buitenzijde, en de DNA-letters vormen de dwarsliggers in het midden. Treinen rijden af en aan over het genetische spoor.

Op dat spoor rijdt ook een speciale trein: RNA-polymerase. Deze moleculaire machine beweegt zich langs het DNA en leest de DNA-code letter voor letter af. Terwijl de trein over het spoor rijdt, wordt er een nieuwe streng opgebouwd: het mRNA. Op de schaal van de onderzeeër (10 miljard keer verkleind) is RNA-polymerase geen minuscuul molecuul meer, maar een enorme machine, groter dan wijzelf.

RNA-polymerase start aan het begin van een gen zodra er een signaal is dat het betreffende gen op dat moment nodig is. Als alle seinen op groen staan, start transcriptie en na een initiële acceleratie bereikt de trein zijn topsnelheid van ruim 2000 letters per minuut. Als RNA-polymerase zo groot zou zijn als een locomotief, dan zou het met zo'n 90 kilometer per uur over het DNA-spoor rijden, vergelijkbaar met een klassieke stoomtrein op snelheid. Met zo'n 90 kilometer per uur is deze moleculaire trein nét te traag om een DeLorean terug in de tijd te sturen, maar het is snel genoeg om de instructies te kopiëren die onze cellen nodig hebben.

Het is maar te hopen dat er geen obstakels op het genetische spoor zijn. Wie de titel van deze oratie heeft gelezen, weet natuurlijk dat die er juist

wél zijn. En dat gaat grote problemen opleveren, zoals we zullen zien. Geen klassieke western-scène met een cowboy op het spoor en een trein die nadert, maar wel obstakels die de moleculaire trein abrupt en volledig tot stilstand brengen. En dat blijkt grote gevolgen te hebben voor de cel.

Obstakels op het genetische spoor en hun consequenties

Ons DNA wordt voortdurend blootgesteld aan schadelijke zaken als straling en chemische verbindingen. Deze veroorzaken schade aan het DNA en daarmee obstakels op het genetische spoor. Elke huidcel loopt naar schatting 30 duizend DNA-beschadigingen per uur op na blootstelling aan direct zonlicht.

Ook andere bronnen, van sigarettenrook en chemotherapie tot simpelweg ademen, leiden tot DNA-schade. Veel van deze beschadigingen vormen obstakels voor transcriptie en zorgen ervoor dat RNA-polymerase vastloopt.

Wat als de trein blijft stilstaan?

Als er veel obstakels op de spoorbaan zitten stapelen de problemen zich op. Genen kunnen niet meer worden afgelezen, essentiële eiwitten worden niet meer gemaakt en de cel raakt ontregeld. Een ander probleem is dat het spoor geblokkeerd is. Al het verkeer op de spoorbaan loopt vast. Als dit te lang aanhoudt, kan de cel uiteindelijk zelfs afsterven. Vooral zenuwcellen zijn hier bijzon-

der gevoelig voor. Voor een gezond zenuwstelsel is het opruimen van obstakels op het genetische spoor dan ook essentieel.

Dat zien we terug bij kinderen met Cockayne-syndroom, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij cellen vastgelopen RNA-polymerasen niet effectief kunnen verwijderen. Vooral neuronen zijn kwetsbaar, wat leidt tot een ontwikkelingsstoornis, progressieve neurodegeneratie en versnelde veroudering. Kinderen ontwikkelen zich in de eerste levensjaren ogenschijnlijk normaal, maar krijgen al snel te maken met groeiachterstand en neurologische achteruitgang. De levensverwachting is sterk verkort en reikt vaak niet verder dan de kindertijd.

Ik kom hier later weer op terug. Eerst gaan we kijken naar welke vragen mijn onderzoeksgroep sinds haar oprichting in 2016 heeft gesteld en wat we hebben ontdekt. De onderzeeër gaat verder de diepte in.

De eerste stappen ontrafeld

We bevinden ons nog steeds in de gele onderzeeër, 10 miljard keer verkleind. Een DNA-streng is zo dik als een boomstam en RNA-polymerase, de locomotief die genen afleest, is een enorme machine, groter dan wijzelf. De locomotief is vastgelopen op een DNA-beschadiging, en zit muurvast. Het spoor is volledig geblokkeerd.

Wat nu, en hoe kun je dit onderzoeken?

Helaas is er geen echte minuscule onderzeeër waarmee we in onze cellen kunnen kijken. We moeten dus vindingrijk zijn en indirecte manieren en technieken bedenken waarmee we kunnen afleiden wat er in onze cellen gebeurt.

Ik heb het geluk gehad om de afgelopen tien jaar met een fantastische groep enthousiaste, handige en slimme jonge onderzoekers te mogen samenwerken. Gezamenlijk hebben wij nieuwe manieren bedacht en toegepast om, beetje bij beetje, de puzzel te leggen en zo in kaart te brengen wat er precies gebeurt in cellen wanneer transcriptie vastloopt.

Wat hebben we hierbij gevonden?

Snel na de start van mijn onderzoeksgroep bedachten we een methode om vastgelopen RNA-polymerase, de blokkerende locomotief, met een soort vishengelmethode uit cellen te trekken en vervolgens te analyseren wat er allemaal aan vastzit. Yana, Katja en Diana waren degenen in het lab die hiermee begonnen.

Op dat moment waren er drie specifieke reparatie-eiwitten voor dit proces bekend, ontdekt omdat mutaties daarin erfelijke ziekten veroorzaken. Deze reparatie-eiwitten zijn te vergelijken met een reparatieploeg van ProRail. Wanneer er een storing of beschadiging op het spoor is, moet snel worden ingegrepen om verdere problemen te voorkomen. Iedere medewerker heeft daarbij

een eigen taak: de één inspecteert de spanningskabels, een ander controleert het spoor om vast te stellen wat er mis is en een derde markeert het beschadigde spoordeel en bereidt de reparatie voor, zodat het treinverkeer zo snel mogelijk weer veilig kan doorgaan.

Bij reparatiepersoneel in de cel is dat niet anders. Wij ontdekten dat de drie bekende eiwitten in een strikte volgorde naar het vastgelopen RNA-polymerase komen. De eerste trekt even aan het DNA om te controleren of de locomotief wel echt is vastgelopen. De tweede is een soort stempelapparaat dat het RNA-polymerase kan markeren om te worden verwijderd.

Maar dit stempelapparaat leek erg beweeglijk en komt uit zichzelf niet echt in de buurt van de vastgelopen locomotief. En er was ook nog een derde eiwit, maar wat deed deze nu precies? De puzzel was duidelijk niet compleet.

Hoe nu verder?

Nieuwe puzzelstukjes vinden

Waar we voorheen dachten dat er maar drie personeelsleden in de reparatieploeg van ProRail zaten, werd ons duidelijk dat er meer moesten zijn. In de afgelopen 10 jaar heeft mijn onderzoeksgroep meerdere nieuwe reparatie-eiwitten ontdekt, waardoor ons begrip van dit proces enorm is vergroot.

Maar hoe vind je “nieuwe” reparatie-eiwitten en wat doen ze eigenlijk?

Ik vertelde u eerder dat er 20 duizend genen op onze chromosomen liggen. Deze genen coderen voor alle eigenschappen van onze cellen. Dat betekent dat de ontbrekende reparatie-eiwitten óók gecodeerd moeten zijn door één of meerdere van deze 20 duizend genen. Maar dat is zoeken naar een speld in een hooiberg.

Hoe begin je hieraan?

Een nieuwe technologie bood uitkomst: CRISPR-Cas9. We begonnen een samenwerking met de onderzoeksgroep van Rob Wolthuis in Amsterdam. Zij waren in staat om elk gen één voor één uit te schakelen om te onderzoeken wat de mogelijke functie van die genen zou kunnen zijn. Wij bedachten een manier om dit specifiek te gebruiken om ontbrekende reparatie-eiwitten te vinden. Het werkte fantastisch, en we vonden er niet één, maar twee. De reparatieploeg van Pro-Rail bleek ineens een stuk groter dan gedacht.

Dit laat zien hoe een vakgebied vooruit kan worden gebracht door nieuwe technologie. In de ruime dertig jaar daarvoor, tussen 1985 en 2012, werd hard gewerkt aan het identificeren van reparatie-eiwitten, vooral via onderzoek naar patiënten met erfelijke DNA-reparatiestoornissen. Met deze nieuwe technologie konden wij in één enkele ge-

netische screen alle bekende reparatie-eiwitten terugvinden, plus meerdere nieuwe ontdekken.

Innovatieve nieuwe methoden, afkomstig uit fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, maken deze vooruitgang mogelijk.

Een klittenbandje

We besloten ons eerst te richten op één van de nieuwe reparateurs. Vanuit onze onderzeeër gezien is het nieuwe reparatie-eiwit, genaamd ELOF1, ongeveer half zo groot als wijzelf. Geen indrukwekkende machine, maar eerder een compact hulpstuk dat zich stevig aan de voorzijde van de locomotief vastklampt.

Maar laat u zich niet misleiden door zijn formaat. Onderzoek van Yana, George, Janne, Paula, Diana, Annelot en Daphne liet juist zien dat dit kleine eiwit een cruciale rol speelt op het moment dat de trein vastloopt. ELOF1 zit precies op de plek waar RNA-polymerase het DNA afleest. Daar fungeert het als een klein stukje klittenband.

En wanneer de trein tot stilstand komt, zorgt ELOF1 ervoor dat er een soort label op de locomotief wordt aangebracht.

Om dit proces in detail te bekijken, begonnen we een samenwerking met de onderzoeksgroep van Patrick Cramer in Göttingen. Zij gebruikten cryo-elektronenmicroscopie om RNA-polymerase,

met daarop de drie eerder beschreven reparatie-eiwitten en het door ons ontdekte eiwit ELOF1, te visualiseren.

Dit is een ingenieuze methode waarmee de structuur en vorm van eiwitcomplexen op atomaire schaal zichtbaar gemaakt kunnen worden. In zekere zin maakt deze techniek het mogelijk om iets dat 10 miljard keer kleiner is dan wij, tóch te kunnen zien. Vanuit onze gele onderzeeër is een atoom zo groot als een knikker, en dat is de resolutie waarmee we eiwitcomplexen kunnen waarnemen. Een revolutionaire techniek die essentieel is gebleken om vastgelopen transcriptie en herstel goed te kunnen begrijpen.

Wat liet deze aanpak ons zien?

Ik vertelde u eerder dat er een soort stempelapparaat naar het vastgelopen RNA-polymerase komt, maar dat dit niet vanzelf in de directe nabijheid van de locomotief terechtkomt. ELOF1 zorgt ervoor dat het stempelapparaat precies op de juiste plek op de vastgelopen locomotief wordt gepositioneerd. Daarnaast is er een derde reparatie-eiwit, genaamd UVSSA, waarvan we eerder niet wisten wat het precies deed. Ons werk laat zien dat dit eiwit deels aan het stempelapparaat bindt en deels aan het klittenband.

Hierdoor wordt het stempelapparaat exact op de juiste plek verankerd, als een legobouwwerk waarvan de stukjes perfect in elkaar passen.

Wat er hierna gebeurt, is werkelijk spectaculair. Het stempelapparaat plakt met chirurgische precisie een label aan de voorzijde van de vastgelopen locomotief, vlakbij de plek waar het klittenbandje zich bevindt.

Dat label werkt als een alarmsignaal: hier is iets mis, kom helpen. Dit signaal markeert de vastgelopen trein en zorgt ervoor dat de juiste reparatie-eiwitten worden aangetrokken. Het label heeft nog een tweede functie: het zorgt ervoor dat de vastgelopen locomotief wordt verwijderd. Dit is heel belangrijk, zodat het spoor weer wordt vrijgegeven en beschikbaar is voor andere treinen. En het kapotte spoor, de DNA-schade waarop de locomotief vastliep, kan nu worden hersteld.

Implicaties voor erfelijke ziekte

Deze fundamentele bevindingen leveren niet alleen nieuwe moleculair-biologische inzichten op, maar hebben ook belangrijke implicaties voor het begrijpen van erfelijke neurologische ziekten, zoals Cockayne-syndroom.

Het lijkt erop dat het niet kunnen verwijderen van de vastgelopen RNA-polymerasetrein schadelijker is dan het niet kunnen repareren van de onderliggende schade aan het spoor.

Toen Paula en George een nieuwe methode ontwikkelden om direct te meten hoe vastgelopen RNA-polymerase van het genetische spoor wordt

verwijderd, zagen zij dat alleen cellen met een defect in Cockayne-syndroom-eiwitten, waaronder de stempelmachine, niet in staat zijn de vastgelopen locomotief van het spoor te verwijderen.

Ik vertelde u eerder al dat het stempelapparaat met chirurgische precisie een label plakt aan de voorzijde van de vastgelopen locomotief. Samen met mijn Japanse collega Tomoo Ogi hebben we in kaart gebracht waar dit label zich precies bevindt. Het blijkt een uiterst precieze markering te zijn die slechts op één specifieke plek wordt aangebracht.

12

Vanuit onze onderzeeër gezien is RNA-polymerase ruim twee keer zo groot als wijzelf, terwijl de gemarkeerde plek slechts zo groot is als een hand. Je kunt het vergelijken met een enorme bouwkraan naast een huis, met aan de arm een kleine verfkwest. Die kraan is zo precies gepositioneerd dat slechts één enkele dakpan wordt beschilderd. Niet het hele dak, niet een rij dakpannen, maar precies die ene.

Als we deze plek zo veranderen dat het label niet meer kan worden aangebracht, wordt RNA-polymerase niet meer verwijderd. In de groep van Tomoo Ogi zijn hiervoor ook muizen gemaakt, die ernstige neurodegeneratie vertonen. Het functioneren van het hele systeem blijkt af te hangen van precies die ene dakpan.

Dit biedt mogelijkheden voor toekomstige therapieën.

Een veelbelovende richting is het gebruik van zogeheten PROTACs, moleculen die eiwitten gericht afbreken. De eerste PROTAC heeft inmiddels met succes een fase III-studie doorlopen voor de behandeling van hormoongevoelige borstkanker. Als het ons zou lukken om vastgelopen RNA-polymerase op deze manier te verwijderen, zouden we mogelijk de oorzaak van de neurodegeneratie aanpakken. Hoewel dit nog toekomstmuziek is, vormt dit een interessante richting voor ons toekomstige onderzoek.

Met die mogelijke toepassingen in gedachten keren we nu terug naar ons fundamentele onderzoek. Zoals ik eerder beschreef, vonden we niet één, maar twee nieuwe reparatie-eiwitten in onze genetische screens. Hoe zit het met de tweede?

Touwtrekken

We keren terug naar een RNA-polymerase dat is vastgelopen op een obstakel: een beschadiging in het DNA. Ik vraag u nog één keer uw microscopische fantasie te gebruiken voordat ik het wetenschappelijke deel over ons onderzoek afrond.

De reparatieploeg van ProRail is onderweg, met een vijftal personeelsleden. De eerste trekt even aan het DNA om te controleren of er schade is.

De tweede, het stempelapparaat, wordt door het klittenbandje (genaamd ELOF1) op de juiste plek vastgezet. Het derde eiwit, genaamd UVSSA, past deels op ELOF1 en deels op het stempelapparaat, waardoor alle drie de eiwitten als een perfect Lego-bouwwerk in elkaar passen. De vastgelopen trein wordt gemarkeerd, wat ervoor zorgt dat de volgende reparatie-eiwitten worden aangetrokken. De moleculaire perfectie is in zicht, maar er is een probleem.

Om de schade te repareren, moet het kapotte spoor worden vrijgemaakt en RNA-polymerase verwijderd. Alle reparatie-eiwitten zitten echter op dat moment bovenop RNA-polymerase. Als alles nu simpelweg wordt verwijderd, raken we ook de reparatie-eiwitten kwijt en is al het voorbereidende werk voor niets geweest.

Werk van Diana en Paula, met hulp van Janne, Annelot en George, gepubliceerd in *Cell*, laat zien dat het nieuwe reparatie-eiwit genaamd STK19 de essentiële schakel is. Dit eiwit nestelt zich tussen RNA-polymerase, het stempel-eiwit en het DNA, aan de voorzijde in de “rijrichting”. Daar zet STK19 een volgend eiwitcomplex op het DNA dat het best te vergelijken is met een grote touwtrekker. Eenmaal op zijn plaats begint deze aan het DNA te trekken, wat er uiteindelijk toe leidt dat RNA-polymerase van het DNA wordt geduwd.

Vervolgwerk van Paula en George, dat begin dit jaar is gepubliceerd, laat dit op fraaie wijze zien. De touwtrekker gaat door totdat hij bij de DNA-beschadiging komt. Dan breekt de volgende fase aan: twee grote “scharen” knippen een klein stukje DNA weg, inclusief de schade. Het ontstane gat wordt vervolgens netjes opgevuld, waarna de schade is gerepareerd. Recent werk van Wei Yang, waaraan wij en met name Sem uit mijn onderzoeksgroep hebben meegewerkt, is afgelopen april in *Nature* gepubliceerd en laat deze laatste stappen prachtig zien met cryo-elektronenmicroscopie.

Daarmee lijkt de reparatiedans volledig in kaart gebracht. Maar niets is minder waar.

De toekomst

Het ophelderen en beantwoorden van onderzoeksvragen roept ook weer een hoop nieuwe vragen op. Er zijn grote uitdagingen, en het beantwoorden van de meest prangende onderzoeksvragen vereist de ontwikkeling van nieuwe en gevoeligere technieken. Ik zal mij hier moeten beperken, omdat er simpelweg te veel interessante vragen zijn. Wat dat betreft is er sinds het spelen na school, 36 jaar geleden, eigenlijk nog niet zoveel veranderd.

Deze boodschap wil ik overigens graag de jonge generatie onderzoekers op het hart drukken. Overtuig jezelf ervan dat je de juiste en meest in-

teressante vragen stelt en werkt op een plek waar juist aan die vragen wordt gewerkt. Onderzoek vergt een forse tijdsinvestering, vaak meerdere jaren, dus je wilt er zeker van zijn dat je aan een vraag werkt die het stellen waard is en waarvan de uitkomst voor jou spannend en relevant is.

Een eerste speerpunt van ons toekomstige onderzoek ligt in het begrijpen hoe eiwitten die tijdens transcriptie al meereizen met RNA-polymerase, en dus al op de rijdende locomotief actief zijn om de trein rijdend te houden, bijdragen aan genoomonderhoud. Werk van Janne en Bram laat zien dat een derde nieuw ontdekt reparatie-eiwit op deze manier meereist en als eerste de reparatie activeert wanneer de trein vastloopt. Op dit project werken we samen met Shun Lee en Titia Sixma uit Amsterdam. Melanie in ons lab ontwikkelt hiervoor een nieuwe, gevoelige methode om de samenstelling van het reparatiecomplex in alle fasen te bepalen.

Een tweede speerpunt is het bepalen van de structuur van het volledige reparatiecomplex, inclusief alle nieuwe eiwitten en de “touwtrekker” aan de voorzijde. Het blijkt te ingewikkeld om dit reuzencomplex in de reageerbuis te laten ontstaan, dus Sem is bezig het direct uit cellen te isoleren. Hiervoor moeten we gigantische hoeveelheden cellen gebruiken, waarschijnlijk wel vijf miljard cellen in flessen van vijf liter, om hieruit intacte reparatiecomplexen te isole-

ren. Een Herculeaanse taak, maar de beloning zal groot zijn als het ons lukt.

We gaan een spannende tijd tegemoet! Het gaat zeker lukken en ik ben zeer benieuwd naar wat we gaan vinden.

Patiëntenzorg

Naast de kerntaak onderzoek, zijn patiëntenzorg en onderwijs belangrijke pijlers van het LUMC. Hoewel mijn onderzoeksgroep niet direct bijdraagt aan patiëntenzorg, zijn wij wel betrokken bij meerdere patiëntenorganisaties voor erfelijke DNA-reparatiestoornissen en dragen we bij aan moleculaire diagnostiek op onderzoeksbasis.

We zijn betrokken bij Amy & Friends, een supportgroep voor kinderen met Cockayne-syndroom en hun families. Daniëlle runt de organisatie in Nederland en Jayne in het Verenigd Koninkrijk. Betrokken zijn betekent in dit geval dat we spelen met de kinderen en praten met de ouders. Als wetenschapper voel je je soms machteloos om daar rond te lopen en niets concreets te kunnen bieden aan wanhopige ouders.

Daarnaast ben ik betrokken als wetenschappelijk adviseur bij Riaan Research Initiative, een Amerikaanse organisatie opgericht door Jo, de moeder van Riaan, een zesjarig jongetje met Cockayne-syndroom. Recent heeft deze organisatie 2 miljoen dollar opgehaald voor een nieuw

gentherapieprogramma. Deze therapie werkt inmiddels goed in muizen, en de Amerikaanse FDA heeft goedkeuring verleend voor een eerste behandeling van één patiënt. De therapie is eind april toegepast. Dat is een zeer hoopvolle, maar tegelijk ook spannende stap voorwaarts.

Gentherapie heeft de potentie om de ziekte te genezen door het gendefect te corrigeren, maar een functionele kopie van het defecte gen moet dan wel in nagenoeg elke zenuwcel worden gebracht. En dat is een bijzonder ingewikkelde opdracht. Er gloort in ieder geval hoop.

Vanwege onze celbiologische expertise helpen we klinisch genetici bij de moleculaire diagnostiek van erfelijke DNA-reparatiestoornissen, waaronder xeroderma pigmentosum en Cockayne-syndroom. Dit wordt gedaan door Annelot, Diana en Anita in mijn onderzoeksgroep.

Samen met klinisch genetici Gijs Santen en Setareh Moghadasi van het LUMC hebben we patiënten met Cockayne-syndroom geïdentificeerd die pas op volwassen leeftijd neurodegeneratie ontwikkelen. Waar we voorheen dachten dat deze aandoening alleen bij kinderen voorkwam, die er vaak op jonge leeftijd aan overlijden, blijkt er een groep te zijn die pas op volwassen leeftijd neurologische achteruitgang vertoont. Via klinisch genetici in Engeland en Japan hebben we inmiddels ongeveer acht patiënten gevonden in deze nieuwe categorie. We zullen dit werk binnenkort ter pu-

blicatie aanbieden, zodat neurologen hier alert op kunnen zijn.

Verder hebben Katja, Annelot en Angela in de groep een nieuwe erfelijke DNA-reparatiestoornis beschreven op basis van twee meisjes uit Australië. Ons werk liet zien dat zij een defect hebben in het ERCC1-gen, één van de “knipscharen” die DNA-beschadigingen van het genetische spoor verwijderen. Dit gendefect resulteert in ernstig lever- en nierfalen. Beide meisjes moesten dan ook op zeer jonge leeftijd een levertransplantatie ondergaan. Mede op ons advies zijn zij zich beter gaan beschermen tegen de zon en zijn er bij controle meerdere huidtumoren verwijderd.

Na publicatie van dit werk in 2021, samen met klinisch geneticus Sue White uit Melbourne, hebben we vijf nieuwe patiënten met ERCC1-mutaties geïdentificeerd, afkomstig uit de Verenigde Staten, Canada en Denemarken.

Alle patiënten hadden leverfalen en sommigen ontwikkelden leverkanker. Samen met klinici hebben we begin vorig jaar richtlijnen voor behandeling gepubliceerd en benadrukken we het belang van een levertransplantatie, wat bij drie van de nieuwe patiënten inmiddels is uitgevoerd, maar bij twee helaas te laat kwam.

Dit onderstreept dat fundamenteel onderzoek een basis kan vormen voor klinische vooruitgang. Met dat in gedachten wil ik nu graag overstappen

naar een andere belangrijke academische pijler van het LUMC: onderwijs.

Onderwijs

Met veel plezier ben ik betrokken bij het doceren van studenten van de Leidse studies geneeskunde en biomedische wetenschappen. Tijdens het blok *Moleculaire Biologie* maken studenten, die net van het vwo komen, voor het eerst kennis met de basisprincipes die ik u vandaag heb proberen uit te leggen. In plaats van een glas jus d'orange en bitterballen, trakteren we ze na afloop op een tentamen met 42 vragen.

16 Een paar maanden later verdiepen we hun kennis tijdens het blok *Medische Genetica*. Samen met mede-blokcoördinatoren Maaïke Vreeswijk en Rob van der Lijst laten we studenten kennismaken met moleculaire technieken om genetische defecten op te sporen. Veel dank, Maaïke en Rob, voor jullie enthousiasme, en ik waardeer de jaarlijkse discussie over uniparentale isodisomie. Stel je eens voor dat je dat woord neerlegt tijdens een potje Scrabble.

Een voordeel van onderwijs geven is dat je regelmatig terugkeert naar de basis en zo wordt gedwongen de lastige materie uit te leggen vanuit het perspectief van de student, met als doel een optimale overdracht van kennis. Het dwingt je om uit te zoomen en veel meer op conceptuele wijze naar de stof te kijken. Dat is iets waar het onderzoek ook weer beter van wordt.

Publiceren

Ik ga langzaam richting het einde, maar wil eerst nog iets zeggen over het publiceren van wetenschappelijke bevindingen.

Na onderzoek dat vaak meerdere jaren duurt, is het gebruikelijk om de resultaten te delen via publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift. Ons onderzoek wordt betaald met gemeenschapsgeld, Nederlands of Europees, en de financiers verplichten ons om publicaties 'open access' beschikbaar te maken. Dit houdt in dat een publicatie voor iedereen te lezen is, ook zonder abonnement op het wetenschappelijke tijdschrift in kwestie. Een mooi en nobel streven, zodat het werk voor iedereen toegankelijk is, maar is dit nog wel betaalbaar?

Om een voorbeeld te geven: een artikel in *Nature Communications* kost ons, de auteurs, ruim 7 duizend euro. Toptijdschriften zijn nog duurder. Ons artikel dit jaar in *Nature* kostte 12 duizend euro, en ons artikel in *Cell*, twee jaar eerder, bijna het dubbele. Met dit geld had ook meer onderzoek gefinancierd kunnen worden, bijvoorbeeld verlenging van promovendi of de aanschaf van reagentia. In plaats daarvan vloeit een aanzienlijk deel naar de uitgevers.

De winst van Elsevier, de uitgever van *Cell*-tijdschriften, wordt geschat op 2 miljard euro per jaar. Springer, de uitgever van *Nature*-tijdschriften, strijkt jaarlijks ongeveer 500 miljoen euro

op. Exorbitante en volstrekt onacceptabele bedragen, grotendeels betaald uit gemeenschapsgeld. Daarentegen is *Science* non-profit en maakt dus geen winst: een voorbeeld van hoe het óók kan.

Er moet zeker iets veranderen, maar het huidige systeem volledig afbreken zonder een goed alternatief is het kind met het badwater weggoien.

Sommige bevindingen verdienen het om op bijzondere wijze en in een prestigieus tijdschrift gepubliceerd te worden. Dat geeft zichtbaarheid, leidt tot uitnodigingen voor conferenties en vergroot de kans op financiering. Het vraagt extra inspanning om een artikel naar het niveau van een toptijdschrift te tillen.

De lat ligt daar hoog: bevindingen moeten ons conceptuele denken écht veranderen. Dat dwingt onderzoekers om grote vragen na te jagen en deze zo volledig mogelijk te beantwoorden. Het kost meer tijd, brengt meer risico met zich mee en is competitief, bijna als de Olympische Spelen. Tegelijkertijd wordt er op steeds meer plekken, ook in het LUMC, opgeroepen om minder naar tijdschriften, impactfactoren en citaties te kijken. Die doen er niet meer toe, wordt er vaak beweerd. De realiteit is anders. Zonder enige vorm van meetlat wordt vergelijken onmogelijk.

Huidige maatstaven zijn zeker niet perfect; ze komen niet eens in de buurt van goed. Maar ze volledig negeren is óók geen oplossing.

Ik zit regelmatig in beoordelingscommissies, zoals voor Vidi- en Vici-aanvragen. Afgaand op het narratieve cv dat aanvragers van dit soort beurzen meesturen, is iedereen toonaangevend, heeft iedereen de belangrijkste bijdrage geleverd en doet iedereen het meest impactvolle onderzoek. Dat is moeilijk te verifiëren, misschien zelfs onmogelijk, mede omdat externe experts niet worden geraadpleegd en commissieleden formeel niet meer naar publicaties mogen kijken.

De oplossing ligt niet in het afschaffen van het systeem, maar in het hervormen ervan: door collectief te onderhandelen met uitgevers over maximale prijzen via partijen als NWO en ERC, moeten we actief druk zetten op de prijsmodellen. Tegelijkertijd moeten we kritisch blijven op hoe we kwaliteit meten. De huidige veranderingen, hoe goed bedoeld ook, brengen het risico met zich mee dat de kwaliteit van het onderzoek eronder lijdt.

Wetenschappelijke kwaliteit ontstaat niet vanzelf. Die vraagt om scherpe maatstaven, ruimte voor excellentie én de bereidheid om daarin te investeren.

De bühne op: sociale media als aanjager van misinformatie

Maar zelfs als dat onderzoek eenmaal is uitgevoerd en gepubliceerd, bereikt het niet automatisch het brede publiek. Mijns inziens moeten wetenschappers een grotere rol spelen in het ver-

talen en duiden van wetenschap voor de samenleving. We moeten uit onze ivoren toren komen en de Bühne op. Tegenwoordig kan dat direct, bijvoorbeeld via sociale media. Naast een unieke kans tot verbinding schuilt daarin echter ook een groot gevaar.

Wetenschapsontkenning neemt toe, mede door de verspreiding van misinformatie via sociale media. Ik werd mij hiervan vooral bewust tijdens de coronapandemie en de opkomst van de mRNA-vaccins.

Weerstand tegen vaccinatie is niet nieuw. Zo was er in de 19e eeuw al weerstand tegen het pokkenvaccin. Het zou ingaan tegen Gods wil en men zou erdoor veranderen in een koe. Vaccinatie werd gekoppeld aan school, het zogeheten “pokkenbriefje”: zonder vaccinatie geen toegang tot onderwijs. Dit leidde toen al tot politieke en maatschappelijke protesten.

Ook in 2021 ontstond een sterke anti-vaccinatieretoriek via sociale media. Samen met een aantal gelijkgezinden, Chi, Gerben, Hans en later ook Mathijs, Peter en Willy Spaan, gingen we de online discussie aan en probeerden we nieuwe inzichten te duiden en uit te leggen hoe mRNA-vaccins werken. Ik heb hierover publieke lezingen gegeven en we hebben samen gepubliceerd in *Medisch Contact* en *Zorgvisie*, naast veel discussie op sociale media.

Het heeft gezorgd voor verbinding en duiding, maar ook voor verdere polarisatie. Haatmail was in die tijd schering en inslag. Ook kwam een tweetal “bezorgde burgers” verhaal halen in ons Leidse onderzoeksgebouw. En dat is nog niets in verhouding tot waar publieke wetenschappers zoals LUMC-hoogleraar Jaap van Dissel en Erasmus MC-hoogleraar Marion Koopmans mee te maken krijgen.

Hoe bereik je mensen die het vertrouwen in de overheid en de wetenschap volledig kwijt zijn, en die daarin mogelijk verder worden versterkt door internationale ontwikkelingen, zoals de kritische houding ten opzichte van vaccins binnen de Amerikaanse politiek?

Er is nog een lange weg te gaan, en wij moeten ons als wetenschappers meer mengen in het publieke debat. Hier zou ook meer aandacht voor moeten zijn in onze opleidingen, bijvoorbeeld in de vorm van mediatraining en training in het gebruik van sociale media.

Dankwoord

Graag sluit ik af met een woord van dank. Allereerst bedank ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC voor het in mij gestelde vertrouwen. Het is een eer om benoemd te zijn als hoogleraar aan de oudste universiteit van Nederland, opgericht in 1575, waar Herman Boerhaave aan de wieg stond van het moderne klinische onder-

wijs. Maar ook aan de universiteit waar Rudolph Cleveringa zich in 1940 uitsprak tegen antisemitisme, een oproep die in de huidige tijd nog altijd actueel is.

Ik dank Silvère van der Maarel, afdelingshoofd Humane Genetica, voor alle steun, en spreek graag mijn waardering uit voor de kalme en diplomatieke wijze waarop je onze afdeling bestuurt. Je deur staat altijd open. In het verlengde hiervan bedank ik ook graag ons secretariaat en managementteam voor het vaak achter de schermen oplossen en ondervangen van allerlei problemen, in het bijzonder dank aan Ingrid Braxhoven.

Mijn onderzoeksgroep in zijn huidige en eerdere samenstelling: Diana, Annelot, Janne, George, Anita, Melanie, Paula, Bram, Sid, Sem, Idil, Sjoerd, Daphne, Katja, Yana en Angela. En ook de ongeveer 25 studenten die nu en in het verleden stage liepen in het lab: bedankt!

Van alle mensen wil ik met name Diana vanaf deze plek extra in het zonnetje zetten. Zonder jouw inzet, je harde werk en het opzetten en uitvoeren van alle genomics in het lab stond ik hier niet. Elke kapitein is maar zo goed als zijn eerste officier: geen Kirk zonder Spock. Jouw rol en bijdrage in het lab zijn essentieel. Gelukkig is er op onze afdeling ruimte voor dit soort sleutelposities.

Ons lokale DNA-herstelteam: Marcel, Haico, Niels, Sylvie en Puck. De hoofdreden dat ik naar het LUMC ben gekomen, is dat Marcel en Haico daar al werkten aan DNA-herstel. In de jaren daarna is ons team verder gegroeid, en samen vormen we een ijzersterk onderzoekscluster waarin intensief wordt samengewerkt en we elkaar stevig aan de tand voelen. Daar ben ik erg trots op. In het bijzonder wil ik Haico danken als mijn vaste, en wellicht soms onvrijwillige, klankbord voor ideeën, plannen en projectvoorstellen, vaak onder het genot van een kop koffie.

Mijn leermeesters: Chris, Remus, Roel, Nico en Haico. Ik heb veel van jullie geleerd: hoe je goede vragen stelt, hoe je onderzoek goed presenteert, hoe je een lab runt, en dat perfecte uitlijning van figuren niet optioneel is.

In het verlengde daarvan dank ik de eerste DNA-herstelleermeesters tijdens mijn promotie: Wim Vermeulen (Rotterdam) en Leon Mullenders (Leiden). Jullie enthousiasme en steun door de jaren heen worden zeer gewaardeerd.

Mijn ouders dank ik voor een soepele start in het leven, voor jullie steun en het altijd stimuleren van nieuwsgierigheid.

Tot slot mijn gezin. Emmelie en Olivia: jullie zijn het best gelukke genetische experiment. Het is een voorrecht jullie te zien opgroeien, en om nu

in de positie te zijn om al jullie nieuwsgierige vragen te mogen beantwoorden.

Maartje, dank voor al je steun, liefde, wandelingen en reflectie tijdens een glaasje port. En dat je, wanneer ik weer eens doorga over de wetenschap, antwoordt: “...*maar wanneer gaan we weer op vakantie?*”

Ik heb gezegd.



PROF. DR. MARTIJN LUIJSTERBURG

Martijn Luijsterburg (1980) studeerde Moleculaire Biologie en Biotechnologie aan de Hogeschool Utrecht en behaalde vervolgens zijn master Medische Biologie aan de Vrije Universiteit Amsterdam. In 2008 promoveerde hij aan de Universiteit van Amsterdam op onderzoek naar DNA-herstelprocessen in levende cellen. Daarmee werd de basis gelegd voor een wetenschappelijke loopbaan waarin fundamenteel onderzoek, innovatie en onderwijs nauw met elkaar verbonden zijn.

Na postdoctorale onderzoeksperioden aan het Karolinska Institutet in Stockholm en het Leids Universitair Medisch Centrum specialiseerde hij zich in de moleculaire mechanismen die ons erfelijk materiaal beschermen tegen schade. Zijn onderzoek richt zich op DNA-herstel, transcriptieregulatie en de rol van deze processen bij kanker, veroudering en erfelijke aandoeningen. Daarnaast is hij actief in nationale en internationale wetenschappelijke netwerken, adviescommissies en de opleiding van jonge onderzoekers.

Zijn onderzoek wordt internationaal erkend en ondersteund door prestigieuze beurzen, waaronder een ERC Consolidator Grant en NWO Veni-, Vidi- en Vici-beurzen. Met zijn onderzoeksgroep heeft hij belangrijke bijdragen geleverd aan het begrip van transcriptiegekoppeld DNA-herstel en de moleculaire oorzaken van zeldzame DNA-herstelsyndromen.

Sinds 2025 is Martijn hoogleraar bij de afdeling Humane Genetica aan het Leids Universitair Medisch Centrum. In deze functie geeft hij leiding aan een onderzoeksgroep waarin fundamenteel onderzoek naar genoomstabiliteit en DNA-herstel centraal staat.

Martijn woont in Oegstgeest samen met zijn vrouw Maartje Luijsterburg en hun twee dochters, Emmelie en Olivia.