

A portrait of Jeroen Pasterkamp, a man with short brown hair and glasses, wearing a dark pinstriped suit jacket over a light-colored striped shirt. He is standing with his arms crossed against a plain white background.

# Tussen kennis en kliniek

Oratie Jeroen Pasterkamp



**UMC Utrecht**

Universitair Medisch Centrum Utrecht

# Tussen kennis en kliniek

Inaugurale rede uitgesproken

bij de aanvaarding van de leerstoel Translationele Neurowetenschappen aan  
de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht

op 21 maart 2014

door Prof. dr. Jeroen Pasterkamp



# Inhoudsopgave

Inleiding	4
Stuursignalen	8
Groeiconus ogen en dopaminerge zenuwbanen	11
ALS	14
Interactomen en stamceltechnologie	17
Kleine RNA moleculen in epilepsie	21
Translationele Neurowetenschappen	24
Tot slot	30
Een woord van dank	31

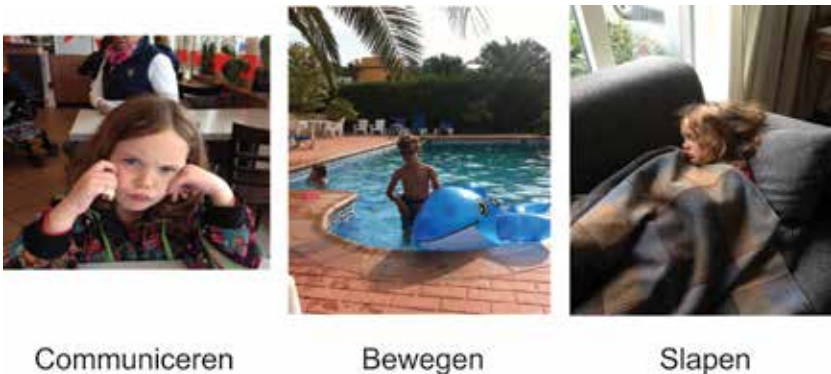


# Inleiding

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte collega's, beste vrienden en familie, waarde toehoorders,

Vandaag aanvaard ik met het uitspreken van deze rede de leerstoel Translationele Neurowetenschappen aan de Universiteit Utrecht.

2014 is uitgeroepen tot het Europese 'Jaar van het Brein' en niet zonder reden. Het brein, ook bekend als de hersenen, is zonder twijfel ons meest complexe en minst begrepen orgaan. Samen met het ruggenmerg en zenuwcellen in of bij onze organen, vormen de hersenen ons zenuwstelsel. Het zenuwstelsel wordt gevormd door meer dan 100 miljard zenuwcellen, die ons in staat stellen te bewegen, onze omgeving waar te nemen en te leren (Figuur 1). Zoals ik hier nu sta, werken mijn zenuwcellen op volle toeren. Naast het uitspreken van deze rede zorgen zij er bijvoorbeeld voor dat mijn lichaamstemperatuur enigszins op peil blijft onder deze warme toga en dat ik mij kan herinneren wanneer het tijd is voor de volgende dia.



Figuur 1. Ons zenuwstelsel stelt ons in staat om te communiceren, te bewegen en te slapen.

Er is berekend dat elke individuele zenuwcel gemiddeld duizend verbindingen maakt met andere zenuwcellen, of met cellen buiten het zenuwstelsel, bijvoorbeeld spiercellen. 100 miljard zenuwcellen maal duizend verbindingen per zenuwcel geeft een totaal van 100 biljoen verbindingen. Om u een beeld te geven van dit getal; het Melkwegstelsel in ons heelal bevat ongeveer 300 miljard sterren. Ons lichaam bevat dus ongeveer drie tot vierhonderd melkwegstelsels aan zenuwvezelverbindingen.

De vorming van deze verbindingen is te vergelijken met een reis naar het Academieggebouw op een vrijdagmiddag. Elke zenuwvezel volgt een specifiek pad binnen een wirwar van andere vezels, maar komt uiteindelijk aan op de plaats van bestemming door het volgen van moleculaire verkeerssignalen. Het eerste belangrijke doel van ons onderzoek is te begrijpen hoe deze verkeerssignalen werken (Figuur 2).

Zoals u wellicht uit ervaring weet, kan het negeren of verkeerd interpreteren van verkeerssignalen verstreckende gevolgen hebben. Dit geldt ook in het geval van een zenuwvezel. Foutief aangelegde zenuwvezelverbindingen kunnen leiden tot ontwikkelingsstoornissen, zoals ADHD, autisme en schizofrenie. Daarnaast vormen vroege veranderingen in zenuwvezelverbindingen mogelijk ook een beginpunt voor hersenaandoeningen die zich pas op latere leeftijd manifesteren, zoals de ziekte van Parkinson of Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS). Een tweede doel van ons onderzoek is om te bepalen waarom en hoe zenuwvezelverbindingen veranderen in bepaalde patiënten en hoe we deze veranderingen kunnen tegengaan of behandelen.

Ons onderzoek is dus tweeledig. Enerzijds fundamenteel, gericht op het vergaren van kennis en anderzijds gefocused op de patiënt, om inzicht te krijgen in ziekteprocessen. Ik zal u laten zien dat beide delen nauw verbonden zijn, omdat ik ervan overtuigd ben dat goed fundamenteel-wetenschappelijk onderzoek zal leiden tot vooruitgang in patiëntgericht onderzoek en viceversa.



**Figuur 2.** Miljarden zenuwcellen in de hersenen, het ruggenmerg en in, of bij, de organen vormen samen het zenuwstelsel.

In mijn rede zal ik u allereerst vertrouwd maken met ons onderzoek van de afgelopen jaren en u vanuit dit overzicht onze ambities en plannen voor de toekomst schetsen. Ik zal u laten zien hoe de zenuwvezel als een rode draad door ons onderzoek heen loopt en fundamenteel en patiëntgericht onderzoek verbindt en stuurt. Sturen en verbinden is een belangrijke taak van een translationeel wetenschapper. Voordat ik een woord van dank uitspreek zal ik kort stilstaan bij de inhoud van mijn leerstoel Translationele Neurowetenschappen en de uitdagingen en kansen die er liggen uiteenzetten.



# Stuursignalen

Al tijdens mijn studie Medische Biologie raakte ik gefascineerd door het zenuwstelsel. Mijn eerste wetenschappelijke stage aan de Vrije Universiteit maakte mij vertrouwd met de lange, complexe, zenuwbanen die onze hersenen doorkruisen. Een tweede stage aan de Kyoto Prefectural University, in Kyoto, Japan, liet mij kennismaken met onderzoek naar hersenontwikkeling (1). In een derde stage, in het Nederlands Herseninstituut, deed ik onderzoek aan de eerder genoemde moleculaire verkeerssignalen.

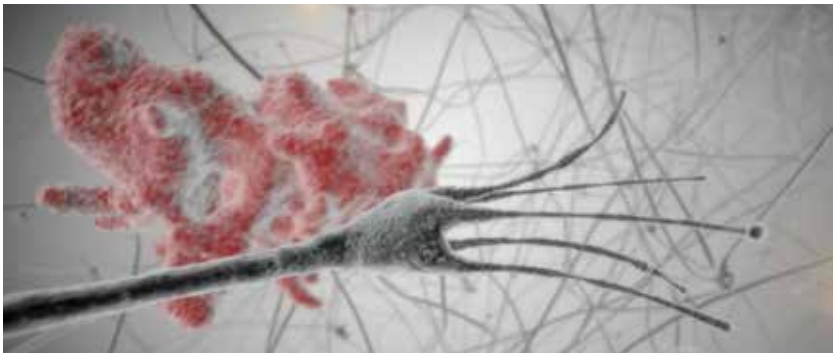
Hoewel het bestaan van deze signalen reeds was voorspeld in 1892 door Santiago Ramón y Cajal in zijn boek “De retina van vertebraten” (2), werden ze pas honderd jaar later daadwerkelijk ontdekt. De signalen bleken eiwitten te zijn, die groeiende zenuwvezels actief kunnen sturen (3). Ik zal ze gedurende mijn rede dan ook aanduiden als “stuursignalen”, naar hun Engelse naam “guidance cues”. In 1996 besloot ik om promotieonderzoek te gaan doen aan deze nieuwe eiwitten in het laboratorium van professor Joost Verhaagen in het Nederlands Herseninstituut. Mijn onderzoek liet zien dat stuursignalen niet alleen tijdens de ontwikkeling een rol spelen, maar ook na schade aan het volwassen zenuwstelsel, bijvoorbeeld na een dwarslaesie (4). Omdat er op dat moment nog maar zeer weinig bekend was over de werkingsmechanismen van de stuursignalen, besloot ik als kersverse postdoc naar Baltimore, in de Verenigde Staten, te verhuizen en onderzoek te gaan doen in het laboratorium van professor Alex Kolodkin aan de Johns Hopkins University School of Medicine. Hier leerde ik gedurende vier jaar tal van nieuwe technieken en verkreeg ik inzicht in de moleculaire werkingsmechanismen van stuursignalen.

Ik deel dit overzicht van mijn vroege carrière hier met u, omdat deze zeer bepalend is geweest voor ons huidige onderzoek. Nog steeds proberen we enerzijds te begrijpen hoe stuursignalen werken en wat ze precies allemaal doen, terwijl we anderzijds onderzoeken wat er

misgaat in ziekte. Voordat ik verder inga op ons onderzoek, wil ik u middels een korte animatie laten zien hoe zenuwvezelverbindingen tot stand komen en welke rol stuursignalen hierbij spelen. In de animatie richt ik me op de hersenen. Echter, soortgelijke processen spelen zich ook af in andere delen van het zenuwstelsel.

### Axon guidance

Zoals ik u eerder vertelde bestaan hersenen uit een netwerk van biljoenen zenuwvezelverbindingen, die ons in staat stellen te bewegen, te communiceren en te herinneren. De vorming van dit netwerk begint met de geboorte van zenuwcellen en hun verplaatsing naar het deel van de hersenen waar ze uiteindelijk zullen functioneren. Hier vormen ze twee typen uitlopers, dendrieten en axonen. Dendrieten zijn boomachtige structuren die synaptische contacten ontvangen van duizenden andere zenuwcellen. Hoewel zenuwcellen meerdere dendrieten kunnen vormen, hebben ze meestal maar één axon. Axonen transporteren informatie van de zenuwcel naar andere cellen binnen of buiten de hersenen. Axonen groeien over zeer lange afstanden om hun doelwit te bereiken. Het pad dat ze volgen wordt gemarkeerd door stuursignalen. Deze signalen stoten het axon af, weg van bepaalde gebieden, of trekken het juist aan. Stuursignalen worden waargenomen door een handachtige structuur aan het einde van elk axon, de groeiconus (Figuur 3).



**Figuur 3.** Plaatje uit de animatie 'Axon guidance'. De groeiconus, een handachtige structuur aan het einde van elke zenuwvezel, zoekt de omgeving af naar stuursignalen (in rood). De volledige animatie is te vinden op: <http://youtu.be/ZWACm6BkDVo> (Nederlands), [http://youtu.be/Cl3oM0\\_ozU8](http://youtu.be/Cl3oM0_ozU8) (Engels).

De groeiconus zoekt de omgeving af naar stuursignalen en reageert op deze signalen, om zo uiteindelijk zijn doelwit te bereiken. Grote delen van zijn reis legt een axon niet alleen af, maar gebundeld met andere axonen in grote zenuwbanen. Vergelijkbaar met een auto die van rijstrook wisselt, verandert de positie van een axon in een zenuwbaan gedurende deze reis. Deze positie wordt geregeld door stuursignalen en bepaalt uiteindelijk in welk deel van de hersenen een axon terechtkomt. Zodra het axon is aangekomen in het deel van de hersenen waar het een contact moet maken, selecteert de groeiconus een specifieke zenuwcel tussen duizenden vergelijkbare cellen met de hulp van stuursignalen. Deze signalen stellen het axon vervolgens ook in staat om een synaptisch contact te vormen op een specifiek deel van de doelwitcel, bijvoorbeeld de dendriet. Deze synaptische contacten geven informatie door van de ene naar de andere zenuwcel.

# Groeiconus ogen en dopaminerge zenuwbanen

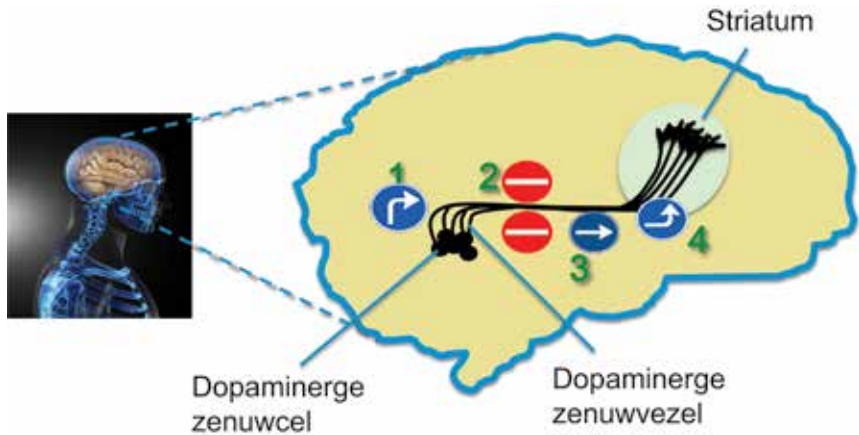
Het aanleggen van een functioneel zenuwvezelnetwerk vereist dus een samenspel van verschillende moleculaire signalen en processen. Het werk van verschillende studenten, analisten, promovendi en postdoctorale onderzoekers in mijn laboratorium heeft in de afgelopen jaren een belangrijke bijdrage geleverd aan onze huidige kennis van de ontwikkeling van dit netwerk. Dit onderzoek richtte zich op een aantal specifieke vragen. Ten eerste, welke moleculaire mechanismen stellen een groeiconus in staat om stuursignalen waar te nemen? Ten tweede, welke stuursignalen zijn er precies nodig om een specifieke zenuwbaan aan te leggen? En tenslotte, wat is de rol van stuursignalen in het volwassen zenuwstelsel, waar axonen hun plaats hebben gevonden, maar stuursignalen nog steeds aanwezig zijn? Het is helaas onmogelijk om hier al ons onderzoek van de afgelopen acht jaar in detail met u te delen. Als alternatief wil ik graag kort een aantal voorbeelden van recent onderzoek uitlichten.

Zo hebben promovendi Eljo van Battum en Rou-Afza Gunput recent ontdekt hoe een groep eiwitten, genaamd MICALs, er voor zorgt dat de groeiconus stuursignalen kan zien. Dit werkt als volgt; stuursignalen, zoals in de animatie, worden gedetecteerd door zogenaamde receptoreiwitten op het oppervlak van de groeiconus. Deze receptoreiwitten zijn als het ware de ogen van de groeiconus. Zij binden de stuursignalen en geven de instructies van deze signalen door naar het binnenste van de groeiconus. Hierdoor zal deze van groeirichting veranderen en weggroeien van de stuursignalen. MICAL-eiwitten zorgen er voor dat de receptoreiwitten, de ogen, op het oppervlak van de groeiconus terechtkomen. Als MICAL-eiwitten niet functioneren komen er geen receptoreiwitten op de groeiconus terecht. De groeiconus wordt als het ware blind en reageert niet meer op stuursignalen.

Hierdoor zullen zenuwvezels de verkeerde paden volgen en er foutieve contacten ontstaan. Dit is precies wat Eljo en Rou-Afza zagen in zogenaamde “knock-out” muizen die geen MICAL-eiwitten hebben. Hier groeiden zenuwvezels de verkeerde hersengebieden binnen en maakten ze foutieve contacten (5).

Een tweede voorbeeld van deze lijn van onderzoek komt voort uit ons werk aan de ontwikkeling van dopaminerge zenuwbanen. Het meest bekend zijn deze banen wellicht, omdat ze gedeeltelijk afsterven in patiënten met de ziekte van Parkinson. Meer kennis over de ontwikkeling van dopaminerge banen zal leiden tot een beter inzicht in het ziekteproces en tot mogelijkheden voor therapie. Dit deel van ons werk wordt dan ook al verschillende jaren financieel ondersteund door de Stichting Parkinson Fonds, waarvoor we zeer dankbaar zijn.

Deze rede zou eigenlijk in zijn geheel hebben kunnen gaan over ons werk aan de ontwikkeling van dopaminerge zenuwbanen. Acht jaar geleden zijn we begonnen als pioniers in dit onderzoeksveld en hebben we veel energie gestoken in het opzetten van technieken en modellen en in het verkrijgen van know-how. Als resultaat hiervan hebben we grote stappen kunnen maken. Het werk van postdoc Sharon Kolk en promovendi Asheeta Prasad, Ewoud Schmidt, Francesca Morello en Sara Brignani heeft er in de afgelopen jaren voor gezorgd, dat we nu voor het eerst begrijpen hoe dopaminerge zenuwvezels hun weg vinden door de hersenen (Figuur 4). Zo hebben we ontdekt waarom dopaminerge zenuwvezels naar voren in plaats van naar achteren groeien, hoe ze vervolgens worden gebundeld in grote zenuwbanen en ook andere zenuwbanen gebruiken om grote afstanden af te leggen (6-8). Deze banen leiden dopaminerge zenuwvezels vervolgens naar hersengebieden, zoals het striatum, waar contacten worden gemaakt, die ons bijvoorbeeld in staat stellen om gecontroleerd te bewegen. We hebben aangetoond hoe dopaminerge zenuwvezels deze gebieden ingroeien en welke stuursignalen betrokken zijn bij deze processen.



**Figuur 4.** Stuursignalen (1-4) in de zich ontwikkelende hersenen zorgen ervoor dat zenuwvezels van dopaminerge zenuwcellen hun weg vinden en de juiste contacten maken met andere zenuwcellen, bijvoorbeeld die in het striatum.

Ondanks deze inzichten zijn we ons er terdege van bewust dat we nog steeds bezig zijn met het verkennen van het topje van de ijsberg, wat betreft het begrijpen van de ontwikkeling van de hersenen. Er liggen nog vele raadsels op ons te wachten. We begrijpen bijvoorbeeld nog niet goed hoe het mogelijk is dat een kleine honderd stuursignalen de vorming van zo'n honderd biljoen zenuwvezelverbindingen kan controleren. Postdoc Kati Rehberg en promovendus Suzanne Lemstra gaan proberen een antwoord te vinden op deze vraag. Een andere belangrijke uitdaging is het bestuderen van een specifieke zenuwbaan in een woud van andere zenuwvezels. We zijn vaak niet in staat zo'n zenuwbaan te onderscheiden van andere banen in de omgeving. We zien als het ware door de bomen het bos niet meer. Promovendi Sara Brignani en Ewoud Schmidt zijn daarom technologie aan het ontwikkelen om zenuwcellen in de hersenen van de muis in verschillende kleuren te markeren. Bijvoorbeeld de dopaminerge zenuwcellen die zijn aangedaan in de ziekte van Parkinson in rood en de niet aangedane in groen. Hierdoor zullen we deze zenuwcellen en hun uitlopers beter kunnen onderzoeken.

# ALS

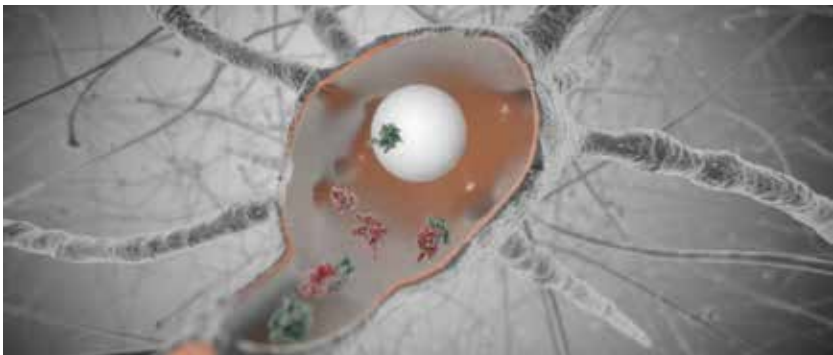
Na mijn uitleg over ons werk aan dopaminerge zenuwbanen verwacht u natuurlijk dat ik u nu ga vertellen dat wij ook veel onderzoek doen aan aandoeningen waarbij deze zenuwbanen zijn aangedaan, zoals de ziekte van Parkinson. Dit is echter niet het geval.

Het gemakkelijkste zou zijn om hier professor Leonard van den Berg de schuld van te geven. Leonard leidt het laboratorium voor Neuro-musculaire Ziekten in het UMC Utrecht. Zijn passie voor het vinden van een behandeling van de ziekte ALS en zijn bereidheid tot samenwerking hebben er in grote mate toe bijgedragen dat wij nu veel onderzoek doen naar de oorzaak van ALS. Er zijn echter ook andere factoren. De neurologen in de academische ziekenhuizen in Nederland hebben onlangs bepaald op welke ziekten zij zich, per ziekenhuis, vooral zullen richten. Elk ziekenhuis heeft zo haar aandachtsgebieden gedefinieerd, die uiteindelijk zullen leiden tot betere zorg en hoogstaand onderzoek. Dit betekent dat er naar bepaalde hersenaandoeningen intensief onderzoek wordt gedaan in Utrecht, zoals bijvoorbeeld naar ALS. Een andere oorzaak van onze keuze voor ALS is dat er in het UMC Utrecht hoogstaand genetisch en beeldvormingsonderzoek wordt gedaan in ALS-patiënten. We weten veel beter van ALS dan van veel andere aandoeningen van het zenuwstelsel, welke genetische afwijkingen leiden tot ziekte en hoe zenuwcellen en zenuwvezels zijn aangedaan. Tenslotte blijkt ons fundamentele onderzoek een uitstekende basis voor het doen van ALS-onderzoek. Zo zijn de stuursignalen, waar ik u eerder over vertelde, aangedaan in ALS-patiënten en wordt deze ziekte mogelijk mede veroorzaakt door kleine afwijkingen in zenuwvezels en contacten. Daarnaast zijn de technieken die we voorhanden hebben in ons laboratorium uitermate geschikt om de genetische defecten, die worden gevonden in ALS-patiënten, verder te onderzoeken. Ons fundamentele onderzoek levert dus een uniek startpunt om te begrijpen wat er op een moleculair en cellulair niveau misgaat in de patiënt.

Maar wat is ALS precies? In een korte animatie wil ik u laten zien wat er gebeurt in een ALS-patiënt en wil ik één van de onderwerpen van ons onderzoek tonen.

## ALS

Onze spieren zorgen er voor dat wij kunnen lopen, spreken, slikken en ademen. Spieren worden aangestuurd door motorische zenuwcellen in het ruggenmerg. De vezels van deze zenuwcellen zijn verbonden met onze spieren via grote zenuwen en vormen gespecialiseerde eindigingen op individuele spiervezels. Deze neuromusculaire overgangen brengen informatie over naar de spiervezel. Dit leidt tot het samentrekken van de spiervezel en tot beweging. In de ziekte amyotrofische laterale sclerose, afgekort ALS, degenereren motorische zenuwcellen en hun vezels in de hersenen en het ruggenmerg. Zonder aansturing van motorische zenuwvezels slinken de spieren en verliezen patiënten hun spierkracht. Als gevolg hiervan overlijden ALS-patiënten gemiddeld drie tot vijf jaar na het begin van de ziekte. We kunnen op dit moment ALS helaas niet genezen. Hoewel de oorzaak van ALS nog grotendeels onbekend is, weten we wel dat veranderingen in het DNA van ALS-patiënten leiden tot abnormale eiwitten met een afwijkende functie en localisatie. In ALS klonteren eiwitten samen in grote aggregaten (Figuur 5).



**Figuur 5.** Plaatje uit de animatie 'ALS'. In de motorische zenuwcellen van ALS-patiënten vormen eiwitten (in groen en rood) aggregaten. De volledige animatie is te vinden op: <http://youtu.be/sRgDMBqDSbI> (Nederlands), <http://youtu.be/1XsX9WEMyNA> (Engels).



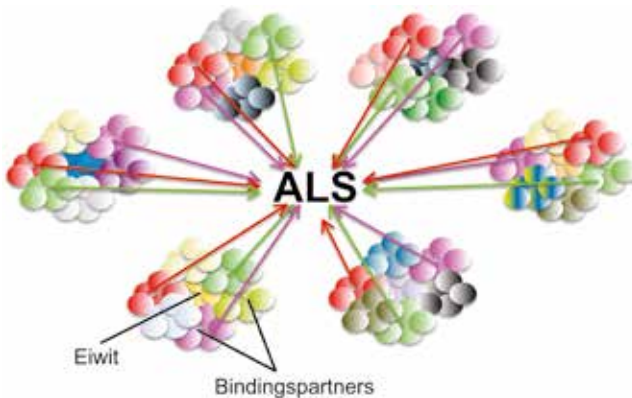
Deze aggregaten voorkomen dat eiwitten het deel van het motorische zenuwcel bereiken waar ze normaal functioneren. Een actuele hypothese in het onderzoek naar ALS is, dat eiwitaggregatie leidt tot een afname van belangrijke eiwitten in de axonen van motorische zenuwcellen. Deze afname leidt tot een verminderde stabiliteit van het axon en de neuromusculaire overgang en tot verlies van deze structuren en de aansturing van de spieren. In het UMC Utrecht denken we dat veranderingen in motorische zenuwvezels en de neuromusculaire overgang belangrijke en vroege gebeurtenissen zijn in de pathogenese van ALS. Met andere woorden, deze veranderingen zijn niet alleen een kenmerk van de ziekte, maar mogelijk ook een oorzakelijke factor. We onderzoeken hoe en waarom deze veranderingen ontstaan en hoe we ze kunnen tegengaan.

# Interactomen en stamceltechnologie

Neuromusculaire ziekten is één van de vijf aandachtsgebieden van het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht Hersencentrum. Binnen dit aandachtsgebied worden alle facetten van ALS en andere neuromusculaire aandoeningen onderzocht. De samenwerking op het gebied van translationeel ALS onderzoek tussen mijn laboratorium en dat van Leonard van den Berg en Jan Veldink, is enkele jaren geleden opgezet. Ik kan u vol trots melden dat wij onlangs onze eerste gezamenlijke promovendus hebben afgeleverd. Ongeveer twee weken geleden heeft Ewout Groen in ditzelfde gebouw zijn promotieonderzoek verdedigd. Ewouts onderzoek heeft een belangrijke basis gelegd voor onze hypothese dat vroege veranderingen in motorische zenuwvezels en contacten een bijdrage leveren aan het ontstaan en de progressie van ALS (9). Recent onderzoek door verschillende internationale onderzoeksgroepen toont aan dat dit model waarschijnlijk geldt voor veel en mogelijk alle neurodegeneratieve aandoeningen.

ALS is een zeer progressieve, invaliderende en uiteindelijk dodelijke ziekte. Helaas zijn er nog veel onbeantwoorde vragen. Bijvoorbeeld, waarom krijgt een patiënt gemiddeld pas rond het 50e levensjaar ALS? Waarom zijn motorische zenuwcellen aangedaan en niet zozeer andere zenuwcellen? Is er één ziektemechanisme dat geldt voor alle of veel patiënten, of zijn er kleine subgroepen, gekenmerkt door een specifiek ziektemechanisme? Om antwoorden te vinden op deze vragen doen we onderzoek aan verschillende eiwitten die afwijkend zijn in ALS, met mysterieuze namen zoals UNC-13, C9orf72, ataxine-2 en FUS. Promovendi Max Koppers, Anna Blokhuis en Oliver Harschnitz en postdoc Dianne van den Heuvel passen verschillende technieken toe om meer te weten te komen over deze eiwitten en over hun afwijkende gedrag in ALS. Als voorbeeld wil ik hier kort het werk van Anna noemen, dat mogelijk wordt gemaakt door een subsidie van het Prinses Beatrix Spierfonds.

Eiwitten werken nooit alleen, maar altijd in een complex met andere eiwitten. Dit complex wordt ook wel het interactoom genoemd, naar het Engelse woord “interactor”, dat bindingspartner betekent. Het interactoom van een eiwit wordt gevormd door alle andere eiwitten waar dit eiwit aan bindt. Anna heeft de interactomen van zes ALS-eiwitten bepaald en met elkaar vergeleken. Er bleek een grote overlap te zijn, dus veel eiwitten die aan het ene ALS-eiwit binden, binden ook aan andere ALS-eiwitten. Dit wijst er op dat het ziekteproces in veel ALS-patiënten wordt veroorzaakt door fouten in sterk met elkaar samenhangende moleculaire processen (Figuur 6). Toekomstig onderzoek zal de rol van de interactoomeiwitten in het ziekteproces van ALS verder bepalen.



**Figuur 6.** Eiwitten werken nooit alleen, maar altijd in een complex met andere eiwitten. Dit complex wordt het interactoom genoemd. De analyse van de interactomen van ALS-eiwitten helpt bij het ontrafelen van het ziekteproces van ALS.

Modellen zijn zeer belangrijk voor ons werk. Dit kunnen motorische zenuwcellen in kweek zijn, maar ook muizen met een verandering in hun DNA, zoals we die ook vinden in ALS-patiënten. Verder gebruiken we steeds vaker de zebrafis als model en dan met name zebrafisembryo's, in samenwerking met professor Jeroen den Hertog van het Hubrecht laboratorium. Het gebruik van zebrafisembryo's heeft verschillende voordelen. Eén hiervan is dat zebrafisembryo's transparant zijn. We kunnen hierdoor van buiten af de motorische zenuwve-

zels zien, nadat deze gemarkeerd zijn met fluorescerende eiwitten. Daarnaast kunnen we ook de werking van de spieren meten door het analyseren van het zwemgedrag van de embryo's (Figuur 7). Als we de zebravisjes nu afwijkende eiwitten laten maken, zoals die worden gevonden in ALS, raken hun motorische zenuwvezels verstoord. Hierdoor gaat de aansturing van hun spieren verloren en zijn de visjes niet langer in staat om weg te zwemmen. Hoewel muizen en vissen vertebraten zijn en dus net als wij een skelet hebben, zijn het duidelijk geen mensen. Dit verschil is ook zichtbaar in onze experimenten. DNA veranderingen, die in de mens leiden tot ALS, hebben soms totaal geen effect in muizen. Hoewel er dus behoefte is aan gehumaniseerde modellen, is het kweken van motorische zenuwcellen van de mens, bijvoorbeeld uit autopsiemateriaal, niet goed mogelijk. Recente ontwikkelingen in de stamcelbiologie lijken deze situatie echter te veranderen. Het is nu mogelijk om huidcellen van volwassen mensen te "herprogrammeren" tot stamcellen, die vervolgens kunnen worden gebruikt om zenuwcellen te maken (10).



**Figuur 7.** Plaatje uit de animatie 'Zebravissen'. Zebravisembryo's zijn transparant en zijn te zien als streepjes onder de microscoop. Ze worden gebruikt om te onderzoeken hoe motorische zenuwcellen afsterven en welk effect dit heeft op motorisch gedrag. De animatie maakt deel uit van een uitgebreide video die te vinden op: <http://www.youtube.com/watch?v=E6k02d7pt38>.

Het UMC Utrecht Hersencentrum heeft al vroeg het belang van deze zogenaamde iPSC technologie ingezien en heeft geïnvesteerd in een faciliteit waar we huidcellen kunnen omzetten tot zenuwcellen.

Ik heb deze faciliteit, in samenwerking met professor Niels Geijsen van het Hubrecht laboratorium, opgezet. Ondertussen groeien de eerste motorische zenuwcellen van ALS-patiënten in het lab.

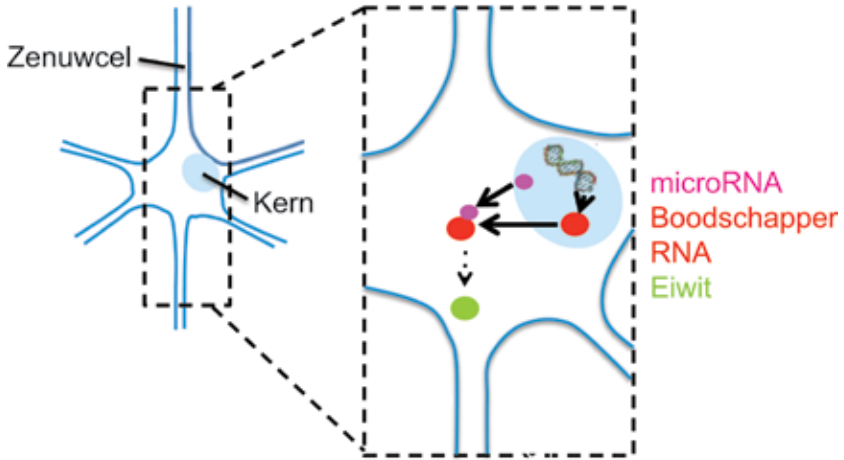
In het kader van ons toekomstige onderzoek wil ik nog een andere techniek noemen die we zullen gaan toepassen, organoïde technologie (11). Het nadeel van een celkweek, zoals we die nu doen, is dat het een tweedimensionaal model is, waarin bepaalde elementen, zoals steuncellen of zenuwcellen, in belangrijke mate ontbreken. In het zenuwstelsel groeien motorische zenuwcellen in een driedimensionale omgeving samen met allerlei andere cellen. Organoïden zijn driedimensionale kweken, ofwel mini-organen, die kunnen worden gemaakt vanuit patiëntenmateriaal; bijvoorbeeld uit de stamcellen die we van huidcellen maken. Er is in Utrecht veel expertise op het gebied van organoïde technologie, onder andere binnen het Regeneratieve Geneeskunde programma, waar mijn laboratorium deel van uit maakt. Hoewel dit misschien als science fiction klinkt en het een horrorbeeld oproept van wetenschappers die hersenen gaan kweken in het lab, is dit niet het geval. Het gaat hier maar om kleine stukjes weefsel, die als model dienen voor de menselijke hersenen. Wel stelt deze technologie ons in staat om nog beter te begrijpen wat er gebeurt met motorische zenuwcellen in ALS.

Daarnaast zijn organoïden zeer geschikt voor onze zoektocht naar nieuwe medicatie. We zullen niet alleen in ons ALS onderzoek gebruik gaan maken van iPSC en organoïde technieken, maar ook in studies naar spinale musculaire atrofie, afgekort SMA. Ook in SMA-patiënten sterven motorische zenuwcellen uiteindelijk af. Patiëntjes met de meest ernstige vorm van deze ziekte overlijden meestal in hun eerste levensjaar. In samenwerking met dr. Ludo van der Pol van het Spieren voor Spieren Kindercentrum en de afdeling Neurologie van het UMC Utrecht, zullen we het onderliggende ziekteproces van SMA gaan onderzoeken, met name gericht op de vraag hoe motorische zenuwvezels veranderen. Promovendus Mark Verheijen staat in de startblokken om dit project te beginnen.

# Kleine RNA moleculen in epilepsie

Sinds enkele jaren doen we ook onderzoek aan de ziekte epilepsie. Epilepsie is ook een hersenaandoening die wordt gekenmerkt door veranderingen in het zenuwvezelnetwerk in onze hersenen. In zijn oratie op 3 juni 2013 verklaarde collega Kees Braun dat veranderingen in dit netwerk waarschijnlijk niet gerelateerd zijn aan de oorzaak van epilepsie. Ik ben het hier niet geheel mee eens. Ik denk namelijk dat lokale veranderingen in de verbindingen tussen kleine groepen zenuwcellen wel degelijk deel kunnen zijn van de oorzaak van epilepsie. Dit is onder andere ook het onderwerp van het promotieonderzoek van Bart Jongbloets. Zulke kleine veranderingen zijn niet detecteerbaar met beeldvormingstechnieken zoals MRI of DTI, maar kunnen op lange termijn wel leiden tot de grote netwerkverstoringen. Het doel van ons epilepsieonderzoek is om deze kleine veranderingen te bestuderen. We hebben hierbij recent gekozen voor een bijzondere focus en bestuderen zogenaamde microRNAs.

Wat zijn microRNAs? Zoals de naam al impliceert, zijn microRNAs zeer kleine RNA moleculen. Om eiwit te maken wordt het DNA in de celkern vertaald in grote boodschapper RNA moleculen. Deze boodschapper RNAs worden getransporteerd naar het cytoplasma, waar ze worden vertaald naar een eiwit. MicroRNAs worden echter niet vertaald in eiwitten. Door boodschapper RNAs te binden bepalen microRNAs hoeveel eiwit er wordt gemaakt (Figuur 8). In een recent onderzoek door promovendus Susan van Erp en postdoc Alwin Derijck, in samenwerking met de groep van dr. Pierre de Graan, hebben we bepaald hoe microRNAs veranderen in de hersenen van patiënten met temporaalkwabepilepsie. Op basis van de hoeveelheid van bepaalde microRNAs konden we voorspellen of een individu temporaalkwabepilepsie had en zo ja, welk type.



**Figuur 8.** Om eiwit te maken wordt het DNA in de celkern vertaald in grote boodschapper RNA moleculen. Deze boodschapper RNAs worden getransporteerd naar het cytoplasma, waar ze worden vertaald naar een eiwit. Door boodschapper RNAs te binden bepalen microRNAs hoeveel eiwit er wordt gemaakt.

Verder ontdekten we dat in epilepsiepatiënten sommige microRNAs niet op de juiste plek in de zenuwcel zitten. Ze verzamelen zich in de celkern in plaats van in het cytoplasma (12). De gevolgen van deze veranderingen worden nu onderzocht door postdocs Vamshi Vangoor en Giuliano Giuliani, met steun van het Epilepsiefonds en de Europese Unie. Ons werk maakt deel uit van een groot Europees project, genaamd “Epi-microRNA”, waarin allerlei aspecten van microRNAs worden onderzocht in verschillende typen epilepsie door heel Europa.

We doen ook fundamenteel onderzoek aan microRNAs. Zo hebben we in samenwerking met InteRNA, een biotech bedrijf in Utrecht, getest, welke van de meer dan 1000 microRNAs, die zijn gevonden in de mens, betrokken zijn bij de groei van zenuwvezels. Omdat in epilepsie ook structurele veranderingen in het zenuwvezelnetwerk zijn gevonden, verbaasde het mij niet dat één van de microRNAs met de grootste effecten het meest is veranderd in epilepsie.

We gaan nu verder onderzoeken of deze microRNA een oorzakelijke rol speelt in de netwerkveranderingen in epilepsie. Kees, ik houd je op de hoogte.

Epilepsie is net als ALS één van de vijf aandachtsgebieden van het UMC Utrecht Hersencentrum. Er wordt in Utrecht op allerlei niveaus onderzoek gedaan naar epilepsie, van genetica tot epidemiologie. Ik kijk er naar uit om in de komende jaren ook het translationele onderzoek naar epilepsie verder vorm te geven in nauwe samenwerking met collega's Kees Braun, Bobby Koeleman en Pierre de Graan.



# Translationele Neurowetenschappen

De naam van mijn leerstoel is “Translationele Neurowetenschappen”. Wat betekent dit precies? De definitie van translationeel onderzoek die je het meest terugvindt op Google is: “het vertalen van wetenschappelijke kennis richting de kliniek”. Dit is ook de definitie die de Raad voor Gezondheidsonderzoek en ZonMW hanteren. Ik stel hier deze definitie graag ter discussie. Ik ben van mening dat het doen van translationeel onderzoek tweerichtingsverkeer vereist (Figuur 9). Dus van kennis naar kliniek, maar ook van kliniek naar kennis en dat we als translationele wetenschappers bruggenbouwers zijn die tussen de fundamentele wetenschap en de kliniek in staan.



Figuur 9. Translationeel onderzoek vereist tweerichtingsverkeer.

Laat ik beginnen met de eerste richting, van kennis naar kliniek. Een belangrijke taak van een translationeel wetenschapper is het vertalen van basale kennis richting maatschappelijk of medisch relevante toepassingen. Dit betekent wel dat die basale kennis er moet zijn. Goed fundamenteel onderzoek is mijns inziens essentieel. Het geeft ons inzicht in de moleculaire en cellulaire processen die zijn aange-  
daan in patiënten. Daarnaast levert het technologie, know-how en aangrijpingspunten voor therapie. Helaas staat het fundamentele

onderzoek in Nederland al lange tijd onder spanning. Het wordt soms gezien als een soort “hobbyisme” en subsidiegevers zetten steeds meer in op sterk toegepast of klinisch onderzoek. In het geval van collectebusfondsen is dit begrijpelijk; zij dienen de patiënt. Maar de Nederlandse overheid zal moeten beseffen dat fundamenteel onderzoek de basis vormt van de kenniseconomie die we nastreven te zijn. We lijken te zijn vergeten wat fundamenteel onderzoek ons heeft gebracht. Denk bijvoorbeeld aan de ontdekking van penicilline door Alexander Fleming. In 1928 ontdekte Nobelprijswinnaar Fleming bij toeval dat in de buurt van een bepaalde schimmel, die per ongeluk op zijn bacterieplaten terecht was gekomen, geen bacteriën groeiden. Hij constateerde dat de schimmel vele soorten bacteriën kon doden en noemde de bacteriedodende stof die door de schimmel werd gemaakt penicilline (13). Eerlijkheid gebiedt te zeggen dat Flemings passie voor het vinden van antibacteriële stoffen werd ingegeven door zijn ervaringen met sepsis in de Eerste Wereldoorlog. Je zou dus kunnen zeggen dat, hoewel zijn ontdekking een serendipiteit was, hij een translationeel wetenschapper was die fundamenteel onderzoek deed.

Maar ook onderzoek dat niet direct gericht is op toepassing kan leiden tot onverwachte translationele inzichten. Ik vertelde u bijvoorbeeld eerder over ons onderzoek aan het eiwit MICAL. In muizen zonder MICAL reageren zenuwvezels niet meer op stuursignalen, raken ze de weg kwijt en maken ze abnormale contacten. Recent is duidelijk geworden dat de hoeveelheid MICAL in de hersenen van epilepsiepatiënten is afgenomen (14) en dat de abnormale zenuwvezelverbindingen die worden gevonden in epilepsiepatiënten en muizen zonder MICAL sterk op elkaar lijken. Ons fundamentele onderzoek geeft dus mogelijk onverwachts inzicht in het ziekteproces van epilepsie. Mijn boodschap is dan ook dat we moeten blijven inzetten op fundamenteel onderzoek, op het begrijpen van moleculaire en cellulaire processen vanuit een fundamenteel wetenschappelijk oogpunt. Het vormt de basis voor elke vertaling richting maatschappij of kliniek.

Hoe staat het met de tweede richting, van kliniek naar kennis? Het is duidelijk dat we al lang niet meer op een vrijblijvende manier onderzoek doen in Nederland. Het merendeel van de hedendaagse onderzoeksprojecten heeft duidelijke hypothesen en doelstellingen en vaak zelfs al realistische visies voor toepassing om nog maar te zwijgen over milestones en deliverables. Dit komt onder andere doordat er sturing is vanuit de samenleving of de kliniek. In deze sturing is een belangrijke rol weggelegd voor translationele wetenschappers. Zij fungeren als vertalers van patiëntgebonden problemen richting specifieke processen of substraten. Bijvoorbeeld in het geval van mijn leerstoel, richting bepaalde hersengebieden, zenuwcellen, technieken en moleculaire processen. Voor de ene hersenaandoening is dit echter eenvoudiger dan voor de andere. In een ALS patiënt sterven motorische zenuwcellen en zijn er eiwitaggregaten; twee belangrijke en aanpakbare startpunten voor een neurobioloog. Maar in veel ontwikkelingsziekten van de hersenen is men het er nog lang niet over eens waar de focus moet liggen. Hier is een belangrijke rol weggelegd voor translationele neurowetenschappers in het vaststellen van relevante en aanpakbare biologische substraten en processen.

Wat ik betoog is dat wij, als translationele wetenschappers, tussen kennis en kliniek in staan, als verbindingen die tweerichtingsverkeer stimuleren. De basis van de translationele wetenschap ligt daarom in samenwerking. Waar kun je beter over samenwerking spreken dan in deze zaal, waar in 1579 de Unie van Utrecht werd ondertekend, een samenwerkingsverband tussen verschillende Nederlandse gewesten, dat wordt beschouwd als het begin van de Nederlandse staat (15). Artsen in de kliniek en wetenschappers in het lab werken vaak in grotendeels afzonderlijke werelden, die je niet zomaar samenbrengt. Daar is bereidheid tot samenwerking van beide kanten voor nodig en de overtuiging dat zo'n samenwerking tot meerwaarde zal leiden.

In het UMC Utrecht Hersencentrum is de afgelopen jaren hard gewerkt om kennis en kliniek dicht bij elkaar te brengen. Zoals ik eerder in mijn rede noemde, is er gekozen voor vijf aandachtsgebieden waarbinnen wetenschappers en artsen samenwerken (16). Ook in de afdeling waar ik werk, de afdeling Translational Neuroscience, heeft eenzelfde herstructurering plaatsgevonden; er zijn werkgroepen gevormd met een duidelijk translationeel profiel. Samen met dr. Pierre de Graan leid ik nu de werkgroep Experimentele en Translationele Neurologie. Het is nu veel duidelijker voor collega's binnen en buiten het UMC Utrecht waar onze focus ligt en dit zal verdere samenwerking bevorderen.

Onderwijs is ook een belangrijk instrument om kennis en kliniek te verbinden. In het UMC Utrecht hebben de Neuroscience Master en PhD opleidingen in de afgelopen jaren een duidelijk translationeel profiel gekregen en vormen daarmee een unieke opleiding in Nederland. Naast het doorgeven van translationeel gedachtegoed is het ook belangrijk om studenten vertrouwd te blijven maken met fundamenteel neurowetenschappelijke kennis en onderzoek. Dat doe ik zelf bijvoorbeeld door middel van de OIO cursus 'Developmental Neurobiology', die ik coördineer maar ook via de Summerschools die we organiseren (Figuur 10, zie pagina 28).

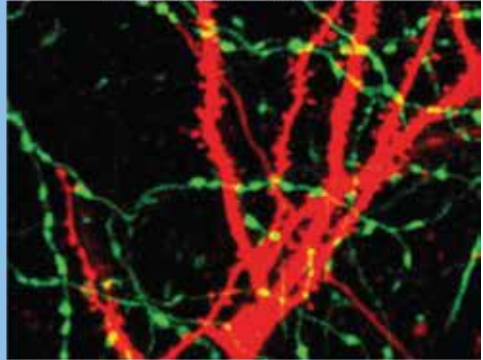
Ik begon mijn betoog met het noemen van het feit dat 2014 het Europese 'Jaar van het Brein' is. Meer kennis bij het publiek over ons onderzoek, de manier waarop we ons onderzoek doen en de problemen waar we tegen aan lopen, is essentieel. Zeker in de translationele wetenschap is het publiek onze partner en raakt zij steeds meer betrokken bij de sturing van het onderzoek. Niet alleen meer door het geven van geld aan collectebusfondsen, maar ook steeds meer door actieve deelname aan evenementen, zoals de "Amsterdam City Swim" en "Alp d'Hu6", of door crowd-funding. Crowd-funding, het financieren van specifieke onderzoeksprojecten met kleinere bijdra-

summerschool  
UTRECHT

2014

## Neural Circuit Development and Plasticity

18 August 2014 - 22 August 2014



### Organizers:

Corette Wierenga  
Casper Hoogenraad  
Jeroen Pasterkamp  
Maarten Kole  
Christian Lohmann

### About

The summer school will teach and train students in recent advances in neural circuit development and plasticity from an interdisciplinary perspective.

### Registration

Deadline: 01 June 2014  
[www.utrechtsummerschool.nl](http://www.utrechtsummerschool.nl)

### Registration fee:

€ 550 Course + course materials  
+ housing  
€ 350 Course + course materials

### Schedule

Morning:  
3 scientific lectures  
Afternoon:  
workshops given by the  
morning speakers

### Location

David de Wied lecture room  
Stratum 4th floor  
Universiteitsweg 100 Utrecht



Universiteit Utrecht



Neuroscience Medical Center  
Utrecht

NCUtrecht

### 18 Aug - Axon growth and guidance

Alain Chédotal (FR)  
Marie-Laure Baudier (IT)  
Avraham Yarom (IL)

### 19 Aug - Axons: plasticity and pathophysiology

Dominique Dibbani (FR)  
Beverley Clark (UK)  
Thomas Misgeld (DE)

### 20 Aug - Synaptic plasticity and behavior

Takao Hensch (US)  
Maria Lindskog (SE)  
Julie Kauer (US)

### 21 Aug - Molecular neurobiology and disease mechanisms

Martin Korte (DE)  
Julie Perroy (FR)  
Dieter Edbauer (DE)

### 22 Aug - Circuit development and plasticity in the forebrain

Yevgenia Kozorovitskiy (US)  
Thomas Nevian (SU)  
Tara Keck (UK)

info: [www.utrechtsummerschool.nl](http://www.utrechtsummerschool.nl)

Figuur 10. Poster van de Summerschool "Neural circuit development and disease" die werd gehouden van 18 tot en met 22 augustus 2014.

gen door het publiek, is binnen de wetenschappelijke wereld in opmars. Niet alleen omdat het middelen oplevert voor het doen van onderzoek, maar ook omdat het een ideale manier is om wetenschap en publiek te verbinden. Het publiek ondersteunt specifieke projecten en blijft op de hoogte van de vooruitgang; er is dus veel directere communicatie. Crowd-funding staat nu nog in de kinderschoenen, zeker in vergelijking met het buitenland, maar het verder ontwikkelen van deze manier van fondsenwerving is een belangrijk doel voor de toekomst voor mij en ik denk voor de gehele wetenschappelijke gemeenschap.

# Tot slot

Ik nader het einde van mijn rede, maar laat u natuurlijk niet naar huis gaan zonder een aantal samenvattende opmerkingen.

In het eerste deel van mijn rede heb ik u verteld over ons fundamentele onderzoek naar de ontwikkeling van zenuwvezels. We hebben veel geleerd over hoe zenuwvezels hun weg vinden in ons lichaam. Het zenuwstelsel is echter enorm complex en we zijn nog steeds bezig met het verkennen van het topje van de ijsberg. Meer inzicht in hoe de complexiteit van het zenuwstelsel tot stand komt is nodig. Veranderingen in zenuwvezelverbindingen zijn namelijk een belangrijk en algemeen kenmerk van veel hersenaandoeningen, zowel in jonge kinderen als in volwassenen. We hebben er daarom voor gekozen om, op basis van onze fundamenteel wetenschappelijke kennis en technologie, het ziekteproces van twee typen aandoeningen van het zenuwstelsel, namelijk ALS en epilepsie, verder te ontrafelen. Dit doel vereist goed fundamenteel onderzoek en samenwerking met klinische partners. De translationele neurowetenschappen vormt een brug tussen beide disciplines, werkt verbindend, maar ook sturend en staat tussen kennis en kliniek in. Patiëntgericht onderzoek is er uiteindelijk op gericht om nieuwe behandelingsmethoden en medicatie aan te reiken. Het bereiken van dit doel vereist niet alleen goede onderzoekers en artsen, maar ook innige samenwerking met de industrie, waar mogelijk in internationaal verband. We doen op dit moment onderzoek in samenwerking met verschillende industriële partners, in binnen- en buitenland, en zullen ook dit aspect van ons werk in de toekomst verder uitbreiden.

# Een woord van dank

Er worden maar weinig instructies gegeven voor het uitspreken van een rede. Eén regel die echter prominent in de beknopte handleiding staat is: “Het woord van dank door de orator dient beperkt te blijven”. Samenwerking is echter één van de belangrijkste ingrediënten van het doen van onderzoek en daardoor is het uitspreken van een woord van dank, onder het strenge oog van de pedel, dan ook meteen het moeilijkste gedeelte van deze oratie.

De meeste collega's waarmee ik werk binnen het onderzoek of het onderwijs, binnen of buiten het UMC Utrecht, heb ik in deze oratie niet bij naam kunnen noemen. Dit geldt ook voor (mede)studenten, stagebegeleiders en collega's die gedurende eerdere fases van mijn carrière belangrijk zijn geweest. Ik wil jullie allen hartelijk danken voor jullie hulp, steun, gezelligheid en samenwerking.

Een aantal mensen wil ik persoonlijk noemen.

From a scientific point-of-view, the most important ingredient for a successful career and scientific progress is a hard-working and motivated research team. It is without doubt that I am standing here today because of you. I have mentioned most of you already but would also like to stress the important contribution of a group of guidance factors that keep us on track in the lab: Youri, Leo, Anita, Liset and Mark. Thanks for maintaining peace and order in the lab. I also would like to thank all the students that perform their internships in our lab each year.

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.



Ook de leiding van het UMC Utrecht Hersencentrum ben ik zeer erkentelijk voor hun steun. In het bijzonder wil ik professor Joëls noemen. Beste Marian, ik heb groot respect voor de manier waarop jij leiding geeft, streng maar rechtvaardig, en voor je enorme werklust en ambitie.

Professor Burbach, beste Peter, al in 2002 spraken we in Princeton over een mogelijke transfer naar Utrecht en uiteindelijk is die er gekomen. Ik heb er geen spijt van gehad en dank je voor je steun en advies.

Professor Verhaagen, beste Joost, je bent een mentor van het eerste uur. Je staat me bij met raad en daad en ik hoop dat we ons strategisch overleg in het Lloyd hotel zullen voortzetten. Gedurende jouw oratie in 1999 zei je het volgende. Ik citeer: “Ik wil mijn eerste postdoc, Roman Giger, citeren die ik eens een slordig pipetterende student aan de labtafel tot de orde horen roepen met de korte reprimande: “This is science boy, this is serious business”. Die student was ik en het is uiteindelijk allemaal goed gekomen, ook mede dankzij jou.

Professor Van den Berg, beste Leonard, je bent een kleurrijke ambassadeur voor ALS-onderzoek en -zorg. Altijd in overleg en veel op reis. Ik dank je voor de plezierige samenwerking, ook al werk ik in jouw ogen, naast ALS, natuurlijk aan allerlei onbelangrijke dingen zoals ontwikkelingsbiologie en epilepsie.

Ik ga dagelijks met veel plezier naar mijn werk en dank mijn collega's van de afdeling Translational Neuroscience voor de plezierige werkomgeving in het Stratenum. In het bijzonder wil ik nog even dr. Geert Ramakers noemen met wie ik onder andere promovendus Bart Jongbloets in toom probeer te houden.

De voortgang van ons onderzoek staat of valt met het verkrijgen van voldoende financiële middelen. Een aantal subsidiegevers heb ik reeds genoemd maar ik wil ook ALW, ZonMW, NWO, TI Pharma,

CTMM en de Thierry Latran Foundation bedanken voor hun financiële steun gedurende de afgelopen jaren.

Dan kom ik bij de afdeling sociale zaken.

UVV Heren 4, bekend van de VAR en gevreesd in de regio. Bedankt voor de broodnodige ontspanning en de volleybalhumor.

Hiroko, you adopted me in 1995 when I moved to Japan for my second internship. We have been in contact ever since and I am very happy that you are here today, all the way from Osaka, Japan.

Opa, u bent al weer 91 jaar oud, maar toch nog steeds van de partij. Ik vind het fijn dat u, en vele andere famileden en vrienden, bij deze plechtigheid aanwezig kunnen zijn.

Mijn ouders, trots als altijd. Dankzij mijn vader mis ik en ik denk ook niemand anders, geen enkel stukje in de krant of op het internet over ons werk. Alles begint bij het begin en dat zijn jullie. Dank voor jullie steun en belangstelling voor mijn werk.

Joke, Daan en Ella, jullie vormen een rustige thuishaven in de hectiek van de wetenschap. Ella, die ik zo lekker kan plagen, bijvoorbeeld met “juf Ekster”. Daan, onze rasoptimist, die elke dag als ik vraag: “hoe was het op school”, steevast antwoordt met een enthousiast “goed!”. Joke, mijn rots in de branding. Dank voor je geduld, steun en liefde.

Ik heb gezegd.

# Geselecteerde referenties

1. Pasterkamp RJ, Yuri K, Visser DT, Hayashi S, Kawata M (1996) The perinatal ontogeny of estrogen receptor-immunoreactivity in the developing male and female rat hypothalamus. *Brain Res Dev Brain Res* 91, 300-3.
2. Ramón y Cajal S (1892) La rétine des vertébrés. *La Cellule* 9, 121-133.
3. Kolodkin AL, Tessier-Lavigne M (2011) Mechanisms and molecules of neuronal wiring: a primer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3, 6.
4. Pasterkamp RJ, De Winter F, Holtmaat AJ, Verhaagen J (1998) Evidence for a role of the chemorepellent semaphorin III and its receptor neuropilin-1 in the regeneration of primary olfactory axons. *J Neurosci* 18, 9962-76.
5. Van Battum EY, Gunput RA, Lemstra S, Groen EJ, Yu KL, Adolfs Y, Zhou Y, Hoogenraad CC, Yoshida Y, Schachner M, Akhmanova A, Pasterkamp RJ (2014) The intracellular redox protein MICAL-1 regulates the development of hippocampal mossy fibre connections. *Nat Commun* 5, 4317.
6. Fenstermaker AG, Prasad AA, Bechara A, Adolfs Y, Tissir F, Goffinet A, Zou Y, Pasterkamp RJ (2010) Wnt/planar cell polarity signaling controls the anterior-posterior organization of monoaminergic axons in the brainstem. *J Neurosci* 30, 16053-64.
7. Kolk SM, Gunput RA, Tran TS, van den Heuvel DM, Prasad AA, Hellemons AJ, Adolfs Y, Ginty DD, Kolodkin AL, Burbach JP, Smidt MP, Pasterkamp RJ (2009) Semaphorin 3F is a bifunctional guidance cue for dopaminergic axons and controls their fasciculation, channeling, rostral growth, and intracortical targeting. *J Neurosci* 29, 12542-57.
8. Schmidt ER, Brignani S, Adolfs Y, Lemstra S, Demmers J, Vidaki M, Donahoo AL, Lilleväli K, Vasar E, Richards LJ, Karagogeos D, Kolk SM, Pasterkamp RJ (2014) Subdomain-mediated axon-axon signaling and chemoattraction cooperate to regulate afferent innervation of the lateral habenula. *Neuron* 83, 372-87.

9. Groen EJ, Fumoto K, Blokhuis AM, Engelen-Lee J, Zhou Y, van den Heuvel DM, Koppers M, van Diggelen F, van Heest J, Demmers JA, Kirby J, Shaw PJ, Aronica E, Spliet WG, Veldink JH, van den Berg LH, Pasterkamp RJ (2013) ALS-associated mutations in FUS disrupt the axonal distribution and function of SMN. *Hum Mol Genet* 22, 3690-704.
10. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131, 861–872.
11. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, Homfray T, Penninger JM, Jackson AP, Knoblich JA (2013) Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* 501, 373-9.
12. Kan AA, van Erp S, Derijck AA, de Wit M, Hessel EV, O'Duibhir E, de Jager W, Van Rijen PC, Gosselaar PH, de Graan PN, Pasterkamp RJ (2012) Genome-wide microRNA profiling of human temporal lobe epilepsy identifies modulators of the immune response. *Cell Mol Life Sci* 69, 3127-45.
13. Fleming A (1929) On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 10, 226–236.
14. Luo J, Xu Y, Zhu Q, Zhao F, Zhang Y, Peng X, Wang W, Wang X (2011) Expression pattern of Mical-1 in the temporal neocortex of patients with intractable temporal epilepsy and pilocarpine-induced rat model. *Synapse* 65, 1213-21.
15. [http://nl.wikipedia.org/wiki/Unie\\_van\\_Utrecht\\_\(1579\)](http://nl.wikipedia.org/wiki/Unie_van_Utrecht_(1579))
16. <http://umcutrechthersencentrum.nl>

# Colofon

**Vormgeving en opmaak**

Multimedia, UMC Utrecht

**Drukwerk**

ZuidamUithof Drukkerijen BV, Houten

**Uitgave**

Hersencentrum, UMC Utrecht

oktober 2014

Prof. dr. R. Jeroen Pasterkamp (1972) werd op 1 april 2013 benoemd tot hoogleraar Translationele Neurowetenschappen aan het UMC Utrecht. Hij studeerde Medische Biologie aan de Vrije Universiteit in Amsterdam, waarna hij promotieonderzoek verrichtte in het Nederlands Herseninstituut onder begeleiding van Prof. dr. Joost Verhaagen en Prof. dr. Dick Swaab. In 2000 promoveerde hij op het proefschrift: 'Chemorepulsive semaphorins in neural regeneration'.

Vervolgens werkte hij vier jaar als postdoctoraal onderzoeker in de afdeling Neuroscience van de Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, VS. In het lab van Prof. dr. Alex Kolodkin richtte hij zich op moleculaire signalen die zenuwvezels sturen in de zich ontwikkelende hersenen. Vanaf 2004 leidt hij de onderzoeksgroep 'Neural circuit development and disease' in de afdeling Translational Neuroscience in het UMC Utrecht Hersencentrum. Zijn huidige onderzoek richt zich op de vraag hoe zenuwvezels zich ontwikkelen en hoe ze veranderen in ziekte. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met klinische partners en ondersteund door diverse subsidies van NWO, de Europese Unie en collectebusfondsen zoals het Epilepsiefonds en het Prinses Beatrix Spierfonds.

Bezoekadres:  
Heidelberglaan 100  
3584 CX UTRECHT

Postadres:  
Postbus 85500  
3508 GA UTRECHT

[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl)  
T. +31 (0)88 75 555 55