

Casper Hoogenraad

Cellulaire dynamica –
beweging in ons brein

Universiteit Utrecht



**Faculteit Bètawetenschappen,
Departement Biologie**

Oratie

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de ‘Cellulaire Dynamica’ bij het Departement Biologie van de Faculteit Bètawetenschappen aan de Universiteit Utrecht op woensdag 1 februari 2012.

Ik draag deze rede op aan Tim, Sanne, Lars en Fleur.

Mijnheer de Rector Magnificus,
Decaan van de Faculteit Bètawetenschappen,
Dames en heren,

Waar alle gedreven wetenschappers voor leven, is het moment dat ze iets - waar ze dagen, maanden of jaren over hebben nagedacht - opeens begrijpen. Opeens beseft je dat 'het' - na lange tijd observeren - helder is geworden. Iets wat eerst verbijsterde heeft nu betekenis gekregen. De charme en kracht van de wetenschap is dat wanneer je de spelregels kent, je zelf ook kunt meespelen. Wetenschappers kunnen 'speelstukken' opnieuw rangschikken en processen herleiden, om zo de wereld te veranderen en zelfs te verbeteren. Er wordt strijd geleverd tussen wetenschappers met als doel de grenzen te ontdekken van het onderzoeksterrein. Wetenschappelijk onderzoek is een rijkdom die alleen maar kan groeien - kennis leidt nooit tot minder, maar voegt altijd iets toe.

Dagelijks luister ik naar van de wetenschappelijke ontdekkingen van AIOs en postdocs en geniet van de vooruitgang - hoe klein die ook mag zijn. Het is voor mij een uitdaging om fundamentele onderzoeksvragen zo goed mogelijk te vertalen naar gecontroleerde experimenten. Vervolgens is het een nog grotere uitdaging om deze experimenten weer te vertalen naar nieuwe biologische concepten. Fascinatie voor onderzoek gold voor mij als student en geldt nu nog steeds voor mij als hoogleraar. Het is dan ook een fantastische tijd om wetenschapper te zijn, vooral omdat we zoveel informatie, begrip en nieuwe 'gereedschappen' hebben om nieuw onderzoek te kunnen doen. We kunnen vandaag de dag het menselijk genoom lezen, eiwit structuren bepalen, levende cellen bestuderen en we komen steeds meer te weten over de geheimen van de meest uiteenlopende ziekten. Er is veel potentieel voor de wetenschap en biotechnologie om samen de relatie tussen mens, milieu en maatschappij, zowel lokaal als mondiaal, te verbeteren. Een van de boeiende aspecten van mijn vakgebied is dat ik mijn onderzoek alleen succesvol kan uitoefenen door sterke interacties te hebben met andere wetenschapsgebieden. Het is dan ook een logische keuze om naar de bètafaculteit van de Universiteit Utrecht te verhuizen waar, in een academische omgeving, interdisciplinair onderwijs en excellent onderzoek wordt gestimuleerd.

In deze publieke les zal ik u het komende half uur de achtergronden van mijn onderzoeksgebied 'celbiologie van zenuwcellen' en mijn visie op de relatie tussen fundamenteel onderzoek en onze maatschappij met u bespreken. De celbiologie en neurobiologie zijn onderzoeksgebieden die de geheimen van het leven willen begrijpen en gebruiken. Ik zal u kennis laten maken met moleculen en celbiologische processen in onze hersenen, die bepalen of wij gezond zijn of niet. Ik wil met name de dynamiek – de beweging - van zenuwcellen met u bespreken.

Omdat de leeftijd van de toehoorders varieert van twee jaar tot in de zeventig, ben ik op zoek gegaan naar een passende presentatievorm voor deze rede. De concentratieboog van een jong kind beperkt zich meestal tot een minuut of vijf, dus gaan we eenvoudig beginnen en pas daarna iets dieper op de stof in.

Leren en geheugen

Ik neem aan dat de meesten van u het antwoord weten op de vraag: '2 + 2 = ?'. Maar HOE weet u het antwoord op deze vraag? Dat '2 + 2 = 4' heeft u inderdaad geleerd. Maar wat gebeurt er precies in ons brein zodat we dingen kunnen leren, begrijpen en onthouden? Hoe kunnen we gezichten herkennen? Mensen van elkaar onderscheiden? Hoe onthouden we bijvoorbeeld de namen van de presidenten van de Verenigde Staten? Ook herinneren we ons de politieke schandalen die onlosmakelijk met de presidenten zijn verbonden.

Maar we zouden het ook kunnen omdraaien en ons afvragen - waar zouden we zijn zonder geheugen? Zonder geheugen zouden we geen herinneringen hebben, zouden we niets kunnen leren. Alles lijkt dan voor het eerst te gebeuren. Nooit zal u kunnen leren dat '2 + 2 = 4' of wie de president is. Niet alleen omdat u niets kunt onthouden, niet alleen omdat u geen taal kunt verstaan, niet kunt rekenen, lezen of schrijven, maar probeer maar eens op een stoel te blijven zitten als u niet weet hoe u uw spieren moet bewegen. Ons geheugen is onmisbaar in eigenlijk alles wat we doen - de hele dag door.

Maar waar bevindt zich 'het geheugen' precies en hoe werkt het opslagproces? Vaak wordt het brein vergeleken met een harde schijf van een computer. Bij het opslaan van een bestand op de harde schijf van een computer wordt een bepaalde hoeveelheid geheugen (bijvoorbeeld een aantal megabyte) op een bepaalde plek

weggeschreven en kan daar zo vaak als nodig is weer uitgelezen en opnieuw afgespeeld worden. Hierbij is het optimaal als alle informatie bij elkaar staat en niet verspreid is - iets waarvoor de bekende defragmentatie-programma's zorgen. Hoewel ik u er net van probeer te overtuigen dat het geheugen van essentieel belang is voor de mens, bestaat er niet zoiets als 'hét geheugen'. Het geheugen is geen eenheid, maar bestaat uit vele los van elkaar staande delen die zelf ook verder onderverdeeld zijn. In onze hersenen wordt de opslag van herinneringen dus erg verspreid, waarbij verschillende soorten informatie op verschillende plekken in de hersenen bewaard en verwerkt worden (1). Een nieuwe herinnering, aan een bepaalde gebeurtenis of persoon bijvoorbeeld, wordt eerst tijdelijk opgeslagen in een hersengebied dat hippocampus heet, waarna het later een 'vaste plek' krijgt in de hersenschors. Als de hippocampus beschadigd is kunnen er geen nieuwe herinneringen gevormd worden, terwijl de oude herinneringen die in de hersenschors liggen opgeslagen gewoon toegankelijk zijn.

De belangrijke rol die de hippocampus speelt bij geheugen is het best uit te leggen aan de hand van Henry Molaison, beter bekend als H.M (2,3). In de jaren vijftig van de vorige eeuw leed Henry aan een ernstige vorm van epilepsie en zijn behandelend arts besloot bij wijze van genezing een groot deel van zijn hippocampus weg te laten snijden. De epileptische aanvallen stopten, maar na de operatie leed Henry aan een ander ernstig probleem: een 'anterograde amnesia' of wel 'voorwaarts geheugenverlies'. Na de operatie kon Henry dan ook geen nieuwe feiten of gebeurtenissen meer onthouden. Hij las voortdurend het zelfde tijdschrift, zonder zich ooit te herinneren dat hij dit al had gelezen. Henry kon nog wel nieuwe motorische vaardigheden leren, want die worden niet door de hippocampus bewerkt maar door een ander hersengebied. Zo werd hij na zijn operatie nog een goede tennisspeler maar vergat hij elke dag opnieuw de spelregels.

De commercie maakt intussen gretig gebruik van het fenomeen 'leren en geheugen'. Geheugenverlies is een veel terugkerend thema in Hollywoodfilms, tekenfilmseries en boeken. Ook is er een wereldwijde markt ontstaan voor populaire computerspelletjes die gericht zijn op het trainen van verschillende hersenfuncties. De opdracht van de Nintendo DS softwareontwikkelaar is: train je geheugen! Het computerspel 'Dr Kawashima's Brain Training: How Old Is Your Brain?' - met Nicole Kidman in de commercials - heeft oefeningen om je geheugen weer jong te

trainen. Een slimme commerciële zet van Nintendo; inmiddels kopen vele moeders en grootouders ook een DS systeem voor zichzelf.

Ons brein

Om te begrijpen hoe herinneringen worden opgeslagen in ons brein, moeten we eerst meer weten over hoe onze hersenen zijn opgebouwd. De eenvoudigste manier om informatie over de hersenen te krijgen is door middel van visuele inspectie. Vroeger was veel eer weggelegd voor anatomen die de lastige ontleding van de hersenen konden uitvoeren. Een mooi voorbeeld hiervan is het schilderij van Rembrandt van Rijn 'De anatomische les van Dr. Deijman' uit 1656, waarbij de hersenen van de ter dood gebrachte misdadiger Joris Fonteijn worden ontleed (4). Na het afstropen van de huid en het lichten van de schedelkap, worden op het schilderij de hersenvliezen verwijderd.

Inmiddels weten we veel meer van het brein. De hersenen zijn in te delen in verschillende gebieden en bestaan naar schatting uit honderd miljard zenuwcellen. Door de zenuwcellen in hersenplakjes te kleuren, kon de Spaanse neurobioloog Ramón y Cajal individuele zenuwcellen gedetailleerd onder de microscoop bekijken. Hij maakte hiervan prachtige illustraties (5). Samen met de Italiaan Camillo Golgi ontving hij in 1906 de Nobelprijs in Fysiologie of Geneeskunde voor hun werk aan de fundamentele celstructuren (6). Een enkele zenuwcel bestaat uit een cellichaam met meerdere korte uitlopers en één lange uitloper. De korte uitlopers zijn dendrieten en de lange uitloper is een axon. De zenuwcellen communiceren onderling met elkaar door middel van het uitwisselen van elektrische signalen via de uitlopers. De lange axonen geleiden signalen van het cellichaam af, bijvoorbeeld naar de spieren, terwijl de dendrieten signalen opvangen van ander zenuwcellen.

De contactpunten tussen twee zenuwcellen waar de overdracht van de signalen plaatsvindt heet een synaps. En juist in de synaptische verbindingen tussen zenuwcellen ligt het geheim van ons brein. Veel studies laten namelijk zien dat herinneringen worden opgeslagen door de verbindingen tussen zenuwcellen te veranderen (7). Om dit te illustreren heb ik een didactisch momentje opgenomen in deze rede. Stelt u zich eens voor dat u een nieuwe collega krijgt – een jonge man die we Sven noemen. De hersenen vormen dan een associatie tussen een complex visueel

beeld – de persoon - en een naam – Sven, in dit geval. Beide gegevens worden gecodeerd door verschillende groepen van zenuwcellen in verschillende delen van de hersenen. Iedere keer dat u Sven ontmoet, vuren deze twee groepen neuronen tegelijkertijd en wordt het synaptische pad versterkt. De volgende keer dat u uw nieuwe collega op de gang tegen komt, zult u hem gemakkelijk begroeten met ‘Hoi Sven’, omdat het visuele beeld sterk is gekoppeld aan zijn naam. Maar wat gebeurt er nu precies in de hersenen zodat er een associatie tussen de persoon en z’n naam kan ontstaan? Zoals ik net vertelde, kan informatie worden opgeslagen door de verbindingen tussen zenuwcellen te veranderen. Dit kan verschillende dingen betekenen. Ten eerste zou het zo kunnen zijn dat er nieuwe contacten zijn ontstaan door nieuwe zenuwcellen te vormen tussen de twee huidige groepen zenuwcellen. Dit proces heet ‘neurogenese’ – of wel geboorte van zenuwcellen – en is voornamelijk actief tijdens de prenatale ontwikkeling (8). Nieuwe neuronen worden ook gevormd op volwassen leeftijd maar alleen in beperkte mate en slechts in bepaalde hersengebieden. In dit geval is het echter meer voor de hand liggend dat er nieuwe contactpunten zijn gevormd tussen zenuwcellen of dat de huidige verbindingen zijn aangepast (9, 10, 11). Hoe dit precies gebeurt, is nog lang niet begrepen en wordt uitgebreid onderzocht door wetenschappers over de hele wereld.

Biologie van de zenuwcellen

In mijn onderzoeksgroep proberen we te begrijpen wat er op celniveau gebeurt in de hersenen. In hoeverre zijn contactpunten tussen zenuwcellen flexibel? Welke processen zijn belangrijk voor synaptische veranderingen? En vooral welke moleculen zijn hier bij betrokken? Maar het is ook belangrijk om te begrijpen hoe moleculen bij de synaps terecht kunnen komen. Hoe worden de transportwegen gebouwd in zenuwcellen en hoe wordt het transport van synaptische moleculen geregeld? Zijn hier ook de motoreiwitten kinesine en dyneine bij betrokken? Om deze vragen te kunnen beantwoorden is het noodzakelijk om zenuwcellen van de hippocampus in het laboratorium te kweken en goed te bestuderen (12, 13). Het kweken van zenuwcellen op doorzichtig glas maakt het mogelijk om met zeer geavanceerde microscopische technieken te zien wat er in levende cellen gebeurt.

Door lichtgevende ‘lampjes’ vast te maken aan moleculen kan heel nauwkeurig de beweging van deze moleculen worden bepaald in levende cellen (14).

Enkele voorbeelden hiervan kunt u in de volgende filmpjes zien. Hier is een gedeelte van de zenuwcel in rood weergegeven en is het molecuul EB3 – dat op de groeiende uiteinden van microtubuli zit - gekoppeld aan een groen lampje (15). Terwijl de microtubuli continu groeien in de dendrieten, maken ze af en toe contact met de synapsen. De synapsen zijn aanwezig boven op deze champignon-achtige uitstulpingen - ook wel dendritische spines genoemd. Als we tegelijkertijd naar de vorm van de uitstulpingen en de microtubuli kijken is duidelijk te zien dat op het moment dat een microtubulus naar binnen schiet, de spine groter wordt. Er moet dus een bepaalde wisselwerking zijn tussen het celskelet – de microtubuli - en de vorm van de dendritische spines. Als we vervolgens de zenuwcellen stimuleren met NMDA - een chemische stof die de synaptische receptoren activeert en betrokken is bij geheugen opslag - verdwijnen de EB3 kometen volledig (16). Waarschijnlijk is dit te verklaren doordat de microtubuli stoppen met groeien en de EB3 eiwitten van de plus-eindjes afvallen. Hoe dit echter precies gebeurt en wat de relatie is met ‘leren en geheugen’ is nu nog onduidelijk.

We zijn ook erg geïnteresseerd om de beweging van het celskelet te bekijken in cellen in een intact zenuwstelsel van bijvoorbeeld de rondworm - *C. elegans*. Twee weken geleden hebben we een film kunnen maken van EB kometen in zenuwcellen in de levende worm (17). We willen hierbij graag bekijken hoe de microtubuli precies zijn georiënteerd omdat dit ons iets kan vertellen over de transportprocessen binnen zenuwcellen in levende dieren. Microtubuli zijn ook de transportwegen waarover kleine cellulaire pakketjes heen en weer worden getransporteerd. Een van deze pakketjes zijn mitochondriën – kleine cellulaire energiecentrales die door de cel heen bewegen en synapsen van energie voorzien. De mitochondria bewegen heen en weer en ook hier ziet u weer het ‘touwtrekken’ van verschillende motoren in beeld (18). We kunnen niet alleen mooie films maken en naar transport kijken, maar ook daadwerkelijk de transportroutes manipuleren. In dit voorbeeld ziet u dat we heel precies pakketjes in een specifieke zenuwceluitloper – het axon - kunnen sturen. Met behulp van een chemische stof kunnen we heel selectief motoren aan deze pakketjes koppelen en daarmee de route van het pakketje bepalen (19). Dit roept vervolgens weer een vraag op - waarom kunnen bepaalde motoren alleen maar het axon in gaan

en niet in de dendrietten? In de toekomst willen we de ‘verkeersregels’ in zenuwcellen beter leren begrijpen.

Een belangrijke stap hierin is in November vorig jaar gezet met het binnenhalen van een Fundamenteel Onderzoek der Materie (FOM) programma subsidie ‘*Barrières in het brein: de moleculaire fysica van leren en het geheugen*’. Het doel van het nieuwe programma is het ontrafelen van de fysische principes van zenuwcellen, met name de processen die zorgen voor de lokalisering van de receptoren in ‘dendritische spines’. Dit programma stelt ons in staat om zeer nauw samen te werken met toponderzoeksgroepen op de Vrije Universiteit Amsterdam, Universiteit Leiden en de Technische Universiteit Eindhoven en dit fascinerende en complexe vraagstuk aan te pakken met een multidisciplinaire benadering: van theoretische fysica van zachte materie, via biofysica aan modelsystemen en cellen, tot neurobiologie.

Deze aanpak is - al zeg ik het zelf - een prachtig voorbeeld waarmee Amerikaanse universiteitsstudenten getraind worden om te kunnen excelleren in wetenschap: ‘Don’t invent - Connect’ (20,21). Ik wil hier toch even bij stilstaan omdat er veel waarheid zit in dit advies. Veel uitvindingen zijn immers inderdaad reeds bestaande vindingen: iets wat elders al bestaat wordt vervolgens doorontwikkeld, en met een nieuw jasje weer geënt op een nieuwe voedingsbodem. Het is een misvatting dat een briljant nieuw idee nodig is om een impact hebben. De meeste grote wetenschappelijke ontdekkingen zijn gebouwd op oude ideeën. Henry Ford zei zelf het volgende (22):

“I invented nothing new. I simply assembled into a car the discoveries of other men behind whom were centuries of work.... To teach that a comparatively few men are responsible for the greatest forward steps of mankind is the worst sort of nonsense.”

Nauwe samenwerking tussen wiskundigen, natuurkundigen, scheikundigen en biologen is essentieel om celbiologische processen kwantitatief en modelmatig te beschrijven. Een multidisciplinaire onderzoeksbenadering past prima in het nieuwe ‘Life Sciences’ profiel van de Universiteit Utrecht. Echter, samenwerken vraagt van iedereen een flinke dosis aan mentale beweging en een fikse versterking van een groot aantal verschillende synaptische paden in ons brein.

Innovatie en kenniseconomie

Innovatie en kenniseconomie zijn vandaag de dag de belangrijkste begrippen in vele beleidsdiscussies en in de politieke arena. Het huidige kabinet Rutte-Verhagen heeft de ambitie om met Nederland weer tot de mondiale top 5 te gaan behoren op het gebied van de kenniseconomie. In 2000 stond Nederland in de “Global Competitiveness Index” nog op de derde plaats als kennisland, maar is daarna afgezakt. Het valt dan ook te prijzen dat de regering deze positie verder wil verbeteren.

Wetenschappelijk onderzoek is in veel gevallen de motor achter innovatie. Nederlandse wetenschappers staan zeer goed aangeschreven en hun onderzoek staat, internationaal, op een hoog niveau. Volgens het Nederlands Observatorium van Wetenschap en Technologie (NOWT) – dat de taak heeft om de trends in de Nederlandse kennissystemen inzichtelijk in beeld te brengen - lijdt Nederland aan een ‘innovatiegat’; er wordt veel wetenschappelijk onderzoek gedaan, maar dat creëert niet voldoende economische kansen (23). Het ‘World Economic Forum’ laat echter zien dat het ‘ontslagrecht’ en de ‘bureaucratie’ de grootste problemen zijn voor de Nederlandse economie (24). Maar in plaats van goed naar de getallen te kijken en de hand in eigen boezem te steken, heeft de regering besloten dat de oorzaak van het ‘innovatiegat’ liggen bij de achterblijvende samenwerking van Nederlandse bedrijven met universiteiten en andere onderzoeksinstituten. Daarom zijn negen maatschappelijk teams - ‘topteams’ - gevormd die binnen negen maatschappelijke sectoren - ‘topsectoren’ - plannen ontwikkelen om wetenschappelijk onderzoek en innovatie beter op elkaar te laten aansluiten. Alhoewel deze plannen het ‘innovatiegat’ niet direct gaan oplossen is er op zich - met dit nieuwe initiatief van de regering - niets mis. Het is zelfs een uitstekende zaak als wetenschap en industrie nauwer gaan samenwerken.

Het dilemma is echter als volgt: in de huidige kabinetplannen zou een aanzienlijk deel van de budgetten van de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) en de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) moeten worden besteed binnen de negen aangewezen gebieden. Met deze maatregel verschuift het kabinet op een sluwe manier onderzoeksbudgetten, bestemd voor fundamenteel onderzoek, richting

toepassingsgericht onderzoek. De kans bestaat dat een kwalitatief zeer goed systeem – namelijk fundamenteel wetenschappelijk onderzoek - onherstelbaar wordt aangetast in een poging een minder goed werkend systeem - innovatie - te verbeteren. Vorig jaar werd vanuit ‘De Jonge Akademie van Wetenschappen’ een helder standpunt geformuleerd over deze plannen en gepubliceerd in het NRC handelsblad met als titel: ‘Geen innovatie zonder wetenschappelijk onderzoek’(25). Een paar dagen later stond in dezelfde krant de volgende reactie: ‘Fundamenteel onderzoek moet aansluiten bij de Economie’ en ‘Jammer als jonge onderzoekers bang zijn voor veranderingen’(26).

De toon is gezet. Minster Verhagen vindt dat jonge academici zich laten leiden door de angst voor veranderingen. Maar dat is vreemd - het bewandelen van nieuwe wegen en het verleggen van grenzen zijn juist kenmerken van toponderzoekers. De crux zit hem echter in het volgende: de minister wil dat het Nederlands wetenschappelijke onderzoek wordt gestuurd of in ieder geval meegestuurd vanuit het bedrijfsleven. Dit is een cruciale denkfout want elk systeem dat vooraf nut eist zal nooit baanbrekende vondsten doen. Zoals Vincent Icke een paar maanden geleden schreef over deze kwestie: *‘Nut-nut-nut is het geluid van het machinegeweer waarmee men zich in de eigen voeten schiet’* (27). Fundamentele wetenschappers jagen namelijk op feiten die grotendeels bij toeval worden ontdekt. De bewijzen hiervoor zijn overweldigend. Alles om ons heen komt voort uit fundamentele wetenschap, van de vullingen in het gebit tot de levensreddende penicilline. Apparatuur zoals mobieltjes en TomTom benutten satellieten bomvol fundamentele wetenschappelijke ontdekkingen uit de wiskunde en natuurkunde. Antropologisch onderzoek naar kannibalisme in Papoea-Nieuw-Guinea leidde bijvoorbeeld tot de ontdekking van de prionziekte, een afgeleide van de gekkekoeienziekte. De lijst is te lang om hier op te sommen, maar stuk voor stuk laten deze voorbeelden zien dat innovaties doorgaans op onvoorspelbare manieren ontstaan uit fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Zulk onderzoek is – achteraf gezien – heel innovatief. Ik ben er dan ook van overtuigd dat elk hard fundamenteel wetenschappelijk feit ooit een bijdrage levert aan een harde toepassing en de kwaliteit van ons leven zal verbeteren. Echter, het ontwikkelingsproces tussen de wetenschappelijke ontdekking en uiteidelijke toepassing is extreem tijdrovend. Het is dan ook idioot om te denken dat in mijn vakgebied een ontdekking binnen 5 jaar tot een verkoopbaar product zal leiden; fundamenteel onderzoek doe je in het algemeen voor je kleinkinderen.

Wat kunnen we op dit moment doen als fundamenteel wetenschappers, nu de eerste contracten van de topsectoren net droog zijn? Hooguit tegengas geven en, in een tijd van economische crisis, proberen de schade zo veel mogelijk te beperken. Dat moeten we zeker niet nalaten en op dit moment worden vele initiatieven opgestart om aansluiting te vinden bij deze nieuwe ontwikkeling. Maar ook 'de maatschappij' vraagt zich af of ze zich iets moet aantrekken van de aankomende bezuinigingen op de universiteiten. De verhoging van de eigen bijdrage in de zorg, het snijden in de toeslag voor de kinderopvang en bezuinigingen op kunst en cultuur zijn dan ook duidelijker zichtbaar voor de buitenwereld dan het wetenschappelijk werk van kernfysici, entomologen of celbiologen. Het wordt de academici vaak verweten dat ze in een ivoren toren leven en onvoldoende zichtbaar zijn voor de maatschappij. Ook de universiteiten hebben de afgelopen jaren niet duidelijk genoeg laten zien aan de belastingbetaler wat de waarde van onderzoek is.

We moeten als wetenschappers proberen duidelijk te maken welke substantiële bijdrage fundamenteel onderzoek levert aan onze samenleving. Er bestaat hiervoor geen eenheidsmaat. Ieder onderzoek heeft zijn eigen kwaliteiten en vermogens, maar het is belangrijk die naar de samenleving toe te vertalen. Of we het nu leuk vinden of niet, de moderne wetenschapper is ook deels ondernemer geworden. Initiatief nemen, geld binnenhalen, resultaten boeken om vervolgens 'het product' - de onderzoeksresultaten - zo goed mogelijk te verkopen. Inderdaad, op de universiteit gaat het om de inhoud, maar de vorm is tegenwoordig ook erg belangrijk. Naast een publicatie in een toptijdschrift of wetenschappelijk vakblad moet de wetenschappelijke doorbraak bondig en helder vertaald kunnen worden naar scholen, media, bestuurders en bedrijven. Maar ook met behulp van andere platforms kan het onderzoek bij verschillende groepen mensen onder de aandacht worden gebracht: bijvoorbeeld via middelbare scholen, junior college, radio, televisie en internet. Brede bekendheid zorgt voor een beter begrip van de wetenschappelijke wereld, nuanceert het publieke debat en versterkt het maatschappelijk draagvlak voor wetenschappelijk onderzoek. En een presentatie gegeven op een congres - zoals in dit geval op de 'Society of Neuroscience' in Washington vorig jaar - gaat in een tijdperk van 'social media' de hele wereld over.

Welke bijdrage levert mijn vakgebied aan onze samenleving?

Maar laat ik dan zelf als eerste het goede voorbeeld geven - welke bijdrage levert mijn eigen vakgebied aan onze samenleving? Er wordt uitvoerig onderzoek naar de hersenen gedaan in de wereld, waarbij veel onderzoekers zich vooral op ziek hersenweefsel en zieke hersencellen richten, terwijl we feitelijk nog maar heel weinig weten van de biologie van zenuwcellen. Mijns inziens moeten we eerst beter begrijpen hoe de 'gezonde' hersenen werken en pas daarna kunnen we meer gericht gaan kijken naar patiënten met hersenletsel of geheugenverlies. Als er genoeg fundamentele kennis wordt opgedaan over de werking van de hersenen kan dit op langere termijn leiden tot medische toepassingen. De grootste uitdaging voor mijn vakgebied is om de kloof te dichten tussen de bètawetenschappen enerzijds en de medische wereld anderzijds. Alleen wanneer we de celbiologische processen in de hersenen kunnen omschrijven in scheikundige en fysische termen, kan deze fundamenteel wetenschappelijke kennis optimaal worden toegepast in de kliniek en kunnen nieuwe geneesmiddelen en behandelmethoden beschikbaar komen voor de maatschappij.

Dankwoord

Dames en heren, ik ben aan het eind van mijn rede gekomen. Graag sluit ik mijn bespiegelingen over ‘beweging in ons brein’ af met een dankwoord.

Ik dank ten eerste het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, het bestuur van Faculteit Bètawetenschappen, en het bestuur van het Departement Biologie voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik hoop dat vertrouwen in de komende jaren verder waar te maken, samen natuurlijk met vele andere betrokkenen bij het onderzoek en het onderwijs op het gebied van de celbiologie, neurobiologie, en de ‘Life Sciences’ in Utrecht en daarbuiten.

Ik dank de leden van de adviescommissie, in het bijzonder Prof. dr. Ben Scheres en Prof. dr. Sander van den Heuvel, voor hun bijdrage in de totstandkoming van mijn benoeming. Paul van Bergen en Henegouwen, Johannes Boonstra, Fons Cremers, Hans de Haard, Jarno Voortman, Bart de Haan en andere collega’s van de afdeling Celbiologie, ik verheug mij op een voortzetting van de vruchtbare samenwerking. Vanaf het eerste moment dat ik bij de afdeling binnenstapte, heb ik een prikkelende uitdaging gevoeld. Het streven is om de afdeling Celbiologie te maken tot een excellente omgeving voor onderwijs en onderzoek.

Ik wil verder verschillende mensen noemen die belangrijk zijn geweest voor mijn wetenschappelijke vorming.

Als eersten Prof. dr. Frank Grosveld en dr. Niels Galjart, maar ook mijn stagebegeleider Prof. dr. Dies Meijer, op het Erasmus Medisch Centrum voor hun introductie in celbiologisch onderzoek en voor een grondige training in de moleculaire biologie. Wat ik in die jaren heb geleerd, gebruik ik nog dagelijks in de praktijk. De manier van denken en de manier van oplossen heb ik bij jullie geleerd.

My postdoc supervisor, Prof. dr. Morgan Sheng at MIT in Cambridge for introducing me into the extremely exiting field of molecular neuroscience. You pioneered much of the groundwork of modern neurobiology and many of your postdocs, including

myself, are still profiting from the numerous reagents and concepts which you first developed.

Prof. dr. Chris de Zeeuw wil ik graag bedanken omdat hij me de kans gegeven heeft om terug te komen naar Nederland en me verder te ontwikkelde. Hij heeft me de ruimte gegeven om een eigen onderzoekslijn op te zetten en uit te bouwen binnen het Erasmus MC. Daarnaast veel dank voor de samenwerking die vooral in het begin van grote waarde is geweest en tot mooie onderzoeksresultaten heeft geleid.

Speciaal wil ik Eva Teuling, Bjorn Dortland, Max Schlager en Samantha Spangler noemen, mijn eerste AIOs. Maar ook Nanda Keijzer – mijn analist in Rotterdam en Dick Jaarsma – een fantastische histoloog, maar ook de meest komische ALS onderzoeker. Gezamenlijk hebben we de eerste stappen gezet om inzicht te krijgen in microtubuli, motoren en adaptoren en wat er gebeurt als er neurodegeneratie optreedt. Het was een bijzondere tijd waar ik nog steeds met veel plezier aan terug denk.

Ook wil ik graag Lukas Kapitein bedanken. Je bent een van de meest getalenteerde jonge wetenschappers die ik ken. Als postdoc heb een belangrijke bijdrage geleverd aan de vernieuwing en verdieping van het onderzoek, met name op het gebied van transportprocessen in zenuwcellen. Je kritische geluid heeft ervoor gezorgd dat ik steeds scherp moest blijven. Ik ben erg blij dat je gekozen hebt om bij ons op afdeling een eigen groep op te zetten en hoop in de toekomst nog veel samen te werken.

Ik wil graag alle leden van mijn onderzoeksgroep als geheel bedanken voor hun inzet; zonder een goed team krijg je niets voor elkaar. In het bijzonder Esther de Graaff en Phebe Wulf. Dank dat jullie beide ‘het Rotterdamse’ hebben ingeruild voor ‘het Utrechtse’. Jullie zijn een stabiele factor op het lab en regelen zo verschrikkelijk veel zaken, die niet altijd direct zichtbaar zijn in het onderzoek of onderwijs, maar van essentieel belang zijn voor het reilen en zeilen van de afdeling. Dank, dank, dank!

De vele waardevolle samenwerkingen die de afgelopen jaren zijn opgebouwd met de afdeling Neurowetenschappen en Neurologie op het Erasmus Medisch Centrum, Rudolf Magnus Institute, Center for Neurogenomics and Cognitive Research en het

Swammerdam Institute for Life Sciences. Jullie input en technische hulp is van grote waarde. Dank hiervoor.

Maar de langst lopende samenwerking is met mijn collega Prof.dr. Anna Akhmanova. Anna, jij stelt altijd de juiste vragen, zwingelt de discussie aan en bent niet tevreden met een half antwoord. Zoals je zelf al aangaf in je dankwoord, hebben we heel veel samen meegemaakt – hoge wetenschappelijke bergen maar zeker een veelvoud aan afgewezen manuscripten. Die ene yeast two-hybrid screen heeft de rest van onze carrière vorm gegeven. Volgens mij is onze kracht dat wij erg veel verschillen en elkaar daardoor juist perfect aanvullen. Maar misschien is nog wel veel belangrijker dat we elkaar iets gunnen. Het is erg fijn om zo'n open verstandhouding te kunnen hebben in een academische omgeving. Ik ben dan ook erg blij dat we samen de afdeling de komende jaren vorm en inhoud kunnen geven. We kunnen dit echter niet alleen met z'n tweeën. De voortreffelijke jonge onderzoekers met verschillende wetenschappelijke, culturele en maatschappelijke achtergronden binnen de huidige afdeling Celbiologie, stemmen mij hierbij dan ook zeer hoopvol.

Last but not least: dank aan Patricia, die er elke dag voor zorgt dat onze kinderen ook de verdiende tijd, energie en liefde krijgen – ook als papa een paar dagen op congres is. Jullie leren mij te relativiseren en te beseffen wat echt belangrijk is.

Waarde toehoorders, bedankt voor uw aanwezigheid en belangstelling. En ik hoop dat u het met mij eens bent dat het eigenlijk allemaal draait om de bewegingen in ons brein.

Ik heb gezegd!

Referenties

- (1) Kandel, Schwartz and Jessel (2000) Principles of Neuroscience, McGraw-Hill Medical, 4 edition.
- (2) Corkin (2002) What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature Reviews Neuroscience* 3 (2): 153–160.
- (3) H.M., an Unforgettable Amnesiac. *New York Times*, 12/5/2008.
- (4) Haas (1992) The anatomy lesson of Dr Joan Deyman, by Rembrandt (1606-69). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(10):908.
- (5) DeFelipe (2002) Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends Neurosci.* 25(9):481-4.
- (6) De Carlos and Borrell (2007) A historical reflection of the contributions of Cajal and Golgi to the foundations of neuroscience. *Brain Res Rev.* 55(1):8-16.
- (7) Bliss and Collingridge (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(6407):31-9.
- (8) Lledo, et al., (2006) Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7(3):179-93.
- (9) Yuste and Bonhoeffer (2001) Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 24:1071-89.
- (10) Holtmaat and Svoboda (2009) Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 10(9):647-58.
- (11) Sheng and Hoogenraad (2007) The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. *Annu Rev Biochem* 76:823-47.
- (12) Banker and Cowan (1977) Rat hippocampal neurons in dispersed cell culture. *Brain Res.* 126, 397-42.
- (13) Dotti, et al., (1988) The establishment of polarity by hippocampal neurons in culture. *J Neurosci.* 8, 1454-68.
- (14) Tsien (1998) The green fluorescent protein. *Annu Rev Biochem* 67:509-44.
- (15) Jaworski et al., (2009) Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity. *Neuron* 61(1):85-100.
- (16) Kapitein et al., (2011) NMDA receptor activation suppresses microtubule growth and spine entry. *J Neurosci.* 31(22):8194-209.
- (17) Yau, Harterink et al unpublished data.
- (18) van Spronsen et al unpublished data.

- (19) Kapitein et al., (2010) Mixed microtubules steer dynein-driven cargo transport into dendrites. *Curr Biol* 20(4):290-9. Epub 2010 Feb 4.
- (20) van Oostrom, Kwantumsprong om hokjesgeest te doorbreken, *NRC Handelsblad*, 8 November, 2011.
- (21) Hargadon, Commentary in the *Chronicle of Higher Education* - 7 Ways to Make Students More Entrepreneurial, March 28th, 2010.
- (22) Greenleaf (2011) *Monopoly on Wheels: Henry Ford and the Selden Automobile Patent*, Great Lakes Books.
- (23) Nederlands Observatorium van Wetenschap en Technologie, *Wetenschaps- en Technologie-Indicatoren 2010*.
- (24) World Economic Forum, *The Global Competitiveness Report 2011 - 2012*.
- (25) de Graaf, et al., Geen Innovatie zonder wetenschap, *NRC Handelsblad*, 14 juni 2011.
- (26) Fundamenteel onderzoek moet aansluiten bij de Economie, *NRC Handelsblad*, 15 Juni, 2011.
- (27) Icke, Vooraf eisen dat wetenschap nut heeft, is belachelijk, *NRC Handelsblad*, 22 maart 2010.