

A photograph of two men in a laboratory setting. Both are wearing white lab coats and glasses. The man on the left is leaning forward, looking at something the man on the right is holding. The man on the right is looking down at the object in his hands. The background shows laboratory equipment and a clean, professional environment.

DNA-schadeherstel

Hoe werkt

“Mijn kinderlijke nieuwsgierigheid heb ik altijd behouden”, zegt prof. dr. Wim Vermeulen, hoogleraar op de afdeling Moleculaire Genetica van het Erasmus MC. “Ik wil nog steeds weten hoe dingen werken.”

De ‘dingen’ waar Vermeulen vooral belangstelling voor heeft, zijn de complexe processen in cellen om DNA-schade te herstellen. “Die schade ontstaat continu”, vertelt hij. “Door uv-straling in zonlicht, door roken, door bepaalde stoffen uit onze omgeving en ons voedsel en door gewoon adem te halen. Cellen hebben verschillende mogelijkheden om die schade te herstellen. Daarbij zijn tientallen eiwitten betrokken die ingenieus samenwerken. Ja, mijn vakgebied is complex. (Lachend:) Het valt niet mee om op een feestje te vertellen wat ik precies doe.”

En de afstand tussen de leek en de wetenschapper wordt alleen maar groter: “Het is een dynamisch veld. De ontwikkelingen gaan bijzonder hard. Het valt niet altijd mee om al die informatie bij te houden, maar ik zie het ook als een uitdaging: alleen de onderzoekers die het tempo bij kunnen houden, kunnen een rol van betekenis spelen. Gelukkig slagen we daar in Rotterdam vooralsnog goed in.”

Basis

“DNA-schadeherstel staat volop in de belangstelling”, vertelt Vermeulen. “Niet voor niets is de Nobelprijs voor de Scheikunde vorig jaar toegekend aan drie biochemici die drie verschillende mechanismen hebben ontrafeld waarmee DNA-schade in cellen wordt hersteld. De eerste stappen op dit terrein werden ruim vijftig jaar geleden gezet. Toen concludeerden onderzoekers dat de DNA-schade die bij bacteriën door uv-licht wordt veroorzaakt, de deling van die bacteriën kan stilleggen. Bovendien werd ontdekt dat die blokkade niet permanent is: na verloop van tijd wordt de schade hersteld en kan de deling worden hervat. Deze processen bleken niet alleen in bacteriën op te treden, maar bijvoorbeeld ook in gistcellen of cellen van de mens.

In 1968 werd de klinische relevantie van deze bevindingen aangetoond. Mensen met xeroderma pigmentosum zijn extra gevoelig voor uv-staling en ontwikkelen vaak huidkanker. De Amerikaanse onderzoeker James Cleaver toonde aan dat de aandoening wordt veroorzaakt door een defect in het DNA-herstelmechanisme. Dick Bootsma, voormalig hoofd van onze afdeling, toonde begin jaren zeventig als eerste aan dat daar meerdere genen bij betrokken zijn. Daarmee werd



het?



de basis gelegd voor het DNA-schadeherstel-onderzoek van de afdeling Moleculaire Genetica. Het 'Rotterdamse' trio Dick Bootsma, Jan Hoeijmakers en Andries Westerveld was begin jaren tachtig de eerste onderzoeksgroep die een menselijk gen identificeerde dat betrokken is bij het herstel van DNA-schade."

Live

In de tien jaar daarna werden nog meer reparatiegenen ontdekt. Die genen bevatten de code voor eiwitten die het uiteindelijk herstelproces uitvoeren. Maar hoe verloopt dat proces? Hoe werken die eiwitten samen? Vermeulen: "Daar is veel onderzoek naar verricht, eerst met behulp van geïsoleerde eiwitten en een stukje beschadigd DNA die in een reageerbuisje bij elkaar werden gestopt. Maar dat is natuurlijk een sterk vereenvoudigde situatie van het werkelijk proces in de cel. Maar we doen ook onderzoek in bijvoorbeeld gistcellen, huidcellen van mensen, muizen en zelfs wormen (zie pag. 2)."

Dat speuren in levende cellen kan vooral dankzij GFP (zie Kader). Door dat eiwit, dat groen licht uitzendt, konden

'Basaal onderzoek helpt de geneeskunst vooruit'

prof. dr. Adriaan Houtsmuller van de afdeling Pathologie en Vermeulen onder een microscoop 'live' volgen hoe een hersteleiwit aan beschadigd DNA bindt en hoe het na herstelwerkzaamheden ook weer loslaat. Het leverde hen in 1999 een publicatie op in wetenschappelijk toptijdschrift Science. Hiermee werd een nieuw onderzoeksveld geïntroduceerd dat nog steeds veel informatie over DNA-herstel oplevert.

Uitdagingen

"We weten steeds meer welke eiwitten betrokken zijn bij DNA-herstel. Omdat we die eiwitten vroeger eerst in geïsoleerde vorm hebben bestudeerd, weten we veel over hun eigenschappen: hoe groot zijn ze, waar zijn ze uit opgebouwd? Dat zijn de biochemische kenmerken. Dankzij GFP weten we ook steeds meer over de eiwitten in levende cellen. Dat zijn de cellulaire eigenschappen. We zijn nu in een fase beland waarin we kijken naar de biofysische eigenschappen. Daarbij focussen we op de interactie tussen de diverse eiwitten en tussen de eiwitten en het DNA. Het werk van prof. dr. Claire Wyman van onze afdeling speelt hierbij een belangrijke rol (zie pag. 4)."

Jullie hebben de genen geïdentificeerd die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij herstel van DNA-schade. Jullie weten hoe die eiwitten zich in een levende cel verplaatsen. En nu?

"We zijn er nog niet. Er zijn verschillende DNA-herstelprocessen, wel een stuk of negen. Hoe die op elkaar ingrijpen, is nog onbekend. En waarom is herstelsysteem A actiever in de ene cel en systeem B in de andere? Is het DNA daar anders gevormd? We kijken nu met behulp van massaspectrometers naar veranderingen op de eiwitten. Misschien vinden we daarin aanwijzingen hoe het herstelproces wordt gereguleerd. Kortom, er zijn nog volop uitdagingen."

Kwal

"Het verkrijgen van financiële middelen voor fundamenteel onderzoek als het onze is niet eenvoudig", zegt Vermeulen. "Het belang voor de patiënt is niet altijd meteen duidelijk, het levert bijvoorbeeld niet direct een betere behandeling op. Maar op langere termijn leidt het wel degelijk tot inzichten die de wetenschap, dus ook de geneeskunde, een stuk vooruithelpen."

Vermeulen geeft een voorbeeld: "Het al eerder genoemde GFP werd ontdekt in een kwal die voorkomt aan de westkust van Noord-Amerika. Het heeft als bijzondere eigenschap dat het groen oplicht nadat je er met blauw licht op hebt geschienen. Er is veel onderzoek naar GFP verricht, zonder dat daar toepasbare informatie uit voortkwam. Totdat onderzoekers bedachten dat de fluorescerende eigenschappen heel handig zijn om biologische processen in cellen onder een microscoop te bestuderen. Je kunt het bijvoorbeeld gebruiken om de aanwezigheid van bepaalde eiwitten aan te tonen, of de binding van eiwitten met DNA. Die ontdekking heeft de wetenschap enorm vooruitgeholpen. Dankzij GFP weten we nu veel beter hoe biologische processen verlopen en wat er misgaat bij ziekten als kanker. Niet zo vreemd dat de ontdekkers van deze toepassing van GFP in 2008 de Nobelprijs voor de Scheikunde ontvingen."