

Anderhalf jaar Nederlandse centra voor Systeembio

Het gaat goed met de drie Nederlandse centra voor Systeembio die eind 2010 zijn ingesteld. De leiding van de centra in Amsterdam, Groningen en Nijmegen laat weten dat inmiddels alle nieuwe vacatures voor onderzoekers – 11 tot 14 per centra – zijn vervuld, het onderzoek voortvarend van start is gegaan en soms al heeft geleid tot wetenschappelijke publicaties in toptijdschriften. De 13 miljoen euro die voor vijf jaar in de centra worden geïnvesteerd, werpen nu al hun vruchten af, wordt verzekerd. En in het vat zit nog veel meer dat moet leiden tot een beter en samenhangend begrip van het ontstaan van kanker, verouderingsziekten en stoornissen in de energiehuishouding – de onderzoeksthema's van de diverse centra.

Cancer Systems Biology Center Amsterdam

In Amsterdam memoreren Lodewyk Wessels en Roderick Beijersbergen van het Cancer Systems Biology Center (CSBC) bij het NKI trots een artikel in Nature van begin maart 2012. Het laat zien hoe kankercellen van de dikke darm, in tegenstelling tot melanoomcellen, in staat zijn het blokkerende effect van een anti-tumor medicijn, gericht tegen een eiwit in een signaleringsroute, te omzeilen. Daarvoor hebben de onderzoekers uitgezocht welke verschillende wegen er leiden van een receptor op het celoppervlak naar het aanzetten van een groeisignaal in de cel dat tumorgedrag veroorzaakt en hoe een blokkade van de ene route leidt tot het activeren van een andere weg. 'Het is een goed voorbeeld van onze aanpak', zegt Beijersbergen. 'Voor bepaalde vormen van borstkanker proberen we te achterhalen welke genen en eiwitten een rol spelen bij het ontstaan van tumoren en hoe de naar schatting honderd betrokken elementen met elkaar samenhangen. Vervolgens proberen we een computermodel te maken en te achterhalen wat er in dat complexe netwerk gebeurt wanneer bepaalde stappen worden geremd, geblokkeerd of juist gestimuleerd.'

Systeembio is een benadering van biologische processen, waarbij experimenten en computermatige modellering hand in hand gaan. Bij systeembio wordt informatie vanuit verschillende disciplines, – zoals biologie, wiskunde, geneeskunde en technische wetenschappen –samengevoegd om het leven als een systeem te begrijpen. De impact, zowel sociaal als economisch, van de kennistoename als gevolg van systeembio aanpak zal in velerlei sectoren groot zijn. In de medische en farmaceutische sector wordt gedacht aan "personalized medicine", ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en alternatieven voor dierproeven.

NWO en ZonMw organiseerden in 2009 een subsidieronde voor het systeembio veld. Hieruit zijn drie onderzoekscentra voortgekomen. De resultaten van hun onderzoek dragen bij aan betere behandelingsmethoden voor borstkanker en specifieke metabole aandoeningen en vergroten het inzicht in hoe gezond en actief oud worden.

Programma's met systeembio onderzoek worden gefinancierd door ZonMw, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), de Europese Commissie en het ministerie van VWS. ZonMw heeft als opdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor verdere informatie:

www.zonmw.nl/erasysbio
www.zonmw.nl/mkmd
www.nwo.nl/systeembio

Contact

Rob Diemel	Theo Saat
T +31 70 349 52 52	T + 31 70 344 07 91
E diemel@zonmw.nl	E t.saat@nwo.nl

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

NWO stimuleert kwaliteit en vernieuwing in de wetenschap door het beste onderzoek te selecteren en te financieren.

Het CSBC concentreert zich op enkele signaalroutes die zijn betrokken bij het metabolisme en de overleving van cellen en bij de reactie van cellen op groeihormonen – de MAP-kinase en de PI3-kinase netwerken. De onderzoekers doen dat voor twee typen van borstkanker waarvoor nog geen goede behandeling bestaat – de triple negatieve en de invasieve lobulaire tumoren. Nieuwe medicijnen zijn vaak niet erg effectief omdat tumorcellen in staat zijn blokkades te compenseren, waardoor de routes opnieuw worden aangezet of alternatieve wegen worden gebruikt. De verschillende onderzoeksgroepen binnen het CSBC proberen gezamenlijk een computermodel te maken op basis van veranderingen die in tumoren zijn waargenomen. Het doel is de dynamiek van de diverse netwerken in kaart te brengen en uiteindelijk de effecten van specifieke geneesmiddelen in de kliniek te voorspellen. Daarvoor werken de onderzoekers niet alleen met computermodellen en de in vitro kweek van borstkankercellen, maar ook met muizenmodellen voor borstkanker en met tumormateriaal van patiënten.



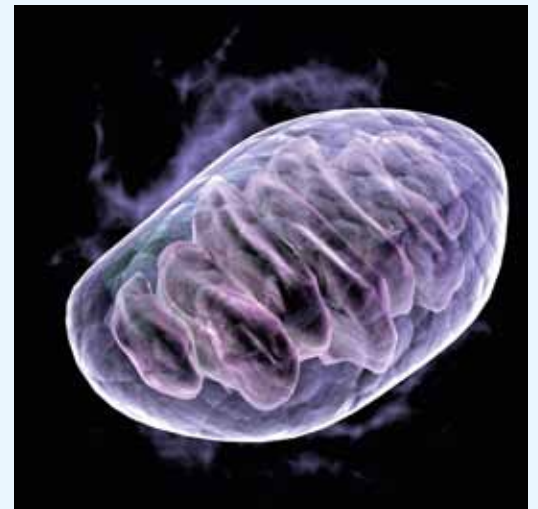
Wessels: 'De bevindingen bij de darmtumoren zijn een bijproduct van onze speurtocht naar de samenstelling van de signaleringsnetwerken die een rol spelen bij borstkanker. Op basis van wat er in de literatuur bekend is en wat we zelf vinden in onze cellijnen proberen we het computermodel van de netwerken zo goed mogelijk te maken. Vervolgens testen we de bevindingen in andere cellijnen, in muizenmodellen en in patiëntenmateriaal en passen we op basis van de bevindingen ons model weer aan. In muizen onderzoeken we bijvoorbeeld wat de genen die we in celkweek hebben gevonden doen in een levend organisme. In het tumormateriaal van patiënten bestuderen we of onze bevindingen kloppen, of er aanwijzingen zijn voor nieuwe eiwitten die zijn betrokken bij de tumorvorming en of we de effectiviteit van bepaalde medicijnen kunnen voorspellen.'

Inmiddels heeft het nieuwe inzicht in de regulatie van het netwerk van kinasen geleid tot een nieuwe combinatietherapie die de ongevoeligheid van de darmtumoren voor het eerste medicijn teniet doet. Deze gaat nu worden getest in een klinische studie bij patiënten met deze specifieke groep van darmtumoren.

Centre for Systems Biology and Bioenergetics Nijmegen

Ook kinderarts en hoogleraar Mitochondriële Geneeskunde Jan Smeitink van het Centre for Systems Biology and Bioenergetics (CSBB) van het UMC St Radboud is buitengewoon tevreden over de start van zijn groep die, zoals hij zegt, niet speciaal voor deze subsidie is gevormd, maar al langer bestond. 'Van klinici tot wiskundigen, biochemici tot bioinformatici en celbiologen tot farmacologen houden zij zich, vaak in wisselende verbanden, al jaren bezig met erfelijke ziekten van de energiehuishouding. Het CSBB heeft ze rond één thema bij elkaar gebracht.' Uit persoonlijke motivatie heeft Smeitink zijn leven gewijd aan de behandeling en ontrafeling van deze, dikwijls dodelijke, aandoeningen, die nu de kern vormen van het CSBB. Daarbij staat de energiestofwisseling in de mitochondriën van spiercellen centraal. Het streven van Smeitink is binnen vijf jaar een model van de spiercel te hebben, zodanig dat deze voorspelt wat er gebeurt als er verstoringen in de energiehuishouding worden aangebracht en dat handvatten biedt voor interventies. 'In het begin werden we getroffen door een Babylonische spraakverwarring', herinnert de kinderarts zich. 'Alleen al het begrip "model" betekende voor elke discipline iets verschillends. De wiskundigen zagen totaal iets anders voor zich dan de biologen. We zullen uiteindelijk zowel een biologisch als een mathematisch model maken.'

De energieproductie in mitochondriën draait om de productie van ATP in de zogeheten oxidatieve fosforylering, een ingewikkelde keten van enzymatische omzettingen waarbij diverse complexen van eiwitten zijn betrokken. Complex-I bijvoorbeeld, telt 45 verschillende eiwitten en een kleine verandering op een cruciale plaats of een assemblagefout kan de energieproductie verstoren. Smeitink werkt sinds 1996 aan dit complex-I, het meest ingewikkelde complex dat ook is betrokken bij de meeste erfelijke mitochondriële aandoeningen. 'We willen niet het risico lopen ons te vertillen, vandaar dat we ons bij uitstek op complex-I richten, maar in de slip stream van het onderzoek zullen we ook andere dingen meenemen', zegt Smeitink. 'We willen zo goed mogelijk begrijpen wat er gebeurt, maar voor een deel zullen we nog moeten werken met een black box model.' In Nederland zijn ongeveer 1.000 patiënten met mitochondriële stoornissen in energieslurpende cellen in de hersenen, de spieren en het hart. Er zijn inmiddels wel 250 gedefecten bekend en tachtig procent van de patiënten overlijdt voor het tiende levensjaar.



Mitochondrion

De kracht van het Nijmeegse onderzoek is de combinatie van een enorme hoeveelheid klinische informatie van patiënten, nieuwe bioinformatie methoden om genen op te sporen, beeldvormende technieken waarmee interacties tussen eiwitten in de cel of het aantal en soort vrije radicalen kunnen worden waargenomen en de inbreng van wiskundigen voor het opstellen van modellen en van farmacologen om voor interventies geschikte stoffen te ontwikkelen.

Smeitink: 'We hebben inmiddels een model opgesteld dat een relatie legt tussen gegevens uit huidcellen van een patiënt, zoals de mate van verstoring van de calcium-huishouding en de hoeveelheid vrije radicalen, en de ernst van diens aandoening. Ook hebben we door toepassing van de zogeheten high content microscopy de analyse van patiëntenmateriaal terug kunnen brengen van meerdere weken naar enkele dagen. We kunnen nu ook zien hoe het aantal vrije radicalen in een cel verandert onder invloed van bijvoorbeeld medicijnen. Er zijn nogal wat geneesmiddelen, zoals cholesterolverlagers, ontstekingsremmers, klassieke antibiotica en anti-epileptica die de energiehuishouding van mitochondriën beïnvloeden, waardoor bijvoorbeeld vermoeidheid kan ontstaan. Wij hebben voor bepaalde medicijnen ontrafeld hoe dat werkt en een stofje ontdekt dat bij muizen die interactie tegengaat. Naast een groot overzicht rondom de strategie van medicijn ontwikkeling in The New England Journal of Medicine van afgelopen maart, is dat een van de recente resultaten van onze samenwerking in het CSBB.'

Systems Biology Center for Energy Metabolism and Aging Groningen

Het Groningse centrum voor systeembioïologie richt zich ook op de energiehuishouding, maar dan in relatie tot veroudering. Wat gebeurt er met de energiehuishouding als cellen ouder worden en hoe beïnvloedt de energiehuishouding veroudering, vraagt men zich bij het Systems Biology Center for Energy Metabolism and Aging (SBC-EMA) af. Het centrum is een samenwerking tussen de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen en het UMC van de Rijksuniversiteit Groningen. Matthias Heinemann en Barbara Bakker coördineren het onderzoek bij gistcellen en muizen. 'Gistcellen gaan na drie dagen dood, maar we weten nog nauwelijks waaraan ze dood gaan en wat er gebeurt als ze verouderen', zegt Heinemann, die zich heeft gespecialiseerd in gist. 'Veroudering is een heel breed fenomeen.'

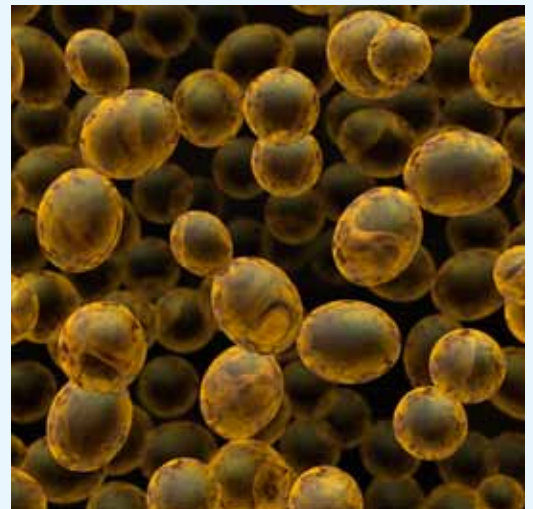
We weten in elk geval dat de energiestofwisseling verandert tijdens het ouder worden van gistcellen. Maar oorzaak en gevolg zijn onbekend.'

De groep van Heineman heeft in een groot experiment drie dagen lang monsters genomen van een groeiende en delen populatie van gistcellen. Door voortdurend allerlei eigenschappen in de gistcellen te meten hopen de onderzoekers inzicht te krijgen in wat er verandert tijdens hun veroudering, bijvoorbeeld de aanwezigheid van bepaalde eiwitten en de activiteit van genen. 'Door de inzet van diverse statistische- modelleringsmethoden proberen we te weten te komen wat eerst gebeurt en wat volgt en dat in een kwantitatieve model te beschrijven. We kijken niet alleen naar een populatie van verouderende gistcellen, maar ook naar de veroudering van een afzonderlijke cel.'

Dat laatste valt niet mee, want in de drie dagen dat de moeder cel leeft, hebben zij en haar dochters zich wel 30 tot 40 keer gedeeld. Hoe vind je de moeder terug tussen tientallen miljarden nakomelingen? Daarvoor hebben Heinemann en zijn collega's een techniek bedacht, die de moeder cel op haar plaats houdt. 'Het is een van de eerste publicaties van ons centrum', zegt Heinemann. 'Weliswaar een technisch artikel, maar wezenlijk voor ons onderzoek naar de veroudering van individuele cellen.' Veroudering valt te manipuleren, bijvoorbeeld door calorische restrictie – een dieet met weinig energie. Dat werkt niet alleen bij diverse diergroepen, ook bij gistcellen. Het lijkt erop dat daarbij genen een rol spelen die betrokken zijn bij de glucosehuishouding.

Bakker richt zich vooral op muizen. Die zijn veel complexer dan gistcellen, omdat de verschillende weefsels en celtypen zich verschillend gedragen en elkaar onderling beïnvloeden. Behalve dat bij beide organismen calorische restrictie veroudering tegen gaat, blijken tot op zekere hoogte vergelijkbare genen een rol te spelen in de veroudering van zowel gist als muis. Net als in gist, beginnen de onderzoekers daarom met een gedetailleerde karakterisering van het verouderingsproces bij muizen onder verschillende condities. Zoals een dieet met veel en weinig vet, met veel en weinig voedsel of veel of weinig beweging dankzij een loopwiel in de kooi. Bakker: 'Maar dit experiment duurt twee jaar in plaats van drie dagen. Daarom hebben we onze methoden grondig getest met oude muizen die uit een andere studie over waren. Omdat muizen complexer zijn dan gistcellen, zijn we gedwongen ons te beperken tot vooral het suiker- en vetmetabolisme in de lever, de skeletspier en het hart van de muizen. Per leeftijdsgroep ondergaan de muizen allerlei metingen en als ze zijn gedood, kunnen ook andere onderzoeksgroepen, zoals stamcelonderzoekers, hun materiaal gebruiken.'

Met de muizen werken de onderzoekers, net als bij gist, toe naar computermodellen die kunnen helpen het verouderingsproces te verklaren. 'Inmiddels hebben we een goed gevalideerd computermodel van de oxidatie van vetzuren en we zijn bezig dit te verbinden met de suikerstofwisseling', zegt Bakker, die aangeeft dat men nog vooral bezig is met technische zaken ter voorbereiding van het experiment, zoals het verfijnen van noodzakelijke operaties op de dieren en het op de juiste wijze aanbrengen van canules. 'Ons model is nu nog gemaakt op basis van gegevens uit jonge dieren. In de loop van het experiment denken we dat uit te kunnen breiden naar dieren met een verschillende leeftijd en geschiedenis. Vanuit de kindergeneeskunde waren we al langer bezig met de stofwisseling van vetzuren en suiker. Er zijn dus ook duidelijke raakvlakken met het onderzoek in Nijmegen.



Gistcel