

MOLECULAIR EPIGENETICUS MARIANNE ROTS GOOIT GENETISCHE DOGMA'S OMVER

# Op weg naar een *curable genome*

## INTERVIEW

Door René Franssen

**Waarom sleutelen aan het genoom zelf, als de expressie ervan een veel grotere rol speelt bij ziekten? Marianne Rots ontwikkelde een techniek om genen gericht aan en uit te zetten.**

Epigenetische modificatie heeft een grote toekomst in de geneeskunde, stelt de Groningse hoogleraar moleculaire epigenetica Marianne Rots. Bij het merendeel van de ziekten speelt een afwijkend genexpressiepatroon een belangrijke rol. Daarom werkt Rots aan technieken om via epigenetische *editing* genregulatie te controleren. Op 19 april geeft ze er een Paradiso-lezing over.

Het is de tweede keer dat Rots in de Amsterdamse poptempel over wetenschap spreekt. Twee jaar geleden sprak ze in de serie Aap, noot, Higgs over de bouwstenen van het leven. Volgens velen het dna dus, maar de epigenetica verklaart hoe verschillende celtypen met dezelfde dna-gegevens toch hun eigen set eiwitten kunnen maken. Rots' lezing van dit jaar neemt het publiek mee van Rosalind Franklin naar kloonschaap Dolly.

'Als Mendel de vader van de genetica is, dan is Rosalind Franklin de moeder van het dna-molecuul.' Het belang van Rosalind Franklins werk voor de ontdekking van de structuur van dna werd lang genegeerd, aldus Rots. 'En James Watson schreef nogal irrelevante denigrerende dingen over haar in zijn boek *The Double Helix*, bijvoorbeeld dat ze zich wat meer had moeten opmaken.'

Rots is zelf Rosalind Franklin Fellow bij het Universitair Medisch Cen-



Hoogleraar moleculaire epigenetica Marianne Rots: 'Epigenetica is de verbindende factor tussen nature en nurture.'

trum Groningen. De Groningse universiteit zette dit programma op om vrouwelijk toptalent binnen te halen. Rots: 'Ik heb zelf nog nooit iets gemerkt van een glazen plafond, maar zo'n programma lijkt toch nodig te zijn om het aandeel vrouwen in hogere posities te vergroten.' Rots vergelijkt wetenschap met topsport: 'Je moet er keihard voor werken.' En zij neemt geen genoegen met een plekje in de lokale competitie. 'Ik wil graag grote, fundamentele onderwerpen aanpakken en deze vertalen naar de kliniek.' Haar centrale vraag is hoe het epigenetische landschap in het menselijk dna duurzaam te overschrijven is. 'Na publicatie van het menselijk genoom dachten we dat we nu alles zouden kunnen begrijpen. Maar de dna-volgorde is maar een deel van het verhaal. Er zijn meer kankers geassocieerd met foute epigenetische reguleringen dan met genetische mutaties.' Het klonen van zoogdieren als schaa-

prijsie bepalen. 'Die gedachte kwam uit de ontwikkelingsbiologie: cellen specialiseren door onomkeerbare verandering van de genexpressie, waarbij transcriptiefactoren de *master regulators* zijn. Ons onderzoek heeft aangetoond dat in een uitgedifferentieerde cel de chromatineomstandigheden wel degelijk te veranderen zijn.'

### 'In een uitgedifferentieerde cel zijn de chromatineomstandigheden wel degelijk te veranderen'

beeld dat het onmogelijk is om stilgelegde genen te bereiken: die zouden te zeer zitten ingepakt in het heterochromatine. 'Totdat onder andere wij onomstotelijk aantoonde dat kleine artificiële transcriptiefactoren toch die slapende genen weer kunnen aanzetten.'

Een ander dogma zegt dat epigenetische markeringen het gevolg zijn van genexpressie en niet zelf de genex-

pressie bepalen. 'Die gedachte kwam uit de ontwikkelingsbiologie: cellen specialiseren door onomkeerbare verandering van de genexpressie, waarbij transcriptiefactoren de *master regulators* zijn. Ons onderzoek heeft aangetoond dat in een uitgedifferentieerde cel de chromatineomstandigheden wel degelijk te veranderen zijn.'

### Zinkvingereiwitten

Rots ontwikkelde de afgelopen jaren een methode om gericht epigenetische correcties aan te brengen. Zij koppelde zogenaamde zinkvingereiwitten of het Crispr/cas9 eiwit, beide in gebruik bij *genome editing*, aan eiwitten die epigenetische markeringen wissen of aanbrengen. Op die manier is het mogelijk gericht genen aan of uit te zetten. 'Er zijn inmiddels al middelen in de kliniek die epigenetische enzymen remmen, gericht tegen hematologische kankers.' Rots heeft echter laten zien dat

zij tumorsuppressiegenen gericht kan aanzetten dan deze geneesmiddelen, die op het gehele genoom inwerken. 'Dat is nu nog wel een tijdelijk effect, wanneer je stopt met de toediening stopt de genexpressie ook weer.'

Een volgende stap is het permanent beïnvloeden van de expressie. Daarvoor is het nodig precies te weten hoe epigenetische markeringen samenwerken. Rots: 'Collega's in Newcastle hebben mannelijke ratten drie generaties lang een middel toegediend dat leverfibrose veroorzaakt. In de F2 bleek dat de dieren minder ernstige fibrose kregen.' Interessant noemt ze verder dat de epigenetische markers die bij deze dieren zijn gevonden ook vaak aanwezig zijn bij patiënten met relatief milde leverfibrose.

Op deze manier is epigenetica de verbindende factor tussen *nature* en *nurture*, zegt Rots. 'Je krijgt epigenetische markers van je ouders, maar zaken als voeding kunnen die markers tijdens je leven weer modificeren.'

Het sterkt Rots in de gedachte dat epigenetische modificatie een grote toekomst heeft. 'Na een orgaantransplantatie ontstaat bijvoorbeeld op termijn vaak fibrose. Wellicht kunnen we dat verminderen door het orgaan voor transplantatie te perfunderen met een middel dat beschermende epigenetische markers aanbrengt.'

Net als iedere medische techniek zal epigenetische *editing* risico's met zich meebrengen, verwacht ze. 'Ons werk is niet gericht op het veranderen van kiemcellen. Maar net als bij andere gentechnologie zullen we goed moeten uitzoeken wat de risico's precies zijn en hoe we ze kunnen verkleinen.'

Vooruitkijkend hoopt Rots de komende vijf tot tien jaar de mechanismen achter epigenetische regulatie goed in kaart te brengen. 'En dan gaan we in de richting van het curable genome, waarbij we verstoringen van de genexpressie blijvend kunnen herstellen.'



Gert van Maanen  
Hoofdredacteur Bionieuws

## Vraag

Mocht u nog met een leuke of lastige vraag rondlopen, grijp dan nu uw kans. Tot 1 mei krijgt iedereen de kans zijn of haar vraag aan de wetenschap te stellen. Gewoon door uw grote vraag achter te laten op de website van de Nationale Wetenschapsagenda ([www.wetenschapsagenda.nl](http://www.wetenschapsagenda.nl)). U krijgt niet per kerende post antwoord, maar de vraag helpt mee thema's voor de toekomstige onderzoeksprogrammering te maken.

'De agenda biedt een unieke kans voor wetenschap en samenleving om in gesprek te komen over de grote vragen voor de komende tien, twintig jaar en om in te spelen op thema's die breed worden herkend. Met de agenda zal het draagvlak voor wetenschappelijk onderzoek verder worden versterkt', stelt Alexander Rinnooy

Kan van de Kenniscoalitie die alle vragen moet omsmelten tot de Nationale Wetenschapsagenda.

In november wordt die agenda gepresenteerd en achter de schermen van de wetenschap rommelt het overall. Het is natuurlijk flauw en doorzichtig om de onderzoeksvraag waar je dertig jaar mee bezig bent zelf aan Rinnooy Kan te stellen. Maar als je zelf geen vragen opstelt en anderen doen het wel, dan staat wellicht jouw vraag niet in De Nationale Wetenschapsagenda.

Er is een lichte overeenkomst met het huidige systeem van fondswerven. Je kunt als wetenschapper zeggen dat je geen zin hebt om mee te doen aan de ratrace van onderzoeksvorstellen, maar voor je het weet sta je met lege handen. Het systeem dat hiervoor bedacht is, is een enorm circus geworden, maar niemand weet hoe we hieraan kunnen ontsnappen.

Niemand? Nou, in *de Volkskrant* van 27 maart oppert dwarsdenker en aquatisch ecooloog Marten Scheffer een alternatief verdeelplan. Een idee dat hij SOFA – Self-Organized Fund Allocation – noemt en dat hij ontleent

aan de in Amerika werkzame Belgische informaticus Johan Bollen (*EMBO reports*, 2014), onder intimi ook bekend als DJ Angst. Over SOFA informeren we u graag uitgebreid in een volgend nummer van *Bionieuws*, maar heel kort door de bocht komt het hier op neer: we geven iedere wetenschapper hetzelfde basisbedrag en hij of zij mag en moet zelf kiezen welke onderzoeker hiervan de helft krijgt.

### Waarom zouden we ook niet gewoon zelf onze onderzoeksvragen bedenken?

De wetenschapsgemeenschap verdeelt dus gewoon zelf haar geld, dus waarom zouden we ook niet gewoon zelf onze onderzoeksvragen bedenken? Ik ben in ieder geval heel nieuwsgierig wat voor wetenschapsagenda dat gaat opleveren.