

Wetenschappelijke doorbraken de klas in!

DNA, Gedrag en Infecties onder de loep

Marieke Peeters, Winnie Meijer & Roald Verhoeff (redactie)

Hoofdstuk 4: Infecties



Colofon

Redactie: dr. Marieke Peeters, Winnie Meijer, MSc & dr. Roald Verhoeff

Vormgeving: Elke Jacobs

Eerste druk januari 2013

ISBN: 978-90-818461-1-0

Uitgave:

Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen

Heyendaalseweg 135

Postbus 9010, 6500 GL Nijmegen

Nederland

www.wkru.nl

© 2013 Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen



Correspondentie:

Dr. Marieke Peeters

Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen

FNWI, Institute for Science, Innovation and Society - postvak 77

Postbus 9010, 6500 GL Nijmegen

(024) 366 72 22

infoWKRU@ru.nl

Wilt u een exemplaar bestellen?

Ga naar: www.wkru.nl/boek

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die desondanks onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbetering van opgenomen gegevens houden zij zich aanbevolen.

Hoofdstuk 4. Infecties

Dit hoofdstuk beschrijft het onderzoeksthema 'Infecties' in twee delen. Paragraaf 4.1 gaat in op het onderzoek naar de afweer tegen infecties van de afdeling Interne Geneeskunde van het UMC St Radboud.

In paragraaf 4.2 is de vertaling gemaakt naar onderzoekactiviteiten voor de bovenbouwklassen van het basisonderwijs. In paragraaf 4.2.1 worden de activiteiten beschreven van basisschool De Triangel. In paragraaf 4.2.2 worden enkele aanvullende activiteiten weergegeven zoals uitgevoerd op basisschool De Arnhorst. Tevens staan we in deze paragraaf ook stil bij de onderzoeksvragen en onderzoeken van de leerlingen van De Arnhorst.

4.1 Onderzoek naar 'Infecties' op het UMC St Radboud

'Betere afweer tegen infecties: trainen van de witte bloedlichaampjes'

Mihai Netea (hoogleraar Experimentele Interne Geneeskunde); Marije Oosting (promovenda); Leo Joosten (universitair hoofddocent), en Jos van der Meer (hoogleraar Algemeen Interne Geneeskunde). Allen zijn werkzaam bij de afdeling Interne Geneeskunde van het UMC St Radboud Nijmegen.



Bekijk het filmpje 401. Lezing 'Weg met infecties' gegeven door Jos van der Meer op de Winterschool 1 februari 2012.

Een wereld vol leven

We leven in een wereld vol met andere levende wezens (organismen) zoals landdieren, vogels, vissen, bloemen en insecten. Er zijn duizenden soorten organismen op aarde en we kunnen ons blijven verbazen over hoe sterk die verschillen. Maar wat eigenlijk nog verbazender is, is dat we meer dan 95% van de organismen niet kunnen zien. De organismen die we niet met het blote oog kunnen zien noemen we micro-organismen. Deze micro-organismen zoals virussen, bacteriën en schimmels, die veel kleiner zijn dan de cellen van ons eigen lichaam, bevinden zich overal en meestal zonder dat wij daar iets van merken (zie kenniskader Bacteriën, virussen en schimmels op pagina 152). Nog bijzonderder is het dat deze micro-organismen niet alleen in de vrije natuur leven, maar ook op onze huid, in onze mond en in onze darmen. Het zijn er ongelooflijk veel. Wij dragen in onze darmen tien keer meer bacteriën met ons mee dan het aantal lichaamscellen waaruit we zijn opgebouwd!

Hoe kan het dat wij geen last hebben van al deze onzichtbare bewoners van ons lichaam? In de eerste plaats zijn de meeste bacteriën helemaal niet schadelijk. Tijdens de evolutie hebben ze zich aangepast aan het menselijk lichaam en heeft de mens zich aan hen aangepast. Heel vaak hebben zij zelfs een gunstig effect op onze gezondheid. De zogenaamde 'goede bacteriën' in onze darmen helpen met de vertering van voedsel en versterken onze afweer. In de tweede plaats hebben deze bacteriën er belang bij om geen schade te veroorzaken. Als de mens dood gaat doordat deze bacteriën te veel uitgroeien, dan hebben zij geen gastheer meer om op of in te leven en zich te vermenvuldigen. Er is tevens een derde, zeer belangrijke, reden waarom deze micro-organismen onschuldig zijn voor ons. Ons afweersysteem verdedigt ons lichaam tegen de 'slechte bacteriën', virussen en schimmels die wel schade proberen te veroorzaken en probeert te voorkomen dat ze ons lichaam binnendringen.

Leucocyten: de soldaten van de afweer

De micro-organismen die op ons groeien, blijven niet altijd onschuldig. Als zij de kans krijgen, dan vermenvuldigen ze zich sterk en kunnen ze ons lichaam binnendringen. Wanneer micro-organismen het lichaam binnendringen, noemen we dat een infectie. Sommige bacteriën, virussen en schimmels zijn heel goed in het binnendringen van het menselijk lichaam. Deze gevaarlijke micro-organismen noemen wij 'pathogenen' (ziekteverwekkers). Om zich tegen deze aanval te beschermen heeft ons lichaam een leger van witte bloedlichaampjes, die ook wel leukocyten worden genoemd.

Onderzoek naar 'Infecties' op het UMC St Radboud

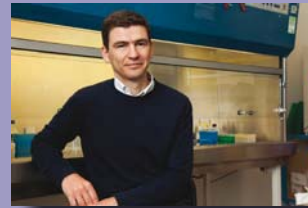


Bekijk het filmpje 'Strijd tegen schimmels' op de website van de Radboud Universiteit¹

Wat doen deze leukocyten? Leukocyten zijn cellen van onze afweer die de vijand, de micro-organismen, kunnen herkennen als zij het lichaam binnendringen. Vervolgens kunnen ze de ziekteverwekkers opeten (fagocyteren) en doodmaken. Hierdoor krijgen de gevaarlijke micro-organismen minder kans om zich door het lichaam te verspreiden en (meer) schade te veroorzaken. De leukocyten zijn dus echt onze 'soldaten van de afweer'. Op pagina 148 zie je hoe een leukocyt een lange 'arm' in de richting van een bacterie uitstrekt om de bacterie te pakken, op te eten en daarna onschadelijk te maken.

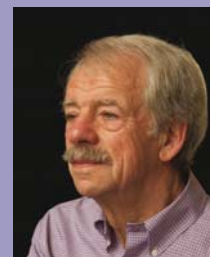
Prof. dr. Mihai Netea

Mihai Netea is geboren in Cluj-Napoca, Roemenië. Als kind was hij altijd geïnteresseerd in dinosaurussen en geschiedenis. Later werd hij aangetrokken door de biologie en de werking van het menselijk lichaam. Na zijn medische studies in zijn geboortestad, kwam hij naar Nijmegen om wetenschappelijk onderzoek te doen. Hij bestudeerde hoe afweercellen de gevaarlijke bacteriën en schimmels kunnen herkennen, en hoe afweercellen met elkaar communiceren tijdens een infectie. Zijn passie ligt nog steeds bij het begrijpen van de wonderlijke complexiteit van het afweersysteem.



Prof. dr. Jos van der Meer

Jos van der Meer maakte als kleuter al allerlei constructies, stelde allerlei vragen en was als kind erg geïnteresseerd in het biologieboek dat zijn vader op de middelbare school had gebruikt. Hij heeft als internist grote expertise opgebouwd op het gebied van infectieziekten en niet-infectieuze ziekten met koorts (vooral periodieke koorts). Ook is hij deskundig op het gebied van afweerstoornissen en het chronisch vermoeidheidssyndroom. Zijn onderzoek is gericht op het ontrafelen van de werking van het afweersysteem en stoornissen daarin. Bijzondere aandacht is er voor de regulatie van cytokinen, de boodschappermoleculen van het afweersysteem. Ook gaat zijn aandacht uit naar het antibioticabeleid in het licht van de mondiaal toenemende resistentie van bacteriën. Van der Meer is lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen (KNAW) en is sinds 2005 voorzitter van de Afdeling Natuurkunde van de KNAW en tevens vice-president van de Akademie.



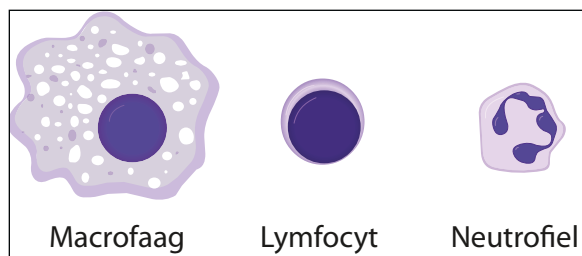


Een elektronenmicroscopische foto van een leukocyt die een bacterie gaat pakken.

Verschillende soorten leukocyten

Zoals we al schreven, zijn er heel veel verschillende soorten bacteriën, virussen en schimmels. Niet al deze micro-organismen kunnen op dezelfde manier onschadelijk worden gemaakt, en daarom heeft onze afweer verschillende soorten leukocyten ontwikkeld. Sommige van deze leukocyten zijn schildwachten die zich vooral bevinden op plaatsen waar bacteriën gemakkelijk kunnen binnendringen, bij een wondje bijvoorbeeld. Omdat deze leukocyten vrij groot zijn en heel goed zijn in het opeten van indringers noemen we ze grote eetcellen of 'macrofagen'.

Andere cellen zijn echte 'killers', klein en snel: de 'neutrofielen'. Als de verdediging tekortschiet, komen hulpcellen de macrofagen en neutrofielen helpen: de zogenaamde 'lymfocyten', die giftige stoffen kunnen produceren tegen de indringers. Deze drie soorten cellen, macrofagen, neutrofielen en lymfocyten, zijn de beschermers wanneer we een infectie hebben, onze echte 'superhelden'.



Illustratie van een macrofaag, lymfocyt en een neutrofiel.

Onderzoek naar 'Infecties' op het UMC St Radboud

Infecties en de magie van wetenschap

Al sinds de oertijd hebben mensen zich afgevraagd waarom ze ziek worden. Hoe komt het dat infecties besmettelijk zijn en zich verspreiden onder mensen? Hoe komt het dat sommige mensen dood gaan aan infectieziekten als de griep, mazelen of een longontsteking, terwijl anderen maar een beetje ziek worden? Men begreep vroeger nog niets van micro-organismen en van afweer. Tussen 1300 en 1700 brak in Europa regelmatig de pest uit. Tijdens deze verschrikkelijke epidemieën stierf hierdoor bijna de helft van de Europese bevolking. We weten nu dat de pest een infectie is met de pestbacterie, ook wel *Yersinia pestis* genoemd.

Wetenschappers van alle tijden wilden bovenstaande vragen graag door onderzoek beantwoorden. In de oudheid dachten de Grieken dat besmettelijke ziekten veroorzaakt werden door 'slechte lucht', ook wel 'miasma' genoemd. Pas in 19e eeuw begon de mens anders te denken over infecties. Al in de 17e eeuw zag Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) bacteriën met de eerste microscoop die hij zelf had ontworpen, maar hij dacht niet aan ziekteverwekkers. Pas in 1861 ontdekte Louis Pasteur dat bacteriën een oorzaak van infecties waren. Jaren later ontdekte men dat virussen en schimmels ook infecties konden veroorzaken.

Pasteurs vinding heeft de wereld sterk veranderd: generaties van wetenschappers werden daardoor geïnspireerd om ontdekkingen te doen, waaronder vaccins en antibiotica, die de levens van miljoenen mensen zouden redden. We gebruiken ook nu nog steeds Pasteurs naam in het woord 'pasteuriseren' dat verwijst naar het kort verhitten van voedingsmiddelen, zoals melk, om de hoeveelheid bacteriën erin te verminderen.

Rond 1880 ontdekte Ilya Metchnikoff de grote eetcel, de macrofaag, en vond hij uit hoe die bacteriën opeet en onschadelijk maakt. Bijna een halve eeuw later werd het eerste antibioticum (een stof die micro-organismen doodt) ontdekt: penicilline. Daarmee werd het voor het eerst mogelijk om infecties te behandelen, waardoor infecties zoals hersenvliesontsteking niet meer een doodsvonniss betekenden. Dit was te danken aan het enthousiasme en het volhouden van medische wetenschappers.

Met 'magie van wetenschap' bedoelen wij niet alleen de wonderlijke gevolgen van wetenschappelijke ontdekkingen. Deze magie is vooral het *willen weten* hoe de wereld in elkaar zit; de fascinatie om verder te kijken dan de grenzen van de huidige kennis. Deze nieuwsgierigheid, die we kunnen omzetten in onderzoek, is één van de meest fundamentele eigenschappen van de mens. Het is een eigenschap die de mensheid succesvol heeft gemaakt en haar de mogelijkheid heeft gegeven om zich over de hele wereld te verspreiden. We moeten deze fascinatie koesteren, stimuleren en laten ontplooiën in toekomstige generaties.

Geheugen van de macrofagen: een nieuwe eigenschap van het afweersysteem

Vanuit dezelfde nieuwsgierigheid en de durf om te twijfelen aan bestaande paradigma's in de immunologie, hebben wij vorig jaar een belangrijke ontdekking gedaan.

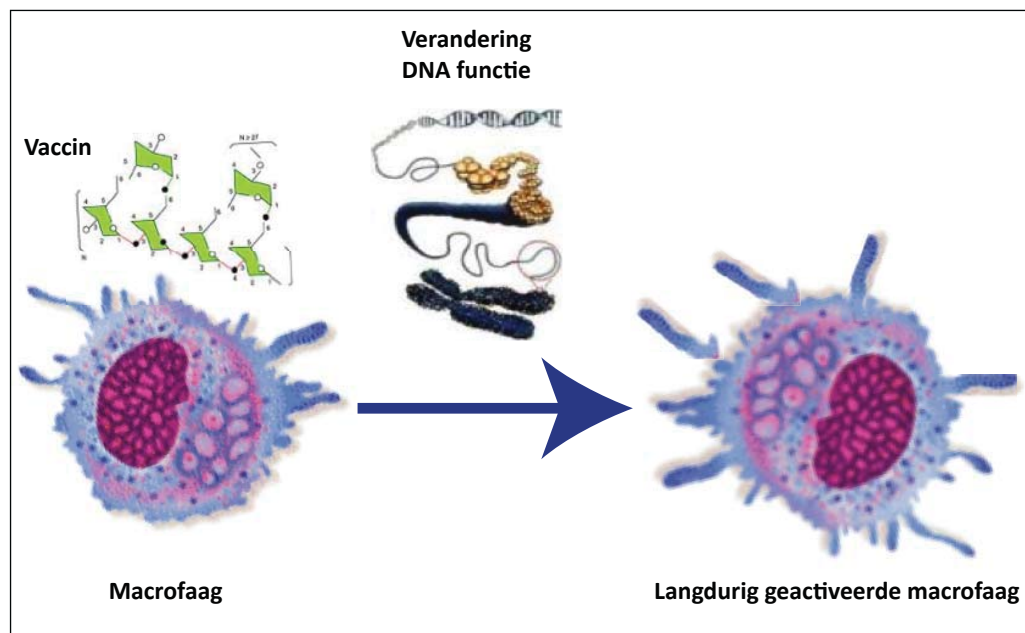
Een halve eeuw geleden werd ontdekt dat onze afweer een geheugen heeft voor een eerder doorgemaakte infectie. Wanneer een tweede keer dezelfde ziekteverwekker in ons lichaam komt, reageert onze afweer veel sneller en efficiënter dan de eerste keer. Dit geheugen van de afweer verklaart waarom wij bijvoorbeeld nooit een tweede keer rodehond krijgen. Wanneer we voor de tweede keer besmet worden met het rodehondvirus, reageert het afweersysteem zo snel en krachtig dat het virus geen kans krijgt om zich verder te verspreiden. Het geheugen van de afweer verklaart ook hoe vaccinaties werken: door iemand in te spuiten met dode bacteriën of virussen geven we de afweer van die persoon de kans geheugen op te bouwen tegen de gevaarlijke ziekteverwekker. Wanneer deze ziekteverwekker zich dan echt aandient, is hij kansloos bij de gevaccineerde persoon.

Infecties

Wat men 50 jaar geleden heeft ontdekt is dat het de lymfocyten zijn die dit geheugen kunnen opbouwen. Van macrofagen en neutrofielen werd toen gedacht dat ze alleen maar 'eenvoudige' bewakers en 'killers' zijn. Iedere keer doen ze hetzelfde: bacteriën herkennen en doodmaken, maar zonder de mogelijkheid om informatie te bewaren voor de toekomst.

Het dogma dat macrofagen niet kunnen 'leren' werd ter discussie gesteld door een waarneming die wij begin vorig jaar deden. We bestudeerden de afweer van mensen die gevaccineerd werden met BCG, het vaccin tegen tuberculose. Na vaccinatie kwamen hun leukocyten veel beter in actie tegen de tuberculose bacterie, wat natuurlijk te verwachten was. Tot onze grote verbazing reageerden de cellen ook beter op andere bacteriën en schimmels: zij produceerden meer afweerstoffen tegen deze indringers. Onze verbazing steeg toen we ontdekten dat het de macrofagen waren, en niet de lymfocyten, die verantwoordelijk waren voor dit effect. Dat was heel onverwacht, omdat wetenschappers tot dusver dachten dat macrofagen geen geheugen konden opbouwen.

Onze ontdekking begon dus met een toevallige bevinding, zoals zo vaak in de wetenschap. Het bleek dat het vermogen om geheugen op te bouwen ook een fundamentele eigenschap van macrofagen is. Na een infectie of vaccinatie zien we kleine veranderingen in 'histones', kleine moleculen die de functie van het DNA aansturen, waardoor de macrofaag de gereedschappen aanmaakt waarmee de infectie kan worden bestreden. Die veranderingen zorgen ervoor dat macrofagen beter werken wanneer ze een nieuwe gevaarlijke infectie tegenkomen. Dat gebeurt door de productie van afweerstoffen, cytokinen genaamd, die belangrijk zijn voor het bestrijden van bacteriën, virussen en schimmels.



Na een infectie of vaccinatie zijn de macrofagen beter in het verwijderen van een infectie: ze zijn 'getraind'.

Onderzoek naar 'Infecties' op het UMC St Radboud

Is onze ontdekking dat macrofagen een 'immunologisch geheugen' hebben belangrijk? Jazeker! Deze nieuwe kennis betekent een fundamentele verandering in ons begrip van de afweer. Tot nu toe dachten we dat het afweersysteem bestond uit twee bijna gescheiden onderdelen. Aan de ene kant de macrofagen en neutrofielen (bloedcellen) die snel regeren, maar niet specifiek zijn en geen geheugen kunnen opbouwen. En aan de andere kant specifieke cellen (lymfocyten) die later in actie komen en wel geheugen kunnen opbouwen. Onze ontdekking toont dat het afweersysteem zeer flexibel is, en zijn werkzaamheid kan verhogen na een infectie. Daar zijn niet alleen de lymfocyten, maar dus ook de macrofagen verantwoordelijk voor. Daarnaast laat het zien dat deze cellen, die samen de afweer verzorgen, elkaar steeds beïnvloeden (de macrofaag stimuleert bijvoorbeeld de lymfocyt, die op zijn beurt de macrofaag stimuleert en daardoor zijn werkzaamheid versterkt). De verhoogde werking van één cel kan voordelige effecten hebben op de werking van het hele immuunsysteem.

Geschiedenis van vaccinatie en het maatschappelijk belang van de ontdekking

Onze ontdekking is niet alleen wetenschappelijk van belang, maar sluit ook naadloos aan bij de eeuwenlange strijd in onze maatschappij tegen infectieziekten. Infecties zijn de belangrijkste doodsoorzaak in de geschiedenis van de mensheid. Vaccinatie is de meest effectieve manier om infecties te behandelen. In de oudheid al, waarschijnlijk sinds 1000 jaar voor het begin van onze jaartelling, werden mensen in China en India gevaccineerd met de korsten van mensen met pokken. Die korsten bevatten stukken van dode pokkenbacteriën. Deze methode, die voor een deel beschermde tegen pokken, werd in de 17e eeuw in Europa geïntroduceerd op grond van kennis gebracht door de Ottomaanse Turken. In die tijd ging 8% tot 20% van de bevolking in Europa dood aan pokken. Deze methode van pokkenvaccinatie heette 'varioliatie' en werd toegepast in Engeland en Frankrijk, meer dan 50 jaar voor de koepokinenting van de Engelse arts Edward Jenner. Jenner ontwikkelde in 1796 zijn veel veiligere methode voor vaccinatie tegen pokken, gebruikmakend van het materiaal van koepokken. Hier komt ook het woord vaccineren vandaan; koepokken heet ook wel vaccinia (het Latijnse 'vacca' betekent 'koe').



Vaccinatie van een jongen door Edward Jenner.

Alle vaccins zijn gebaseerd op de eigenschap van lymfocyten om een immunologisch geheugen op te kunnen bouwen, en dat is al meer dan 50 jaar bekend. Maar wij ontdekten dat de werking van sommige vaccins (zoals het vaccin tegen tuberculose) voor een deel berust op de ontwikkeling van immunologisch geheugen in de macrofaag. Deze ontdekking opent nieuwe mogelijkheden voor het ontwikkelen van vaccins en voor de verbetering van al bestaande vaccins.

Bacteriën, virussen en schimmels.

Bacteriën

Bacteriën zijn micro-organismen die bestaan uit één cel. Ze zijn kleiner dan dierlijke cellen en alleen zichtbaar onder een microscoop. Bacteriën zijn zogenoemde prokaryoten, dat betekent dat zij geen celkern hebben en dat hun DNA los in de cel zit. Bij mensen, dieren en planten zit het DNA in de celkern. Er zijn verschillende soorten bacteriën en ze komen op veel plaatsen voor. Wanneer bacteriën het lichaam binnendringen via bijvoorbeeld een wond kunnen ze een infectie veroorzaken. Bacteriën groeien dan buiten de cellen van een gastheer. Een voorbeeld van een bacteriële infectie is legionella, dit wordt veroorzaakt door *Legionella pneumophila*.

Virussen

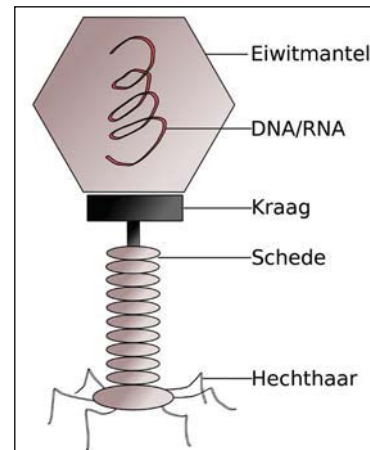
Een virus is nog kleiner dan een bacterie en bestaat alleen uit een pakket van DNA of RNA met een eiwitmantel eromheen. Er zijn veel verschillende soorten virussen die ook weer verschillende organismen (dieren, planten, bacteriën en schimmels) kunnen infecteren. Een virus kan alleen in een andere cel overleven, en niet daarbuiten. Een voorbeeld van een virusinfectie bij de mens is de griep (influenzavirus).

Schimmels

Schimmels zijn organismen die kunnen bestaan uit één of meerdere cellen. De structuur van de cellen van een schimmel lijkt wel op die van dierencellen, maar ze hebben net als plantaardige cellen een stevige celwand. Meestal groeien schimmels op dode planten en dieren, maar soms kunnen ze ook 'per ongeluk' mensen infecteren. Voorbeelden van meercellige schimmels zijn paddenstoelen. Gist is een eencellige schimmel. Voorbeelden van een schimmelinfecties zijn zwemmersezeem en kalknagel.



Legionella pneumophila onder een elektronenmicroscop.



Schematische tekening van een virus.



Meercellige schimmel, paddenstoel.



Eencellige schimmel, gist.

Onderzoek naar 'Infecties' op het UMC St Radboud

Passie en wetenschap

Onderzoeker zijn is niet alleen een beroep. Ieder kind is op zijn eigen manier een onderzoeker wanneer het iets wil ontdekken in de tuin of vragen stelt aan een ouder of leerkracht. In ieder kind schuilt een onderzoeker die de wereld om zich heen verder wil ontdekken. De onderzoeker in onszelf was al vroeg zichtbaar en kreeg alle kansen om zich verder te ontplooien. Ook als volwassen onderzoekers bleven wij een kinderlijke passie houden voor alles wat op dat moment voor ons een boeiend onderwerp was: infecties op Mars, DNA van menselijke botten die 8000 jaar oud waren of malaria in Afrika. Wij zijn zeker niet de grootste experts op sommige van deze gebieden, maar dat hoeft geen rem te zijn voor passie. De meest waardevolle ontdekkingen zijn geboren uit enthousiasme, nieuwsgierigheid en soms een factor die niet onderschat moet worden: toeval. We mogen dit niet vergeten en moeten het toeval en de verrassing omarmen. Hoeveel onderzoekers voor Fleming zijn een bacteriekweek op tafel vergeten? Alleen Fleming merkte op dat de schimmels die per toeval op zijn plaat waren gegroeid de bacteriën konden doden. Dit heeft geleid tot het ontdekken van penicilline. Een wetenschapper moet altijd openstaan voor het onverwachte, omdat dit soms kan leiden tot het volgen van een nog niet bewandeld, maar waardevol pad.

We willen hier de term 'dilettant' opnieuw waarderen als waardevolle eigenschap in de wetenschap. De eerste definitie van dilettantisme volgens Van Dale is: "de karakteristieke werkwijze of eigenschap van een persoon die zich alleen in zijn vrije tijd, maar nooit professioneel, met een kunstvorm of een wetenschap bezighoudt". Dit suggereert een oppervlakkige benadering van een onderwerp en dat is iets dat we in wetenschap moeten vermijden. De oorsprong van het woord is het Italiaanse 'dilettante', naar het oorspronkelijke Latijnse woord 'delectar' of 'plezier hebben'. 'Dilettante' werd gebruikt om een liefhebber van kunst of wetenschap mee aan te duiden. En daarmee komen we tot een tweede betekenis van dilettantisme: 'liefhebberij in een kunst'. Het was pas in de 19e eeuw dat dit woord denigrerend werd gebruikt, namelijk om een oppervlakkige interesse in een onderwerp aan te duiden.

We willen in de wetenschap de oude betekenis van 'dilettante' in ere herstellen. Passie en plezier in de wetenschap moeten we koesteren. De geschiedenis van de wetenschap is vol van grote voorbeelden van 'dilettanten': Antoni van Leeuwenhoek was ondernemer, landmeter, wijnroeier, glasblazer, maar ook de eerste microbioloog. Wikipedia beschrijft Van Leeuwenhoek als volgt: "he has been widely regarded as a dilettante or amateur, but his scientific research was of remarkably high quality". (Van Leeuwenhoek werd vaak gezien als dilettant of amateur, maar zijn wetenschappelijk onderzoek was van opmerkelijk hoge kwaliteit.)

Een ander prachtig voorbeeld van zo'n dilettant is de zeventiende-eeuwse advocaat Pierre de Fermat, wiens ontdekkingen hebben geleid tot de moderne differentiaalrekening in de wiskunde. Zijn laatste theorema, waarvan hij aangaf het opgelost te hebben, heeft wiskundigen tot 1997 bezig gehouden.



Antoni van Leeuwenhoek;
ondernemer, landmeter en
glasblazer.

In 1905 schreef Einstein als dilettant vier artikelen die de wetenschap zouden veranderen: over het foto-elektrisch effect, de Brownse beweging van moleculen, de speciale relativiteit, en de relatie tussen massa en energie. In dat jaar werkte Einstein nog bij het patentbureau in Bern, en zijn publicaties werden eerst als onbelangrijk gezien door de 'echte' wetenschappers.

Met deze illustere voorgangers voor ogen, kunnen we er zeker van zijn dat er in de schoolklas en in de collegebanken van de universiteit, ontelbaar vele talenten en potentiële wetenschappers te vinden zijn. Onze missie is simpel: we moeten enthousiasme en nieuwsgierigheid van de jonge generaties koesteren en blijven stimuleren.



Pierre de Fermat;
advocaat.

Nijmeegse onderzoekers vinden oorzaak chronische schimmelinfectie²

Ontdekking leidt meteen tot nieuwe therapeutische mogelijkheden

Datum bericht: 5-7-2011

Onderzoekers van het UMC St Radboud hebben de genetische oorzaak gevonden van een immuunziekte die leidt tot chronische schimmelinfecties. De ontdekking, die is gepubliceerd in the New England Journal of Medicine, maakt een betere behandeling van de aandoening mogelijk. Bovendien biedt de ontdekking ook aanknopingspunten voor genetische en immunologisch onderzoek naar veel vaker voorkomende schimmelinfecties zoals vaginale candida-infecties en schimmelnagels.

Sommige mensen hebben een stoornis in hun afweersysteem waardoor ze voortdurend met Candida-schimmels blijven geïnfecteerd. Bij de dominante vorm van deze chronische ziekte (Autosomal Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis - ADCMC) ontstaan ernstige infecties, die vooral huid, nagels en slijmvliezen aantasten. De genetische oorzaak van deze immuunziekte is onbekend.

“We behandelen deze patiënten met middelen tegen de schimmel”, zegt Mihai Netea, internist in het UMC St Radboud, “maar als je de immunologische en genetische oorzaken van de ziekte kent, dan kun je gericht gaan zoeken naar een effectieve therapie.” Samen met Joris Veltman, geneticus in het UMC St Radboud, en onderzoeker Desa Lilic van Newcastle University heeft Netea de oorzaak nu kunnen ontrafelen.

“Het afweersysteem is ongelooflijk complex”, zegt Netea. “We hadden wel een idee waar het probleem ongeveer moest zitten, maar konden er niet precies de vinger op leggen. We hadden op een gegeven moment ongeveer honderd genen geselecteerd, die een rol konden spelen bij de ziekte.” “Die voorselectie maakte de zoektocht naar het gen relatief eenvoudig”, zegt geneticus Veltman. “Met behulp van de next generation sequencing

Project 'Infecties' de klas in!

technologie konden we met één enkel experiment aantonen dat bij patiënten in vijf families het molecuul STAT1 defect is. Bij nader inzien verklaart dit defect ook heel goed waarom deze ziekte ontstaat.”

Wanneer een Candida-schimmel het lichaam binnendringt, wordt dat onder andere gesignaleerd door dendritische cellen; dat zijn een soort regisseurs van de afweer. De dendritische cellen produceren allerlei stoffen – cytokines – waarmee ze aan diverse cellen in het afweersysteem melden dat die Candida is binnengedrongen en dat die ook snel opgeruimd moet worden. Netea: “Bij onze patiënten liep die cellulaire communicatie vast bij STAT1. Daardoor worden twee hele belangrijke signaalstoffen niet aangemaakt, namelijk interferon gamma en interleukine 17. En juist die twee stoffen spelen een hele belangrijke rol bij de verdediging van de huid en de slijmvliezen tegen schimmels.”

De ontdekking van het genetisch defect is niet alleen belangrijk om meer inzicht te krijgen in de werking van het afweersysteem. Netea: “Het vergroot ook onze kennis over immuunziekten. We weten nu ook beter waar we moeten zoeken bij andere, mildere schimmelziekten, zoals vaginale candida en schimmelnagels, waar miljoenen mensen last van hebben.” Bovendien kan nu, naast de anti-schimmeltherapie, ook gezocht worden naar middelen die in het ziekteproces zelf ingrijpen.

Netea: “We weten nu dat bij deze patiënten interferon gamma niet wordt aangemaakt. Dat interferon gamma is al op de markt voor andere aandoeningen. Op dit moment zijn we aan het onderzoeken of patiënten baat hebben bij dit middel. Zo leidt de ontdekking van het effect tot een stroomversnelling in de behandeling.”

Verwijzingen

- (1) Radboud Universiteit, Strijd tegen schimmels, <http://www.ru.nl/@822521/strijd-schimmels/> (21-11-2012).
- (2) UMC St Radboud, Nijmeegse onderzoekers vinden oorzaak chronische schimmelinfectie, <http://www.umcn.nl/OverUMCstRadboud/NieuwsEnMedia/archief/Nieuwsarchief%202011/juli2011/Pages/Nijmeegseonderzoekersvindenoorzaakchronischeschimmelinfectie.aspx> (21-11-2012).

Meer informatie over deze wetenschappelijke doorbraak is te vinden op:

- (1) Radboud Universiteit, 3 top researchers receive a Vici grant, http://www.ru.nl/@711197/3_top_researchers/ (21-11-2012).
- (2) Radboud Universiteit, Vierenhalf miljoen voor drie Nijmeegse toponderzoekers, http://www.ru.nl/@697707/vierenhalf_miljoen/ (21-11-2012).
- (3) UMC St Radboud, Micro-organismen op Mars waarschijnlijk niet gevaarlijk, <http://www.umcn.nl/OverUMCstRadboud/NieuwsEnMedia/archief/2010/november/Pages/Micro-organismenopMarswaarschijnlijknieetgevaarlijk.aspx> (21-11-2012).

Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen (WKRU)

Dit boek is een uitgave van het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen (WKRU). Het WKRU is een knooppunt tussen leraren en kinderen van het basisonderwijs, onderzoekers van de Radboud Universiteit Nijmegen (RU) en docenten en pabo-studenten van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN).

Missie

Het WKRU heeft tot doel de relatie tussen de Radboud Universiteit Nijmegen en het (basis) onderwijs verder te versterken en te komen tot een betere afstemming tussen vraag en aanbod van wetenschappelijke kennis voor het basisonderwijs. Hiermee wil het WKRU de houding van leerlingen en (toekomstige) leraren ten opzichte van wetenschap en techniek positief beïnvloeden en hun onderzoekende houding stimuleren. Daarnaast wil het WKRU onderzoekers van de RU een podium geven om hun wetenschappelijke resultaten en de implicaties daarvan ten toon te kunnen spreiden aan een breed publiek.

Activiteiten

Het WKRU heeft een gevarieerd palet van activiteiten waaronder: jaarlijkse nascholingsdagen wetenschapeducatie voor pabo-studenten en leraren basis- en voortgezet onderwijs (Winterschool), samenwerking in projectteams tussen wetenschappers, pabo-studenten en leraren waarbij een wetenschappelijk onderwerp vertaald wordt naar een project rondom onderzoeksactiviteiten, kinderlezingen (Mystery X), cursussen voor jonge onderzoekers hoe ze hun onderwerp toegankelijk kunnen maken voor kinderen... en nog veel meer (zie www.wkru.nl).

Organisatie

De organisatie van het Wetenschapsknooppunt bestaat uit drie vaste medewerkers en een stuurgroep. In de stuurgroep zijn er verschillende partijen die samenwerken binnen het wetenschapsknooppunt vertegenwoordigd. De stuurgroep stippelt in samenwerking met de medewerkers het beleid uit en bewaakt op hoofdlijnen de voortgang.

Het uitvoerende deel van het WKRU bestaat uit de volgende medewerkers:

- **Dr. Marieke Peeters**, projectleider
- **Winnie Meijer MSc**, projectmedewerker
- **Elke Jacobs**, communicatiemedewerker

De stuurgroep bestaat uit:

- **Prof. dr. Carl Figdor**, hoogleraar Immunologie in het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences van het UMC St Radboud en initiator WKRU.
- **Prof. dr. Ludo Verhoeven**, hoogleraar Orthopedagogiek aan de Radboud Universiteit en wetenschappelijk directeur van het Expertisecentrum Nederlands.
- **Drs. Betty T.M. van Waesberghe**, voorzitter van de instituutdirectie van de HAN Pabo's (Pabo Groenewoud Nijmegen en Pabo Arnhem).
- **Dr. Roald Verhoeff**, universitair docent bij het Institute for Science, Innovation and Society van de Radboud Universiteit.



www.orionprogramma.nl



www.platformbetatechniek.nl

Radboud Universiteit Nijmegen



www.ru.nl

Hogeschool  van Arnhem en Nijmegen

www.han.nl



KONINKLIJKE NEDERLANDSE
AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

www.knaw.nl

Radboudumc

www.umcn.nl



www.ncmls.eu



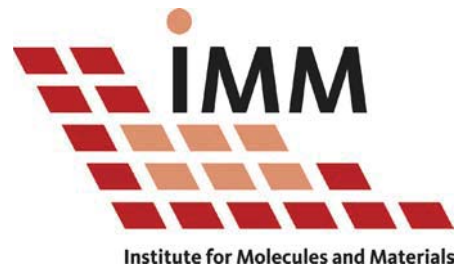
www.society-lifesciences.nl

KWTG

onderzoekt je perspectief!



**EXPERTISECENTRUM
NEDERLANDS**



Faculteit der Letteren



SNS REAAL
www.snsrealfonds.nl

Stichting Sanssouci

Foto- en illustratieverantwoording

Tenzij anders vermeld zijn de foto's in deze uitgave gemaakt door het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit. ©WKRU, december 2012

© ANP FOTO 2012	p. 148
Andrey Kuzmin/123rf.com	p. 107
Basisschool de Lanteerne, Nijmegen	p. 81-86
Beeldredactie UMC St Radboud	p. 35 en 147
Dick van Aalst	p. 100
Dirk Geurts	p. 103
EE Hillemacher	p. 151 (Edward Jenner vaccinating a boy, Oil painting 1884)
Elke Jacobs	illustratie omslag, tip- en film-symbool en symbolen van onderzoekend leren.
Emil Roes	p. 93-94
Esther Aarts	p. 105 en 108
Jos van der meer	p. 150
JrPol	p. 152
Katrintimoff/ 123rf.com	p. 107
Leerling Groep 5, OBS de Zilverzwaan	p. 8 en 13
Luchschen/ 123rf.com	p. 162
Masur	p. 152
Peter Lamb/ 123rf.com	p. 42 en 54
Pethan	p. 152
Roberto Biasini/123rf.com	p. 43
Jan Verkolje	p. 153
Sebastiaan Donders/ AllesoverDNA.nl	p. 43 en 55
Stefano Valle/ 123rf.com	p. 10
Tomwang/ 123rf.com	p. 20
Winnie Meijer	p. 37, 44 en 54; 148*, 15 **

* bewerking van origineel door: A. Rad,

bron: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_\(human\)_diagram.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_(human)_diagram.png)

** Gemaakt op basis van voorbeeld van de Jonge Akademie,

bron: <http://www.dejongsteakademie.nl/>

Werkblad 'Bedorven of niet bedorven?': p. 166

Dmitriy Krasko/123rf.com (beschimmeld brood), Elena Larina/123rf.com (schimmel kaas), Imarly/123rf.com (beschimmelde kaas), Kia Cheng Boon/123rf.com (trassi), nito500/123rf.com (gedroogde abrikoos), Pauliene Wessel/123rf.com (tempeh), Pejo/123rf.com (appel), Picsfive/123rf.com (zure room), Valentyna Antonenko/123rf.com (glas melk).

Powerpointpresentatie over DNA: p. 53

Roberto Biasini/123rf.com (cellen van een mens), Dinga/123rf.com (vergrootglas), Shao-Chun Wang/123rf.com (model met vergrootglas), Van Malaysia/123rf.com (huidcellen), Oleg Doroshin/123rf.com (microscop).

Bronvermelding:

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Legionella_pneumophila_01.jpg p. 152

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Pierre_de_Fermat.png p. 152