



Polsslag, 17 juni 2011

**Tekst: Yvonne Brink**

*“In Amerika zegt een reviewer al snel ‘Excellent’ als hij een onderzoeksvoorstel prima vindt, in Nederland houden we het liever op ‘Very Good’. Maar die score is dus niet goed. Zo’n reviewer moet weten dat als hij vindt dat die aanvraag echt een subsidie verdient, hij de score Excellent moet meegeven. Die culturele verschillen kunnen bepalend zijn voor of je een subsidie binnensleept.”*

Hun voorstel voor onderzoek naar de ziekte van Hirschsprung kreeg gelukkig vooral het predikaat excellent mee en dus werden Robert Hofstra en Bart Eggen onlangs beloond met een TOP-subsidie van ZonMW van 675.000 euro. Niet omdat het onderzoek direct zal helpen de ziekte op te lossen, al speelt die ambitie mee, maar omdat ze vanuit een tegendraadse hypothese naar de aandoening gaan kijken. Spannend, vond de jury, en een soort testcase. “Als het waar blijkt te zijn, kunnen we op die manier naar veel meer aandoeningen kijken.”

Ze werken bij elkaar om de hoek al hebben ze een ander vakgebied: voor Bart Eggen is dat de moleculaire cel- en ontwikkelingsbiologie en voor Robert Hofstra de ontwikkelingsgenetica. Maar al ruim tien jaar werken ze samen, deelden ze twee promovendi en schreven ze gemeenschappelijke papers. “We kwamen erachter dat we elkaars werk mooi kunnen aanvullen. Als Robert bijvoorbeeld een gemuteerd gen vindt dat misschien betrokken is bij een ziekte, dan heb ik een hele gereedschapskist om die mutatie na te maken, in een cel te stoppen en dan te kijken of die cel ook daadwerkelijk uitgroeit tot een ziekteverwekkende cel”, legt Bart beide expertises uit.

Die samenwerking en de meerwaarde die ze oplevert, speelden een grote rol bij de toekenning van de TOP-subsidie. “De commissie prikt feilloos door een papieren samenwerking heen, je krijgt de subsidie alleen als er meerdere groepen samenwerken, die ook bewezen hebben dat succesvol te kunnen doen”, zegt Bart.

Die groep bestaat verder uit twee promovendi, en een embryoloog en gastro-enteroloog uit Londen, die beide voor het grootste Hirschsprung-centrum van het Verenigd Koninkrijk werken. Allen zitten ze in het *ENS Network*, een internationaal netwerk dat zich focust op aandoeningen van het zenuwstelsel van de darm, zoals Hirschsprung.

Hirschsprung komt jaarlijks bij zo'n veertig pasgeborenen voor. Omdat er geen zenuwen zitten aan het eind van de dikke darm kan deze zich niet samentrekken en wordt ontlasting moeilijk. "De ziekte erft wel over maar we hebben geen idee wat de genetische basis ervan is", zegt Robert. Met behulp van hun internationale netwerk leggen ze nu een groep van ruim duizend patiënten aan waarvan ze het genetisch materiaal in kaart gaan brengen en op mutaties screenen (*sequencen*). "De gangbare theorie zegt dat al die mutaties het risico op, zeg, diabetes of reuma, wat verhogen. Maar wanneer word je er ziek van? Bij honderd van die kleine mutaties, of honderddertig? Wij kijken vanuit een nieuwe hypothese: wij denken, of eigenlijk weten we het, dat al die kleine variaties samen de kans op een aandoening maar weinig verhogen. Wij denken dat naast die kleine variaties zeldzame mutaties een veel belangrijkere rol spelen dan tot nu toe aangenomen. Misschien gaat het maar om drie of vier zeldzame mutaties en als je die hebt, word je ziek."

Worden die zeldzame mutaties gevonden, dan gaat Bart met behulp van functionele modellen onderzoeken of die mutaties de ziekte ook daadwerkelijk veroorzaken. "We brengen bijvoorbeeld een zenuwcel met zo'n gemuteerd gen aan in de darm, en kijken dan of hij inderdaad weet binnen te dringen, zich kan nestelen, delen en verspreiden. Dit aspect van het onderzoek is vrij uniek en geeft de meerwaarde van onze samenwerking mooi weer", zegt Bart. Robert: "Als onze hypothese waar blijkt, dat zeldzame mutaties een belangrijke rol spelen, dan is er alle reden om aan te nemen dat het ook voor een heleboel andere ziekten geldt."