

Menno van Zelm wint Heineken Young Scientists Award voor de Geneeskunde

Stap voor stap naar duizend miljard antistoffen

Ons afweersysteem is zijn vak. Levert dat een andere kijk op de wereld op? Zie je dan steeds overal mogelijke belagers? Menno van Zelm grinnikt even bij dat idee, maar zegt dan toch: 'Nou, ik was zeven jaar niet ziek geweest, maar afgelopen winter ineens vijf keer. Ik heb een zoon van een jaar, en ik ben er wel over gaan nadenken. Hij is zijn afweer aan het opbouwen, en kennelijk word ik daar ook ziek van. Hoe dat kan? Kinderen zitten aan alles, en vaak dicht op elkaar. Ik denk dat mijn zoon dingen meebrengt die net een beetje anders zijn dan wat mijn afweersysteem al kende.'

Net een beetje anders. Daarin schuilt het probleem en tegelijk de kracht en het mirakel van het immuunsysteem. Dat moet antistoffen maken, en het zijn uitgerijpte B-cellen die dat doen. Van Zelm: 'Antistoffen neutraliseren bacteriën en virussen en maken ze dood. Elke antistof is anders. En elke B-cel maakt weer een andere.' Van die B-cellen produceren we er zoveel dat ze samen het duizelingwekkende aantal van meer dan duizend miljard verschillende antistoffen kunnen opleveren.

Van Zelm: 'Als je bedenkt dat we maar zo'n 19.000 genen hebben, lijkt die

variëteit onmogelijk. Maar sinds de jaren zeventig en tachtig is bekend dat elke B-cel die wordt aangemaakt z'n erfelijk materiaal een beetje verandert. Dus kan iedere cel weer net een andere indringer herkennen en daarop reageren.'

Hoe dat kan, hoe dat dan werkt met die DNA-veranderingen, is wat Van Zelm ging onderzoeken voor zijn proefschrift. Hij vond onder meer vijf stadia die een B-cel in het beenmerg doorloopt voordat hij klaar is om iets te gaan herkennen. 'En voordat hij antistoffen gaat maken, zijn er nog twee of drie of vier stappen.' Met behulp van het aankleuren van eiwitten en de eerste, heel fraaie, 3D-opnames van de specifieke stadia kon Van Zelm laten zien dat de DNA-wijzigingen niet willekeurig zijn – wat je bij zo'n enorm arsenaal bijna zou denken. 'In 3D zie je dat het DNA zo gevouwen wordt dat stukjes die dicht bij elkaar moeten komen inderdaad gericht samenkomen.'

Kennis die hij ook inzet voor onderzoek naar patiënten met een ernstige afweersstoornis, die niet of nauwelijks antistoffen maken. Van Zelm: 'Een op de 20.000 kinderen heeft zo'n stoornis. Bij enkelen ontbreekt, als gevolg van een afwijking in een gen, het eiwit CD19.' Levensgevaarlijk. Vooralsnog is daar niets anders aan te doen dan patiënten eens in de paar weken een bloedproduct met antistoffen van een groot aantal andere mensen toe te dienen, en ze antibioticakuren te geven. 'We hebben uitgezocht welk gen afwijkt en ook hoe de afwezigheid van CD19 tot ziekte leidt', vertelt Van Zelm. 'En het werkt ook omgekeerd: we krijgen nu inzicht in waar dat ene eiwit belangrijk voor is, welke processen er nodig zijn bij gezonde mensen.'

En dat allemaal terwijl Van Zelm eigenlijk diergeneeskunde wilde doen. Hij werd twee keer uitgeloot. Gelukkig bleek er bij zijn tweede keus biologie ook zoiets

als moleculaire biologie te bestaan. Daar studeerde hij in af, om zich daarna op het Hubrecht Instituut met het beroemde miniwormpje *C. elegans* bezig te gaan houden. Maar dat was het niet helemaal. Van Zelm 'Ik wilde toch iets dat dichter bij de mens stond, en werken aan een groot biologisch systeem, met netwerken en interacties. Immunologie aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam paste daar perfect bij.' Wat ze er doen, is groepswork, benadrukt hij. 'Maar denk daarbij aan een jong en dynamisch team, niet aan grijze muizen. Dat beeld moet echt veranderen.'

Liesbeth Koenen



Menno van Zelm
foto Jussi Puikkonen

Menno van Zelm

1979

Bioloog/immunoloog

Groepsleider van de unit Moleculaire Immunologie aan het Erasmus MC Rotterdam

Ontvangt de prijs voor zijn onderzoek naar de cellulaire en moleculaire mechanismen die antistofdeficiënties veroorzaken, ernstige aandoeningen aan het afweersysteem