

6 maart 2019

Laura Lübbert

Tweedejaars MSc Molecular Genetics and Biotechnology

LISF-subsidie kenmerk: L18020-1-45

Periode reisbestemming: 2 april – 21 december 2018

Reisbestemming: Caltech (Pasadena, VS)

Doel: Ervaringsstage, SSRI-onderzoek

Caltech



Een cel op antidepressiva

In 2018 probeerde de Rijksoverheid met de tv-campagne “Omgaan met Depressie” de ziekte bespreekbaar te maken. Maar wat is depressie eigenlijk en waarom is het zo belangrijk om erover te praten? Een op de vijf volwassenen in Nederland lijdt gedurende zijn leven aan depressie. Wereldwijd zijn dat meer dan 300 miljoen mensen en daarom heeft de WHO depressie tot de grootste reden voor werkongeschiktheid verklaard wereldwijd. Ik, als neurobioloog, zie depressie als een verstoring van de signaaltransductie in het brein. Depressie wordt vaak behandeld met zogenaamde “selective serotonin reuptake inhibitors” (SSRIs). Deze zijn op de markt bekend onder andere als Lexapro, Prozac, Seroxat, Zoloft en Cymbalta. SSRIs binden aan serotonine transporteurs (SERTs) op het celmembraan van het presynaptisch, alias vurende, neuron. Dit voorkomt dat serotonine weer wordt opgenomen door het vurende neuron, waardoor er meer serotonine beschikbaar is voor receptoren op het postsynaptisch, alias ontvangende, neuron. Het serotonine signaal wordt dus versterkt.

Misschien heb jij een vriend of vriendin die antidepressiva moest nemen en weet jij dus dat antidepressiva gedurende twee tot vier weken, of zelfs langer, genomen moet worden, voordat er een verbeterend effect optreedt. Dit is opvallend, omdat er is aangetoond dat de hoeveelheid serotonine in het brein van een patiënt al binnen enkele uren nadat de medicatie wordt ingeslikt toeneemt. De theorie en praktijk komen dus niet overeen. Kortom, we hebben eigenlijk geen idee hoe SSRIs precies werken, en of depressie überhaupt wordt veroorzaakt door een gebrek aan serotonine.

Enkele jaren geleden ontdekte professor Henry Lester aan het prestigieuze California Institute of Technology (Caltech) dat nicotine, waarvan eerst werd gedacht dat het alleen aan receptoren op het celmembraan bindt, de cel in grote hoeveelheden binnendringt. Binnen de cel bindt nicotine aan receptoren die nog in het endoplasmisch reticulum en het golgi orgaan zitten, en dus nog in de maak zijn. Nicotine manipuleert deze receptoren op een manier dat nicotineverslaving wordt versterkt. Dit effect treedt op wanneer een patiënt meerdere dagen

sigaretten rookt, vergelijkbaar met de tijdslijn van SSRI-werking. Dit bracht mij op een idee. Ik dacht: misschien werken SSRIs ook binnen de cel, en niet alleen op het celmembraan, zoals tot nu toe werd aangenomen. Ik stuurde een moedige e-mail naar professor Lester en tot mijn grote verbazing nodigde hij mij uit om stage te lopen in zijn laboratorium. Mede dankzij de LISF-subsidie was het voor mij mogelijk om naar Caltech te gaan en een sensor te bouwen waarmee ik SSRIs binnen de cel kan volgen. Ik ging naar een van de zonnigste plekken op aarde, de Golden State, om een van de meest duistere ziektes te bestuderen.

Los Angeles is een verschrikkelijk grote stad, laat staan Los Angeles County, en alsnog lijkt er niet genoeg plek te zijn voor iedereen. Mijn grootste obstakel was het vinden van een goedkope kamer in de buurt van Caltech. Door gebruik te maken van tientallen verschillende websites, sociale media en vier verschillende apps, vond ik een gedeelde kamer in een gedeeld appartement voor \$700 per maand (oef!). Gelukkig bleken mijn medebewoners fantastische mensen te zijn. We zijn in de weekenden vaak samen gaan wandelen in de ontzettend diverse natuurgebieden rondom Los Angeles. Op 6 oktober 2018 hebben we de 'Half Dome' beklommen, wat een van de hoogste en gevaarlijkste bergen is in Yosemite National Park.

Dankzij de korte afstand tussen Caltech en mijn woning ging ik elke dag naar stage fietsen. Echter kwam ik er snel achter dat fietsen in Los Angeles een heel ander verhaal is dan fietsen in Leiden. Zelfs op de stoep was ik niet veilig van de razende auto's en fietste ik altijd met een helm op voor de zekerheid. In Nederland loopt mijn fietswiel gevaar om gestolen te worden, maar in LA liep mijn fietswiel gevaar te smelten in de zomer. Dit was even wennen, maar gelukkig heb ik het allemaal overleefd en ben ik elke dag veilig bij Caltech aangekomen.

Tijdens mijn onderzoek heb ik met behulp van een zelfgebouwde fluorescente sensor aangetoond dat SSRIs inderdaad de cel in grote hoeveelheden binnen komen en accumuleren bij het endoplasmisch reticulum. Ik mocht mijn resultaten presenteren op het Caltech Biology & Biotechnology Retreat in Long Beach. Mijn onderzoek werd met zulk groot enthousiasme ontvangen door mijn medestudenten en professoren bij Caltech, dat mijn professor mijn deelname aan het Society of Neuroscience Annual Meeting in San Diego sponsorde. Hier heb ik, samen met postdoc Dr. Aaron Nichols, als jongste Caltech representant een poster gepresenteerd. Mijn stage heb ik afgesloten met een grote presentatie tijdens de Caltech Neurolunch, waarbij ik mijn onderzoek aan de hele bèta-afdeling van Caltech mocht presenteren.

Deze stage bij Caltech was mijn eerste kennismaking met het volledig zelfstandig uitvoeren van een onderzoek. Ik moest zelf mijn experimenten bedenken en plannen, problemen oplossen

en ik ben onwijs trots op het resultaat. Mijn ervaringen bij Caltech hebben mij geïnspireerd om bij hen te solliciteren voor een volledig gefinancierde, maar extreem competitieve PhD positie binnen de afdeling Biology and Biological Engineering. Om te mogen solliciteren moest ik eerst slagen voor een moeilijk toelatingstentamen van vijf uur. Ik heb deze in november afgerond en daarna gesolliciteerd bij Caltech. Begin dit jaar, na mijn terugkeer naar Nederland, werd ik uitgenodigd om deel te nemen aan een vierdaagse selectieronde in februari. Hierin wordt elke kandidaat door meerdere professoren in een-op-een gesprekken geïnterviewd om de geschiktheid en kennis van de kandidaat te evalueren. Hiervoor moest ik mij extensief voorbereiden en voor enkele dagen terugvliegen naar Los Angeles. Afgelopen week kreeg ik dan hét mailtje van de Dean of Graduate Studies van Caltech Professor Douglas Rees: “Congratulations! You have been admitted for graduate study toward the Doctor of Philosophy degree in Biology at the California Institute of Technology.” Met tranen in mijn ogen las ik de brief die mijn carrière en mijn leven voor de komende vijf jaar – en daarna – bepaalt. Ik ga dit jaar in september, na afronding van mijn master aan de Universiteit Leiden, terugverhuizen naar Los Angeles om verder te werken aan de duistere geheimen van depressie. Zodat wij deze verschrikkelijke ziekte spoedig hopelijk effectief kunnen behandelen, en om mijn PhD te halen aan een van de meest prestigieuze universiteiten ter wereld. Ik kan het zelf bijna niet geloven, wat een ervaring!