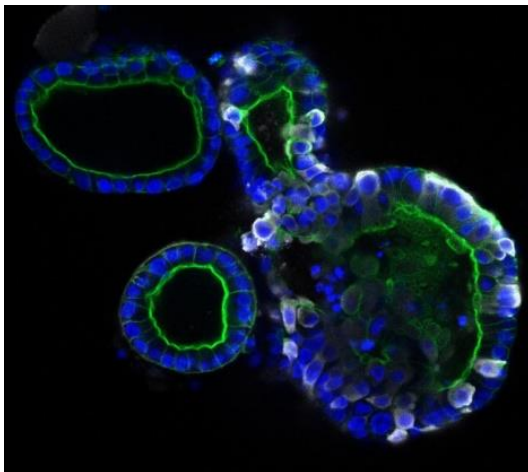


## Activiteiten 2020

### Coronavirus onderzoek door Joep Beumer onder supervisie van Prof. Hans Clevers

Joep Beumer was klaar om zijn proefschrift te verdedigen eerder dit jaar: zijn proefschrift was gedrukt, de datum geprikt. Maar toen maakte het coronavirus een opmars in Nederland en ging het land in lockdown. In plaats van af te wachten, zagen Beumer en zijn collega's de mogelijkheid om hun modelsysteem – de minidarmen – in te zetten voor onderzoek naar het coronavirus. Eerdere studies hadden namelijk aangetoond dat sommige coronapatiënten ook maag- en darmproblemen ervaren en het virus kon worden gedetecteerd in de stoelgang.



*Figuur 1: Darmorganoïden, de rechter geïnfecteerd met coronavirus SARS-CoV-2. Het coronavirus is wit gekleurd, de organoïden zelf zijn blauw en groen gekleurd. Beeld: Joep Beumer, copyright Hubrecht Institute*

#### **Minidarmen infecteren**

Samen met virusexperts in Rotterdam, infecteerden Beumer en collega's de minidarmen met het SARS-CoV-2 virus in het lab. Ze toonden aan dat het virus de darmcellen kan infecteren en zich daar kan vermenigvuldigen. Joep Beumer: "Het was spannend toen we voor het eerst naar de geïnfecteerde minidarmen keken – mijn baas Hans en ik, samen achter de microscoop. Dat doen we normaal niet vaak. Toen we voor het eerst zagen dat er ontzettend veel virusdeeltjes in de cellen van de minidarmen zaten en de hoeveelheid virus bleef toenemen, wisten we: dit is belangrijk, deze kennis moeten we zo snel mogelijk

delen". Het nieuwe modelsysteem maakt het mogelijk voor onderzoekers om de interacties tussen menselijke cellen en het virus in detail te bestuderen in een gecontroleerde omgeving. Joep Beumer en zijn collega's zijn momenteel bezig met het infecteren van longorganoïden – minilongen – in het lab om de interactie tussen menselijke longcellen en het coronavirus te onderzoeken.

Wanneer hij wordt gevraagd naar deze plotselinge switch naar het gebruik van zijn organoïdemodel voor onderzoek naar covid-19, licht Joep Beumer zijn motivatie toe: "Als je ook maar iets kunt bijdragen aan het beter begrijpen van het coronavirus, dan vind ik dat het je verantwoordelijkheid is dat ook te doen".



## Bijeenkomst in het Design Museum Den Bosch

Op dinsdag 22 september 2020 werd de eerste bijeenkomst van dit jaar gehouden. De eerder geplande bijeenkomst in maart kon door de Corona-maatregelen niet doorgaan. Reden te meer voor het bestuur van Health2Business om voor deze bijeenkomst het actuele onderwerp COVID-19 te kiezen.

COVID-19: VENI, VIDI, VICI ?!



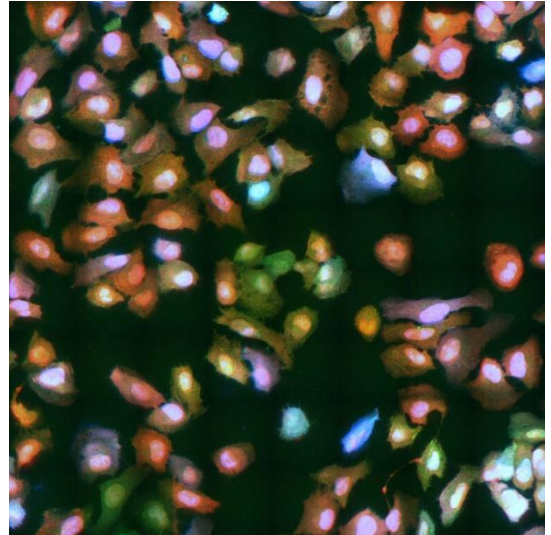
De bijeenkomst telde een 50-tal aanwezigen. De Corona-maatregelen werden hierbij lege artis toegepast. Na de verwelkoming en het openingswoord door de voorzitter Roger Stouthart kwamen diverse sprekers aan boord die elk hun eigen bijdrage toelichtten in de Corona-crisis.

Op deze bijeenkomst waren Professoren Wouter de Laat en Marvin Tanenbaum uitgenodigd om over hun innovatieve uitvinding te vertellen. Zij hebben een systeem bedacht voor een grootschalig robot-gestuurd bloedonderzoek. Deze techniek kan voor diverse tests ingezet worden, waaronder de corona tests.



## Onderzoekers ontwikkelen virus-livestream om virusinfectie te bestuderen

Onderzoekers van het Hubrecht Instituut en de Universiteit Utrecht hebben een geavanceerde techniek ontwikkeld waarmee zij een virusinfectie voor het eerst *live* kunnen volgen. De onderzoekers uit de groepen van Marvin Tanenbaum en Frank van Kuppeveld verwachten dat de techniek ingezet kan worden om een breed scala aan virussen te onderzoeken, waaronder SARS-CoV-2 het virus dat verantwoordelijk is voor de huidige pandemie. Daarmee vormt de techniek genaamd VIRIM (virus infection real-time imaging) een erg belangrijk middel om meer inzicht te krijgen in de infectie van het menselijk lichaam door virussen. Op den duur kunnen zulke inzichten leiden tot gerichtere behandelingen voor virusinfecties. De resultaten zijn op 13 november gepubliceerd in het toonaangevende wetenschappelijke tijdschrift *Cell*.



Virussen hebben een gigantische impact op de samenleving, zowel op financieel vlak als op het gebied van de volksgezondheid. De ingrijpende gevolgen van de huidige wereldwijde uitbraak van SARS-CoV-2 voor onder meer onze fysieke- en mentale gezondheid en de economie maken dit wederom duidelijk zichtbaar.

### *Livestream van virusinfectie*

Tot op heden bestonden er technieken waarmee uitsluitend een statische foto van de virusinfectie gemaakt kon worden. Dat wil zeggen, onderzoekers konden geïnfecteerde cellen enkel op een bepaald punt in de tijd zien, maar het was niet mogelijk om een virusinfectie van begin tot eind te volgen. Daar komt met de komst van de nieuwe microscopietechnologie VIRIM verandering in: onderzoekers uit de groep van Marvin Tanenbaum ontwikkelden deze geavanceerde techniek in samenwerking met Frank van Kuppeveld (Universiteit Utrecht), waarmee in het lab *live* het gehele verloop van een virusinfectie met grote precisie gevolgd kan worden. Met deze nieuwe methode kunnen we heel veel belangrijke vragen over virussen beantwoorden, aldus Sanne Boersma, een van de onderzoekers.

### *Lichtgevend virus*

De methode gebruikt SunTag een techniek die eerder al ontwikkeld werd in het lab van Tanenbaum in een enterovirus, een groep virussen waarmee Van Kuppeveld veel ervaring heeft. De SunTag wordt ingebracht in het RNA van het virus en markeert het de eiwitten van het virus met een fluorescerend label. Deze lichtgevende viruseiwitten kunnen met grote nauwkeurigheid zichtbaar worden gemaakt onder de microscoop. Hierdoor kunnen onderzoekers voor het eerst bekijken wanneer, waar en hoe snel een virus eiwitten produceert en zich vermenigvuldigt in de gastheercel. Waar andere technieken de viruseiwitten pas kunnen waarnemen wanneer het virale RNA gekopieerd is, is VIRIM veel gevoeliger. Zo zijn zelfs de viruseiwitten die van een enkel RNA-molecuul gemaakt worden te zien

onder de microscoop. Hierdoor kunnen onderzoekers al vanaf het eerste moment meekijken met het verloop van de virusinfectie.

#### *Wedstrijd tussen virus en gastheercel*

De bouwstenen van ons lichaam onze cellen hebben elk hun eigen afweersysteem om een virusinfectie op te sporen en uit te schakelen. Zodra een virus een cel in ons lichaam binnendringt, ontstaat als het ware een wedstrijd tussen het virus en de gastheercel: het virus probeert zich zo snel mogelijk te vermenigvuldigen, terwijl de gastheercel dit uit alle macht probeert tegen te gaan. Met VIRIM, konden de onderzoekers de uitkomst van deze wedstrijd zien. In een deel van de cellen zagen ze dat de gastheercel de wedstrijd won. Boersma: De gastheercel was geïnfecteerd en het virus probeerde zich te vermeerderen, maar dat lukte niet. Dit wekte de nieuwsgierigheid van Boersma en haar collega's en leidde tot een nieuw experiment.

#### *Achilleshiel van het virus*

De onderzoekers hielpen de gastheercellen een handje door hun afweersysteem een *boost* te geven. Toen bleek dat de allereerste vermenigvuldiging van het virusdeeltje in de *gebooste* cellen vaak te falen. De eerste stap in het vermenigvuldigingsproces is dus de achilleshiel van dit virus: dit moment bepaalt of het virus zich verder kan verspreiden, vertelt Boersma. Als de gastheercel er helemaal in het begin niet in slaagt om het virus af te weren, dan wint het virus. Voor de ontwikkeling van VIRIM gebruikten Boersma en haar collega's een *picorna*-virus. Leden van de *picornafamilie* kunnen zorgen voor een onschuldige verkoudheid, maar ook het virus dat Polio veroorzaakt behoort tot deze virusfamilie.

#### *Breed scala aan virussen*

VIRIM maakt het mogelijk om de kwetsbare fase van een breed scala aan virussen te identificeren. De onderzoekers verwachten dat de techniek inzetbaar is voor onderzoek naar vele levensbedreigende virussen, waaronder SARS-CoV-2. Boersma legt uit: Als we beter inzicht hebben in hoe een virus zich vermenigvuldigt en verspreidt, kunnen we zien wat de achilleshiel van dat virus is. Hierdoor kunnen we op den duur betere behandelingen ontwikkelen, bijvoorbeeld een behandeling die ingrijpt op het moment dat het virus het meest kwetsbaar is. Zo creëren we efficiëntere therapieën en kunnen we de impact van virussen op de samenleving hopelijk verkleinen.

Met vriendelijke groeten,

Dr. K.P. Bouter, Directeur Stichting Vrienden van het Hubrecht  
Instituut