

# Sterren van het brein

# Sterren van het brein

*Over glia, stamcellen en hersenziekten*

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
Bijzonder hoogleraar Biologie van glia en neurale stamcellen  
aan de Universiteit van Amsterdam  
op woensdag 13 juni 2012

door

E.M. Hol

 VOSSIUSPERS UVA

Dit is oratie 461, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam

© Universiteit van Amsterdam, 2013

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 enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de Rector Magnificus,  
Mijnheer de decaan,  
Geachte leden van het curatorium,  
Geachte leden van Bestuur en Directie van de KNAW en leden van de directie  
van NIN- KNAW,  
Dames en heren,*

Als we inzoomen op ons brein, zoals u dat misschien ook wel eens gedaan heeft met uw huis op Google Earth, dan zien we de verschillende onderdelen waaruit ons brein bestaat. We onderscheiden eerst de grove structuren van het brein: de grijze stof, de witte stof en de hersenholtes waarin de hersenvloeistof zich bevindt. Als we nu nog verder inzoomen, dan gaan we steeds meer details zien. Onze hersenen bestaan uit miljarden cellen en deze cellen vormen de bouwstenen van ons functioneren. Naast 100 miljard zenuwcellen, ook wel neuronen genoemd, zijn er minstens evenveel zogenaamde gliacellen in het brein. Glia komt uit het Grieks en betekent lijm of kit. Halverwege de 19e eeuw dachten wetenschappers dat zenuwcellen ingebed lagen in een soort kitachtige substantie, die alles bij elkaar houdt. Maar nu weten we dat deze kit uit cellen is opgebouwd. Lange tijd is er gedacht dat glia slechts eenvoudige ondersteunende functies uitvoerden, ten dienste van de zenuwcellen. Dit blijkt niet te kloppen, ze doen veel meer dan dat. Gelukkig is er onder de hersenonderzoekers nu een groeiende aandacht voor glia<sup>1,2</sup> en dit is terecht. Want samen zorgen al deze hersencellen ervoor dat het brein naar behoren functioneert, zodat ons lichaam goed wordt aangestuurd, we informatie van buiten kunnen verwerken, en we zijn wie we zijn.

Er zijn grofweg drie verschillende soorten glia in het brein: de oligodendrocyten, die de isolatielaag vormen om de zenuwuitlopers; de microglia, de immuuncellen in het brein; en de astrocyten<sup>3,4</sup>. In mijn lezing staan deze laatste cellen centraal. Ze zijn naar mijn mening de sterren van ons brein, niet alleen vanwege de vorm, maar vooral ook omdat ze een belangrijke rol spelen in onze hersenen. Ze zijn actief betrokken bij de communicatie tussen de neuronen, ze voeden deze cellen, en ze beschermen het brein tegen schade. Bovendien, wat heel erg nieuw en spannend is, is dat ze in bepaalde hersengebieden functioneren als stamcellen. Uit stamcellen kunnen namelijk nieuwe neuronen geboren

worden. In de komende 45 minuten zal ik u meer vertellen over mijn fascinatie voor de biologie van glia en neurale stamcellen.

## Astrocyten

De term neuroglia (1856) is veel ouder dan de term neuron (1891), toch hebben hersenonderzoekers altijd meer aandacht gehad voor neuronen dan voor glia<sup>3,4</sup>. Rudolf Virchow gaf de naam glia aan een soort bindweefselachtige substantie, die hij in hersenweefsel zag in het gebied, waarvan we nu weten dat daar astrocyten en stamcellen zitten. Door methodische beperkingen waren de onderzoekers in die tijd nog niet in staat om gliacellen onder de microscoop zichtbaar te maken. Aan het einde van de 19e eeuw werden de eerste astrocyten (sterachtige cellen) beschreven. Camillo Golgi had een nieuwe techniek ontwikkeld, de ‘zwarte kleuring’, en hiermee konden voor het eerst de prachtig gevormde astrocyten zichtbaar gemaakt worden. Santiago Ramón Y Cajal heeft met behulp van deze nieuwe techniek de basis gelegd voor de moderne neurobiologie. Hij heeft schitterende tekeningen gemaakt, van astrocyten en neuronen. Beide heren, die niet elkaars beste vriend waren, hebben in 1906 gezamenlijk de Nobelprijs gewonnen voor hun werk. De Nobellezing van Golgi<sup>5</sup> ging over een groot cellulair netwerk, waarin cellen versmolten zijn met elkaar. Ramón Y Cajal<sup>6</sup> was het hier niet mee eens. Hij maakte zich sterk voor de neurodoctrine. Een concept dat uitging van individuele cellen als kleinste onderdeel van het brein, de neuronen. Alhoewel het in deze tijd al genoemd werd dat neuronen en glia met elkaar zouden kunnen interacteren, is dat idee op de achtergrond geraakt door de neurodoctrine. De astrocyten raakten in de vergetelheid. Nu zo'n 100 jaar later staan deze cellen in de schijnwerpers en zijn ze de sterren van het brein.

### *Astrocyt-subtypen*

Net zoals er verschillende soorten neuronen zijn, zijn er ook verschillende soorten astrocyten. Lange tijd werden de astrocyten ingedeeld in twee soorten, de protoplasmatische met korte uitlopers in de grijze stof en de fibreuze met lange uitlopers in de witte stof. Dit is echter een zeer simplistische weergave van de enorme complexiteit van deze cellen in het brein. Verschillende onderzoekers<sup>7,8</sup> hebben laten zien, dat het menselijke brein een speciaal type astrocyt bevat, die contact maakt met de verschillende cellagen in de cortex. En we weten nu ook dat sommige astrocyten stamcellen zijn. Het is nog onduidelijk of ieder subtype een specifieke functie heeft, maar moleculaire en celbiologi-

sche technieken, en geavanceerde microscopische technieken, maken het de komende jaren mogelijk om de functie van de verschillende astrocyten op te helderen.

### *Astrocyt-functie*

Duidelijk is dat astrocyten het huishouden regelen in het brein. Ze vullen de ruimte tussen de neuronen en maken verbindingen tussen de bloedvaten en de neuronen. Al sinds de ontdekking worden deze cellen gezien als de verzorgers van de neuronen, ze nemen het te veel aan neurotransmitters op en ze recyclen deze stoffes voor hergebruik. Ook zorgen ze ervoor dat het leefmilieu van het neuron optimaal is door een te hoge kalium concentratie te voorkomen. Astrocyten omklemmen met hun eindvoetjes de haarvaten in de hersenen. Ze vormen op deze manier een onderdeel van de bloed-hersenbarrière, zodat ze ook deels verantwoordelijk zijn voor het binnenlaten van stoffen vanuit de bloedbaan. De bloed-hersenbarrière schermt de bloedsomloop af van de cellen in het brein, zodat niet alle moleculen vanuit het bloed, zomaar de hersenen in kunnen. Glucose, de brandstof voor het brein, wordt actief getransporteerd over de barrière. De astrocyten spelen een belangrijke rol in de energievoorziening, aangezien zij de glucose uit de bloedbaan opnemen en aanbieden aan de neuronen.

De cellen in onze hersenen vormen een netwerk. We weten dat neuronen in het brein elektrische en chemische signalen doorgeven aan elkaar en dat ze op deze manier met elkaar communiceren. Astrocyten zijn, in tegenstelling tot neuronen, elektrisch passieve cellen. Maar sinds een aantal jaren weten we dat ze ook glutamaat- en GABA-receptoren maken. Deze receptoren werden eigenlijk altijd beschouwd als de unieke communicatiemiddelen van neuronen. Door de ontwikkeling van nieuwe visualisatie technieken en de ontdekking van fluorescerende eiwitten en stoffen, die we in levende cellen kunnen volgen, weten we nu ook dat astrocyten in het volwassen brein met neuronen communiceren en met elkaar. Dit doen ze via calciumgolven. In het humane brein maakt iedere astrocyt contact met 2 miljoen synapsen, de contactpunten van een neuron. Op deze manier kan de astrocyt informatie van een groot aantal neuronen verwerken (integreren) en de neuronale communicatie aanpassen (moduleren), indien nodig. Deze ontwikkelingen hebben een hele nieuwe kijk gegeven op het functioneren van het brein en hoe de verschillende celtypes daaraan bijdragen.

## *Einstein's astrocyten*

Er wordt zelfs beweerd dat onze astrocyten bijdragen aan ons IQ. Ik moet eerlijk zeggen dat ik nog niet overtuigd ben dat dat inderdaad zo is, maar het volgende verhaal is te mooi om niet te vertellen. Albert Einstein was een van de grootste wetenschappers van de afgelopen eeuw. Hij was een geniaal natuurkundige, een Nobelprijswinnaar, iedereen kent hem wel van  $E=MC^2$ . Hij overleed in 1955 op 76-jarige leeftijd. Hersenonderzoekers willen graag weten waar in het brein het intellect verborgen zit. Als intellect zichtbaar, is dan moet het toch zeker bij Einstein te zien zijn. Nadat hij overleden was, werd er een obductie uitgevoerd op zijn lichaam, waarbij ook zijn brein werd verwijderd<sup>9</sup>. Thomas Harvey, die de obductie uitvoerde, plaatste het brein niet terug in het lichaam, maar deed het in een pot met sterk water. Het was onduidelijk of hij hiervoor toestemming had gekregen van de familie. Harvey raakte zijn baan kwijt, maar hield de pot met het brein van Einstein. Hij heeft delen van het brein opgestuurd naar verschillende hersenonderzoekers en dit heeft een aantal interessante gegevens opgeleverd. Einstein's brein is iets lichter (1230 gram) dan gemiddeld voor mannen van zijn leeftijd. Het aantal neuronen is gelijk, maar het brein bevat wel meer gliacellen dan gemiddeld<sup>10</sup>. Einstein had mogelijk zoveel glia, omdat hij zijn brein zo sterk gebruikte. Dit levert namelijk veel afval op en dat moet worden opgeruimd. Later bleek dat Einstein's brein extra veel interlaminaire astrocyten bevat<sup>11</sup>, dat zijn de astrocyten die de lagen in het brein met elkaar verbinden. Je kunt natuurlijk geen harde conclusies trekken gebaseerd op één brein, maar het zou mogelijk kunnen zijn dat juist de astrocyten ons maken zoals we zijn, en niet de neuronen.

## **Reactieve astrocyten**

Astrocyten reageren sterk op schade in het brein, ze veranderen van vorm, en ze maken meer van de skelet-eiwitten, die de cel vorm geven, zoals GFAP en vimentine. Dit proces heet reactieve gliose en treedt op in nauwe samenwerking met de microglia, de immuuncellen van het brein. Reactieve astrocyten remmen de microglijale onstekingsreactie en produceren groeifactoren voor de beschadigde neuronen. Maar als het proces chronisch wordt dan kan reactieve gliose het functioneren van de hersenen negatief beïnvloeden. Een acuut letsel of een bloeding leidt tot de vorming van een soort littekenweefsel en dit is noodzakelijk om het brein af te schermen van de buitenwereld. In 2008 is voor het eerst beschreven dat de astrocyten in het gebied van schade zelfs stamceileigenschappen kunnen vertonen<sup>12</sup>. Maar deze cellen lijken niet in staat

om uit zichzelf het brein te repareren. In hersenziekten, zoals bij de ziekte van Alzheimer, is er meer sprake van een chronische reactieve gliose. Het is zeer waarschijnlijk dat de gliose in ieder ziektebeeld anders van aard is.

### *Alzheimer*

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie (OMIM #104300), het treft zeer veel mensen en hun families, en ondanks jaren van intensief onderzoek, is er nog steeds geen mogelijkheid om de ziekte te stoppen of te genezen. Volgens een recent rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie<sup>13</sup>, komt er iedere 4 seconde in de wereld een nieuwe dementiepatiënt bij. Dit zijn voornamelijk oudere mensen, omdat de kans op dementie sterk toeneemt bij een hogere leeftijd. Ongeveer de helft van alle 80+-ers leidt aan een bepaalde vorm van dementie, veroorzaakt door de ziekte Alzheimer, Parkinson of door vasculaire problemen. Door de vergrijzing van de wereldbevolking is dementie dus met recht 'een volksgezondheidsprioriteit', zoals vastgesteld door de wereldgezondheidsorganisatie.

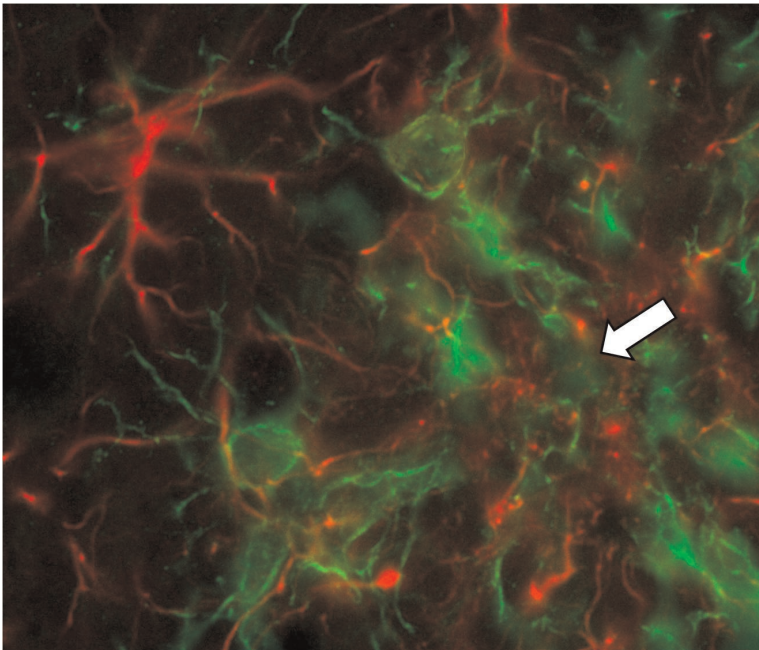
Aan de buitenkant van het brein van een Alzheimer patiënt is al te zien dat er iets mis is, de hersenen zijn sterk gekrompen. In de hersenen zien we de klassieke kenmerken, die Dr. Alzheimer<sup>14</sup> zelf ook al onder de microscoop zag, de plaques en de tangles. Plaques liggen buiten de cel en zijn klontjes van het plakkerige eiwit amyloid. Tangles, zijn kluwens van eiwitdraadjes in de neuronen. De laatste decennia hebben we enorm veel geleerd over de ziekte. We weten welke genen betrokken zijn bij de ziekte en we weten welke eiwitten in de plaque en de tangle zitten. De grote nog steeds onbeantwoorde vraag is, wat veroorzaakt nu de dementie? Zijn het de plaques of de tangles, en wat is de rol van de reactieve astrocyten? En hoe kunnen we ingrijpen om het ziekteproces te stoppen?

In de hersenen van Alzheimer patiënten lijken de astrocyten een barrière te vormen rondom de plaques, zodat deze klontjes eiwit het brein niet verder kunnen beschadigen. Uit studies aan hersenmateriaal van patiënten is gebleken dat reactieve gliose optreedt als de eerste tekenen van dementie merkbaar worden. Een verandering in de functie van een astrocyt door de gliose kan als gevolg hebben, dat er een probleem ontstaat in de 2 miljoen neuronale contactpunten, die interacteren met deze cel. Er verschijnen in de literatuur nu de eerste aanwijzingen dat de reactieve astrocyten inderdaad kunnen zorgen voor een ontregeling van de communicatie in het brein. Dit komt waarschijnlijk omdat de astrocyten hun huishoud en communicatiefunctie niet meer naar behoren kunnen vervullen. Mogelijk kan de reactieve gliose bijdragen aan de dementie bij Alzheimer.



## *Functie van gliose*

Plaques zijn één van de eerste veranderingen, die optreden in Alzheimer hersenen (Figuur 1). Microglia en astrocyten reageren hierop en proberen de plaques te verwijderen. Dit lukt maar in beperkte mate, en het is onduidelijk waarom dat zo is. Willem Kamphuis en Lieneke Kooijman hebben laten zien dat het aantal microglia rond de plaque toeneemt in een muismodel voor de ziekte. De astrocyten veranderen alleen van vorm, ze delen niet en ze krijgen ook geen stamceleigenschappen<sup>15</sup>. Om nu in meer detail te kunnen onderzoeken wat er in de gliacellen gebeurt tijdens de ziekte van Alzheimer, heeft Marie Orre technieken ontwikkeld om de verschillende populaties glia uit het brein te isoleren en verder te bestuderen. Onze eerste resultaten duiden er op dat reactieve astrocyten inderdaad hun huishoud- en communicatiefunctie minder goed uitvoeren.



Figuur 1 – Reactieve gliose in hersenen van een Alzheimer muis, de pijl wijst naar een plaque. De astrocyten zijn in rood en de microglia in groen weergegeven. Foto Willem Kamphuis en Lieneke Kooijman

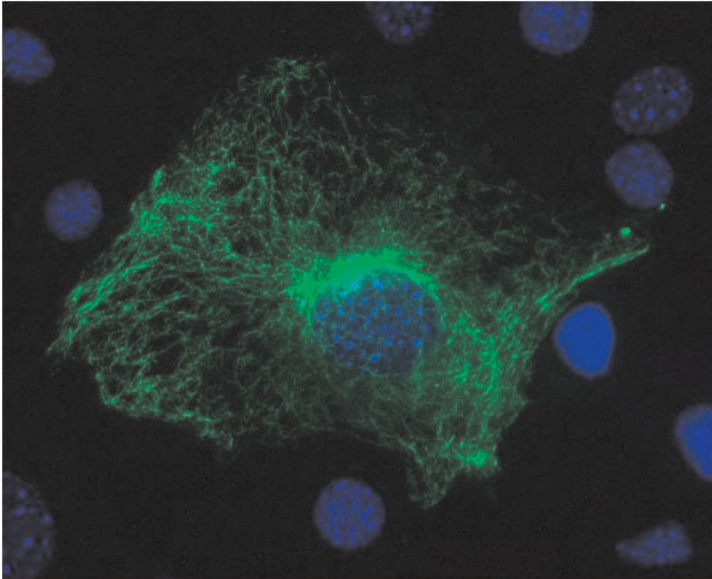
Samen met Eric Reits en Wiep Scheper van het AMC en Huib Ovaa van het Nederlands Kanker Instituut doen we onderzoek naar de afbraak van plaques door microglia en astrocyten. Dit gebeurt door de kwaliteitscontrolesystemen in de cel, die de eiwitten in de plaque, het amyloid, als vreemd herkennen en proberen onschadelijk te maken. Het lijkt er op dat één van de kwaliteitscontrolesystemen, het proteasoom, in glia geactiveerd is. Deze vinding staat haaks op de consensus in het veld. Er wordt namelijk gedacht dat het proteasoom juist minder actief is in Alzheimer, zodat allerlei afwijkende eiwitten niet meer worden opgeruimd en samenklonteren in het brein.

## Het skelet van de astrocyt

Zoals zo vaak in de wetenschap, heeft een toevalstreffer mijn interesse voor glia aangewakkerd. Dit was onze ontdekking van nieuwe varianten van het astrocyt specifieke eiwit GFAP<sup>16</sup> in hersenen van Alzheimer patiënten, toen ik als post-doc in de groep van Fred van Leeuwen op Herseninstituut werkte. GFAP hoort tot een grote familie van zogenaamde intermediaire filament eiwitten, die ik hier nanofilamenten zal noemen<sup>17</sup>. Ze zijn een onderdeel van het skelet van de cel (Figuur 2), zoals de botten het skelet van het lichaam vormen. De meest in het oogspringende verandering in reactieve astrocyten is de duidelijke verdikking van dit skelet. De functie hiervan is onbekend. Het celskelet bestaat uit drie onderdelen, de microfilamenten, de microtubuli en de nanofilamenten. De eerste twee systemen zijn belangrijk voor transport van eiwitten in de cel, en de bewegingen van de cel. Het laatste systeem bestaat uit 10 nm dikke, of eigenlijk dunne, vezels die de celorganellen op zijn plek houden en de buitenkant van de cel met de celkern verbindt. In tegenstelling tot de microfilamenten en microtubuli, zijn nanofilamenten erg buigzaam en elastisch. Ze kunnen tot twee keer hun eigen lengte worden uitgerekt voordat ze breken. Door deze eigenschap kunnen ze zeer goed mechanische stress absorberen, b.v. het opvangen van de verhoging van druk door een zwelling in het brein. De nanofilamenten kunnen ook de communicatie in een cel reguleren door fosfaten weg te vangen.

Nadat we de nieuwe GFAP-varianten hadden ontdekt, zijn we begonnen met het onderzoeken van de functie van deze eiwitten in astrocyten. Wat we van GFAP weten is dat een mutatie in het GFAP-gen<sup>18</sup>, de oorzaak is van een zeldzame en ernstige aandoening van de witte stof, de ziekte van Alexander<sup>19</sup>. De patiënten, veelal kinderen, lijden aan epileptische aanvallen, spasticiteit en cognitieve problemen. De astrocyten van deze patiënten zitten vol met geklonterd GFAP, de zogenaamde Rosenthal fibers. Het is nog onduidelijk hoe dit

kan leiden tot zo'n ernstige hersenziekte (OMIM #203450), maar het laat in ieder geval wel zien dat GFAP een belangrijke functie vervult in astrocyten. Martina Moeton onderzoekt nu de effecten van de verschillende GFAP-varianten op de functie van de astrocyt. Opvallend is dat een aantal van de normaal voorkomende varianten in een celweefselsysteem zich net zo gedragen als het gemuteerde Alexander GFAP.

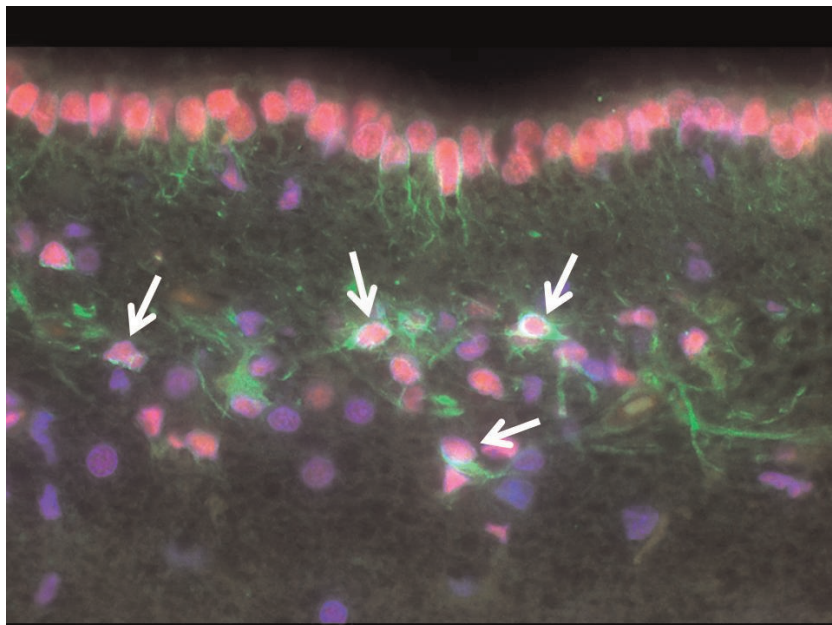


Figuur 2 – Het GFAP in een astrocyt licht hier groen op. Er zijn ook meerdere blauwe celkernen zichtbaar van cellen, die geen GFAP-skelet hebben. Foto Martina Moeton.

Onderzoek aan nanofilamenten is echt multidisciplinair onderzoek. Het zijn interessante eiwitten voor biologen, maar ook voor chemici en natuurkundigen, en er is een duidelijk link naar de kliniek. Ik heb de laatste jaren gemerkt dat de samenwerking met de verschillende disciplines binnen het Europese nanofilament netwerk, leidt tot nieuwe inzichten in wat de eiwitten nu eigenlijk doen in de cel. Oscar Stassen bestudeert hoe het GFAP-netwerk betrokken is bij mechanotransductie in de cel. Dit project is in nauwe samenwerking met het mechanobiologie consortium en in het bijzonder met Gijsje Koenderink, biofysicus aan het AMOLF.

## Neurogene astrocyten – Stamcellen

Eén van de GFAP-varianten, het GFAP- $\delta$ , markeert in het humane brein een lint van astrocytachtige cellen<sup>20</sup>, die langs de hersenholtes liggen (de groene cellen in Figuur 3). Deze cellen zijn de stamcellen in het volwassen brein. Regina Kanski en Carlyn Mamber, in mijn groep, doen onderzoek naar de functie van GFAP- $\delta$  in de neurale stamcel in celmodellen en in de muis.



Figuur 3 – De pijlen wijzen naar een aantal stamcellen in hersenen van een volwassene. Het humane hersenmateriaal is verkregen via de Nederlandse Hersenbank. Foto Simone van den Berge

### *Wat zijn stamcellen en wat kunnen stamcellen?*

Maar wat zijn nu precies stamcellen en wat kunnen ze? Het leven begint met één cel, de bevruchte eicel. Deze cel deelt, de dochtercellen delen, en vervolgens delen deze ook weer. Uiteindelijk ontstaat uit deze cellen het volwassen lichaam. De eerste cellen, die in een vroeg stadium van een embryo gevormd worden, zijn de zogenaamde embryonale stamcellen. Deze kunnen uitgroeien

tot ieder type weefsel in ons lichaam. Als we wat verder in de ontwikkeling kijken dan zien we de weefsel-specifieke stamcellen ontstaan. Deze zijn ook nog terug te vinden in de verschillende weefsels van het volwassen lichaam. Het meest bekend zijn de bloedstamcellen in het beenmerg, die gedurende het hele leven zorgen voor de aanmaak van de verschillende soorten bloedcellen.

Het bewijs dat een cel een stamcel is, wordt altijd in een kweekbakje verkregen. Embryonale stamcellen kunnen in zo'n kweekbakje, met de juiste groeifactoren, uitgroeien tot alle verschillende celtypen die in het lichaam voorkomen: bloedcellen, spiercellen, en ook hersencellen. Weefsel-specifieke stamcellen ontwikkelen zich alleen tot cellen van een bepaald weefsel, zoals hersenstamcellen uitgroeien tot neuronen, oligodendrocyten of astrocyten. Er zijn aanwijzingen dat weefsel-specifieke stamcellen kunnen trans-differentiëren in een ander weefsel. Bijvoorbeeld bloedstamcellen, uit beenmerg of uit de navelstreng, kunnen in een kweekbakje ook uitgroeien tot hersencellen. Een recente ontwikkeling is dat je eigen huidcellen, met behulp van het inbrengen van specifieke stukjes DNA, die coderen voor transcriptiefactoren, omgevormd kunnen worden tot stamcellen<sup>21</sup>. En deze kunnen, net als embryonale stamcellen, uitgroeien tot ieder celtype van ons lichaam.

### *Stamcellen in het brein*

Ook onze hersenen ontstaan uit stamcellen. De foetale hersenstamcel is een zogenaamde radiale gliacel. Eerst is er een geboortegolf van neuronen, die zich langs de radiale glia nestelen in de verschillende lagen van de grijze stof. Hierna ontstaan de jonge gliacellen, die uitgroeien tot volwassen astrocyten en oligodendrocyten in de grijze en witte stof. Er is lang gedacht dat er in een volgroeid brein, geen nieuwe hersencellen meer kunnen ontstaan. Toch waren er al heel vroeg in de 20e eeuw aanwijzingen, dat dit eigenlijk niet klopte<sup>22, 23</sup>, maar het bewijs kon door een gebrek aan de juiste technieken niet geleverd worden. Pas in de jaren 90 werd onomstotelijk aangetoond, dat het volwassen brein nog stamcellen bevat. Deze zitten voornamelijk in de hippocampus en rondom de hersenholtes, maar er zijn mogelijk meer hersenstructuren die stamcellen bevatten. De meeste stamcellen zitten rondom de hersenholtes, deze migreren naar het gedeelte in de hersenen waar de reukinformatie wordt verwerkt; de bulbus olfactorius. Daar groeien ze uit tot neuronen.

Een doorbraak kwam in 1998 met het bewijs dat adulte neurale stamcellen zelfs in het volwassen humane brein aanwezig zijn<sup>24</sup>, en wel in dezelfde gebieden als in de muis. Ook in de mens zit het grootste stamcelgebied rondom de hersenholtes. En net zoals in de muis, migreren de jonge neuronen in de mens naar het gedeelte in de hersenen waar de reukinformatie wordt verwerkt, waar

ze uitgroeien tot volwassen neuronen<sup>25</sup>. Als we nu inzoomen op de hersenholttes, dan zien we het gebied met de stamcellen en de weg die de cellen afleggen naar de bulbus olfactorius in de mens. Deze stroom van cellen is groot in jonge kinderen. In oudere breinen zijn er nog maar enkele cellen die de weg naar de bulbus vinden<sup>26</sup>. Maar ze zijn er wel!

### *Stamcellen in hersenen van Parkinson patiënten*

Simone van den Berge en Jinte Middeldorp, hebben ontdekt dat hersenen van ouderen, zelfs van 80-jarigen, en van Parkinson patiënten nog steeds stamcellen bevatten<sup>27, 28</sup>. We hebben de laatste jaren aangetoond dat we de stamcellen kunnen isoleren en kweken uit post-mortem hersenmateriaal van mensen met verschillende neurologische aandoeningen, die hun hersenen hebben gedoneerd voor onderzoek aan de Nederlandse Hersenbank. We krijgen van de hersenbank stukjes hersenmateriaal van het gebied rondom de hersenholttes. In het laboratorium hebben we technieken opgezet om uit dit materiaal de levende stamcellen te halen. Deze vormen in een kweekbakje een soort bolletjes, de neurosferen, en daarna kunnen we ze ook laten uitgroeien tot verschillende soorten hersencellen. Met dit unieke celkweekstelsel hebben we kunnen aantonen, dat stamcellen in Parkinson patiënten nog steeds functioneel zijn. Deze stamcellen zijn mogelijk in staat om het eigen brein te repareren, maar dit gebeurt helaas niet vanzelf.

## **Stamceltherapie voor hersenziekten**

Beschadiging van de hersenen door een letsel of door de ziekte van Parkinson is een groot medisch and biologisch probleem, omdat het beschadigde weefsel niet uit zichzelf herstelt. Stamcellen uit foetaal hersenweefsel, embryo's, beemmerg en navelstrengbloed zou je kunnen inzetten om kapot hersenweefsel te vervangen en te repareren. Dit lijkt veelbelovend, maar het is niet zo eenvoudig. Naast de ethische problemen met het toepassen van embryonale en foetale stamcellen, zijn er ook klinische problemen te verwachten, zoals het afstoten van het donormateriaal na transplantatie of het ontstaan van een tumor. De tot stamcellen omgevormde huidcellen hebben als groot voordeel dat ze lichaamseigen zijn, zodat het niet leidt tot afstoting. Helaas is het maken van dit soort stamcellen nog niet erg efficiënt. Voor al deze therapieën moet er bovendien een ingrijpende hersenoperatie plaatsvinden. Tot nu toe is er nog geen enkele stamceltherapie, die hersenziekten kan genezen. Toch verwacht ik dat stamceltherapie voor sommige aandoeningen in de toekomst bij kan dra-

gen aan herstel. Er is echter nog veel fundamenteel en translationeel onderzoek nodig om stamceltherapie voor hersenziekten met succes naar de patiënt te brengen.

### *Stamceltransplantaties*

Er is over de jaren veel kennis vergaard over de klinische effecten van stamceltherapie bij Parkinsonpatiënten<sup>29</sup>. Sinds de jaren 80 zijn er in de Verenigde Staten en in Zweden, in klinische centra, een paar honderd patiënten met foetaal hersenmateriaal getransplanteerd. Deze studies zijn goed gedocumenteerd en hieruit kunnen we veel leren voor de toekomst. De ziekte van Parkinson<sup>30</sup> is een bewegingsstoornis (OMIM #168600), maar kan ook leiden tot dementie. De ziekte ontstaat doordat neuronen in de zwarte kern afsterven. Deze neuronen staan in contact met het striatum, waar ze d.m.v. dopamine de motoriek van het lichaam kunnen afstemmen. Doordat de dopaminerge neuronen afsterven, ontstaan er de typische motorische problemen, het voorover lopen, de langzame bewegingen en de stijve ledematen. Patiënten worden behandeld met levo-dopa, om het tekort aan dopamine aan te vullen, maar na een lange behandeling wordt dit steeds minder effectief. Een alternatief is om een constante bron van dopamine in het striatum te brengen door middel van transplantatie van foetaal hersenmateriaal. Na een uitgebreide analyse van deze studies blijkt dat, alhoewel sommige patiënten baat hebben bij de therapie, er helaas geen significante verbetering te zien is t.o.v. de controle groep. Het blijkt ook dat de jonge zenuwcellen uiteindelijk de ziekte overnemen. De kenmerkende klontjes eiwit, die in neuronen zichtbaar zijn in de ziekte, verschijnen langzaam maar zeker ook in het gezonde getransplanteerde weefsel. Transplantatie van foetale cellen is ethisch lastig, bovendien garandeert deze aanpak niet dat er alleen dopamine-producerende neuronen worden ingebracht. Vandaar dat er wordt nagedacht over de transplantatie van embryonale stamcellen of van stamcellen gemaakt uit eigen huid cellen. Deze cellen kunnen, voordat ze worden getransplanteerd, eerst in een kweekbakje onder gecontroleerde omstandigheden worden omgevormd tot dopamine producerende neuronen. Dit verhoogt de kans op succes en verlaagt de kans op de vorming van een tumor.

### *Stamceltoerisme en stamcelcowboys*

Er is nog geen enkele hersenziekte, die genezen kan worden met stamceltherapie, toch worden op internet commerciële stamceltherapieën aangeboden. Het transplanteren van stamcellen is zeker niet zonder risico. Naast hersenschade door de operatie, kunnen er ook tumoren ontstaan. Stamcellen kunnen nu



eenmaal uitgroeien tot verschillende celtypen, en dat kan leiden tot ongecontroleerde groei van cellen in het brein. Dit is vooral in dierproeven gezien, maar er is ook een rapport verschenen over tumorvorming in het brein van een jongen van 12 jaar, die een niet reguliere stamceltherapie heeft ondergaan in Azerbeidjan<sup>31</sup>. In de gecontroleerde studies, die uitgevoerd zijn in verschillende medische centra, is tot nu toe gelukkig nog geen tumorvorming aangetoond. Maar het is iets waar rekening mee gehouden moet worden. Ik wil hier graag benadrukken dat stamceltherapieën nog steeds experimenteel zijn, ze worden nog niet aangeboden als een standaard behandelingsmethode. Er is simpelweg te weinig bewijs dat het echt werkt. Het commercieel aanbieden van zo'n behandeling is daarom niet alleen misleidend, maar de behandeling zelf is zeker niet zonder gevaar.

Wanhopige patiënten zoeken op internet naar een oplossing en stuiten vaak op een website van een zogenaamde stamcelcowboy. In Nederland is het sinds 2007 verboden om stamcelbehandelingen in privé-klinieken uit te voeren, maar de bedrijven vinden steeds opnieuw een maas in de wet. Ze vestigen zich in landen waar de wetgeving het toelaat, en ze trekken hun nietsvermoedende klanten via internet. Het bedrijf XCell-Center is al jaren in verschillende vormen actief op de stamcelmarkt. Ze bieden stamceltherapie aan voor verschillende hersenziekten, waaronder de ziekte van Parkinson. Op de uitgebreide website is in verschillende talen veel informatie te vinden over het zogenaamde succes van de behandelingen. Er zijn patiëntenverhalen te lezen met als titel 'Nu kan ik lopen zoals ik deed voordat ik Parkinson had'. Ook zijn er grafieken te vinden, die laten zien dat de behandeling in meer dan 80% van de patiënten lijkt te werken. De verbetering, die patiënten zelf voelen, wordt helaas niet bevestigd door hun behandelend neuroloog. Het placebo effect is dan ook groot, je hebt immers veel betaald voor een therapie, dus het zal wel werken. Deze kliniek is in 2011 gesloten, omdat een kind van anderhalf overleed na een stamcelbehandeling. Helaas is de kliniek recent weer actief op internet, nu onder een andere naam: <http://www.cells4health.com>. Volgens de prijslijst, die op internet te downloaden is, bieden ze een hersenoperatie met stamcellen aan voor iets meer dan €27.000. Het is onduidelijk waar de operaties momenteel worden uitgevoerd.

Tijdens het schrijven van deze lezing, ben ik verschillende van dit soort klinieken op internet tegengekomen. Ze beloven de meest fantastische resultaten voor een scala aan ongeneeslijke ziekten. Er blijken zelfs medische reisbureaus te bestaan, die gespecialiseerd zijn in het vinden van de beste stamcelkliniek voor jouw ziekte. Stamcelcowboys geven valse hoop aan patiënten met een hersenziekte, door kostbare therapieën aan te bieden die niet werken. Boven-



dien, brengen ze de patiënten mogelijk nog dieper in de problemen, als de therapie leidt tot een tumor of als de operatie leidt tot nog meer hersenschade.

### *De potentie van het brein zichzelf te herstellen*

Een aantrekkelijk alternatief voor een stamceltransplantatie, is het activeren van de stamcellen rond de hersenholtes, zodat ze het eigen brein repareren. Uit onderzoek, in diermodellen voor hersenschade, is gebleken dat deze stamcellen een poging doen om naar het beschadigde hersengebied migreren<sup>32</sup>. De komende jaren zal duidelijk worden of deze stamcellen gestimuleerd kunnen worden om de beschadigde zenuwcellen daar te vervangen. Ook voor de ziekte van Parkinson is dit interessant, omdat de stamcellen dicht tegen het striatum aanliggen. De patiënten hebben juist in dit gebied een tekort aan dopamine. Wij hebben al laten zien dat de stamcellen in Parkinson patiënten nog steeds functioneel zijn. Miriam van Strien heeft het afgelopen jaar een unieke methode opgezet om deze stamcellen heel selectief uit het post-mortem hersenmateriaal te isoleren en in kweek te brengen. Samen met Jacqueline Sluijs gaat ze de komende jaren uitzoeken met welke stoffen deze cellen geactiveerd kunnen worden om het beschadigde gebied in te migreren en daar uit te groeien tot jonge dopamine producerende cellen, zodat het dopamine weer wordt aangevuld.

### *Rol van wetenschappers en de media*

Stamcelonderzoek is hot, en er is een hoge verwachting dat een behandeling met deze cellen, de tot nu ongeneeslijke hersenziekten kan genezen. Deze hoge verwachtingen moeten in een realistisch perspectief geplaatst worden. Op internet is er zeker realistische en kritische informatie voorhanden over stamceltherapie. Maar deze informatie is niet gemakkelijk te vinden voor patiënten, als ze desperaat aan het googlen zijn op zoek zijn naar een therapie. Er ligt dan ook een taak bij wetenschappers, artsen en journalisten om het algemene publiek regelmatig te blijven informeren over de mogelijkheden en onmogelijkheden van stamceltherapie voor hersenaandoeningen. En ook om deze informatie goed zichtbaar te maken op internet.

## **Biologie van glia en neurale stamcellen**

Ik hoop dat ik u overtuigd hebt dat gliacellen meer aandacht verdienen. Samenvattend: astrocyten zijn belangrijk zijn voor het functioneren van het brein

en hebben als stamcel de potentie om het beschadigde brein te repareren. De Glia Werkgroep, aangevoerd door Christien Dijkstra en Wia Baron, speelt al jaren een belangrijke rol in het versterken van de interacties tussen de glia-onderzoekers in Nederland; en ik ben blij dat in deze werkgroep ook steeds meer belangstelling is voor astrocyten en neurale stamcellen. De komende jaren zal ik me met veel passie en plezier, in het kader van mijn leerstoel, inzetten om het glia en neurale stamcel onderwijs en onderzoek uit te bouwen en te versterken.

### *Onderwijs*

De snelgroeiende kennis over de nieuwe functies van glia en over neurale stamcellen moet geïntegreerd worden in het huidige neurowetenschappen onderwijs. Aan de UvA zijn we gestart binnen de Master Neuroscience met een cursus neuron-glia interacties. Daarnaast zou ik ook willen pleiten voor een kennismaking met de biofysica. Stamceldifferentiatie in een specifiek celtype wordt namelijk niet alleen gestuurd door groei- en transcriptiefactoren, maar ook door de biomechanische eigenschappen van de extracellulaire matrix waarin ze groeien. Binnen het onderwijsprogramma van de Onderzoeksschool Neurowetenschappen Amsterdam Rotterdam is er al enige aandacht voor glia en stamcelonderwijs in de cursus Neurodegeneratieve ziekten voor promovendi. Deze cursus belicht vooral ook het multi-disciplinaire karakter van onderzoek aan neurodegeneratieve aandoeningen.

### *Samenwerkingen in Amsterdam*

De wetenschappelijke infrastructuur in Amsterdam is uitermate geschikt voor fundamenteel en translationeel onderzoek aan glia en neurale stamcellen. Het NIN, de VU/VUmc en de UvA/AMC bieden samen een sterk en complementair neurobiologisch onderzoeksprogramma met vele mogelijkheden tot interacties. De nabijheid van het AMOLF en het NKI maken fundamenteel onderzoek aan nanofilamenten en het proteasoom mogelijk.

Een aantal samenwerkingen heb ik al genoemd, en anderen wil ik hier nog graag even belichten. Samen met Wilma van de Berg hebben we al twee mooie artikelen gepubliceerd over neurale stamcellen in Parkinson. Uit het Alzheimer onderzoek, dat we samen met de groep van Guus Smit doen komen spannende dingen, en ik kijk uit naar hoe dit onderzoek zich in de toekomst gaat ontwikkelen. Het stamcellab op het VUmc, geleid door Marjo van de Knaap en Vivi Heine, en gericht op gliaziekten, zorgt voor een stimulerende wetenschappelijke omgeving op dit gebied. Er zijn veel interacties tussen de mensen

in onze onderzoeksgroepen en dat waardeer ik zeer. Ook de nabijheid van het AMC maakt een intensieve wetenschappelijke wisselwerking mogelijk. Eloy Cuadrado, post-doc in mijn groep onderzoekt, in nauwe samenwerking met Taco Kuijpers, kinderimmunoloog van het AMC, hoe ontregelde astrocyten kunnen bijdragen aan de zeldzame ziekte, Aicardi Goutieres syndroom. Verschillende projecten met Eleonora Aronica, een expert in glia-pathologie, hebben al geleid tot fraaie publicaties, en er volgen er zeker meer.

De lange geschiedenis van het Herseninstituut (NIN-KNAW) op het gebied van fundamenteel onderzoek aan hersenziekten en de nauwe samenwerking met de groepen van Joost Verhaagen, Inge Huitinga, Dick Swaab en Helmut Kessels, zorgen voor een inspirerende omgeving met een enorme kennis en kunde op het gebied van de belangrijke discipline ‘regenerative neuromedicine’.

Mijn leerstoel is verbonden aan het Swammerdam Institute for Life Sciences. Ik kijk uit naar het versterken van de banden tussen mijn groep en het SILS-CNS. Samen met Wytse Wadman gaan we de functionele veranderingen in reactieve astrocyten verder bestuderen door gebruik te maken van de electrofysiologische expertise in zijn groep. Een grote vraag is of neurogenese in neurodegeneratieve aandoeningen is aangedaan. Samen met Paul Lucassen gaan we dit de komende jaren verder uitzoeken. Een van onze doelen is om de stamcellen in het eigen brein te stimuleren zodat ze uitgroeien tot dopamine producerende neuronen, hiervoor is de samenwerking met Marten Smidt van groot belang.

De Nederlandse Hersenbank stelt hersenmateriaal van de verschillende ziektebeelden en van gezonde breinen beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Door hun unieke werkwijze, is er een grote collectie klinisch en neuropathologisch goed gedocumenteerd hersenweefsel voorhanden. De zeer korte post-mortem tijd van het weefsel maakt het voor ons zelfs mogelijk om levende glia en neurale stamcellen uit dit materiaal in kweek te brengen. De Hersenbank is voor mijn onderzoek van onschatbare waarde en stelt ons in staat om de vertaalslag te maken van het proefdier naar de patiënt. En andersom: we kunnen moleculaire veranderingen in het humane brein, die we waarnemen, proberen te begrijpen door ze in proefdieren te induceren en het effect te bestuderen. Dit is essentieel om toe te werken naar nieuwe therapieën voor ziekten zoals Alzheimer en Parkinson. De mogelijkheid, die mijn groep heeft om astrocyten en stamcellen uit post-mortem humaan hersenmateriaal te isoleren en te bestuderen, maakt onze aanpak uniek en ik ben er van overtuigd dat dit zal leiden tot meer grensverleggend onderzoek.

## Eindoverweging

Als medisch bioloog wil ik niet alleen weten hoe ons gezonde brein werkt, maar vooral ook begrijpen hoe we schade kunnen herstellen en een neurodegeneratief proces kunnen afremmen. Hiervoor is het noodzakelijk om precies te weten wat er op moleculair niveau gebeurt in de verschillende cellen in het brein tijdens een ziekte. Naar mijn mening is een combinatie van onderzoek aan celmodellen, diermodellen en hersenmateriaal van patiënten essentieel om de moleculaire en cellulaire processen, die relevant zijn voor de ziekte te ont-rafelen. Het wordt steeds beter mogelijk om deze processen ook in hersenen van diermodellen en patiënten te volgen gedurende het leven. De enorme technologische vooruitgang en de groeiende kennis over de moleculen en cellen in ons brein, zullen de komende jaren zeker bijdragen om 'regeneratieve neuro-medicine' een stapje dichterbij de patiënt te brengen.

## Dankwoord

Aan het einde van mijn reden wil ik graag een aantal mensen bedanken, die mij als onderzoeker hebben gevormd, mij hebben geïnspireerd en gesteund. Allereerst wil ik het college van bestuur van de UvA, de decaan van de faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en informatica, het bestuur en de directie van de KNAW, en de leden van het curatorium van mijn leerstoel bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Theo Mulder, Pieter Roelfsema, Chris de Zeeuw, Wytse Wadman en Willem Stiekema wil ik bedanken voor hun steun, inspanning en input bij het realiseren van de bijzondere leerstoel.

Je wordt niet als wetenschapper geboren, je wordt als wetenschapper gevormd. Dop Bär en Willem Hendrik Gispen hebben daar een begin mee gemaakt. Dop, Willem jullie zijn geweldige mentoren voor me geweest tijdens mijn promotieonderzoek in Utrecht aan het Rudolf Magnus Instituut. Door jullie is mijn interesse in neuroregeneratie gewekt en heb ik kennis gemaakt met de eerste gliacellen. Daarna heb ik de eer gehad om te mogen werken in het lab van Georg Kreuzberg op het Max-Planck Instituut voor Neurobiologie in Martinsried, waar ik veel geleerd heb over microglia-cellen en de moleculaire biologie van neuroregeneratie. Hierna ben ik gaan werken met humaan post-mortem hersenmateriaal in de groep van Fred van Leeuwen op het Herseninstituut in Amsterdam, binnen zijn groep kreeg ik de ruimte om mijn eigen lab op te zetten.

Een speciaal woord van dank voor Dick Swaab. Waarschijnlijk ben je het niet met mee eens, en vind jij dat ik in de baarmoeder al een wetenschapper

was. Toch ben jij van onschatbare waarde voor mijn opvoeding als wetenschapper. Je adviezen zijn goud waard, je laat me kritisch denken, je daagt me uit en spoort me aan om vooral dat te doen wat ik ambieer. Je hebt me geïnspireerd om stamcellen te gaan kweken uit humaan post-mortem hersenmateriaal. Dit werk blijkt nu een solide basis te zijn van mijn onderzoek.

Daarnaast wil ik twee bijzondere collega's bedanken, Joost Verhaagen en Inge Huitinga, voor de jarenlange plezierige samenwerking. Joost, we werken nu al weer jaren samen op het NIN met allebei een grote interesse in aandoeeningen van het centrale zenuwstelsel en regeneratieve geneeskunde. Ik heb bewondering voor je werk; en de uitwisseling van technologie en kennis tussen onze groepen waardeer ik zeer. Inge, we zijn samen als post-doc op het herseninstituut begonnen en nu leiden we beiden een onderzoeksgroep. Ik hecht groot belang aan onze samenwerking op het gebied van glia en hersenziekten. Bovenal ben je een bevlogen directeur van de Nederlandse Hersenbank, ik heb groot respect voor de manier waarop je deze functie combineert met je onderzoek.

Ik noemde zojuist al de Nederlandse Hersenbank. Het hersenbankteam wil ik graag bedanken voor het meedenken met mijn onderzoek. Zonder jullie, zou ik mijn meest spannende onderzoek niet kunnen doen.

Verder wil ik al mijn huidige en oud-collega's van het NIN bedanken voor alle hulp en ondersteuning, die jullie mij en mijn groep over de jaren hebben gegeven. Jullie maken het NIN tot een prettige werkomgeving. En natuurlijk wil ik ook mijn onderzoeksteam bedanken, en alle mensen die de afgelopen jaren onderdeel hebben uitgemaakt van mijn team. Door jullie inzet, doorzettingsvermogen, enthousiasme, steun en harde werken is onze groep uitgegroeid tot iets moois. Twee mensen wil ik in het bijzonder noemen. Willem, ik vind het geweldig hoe jij het Alzheimer werk in mijn groep vorm geeft, je bent een vraagbaak en steun voor ons team, het NIN en voor mij. Jacqueline, wij werken nu al jaren met veel plezier samen. Je bent één van die uitzonderlijke personen, die een full-time baan kan uitvoeren in drie dagen. Jij bent onmisbaar voor het moleculair en celbiologisch onderzoek in onze groep.

Onderzoek is niet mogelijk zonder financiering. Daarom wil ik graag NWO-ALW, FOM, de Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek, de Internationale Parkinson Stichting, de Dorpmans-Wigmans Stichting, en de Hersenstichting Nederland bedanken voor de jarenlange ondersteuning.

Naast de sterren van het brein zijn er nog andere sterren in mijn leven. Allereerst al mijn vrienden, die ik eigenlijk altijd te weinig zie. Ik wil jullie bedanken voor jullie oprechte interesse in mijn onderzoek en jullie jarenlange trouwe vriendschap. Natuurlijk ook mijn ouders – Lieve pap en mam, jullie

hebben ons alle vier altijd gestimuleerd om het beste uit ons zelf te halen en jullie hebben ons onvoorwaardelijk gesteund in onze keuzes. Dank je wel!

Mijn lieve broer, zussen, vakantiezus, schoonzussen en zwagers, en Rafael, Ana, Robbie en Juliët. Die helemaal vanuit Vinkeveen, Brabant, Duitsland en Curaçao naar Amsterdam zijn gekomen voor deze dag. Geweldig dat jullie voor mij die lange reis hebben gemaakt. Fijn dat jullie er zijn. Helaas is zo'n reis voor mijn schoonmoeder te zwaar, ze had hier graag bij willen zijn. En als laatste Jan, mijn grote liefde voor al meer dan 25 jaar, die mij constant leert hoe mannen dingen zien, en dat is altijd anders dan hoe ik er naar kijk.

Ik heb gezegd.

## Verwijzingen

1. 'Insight: Glia.' In: *Nature*, 468, p. 213-262, 2010
2. 'Glee for Glia.' In: *Science*, 330, p. 773-788, 2010
3. Verkhratsky, A. en Butt, A., *Glial Neurobiology: A Textbook*, 2007
4. H. Kettenmann en B.R. Ransom (red.), *Neuroglia*, 2005
5. Golgi, C. *The neuron doctrine - theory and facts*. Nobel Lecture 1906 [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1906/golgi-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1906/golgi-lecture.html)
6. Ramón y Cajal, S. *The structure and connexions of neurons*. Nobel Lecture 1906 [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1906/cajal-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1906/cajal-lecture.html)
7. Oberheim, N. A., Wang, X., Goldman, S., Nedergaard, M. 'Astrocytic complexity distinguishes the human brain.' In: *Trends Neurosci.*, 29, p. 547-553, 2006
8. Oberheim, N. A., Takano, T., Han, X., He, W., Lin, J. H., Wang, F., Xu, Q., Wyatt, J. D., Pilcher, W., Ojemann, J. G., Ransom, B. R., Goldman, S. A., Nedergaard, M. 'Uniquely hominid features of adult human astrocytes.' In: *J. Neurosci.*, 29, p. 3276-3287, 2009
9. Lepore, F.E. *Dissecting Genius: Einstein's Brain and the Search for the Neural Basis of Intellect*. 2001. 8-1-2013.
10. Diamond, M. C., Scheibel, A. B., Murphy, G. M., Jr., Harvey, T. 'On the brain of a scientist: Albert Einstein.' In: *Exp. Neurol.*, 88, p. 198-204, 1985
11. Colombo, J. A., Reisin, H. D., Miguel-Hidalgo, J. J., Rajkowska, G. 'Cerebral cortex astrogliosis and the brain of a genius: a propos of A. Einstein's.' In: *Brain Res. Rev.*, 52, p. 257-263, 2006
12. Buffo, A., Rite, I., Tripathi, P., Lepier, A., Colak, D., Horn, A. P., Mori, T., Gotz, M. 'Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain.' In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105, p. 3581-3586, 2008
13. World Health Organization & Alzheimer's Disease International. *Dementia - a public health priority*. 2012.
14. Alzheimer, A., . 'Über eine eigenartige schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde.' In: *Neurologisches Zentralblatt*, 25, p. 1134. 2006
15. Kamphuis, W., Orre, M., Kooijman, L., Dahmen, M., Hol, E. M. 'Differential cell proliferation in the cortex of the APP<sup>swePS1dE9</sup> Alzheimer's disease mouse model.' In: *Glia*, 60, p. 615-629, 2012
16. Hol, E. M., Roelofs, R. F., Moraal, E., Sonnemans, M. A., Sluijs, J. A., Proper, E. A., de Graan, P. N., Fischer, D. F., Van Leeuwen, F. W. 'Neuronal expression of GFAP in patients with Alzheimer pathology and identification of novel GFAP splice forms.' In: *Mol. Psychiatry*, 8, p. 786-796, 2003
17. Middeldorp, J., Hol, E. M. 'GFAP in health and disease.' In: *Prog. Neurobiol.*, 93, p. 421-443, 2011
18. Brenner, M., Johnson, A. B., Boespflug-Tanguy, O., Rodriguez, D., Goldman, J. E., Messing, A. 'Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease.' In: *Nat. Genet.*, 27, p. 117-120, 2001

19. Alexander, W. S. 'Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant.' In: *Brain*, 72, p. 373-81, 3, 1949
20. Sanai, N., Tramontin, A. D., Quinones-Hinojosa, A., Barbaro, N. M., Gupta, N., Kunwar, S., Lawton, M. T., McDermott, M. W., Parsa, A. T., Manuel-Garcia, V. J., Berger, M. S., Alvarez-Buylla, A. 'Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration.' In: *Nature*, 427, p. 740-744, 2004
21. Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., Yamanaoka, S. 'Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors.' In: *Cell*, 131, p. 861-872, 2007
22. Mamber, C., Verhaagen, J., Hol, E. M. 'In vivo targeting of subventricular zone astrocytes.' In: *Prog. Neurobiol.*, 92, p. 19-32, 2010
23. Gould, E. 'How widespread is adult neurogenesis in mammals?' In: *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, p. 481-488, 2007
24. Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., Gage, F. H. 'Neurogenesis in the adult human hippocampus.' In: *Nat. Med.*, 4, p. 1313-1317, 1998
25. Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtas, S., van Roon-Mom, W. M., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisen, J., Dragunow, M., Faull, R. L., Eriksson, P. S. 'Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension.' In: *Science*, 315, p. 1243-1249, 2007
26. Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R. A., Mirzadeh, Z., Tsai, H. H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M. S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J. M., Rowitch, D. H., Alvarez-Buylla, A. 'Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy.' In: *Nature*, 478, p. 382-386, 2011
27. Van den Berge, S. A., Middeldorp, J., Zhang, C. E., Curtis, M. A., Leonard, B. W., Mastroeni, D., Voorn, P., van de Berg, W. D., Huitinga, I., Hol, E. M. 'Longterm quiescent cells in the aged human subventricular neurogenic system specifically express GFAP-delta.' In: *Aging Cell*, 9, p. 313-326, 2010
28. Van den Berge, S. A., van Strien, M. E., Korecka, J. A., Dijkstra, A. A., Sluijs, J. A., Kooijman, L., Eggers, R., De, F. L., Vescovi, A. L., Verhaagen, J., van de Berg, W. D., Hol, E. M. 'The proliferative capacity of the subventricular zone is maintained in the parkinsonian brain.' In: *Brain*, 134, p. 3249-3263, 2011
29. Brundin, P., Barker, R. A., Parmar, M. 'Neural grafting in Parkinson's disease Problems and possibilities.' In: *Prog Brain Res*, 184, p. 265-294, 2010
30. Parkinson, J. *An essay on the shaking palsy*. 1817.
31. Amariglio, N., Hirshberg, A., Scheithauer, B. W., Cohen, Y., Loewenthal, R., Trakhtenbrot, L., Paz, N., Koren-Michowitz, M., Waldman, D., Leider-Trejo, L., Toren, A., Constantini, S., Rechavi, G. 'Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient.' In: *PLoS Med*, 6, p. e1000029, 2009
32. Zhang, R. L., Letourneau, Y., Gregg, S. R., Wang, Y., Toh, Y., Robin, A. M., Zhang, Z. G., Chopp, M. 'Neuroblast division during migration toward the ischemic striatum: a study of dynamic migratory and proliferative characteristics of neuroblasts from the subventricular zone.' In: *J. Neurosci.*, 27, p. 3157-3162, 2007