

Juryrapport
Pfizer Prijs voor Life Sciences 2019

1^e prijs

M. (Max) Trauernicht MSc, Universiteit Leiden

Perturbing chromatin to study the DNA double-strand break repair pathway choice

The jury of the Pfizer Price for Life Sciences 2019 is pleased to announce that the jury has selected Max Trauernicht as the recipient of the 2019 Young Talent Pfizer Award in the Life Sciences. Max Trauernicht master's thesis entitled "Perturbing chromatin to study the DNA double-strand break repair pathway choice" was selected as the top thesis among 29 excellent submissions. In this thesis, Max describes the research he performed under the guidance of Prof. Bas van Steensel as project coordinator at the Netherlands Cancer Institute in the context of obtaining a Master of Sciences in the Biomedical Sciences at the University of Leiden with Prof. Haico van Attikum as internal supervisor.

Max Trauernicht set out to determine the effect of chromatin context on how DNA breaks are repaired. Double-strand breaks in DNA can be repaired by error-free and error-prone pathways and the avoidance of error-prone repair is a critical determinant in the maintenance of genome integrity and cancer avoidance. Max developed and automated a high through-put CRISPR/Cas9 based DNA break induction system in which he could use deep sequencing to analyze the fidelity of repair at 18 different locations in the genome. He used this system to query the influence of chromatin remodelers and chromatin modifiers on repair fidelity. He found that a number of chromatin modifiers diminish error-prone repair. A major hit in his screen was GSK J4, an inhibitor of H3K27me2 demethylation, which increased the fidelity of repair. Another hit was decatinib, the cytosine analog used in the cancer clinic that leads to demethylation of DNA. These findings will inspire further analysis of the effect of histone and DNA methylation on DNA repair fidelity.

The jury felt that this new line of research initiated by Max Trauernicht is both creative and rigorous and holds great promise for further application in the field of DNA repair.

2^e prijs

H.G.J. (Hugo) Damstra MSc, Universiteit Utrecht

Kinesin-4 KIF21B controls centrosome polarisation during immunological synapse formation

Hugo Damstra heeft zijn Master onderzoek gedaan op de afdeling Molecular and Cellular Life Sciences van de Universiteit Utrecht. Zijn onderzoek richtte zich op de dynamiek van het cytoskelet van T-lymfocyten. T-lymfocyten zijn witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen in onze afweer tegen infecties, in het bijzonder virusinfecties. Maar dat niet alleen, T-lymfocyten zijn ook betrokken bij de vorming van antistoffen tegen bacteriële infecties en bij de bescherming van ons lichaam tegen de ontwikkeling van tumoren.

Het cytoskelet van de cel geeft de cel niet alleen een bepaalde vorm en stevigheid, maar speelt ook een belangrijke rol in de dynamiek van de cel en in tal van cellulaire functies.

Het cytoskelet bestaat uit drie componenten die elk een eigen functie hebben. De microtubuli vormen een van deze drie componenten. Het zijn een soort holle buizen waarlangs allerlei moleculen kunnen worden getransporteerd binnen de cel.

Tal van eiwitten beïnvloeden de functie van de microtubuli. Eerder onderzoek had aangetoond dat in hersencellen het eiwit kinesine-4 KIF21B daarbij belangrijk is. Of dit eiwit ook een rol speelt in lymfocyten, en dus in onze immunologische afweer, was echter nooit onderzocht.

Hugo Damstra heeft zich in zijn onderzoek gericht op juist de eventuele rol van dit kinesine-4 in T-lymfocyten. Daarbij bleek dat dit kinesine-4 niet alleen aanwezig is in T-lymfocyten, maar dat het een centrale rol speelt in het aangaan van fysieke contacten met de zieke cellen die door deze T-lymfocyten zouden moeten worden vernietigd. Als het molecuul kinesine-4 KIF21B afwezig is, kan de T-lymfocyt deze belangrijke functie in onze immunologische afweer niet goed vervullen.

In zijn onderzoek heeft Hugo gebruik gemaakt van de meest geavanceerde microscopische en moleculaire technieken om daarmee de rol van de microtubuli in het functioneren van individuele levende cellen te onderzoeken. Daarmee heeft hij een belangrijke bijdrage geleverd aan ons inzicht in de regulatie van de dynamiek en functievervulling van T-lymfocyten, en daarmee in onze immunologische afweer.

Tijdens zijn onderzoek heeft Hugo grote indruk gemaakt op zijn begeleiders door zijn vermogen om zelfstandig de juiste keuzes te maken in zijn onderzoek, door zijn vermogen om zich snel gecompliceerde onderzoekstechnieken eigen te maken, door zijn slim opgezette en zorgvuldig uitgevoerde experimenten, door zijn zorgvuldige interpretatie van zijn onderzoekresultaten en door zijn voortreffelijke verslaglegging.

Inmiddels werkt Hugo Damstra op de afdeling Celbiologie in Utrecht aan zijn proefschrift, om daarmee de doctorstitel te verwerven. We wensen hem daarbij veel succes!

3^e prijs

M.M. (Mandy) Meijer MSc, Universiteit Leiden

Identification of Molecular Correlates Underlying Stress Resilience

Mandy Meijer heeft haar Master onderzoek uitgevoerd bij het Leidse Computational Biology Centrum. Het onderzoeksproject richtte zich op de moleculaire karakterisering van de wijze waarop onze hersenen reageren op stress. Om hierin inzicht te krijgen heeft Mandy onderzocht waar in de hersenen verschillen optreden tussen mensen die een risico lopen op een psychiatrische aandoening en een controlegroep. Van deze gebieden werd de genetische expressie voor beide groepen in kaart gebracht, waarna op basis van de verschillen in de tot expressie gebrachte neuropeptiden en receptoren een set van genen geïdentificeerd werd die een belangrijke rol spelen in de stressrespons. Vanuit deze dataset kunnen nieuwe targets voor geneesmiddelen voortkomen en ook kunnen er markers bij zitten die voorspellend zijn voor psychiatrische aandoeningen.

Hoewel Mandy vanuit haar opleiding geen expert was in “computational technologies” en het omgaan met “big data”, heeft zij zich deze technieken snel en succesvol weten eigen te maken gedurende haar onderzoeksproject. De creatieve en innovatieve combinatie van deze moderne technieken en de biologie, die door Mandy zelf is uitgevoerd, resulteert in nieuwe inzichten in de pathologie van psychiatrische aandoeningen en kan als voorbeeld dienen voor de mogelijkheden die dit type onderzoek binnen de life-sciences biedt. Het is dan ook eigenlijk geen verrassing, dat een artikel waarvan Mandy de eerste auteur is bijna is geaccepteerd in het toonaangevende tijdschrift “Neuropsychopharmacology” en dat Mandy inmiddels aan een carrière als promovendus in Nijmegen is begonnen.

Prof. dr. R. (Rob) Benner, oud-hoogleraar immunologie en histologie Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr. H.W. (Erik) Frijlink, hoogleraar farmaceutische technologie en biofarmacie Rijksuniversiteit Groningen

Prof. dr. T. (Titia) de Lange, hoogleraar celbiologie en genetica en directeur Anderson Center for Cancer Research, Rockefeller University NY

De jury vergaderde op 6 november 2019 onder leiding van Drs. J.J.Q. (Jaap) Lampe, directeur KHMW. Daarnaast waren ter vergadering aanwezig Prof. dr. R.B. (Rudy) Andeweg, secretaris geestes- en maatschappijwetenschappen, en Drs. S. (Saskia) van Manen, secretaris.