DNA/RNA-technologie

Stamcellen en Tissue-Engineering

Proefdieren en Imaging

Cybernetica (*Integratie biologie en technologie)*

Synthetic biology en Wat is leven?

Genomics, proteomics en individuele gezondheidszorg

Lezen wetenschappelijke literatuur, hoe werkt wetenschap?

Excursie 4 April? => kan dan zelf niet ivm verplichtingen ZonMW (Long Covid onderzoek)

⇒ Najaar 2024

⇒ College 8: immunologie

leergang levenswetenschappen

Celbiologie (introductiecursus, najaar 2023)
=> Hoe werkt leven?

Biotechnologie (voorjaar 2024)
=> Het manipuleren van leven

Afweer (najaar 2024)
=> Excursie!

Ontwikkelingen in de levenswetenschappen (voorjaar 2025)
=> elke 2 jaar?

ZonMw, post-COVID

- **Financieren onderzoek en vernieuwing in gezondheid, zorg en welzijn.**

ZonMw

- ZonMw is van plan om begin 2024 2 nieuwe subsidierondes te openen vanuit het post-COVID onderzoeksprogramma Biomedische Kennishiaten. Per subsidieronde is € 6 miljoen beschikbaar.
- Eindelijk, vier jaar na begin pandemie!
- En dan alleen nog na brieven in de krant, en brede maatschappelijke druk op politiek
- Maar pas gelukt toen Kuipers weg was (wilde vooral kosten beperkt houden => kortzichtig)

=> Ik zit nu in 2 commissies van ZonMW, namens patienten en als wetenschapper.

=> 4 april, wetenschappelijke commissie

⇒ hoe werkt wetenschap: subsidies en persoonlijke inzet

⇒ begon met vrouw en dochter, nu voor alle patienten

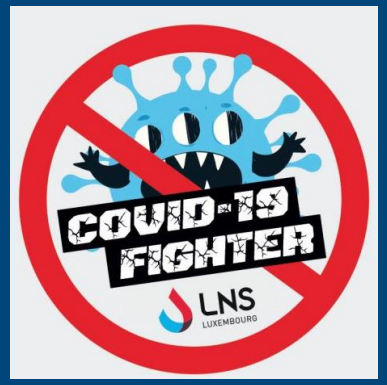
Wetenschap en technologie levert heel veel op

- Lubach: je kunt beter ASML subsidieren dan de landbouw
- Maar Lobby, dreigementen en maatschappelijke perceptie
- Corona is toch voorbij..
- (Long) covid kost de maatschappij miljarden (2-10% van infecties)

⇒Werkelijke kosten worden niet gewogen

=> sociologie

Covid-19 fighter



- Laboratoire national de sante (LNS), Luxemburg

=> Mazelen vaccin, in 1990

- Zomer 2020: Onderzoek aan bloed (serologie) van de inwoners

⇒Hoeveelheid antilichamen tegen Corona

⇒En expertcentra (net als in Duitsland en de VS)

⇒En mondkapjes!

⇒Veel vertrouwen in de overheid

Enige actie in Nederland: Test straat

=> Corona PCR

nutrilab

RNA isolatie robot

https://youtu.be/ThG_02miq-4
https://youtu.be/vc823HKfYDI

Lange rijen:

Auto’s

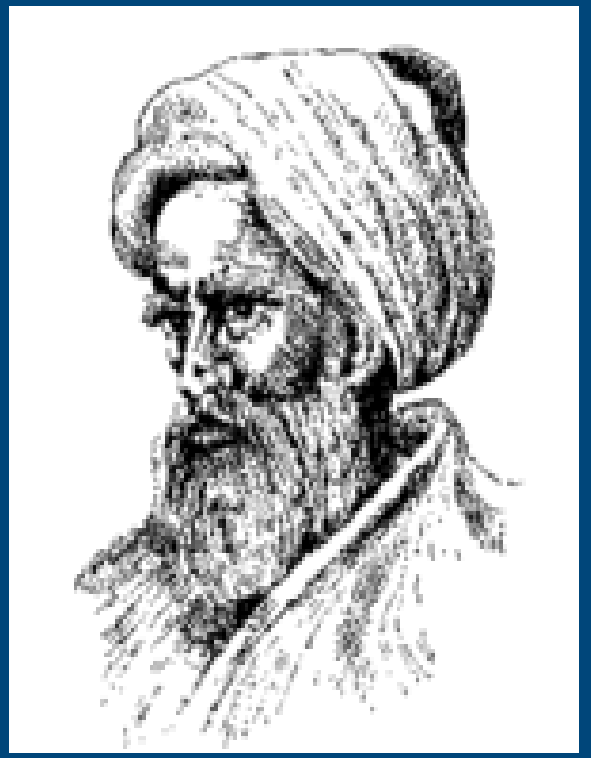
En PCR-machines

En brandstichting

Wetenschappelijke methode
Is zeer succesvol

"Trust the facts, wherever they lead"

Ibn al-Haytham (Alhazen), 965–1039 Iraq.
A polymath, considered to be the father of modern scientific methodology, due to his emphasis on experimental data and reproducibility of its results.



Vertrouw de feiten, niet de mens (is tegennatuurlijk!).
Nature, Science => wetenschappelijke literatuur ipv iets op facebook
Peer review ! => geen mening maar feiten/consensus
Naar een resultaat toe werken = selectief shoppen => fake news!

We zijn helemaal niet beschaafd

Nog steeds veel meer mensen werkzaam in de oorlogsindustrie dan in de wetenschap.

NB Wetenschap komt voort uit oorlogsindustrie, en bedrijven (farmacie).

⇒Moet functioneel zijn, en iets opleveren

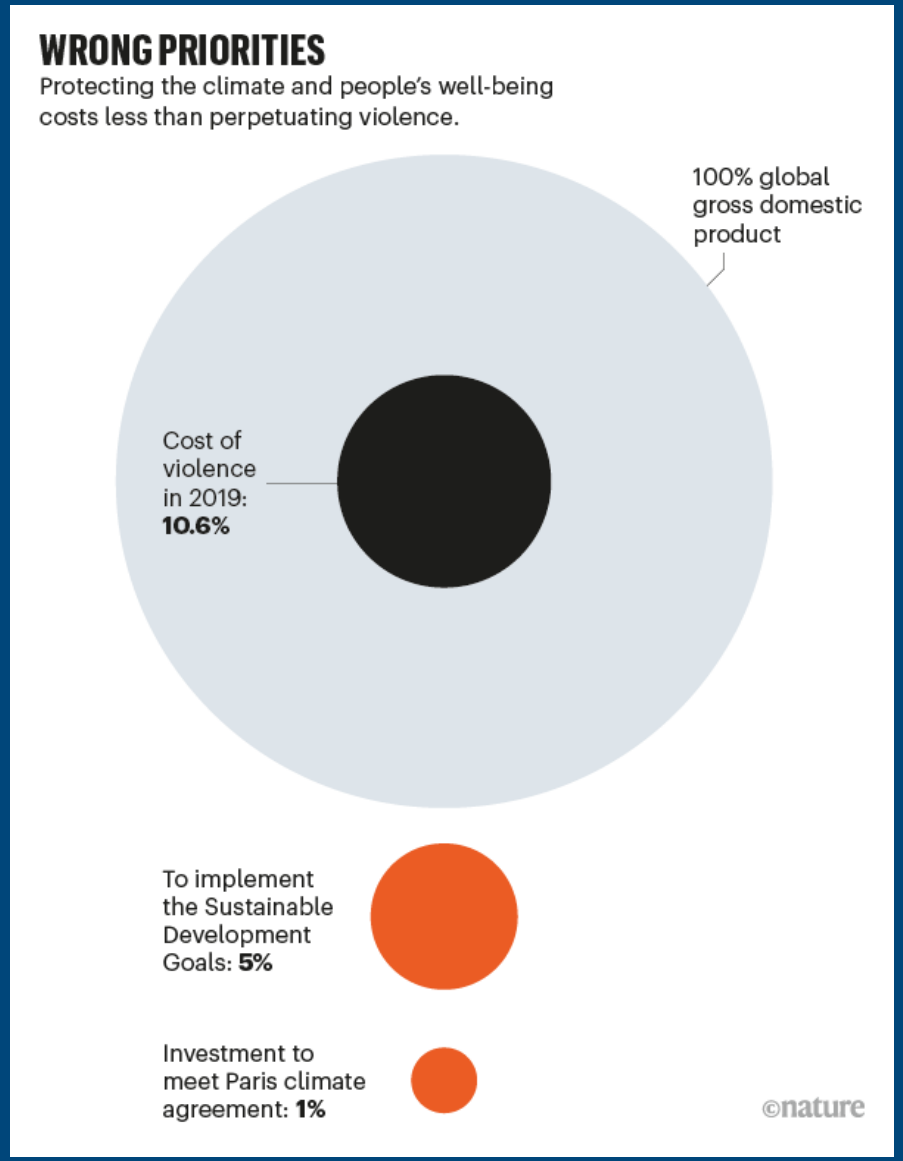
=> Niet waardevrij

Maar mooiste uitvindingen komen juist van vrij onderzoek (CRISPR)

En maatschappelijk belang is niet altijd te vatten in geld

=> Afhankelijk van maatschappelijk speelveld

=> Frustratie van de wetenschapper



https://www.nature.com/articles/d41586-020-02460-9

Vervolgcursus Biotechnologie.

DNA/RNA-technologie

Stamcellen en Tissue-Engineering

Proefdieren en Imaging

Cybernetica (*Integratie biologie en technologie)*

Synthetic biology en Wat is leven?

Genomics, proteomics en individuele gezondheidszorg

Lezen wetenschappelijke literatuur, hoe werkt wetenschap?

immunologie

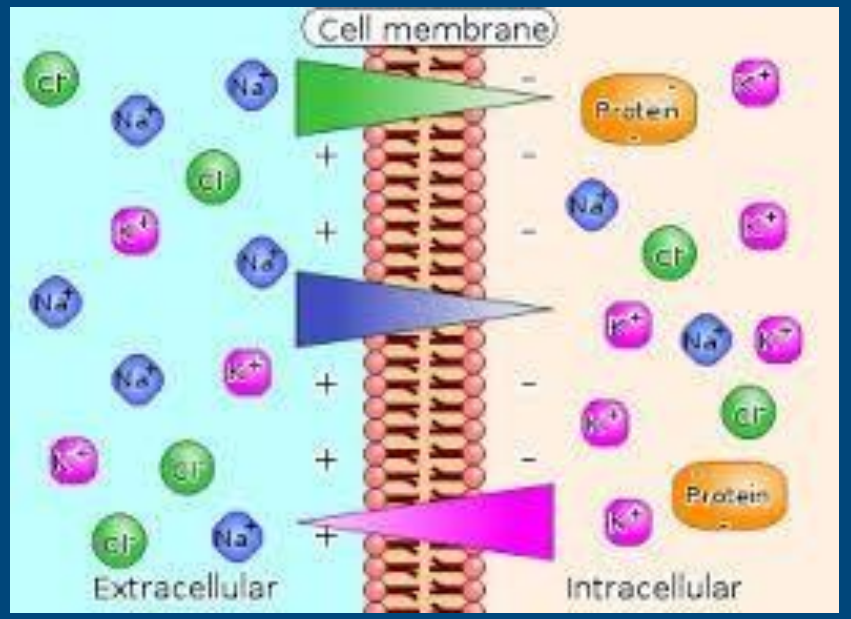
Celbio 4: Celmembraan en ionen

- All cells are polarized, which means the concentrations of charged atoms, called ions, of the fluid inside them is different from the fluid outside them. It is this difference in ion concentrations that creates a difference in charge (or voltage) across membrane. This difference – called a *membrane potential* - allows work to be performed.

- Stromende lading is elektriciteit

=> net als apparaat met elektronen

http://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=2YZJt_Bw3eo



The largest contributions usually come from sodium (Na^+) and chloride (Cl^-) ions which have high concentrations in the extracellular region, and potassium (K^+) ions, which have high concentrations in the intracellular region.

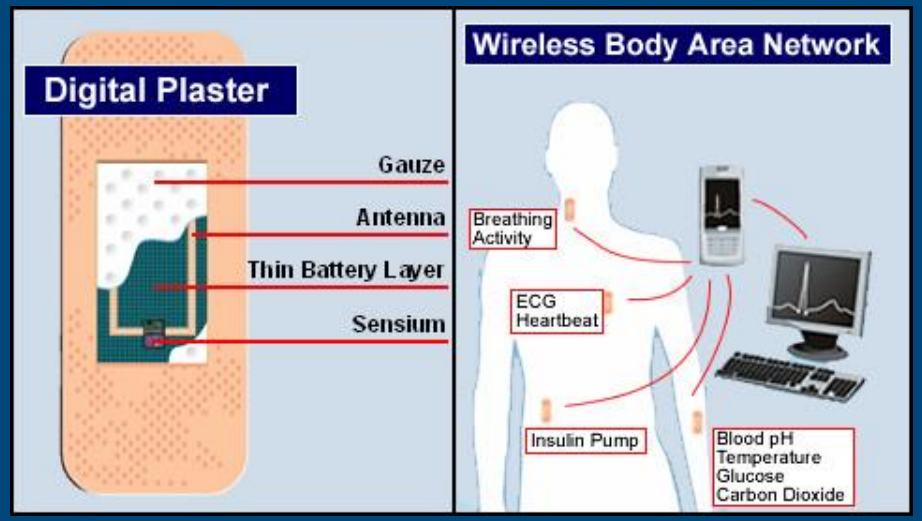
How big data could be used to predict a patient's future.

Healthcare was once about trying to heal the sick patient. But organisations around the world now have an opportunity to shift this focus to one of keeping the public healthy and anticipating health issues before they become a problem.

Big data can be collected to predict accurately when a health-issue will become a problem.

=> hospital for check-up

=> Predictive intelligence (already used for jet engines)



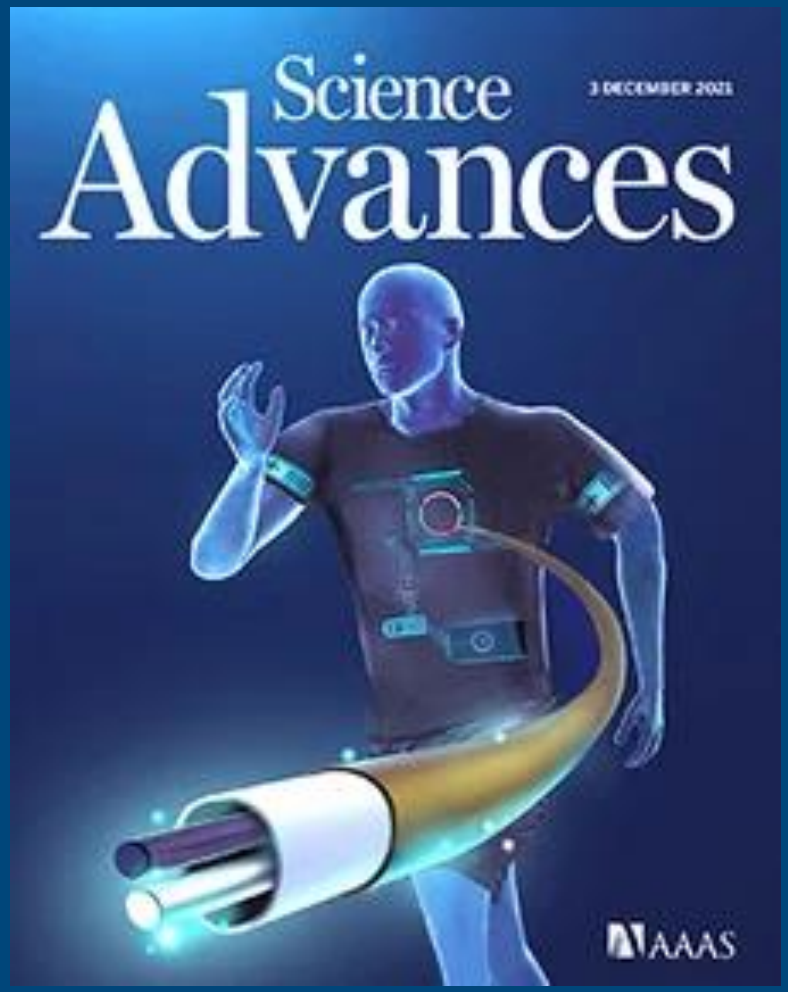
Rolls Takes Another Step Toward Complete Predictive Maintenance

Continuous performance data and engineering data, including maintenance data.

=> In combinatie met kunstmatige intelligentie

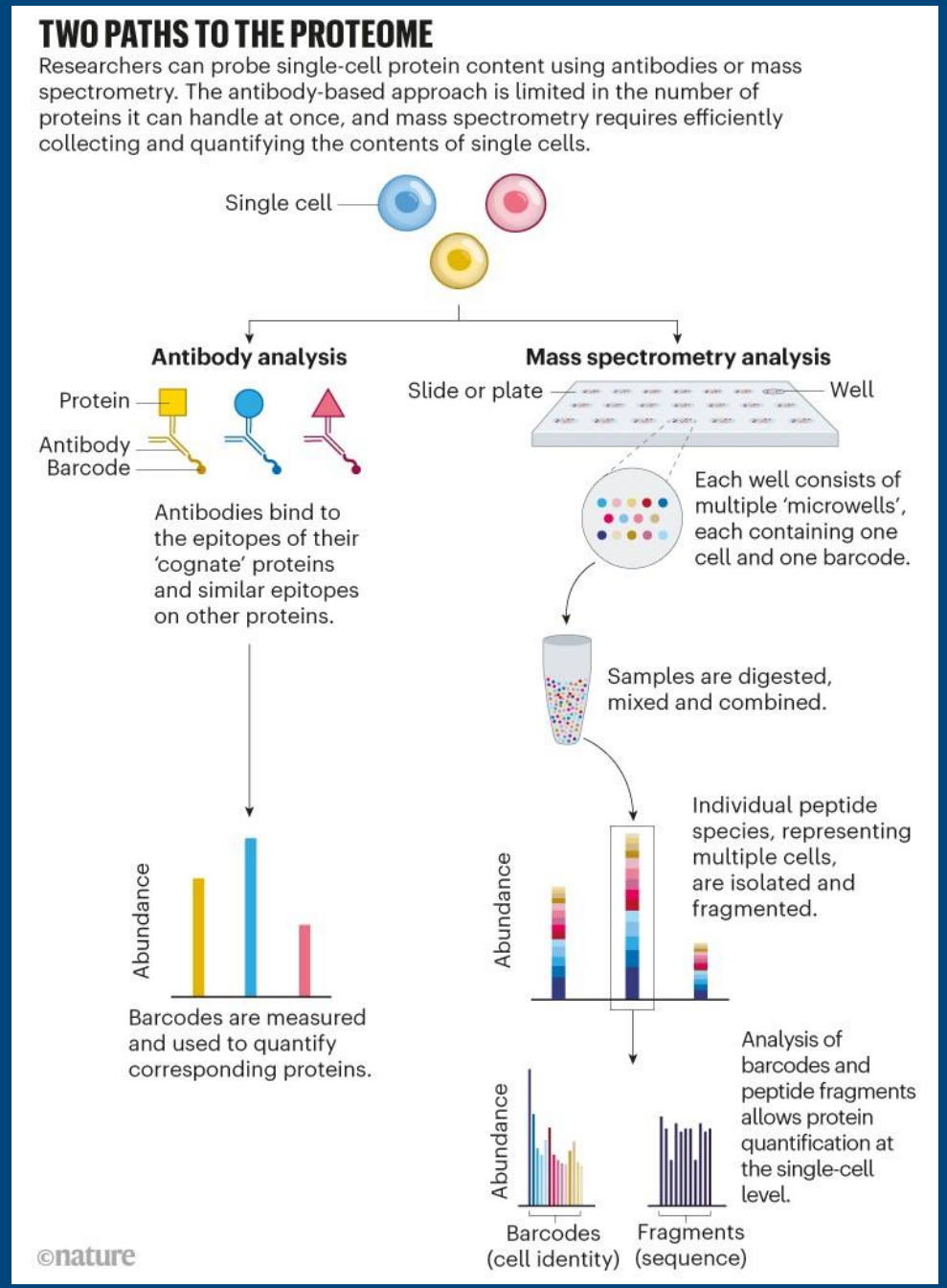
Science,
DEC 2021

An ultrathin rechargeable zinc ion fiber battery integrates into textiles, allowing for personalized health monitoring. Cost-effective, eco-friendly zinc ion batteries appear a frontrunner for powering wearable electronics, but poor mechanical properties and low ion transport of current gel electrolytes limit the use of zinc ion batteries in wearable devices. The battery designed by Xiao *et al*. uses graphene oxide hydrogel electrolytes to overcome these issues. The approach provides a scalable, stable power solution for continuous heart rate, body temperature, humidity, and altitude monitoring.



Single-cell proteomics takes centre stage

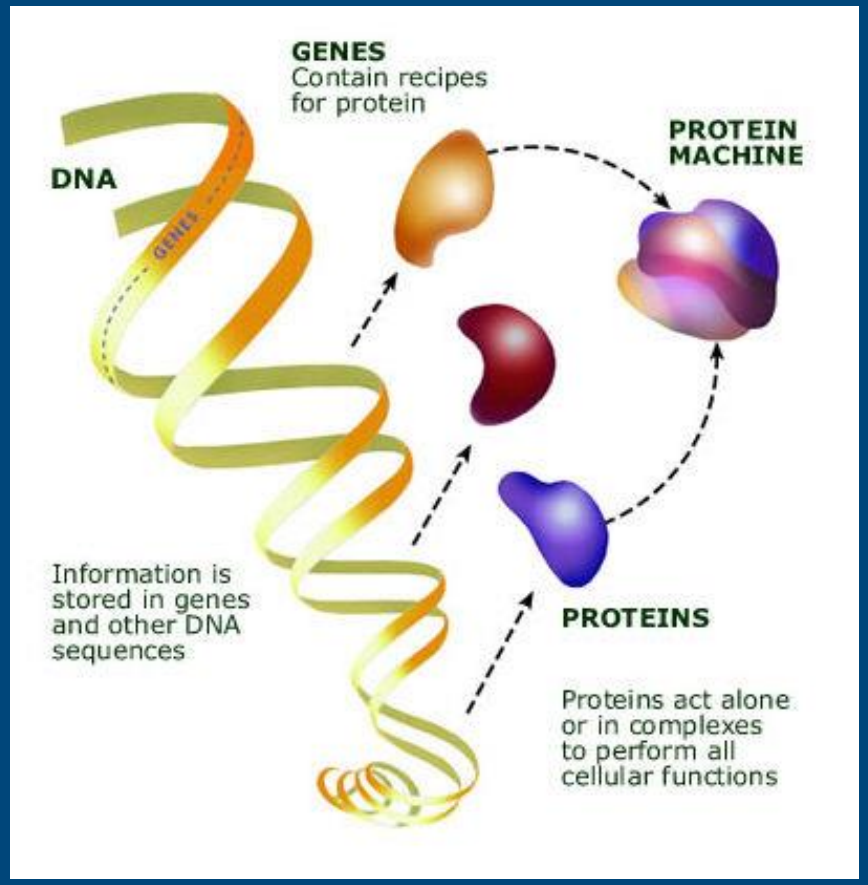
- Deducing the full protein complement of individual cells has long played second fiddle to transcriptomics. That's about to change.
- According to one study[2], the median mammalian protein is present at 18,000 copies per cell.

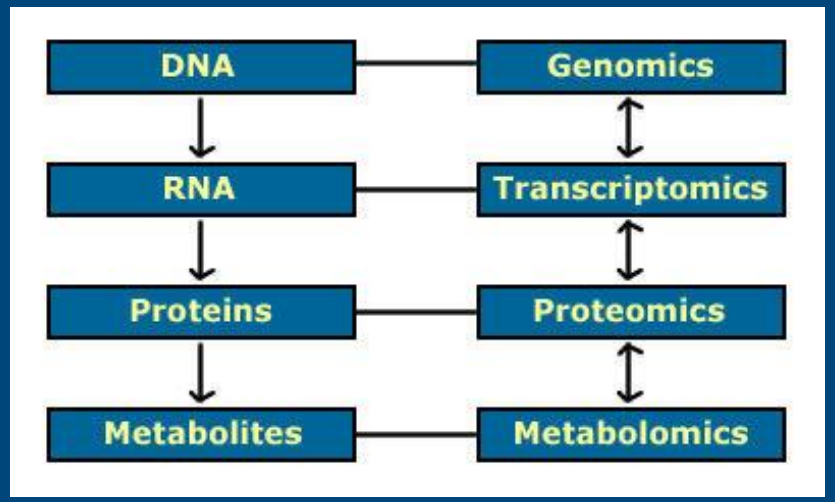


https://www.nature.com/articles/d41586-021-02530-6

Gen, eiwit
Genome, proteome => 'omics

Epigenomics



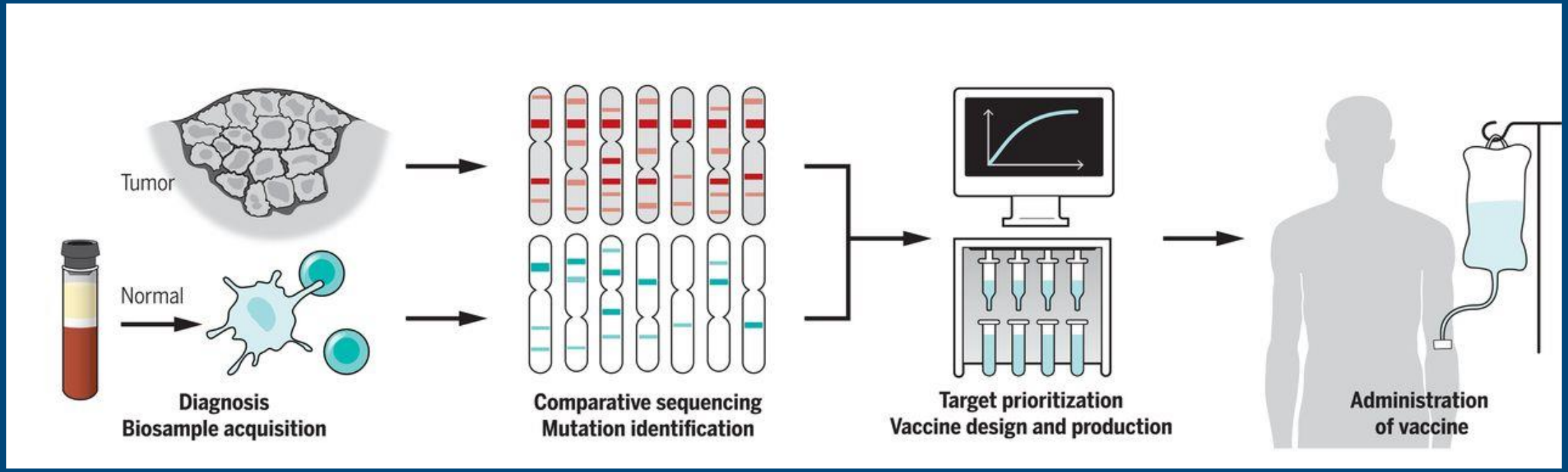


Microbiomics

=> personalized medicine

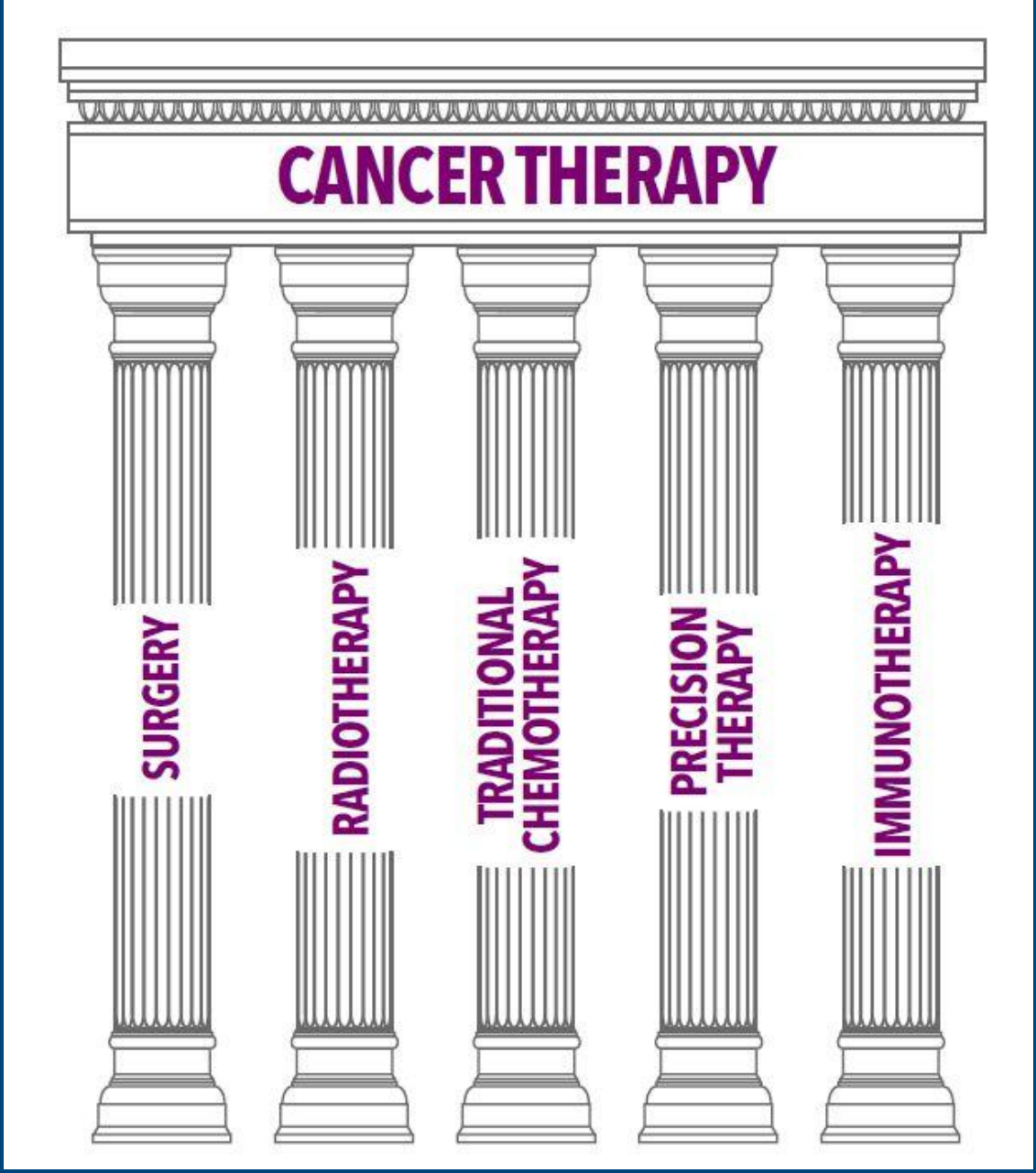
=> Betere therapie met minder bijwerkingen

Immunotherapy: It's personal



- https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_immunotherapy
- https://science.sciencemag.org/content/359/6382/1355

Immunotherapy: A New way of treating cancer



Surgery: wegsnijden

Radio: bestraling

Chemo: doden (alle) snel delende cellen

Precision: doden specifieke cellen (antilichamen)

Immuno: T/B en NK cellen opleiden/aanpassen tot tumor bestrijders of verminderen suppressie
=> Personalised medicine

Individuele Geneeskunde:
Milasen

Scientists Designed a Drug for Just One Patient.
Her Name Is Mila.
An achievement in ultra-personalized medicine also raises questions about fairness and regulation.

Julia Vitarello with her daughter, Mila, 8, who has a rare neurological disorder. Scientists were able to create a drug to treat only the form of the illness she has.

=> Personalized Medicine

Big data

https://www.ted.com/talks/kenneth_cukier_big_data_is_better_data?language=nl

- Wetenschap ('omics)
- Gezondheidszorg
- Health (sport)
- Internet / apps
- Zelfrijdende auto

- Internet of things

- Facebook
- Google

=> Kunstmatige intelligentie (Artificial Intelligence)

Digitalisering van leven

- Leven is vooral informatietechnologie (DNA / bits) => uitwisselbaar!

- Technologie voor aanpassing/nabootsing op basis van informatietechnologie

=> Genomics, life logging ed

- Leven is ook elektrisch, net als menselijke technologie

=> nog makkelijkere synthese.

=> personalized medicine

Celbio: DNA is een taal, met 4 letters:

NL taal: 26 letters, variabele code voor een woord

Computertaal: 2 letters, code van 8 voor een byte

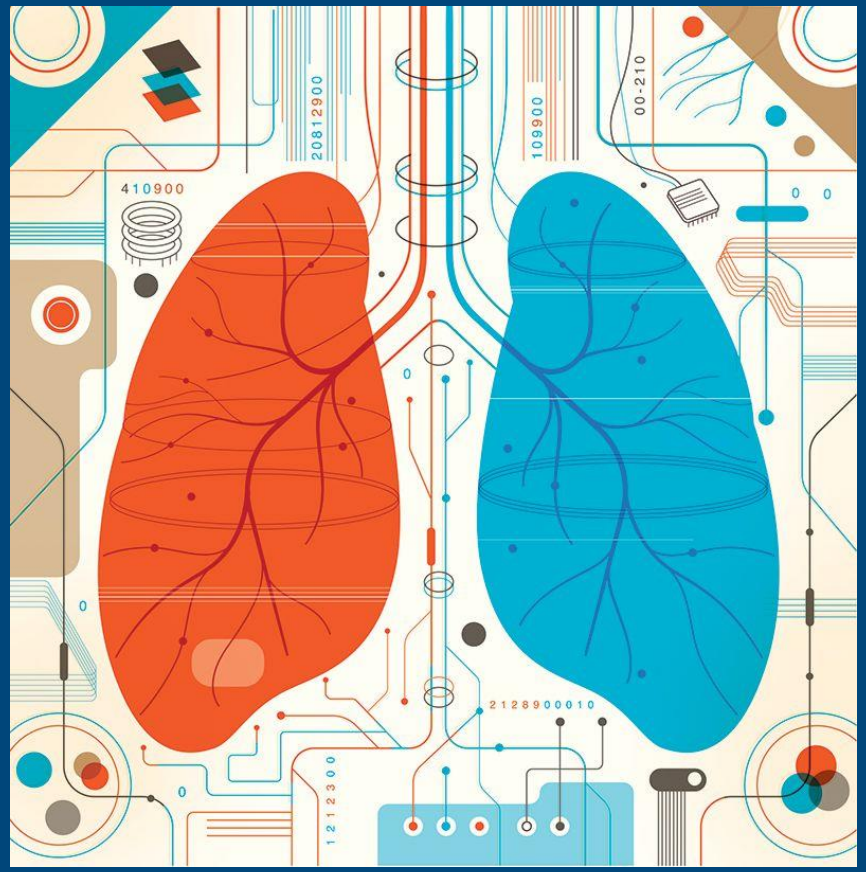
DNA: 4 letters, code van 3 voor een aminozuur

Eiwit: 21 letters, variabele code voor een eiwit

Elke taal codeert informatie, en is principe hetzelfde (alleen vertalen)
=> informatietechnologie is ook hier toepasbaar!
=> cursus biotech.

How Artificial Intelligence Will Change Medicine

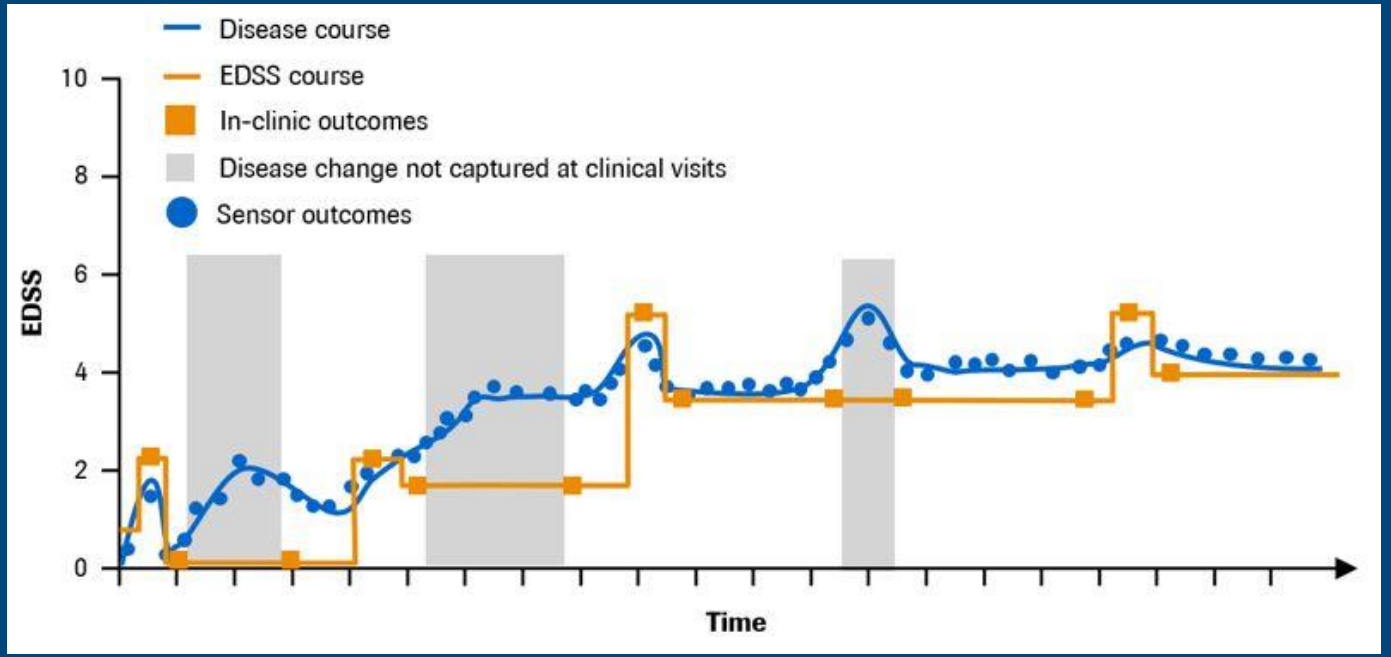
The biomedical world is awash in data. We have terabytes of genomic information from mouse to human, troves of health metrics from clinical trials, and reams of so-called real-world data from insurance companies and pharmacies. Using powerful computers, scientists have scrutinized this bounty with some fine results, but it has become clear that we can learn much more with an assist from artificial intelligence. Over the next decade deep-learning neural networks will likely transform how we look for patterns in data and how research is conducted and applied to human health.



https://www.nature.com/articles/d41586-019-03845-1

AI and digital health

The disease course of multiple sclerosis (MS) is insidious and unpredictable. infrequency of clinic visits means that many changes are missed. Digital sensor outcomes, such as smartphone-based applications, allow continuous real-time monitoring of MS to capture all of these changes,



https://www.nature.com/collections/gdeaidfdag
https://www.nature.com/articles/d42473-019-00412-0

Door deze kunstmatige alvleesklier is Annekes leven een stuk aangenamer

NOS, 050324

- Anneke heeft diabetes, maar sinds ze gebruikmaakt van een kunstmatige alvleesklier voelt ze zich stukken beter. Ze heeft meer energie en rust: "Alsof je af en toe vakantie hebt van chronisch ziek zijn.“

=> verbeterde interface

=> minder zelf doen, betere kwaliteit behandeling

- https://nos.nl/video/2511531-door-deze-kunstmatige-alvleesklier-is-annekes-leven-een-stuk-aangenamer

AI on your phone

- Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks
- It is projected that 6.3 billion smartphone subscriptions will exist by the year 2021 and can therefore potentially provide low-cost universal access to vital diagnostic care.
- http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature21056.html

Gratis grootschalig onderzoek

- Covid
- Ozempic

=> En geen ethische bezwaren

Vervolgcursus Biotechnologie.

DNA/RNA-technologie

Stamcellen en Tissue-Engineering

Proefdieren en Imaging

Cybernetica (*Integratie biologie en technologie)*

Synthetic biology en Wat is leven?

Genomics, proteomics en individuele gezondheidszorg

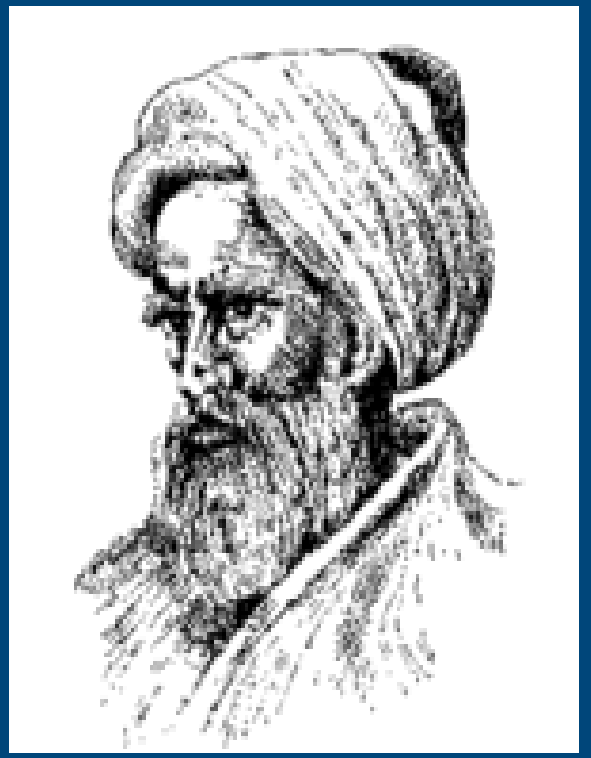
Lezen wetenschappelijke literatuur, hoe werkt wetenschap?

Excursie 4 April? => kan dan zelf niet ivm verplichtingen ZonMW (Long Covid onderzoek)

Wetenschappelijke methode
Is zeer succesvol

"Trust the facts, wherever they lead"

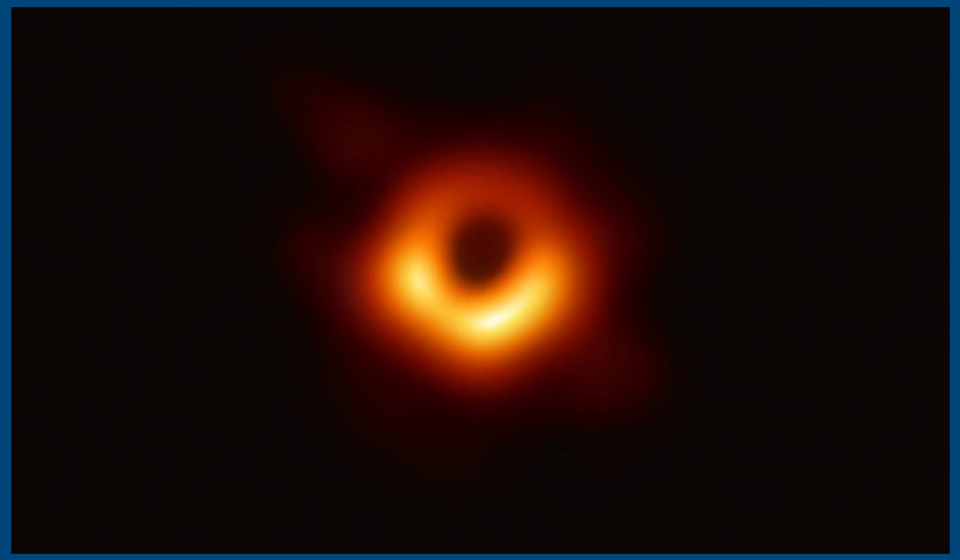
Ibn al-Haytham (Alhazen), 965–1039 Iraq.
A polymath, considered to be the father of modern scientific methodology, due to his emphasis on experimental data and reproducibility of its results.



Vertrouw de feiten, niet de mens (is tegennatuurlijk!).
Nature, Science => wetenschappelijke literatuur ipv iets op facebook
Peer review ! => geen mening maar feiten/consensus
Naar een resultaat toe werken = selectief shoppen => fake news!

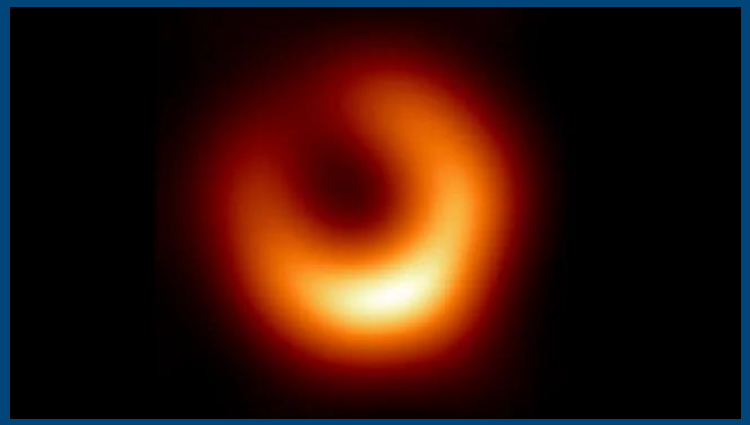
Black hole, pictured for first time

- Werk van jaren
- Multidisciplinair team
- Hele wereld (letterlijk en figuurlijk)
- Wetenschappelijke ontwikkelingen komen altijd voort uit langdurige processen en bouwt voort op reeds opgedane kennis (telescoop, optica, vuur, taal)



⇒ Quantum gravity

⇒ 2e meting (jaren later)



https://www.space.com/event-horizon-telescope-black-hole-movie-funded.html
https://youtu.be/uyMtsyzXWd4

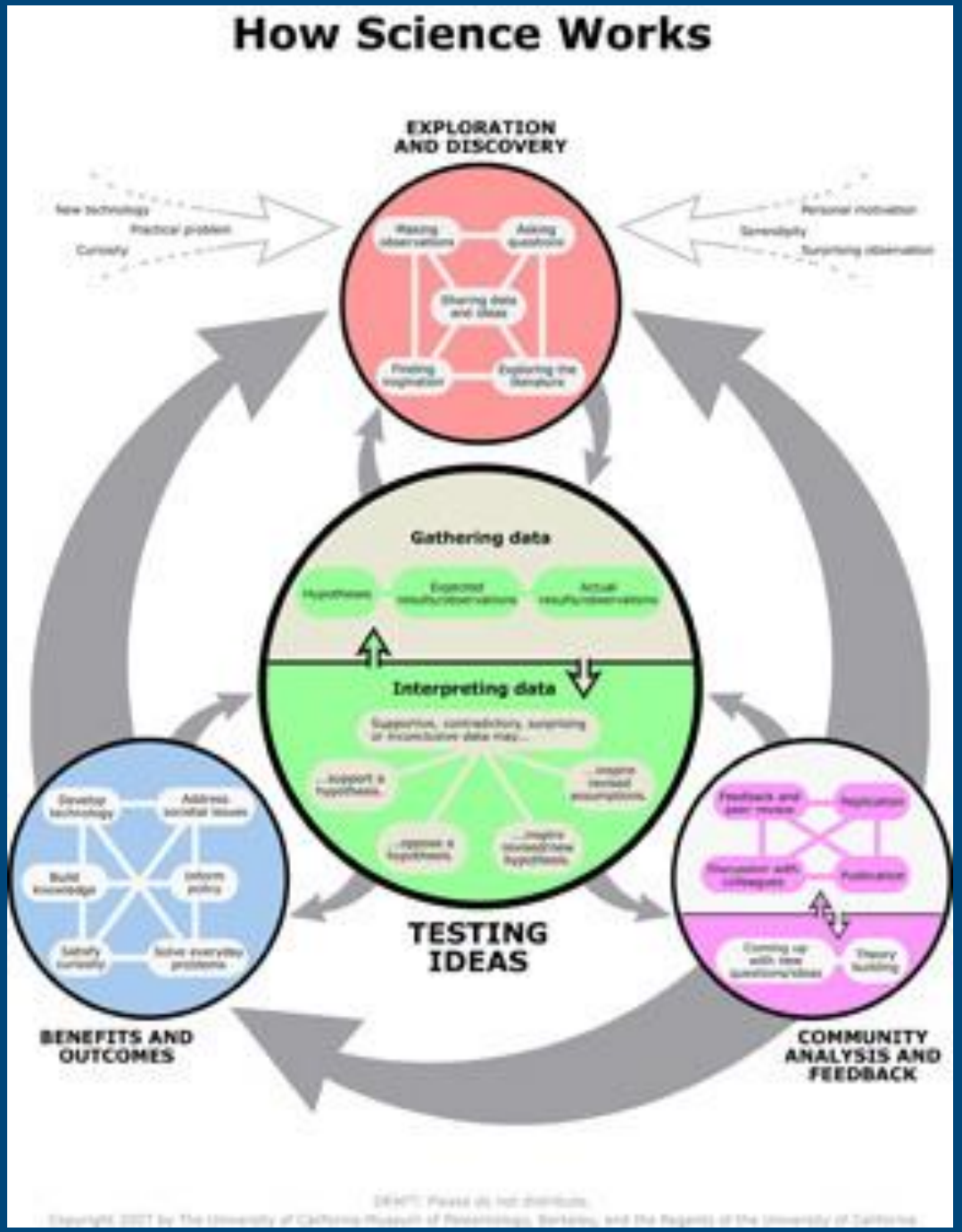
Consortium
=> wetenschap is teamwerk

Nature Special 25 February 2022

SCGE

Genome editing has great potential to change how we model, understand, and treat diseases. The Somatic Cell Genome Editing Consortium brings together investigators from 33 institutions to accelerate the development of editing tools, animal models, delivery approaches and therapeutic applications of genome editing. A special focus are methods for the comparative assessment of different approaches before entering clinical development.

- https://www.nature.com/collections/ajadgefeih



https://www.youtube.com/watch?v=Jj9iNphbY88

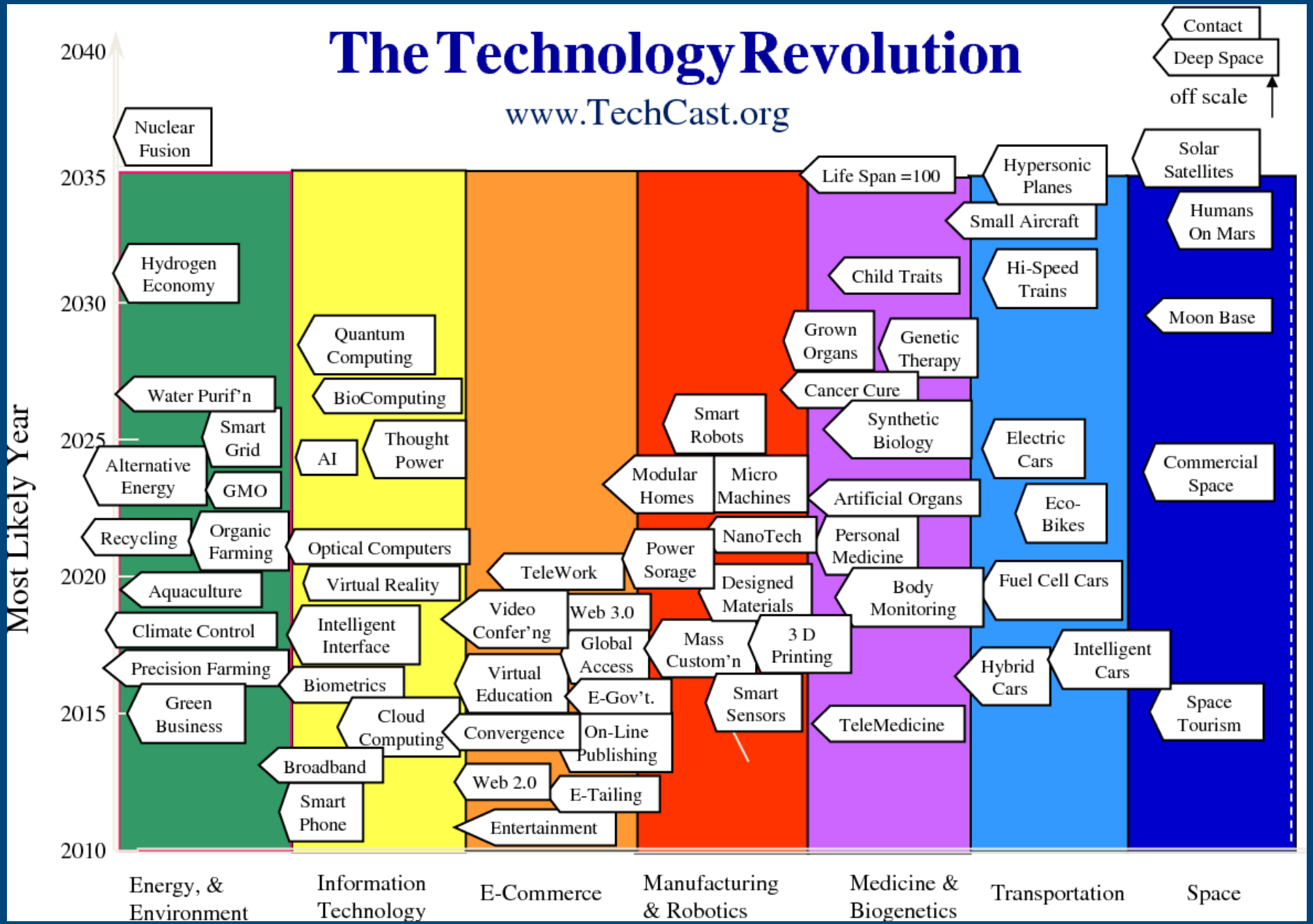
Biotechnologie

- Wij zijn een technologische soort
- Wetenschap is een methode om techniek te ontwikkelen

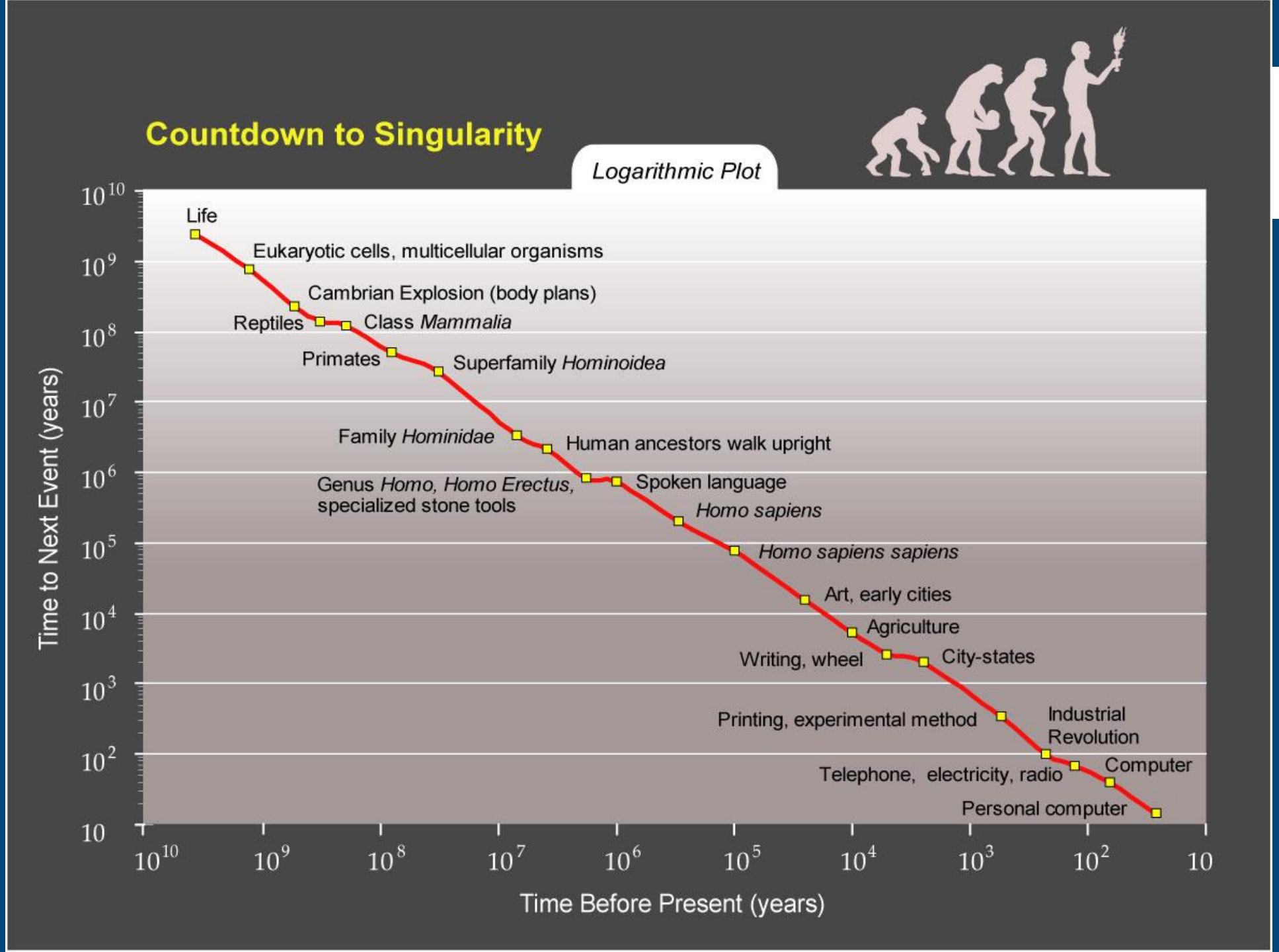
- NB Vaak maatschappelijke problemen waar de wetenschap voor gevraagd wordt om die op te lossen: overbevolking, milieuvervuiling, obesitas, corona
- NB Technische ontwikkelingen geven problemen die opgelost moeten worden door de maatschappij: atoombom, verbrandingsmotor,..

$\Rightarrow$ Beter nadenken over wat we wel en wat we niet (verder) moeten ontwikkelen in de toekomst:

Wel	niet
	Genmais
Waterstoftechnologie	
Vaccins	
	Lamborghini



https://www.semanticscholar.org/paper/Forecasting-the-Technology-Revolution


Countdown to Singularity
Logarithmic Plot
Time to Next Event (years)
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
10^{3}
10^{2}
10
Life
Eukaryotic cells, multicellular organisms
Cambrian Explosion (body plans)
Reptiles
Class *Mammalia*
Primates
Superfamily *Hominoidea*
Family *Hominidae*
Human ancestors walk upright
Genus *Homo, Homo Erectus,*
specialized stone tools
Spoken language
Homo sapiens
Homo sapiens sapiens
Art, early cities
Agriculture
Writing, wheel
City-states
Printing, experimental method
Industrial
Revolution
Telephone, electricity, radio
Computer
Personal computer
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
10^{3}
10^{2}
10
Time Before Present (years)

We zijn helemaal niet beschaafd

Nog steeds veel meer mensen werkzaam in de oorlogsindustrie dan in de wetenschap.

NB Wetenschap komt voort uit oorlogsindustrie, en bedrijven (farmacie).

⇒Moet functioneel zijn, en iets opleveren

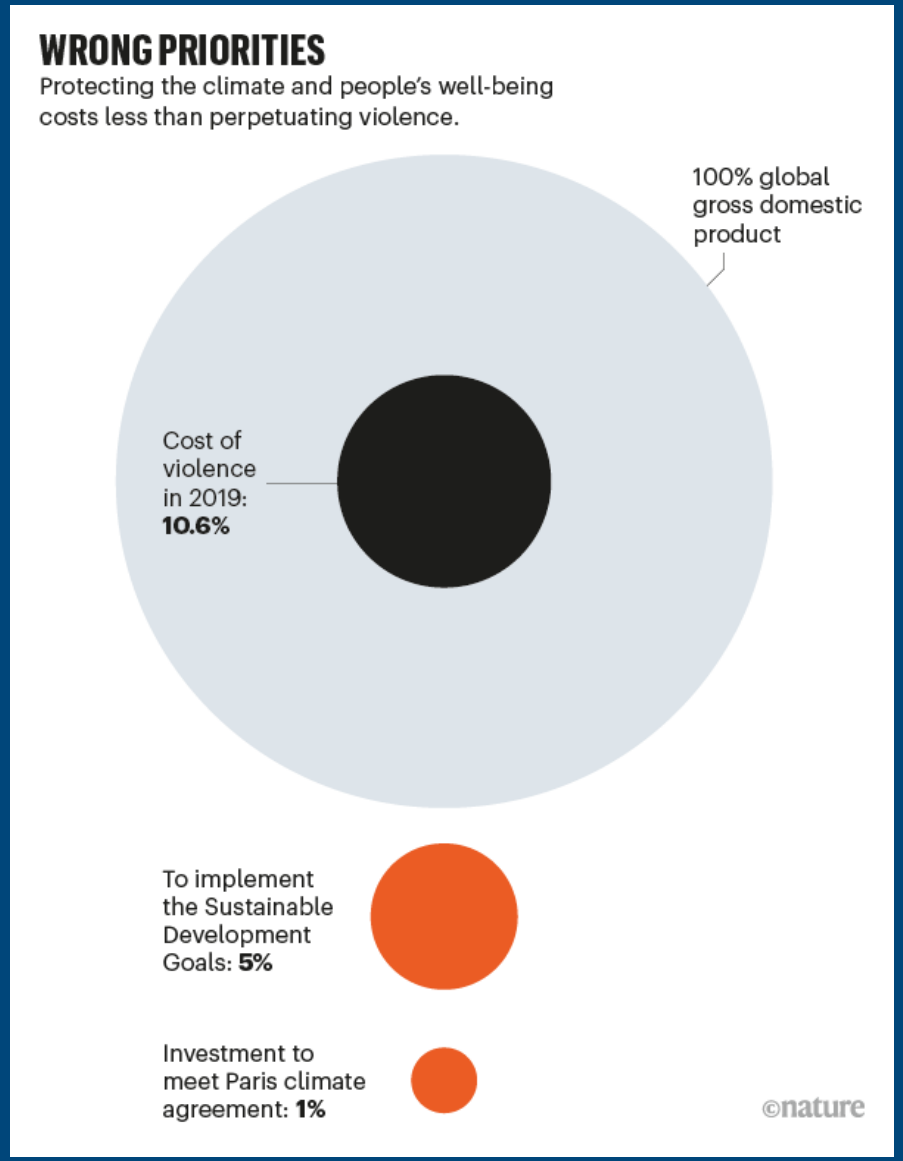
=> Niet waardevrij

Maar mooiste uitvindingen komen juist van vrij onderzoek (CRISPR)

En maatschappelijk belang is niet altijd te vatten in geld

=> Afhankelijk van maatschappelijk speelveld

=> Frustratie van de wetenschapper



https://www.nature.com/articles/d41586-020-02460-9

Verbeteren is een morele verplichting

- De Engelse bio-ethicus John Harris vindt dat het verbeteren van de mens met behulp van medicijnen of via genetische ingrepen mag. De mens is deel van de evolutie, dus zijn technische kennis ook. Met die technische kennis kan hij de mens snel verbeteren. Net als we preventie, vaccinatie, medicatie en educatie belangrijk vinden om de mens beter te laten functioneren, zo is het ook onze morele plicht om de mens te verbeteren waar dat kan, aldus Harris.

http://tegenlicht.vpro.nl/afleveringen/2008-2009/de-evolutie-revolutie.html

Maar..

- any attempts to forcibly tamper with human nature inevitably ends in catastrophe.
- The road to hell is paved with good intentions. Human nature inevitaby corrupts al potentially good development

Probleempunten in discussie over GM

- Kaas komt niet voor in de natuur, mensen met een bril ook niet. (we staan al lang buiten de evolutie)
- Veredeling is ook onnatuurlijk (elstar, hond)
- GM gebruikt ook “natuurlijke” systemen als virussen en DNA.
- Natuurlijk is altijd goed? => er is niets zo dodelijk als de natuur.
- GM systemen hebben extra risico’s, maar voordelen zijn immens (10 miljard mensen voeden) => onvermijdelijk?
- Vertroebeling door religieuze kijk; Ouderwets is beter, leven is heilig.
- Angst voor nieuwe technologie (gebrek aan kennis)

- partnerkeuze? => ons willen verbeteren is natuurlijk
- Biologie is technologie => via evolutie wordt de technologie aangepast (verbeteren?) Termen: Wetware (itt hardware/software)

Vervolgcursus Biotechnologie.

DNA/RNA-technologie

Stamcellen en Tissue-Engineering

Proefdieren en Imaging

Cybernetica (*Integratie biologie en technologie)*

Synthetic biology en Wat is leven?

Genomics, proteomics en individuele gezondheidszorg

Lezen wetenschappelijke literatuur, hoe werkt wetenschap?

Excursie 4 April? => kan dan zelf niet ivm verplichtingen ZonMW (Long Covid onderzoek)

Onderzoek en uitgeverij

Publicatie is voor onderzoek essentieel, anders geen verspreiding van feiten/ideeen. En geen geld (funding)

Betalen voor onderzoek
Betalen voor publicatie
Betalen om het te lezen

Maatschappij betaald 3x
Burger kan niet zomaar overal bij

⇒ Open source
⇒ PLOS http://www.plosone.org/#news
⇒ http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002300

Nature (van Elsevier) => ook gewoon geld verdienen

Wetenschappelijke informatie: Betrouwbaarheid

Paper (Article):	”Peer review”
Summary	door auteurs
Review	door andere wetenschapper
Opinion editorial (Op-ed)	door blad (journal)
Nieuws (krant)	door redacteur
Pop.wet. Bladen	redactie
Wikipedia	crowd (selectie)
Ziekenhuis	redactie
Bioplek	docenten
Facebook	elke halve zool

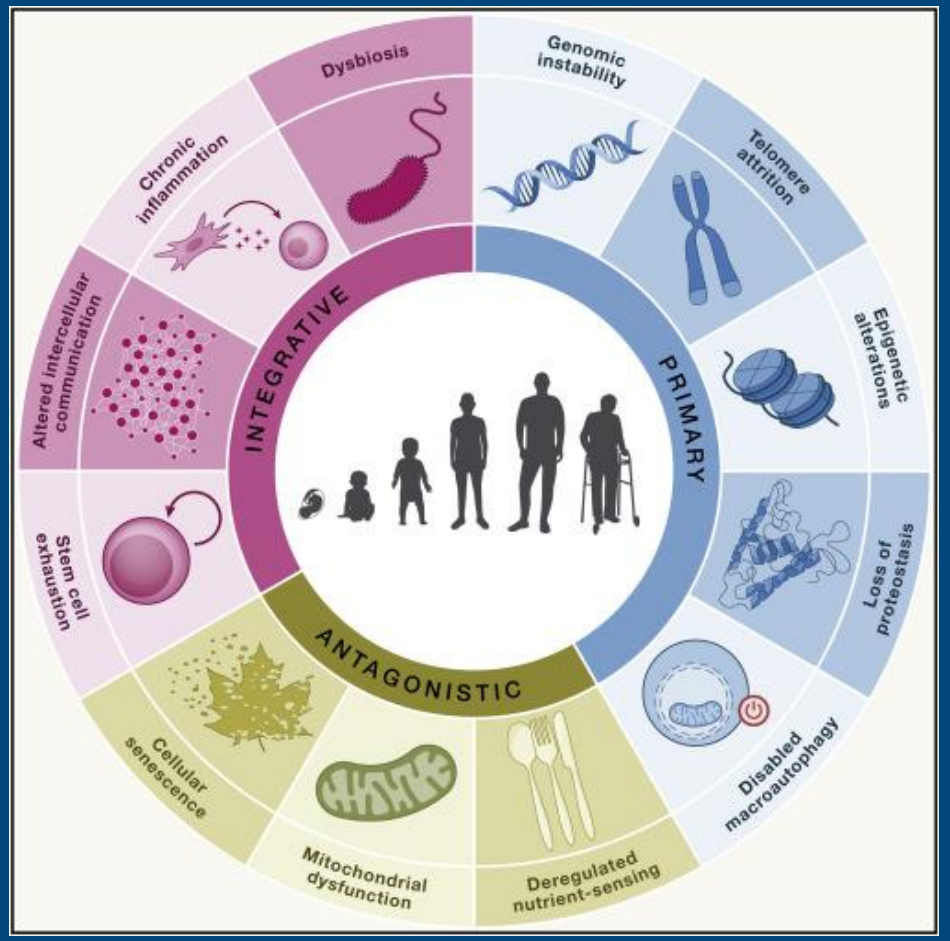
Betrouwbaarheid
(en moeilijkheidsgraad)

Wetenschap is de meest betrouwbare bron van informatie.
Maar, er moet wel vertrouwen zijn in het systeem.
=> integriteit

NB Wetenschappers maken ook fouten, en sommige facebook content is OK
Wat waar(devol) is, is subjectief

Review:
Hallmarks of aging

- Aging is driven by hallmarks fulfilling the following three premises: (1) their age-associated manifestation, (2) the acceleration of aging by experimentally accentuating them, and (3) the opportunity to decelerate, stop, or reverse aging by therapeutic interventions on them.
- We propose the following twelve hallmarks of aging: genomic instability, telomere attrition, epigenetic alterations, loss of proteostasis, disabled macroautophagy, deregulated nutrient-sensing, mitochondrial dysfunction, cellular senescence, stem cell exhaustion, altered intercellular communication, chronic inflammation, and dysbiosis.
- These hallmarks are interconnected among each other, as well as to the recently proposed hallmarks of health, which include organizational features of spatial compartmentalization, maintenance of homeostasis, and adequate responses to stress.
- https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)01377-0



Wetenschappelijke literatuur

- Pubmed

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

- Google scholar

https://scholar.google.nl/

- Wetenschappelijk woordenboek

https://en.oxforddictionaries.com/

- Science

http://science.sciencemag.org/

- Nature

http://www.nature.com/nature/index.html

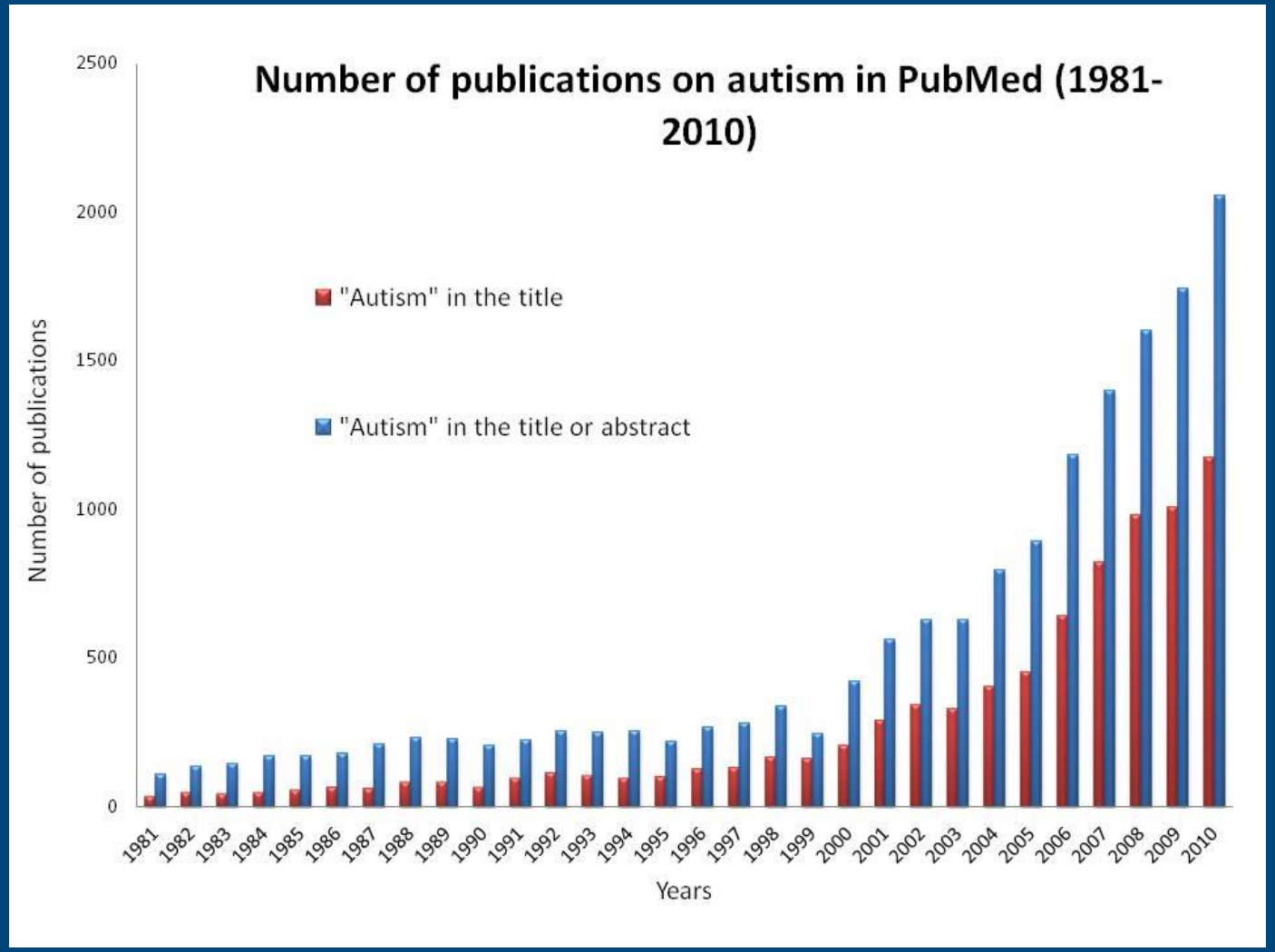
- Cell

http://www.cell.com/cell/current

Open access:

http://www.openaccessweek.org/profiles/blogs/the-top-20-countries-for-scientific-output

Literatuur
Inflatie



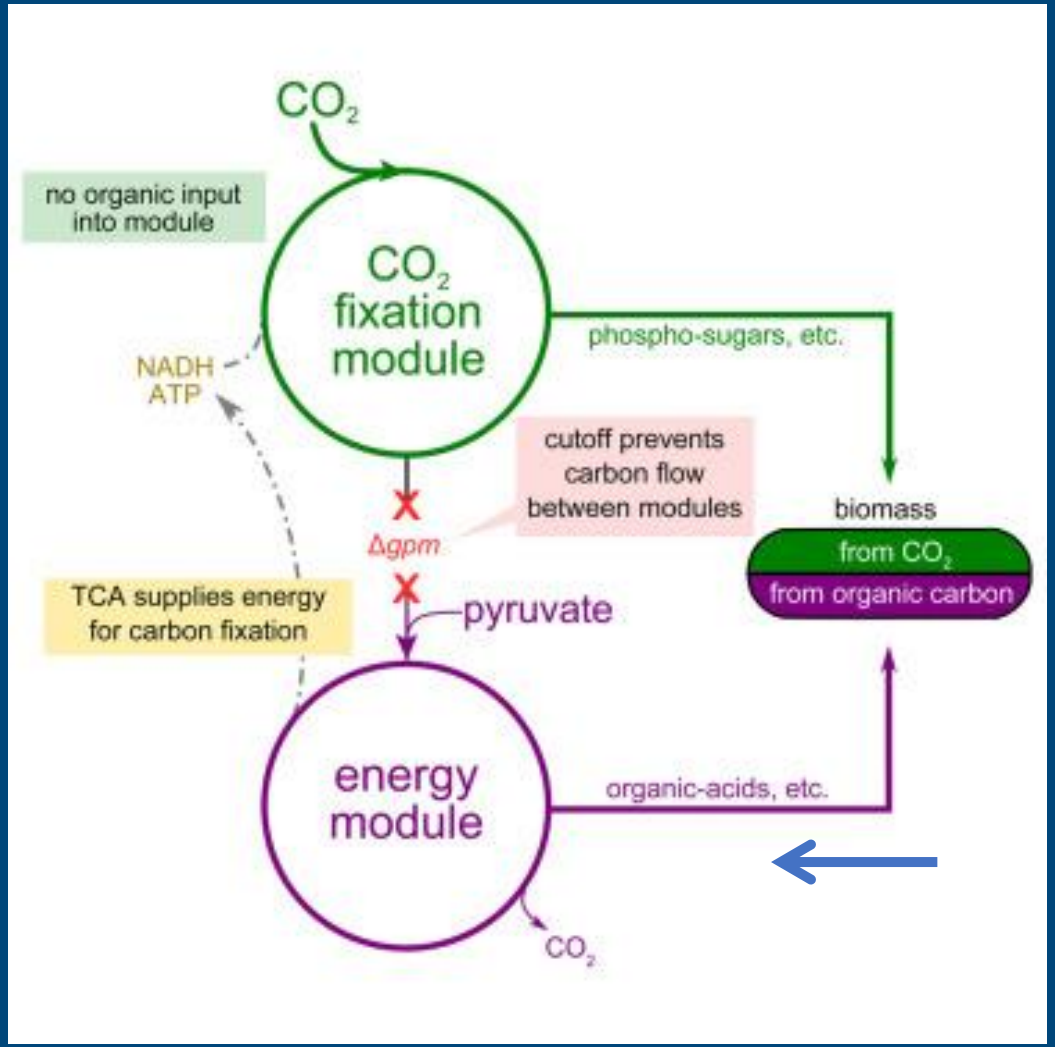
Geld voor vrijwel alle onderwerpen

wetenschappelijke literatuur

- **TITEL**
- **ABSTRACT / SUMMARY**
- **INTRODUCTION**
- **RESULTS / METHODS**
- **DISCUSSION**
- **REFERENCES**

Sugar Synthesis from CO_2 in *Escherichia coli*
https://www.nature.com/articles/d41586-019-03679-x
Nov. 2019 => Quick fix !?

Can a heterotrophic organism be evolved to synthesize biomass from CO_2 directly? Here, we demonstrate how a combination of rational metabolic rewiring, recombinant expression, and laboratory evolution has led to the biosynthesis of sugars and other major biomass constituents in *E. coli*.



Carbon-negative production of acetone and isopropanol by gas fermentation at industrial pilot scale

- Many industrial chemicals that are produced from fossil resources could be manufactured more sustainably through fermentation. Here we describe the development of a carbon-negative fermentation route to producing the industrially important chemicals acetone and isopropanol from abundant, low-cost waste gas feedstocks, such as industrial emissions and syngas.

https://www.nature.com/articles/s41587-021-01195-w.epdf

Vragen

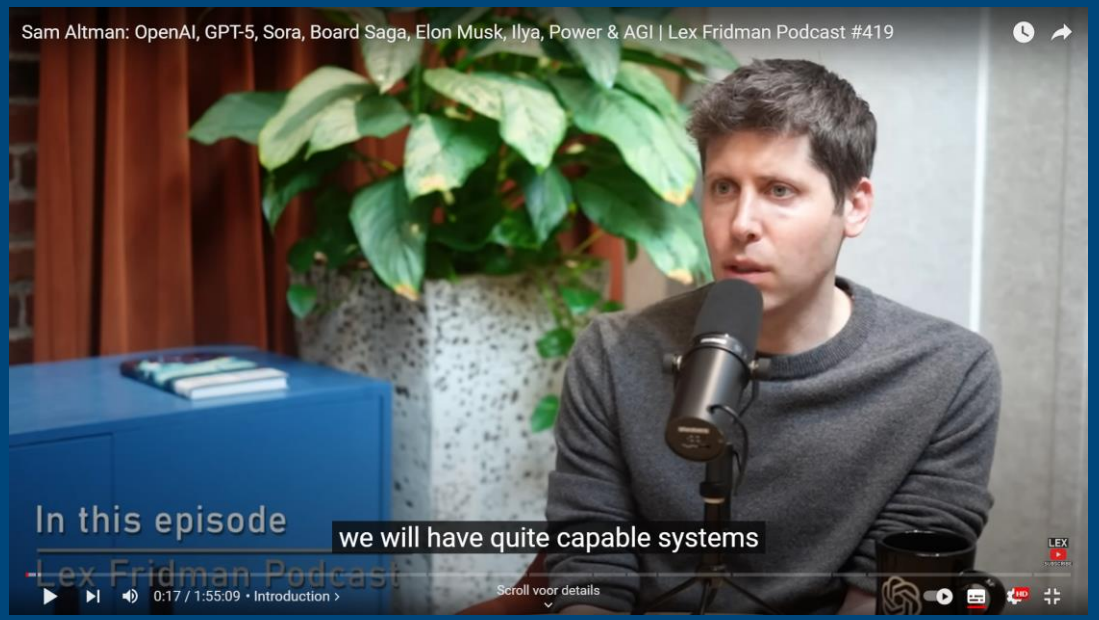
- Lex fridman
- Immunologie: autophagy, long covid, veroudering, Judo, Off-label

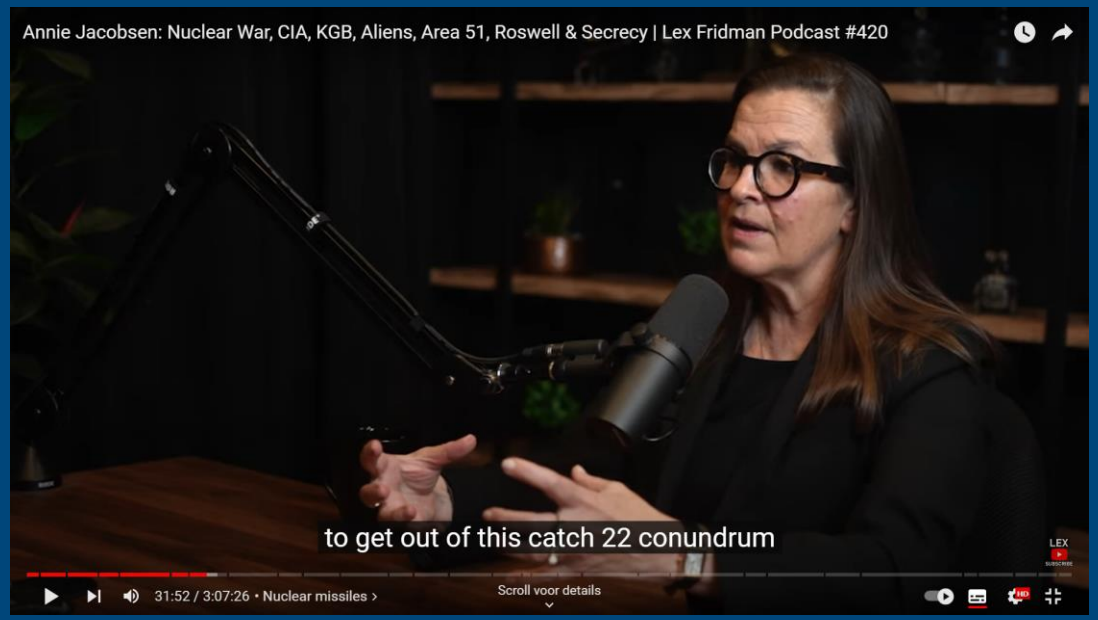
=> college 8

Lex fridman podcast

- https://youtu.be/jvqFAi7vkBc

https://youtu.be/GXgGR8KxFao





Volgende week.

DNA/RNA-technologie

Stamcellen en Tissue-Engineering

Proefdieren en Imaging

Cybernetica (*Integratie biologie en technologie)*

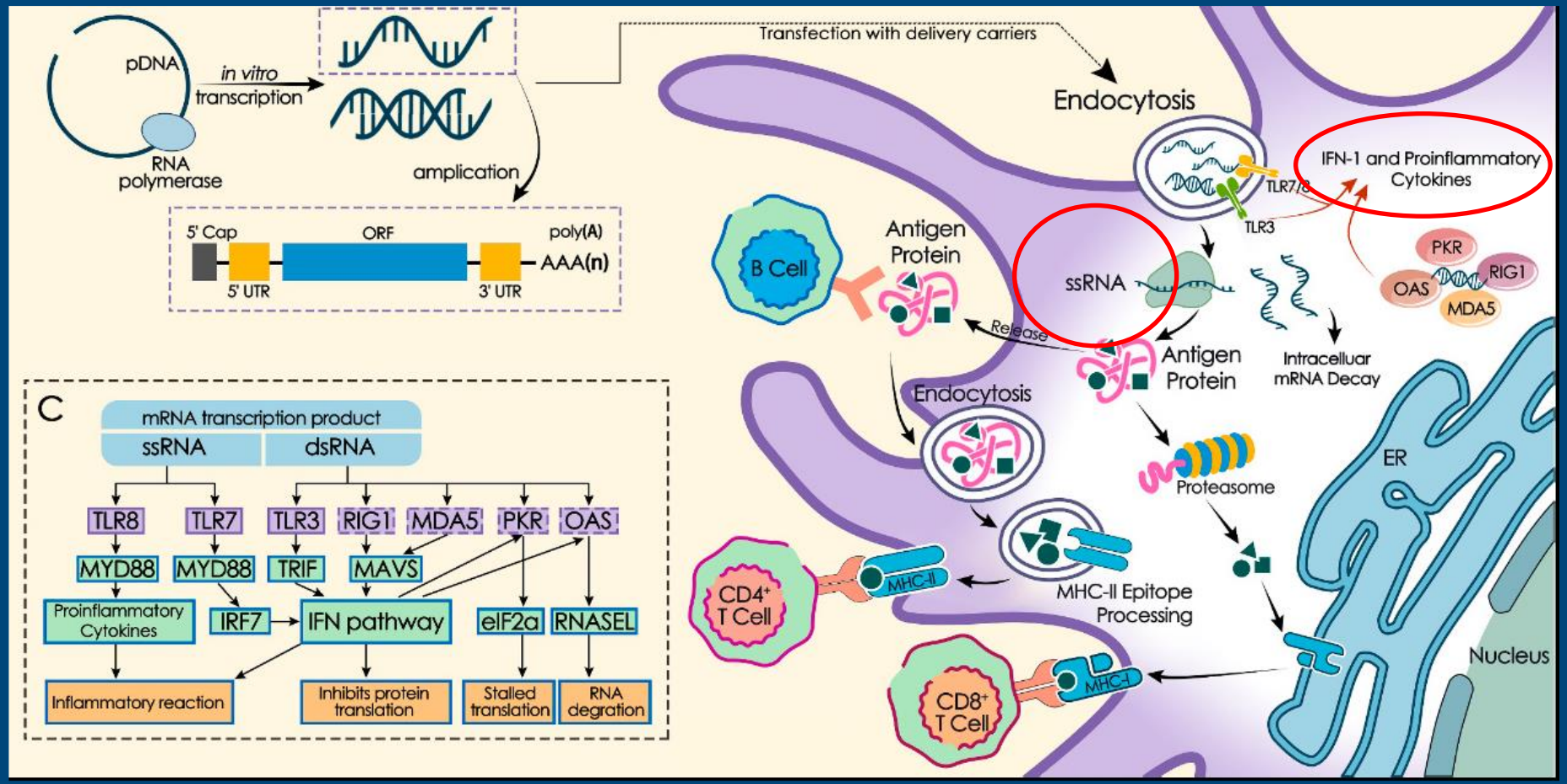
Synthetic biology en Wat is leven?

Genomics, proteomics en individuele gezondheidszorg

hoe werkt wetenschap?

Immunologie, Covid, autophagy en veroudering

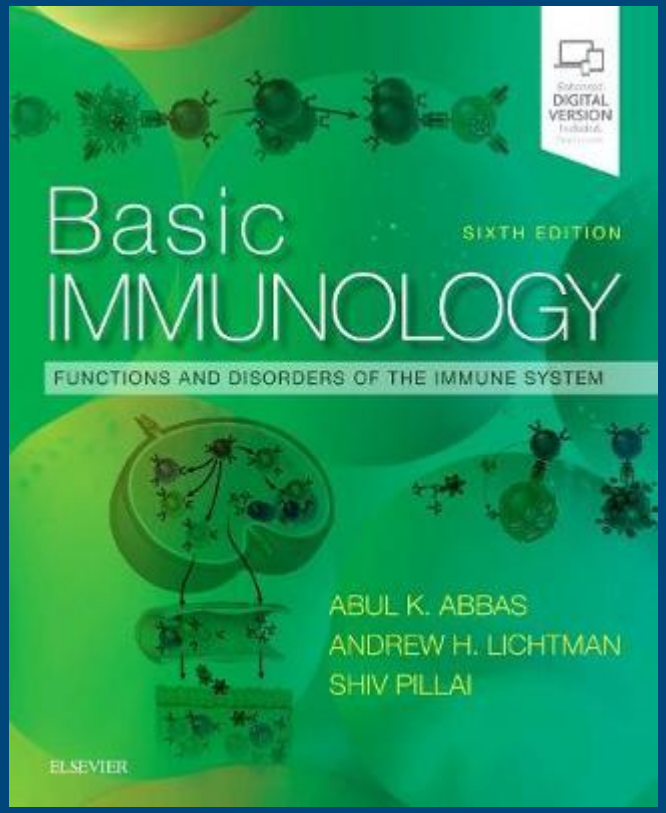
mRNA in Vaccin
Direct naar ribosoom, en meer



Het is wel complex

Immunologie

=>najaar 2024



Boek: Abbas, Basic Immunology.
Aanrader, maar niet noodzakelijk

1. **Onderdelen van het afweersysteem**
   Cellen, signaalstoffen

2. **Hoe leert het afweersysteem**
   Memory, Tolerantie

3. **Huidige kennis**
   (RNA-)vaccins, antilichamen

4. **Intracellulaire afweer**
   RNA detectie, CRISPR

5. **Afweer en veroudering**
   Symbiose, ethiek

https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

Intracellulaire afweer (tegen virussen)
De interferon respons

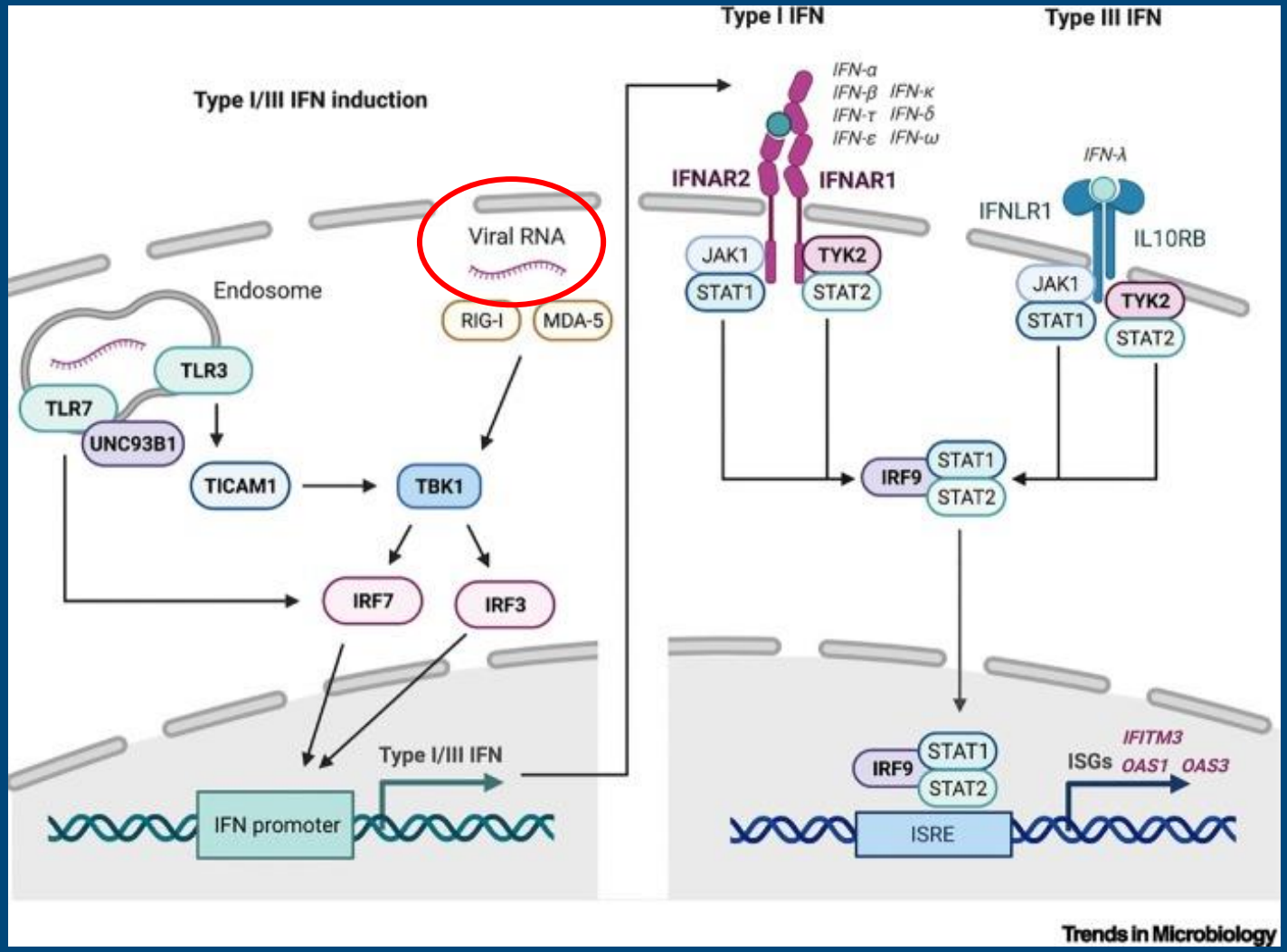
Simplified signaling cascades leading to transcription of type I/III interferon genes following infection with an RNA virus (*left panel*).

Simplified signaling cascades leading to transcription of interferon-stimulated genes (ISGs) following type I/III interferon stimulation (*right panel*).

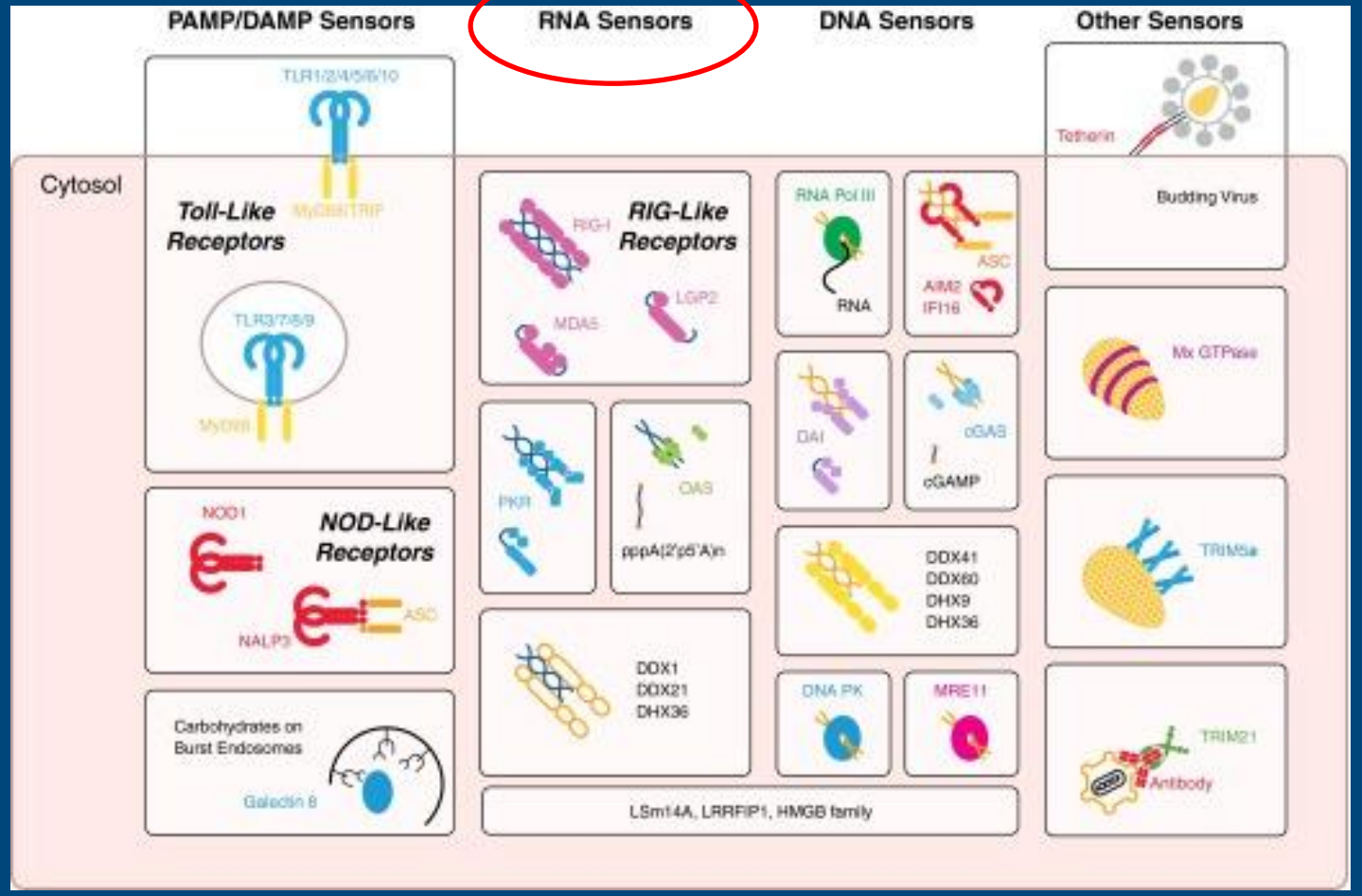
⇒Meer MHC

⇒Pro-inflammatoire cytokines

=> gevaar



Intracellulaire afweer: interferon => aspecifiek!

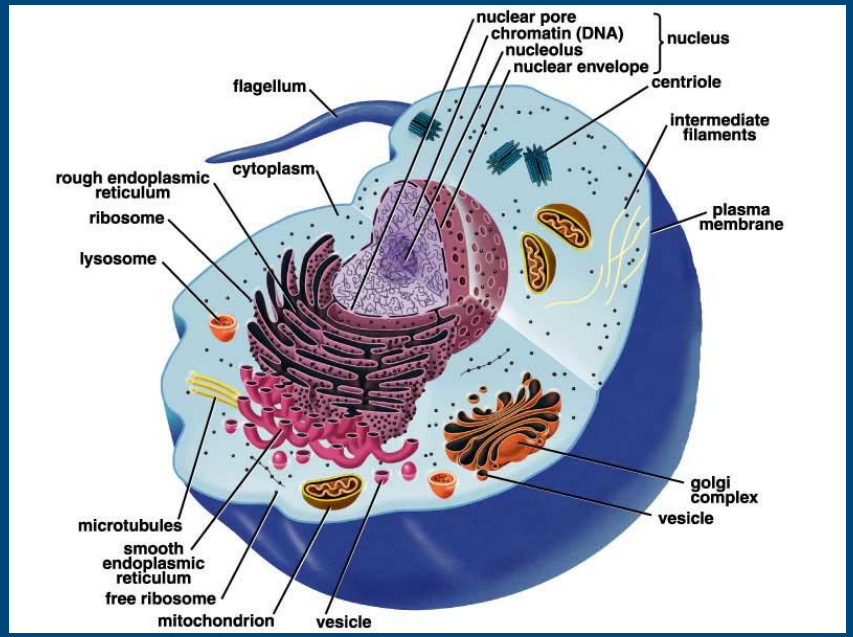


https://www.sciencemag.org/topic/crispr?r3f_986=http://science.sciencemag.org/content/327/5962/167.full

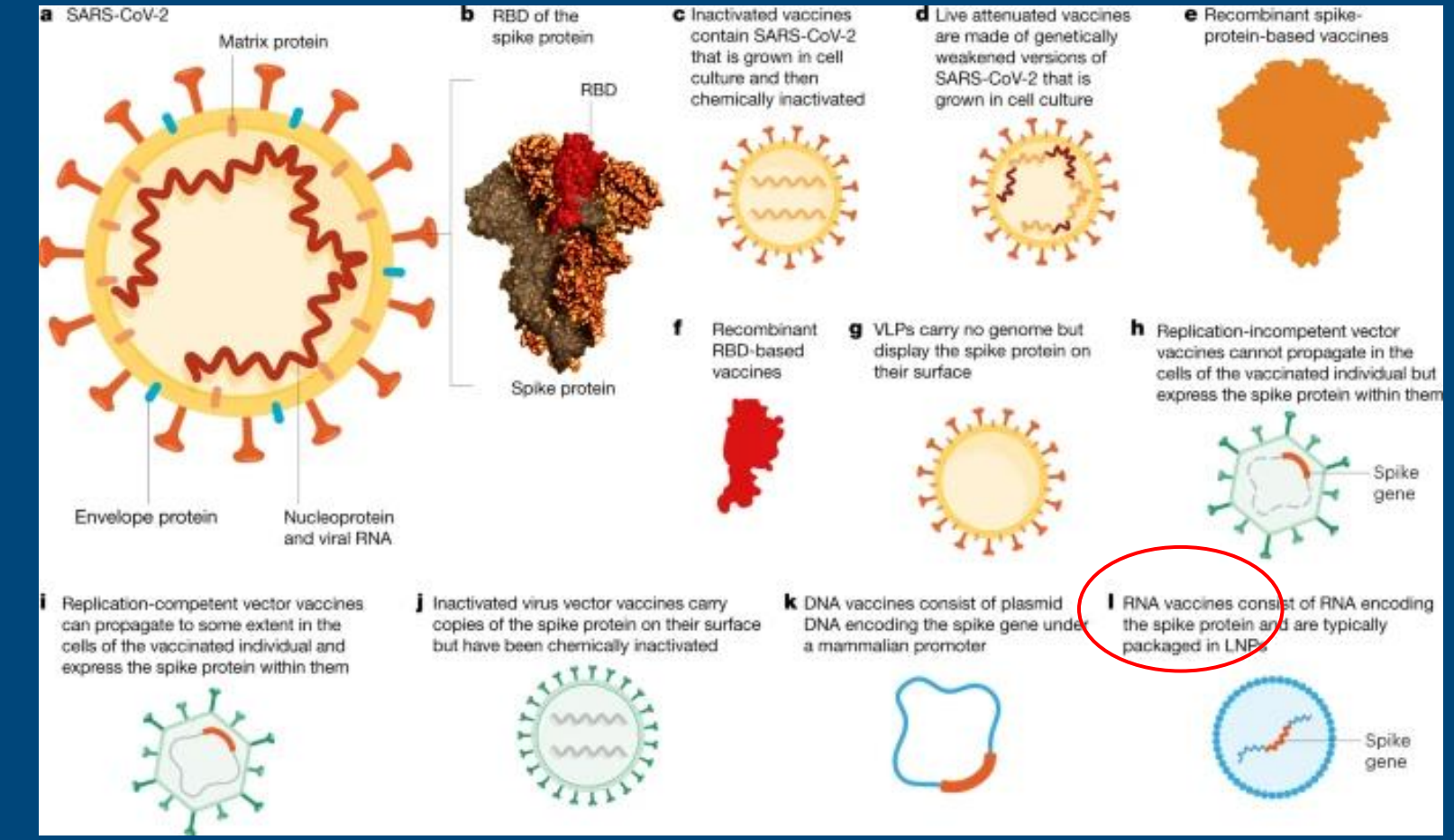
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192899/

Intracellular pathogen sensors are soluble, cytoplasmic proteins. TLR, NLR, and galectin-8 sensing of burst endosomes detect danger associated with infection.

RNA komt in het cytoplasma normaal niet voor => virus!



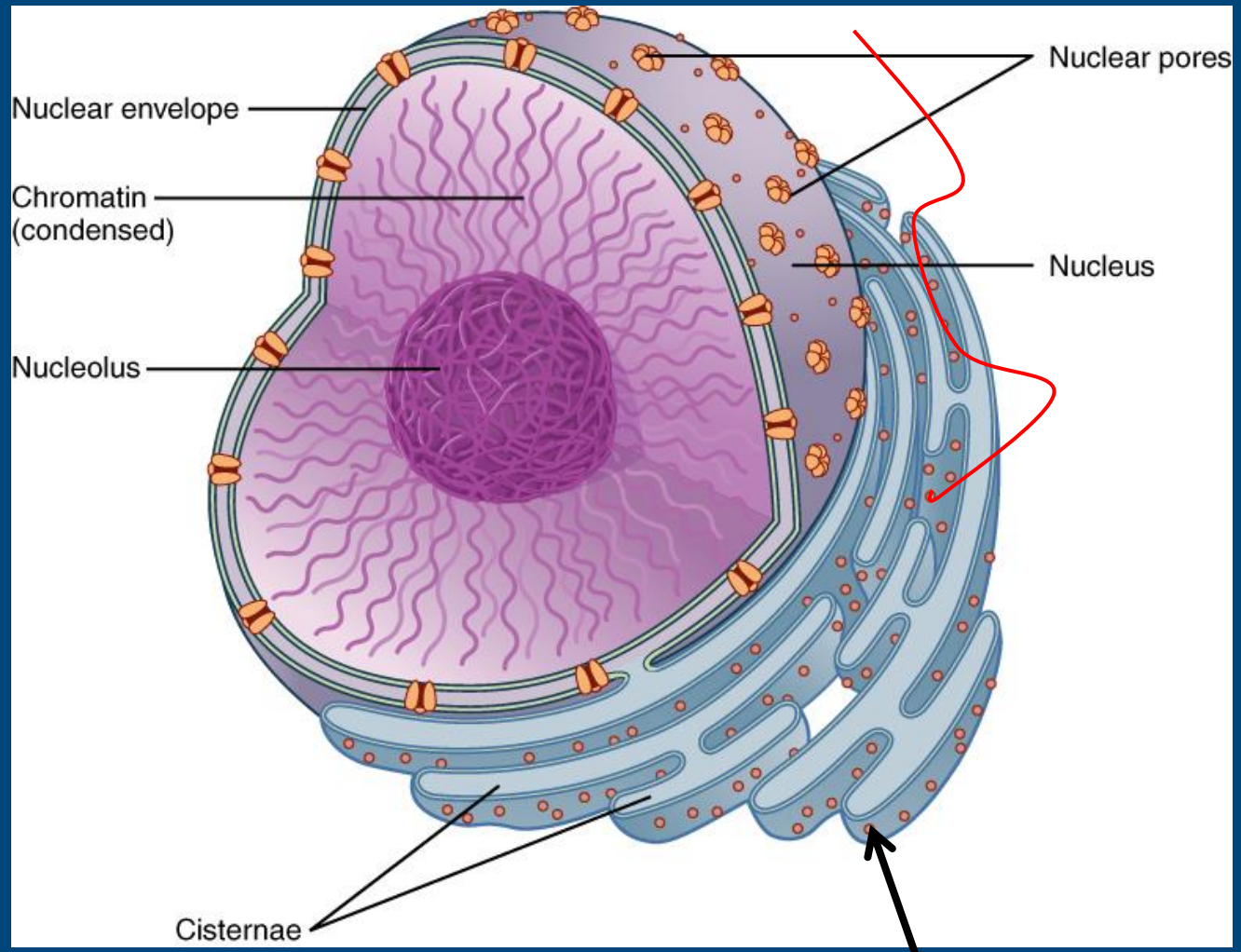
2021: SARS-CoV-2 vaccines



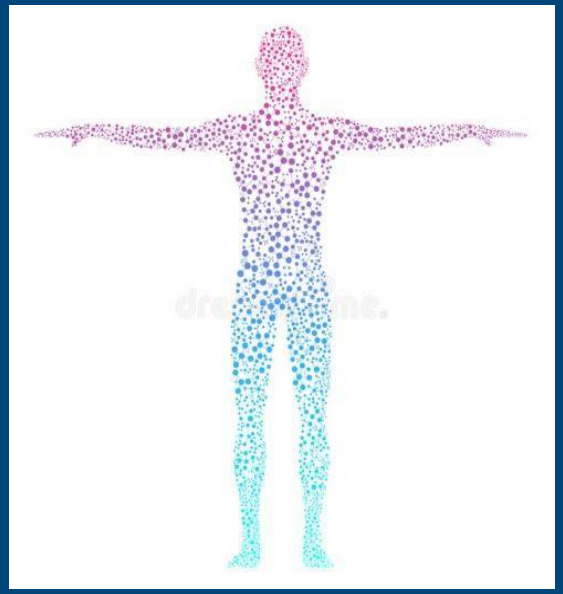
Zelfde techniek als virus zelf

https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3
https://www.nature.com/nature/volumes/586/issues/7830

mRNA, buiten de celkern

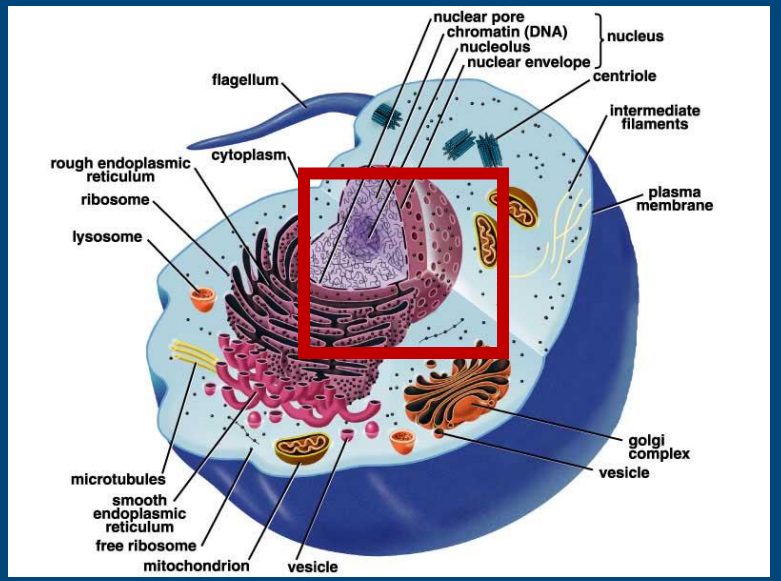


Ruw Endoplasmatisch Reticulum met ribosomen
(mRNA => eiwit)

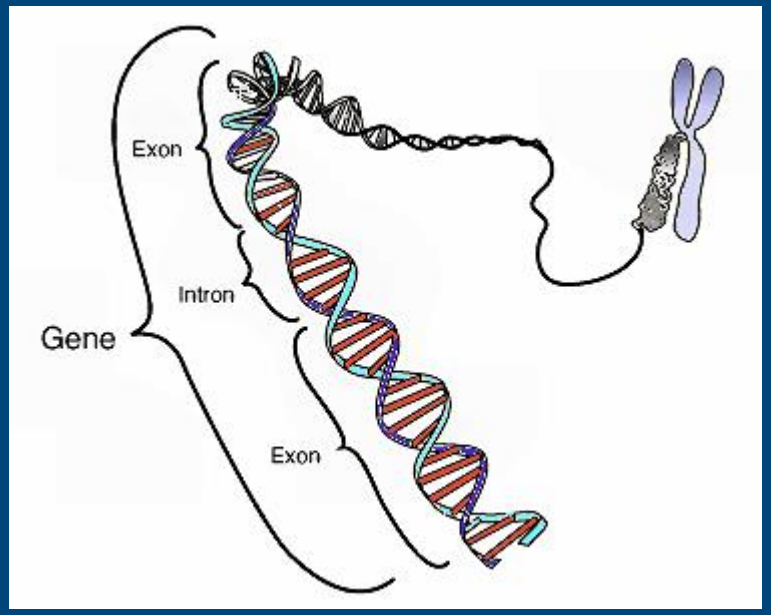


Leven bestaat uit cellen https://youtu.be/SEejivHRIbE

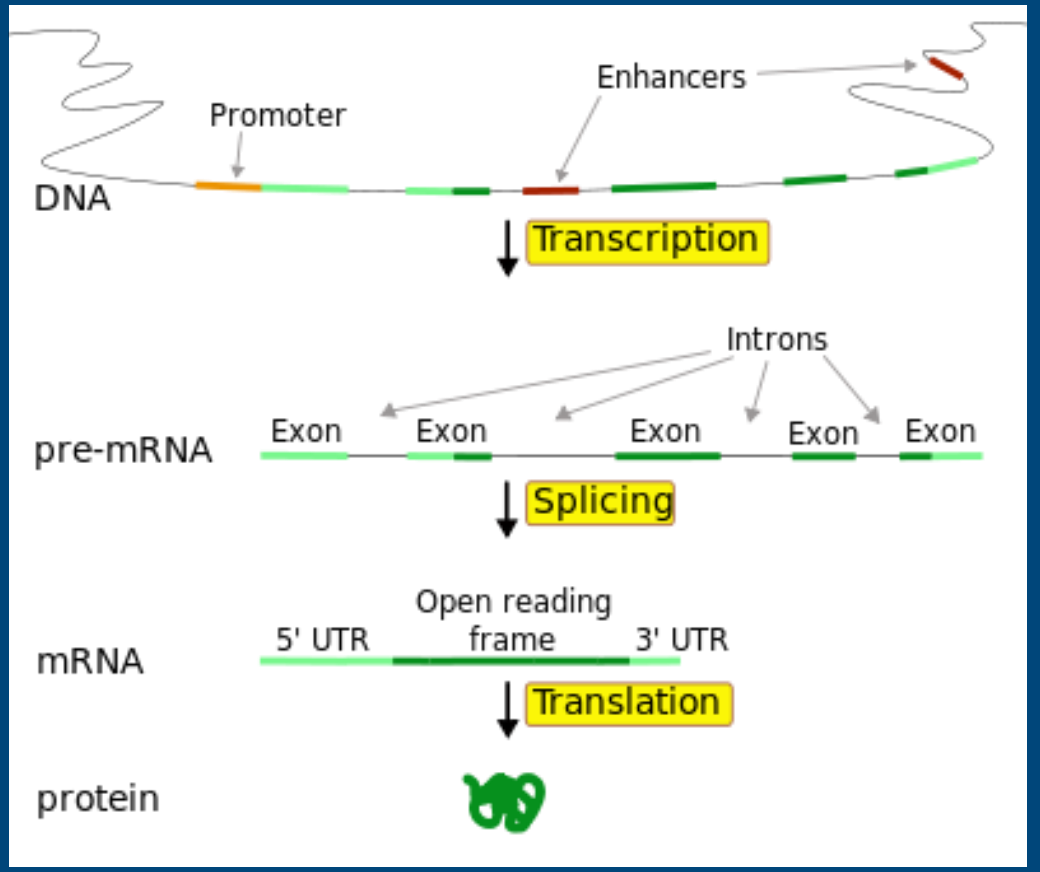
Een (eukaryote) cel met celkern



Celbio:
Gen => RNA => Eiwit



Een gen produceert 2-30 mRNAs/uur



Gen

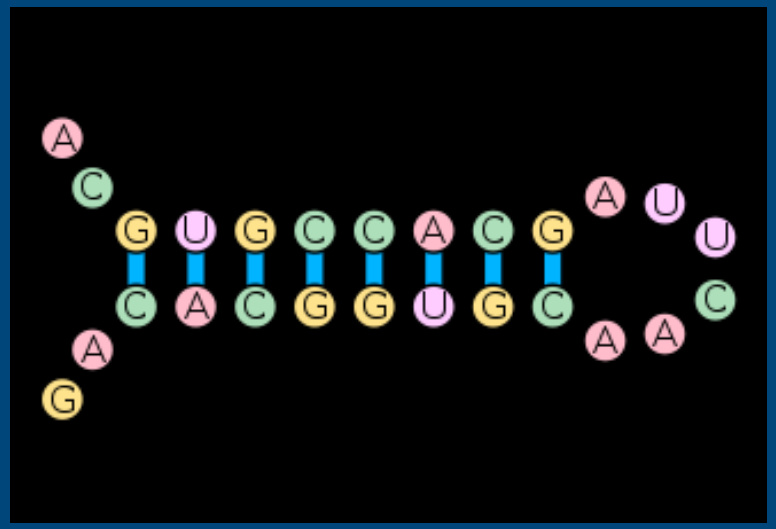
RNA

Eiwit

Watson, Crick, Franklin, Wilkins.

Central dogma of molecular biology

RNA en 3D => vgl met eiwit !



Ook basis van mRNA vaccin

- https://en.wikipedia.org/wiki/Stem-loop
- https://genetics.thetech.org/ask/ask328
- https://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-transcription-426

Loops zorgen voor bescherming.

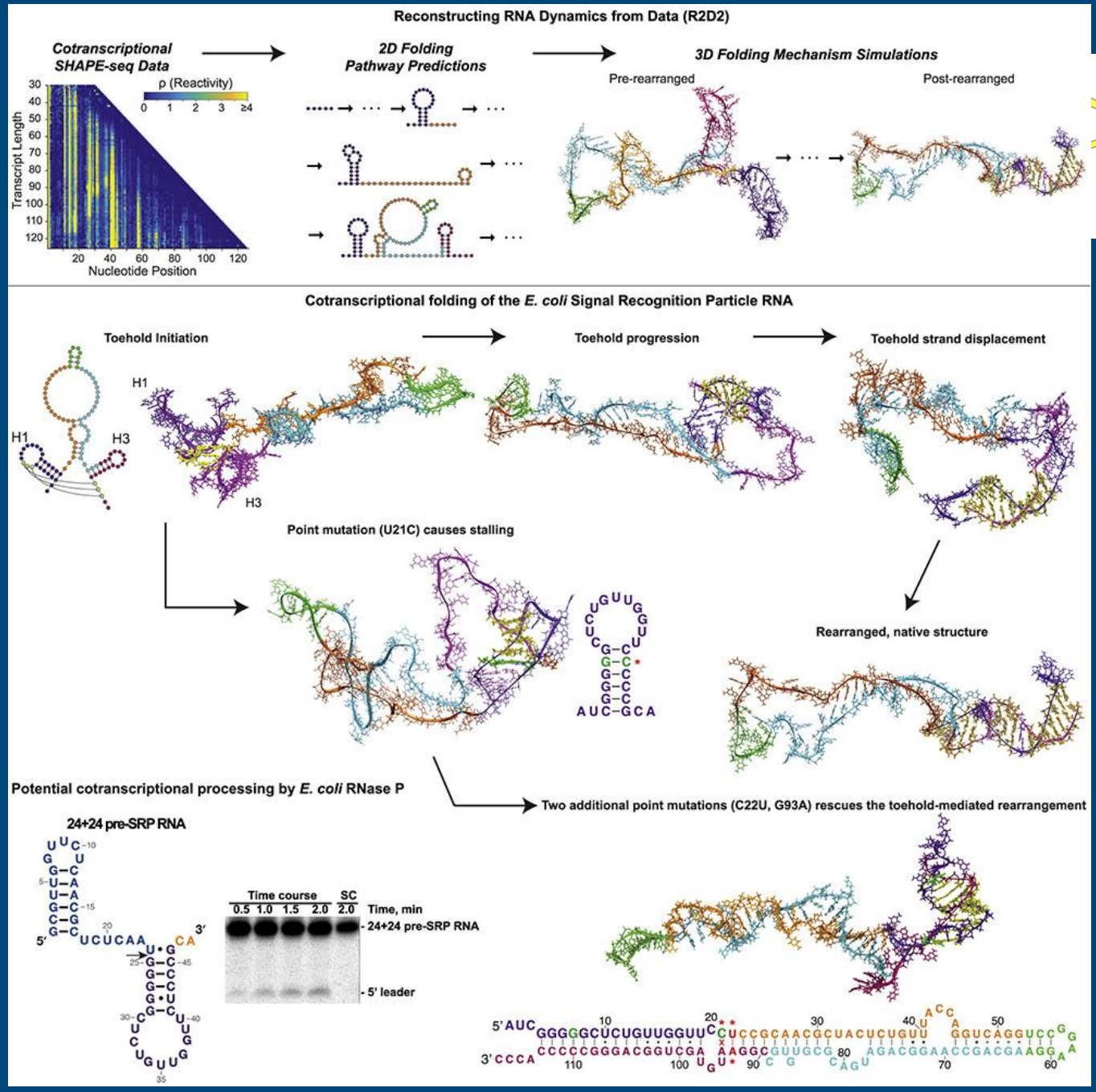
Meerdere RNA's tegelijk

Eigenlijk ingewikkelder dan DNA

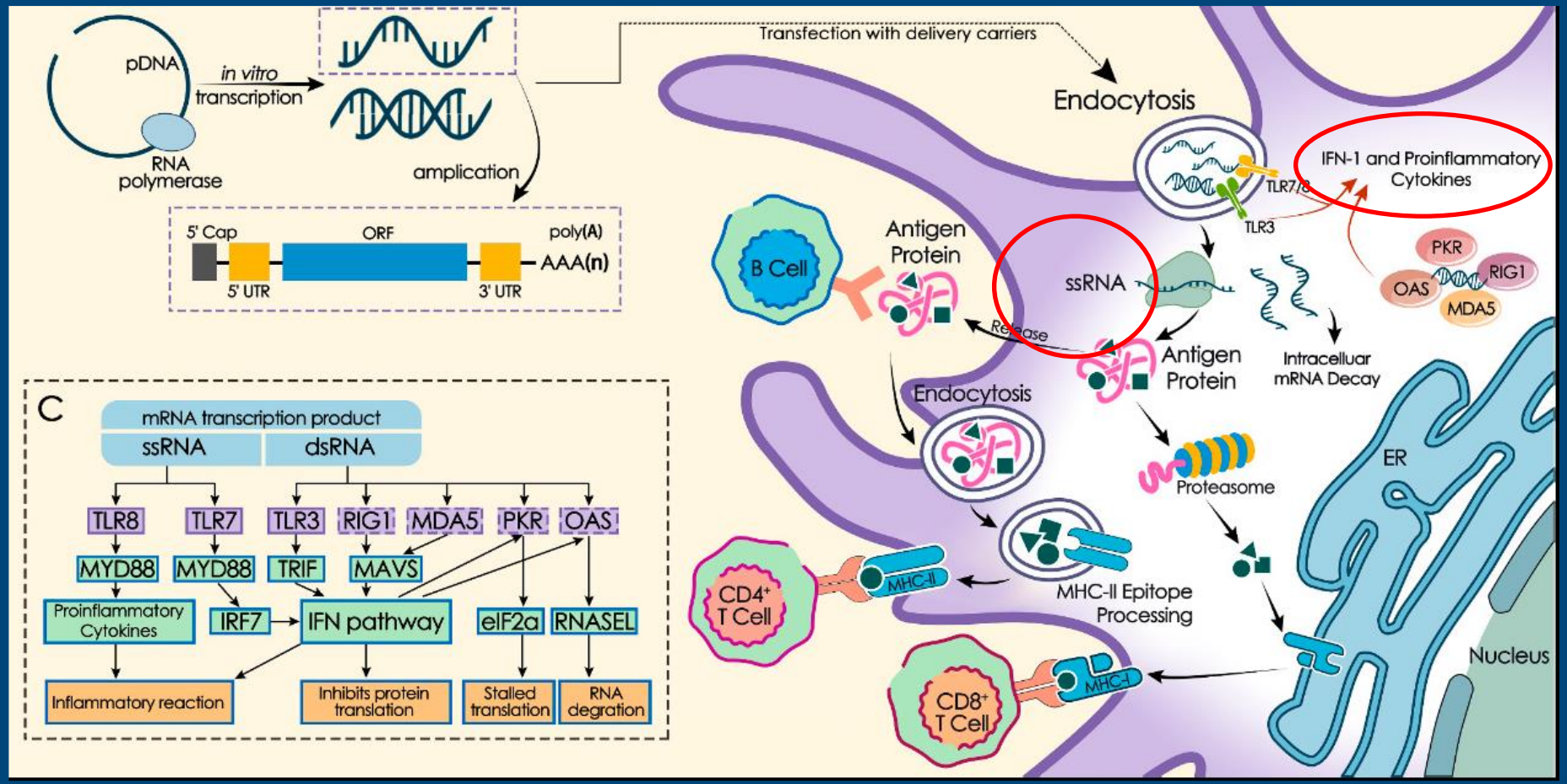
3D als eiwit !

Modificaties bij vaccins

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1097276520309369?via%3Dihub



mRNA in Vaccin
Direct naar ribosoom, en meer

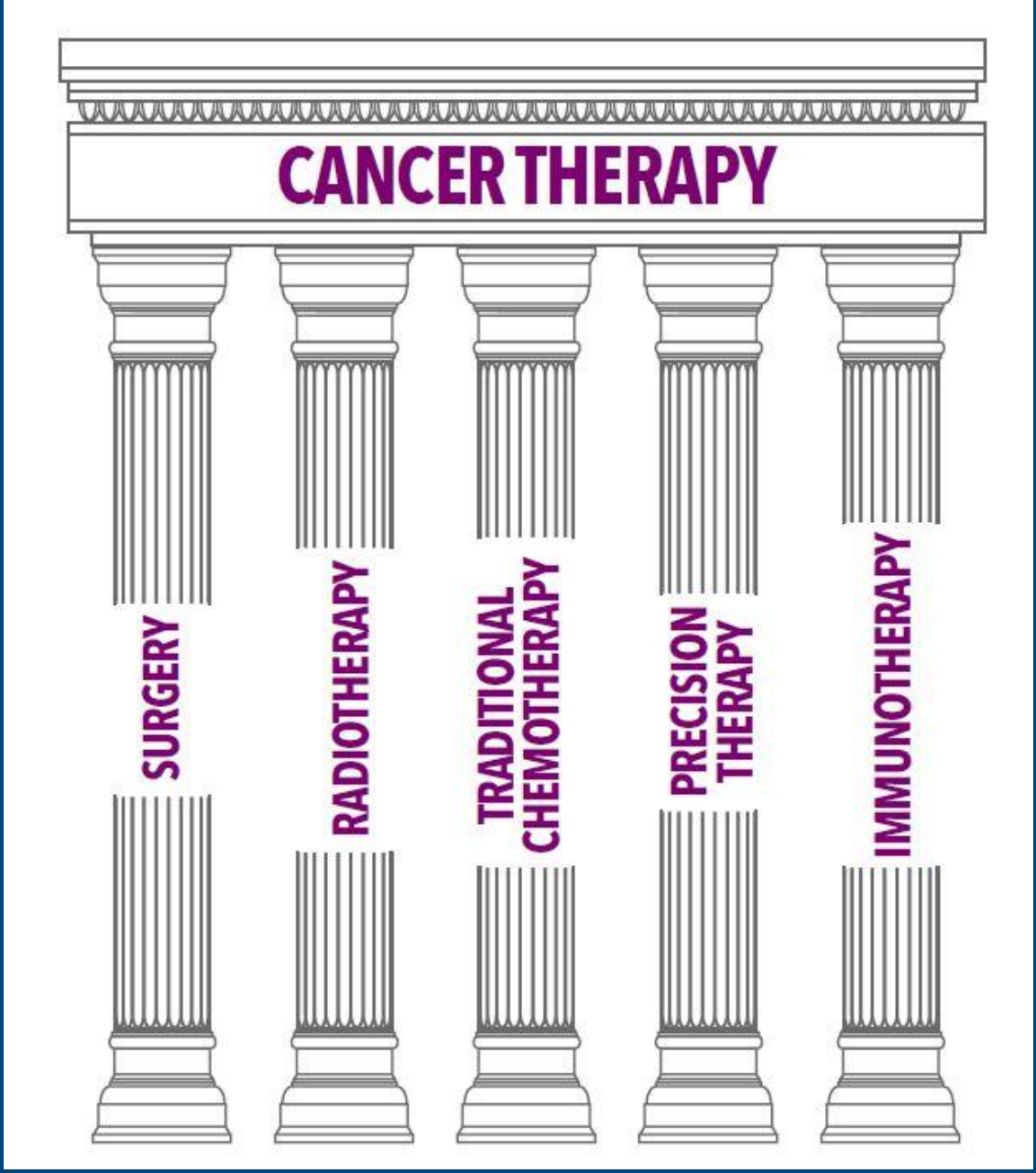


Werkingsmechanisme is niet helemaal duidelijk!
Intellectual Property (IP)

mRNA tegen kanker

- https://youtu.be/R83JCXSjvJo?t=2121

Immunotherapy: A New way of treating cancer



Surgery: wegsnijden

Radio: bestraling

Chemo: doden (alle) snel delende cellen

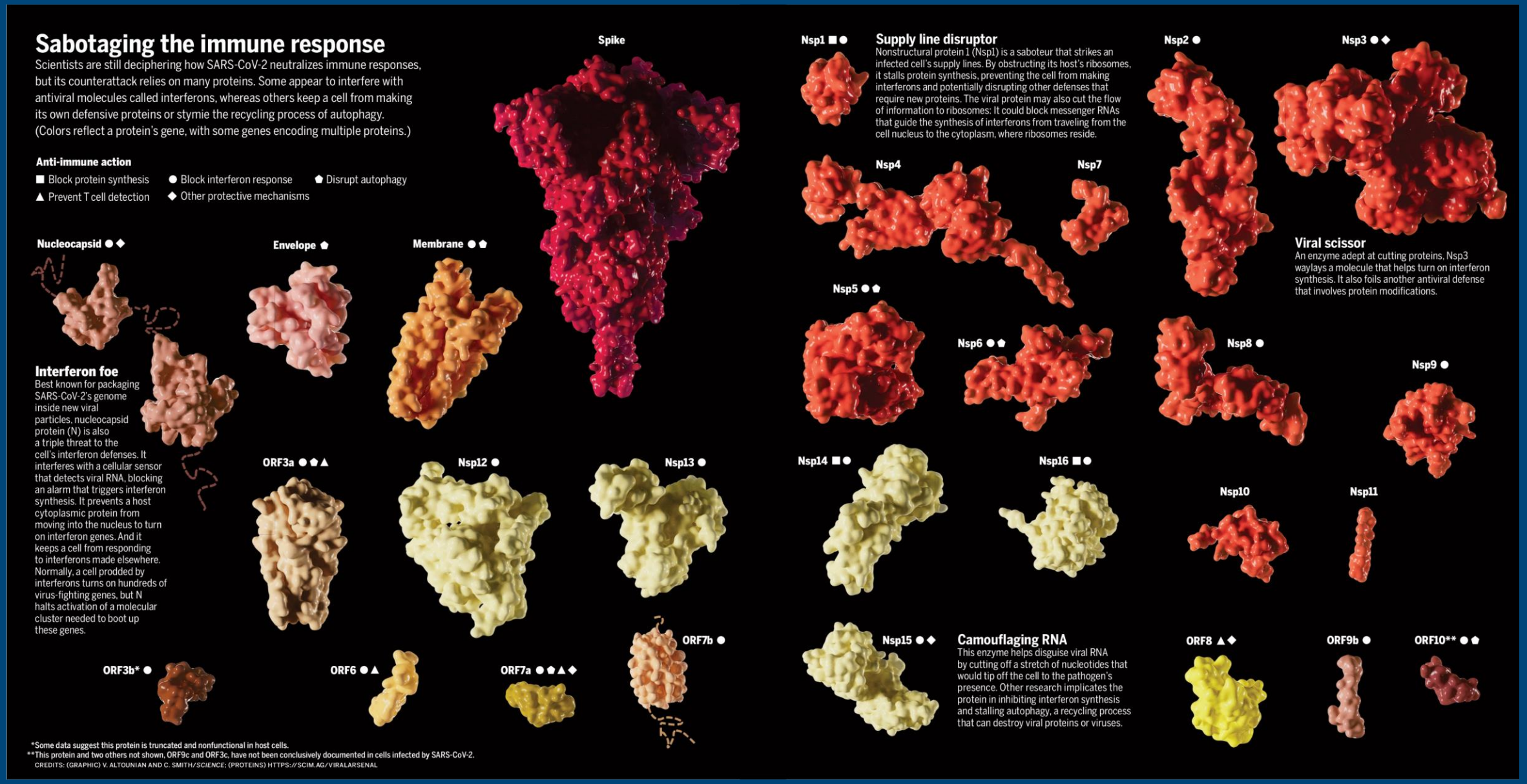
Precision: doden specifieke cellen (antilichamen)

Immuuntherapie:

Afweercellen opleiden tot tumor bestrijders

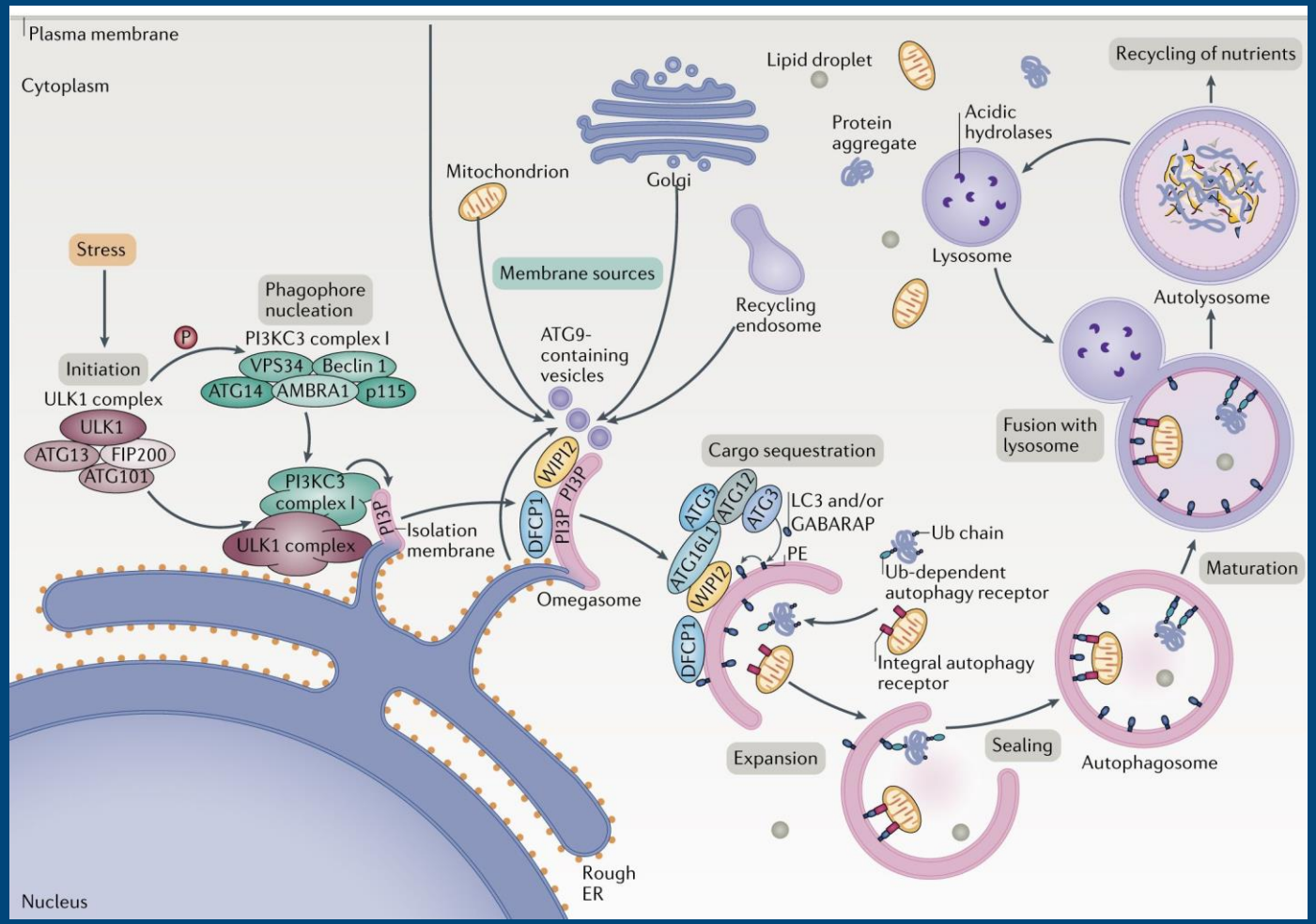
mRNA immunisatie

Corona, saboteert de INF respons



https://www.science.org/doi/10.1126/science.adf2350

Autophagy
Overlap met de intracellulaire afweer



https://www.nature.com/collections/xcrrrjbbyy

Autophagy (or *autophagocytosis*) is the natural, regulated mechanism of the cell that disassembles unnecessary or dysfunctional components.

It allows the orderly degradation and recycling of cellular components.

Ook na infectie

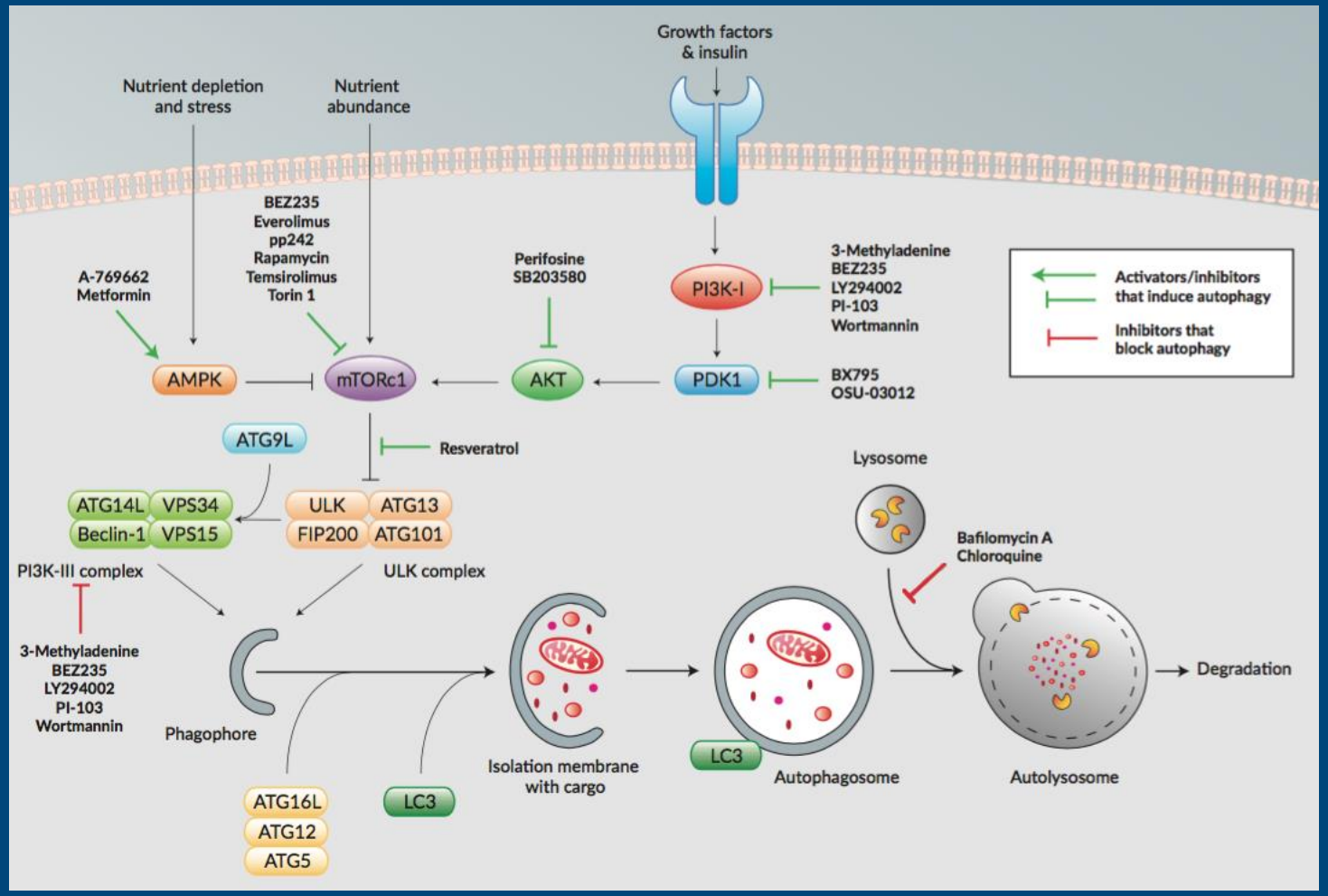
⇒ Opruimen virus

⇒ MHC-I

Foute autophagy

=> Alzheimers?

Autophagy,
nutrient sensing and longevity



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6424591/

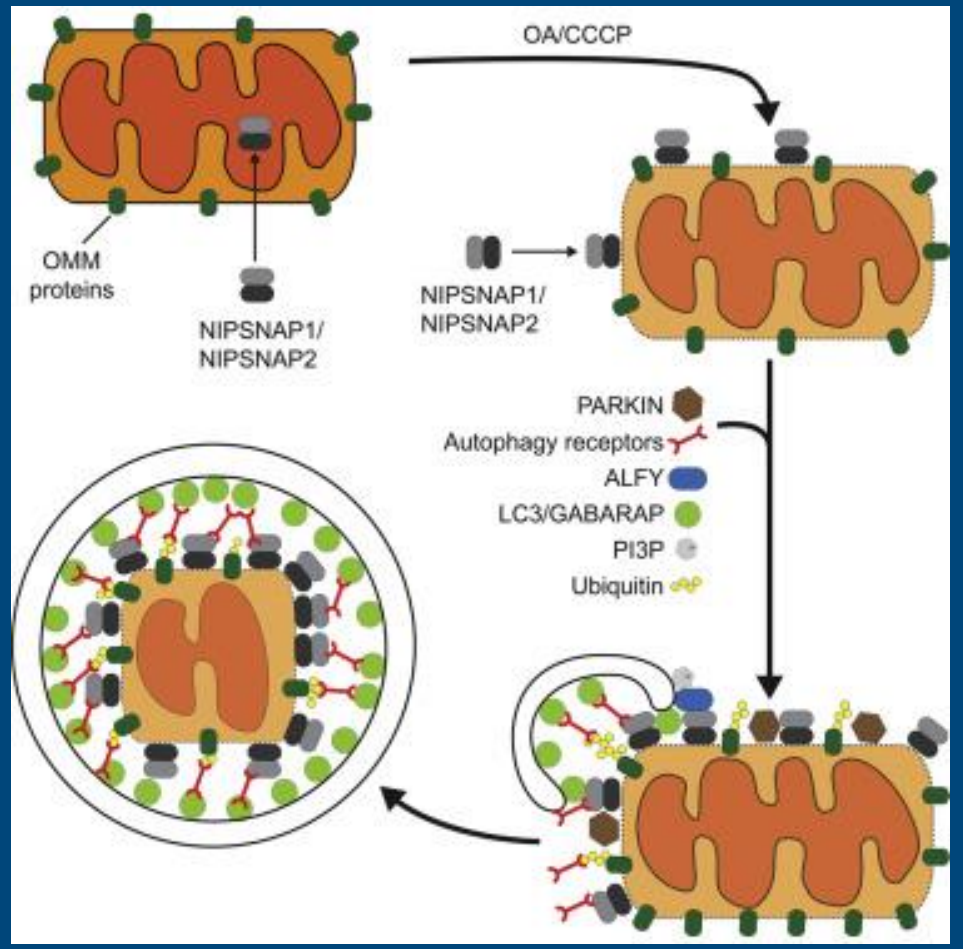
Studies using yeasts, worms, flies and mice have demonstrated a broad requirement for autophagy-related genes in lifespan extension.

Selective types of autophagy may be crucial for longevity by specifically targeting dysfunctional cellular components and preventing their accumulation

=> Caloric restriction (fasting)

“Eat Me” Signals for Mitophagy => vgl met fagocytose

- The clearance of damaged or dysfunctional mitochondria by selective autophagy (mitophagy) is important for cellular homeostasis and prevention of disease.
- The mitochondrial matrix proteins NIPSNAP1 and NIPSNAP2 accumulate on the mitochondria surface upon mitochondrial depolarization. There, they recruit proteins involved in selective autophagy, thereby functioning as an “eat me” signal for mitophagy. Zebrafish lacking a functional Nipsnap1 display reduced mitophagy in the brain and parkinsonian phenotypes.

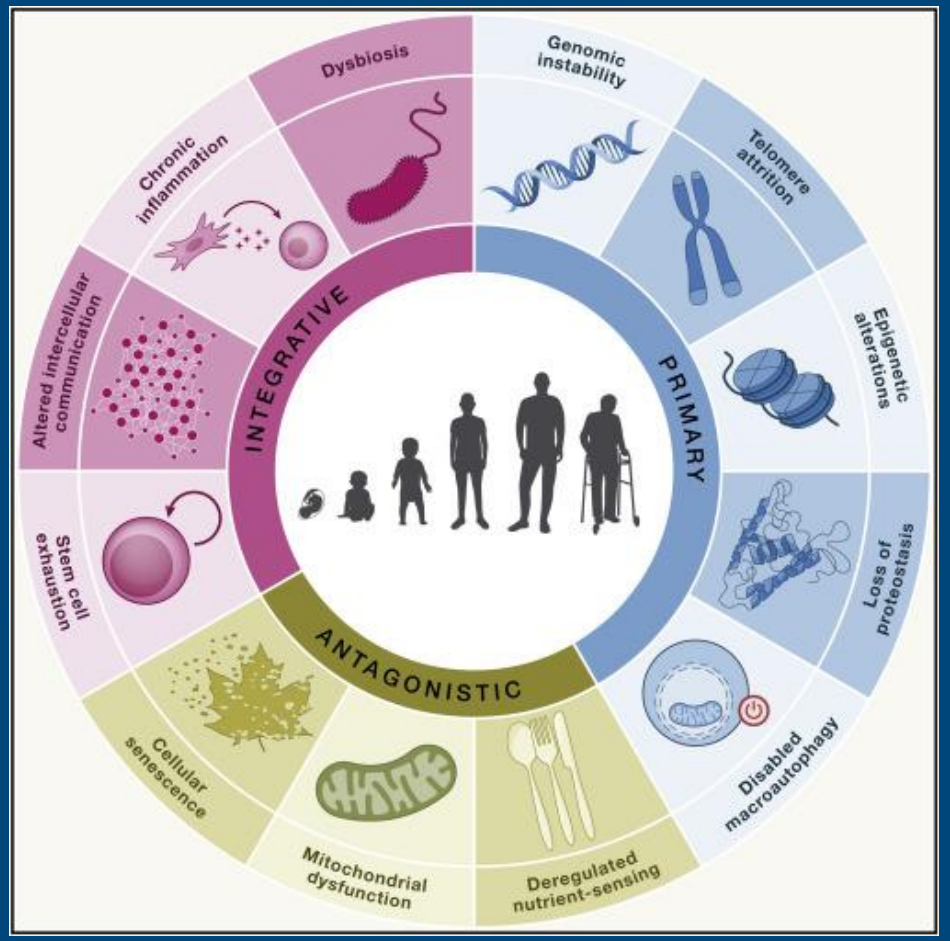


- NB Mitochondrien kunnen nog zelf delen en nieuwe mitochondrien maken

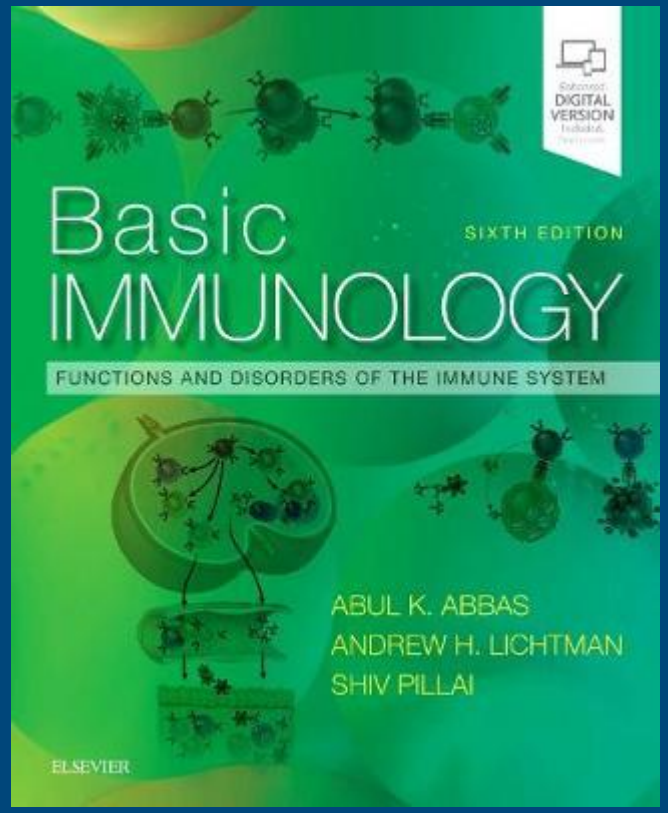
https://www.cell.com/developmental-cell/fulltext/S1534-5807(19)30224-2

Review:
Hallmarks of aging

- Aging is driven by hallmarks fulfilling the following three premises: (1) their age-associated manifestation, (2) the acceleration of aging by experimentally accentuating them, and (3) the opportunity to decelerate, stop, or reverse aging by therapeutic interventions on them.
- We propose the following twelve hallmarks of aging: genomic instability, telomere attrition, epigenetic alterations, loss of proteostasis, disabled macroautophagy, deregulated nutrient-sensing, mitochondrial dysfunction, cellular senescence, stem cell exhaustion, altered intercellular communication, chronic inflammation, and dysbiosis.
- These hallmarks are interconnected among each other, as well as to the recently proposed hallmarks of health, which include organizational features of spatial compartmentalization, maintenance of homeostasis, and adequate responses to stress.
- https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)01377-0



Immunologie

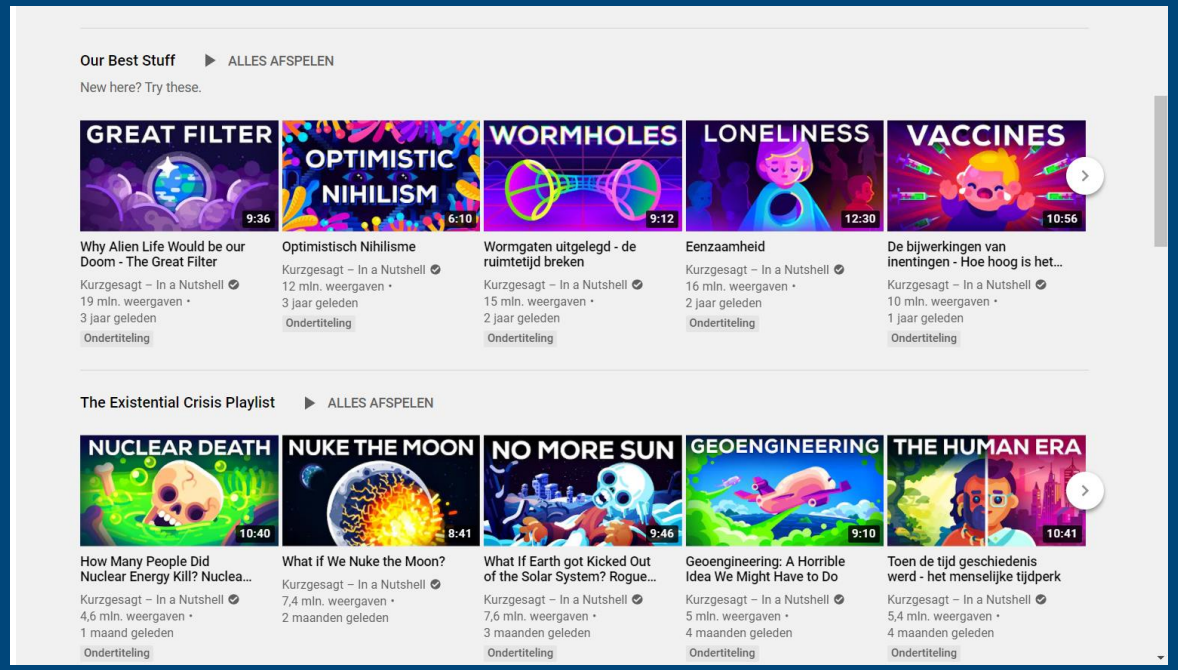


Boek: Abbas, Basic Immunology.
Aanrader, maar niet noodzakelijk

1. **Onderdelen van het afweersysteem**
   Cellen, signaalstoffen
2. **Hoe leert het afweersysteem**
   Memory, Tolerantie
3. **Huidige kennis**
   (RNA-)vaccins, antilichamen
4. **Intracellulaire afweer**
   RNA detectie, CRISPR
5. **Afweer en veroudering**
   Symbiose, ethiek

https://www.youtube.com/watch?v=zQGOcOUBi6s

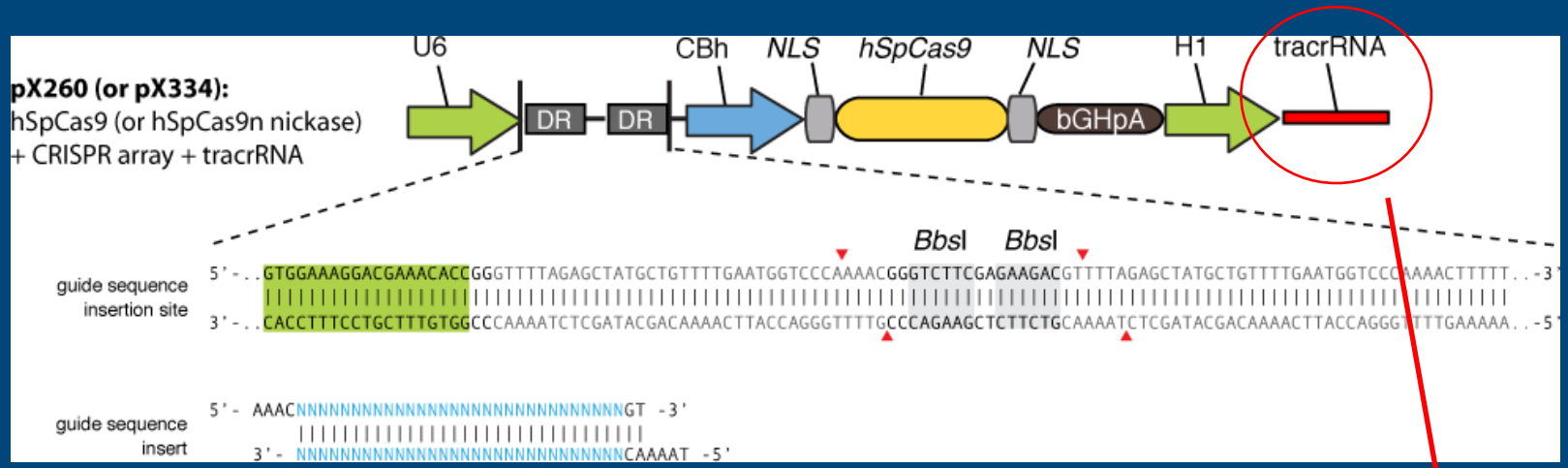
Kurzgesagt

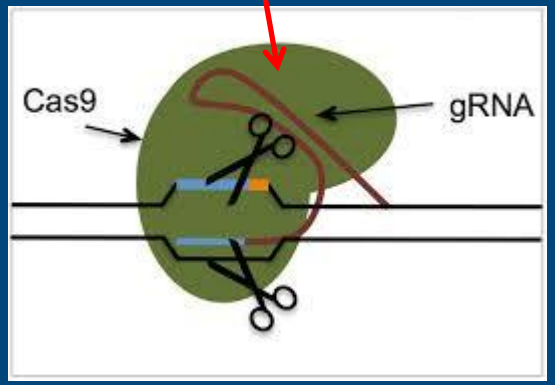


https://www.youtube.com/c/inanutshell

https://www.youtube.com/watch?v=YI3tsmFsrOg&ab_channel=Kurzgesagt%E2%80%93InaNutshell

CRISPR GENOME ENGINEERING TOOLBOX





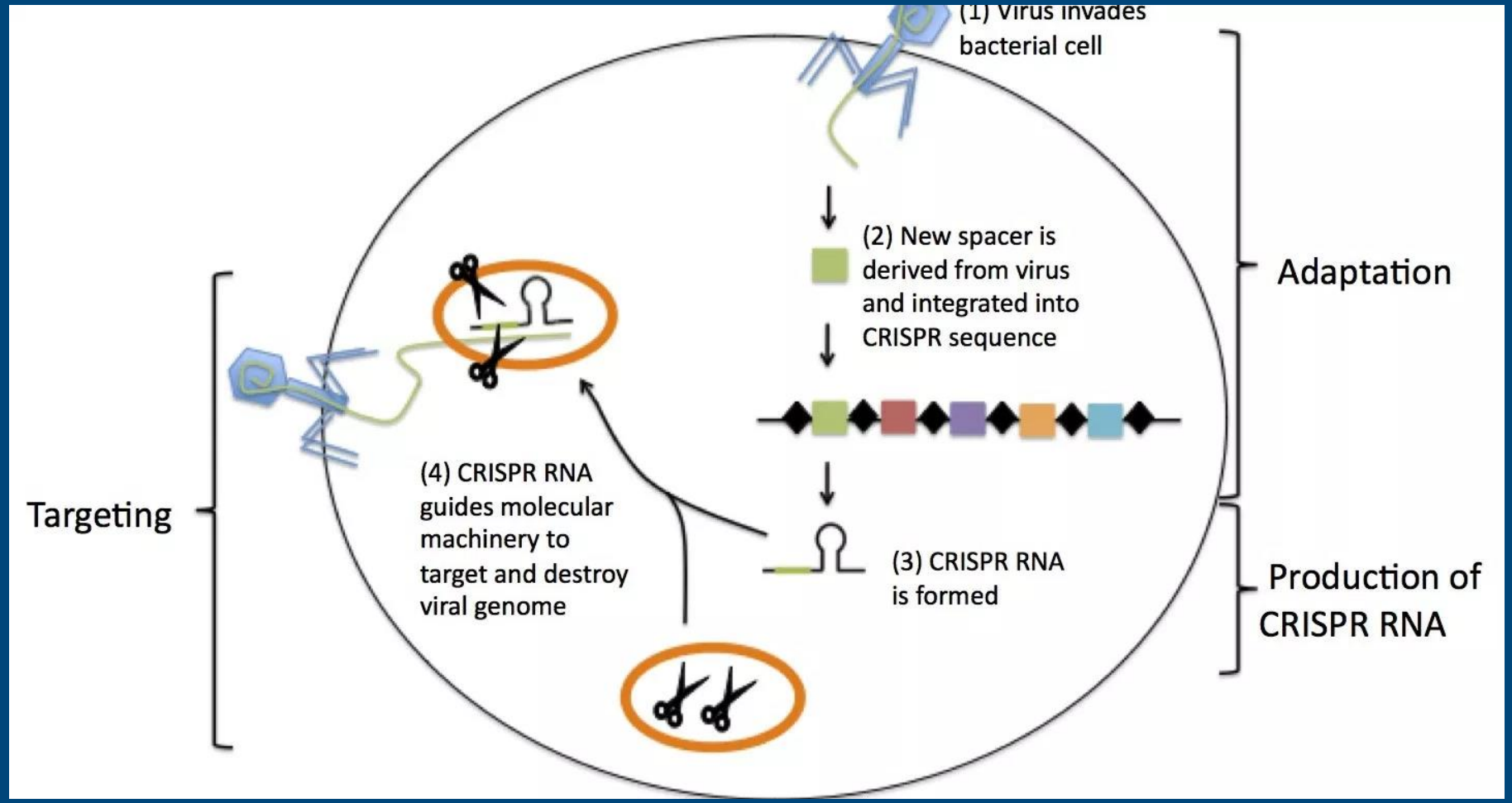
CRISPR (**C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats) is a microbial nuclease system involved in **defense against invading phages and plasmids**. CRISPR loci in microbial hosts contain a combination of CRISPR-associated (Cas) genes as well as **non-coding RNA elements** capable of programming the specificity of the CRISPR-mediated nucleic acid cleavage. We have recently harnessed the type II CRISPR nuclease system to facilitate genome editing in mammalian cells

The CRISPR/Cas system can be implemented in mammalian cells by co-expressing the bacterial Cas9 nuclease along with **the guide RNA**. Two forms of guide RNAs can be used to facilitate Cas9-mediated genome cleavage, using a CRISPR RNA array and tracrRNA or a **synthetic guide RNA** fusing the CRISPR RNA with the tracrRNA. These two systems are described below.

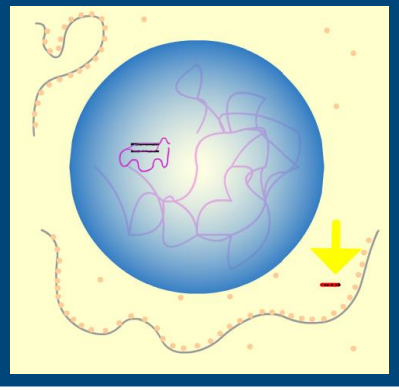
Bacteriofagen

https://youtu.be/MnYppmstxIs
https://youtu.be/4YKFw2KZA5o

CRISPR,
Intracellular bacterial defence against virus
=> specifiek, met memory !

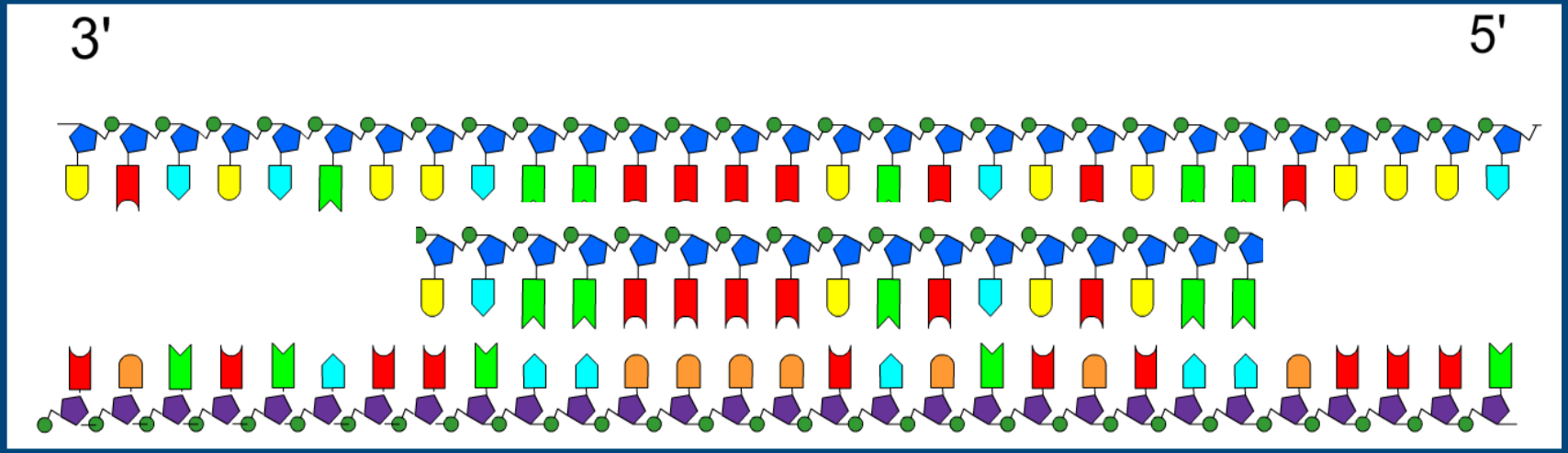


Biotech:
guideRNA/primer actie



RNA/
DNA

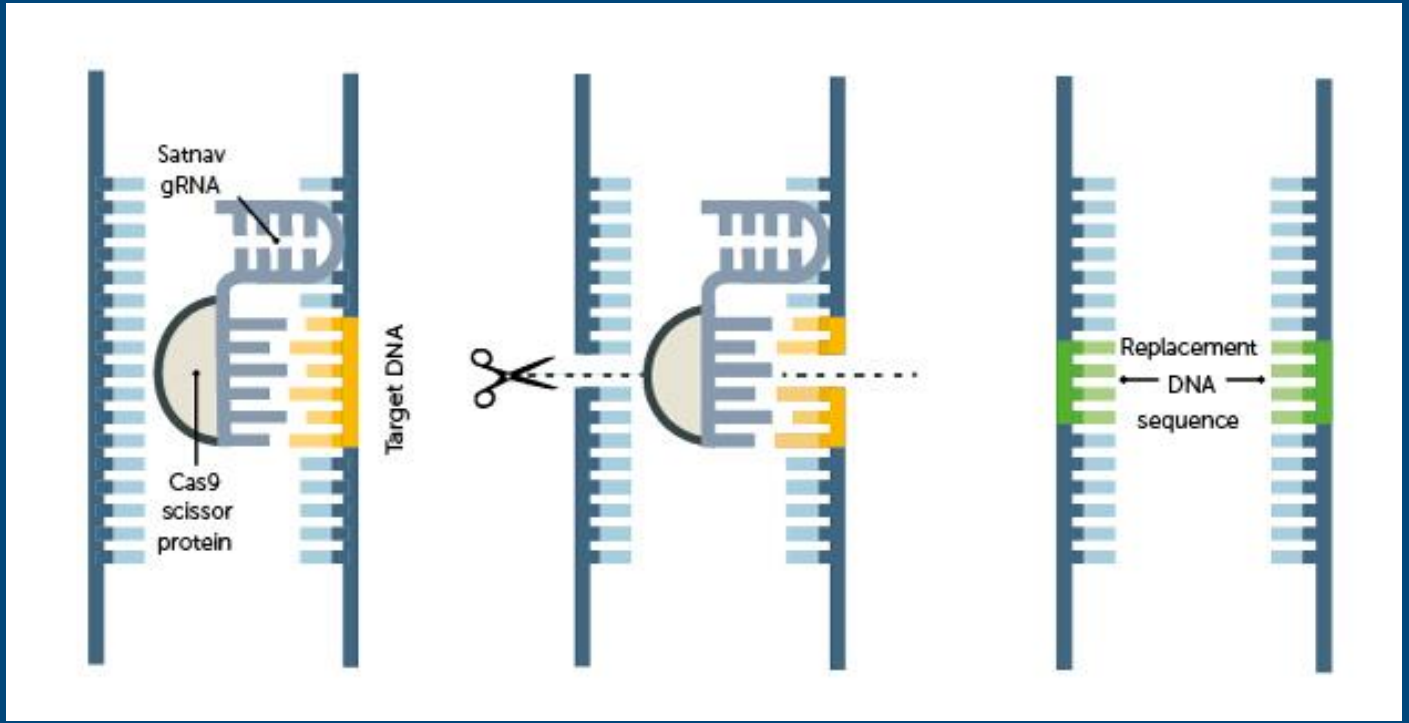
gRNA



Kans = ¼ voor 1e nucleotide, en ¼ voor 2e nucleotide (er zijn 4 verschillende)
Kans = ¼ x ¼ = $1/4^2$ = 1 op 16 voor 2 nucleotiden ($1/4^n$ voor n nucleotiden)
Kans = $1/4^{20}$ voor 20 nucleotiden = 1/1000.000.000.000
Aantal nucleotiden in het genoom = 3.000.000.000

Klein stukje GuideRNA/primer zorgt al voor specifieke herkenning
=> in principe geen off-target effects
=> Zelfde techniek is de basis van PCR (guide => primer)

Cas: an enzyme that cuts DNA
CRISPR targets (=> satnav), Cas cuts (=> scissor)



modified Cas

⇒ replace cut-out DNA with any desired sequence

⇒ gene-therapy

'Opeens kunnen we - poef - álles genetisch veranderen'
Jennifer Doudna

niet te snel, straks struikelen we over onze eigen voeten.

Nobelprijs 2020

- **Emmanuelle Charpentier**
  Max Planck Unit for the Science of Pathogens, Berlin, Germany
- **Jennifer A. Doudna**
  University of California, Berkeley, USA
- *"for the development of a method for genome editing"*

https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/

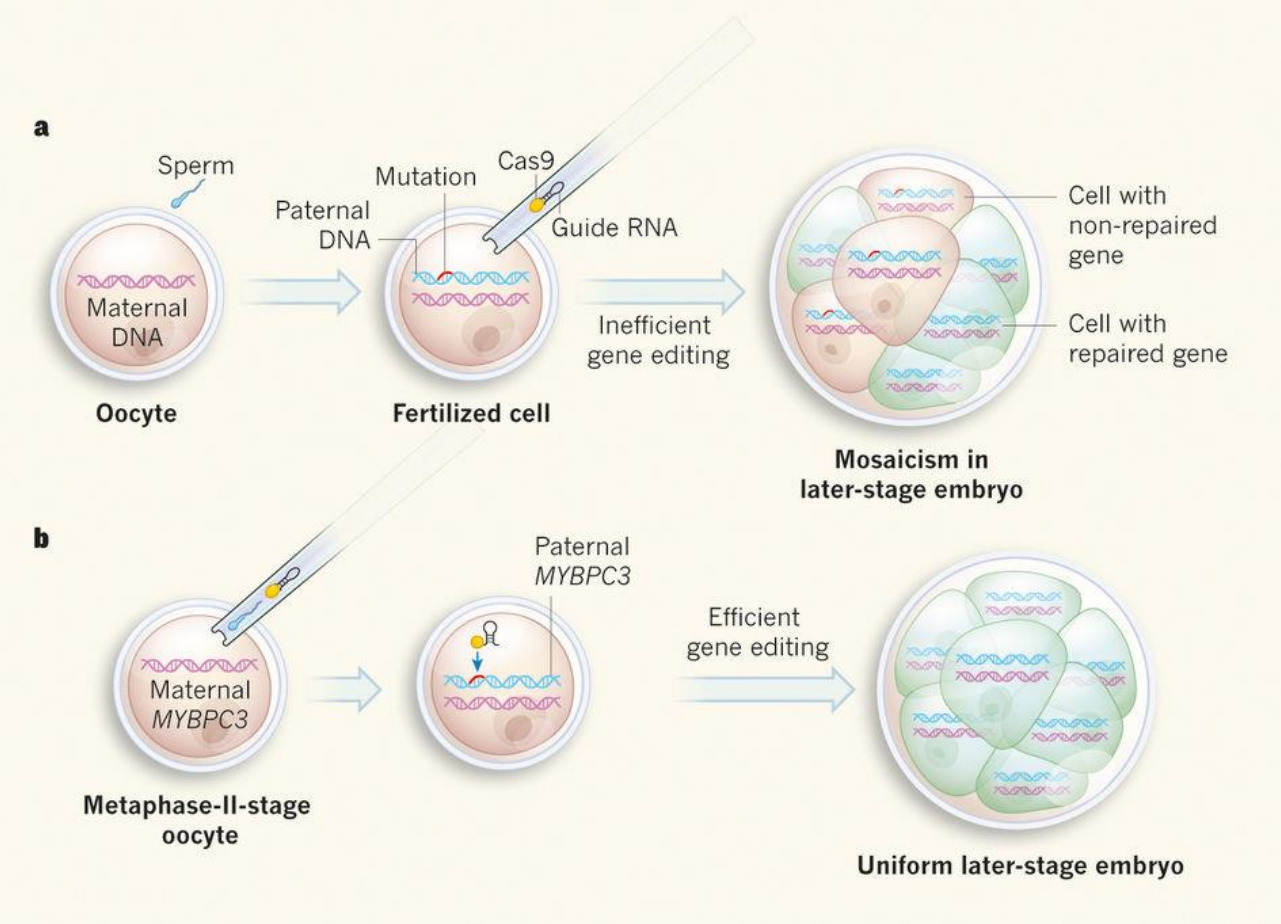
Evolutie v Gentechnologie

- Langzaam v Snel
- Slordig v Precies
- Moet functioneel zijn v Kan alles zijn wat je wilt

=> Gevaar!

=> ethiek!

Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos



Efficient, uniform gene editing in embryos

http://www.nature.com/nature/journal/v548/n7668/fig_tab/nature23533_F1.html