

KARI ALITALO: HEINEKENPRIJS VOOR GENEESKUNDE

Vergeten vaten herontdekt

Op 2 oktober ontvingen vijf wetenschappers en één kunstenaar de gerenommeerde Heinekenprijzen. De winnaars zijn geselecteerd door de KNAW en hebben allen ruimschoots hun sporen verdiend in hun vakgebieden. Medisch Contact sprak met twee van hen, Kari Alitalo en Christopher Dobson (zie blz. 1974).

Alitalo won de prijs voor zijn baanbrekend werk op het terrein van de groei van bloed- en lymfevaten.

Finland voelt soms als het eind van de wereld, zegt Kari Alitalo, de moleculair bioloog die de Heinekenprijs voor Geneeskunde 2014 ontvangt voor zijn baanbrekend werk op het gebied van angio- en lymfangiogenese. 'We zitten ver van andere centra, zijn klein, kunnen niet groots investeren, in apparatuur voor bijvoorbeeld het verwerken van *big data* en nauwkeurige beeldvorming. Ik hoorde van jonge Engelse onderzoekers die een lab gingen opstarten. Zonder al te veel moeite konden zij een confocale microscoop aanschaffen. Op onze afdeling, waar we met tweehonderd man werken, hebben we erg hard moeten onderhandelen voor een tweede. Ze worden letterlijk dag en nacht gebruikt. Er kwam een Californische onderzoekster bij ons werken, ze had jetlag, en heeft dat in haar voordeel gebruikt: drie maanden lang heeft ze in de nacht gewerkt. Ze heeft overigens mooie resultaten behaald. Die Finse positie heeft ook voordelen: we moeten origineel en inventief zijn.'



Moleculair bioloog Kari Alitalo: 'Ik heb het geluk gehad dat ik goede tutors had.'

GroEIFACTOREN

Die inventiviteit heeft de professor aan de Universiteit van Helsinki veel opgeleverd. Alitalo wordt geëerd vanwege zijn grote rol bij het ontrafelen van de rol van groeifactoren bij de aanleg van nieuwe bloed- en lymfevaten. Onder zijn leiding werd onder meer de vasculaire endotheliale

groeifactor-C (VEGF-C) ontdekt, die vaten aanzet tot groei. Hij vond dat sommige tumoren er grote hoeveelheden van uitscheiden, en zo bloedvaten aanzetten tot groei en daarmee metastasering mogelijk maken. Er zijn al middelen beschikbaar die deze groei remmen via inhibitie van VEGF. Maar VEGF-C kan

ook de groei van lymfevaten stimuleren, wat bijvoorbeeld bij patiënten met secundaire lymfoedeem – dat vaak voorkomt na borstkankeroperaties – tot therapie zou kunnen leiden. Binnenkort start klinisch onderzoek naar deze toepassing. Alitalo, een bescheiden, frêle man, voelt zich niet helemaal senang bij de eer die hem toevalt. ‘De nadruk ligt te veel op de persoon, terwijl wetenschappelijk werk altijd in een netwerk plaatsvindt. En ik heb het geluk gehad dat ik goede tutors had, de latere Nobelprijswinnaars Michael Bishop en Harold Varmus, en dat ik bij toeval stuitte op iets wat een vrijwel vergeten structuur in de aandacht bracht: de lymfevaten.’

Oncogenen

Alitalo werkte als jonge onderzoeker in de vroege jaren tachtig in San Francisco, waar Bishop en Varmus op dat moment oncogenen ontdekten. Alitalo's vrouw was – en is nog steeds – hematologe, en werkte aan beenmergtransplantaties. ‘Tijdens diensten werd ze vaak gebeld over problemen met de patiënten, zoals bloedingen. Dan moesten er plaatjes-transfusies plaatsvinden. Dat moest telkens opnieuw, omdat het afweersysteem die plaatjes weer afbrak. Bij de ochtendkoffie hadden we het daarover, en ik bedacht dat het beter zou zijn als je de lichaamseigen voorlopers van bloedplaatjes, megakaryocyten, met groeifactoren zou aanzetten tot differentiatie tot bloedplaatjes, dan kon je die toedienen.’ Maar dat was niet waar Alitalo mee bezig was: hij was op zoek naar nieuwe oncogenen. Toen in die tijd opeens een angstaanjagende, onbekende, maar overduidelijk overdraagbare ziekte – later werd pas duidelijk dat het om hiv/aids ging – in San Francisco rondwaarde, vond Alitalo het niet veilig voor zijn jonge gezin om daar te blijven. Hij ging terug naar Finland en wilde verdergaan met zijn werk. Maar een essentieel apparaat, een schudapparaat, was naar een ander lab overgegaan. Alitalo: ‘Tegenwoordig is dat een goedkoop stuk apparatuur, maar destijds was het iets bijzonders, dat kreeg ik niet zomaar. Het oncogenenonderzoek stopte,

‘Bedrijven luisteren soms niet naar de adviezen van wetenschappers’

en ik ging op zoek naar die groeifactor-receptoren op megakaryocyten. Die vonden we niet, maar wel acht andere genen, waaronder VEGFR-3. Die bleek van groot belang bij de aanleg van lymfevaten, een structuur waar weinig onderzoek naar was gepleegd. Terwijl het duidelijk is dat de rol van lymfevaten bij onder meer metastasering groot is. Zo zijn we eigenlijk een nieuw onderzoeksgebied begonnen.’

Verschillende therapieën

Samen met andere onderzoekers heeft Alitalo de VEGF-familie, receptoren en bijbehorende groeifactoren ontrafeld en ontdekte receptoren van de angiopoëtiënes. Naast de rol die ze spelen bij tumor-groei en lymfe-oedeem, zijn ze van groot belang bij tal van andere pathologische processen, zoals uitzaaiing van kanker via de lymfevaten. Alitalo: ‘Door VEGF-C te remmen, konden we metastasering in muismodellen drastisch doen afnemen.’ Maar er zijn nog veel andere gebieden waar de VEGF'en een therapeutische rol kunnen spelen: zoals het stimuleren van groei van coronairvaten, die bescherming bieden tegen hartaanvallen, of verbeteren van de drainage in de voorste oogkamer via het kanaal van Schlemm, wat bij glaucoom verlaging van oogdruk kan opleveren. Kortom: veel aangrijpingspunten voor verschillende therapieën.

Op geld uit

Groeifactorremmers zijn inmiddels ook al klinisch beschikbaar. ‘Maar de resultaten die er tot nu toe mee behaald zijn, zijn teleurstellend. Bij kanker verlengen ze de progressievrije overleving, maar niet de totale overleving. En ze zijn ontzettend duur.’ Alitalo is niet te spreken over de

ontwikkeling van nieuwe medicijnen die uit het werk van zijn en andere universitaire laboratoria kunnen voortkomen. ‘Het enige wat wij kunnen doen, is vindingen naar het translationele platform brengen, en hopen op een bedrijf dat wil investeren in verdere ontwikkeling. Universiteiten hebben het geld niet om klinische trials te doen. Maar bedrijven vol-doen niet altijd aan de verwachtingen van de uitvinders. Er is doorgaans te weinig technische kennis om het best mogelijke middel te maken. Ze luisteren soms niet naar de adviezen die wetenschappers geven, ze zijn op geld uit.’ Dat kan frustrerend zijn: ‘Maar het zou te veel van mijn tijd in beslag nemen om daar wat aan te veranderen. Ik heb besloten dat niet te doen, en weer terug te keren naar het werk, het onderzoek.’

Subsidies

Maar ook de andere geldstroom, de subsidies, eisen hun tol. ‘We moesten voor een bepaalde grote, Europese subsidie van tevoren aangeven wat we in zes jaar gingen ontdekken. Maar dat is het nu net met creatieve wetenschap: dat weten we niet. Toch vult iedereen het in, anders krijg je de subsidie niet. Want alles kan van de ene op de andere dag veranderen, als je een grote vinding doet. Bij deze subsidie moesten we permissie vragen als we van het vooraf aangegeven pad zouden afwijken. Het verwerken duurde vier maanden.’ Er zijn uitzonderingen: ‘De beste zijn die *grants* die zeggen “stuur een paar pagina's als je tijd hebt”.’ Het ontvangen van een grote prijs verandert daar niet zoveel aan, maar is wel van belang, zegt Alitalo: ‘Het is goed voor het lab, voor de universiteit en voor het zelfvertrouwen. Dat is bij Finse wetenschappers niet altijd even groot. Amerikanen weten hun prestaties beter uit te venten. Maar het is niet slecht hoor, je hebt ook *quiet time* nodig om creatief te kunnen zijn en doorbraken te bewerkstelligen.’ ■

web

Via medischcontact.nl/artikelen vindt u interviews met eerdere winnaars van de Heinekenprijzen.