

Winnaar Federa-prijs Göran Hansson over atherosclerose

De strijd tegen dichtslibbende aderen

Michiel Hordijk

Göran Hansson ontdekte in de jaren tachtig dat immuunprocessen een centrale rol spelen bij de vorming van atherosclerotische plaques. Hij bedacht de gecoate stents en hoopt een vaccin tegen aderverkalking te ontwikkelen. Vorige week ontving hij de Federa-prijs.

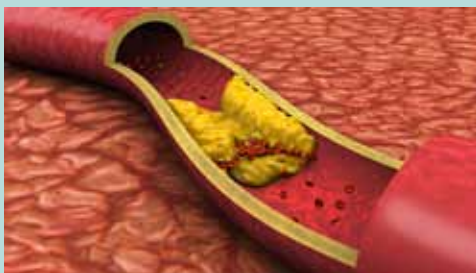
1. Een vaccin tegen atherosclerose?

Centraal in de hypothese over de rol van het immuunsysteem bij atherosclerose staat het low-densitylipoproteïne (LDL): een deeltje dat zorgt voor het transport van cholesterol naar de weefsels. LDL hoopt op in de vaatwand, wordt gedeeltelijk afgebroken en geoxideerd. Vervolgens fungeert (een deel van) het LDL als auto-antigeen: er ontstaat een immuunreactie tegen het lichaamseigen LDL.

Een uitgebreide immuunrespons is het gevolg, waarin de CD4⁺-T-cel een sleutelrol lijkt te spelen. Deze T-cel is in twee klassen onder te verdelen: de Th1- en de Th2-cel. Beide cellen zijn aanwezig in de atherosclerotische plaque.

De Th1-cel komt het meest voor. Hij activeert macrofagen en heeft een pro-inflammatoire werking. De Th2-cel onderdrukt juist de ontstekingsreactie en remt de activiteit van macrofagen. De Th2-cel is hiermee een potentieel aanknopingspunt voor een vaccin tegen atherosclerose.

Th2-activatie kan gestimuleerd worden door antigenen toe te dienen. Zo is er onderzoek gedaan bij experimentele auto-immuun encefalomyelitis, een diersmodel dat onder meer wordt gebruikt om multipale sclerose te bestuderen. MS is een auto-immuunziekte waarbij de T-cel een hoofdrol speelt. Als proefdieren met experimentele auto-immuun encefalomyelitis myelineproteïnen toegediend krijgen, houdt dit de ontwikkeling van de ziekte tegen. Eenzelfde effect kan misschien bereikt worden door gemodificeerd LDL toe te dienen bij atherosclerose.



beeld: iStockphoto

De Zweed Hansson werd geboren in een klein stadje dichtbij de Noorse grens. Hij studeerde geneeskunde in Göteborg, haalde in 1977 zijn artsexamen en promoveerde in 1980 in de histologie. Na enige tijd als arts-assistent te hebben gewerkt, kreeg hij de kans zich tot cardioloog te specialiseren. Rond die tijd ontdekte hij echter ook de inflammatoire activiteit in plaques en moest hij een keuze maken: 'Wilde ik de komende vijf jaar cardioloog worden en leren catheteriseren of wilde ik me richten op deze nieuwe bevindingen? De nieuwe bevindingen waren te spannend om weerstand aan te bieden en ik liet dus mijn ambities om cardioloog te worden varen.'

U was de eerste die ontdekte dat atherosclerose een immuun-gemedieerd ontstekingsproces is?

'Onze eerste ontdekking was dat er immuun-inflammatoire activiteit in de atherosclerotische plaque is (zie kader 1). Voordien waren er grofweg twee verschillende opvattingen over plaques. De eerste was dat een plaque ophoping van cholesterol is die het lumen van een bloedvat obstrueert waardoor het bloed er niet doorheen kan stromen. De tweede opvatting was dat het een littekenformatie zou zijn. Door schade aan de wand van het bloedvat zouden er groeifactoren vrijkomen die voor littekenvorming zorgen. Er werden weliswaar wel macrofagen in de plaques gevonden – die waren al twintig jaar eerder gevonden – maar er



Göran Hansson: 'Inmiddels zijn met immunosuppressiva gecoate stents wereldwijd standaard klinische praktijk. Ik ben trots dat ons concept naar de praktijk is vertaald.'

beeld: De Beeldredactie,
Bas Kijzers

'Een nieuwe vinding betekent nog niet dat we morgen een nieuwe therapie hebben'

werd niet gedacht dat die mediators produceren die immuunprocessen in gang zetten. De gedachte was dat ze cholesterol verzamelden of de groeifactoren produceerden die voor de littekenvorming zorgden.

Toen ontdekten wij dat er in de plaques geactiveerde T-cellen zitten, dat de macrofagen geactiveerd worden, dat de macrofagen cytokinen produceren, en dat er *human leukocyte antigen*-expressie (HLA-expressie, *red.*) plaatsvindt.

Dit alles wijst op een immuunreactie. We vonden het in de hele plaque en nooit in een normale arterie en dat suggereert dat er antigeenpresentatie aan de gang is binnen de plaque. Rond diezelfde tijd vonden collega's in Boston dat gladde spiercellen en endotheelcellen van de vaatwand op cytokinen reageren. Je zag het model vorm krijgen.'

Inmiddels heeft u er dertig jaar atherosclerose-onderzoek op zitten. Wat vindt u van de klinische resultaten tot nu toe?

'Ik denk dat het twee directe effecten heeft gehad. In de jaren tachtig ontdekten we dat

immunosuppressiva als cyclosporine vasculaire restenose onderdrukken na vasculaire chirurgie. Ik stelde voor om cyclosporine op stents aan te brengen om restenose na vasculaire chirurgie en catheterprocedures te voorkomen. Het lukte me niet om de farmaceutische industrie hiervan te overtuigen; we waren waarschijnlijk te vroeg. Maar inmiddels zijn met immunosuppressiva gecoate stents wereldwijd standaard klinische praktijk. Ik ben trots dat ons concept naar de praktijk is vertaald. Het tweede is de ontdekking dat c-reactief proteïne (CRP, *red.*) een onafhankelijke risicofactor voor atherosclerose is.

Maar over het algemeen duurt het lang voor wetenschappelijke ontdekkingen naar de praktijk worden vertaald. Ik denk ook dat wetenschappers niet teveel moeten beloven. Een nieuwe vinding bij atherosclerose betekent nog niet dat we morgen een therapie hebben.'

Hoe moeten we de therapie van atherosclerose aanpakken als het zo'n complex ontstekingsproces is?

'We hebben veel vooruitgang geboekt door LDL en cholesterol als uitgangspunt te nemen bij atherosclerose. Dat heeft geleid tot de ontwikkeling van statines: medicijnen die de synthese van cholesterol remmen. Nu moeten we essen-

tiële punten ontdekken in het immuunproces bij atherosclerose, sleutelprocessen in het inflammatieproces die we kunnen aangrijpen voor een therapie.'

Het feit dat statines niet alleen het cholesterolgehalte verlagen, maar ook een anti-inflammatoire werking blijken te hebben, maakt de zaak er misschien niet makkelijker op?

'Het is een intellectueel probleem, maar ook een geweldige vooruitgang. Ik weet zeker dat Konrad Bloch, toen hij ontdekte hoe cholesterol wordt gesynthetiseerd, en Akiro Endo, toen hij de eerste statine ontwikkelde die dit proces remde, geen idee hadden dat het iets te maken had met de regulatie van immunologische of vasculaire processen. Feit

is dat het toedienen van statines onmiddellijke invloed heeft op het vermogen van de T-cellen om geactiveerd te worden. Je doet dus ontzettend veel als je iemand statines geeft.'

Zit er een vaccin tegen atherosclerose aan te komen?

'We hebben de belangrijkste antigenen geïdentificeerd. LDL, dat cholesterol vervoert, lijkt een van de belangrijkste te zijn. Als we muizen vaccineren met peptidestructuren van LDL, zijn ze geweldig beschermd tegen atherosclerose. Vaccineren met het hele LDL gaat echter niet. Ten eerste is het een samengesteld deeltje, geen

gedefinieerd molecuul. Bovendien is het een deeltje dat bacteriën en toxinen kan vervoeren. Ik zie dan ook geen productielijn met LDL voor me.

We moeten het immuundominante onderdeel van LDL zien te vinden. Dit is redelijk succesvol gebeurd bij muizen, maar deze muizen zijn van dezelfde genetische lijn. Bij mensen heb je veel verschillende HLA-types. Dit betekent dat bij verschillende mensen het immuunsysteem wellicht op verschillende onderdelen van het LDL-complex reageert. Dat is het tweede probleem.' Ten derde is er de vraag hoe je klinische trials moet doen. Vijfduizend kinderen van 10 jaar vaccineren en vijfduizend niet en dan veertig jaar wachten? Dat gaat veel te lang duren. Je moet het dus bij hoogrisicopatiënten doen. Ook moet je geavanceerde beeldvorming gebruiken, in plaats van wachten tot er infarcten optreden. Dat is de kant die we opwerken.

Het is ook ontzettend interessant om te zien welke invloed anti-inflammatoire medicijnen op hart- en vaatziekten zullen hebben. De voorlopige data laten zien dat de TNF-remmers bij patiënten met reuma en atherosclerose niet alleen de ziekte in de gewrichten maar ook de ziekte in de vaten remt. We hebben echter meer data nodig om deze bevinding te bevestigen.'

Wat zijn uw toekomstplannen?

'We willen onze diervormen verbeteren en meer gaan doen met klinische trials. Daarnaast is er nog veel ruimte voor verbetering van de beeldvormende technieken. Deze verbetering gaat stapsgewijs. Van standaard ultrasound naar intravasculaire ultrasound, MRI, moleculaire beeldvorming met PET-scans. Daar zit vooruitgang in en het zal de ontwikkeling van klinische trials in de toekomst ontzettend helpen. Met geavanceerde beeldvormende technieken hoeven we niet te wachten tot een plaque klinische symptomen geeft, maar kunnen we in een veel vroeger stadium zien welke invloed medicijnen hebben op de atherosclerotische plaques.

Uiteindelijk willen we het systeem als geheel nog beter begrijpen zodat we het gericht kunnen veranderen. En natuurlijk is het een doel om plezier te hebben terwijl we dit doen.'

U bent de secretaris van het Nobelprijs-comité voor de Fysiologie of Geneeskunde. Daarnaast bent u vice-voorzitter van de raad van commissarissen van de Nobelstichting. Kost dat niet ontzettend veel tijd?

'Het kost me ongeveer 30 procent van mijn tijd. In februari krijgen we honderden nominaties

'We moeten het immuundominante onderdeel van LDL zien te vinden'

2. De Federa-prijs

De FMWV (Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen), roepnaam Federa, is een interdisciplinair samenwerkingsverband van ruim tienduizend medisch-wetenschappelijke en gezondheidsonderzoekers. Federa is opgericht in 1959 en telt 35 aangesloten verenigingen.



Commissie Medisch Wetenschappelijke Dag

Federa stimuleert het biomedische onderzoeksklimaat in Nederland door vereniging- en disciplineoverstijgende activiteiten zoals de beperking van de regeldruk en het etaleren van bijzondere onderzoeksresultaten. Onderdeel van deze laatste activiteit is sinds 1976 de jaarlijkse uitreiking van de Federa-prijs. Vier prijswinnaars mochten na ontvangst van deze prijs later in hun carrière ook de Nobelprijs als erkenning voor hun wetenschappelijk werk bijschrijven.

Discretie verzekerd

Zodra je het predikaat anios verruult voor dat van aios is het daar: supervisie. Bedoeld om te reflecteren op je eigen ontwikkeling tot psychiater. Het is geen werkbegeleiding en ook geen intervisie. Supervisie gaat over het gevecht met jezelf, je grenzen en je collega's. En boven alles, supervisie is vertrouwelijk. Ongelukkigerwijs was het een van mijn eigen teampsychiaters die zich opwierp voor mijn eerste serie supervisiegesprekken. Ik voorzag problemen. Kon ik wel openlijk twijfelen? Aan de tsunami van taken, aan belachelijk beleid, aan 'protocollitis'? Er werd mij discretie verzekerd. Want uitsluitend de werkbegeleider zou mij beoordelen. De supervisor zou zijn rollen strikt scheiden. Alle gevoeligheden binnenskamers. *'For his ears only'*. De sfeer op mijn stageplek stelde me gerust: in de wachtkamer klonk zelfs muziek. Zorgvuldig geselecteerd om elk behandelgesprek subtiel te overstemen. Voor luistervinken geen plaats. Met de weken ebde ook mijn schroom weg. Ik durfde te reflecteren op mezelf en alles om me heen. De supervisor zweeg. Ik sprak honderduit. Onzichtbare krachten deden vervolgens hun werk. Totdat ik mijn vertrouwelijk gewaande gedachten terug hoorde. Uit de mond van mijn werkbegeleider. Ik formuleer deze column dus zorgvuldig. En weeg ieder woord. Net als voortaan in de supervisie. Met of zonder wachtkamer-muziekje.

Paul Dinant,
aios psychiatrie



'Ik denk niet dat het winnen van de Nobelprijs je motivatie moet zijn.'

binnen voor mogelijke prijswinnaars. Er is altijd erg veel debat. Elke nominatie evalueren we. Dan stellen we een shortlist samen. Uiteindelijk zijn we het meestal wel eens. Het belangrijkste criterium is 'ontdekking': we geven geen *life-time achievement awards* of *leadership awards*. We zoeken naar een echte paradigmaverschuiving. Vaak kost het veel tijd om op te helderen wie nu precies de ontdekking deed.'

Gaat u hem zelf nog eens winnen?

'Ik denk niet dat het winnen van de Nobelprijs je motivatie moet zijn. De kans dat je hem wint is zo klein. Bovendien moet je niet zulke ambities hebben als je zelf in het comité zit.'



Links naar andere publicaties over atherosclerosis vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Relevante artikelen:

- 'Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis' – Libby P, Ridker P, Hansson GK (doi: 10.1038/nature10146).
- 'Immunotherapy With Tolerogenic Apolipoprotein B-100-Loaded Dendritic Cells Attenuates Atherosclerosis in Hypercholesterolemic Mice' - Hermansson A e.a. (doi: 10.1161/circulationaha.110.973222);
- 'T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein' – Stemme S e.a. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 92, 3893-7, 1995, Medical Sciences)
- 'Evidence for Antigen-Driven T-cell response in Unstable Angina', Caligiuri G e.a. Circulation 2000; 102; 1114-9.