

LAUREAAT VOOR DE EXCELLENTIEPRIJS JOSEPH MAISIN 2015  
IN DE FUNDAMENTELE BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN

Prof.  
**PETER VANDENABEELE**

°3 APRIL 1961

**HUIDIGE FUNCTIE**

Gewoon hoogleraar Universiteit Gent

**EXPERTISE/INTERESSE**

Ontsteking en immuniteit, kanker, proteomica.



**Voor een boek ter gelegenheid van de twintigste verjaardag van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie werd Peter Vandenaabeele in een fotostudio gezet. Hij moest witte ballonnen stukprikken. De witte ballonnen staan symbool voor cellen, de prikkende Vandenaabeele voor de ontdekking van het mechanisme in ons lichaam dat cellen doet ontploffen.**

Het lichaam is op celniveau een eb en vloed van dood en leven. Elke seconde sterven 1 miljoen cellen, en de volgende seconde komen er telkens ongeveer evenveel weer bij. Beide processen zijn in een gezond organisme in balans. Bij heel wat ziektes is er een teveel aan celdood - zoals bij ontstekingsziekten en degeneratieve ziekte - of een tekort - zoals bij tumorgroei en therapeutische resistentie. Het proces van celdood op moleculair niveau ontrafelen is belangrijk om die ziekten te lijf te kunnen gaan.

**"HET STERVENSPROCES VAN CELLEN ZORGT VOOR EEN VOORTDURENDE VERVANGING VAN DE COMPONENTEN IN ONS LICHAAM, ZODAT WE HEEL ONS LEVEN SCHIJNBAAR MET DEZELFDE CARROSERIE KUNNEN BLIJVEN RIJDEN."**

'Het onderzoeksdomein maakte pas de voorbije twintig jaar opgang, omdat biologen, zoals het woord zelf zegt, het leven bestuderen, en ze dood eeuwenlang beschouwden als een mislukt experiment, een accident dat geen deel uitmaakt van het leven zelf', zegt Peter Vandenaabeele. 'Maar dood en leven zijn op celniveau juist innig met elkaar verbonden. Door de juiste balans tussen celdood en celgroei worden onze organen gevormd, krijgen onze ledematen de juiste lengte, en ontstaan de netwerken in onze hersenen. En als cellen sterven, gaan ze niet zomaar weg, maar stimuleren vrijgekomen stoffen de herstellingswerken, en worden de dode cellen bouwstoffen voor de nieuwe.'

## Zelfmoordcommando's

Als een cel geïnfecteerd, beschadigd of verouderd is, treden normaal zelfmoordprogramma's in werking. Sedert begin jaren negentig ontdekten wetenschappers het celdoodmechanisme 'apoptose': de cel stuurt vind-mij- en eet-mij-signalen uit, vormt blaasjes en kookt over zoals melk. Haar celkern met DNA valt dan uit elkaar, waarna de gealarmeerde witte bloedcellen (fagocyten) de brokstukken opruimen.

De pioniers van de moleculaire biologie zagen het genetisch programma van apoptose aan het werk in het doorzichtige rondwormpje *C. elegans*. Het wormpje verliest tijdens het volwassen worden precies 131 van zijn 1090 cellen. Elk van die cellen sterft op een welbepaalde plaats en op een perfect voorspelbaar tijdstip in de levenscyclus. Daar moest een genetisch mechanisme achter schuilen, dachten ze. De vondst bij het rondwormpje van alle genen die apoptose in gang zetten en de stervende cel herkennen en opruimen, leverde Sydney Brenner, Bob Horvitz en John Sulston in 2002 de Nobelprijs voor Geneeskunde op.

Peter Vandenaabeele en zijn team ontrafelden in de voorbije twintig jaar, via celculturen en genetisch gewijzigde muizen, een andere geprogrammeerde kamikaze bij cellen: necroptose. Daarbij ontploft de cel en komt de inhoud onmiddellijk vrij in de omgeving van de cel, waar het een ontstekingsreactie in gang zet. Apoptose is elke seconde aan het werk, maar voelen we niet, terwijl we necroptose vaak aan den lijve ondervinden bij virale infecties, bij afstotingsverschijnselen na orgaantransplantatie, bij multiple sclerose, hartaanvallen, zware lever schade of bij verlies van gehoorzenuwcellen.

Vandenaabeele en collega's in China, de VS, Europa en Australië hebben de hele moleculaire cascade naar zo'n ontplofende cel blootgelegd, een ingewikkeld spel van TNF (Tumor Necrosis Factor), RIP-kinasen (RIPK1 en RIPK3), caspases en MLKL-eiwitten. Die laatste boren gaatjes in het celmembraan waarna de cel volloopt en als een te zware waterballon ontploft. Recent startte het lab van Vandenaabeele onderzoek naar nog een ander type van necrotische celdood, ferroptosis, celdood onder invloed van ijzer. Ferroptosis komt vooral voor bij gestresseerde zenuwcellen en bij organen met zuurstoftekorten.

## Betere KANKERTHERAPIE

Celdood tegenhouden kan de schade beperken, ontstekingsreacties verminderen of ziektes genezen. Als je bij een patiënt die een bloedvergiftiging (sepsis) doormaakt de necrotische celdood blokkeert, verhogen zijn overlevingskansen. Muisonderzoek toonde aan dat bij hartinfarcten en beroertes de blokkering van necrotische celdood serieuze verbetering brengt. En dezelfde tactiek verlengt de houdbaarheid van transplantatieorga-

nen of onderdrukt de afstotingsverschijnselen bij nier- en harttransplantaties.

Celdood stimuleren of gevoeliger maken kan ook interessante toepassingen hebben. We weten dat kankercellen een strategie hebben ontwikkeld om apoptose te omzeilen, waardoor ze kunnen woekeren. Die strategie counteren zou een grote stap in de strijd tegen kanker zijn. Maar tussen fundamenteel onderzoek en klinische praktijk staan soms praktische bezwaren in de weg. 'Bij dierproeven leverde een combinatie van verschillende antikankermedicijnen en stoffen die het celdoodprogramma gevoeliger maken, hoopgevende resultaten. Daardoor zou er minder moeten worden bestraald of volstaan lagere dosissen chemotherapeutica. Maar veel farmabedrijven willen er voorlopig niet in meestappen, omdat ze daarvoor patenten of licenties zouden moeten delen met concurrerende farmabedrijven, en omdat de regelgeving vooral is gebaseerd op de ontwikkeling van monotherapieën. Ik vind dat een ethisch probleem. Gelukkig zijn de inzichten hierover langzaam aan het veranderen. Vergelijk het met de behandeling tegen HIV: daar kan ook alleen een cocktail van verschillende werkzame stoffen het virus de baas.'

34

Vandenabeele en zijn team zoeken nog andere pistes om tumoren aan te pakken. Zo bestuderen ze hoe je via necrotische celdood van kankercellen ons immuunsysteem kunt stimuleren zelf de kanker te lijf te gaan.

## Fundamenteel ONDERBELICHT

De stap van bench naar ziekenhuis is niet altijd makkelijk, omdat celdood vaak op het einde komt, als de schade er al lang is. Maar nog geen zes jaar na Vandenabeeles ontdekking van de rol van het RIPK3-eiwit, dat necrotische celdood tijdens acute ontstekingsreacties mee in gang zet, starten nu klinische proeven. 'Als blokkering van necroptosis mensenlevens gaat redden, zal ik fier zijn dat mijn onderzoeksgroep daartoe heeft bijgedragen. Maar ik ben geen arts; ik zal altijd wel een man van de fundamentele mechanismen blijven.'

Toepassingen zijn belangrijk, vindt Vandenabeele, maar de aandacht en liefde voor het fundamentele onderzoeksproces dat geneeskundige of andere toepassingen voorafgaat, blijft volgens hem onderbelicht, vooral in de media. Wetenschappers krijgen

vandaag ook niet altijd de nodige tijd en de financiële ruimte om met heel fundamentele wetenschap bezig te zijn. Vandenabeele: 'John Sulston gaf het zelf in zijn Nobelprijs-speech aan: hij zou voor de beschrijving van die dode cellen in een minuscuul, onbeduidend rondwormpje vandaag geen financiering krijgen.'

**"Zouden wij in deze utilitaire en translacionele tijden nog financiering krijgen om celdood in een onogenlijk wormpje te bestuderen? Het FWO durft resoluut de koers van ondersteuning van fundamenteel onderzoek te varen."**

Maar kijk, het labo-onderzoek naar celdood groeide uit tot een belangrijke tak in de levenswetenschappen. Begin jaren negentig verschenen jaarlijks een honderdtal papers over celdood, vandaag liefst 25.000. Peter Vandenabeele heeft de weg voor een groot stuk vrijgekapt, en we staan nog maar aan het begin. 'Is dat niet de eigenschap van elk degelijk fundamenteel onderzoek: nieuwe poorten openen en tekens opnieuw een beginpunt zijn?'