

# ‘Als wetenschapper moet je risico durven nemen’

Het onderzoek van de Belgische topwetenschapper **Peter Carmeliet** biedt hoop voor kankerpatiënten en mensen met vaat- en zenuwziekten. ‘Ik doe alles met in mijn achterhoofd de vertaling naar concrete behandeling.’ **door Margreet Fogteloo**

**UZ LEUVEN CAMPUS** Gasthuisberg is een organisch gegroeid gebouwencomplex met aan de achterzijde bouwputten voor al weer een uitbreiding van nieuwe klinieken en onderzoekslaboratoria. Na een kwartier lopen bereik je door een labyrint van gangen, hallen, overgangen van het ene naar het andere gebouw het Center for Cancer Biology, Vlaams Instituut voor Biotechnologie. In deze verre uithoek van de campus wordt in het Laboratorium van Angiogenese en Vasculair Metabolisme topwetenschap bedreven onder leiding van Peter Carmeliet, die naast onderzoeker ook hoogleraar geneeskunde is aan de Universiteit van Leuven en aan de Sun Yat-sen University (China) en Kitasato University (Japan) en gastdocent is aan Harvard University (Verenigde Staten). De wetenschappelijke doorbraken van zijn team dragen bij aan de vooruitgang van de geneeskunde.

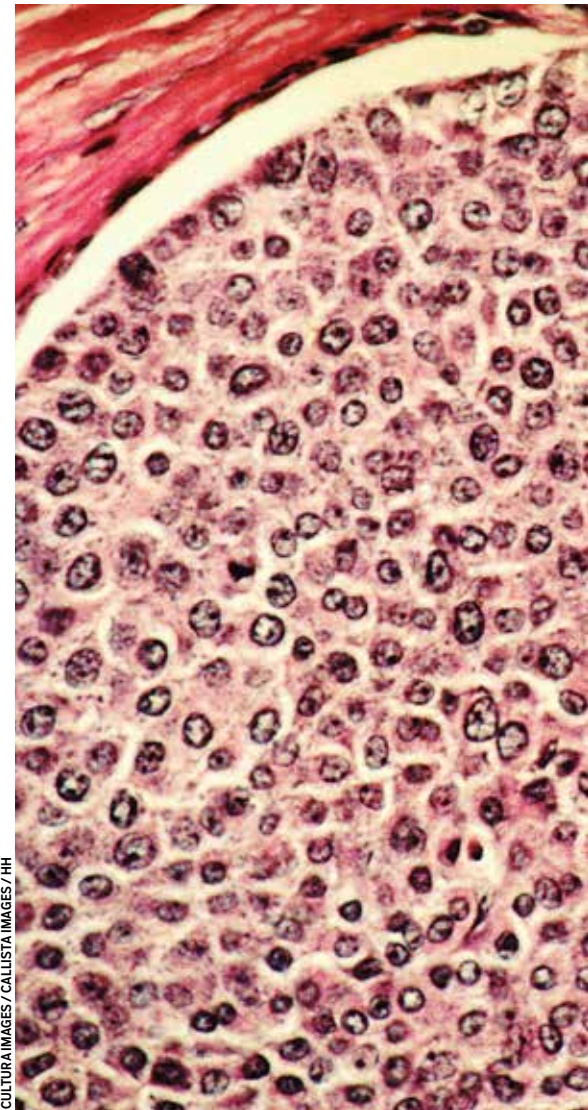
‘Elke nieuwe stap in de wetenschap is het gevolg van geduld en voordat een ontdekking leidt tot medicatie ben je weer jaren verder’, zegt hij relativerend achter zijn bureau in zijn werkkamer naast de kantine waar jonge promovendi en postdocs uit de hele wereld en van diverse disciplines op deze snikhete middag pauze nemen. Zij zitten dagelijks uren achter elkaar in het lab te werken aan de lopende onderzoekslijnen.

Peter Carmeliet is binnen zijn vakgebied wereldberoemd; in de afgelopen decennia publiceerde hij in gestaag tempo onderzoeksresultaten in toptijdschriften als *Nature*. Hiervoor heeft hij inmiddels vele erkenningen en prestigieuze prijzen ontvangen, waaronder de Ernst Jung Prize, de Joseph Maisin Prize for Excellence, de ARC Foundation Léopold Grifuel Award (belangrijkste prijs in Europa voor kankeronderzoek), InBev-Baillet Latour Health Prize (Belgische Nobelprijs) en trok hij de aandacht van het Nobelcomité. Hij werd ook geridderd tot baron door koning Filip van België om wille van zijn voortrekkersrol in het onderzoek. En binnenkort krijgt hij dus de Dr. A.H.

Heinekenprijs voor de Geneeskunde, voor ‘zijn onderzoek naar de invloed van groeifactoren op endotheel- en zenuwcellen, en voor zijn inspanningen om kennis daarover te vertalen naar behandelingen voor vaat- en zenuwziekten’, zoals de KNAW haar besluit formeel motiveert. Verguld zegt Carmeliet dat ‘deze prijs natuurlijk voor het hele team is. We proberen samen bloedvaten beter te begrijpen, hoe ze ontstaan en groeien, hoe ze een rol spelen bij ziekteprocessen en wat de effecten van groeifactoren zijn op bloedvaten en zenuwcellen.’

**HIJ VAT HET** kernachtig samen, maar er gaat uiterst complexe materie achter schuil. Dat licht hij graag toe. ‘Elke cel heeft voedingsstoffen als suikers en vetten, en zuurstof nodig – en dat wordt vervoerd door de bloedvaten. Die zijn bij een gezond mens in rust. Bij kankercellen is het anders, die hebben voortdurend honger en willen dus steeds meer voedingsstoffen aangeleverd krijgen. Daarbij maken zij moleculen vrij die de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten prikkelen, een proces dat angiogenese heet. Dat is ook actief als je als kind nog in de groei bent en komt tot rust wanneer je volwassen wordt – dan ben je uitgegroeid. Angiogenese kan ook tijdelijk actief zijn om een wond te genezen. Bij hartinfarcten werkt het juist omgekeerd; er is weinig of geen bloedvatengroei waardoor het hart niet genoeg zuurstof krijgt. Wij willen weten hoe je dat proces kunt beïnvloeden; stimuleren bij problemen met het hart, zodat er geen bypassoperatie meer nodig is, of blokkeren zoals bij een tumor, zodat

**‘Bij de organisatie van je lab neem je een risico als je wetenschappelijk het roer om gooit’**

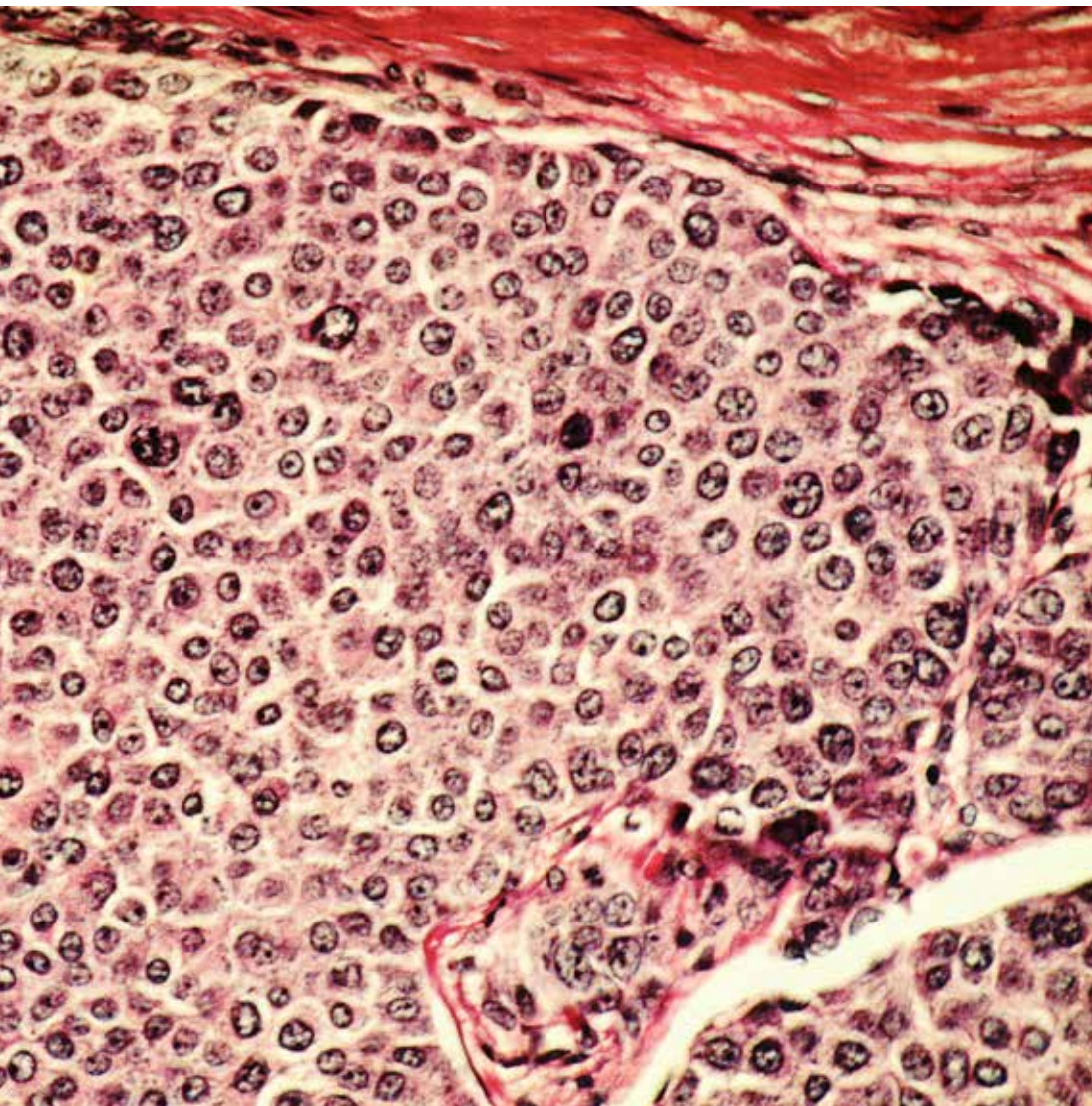


CULTURA IMAGES / CALLISTA IMAGES / HH

je uitzaaiingen kunt afremmen. Elke verstoring in de angiogenese, of er nu te veel of te weinig zuurstof en voeding wordt aangevoerd, kan een aanleiding zijn tot ziektes.’

Hij heeft angiogenese wel eens vergeleken met een soort wegenwacht van de bloedvaten die hij ‘de snelwegen van het lichaam’ noemt. De wegenwacht doet in een gezond lichaam niks, maar rukt uit als een signaal aangeeft dat er bij de aanvoering naar cellen iets mis is. En soms wordt de wegenwacht zelf misleid en raakt hij van slag. ‘We hebben van al die factoren die een rol kunnen spelen bij de groei van bloedvaten nu een heel kritisch molecuul gelokaliseerd, afgekort VEGF. Als je dat wegneemt treedt er een remming van de bloedvatgroei op. Dat is al zo belangrijk dat diverse biotechfirma’s hiertegen geneesmiddelen gemaakt hebben, die nu aan patiënten met kanker en oogziekten toegediend worden.’

Na deze eerste doorbraak ontdekte hij nog het belang van een andere groeifactor – kortweg PLGF – voor de aanleg van bloedvaten. Echter, deze factor speelt enkel een rol tijdens ziekten bij volwassenen, maar niet bij normale bloedvatgroei in embryo’s of tijdens zwangerschap. Samen met de biotechfirma ThromboGenics NV



ontwikkelen zij hier een anti-PLGF-medicijn, dat klinisch wordt getest bij diabetespatiënten die excessieve bloedvatgroei in de ogen krijgen, wat zonder behandeling tot een lekkage leidt waardoor ze blind worden. Het anti-PLGF-medicijn wordt ook uitgetest, tezamen met de biotechfirma Oncurios NV, bij kinderen met hersenkanker die uitbehandeld zijn. 'Als het inderdaad aanslaat, heeft de anti-PLGF-behandeling het enorme voordeel dat je alleen de ziekte aanpakt en niet de gezonde organen in het lichaam. De neveneffecten zijn vrij gering. De toedieningswijze is ook een verbetering: rechtstreeks in de bloedbaan. Voor patiënten met oogziekten is dat een stap voorwaarts, ze worden nu behandeld met een keer per maand rechtstreeks een injectie in het oog, met bovendien minder kans op het remmen van de lekkage. Die nare prik is niet meer nodig.'

Een andere belangrijke ontdekking was dat VEGF van belang bleek voor de normale functionering van motorzenuwen, die spieren aansturen. Wanneer die zenuwen afsterven, treedt verlamming op, zoals dit het geval is bij patiënten met ALS. Carmeliets team ontdekte dat een

tekort aan VEGF de ALS-ziekte induceert in preklinische diersystemen en dat VEGF-behandeling de progressie van de ziekte kan tegengaan. Klinische testen om VEGF-behandelingen van ALS-patiënten te testen werden opgestart.

'De normale gang van zaken bij onderzoek', licht hij toe, 'is dat we na de eerste *safety phase* gaan werken met een middelgroot cohort patiënten en in de volgende fase wordt die groep veel groter. Wij combineren nu de eerste en de tweede fase om sneller tot resultaat te komen. Bij diabetespatiënten lijkt de anti-PLGF-therapie zeer hoopvol. Bij kanker gaat het meestal moeizamer, de klinische testen lopen nog, we wachten op de eerste resultaten. Kwade cellen zoeken altijd nieuwe uitwegen. Bij een oog is dat proces minder kwaadaardig.'

Zoals vaak bij de klinische toepassing van nieuwe wetenschappelijke kennis is het in praktijk brengen ervan moeilijker dan gedacht. 'Het principe van antilichamen of scheikundige blockers is eenvoudig, bij muizen lukt het veelal gemakkelijker, maar bij mensen verloopt het complexer. We zien dat er een resistentie tegen wordt ontwikkeld.

Peter Carmeliet, laureaat van de Dr. A.H. Heinekenprijs voor Geneeskunde, houdt zijn publiekslezing op 26 september in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Het hangt niet af van één molecuul, het zijn er ontelbaar veel.'

Hij vergelijkt een bloedvat nu met een auto en de groeifactor met een bestuurder. 'We nemen met een antilichaam/blocker in feite de bestuurder weg waardoor de auto stil komt te staan. Maar er stappen steeds weer nieuwe bestuurders in en zolang die er zijn blijft de auto rijden. Dus moet je het fundamenteel aanpakken; de motor lam leggen, wat kan via de stofwisseling, wat metabolisme heet: de omzetting van suikers, eiwitten en vetten naar energie en bouwstenen om te kunnen groeien. Metabolisme wordt uitgevoerd door duizenden enzymen en die kun je blokkeren via medicatie. We brengen nu in de *discovery phase* in kaart welke metabole reacties belangrijk zijn voor de groei en als je dat weet kun je beginnen met het ontwikkelen van medicijnen.'

**CARMELIET ONDERSCHIEDT** zich misschien wel het meest van veel vakbroeders in zijn drang om onderzoek om te zetten naar concrete behandelingen. 'Ik probeer fundamenteel biologische vraagstukken op te lossen, met altijd in het achterhoofd de vraag hoe we dat kunnen vertalen naar de patiënt – dat is mijn tweede natuur geworden.' Wat hij ontdekt kan inderdaad in de toekomst oplossing bieden voor een scala van ernstige ziekten: tumoren, ALS, hart- en vaatziekten of blindheid bij diabetici. Dat gebeurt in een aantal laboratoria dat over verschillende verdiepingen verspreid ligt. Een ruimte staat tjokvol apparaten met het formaat van een grote printer. In een andere ruimte hangen aan de wand honderden aquaria met vrolijk zwemmende zebravisjes, die geschikt zijn vanwege hun rappe groei – slechts drie dagen – en door hun doorzichtigheid kun je de bloedvaten zien. Die bloedvaten zijn fluorescent, zodat de groei ervan zichtbaar wordt. Het doorontwikkelen van de antilichamen vindt vervolgens niet hier plaats, dat gebeurt bij biofarmaceutische bedrijven ThromboGenics NV en ook Oncurios NV – 'die liggen hier op het terrein iets verderop', zegt Carmeliet met zijn hand wapperend.

Zeker, de discussie over de samenwerking van wetenschap met het bedrijfsleven kent hij. 'Maar als je voor de klinische vertaling van onderzoek nieuwe geneesmiddelen wilt ontwikkelen, kun je niet zonder deze bedrijven. Een klinische trial kost al gauw honderden miljoenen euro's – met bovendien de kans dat het niet lukt.'

Wel knaagt de afhankelijkheid van de geldschieters soms aan hem. Hij noemt daarvan een voorbeeld. 'Wij hebben een uitvinding gedaan, die we hebben getest op muizen door de toediening van de groeifactor VEGF, om de verlamming bij ALS tegen te gaan. Vervolgens hebben we hiervoor een patent aangevraagd, en een kleine biotechfirma was geïnteresseerd in de licentie. Maar het bedrijfje werd inclusief

het hele portfolio opgekocht door een groot bio-farmabedrijf. En dat besloot dat die onderzoekslijn niet verder zou doorgaan. Vanwege andere prioriteiten. U begrijpt dat dit heel frustrerend is voor ons, onderzoekers, maar vooral erg is voor de patiënten. We zijn voelbaar afhankelijk.'

Wetenschappers zijn volgens hem zelf ook een beetje entrepreneurs geworden. 'We kijken naar kansen en de winst die er in zit. Als wetenschapper moet je risico durven nemen, dat is onze job. *High risk, high gain*. Bij de organisatie van je lab neem je een risico als je wetenschappelijk het roer om gooit. Dat hebben we een aantal keren gedaan; eerst oriënteerden we ons helemaal op VEGF, vervolgens op PLGF – de bestuurders in de auto – en toen hebben we onze focus verlegd naar onderzoek naar de link met ALS. Vervolgens zijn we ons gaan richten op metabolisme, om naar de "motor in de auto" te kijken. Een domeinverandering betekent een omschakeling van het hele park aan technische apparatuur, zoals massaspectrometers die al snel zo'n honderdduizend euro kosten, en het herscholen van de jonge onderzoekers.'

Dat hij de laatste domeinverandering kon doen, had te maken met slim ondernemen. Carmeliet investeerde het geld – zo'n half miljoen euro – dat de afdeling had verworven van royalty's voor het anti-PLGF-medicijn van farmareus Roche. 'Bij iedere keuze van de besteding van geld moet je beseffen dat het pas rendeert als er een wetenschappelijke doorbraak is.' Vandaar ook, zegt hij, is het geld van een prijs zo belangrijk. Het speelt een wetenschapper vrij. 'Je kunt zelf kiezen wat je wilt onderzoeken. Stel nu dat ik zelf geen geld zou hebben gehad voor mijn onderzoek naar metabolisme en ik zou hebben moeten aankloppen bij een fonds voor onderzoek dat zou zeggen dat er nog niks bewezen is en het risico op mislukken te groot was – dan was de domeinverandering in mijn lab niet doorgestaan. Met prijsgeld kun je je een folietje, een wetenschappelijk zottigheidje, permitteren. Het roer vrijuit omgooien.'

**AL JONG WILDE** Carmeliet wetenschappelijk onderzoeker worden en ook wist hij dat het dan in dienst zou moeten staan van oplossingen voor ziektes. Hij raakte als kind gefascineerd door 'alles wat bewoog'. Hij verzamelde diertjes, planten, schedels van tal van dieren (van mol tot paard) en in zijn kamer richtte hij aquaria in met stekelbaarsjes die zich op den duur wisten voort te planten, terwijl ze dat normaal gesproken nooit doen in een nagebouwde natuurlijke omgeving. 'Wat was ik trots', grinnikt hij. In het kielzog van zijn vader, die hoogleraar elektrofysiologie was, ging hij mee naar het abattoir waar zijn vader voor diens onderzoek harten uit het pas geslachte vee mocht meenemen. Peter Carmeliet keek verwonderd over de schouder mee hoe een dier er anatomisch uitziet.

'Maar ik had na het behalen van mijn eind-examen van de middelbare school eigenlijk drie keuzes: ingenieur, arts of musicus. Ik speelde zo'n zes uur per dag dwarsfluit. Maar een car-



JUSSJUIKONEN / KNAW

**Peter Carmeliet – 'Elke nieuwe stap in de wetenschap is het gevolg van geduld'**

rière als fluitist is het dus niet geworden. De muziekwereld is zeer competitief, je moet echt een toptalent zijn om die ene plaats in een toporkest te bemachtigen.'

Na zijn studie geneeskunde promoveerde hij in Leuven maar hij koos aanvankelijk niet voor de fundamentele wetenschap; hij begon aan de opleiding tot internist, die hij na twee jaar onderbrak. 'Mijn goesting naar onderzoek was te groot en het was duidelijk dat er binnen de opleiding geen tijd voor was, en ook daarna als internist zou patiëntenzorg niet te combineren zijn met de wetenschap. In Amerika is het goed geregeld, je wordt door je collega's op een afdeling vrijgehouden voor het grootste deel van het jaar. In België daarentegen, en ook in Nederland, is het zo georganiseerd dat je voor de helft van de tijd of (veel) meer in de kliniek werkt en de resterende tijd kan besteden aan onderzoek. Dat is ten opzichte van mijn begintijd wel veranderd, iedereen heeft inmiddels wel door dat fundamenteel wetenschappelijk toponderzoek niet mogelijk is tussen de soep en de patatten. Je kan het niet zomaar eventjes tussendoor doen.'

Toen hij stopte met zijn klinische opleiding was hij eerst niet blij. 'Hoewel ik besepte dat het als klinisch arts toentertijd uiterst moeilijk was om wetenschappelijk onderzoek op hoog niveau te doen, joeg het besluit me schrik aan. Toponderzoek is competitief. Maar ik werd door mijn keuze nog meer verbeterd om echt goed te worden.' En dat is hem duidelijk gelukt. Hij bekleedde postdoctorale posities aan onder meer Harvard Medical School en Whitehead Institute (Cambridge, VS), en kreeg uiteindelijk vanaf 1991 in Leuven zijn eigen onderzoeks-

**'Met prijsgeld kun je je een folietje, een wetenschappelijk zottigheidje, permitteren'**

groep, onder meer dankzij de gulle steun van zijn mentor professor Désiré Collen.

**DE RUIM ZESTIG** onderzoekers die onder zijn leiding werken zijn jong en gedreven. Geneesheren, zoals hij geneeskundigen noemt, zijn in de minderheid. De meesten zijn biotechnologen, biomedische wetenschappers, biologen, apothekers, bio-informatici en farmacologen. Hij selecteert hen – behalve op hun cv – vooral op motivatie en passie. 'Mensen moeten een enorm uithoudingsvermogen hebben, want slechts in zo'n tien procent van het onderzoek is het bingo. De prestatiedruk is groot, dus is er veel stress. Onderzoekers moeten beschikken over meer talenten dan alleen maar een hoog IQ: je moet kritisch maar toch een aangeboren optimist zijn, stressbestendig zijn, creatief en nieuwsgierig, pragmatisch, een "impossible, but not undoable"-mentaliteit hebben, gaan voor de *high-risk/high-gain-projects*, goed kunnen organiseren, handige vingers hebben voor al dat precisiewerk, geduld hebben, sociaal vaardig zijn – want je werkt in teamverband. En ze moeten het vooral heel, heel graag doen.'

Aarzelend zegt hij dat de mentaliteit van de jeugd is veranderd. Natuurlijk zijn er jonge mensen die er nog steeds zo hard voor gaan als hij deed toen hij met zijn carrière begon. Maar ze zeggen ook vaak tegen hem dat er nog meer in het leven is dan de wetenschap alleen. 'Het hangt uiteraard af van het individu. Maar dit werk is nooit een *nine to five job* – voor niemand. Lokale institutionele regelgeving kan hier weinig aan veranderen, het is de internationale competitie die de lat hoog legt – en in wetenschappelijk onderzoek is "being first" kritisch, in trouwens heel veel andere facetten van het leven ook, niet? Net zoals in topsport: als je de 400 meter wil winnen op een WK moet je jezelf meten met de internationale mededingers en hun niveau overbluffen, eerder dan argumenteren dat het internationaal niveau moet verlagen.'

Als hij mag dromen wat de ambitie is voor zijn afdeling zegt hij: dat er een positief resultaat komt uit de lopende klinische trials. 'De anti-PLGF-resultaten van de oogaandoening zijn zeer belovend, over een jaar weten we meer. De eerste resultaten van de kankertrials zijn er over naar schatting een jaar. Ik droom ervan dat we medicatie kunnen presenteren aan de wereld.'

Op zijn bureau liggen drie stapeltjes geprinte artikelen, de opbrengst van jarenlang onderzoek die aan het eind van deze maand gepubliceerd gaan worden in de twee toptijdschriften *Nature* en *Cell Metabolism*. Hij kan er nu nog niks over zeggen, want er rust een embargo op. Maar wel dat de tekst zo bevattelijk mogelijk is geschreven zodat het wordt gelezen. Hij houdt de stapeltjes papieren met daarop gekleurde grafieken aan de borst. Carmeliet is zichtbaar trots, hij kan een glimlach niet onderdrukken, en wijst op een doosje met flessen champagne in de hoek van zijn kamer. 'Jawel, de kurk gaat er straks af. Het is voor onze hele afdeling dé beloning voor keihard werken.'