

Nobelprijswinnaar Tim Hunt over onderzoek naar regulatie van de celdeling

# ‘Een aangename ontdekkingsreis’

Pieter van Megchelen,  
journalist

beeld: De Beeldredactie,  
Marc Driessen

Tim Hunt won in 2001 de Nobelprijs voor de Geneeskunde met onderzoek dat inzicht opleverde in het ontstaan van kanker. Toch is hij sceptisch over de mogelijke toepassingen. ‘Ik heb al vroeg geleerd om kritisch te zijn op mijn eigen resultaten.’



**I**k ga straks het verhaal vertellen van de ontdekkingen die ik gemaakt heb, mijn omzwervingen van het begin tot het eind – dat natuurlijk weer een nieuw begin is. Alleen niet voor mij, want ik ben nu met pensioen.’ In de intercity van Schiphol naar Groningen blikte Nobelprijswinnaar Tim Hunt vooruit op de *key note speech* die hij straks zal houden op het International Student Congress of Medical Sciences (Iscoms). Terwijl hij vertelt, geniet hij van het landschap dat voorbijtrekt.

## Celcyclus

‘Ik ben beroemd geworden met iets wat verdween. Wij konden overtuigend aantonen dat het eiwit cycline regelmatig wordt vernietigd, parallel aan de celcyclus. Er was geen enorme intellectuele sprong voor nodig om te vermoeden dat dit iets te maken had met de aansturing van de celcyclus. Natuurlijk moesten we dat vervolgens wel bewijzen. Maar in essentie was het dit ene simpele feit dat de sleutel bevatte voor een beter

begrip van de mitose. Het is een voorbeeld van een pure ontdekking.’

Hunt studeerde in Cambridge biochemie en promoveerde op de hemoglobinesynthese. Samen met zijn collega's ontdekte hij diverse factoren die de productie van de verschillende componenten van hemoglobine reguleren. ‘Ik wilde weten hoe de cel ervoor zorgt dat de twee verschillende eiwitketens en de haemgroep in de juiste verhoudingen gesynthetiseerd worden. Naar later bleek is het vooral het haem dat hierin bepalend is.’

‘In de zomer van 1982 kreeg ik de kans om eiwitsynthese te bestuderen in een simpel modelsysteem, de eieren van de zee-egel. Zo'n ei bestaat in feite uit één grote eicel. Zolang het niet bevrucht wordt, bevindt het zich in een slapende toestand, waarin maar weinig gebeurt. Bevruchting zet enorme veranderingen in gang. De eiwitsynthese wordt aangezwengeld, waarbij allereerst stoffen worden geproduceerd die nodig zijn voor de verdere ontwikkeling. Het is te vergelijken met het opstarten van een computer. Van een rustend ding naar de start van een nieuw leven – dat fascineerde me, dat is een romantische gedachte.’

**‘In 1982 kreeg ik de kans om de eieren van de zee-egel te bestuderen’**

‘In eerste instantie ging het mij alleen maar om de start van de eiwitsynthese, niet zozeer om het soort eiwitten dat geproduceerd werd. Maar ik was gesteld op de man die verstand had van eiwitanalyse, dus we gingen samenwerken.’ Die toevallige samenloop van omstandigheden zou tot de baanbrekende ontdekking leiden. ‘Mijn poging om de start van de eiwitsynthese te begrijpen, mislukte grandioos. Maar we zagen wel iets vreemds. Een bandje dat er soms wel was en soms niet. *Now you see it, now you don't*. Een eiwit dat direct na de bevruchting wordt

aangemaakt, in grote hoeveelheden in de cel aanwezig blijft gedurende de interfase en dat in het midden van de mitose ineens verdwijnt. Misschien had ik het belang ervan niet gezien als ik niet eerder

een lezing over de celcyclus had gehoord van de Californische celbioloog John Gerhart. Hij had het onderwerp smakelijk voor me gemaakt. En toevallig was hij kort daarna in Engeland; hij was met me eens dat we een fascinerende ontdekking hadden gedaan.’

Op die eerste ontdekkingen in de zomer van 1982 volgden jaren van verder onderzoek. Cycline bleek niet alleen in lagere organismen voort te komen, maar ook in zoogdiercellen. Hunt: ‘Wat ons in het begin verbaasde, was het

feit dat de concentratie cycline vrij geleidelijk stijgt, terwijl de celdeling abrupt start. Maar het is heel simpel. Je kunt het vergelijken met een kind dat in de speeltuin op een wip loopt. Hij loopt geleidelijk tot een bepaald punt, en daar klapt de wip om.’

### Stop in het bad

Intussen ontdekten Lee Hartwell en Paul Nurse langs genetische weg de cycline-afhankelijke kinases die samen met cycline de celdeling in gang zetten. Zij zouden in 2001 samen met Hunt de Nobelprijs voor de Geneeskunde krijgen.

Latere experimenten toonden aan hoe nauwkeurig de celdeling gereguleerd is. Hunt: ‘Je kunt veel leren door het fuseren van cellen in verschillende fases van de celcyclus. Als je een cel die aan het delen is, fuseert met een cel in rust, wint de mitose – dat leidt dan meestal tot complete chaos. Maar als je een cel die op het punt staat te gaan delen, fuseert met een cel uit de vroege rustfase, ontstaat juist een cel die teruggaat naar die vroege fase. De beslissing om te delen wordt voorafgegaan door heel zorgvuldige controles, maar als een cel er eenmaal voor gaat, is het ook voor 100 procent. Dat spreekt mij persoonlijk ook wel aan.’

Als inleiding op het onderzoek dat hij de afgelopen jaren gedaan heeft, en waar het accent van zijn Groningse lezing op zal liggen, begint

## ‘Als een cel er eenmaal voor gaat, is het ook voor 100 procent’

Tim Hunt: ‘Ik ben best trots op wat we gevonden hebben door onze neus te volgen.’



Hunt met een analogie: 'Als je een bad wilt vullen, moet je natuurlijk de kraan opendraaien. Maar dat is niet genoeg. Je moet ook zorgen dat er een stop in de afvoer zit. Voor de start van de celdeling zijn verschillende kinases nodig, enzymen die specifieke eiwitten fosforyleren. Dat heeft alleen zin als die fosforgroepen er niet meteen afgehaald worden door fosfatasen. Ik had me dat al een tijd geleden gerealiseerd, maar om een of andere reden was het er nooit van gekomen om dat eens uit te zoeken.'


### Bedorven oesters

Hunt en zijn team gingen dus op jacht naar de rol van fosfatasen die uitgeschakeld zijn tijdens de celdeling. Het zou zijn laatste grote project worden – al zegt hij zelf dat zijn medewerker Satoru Mochida het meeste werk deed terwijl hij 'vol bewondering toekeek'. Het fosfatase PP2A zag er veelbelovend uit. 'Maar het is heel moeilijk om uit te vinden wat precies het substraat van een enzym is. Je kunt PP2A niet vragen: hé, welke fosfaatgroepen haal jij zoal weg? En het was evenmin helder hoe dit enzym geremd wordt bij het begin van de celdeling. Het leek erop dat we niet veel verder zouden komen. Gelukkig hadden we wel beschikking over een stof die PP2A en verwante fosfatasen heel krachtig remt: okadazuur. Die is verantwoordelijk voor een ernstige vorm van

voedselvergiftiging als je bedorven oesters eet. Daarmee konden we aantonen dat remming van PP2A de cel versneld in mitose brengt en in die fase houdt. Om de mitose te starten is het dus genoeg om de stop van het bad erin te rammen. De kraan lekt dan blijkbaar hard genoeg om de celdeling op gang te brengen. Als je daarna weer functioneel PP2A in de cel brengt, gaat de cel weer uit mitose.'

De kroon op het werk van Hunt en Mochida was het identificeren van de ontbrekende stof: de natuurlijke 'stop in het bad'. Vorig jaar konden zij in *Science Signaling* publiceren dat het eiwit alfa-endosulfine (ensa) deze functie vervult, wanneer het op zijn beurt wordt geactiveerd door het kinase Greatwall. 'Het is ontdekt door een Chinese wetenschapper, misschien heet het daarom zo.'

'Het was een aangename ontdekkingsreis en ik ben best trots op wat we gevonden hebben door onze neus te volgen', zegt Hunt. 'We zijn regelmatig verkeerde wegen ingeslagen, maar als je kritisch genoeg naar je eigen resultaten durft te kijken, corrigeert het zichzelf wel.'

Op de vraag hoe hij het vindt om gepensioneerd te zijn, antwoordt hij dat hij voorlopig nog veel op pad is om zijn verhaal te vertellen. 'Ik zeg niet gauw nee. Dus morgen moet ik zien dat ik van Groningen naar Dundee kom. Dat is nog niet eenvoudig. Gelukkig houd ik van reizen.' 



Tim Hunts autobiografie, een gefilmd college en een spel over de celdeling vindt u bij dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

### Beperkt toepasbaar

Hunts onderzoek heeft nieuwe inzichten opgeleverd in de celdeling en dus ook in het ontstaan van kanker. Belangrijke oncogenen zoals het retinoblastoma-gen zijn onderdeel van dezelfde cascade van biochemische reacties als cycline en de cycline-afhankelijke kinases. De nieuwe experimentele *small molecules* tegen kanker flavopiridol en UCK-01, die inmiddels klinisch onderzocht worden, ontnemen hun werking aan het moduleren van cycline-afhankelijke kinases.

Hunt zelf blijft sceptisch over toepasbaarheid van zijn onderzoek. 'We weten al sinds Hiroshima dat het remmen van alle celdelingen in het lichaam niet met het leven verenigbaar is. En ik geloof eerlijk gezegd niet dat er op het gebied van cycline genoeg verschillen zijn tussen kankercellen en gezonde cellen'.

'Als er iets in de afgelopen decennia duidelijk is geworden, is dat er verschillende kleine genetische veranderingen kunnen optreden in een kankercel. We zijn voor mijn gevoel nog ver verwijderd van een compleet inzicht in het biologisch gedrag van kankercellen. Mijn moeder is in 1977 overleden aan darmkanker. Ik heb gezien hoe haar buik heel dik werd en haar armen en benen zo dun als lucifers. Niemand die weet hoe kankercellen dat precies doen. Vroeger zei men: dat komt door cachexie. Maar ja, een naam is nog geen verklaring.'

