

CHRISTOPHER DOBSON: HEINEKENPRIJS VOOR BIOCHEMIE EN BIOFYSICA

Als cellulair huishouden faalt

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, Christopher Dobson en Kari Alitalo (zie blz. 1976). Dobson kreeg de prijs voor zijn onderzoek naar de relatie tussen verkeerd gevouwen eiwitten en een groot aantal ziekten, waaronder de ziekte van Alzheimer.

Dat ketens van eiwitten zich opvouwen tot complexe structuren is een normaal verschijnsel. Maar soms gaat het mis: dan vormt een verkeerd gevouwen eiwit het begin van een kleverige, groeiende kluwen vezels. Gevolg: grote schade aan organen, zoals de hersenen. Aanvankelijk zijn ze klein genoeg om zich naar andere organen te verspreiden, maar naarmate ze meer vezels in hun web vangen, raken ze ergens in een orgaan verstrikt. Daar kunnen ze direct of indirect oorzaak worden van ernstige ziekten zoals de ziekte van Alzheimer of de ziekte van Parkinson.

De natuur werkt daarbij niet mee. Correct gevouwen eiwitten zijn goed oplosbaar in water; ze kunnen zich zo door het lichaam verplaatsen. Veel eiwitten blijken echter stabiel in een verkeerd gevouwen toestand. De oorzaak daarvan is niet helemaal duidelijk, maar – voor de liefhebber – het schijnt dat thermodynamische eigenschappen van het eiwitmolecuul bepalend zijn.



Chemisch fysisch en structuurbiooloog Christopher Dobson: 'Eiwitten oplosbaar houden is ongelofelijk belangrijk!'

'Ik denk dat veroudering samengaat met slechtere oplosbaarheid van eiwitten. Dus: onze eiwitten oplosbaar houden is ongelofelijk belangrijk!' Dat zegt Chris Dobson. Met zijn onderzoeksgroep aan de universiteit van het Britse Cambridge heeft hij ontrafeld hoe naarmate we ouder

worden die rafelige kluwens van verkeerd gevouwen eiwitten vaker ontstaan. Voor dat gecompliceerde onderzoek kreeg hij vorige week de prestigieuze Dr. H.P. Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica ter grootte van 200 duizend dollar. Christopher Dobson (1949) is hoogleraar

chemische en structurele biologie en is sinds 2007 tevens rector van het eerbiedwaardige en eeuwenoude St. John's College in Cambridge. Hij was (co)auteur van meer dan 650 artikelen. Meer dan 30 daarvan werden afgedrukt in Science en Nature. Dobson heeft al tal van eerdere onderscheidingen op zijn naam, niet alleen voor zijn onderzoek, maar ook omdat hij daarbij inventief gebruik heeft gemaakt van een grote diversiteit aan technieken, zoals spectroscopie, kernspinresonantie (NMR) en computermodellen.

Oligomeren

Het heeft geleid tot belangrijke inzichten. Aanvankelijk zagen onderzoekers 'amyloïdplaques' als de specifieke oorzaak voor alzheimerdementie. Dat beeld is bijgesteld: het gaat het om veel meer soorten eiwitten en ook om meer ziekten. Rond de eeuwwisseling voegde Dobson daar nog een belangrijke ontdekking aan toe: het blijken niet per se de 'plaques' die het ziekteproces sturen – althans niet in het geval van de ziekte van Alzheimer – maar zogeheten oligomeren. Hij legt uit: 'Als verkeerd gevouwen eiwitten aggregaten (de plaques, *red.*) vormen, beginnen ze met een tussenvorm: kleine klompjes van een stuk of twintig moleculen. Dat zijn oligomeren. Niet iedereen deelt deze mening, maar ik denk dat deze oligomeren de oorzaak van het beschadigende proces zijn. Ze zijn toxisch en zeer reactief. Ze kunnen gemakkelijk diffunderen en celmembranen verstoren, waardoor calciumionen de cel binnendringen en er aldus reactieve zuurstofschade kan ontstaan. Dat de plaques in eerste instantie als de boosdoener werden aangewezen, komt doordat ze wel een rol spelen bij het ziekteproces: rond plaques ontstaan steeds meer oligomeren. De plaques katalyseren namelijk het ontstaan en vermenigvuldigen van misvormde eiwitten.'

Mensen zijn normaal gesproken uitgerust met beschermende mechanismen die dit zichzelf versterkende, ziekmakende proces voorkomen; Dobson spreekt van 'cellulair housekeeping'. Hij wijst op de rol van kleine eiwitmoleculen die hij passend

'chaperonnes' noemt; zij hebben allerlei schoonmaakfuncties. Sommige chaperonnes pikken verkeerd gevouwen eiwitten of kleine aggregaties als het ware op en dirigeren ze richting afbraak. Andere chaperonnes binden aan het oppervlak van aggregaties en stoppen zo de katalyse.

Momenteel zijn er volgens u ruwweg vijftig ziekten waarbij op een of andere wijze verkeerd gevouwen eiwitten een rol spelen die uiteindelijk aggregeren tot bijvoorbeeld de amyloïde plaques die we zien bij Alzheimer.

Dobson: 'Er zijn eigenlijk drie grote groepen te onderscheiden. De eerste zijn de neurodegeneratieve ziekten; de aggregaten vormen zich in het brein en het zijn voornamelijk de neuronen die beschadigd raken. In veel gevallen is er geen correlatie tussen de hoeveelheid plaques en het stadium van de ziekte. Ik wees hierbij al op de rol van oligomeren.

De tweede groep bestaat uit orgaanspecifieke ziekten, zoals diabetes type 2. Maar wat hier precies de oorzaak van de schade is weten we niet. Een derde groep vormen de systeemziekten, zoals systemische amyloidose. Waarschijnlijk is hier niet de toxiciteit van de amyloïde aggregaten het voornaamste probleem, maar de hoeveelheid. Grote hoeveelheden amyloïde deposities verstoren op zichzelf de functies van vitale organen als de lever, de milt en nieren.'

Welke risicofactoren bevorderen de vorming van plaques en oligomeren?

'De meest belangrijke is leeftijd. Maar er zijn ook genetische factoren bekend. Er zijn klassieke voorbeelden van genetische mutaties die een rol spelen bij het ontstaan van parkinson en Alzheimer en die bijvoorbeeld de functie van de chaperonnes verstoren. Mogelijk zijn er random factoren waar we niets over weten. Ik vermoed dat lifestylefactoren geen grote rol spelen.'

Dobson schiet in de lach als hij daaraan toevoegt: 'Er is een artikel geweest waarin werd gezegd dat roken het risico zou verminderen, maar het bleek dat mensen die roken al op jongere leeftijd waren overleden.'

Een vroege diagnose is cruciaal

Wat zegt u tegen artsen en onderzoekers die beweren dat de ziekte van Alzheimer een mythe is; het zou volgens hen een 'natuurlijk' ouderdomsverschijnsel zijn.

'Het is een aspect van ouder worden, dat staat vast. Maar ik denk dat veel deskundigen toch werkelijk wel een verschil zien tussen Alzheimer, een ziekte met identificeerbare symptomen, en iemand die ouder en wat vergeetachtiger wordt.'

Misschien dat de kritiek ook voortkomt uit het gegeven dat alle trials met geneesmiddelen tot dusver zijn mislukt. Wat gaat er fout?

'Er is tot nu toe te veel gekeken naar agentia die het aggregatieproces vertragen als het al een eind is gevorderd. Maar je moet eerder beginnen. Vergelijk het met kanker: een vroege diagnose is cruciaal. Wat je wil is de natuurlijke defensiemechanismen – de rol van de chaperonnes, het afbraaksysteem – stimuleren. We moeten naar een statine-achtige behandeling die de kans op de ziekte van Alzheimer verlaagt.'

Uw stelling is: de zoektocht naar medicijnen om de ontvouwing en de ontwikkeling van de schadelijke oligomeren te remmen of te voorkomen is vruchteloos zolang we niet heel precies weten wat het pathogene mechanisme is.

'Ja. We konden infectieziekten ook beter bestrijden toen we meer en meer kennis kregen van bacteriën en virussen. Maar dat is niet het enige: we moeten om goede trials te kunnen doen, ook goede kwantitatieve uitkomstmaten hebben en dat betekent dat we op zoek moeten naar een goede verzameling van biomarkers, zowel voor vroegtijdige diagnose en als om het effect van therapeutische interventie te meten.'

En dat wordt nog een hele klus, drukt Chris Dobson ons op het hart. ■