

door Hans van Maanen

Titia de Lange – Dr. H.P. Heinekenprijs voor de Biochemie en Biofysica 2012

Vroege liefde voor telomeren krijgt erkenning

Telomeren zijn, zegt Titia de Lange zelf, haar lust en haar leven. ‘Ik kan eigenlijk niet goed uitleggen waarom ik die chromosoomuiteinden zo interessant vind – net zo min als je kunt uitleggen waarom je op iemand verliefd wordt of waarom je meer van Bach houdt dan van Brahms. Maar het gaat werkelijk diep, ik zou me geen ander onderwerp meer kunnen voorstellen. En ik besef dat ik heel veel geluk heb gehad een onderzoeksterrein te vinden waar ik zo van geniet!’



Om nu te zeggen dat de wetenschappelijke lotsbestemming van Titia de Lange in de sterren geschreven stond, nee. Veeleer was er sprake van een valse start, zo blijkt uit haar relaas van haar studietijd. ‘Ik studeerde biochemie aan de Universiteit van Amsterdam. Ik zat halverwege de jaren zeventig voor mijn kandidaats, voor een tentamen over onder andere DNA-replicatie. Ik zat me thuis voor te bereiden en kreeg het niet voor elkaar om die replicatie te laten lukken op papier. Ik begreep maar niet hoe dat kopiëren helemaal aan het eind van een chromosoom in zijn werk ging. In het midden was alles duidelijk, maar hoe werkte het aan het uiteinde? Daar klopte iets niet. Maar toen ik de docent ernaar vroeg, kreeg ik te horen dat ik er duidelijk niets van had begrepen en dat ik het leerboek nog maar eens goed moest bestuderen. Ik weet nog hoe gefrustreerd ik was.’

Titia de Lange

1955

Biochemica

Hoogleraar Rockefeller University

Codirecteur van Anderson Center for Cancer Research
New York, Verenigde Staten

**Ontvangt de Dr. H.P. Heinekenprijs voor
Biochemie en Biofysica**

**voor haar onderzoek naar telomeren, de
beschermende uiteinden van chromosomen
die onder meer een belangrijke rol spelen bij
veroudering en kanker**

Titia de Lange
foto Jussi Puikkonen

In het algemeen ervoer De Lange haar studie als weinig inspirerend en wat voor onderzoek haar aardig leek, wist ze eigenlijk niet. Maar het kwam goed, allereerst dankzij Richard Flavell, die enige tijd in Nederland met Piet Borst werkte en later grote faam zou krijgen als immunoloog. ‘In die tijd begonnen we veel beter greep te krijgen op het DNA. Met de toen net ontdekte restrictie-

Nu is het *hot*, toen een achterafgebied in de wetenschap

enzymen en recombinant-DNA-technieken konden we het DNA in stukken knippen en genen lokaliseren en zelfs isoleren. Daarmee ging een hele nieuwe wereld open. Ik heb toen in Londen bij Flavell mijn hoofdvak gedaan en ben voor mijn promotie teruggegaan naar Nederland. Eerst naar de afdeling biochemie van de Universiteit van Amsterdam en later mee met Piet Borst, mijn promotor, naar het Nederlands Kanker Instituut. Piet werkte aan trypanosomen, de parasiet die slaapziekte veroorzaakt. Voordat ik bij hem begon had Lex van der Ploeg, een andere promovendus, iets gekst gevonden, dat hij me liet zien toen hij bij Flavell in Londen op bezoek was. ‘Het lijkt wel’, zei hij, ‘alsof een van die trypanosoomgenen helemaal aan het uiteinde van een chromosoom ligt.’ Ik denk dat ik toen voor het eerst hoorde dat het uiteinde van een chromosoom ‘telomeer’ heette, maar ik was onmiddellijk gegrepen. Piet Borst daagde mij vervolgens uit om het bewijs te leveren dat het bewuste gen écht aan het eind van een chromosoom lag. Dat bleek eigenlijk met een enkel simpel experiment te doen, maar het was wel meteen goed voor een publicatie in *Nature*. Wetenschap was nog nooit zo makkelijk. En is daarna ook nooit meer zo makkelijk geweest...

mysterieus

Daarna ging ik meer lezen over die mysterieuze telomeren. En wat bleek? Jim Watson had al in 1972 in *Nature* gepubliceerd over dat replicatieprobleem waar ik als derdejaarsstudente tegenaan gelopen was. Maar dat blad las ik toen nog niet en mijn docent had het stuk kennelijk gemist.

Na haar promotie, en nog enige omzwervingen – ze werkte vijf jaar als postdoc bij Nobelprijswinnaar Harold Varmus – kwam De Lange ten slotte in 1990 bij de Rockefeller University, de instelling die ze sindsdien trouw is

gebleven. En waar ze directeur is van het Anderson Cancer Center en een eigen laboratorium heeft.

Varmus kreeg zijn Nobelprijs in 1989 voor de ontdekking van oncogenen: gewijzigde versies van onze eigen genen die tot kanker leiden. ‘De oncogenen waren toen buitengewoon *hot* en er ging ontzettend veel geld naar toe. Ik heb me er ook nog even mee beziggehouden, maar ik wilde terug naar mijn telomeren. Dat was in die tijd een volstrekt achterafgebied in de wetenschap, waar niemand in geïnteresseerd was, maar ik had mijn zinnen erop gezet.

Inmiddels zijn telomeren *hotter* dan *hot*. Ze zijn in verband gebracht met kanker en met veroudering, en farmaceutische bedrijven zijn naarstig op zoek naar methoden om alles wat er bij telomeren speelt, onder de knie te krijgen. ‘Het is wel opmerkelijk hoe dat in tien, twintig jaar is veranderd, ja’, merkt De Lange droogjes op.

schoenveter

Een telomeer, zo is de klassieke vergelijking, is het plastic uiteinde van de schoenveter. Maar elke keer als een cel deelt, wordt de telomeer onvermijdelijk wat korter en na twintig, dertig delingen is de telomeer verdwenen en gaat de cel door eigen toedoen dood. Het reparatiemechanisme van de celkern ziet opeens een onherstelbare breuk in het DNA en zo’n breuk is hoe dan ook het signaal voor de cel om zelfmoord te plegen. Kankercellen hebben echter het eeuwige leven, mede doordat ze in staat zijn de slijtage van telomeren tegen te gaan: ze dwingen de cel tot de aanmaak van telomerase, een eiwit dat zorgt voor de aanmaak van nieuwe telomeeronderdelen.

Waarmee we middenin de puzzels zitten die telomeren zo in het centrum van de belangstelling hebben gezet. Waarom maken gewone cellen geen telomerase? Heeft die slijtage een functie in het leven? Kunnen we kankercellen laten stoppen met die aanmaak van telomerase? Kunnen we veroudering van lichaamscellen tegengaan door telomeren te beschermen? Zijn er andere processen die de veroudering bespoedigen of remmen?

‘We moeten het niet overdrijven’, stelt De Lange. ‘Het is inderdaad ongelooflijk hard gegaan, maar we kennen eigenlijk alleen nog maar de algemene principes. We begrijpen nog lang niet hoe het precies werkt. Wel weten we dat het buitengewoon slim in elkaar steekt’, gaat ze, een versnelling hoger, verder met de toelichting van haar eigen onderzoek.

‘Telomeren worden beschermd door zes eiwitten, zo hebben we inmiddels ontdekt. Het is heel makkelijk te

onthouden: telomeren bestaan – bij de mens – uit zes DNA-basiseenheden, ze worden beschermd door zes eiwitten die we samen “shelterin” noemen. Deze beschermen tegen de zes soorten aanslagen die ze te duchten hebben van het reparatiemechanisme van de cel. Die reparatiemechanismen kennen we: dat zijn de methoden waarmee op andere plekken breuken in het DNA hersteld worden

Telomeren zijn een soort Charlie's Angels

en waartegen het shelterin zich dus moet verweren. Als er iets mis is in het DNA van de cel gaan er twee soorten alarm af. Zeg maar het brandalarm en het inbraakalarm. Het uiteinde van het chromosoom moet natuurlijk niet als een breuk in het DNA gezien worden, maar het lijkt er wel op en zou dus dat brand- of inbraakalarm kunnen aanzetten. Bovendien zijn er vier verschillende reparatieteams in de cel die de hele tijd aan het plakken en timmeren zijn om de gaten en breuken in het DNA te repareren. Ook die reparatieteams moeten van de telomeren afblijven. Dus shelterin heeft het enorm druk om die verschillende bedreigingen – twee alarmsystemen en vier reparatieteams – onder de duim te houden.’

rafeltouw

‘Op de een of andere manier zijn die shelterin-eiwitten in staat al die zes teams af te weren. Voor elk team moeten ze een andere truc achter de hand hebben, maar hoe ze dat voor elkaar krijgen, weten we nog volstrekt niet. Ze vormen een soort Charlie's Angels: ze hebben verschillende dingen waar ze goed in zijn, er zijn taken die meer dan een eiwit kan uitvoeren, maar er zijn er ook waarvoor ze op de een of andere manier moeten samenwerken. Eigenlijk begrijpen we er nog amper iets van. We moeten misschien wel helemaal naar de structurele biologie en de röntgendiffractie om hiermee wat verder te komen. We hebben pas voor twee shelterin-eiwitten een begin van een model kunnen opstellen.’

Dat van die veter en dat plastic is overigens al lang achterhaald, alweer dankzij het werk van De Lange. Zij ontdekte dat een telomeer niet zozeer een kapje op het uiteinde van een chromosoom is, maar meer het uiteinde van een touw zoals dat door zeelieden en padvindders wordt gesplitst: het uiteinde wordt uiteengerafeld en op ingenieuze wijze met een lus weer teruggestopt. Het uiteinde van het touw en het chromosoom wordt in zichzelf

weggemoffeld. ‘Ook daarvoor blijken onderdelen van het shelterin verantwoordelijk: ze draaien het chromosoom op de juiste plek een beetje los, vormen een lus van het uiteinde en voeren die terug het chromosoom in. Zo wordt het reparatiemechanisme om de tuin geleid; er is geen los eindje meer dat gerepareerd moet worden. Fascinerend toch?’

‘Ik weet uiteraard volstrekt niet of al dit werk ooit tot een toepassing zal leiden waar mensen beter van worden. Al denk ik wel dat goed onderzoek uiteindelijk altijd een toepassing vindt. Er is geloof ik geen vooruitgang in de kliniek mogelijk zonder goed fundamenteel onderzoek. Of we het nou in zaken als anti-verouderingsmiddelen moeten zoeken weet ik niet – ik heb niets tegen veroudering, integendeel –, maar ik hoop wel dat ons onderzoek eraan kan bijdragen om mensen gezond en productief oud te laten worden. Maar zelf zit ik niet te wachten op iets dat mijn leven met twintig, dertig jaar verlengt. Ik vind het zo net mooi geregeld.’

erkenning

De Lange heeft al tientallen prijzen in de wacht gesleept, de eerste nog vóór haar doctoralexamen, maar ‘het winnen van de Heinekenprijs betekent wel heel veel voor mij,’ zegt ze. ‘Het is ten eerste natuurlijk een zeer prestigieuze prijs. Als ik zie wie mij zijn voorgegaan, dat is toch wel een adembenemende *line up*. Het is buitengewoon eervol dat de commissie vindt dat ik in dat rijtje thuishoor. Wat ik als extra eer beschouw, is dat de prijs

Er is geen vooruitgang in de kliniek zonder goed fundamenteel onderzoek

is toegekend door een Nederlandse commissie, aan twee Nederlanders. Nederlanders zijn over het algemeen niet zo vlot in het eren van landgenoten, ze zijn volgens mij eerder wat antichauvinistisch. Dat Hans Clevers en ik de prijs nu krijgen, toont aan hoe hoog Nederlandse wetenschap staat aangeschreven en dat we bereid zijn dat te erkennen. In de derde plaats, en dat vind ik heel speciaal, is het voor mij ongelooflijk dezelfde prijs te krijgen als Piet Borst, de man die mij wetenschappelijk heeft gevormd. Ik heb altijd enorm tegen hem opgekeken, zowel als wetenschapper als in zijn rol als publiek figuur. Hij is mijn wetenschappelijke vader en nu sta ik waar hij twintig jaar geleden stond. Dat vind ik geweldig.’