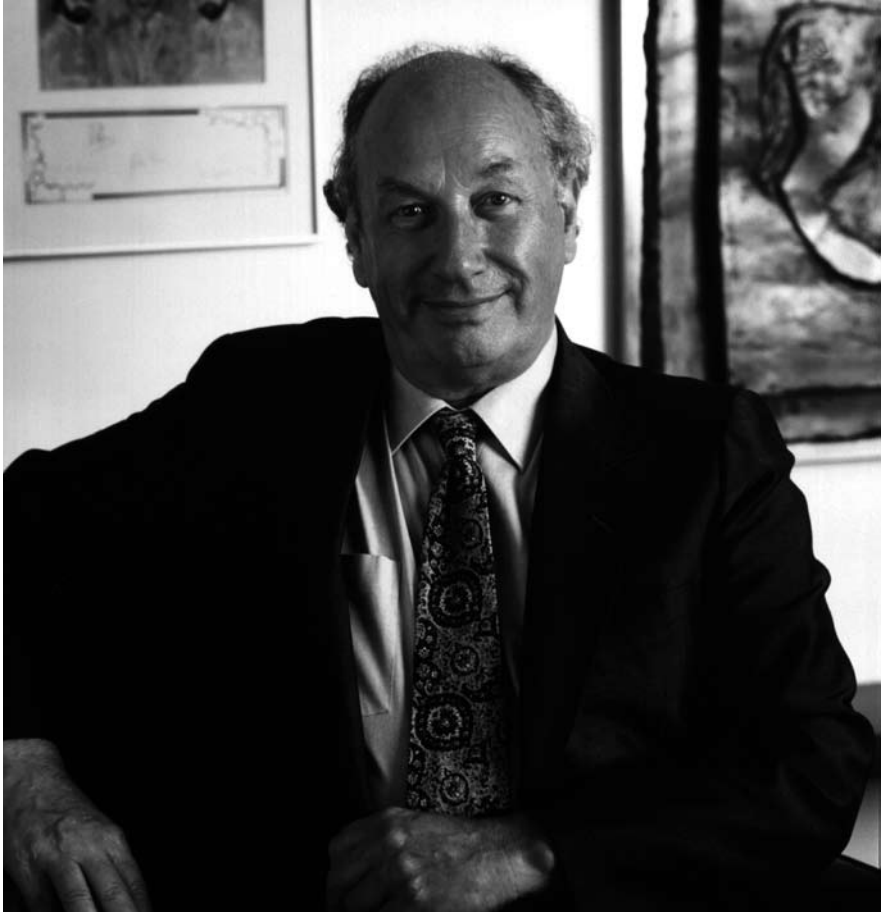


Sir John Robert Vane

29 maart 1927 – 19 november 2004



Sir John R. Vane, buitenlands lid van de Akademie sedert 1979, was een van de meest toonaangevende farmacologen van onze tijd. Hij werd geboren in Tardebigg, Worcestershire, als zoon van een timmerman-aannemer en kleinzoon van een Russische immigrant. Voor zijn 12e verjaardag kreeg hij van zijn ouders een scheikundedoos. Dit leidde tot experimenten met een Bunsenbrander in de keuken en tenslotte tot een kleine explosie. Vervolgens bouwde zijn vader voor hem een schuurtje in de tuin – John Vane's eerste laboratorium. In 1944 ging hij scheikunde studeren in Birmingham, onderbroken door nachten in de schuilkelder. Al snel kwam Vane tot de ontdekking dat zijn ware passie niet zozeer de scheikunde was als wel het experimenteren. Toen hij dit besprak met een van zijn hoogleraren vertelde deze hem dat J.H. Burn in Oxford jonge medewerkers zocht om onderzoek te doen in de farmacologie, naar de werking van geneesmiddelen. Vane repte zich daarop naar de bibliotheek om uit te zoeken wat dat vak precies inhield. Het bleek precies wat hij zocht en Burn behield een blijvende invloed op zijn manier van denken. Na zijn afstuderen was er een kort intermezzo in Sheffield, maar hij keerde al snel terug naar Oxford om er promotie-onderzoek te doen. Na afsluiten van zijn promotie-onderzoek verbleef Vane twee jaar lang als 'assistent professor' aan de Yale Universiteit in Connecticut.

Royal College of Surgeons: de vruchtbaarste jaren

In 1955 keerde hij terug naar Londen als senior lecturer in de farmacologie in het Instituut voor Basale Medische Wetenschappen onder leiding van W.D.M. Paton; het instituut was verbonden aan het Royal College of Surgeons. Daar begon Vane's meest productieve periode. In 1961 werd Paton opgevolgd door G.V.R. Born, een vriend en collega uit Oxford. Vijf jaar later werd Vane zelf benoemd tot hoogleraar in de experimentele farmacologie; samen met Born wist hij een wetenschappelijk klimaat te scheppen waarin niet alleen belangrijke ontdekkingen werden gedaan, maar waarin ook belangrijke jonge talenten werden aangetrokken en tot rijping gebracht. Zijn leiderschap was inspirerend; volgens een van de toenmalige jonge onderzoekers leerden zij van hem hoe zij moesten werken, onderwijzen, schrijven en zelfs hoe zij zich als wetenschapper moesten gedragen. Hij werd gedreven door onverzadigbare nieuwsgierigheid en had tegelijkertijd een fijne neus voor onzin. Zijn streven was zich te beperken tot wat tastbaar en meetbaar was, daarbij de experimenten daarbij zo eenvoudig mogelijk houdend. Bij voorkeur richtte hij het vizier op de belangrijkste vraagstukken; projecten wilde hij liever niet laten doorsudderen als eenmaal het spannendste er af was.

Bioassay in meervoud

Het was in die jaren dat Vane het systeem van zijn ‘profiel bioassay’ ontwikkelde. Lang voordien had de methode voor het uitvoeren van een farmacologische bioassay bestaan uit het onderdompelen van een stukje weefsel in een fysiologische zoutoplossing en het bestuderen van de reacties op biologisch actieve agentia. Finkelman in de jaren 30 en Gaddum in de jaren 50 hadden daaraan de methode van het superfunderen toegevoegd, waardoor de gevoeligheid van het bioassay werd verhoogd. Vane modificeerde deze techniek door het achtereenvolgens superfunderen van meerdere stukjes weefsel, die boven elkaar waren opgehangen. Door het combineren van de reacties van drie of vier weefselstukjes kon aan elke substantie in de oplossing een uniek profiel worden toegekend. Bovendien ontwierp hij een extern circulatiesysteem voor bloed van een proefdier, ter vervanging van fysiologisch zout. Op die manier ontdekte hij dat de longen een metabool actief orgaan zijn, in de zin dat zij hormonen afscheiden die plaatselijk actief zijn, de zogenaamde autacoïden. Uiteindelijk werd deze techniek in de jaren zeventig van de vorige eeuw toegepast bij onderzoek naar de secretie en de rol van substanties als catecholaminen, bradykinines en angiotensines. Samen met S.H. Ferreira, Y.S. Bakhle en anderen deed hij experimenten die er op wezen dat remming van het hormoon angiotensine een nuttige behandeling zou kunnen vormen voor verhoogde bloeddruk. Aangezien hij in die tijd ook consultant was van de Amerikaanse firma Squibb, bracht dit de firma tot de ontwikkeling van zogenaamde ‘angiotensin convertende enzyme’ (ACE) remmers, een klasse van geneesmiddelen die een omwenteling zouden betekenen bij de behandeling van hypertensie.

Prostaglandines

Het belangrijkste van al was Vane’s werk aan prostaglandines. In 1971 begon hij zijn onderzoek naar de werking van aspirine. Tijdens een weekeinde kwam hij op het idee dat dit zou kunnen berusten op de remming van prostaglandines. Hij gebruikte opnieuw zijn bioassay systeem voor het beantwoorden van deze vraag; binnen enkele dagen was de hypothese bevestigd. Dit concept, dat hij verder uitwerkte met behulp van S.H. Ferreira, S. Moncada en R.J. Flower, bleek ook de sleutel te vormen voor de ontwikkeling van andere ontstekingsremmende stoffen, met inbegrip van de COX-2 remmers, die minder bijwerkingen op het maag-darmkanaal hebben dan aspirine. Ook was er de intrigerende ontdekking van een vluchtige stof die bij een anafylactische shock uit de longen vrijkwam en naar zijn effect RCS werd genoemd – ‘rabbit-aorta contrac-

ting substance'. In 1974 werd RCS geïdentificeerd als tromboxaan A₂, dat uit dezelfde voorloperstoffen ontstaat als prostaglandines. Dit leidde weer tot de ontrafeling van de inmiddels overbekende antitrombotische werking van aspirine, te weten door irreversibele acetylering van het enzym cyclo-oxygenase.

Wellcome Foundation

Inmiddels had Vane in 1973 het aanbod aanvaard om hoofd te worden van de afdeling 'Research and Development' van de Wellcome Foundation, een farmaceutische industrie waarvan de winst ten goede kwam aan de Wellcome Trust, een stichting die tot doel had wetenschappelijk werk te steunen.

Wellicht werd hij mede geïnspireerd door de overweging dat Sir Henry Dale, een van zijn grote voorbeelden, een belangrijke rol had gespeeld bij het grondvesten van dit instituut. Gedurende zijn 13 jaren bij Wellcome kwam Vane niet zelf meer toe aan laboratoriumwerk, maar wist hij met behulp van oud-collega's leiding te geven aan een duizendtal onderzoekers. Onder aanvoering van S. Moncada, R. Gryglewski en S. Bunting ontdekte deze groep in 1976 prostacycline, een hormoon met een korte halfwaardetijd dat bloedvaten verwijdt en aggregatie van bloedplaatjes tegengaat. Een afgeleide van deze stof bleek een effectief geneesmiddel tegen hypertensie. Andere geneesmiddelen die in die tijd werden ontwikkeld, waren stoffen tegen virusinfecties, jicht en tegen spierspasmen.

Eerbewijzen

Vane's bijdragen aan de wetenschap vonden in brede kring erkenning. In 1974 werd hij benoemd tot lid van de Royal Society, in 1979 won hij de 'Albert Lasker Medical Research Award' en in 1979 werd hij benoemd tot buitenlands lid van onze Akademie. In 1982 viel hem de ultieme eer ten deel, de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde, voor zijn werk aan prostaglandinen, samen met Bengt Samuelsson en Sune Bergström van het Karolinska Instituut in Stockholm. In 1984 werd hij door de Britse koningin geridderd voor zijn bijdragen aan de farmaceutische wetenschappen. In de loop der jaren volgden nog meer dan 50 eredoctoraten en erelidmaatschappen.

Londen: William Harvey Research Institute

In 1986, 59 jaar oud, keerde Vane terug naar het academisch onderzoek, nu aan het St. Bartholomew's Hospital in Londen, waar hij met behulp van de Glaxo Groep en Ono Pharmaceuticals (Japan) de basis legde voor wat thans het William Harvey Research Institute is. Vane richtte het onderzoek opnieuw

op hormonen die een werking uitoefenden op hart en bloedvaten en op het ontwikkelen van een nieuwe generatie ontstekingsremmende middelen. In 1991 richtte hij met een collega een nieuw farmaceutisch bedrijf op onder de naam Vanguard, voor het verder ontwikkelen van sommige geneesmiddelen die door andere bedrijven minder interessant waren bevonden. 1995 trok hij zich terug als leider van het instituut, maar hij behield er een plaats. Begrijpelijkerwijs was Vane bij zijn experimenten vaak afhankelijk van het gebruik van proefdieren. Dit trok de aandachten van extremisten op het gebied van dierenbescherming, een actiegroep die in Groot Brittannië vanouds tot vrij extreme daden in staat is: het sturen van een stroom beledigende brieven, bekladden van laboratoria en brandstichting bij zijn woning. Vane bleef een welsprekend pleitbezorger voor verantwoord gebruik van dieren ten behoeve van medisch onderzoek; bovendien gaf hij in woord en daad steun aan collega's die aan vergelijkbare haatcampagnes waren blootgesteld.

Persoonlijkheid

Vane was van nature enigszins teruggetrokken maar voor zijn medewerkers was hij charismatisch en gastvrij – niet alleen in zijn Londense huis maar ook op het Caribische eiland waar hij met zijn vrouw Daphne vanaf 1973 een vakantieonderkomen had gebouwd. In zijn onderzoeksgroep waren talloze buitenlandse medewerkers welkom, uit bijvoorbeeld Honduras, Brazilië, Australië, Verenigde Staten, Japan en Canada. In het bijzonder moeten zijn vele contacten met Poolse onderzoekers worden genoemd, sinds de zestiger jaren van de vorige eeuw. Hij maakte vele reizen naar Polen in de periode van de Koude Oorlog, vaak met moeilijk verkrijgbare apparatuur en reagentia in zijn bagage. Ook bood hij Poolse onderzoekers gelegenheid het Westen te bezoeken en in zijn laboratorium te werken. In 2003 werden zijn inspanningen op dit gebied beloond met de toekenning van de Poolse Orde van Verdienste.

Zijn laatste maanden bracht hij door in een verpleeghuis, nadat hij tweemaal zijn heup had gebroken. Bij zijn overlijden was Vane 77 jaar oud. In Nederland laat hij vele vrienden en bewonderaars achter.