

VAN MUIZEN EN MENSEN:
PETER CARMELIET

‘Wij streven naar uitmuntendheid, net als in de States’

Laten kanker en ALS zich (nog) niet genezen, professor Peter Carmeliet hoopt ze op z'n minst te vertragen. Met zijn inspanningen verzekerde hij zich onlangs van een plek in de lijst van beste biomedische wetenschappers ter wereld. ‘We hebben maar één doel: het beste onderzoek, de beste artikels.’

Griet Plets, foto's Maroesjka Lavigne



‘Ik ben aan het koken’, antwoordt hij ietwat gehaast als ik vraag of ik hem stoort. En of ik donderdagavond kan terugbellen, dan is zijn vrouw weer in het land. Ik begrijp het niet (wat heeft zijn vrouw hiermee te maken?), stel me nog eens voor: dat ik van de krant ben en of ik hem eventueel mag interviewen.

Hij moet erom lachen, een dag later in zijn bureau in het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB), dat nauw met de KU Leuven samenwerkt. ‘Ik dacht dat je aan televerkoop deed. Die bellen vaak om een uur of zeven ’s avonds. Mijn vrouw handelt dat soort zaken af.’ Zijn vrouw, dat is Myriam Baes, hoogleraar farmacologie aan de KU Leuven. Zelf werd hij in Sevilla verwacht, maar de staking van maandag hield hem aan de grond; morgen gaat het naar Stockholm. De wereld is een dorp als je onderzoeker bent.

Het omgekeerde geldt ook: het dorp dat Leuven nog altijd is, trekt de hele wereld aan. Er klinkt Nederlands in de gangen van het VIB, maar vooral ook Engels, Frans en Italiaans. Jonge onderzoekers lopen af en aan. Ze zijn naar hier gekomen voor de infrastructuur (hoogtechnologisch), de expertise (omvangrijk), maar toch vooral voor Peter Carmeliet, alias ‘de muizendokter’. Meer dan twaalfduizend heeft hij er intussen – *this is a border to prevent mice from running around in other parts of the building* staat op de dikke deur naar het animalium of muizenlab – en hij deed er revolutionaire ontdekkingen mee.

Carmeliet is minder breed bekend dan

een Christine Van Broeckhoven, want zijn vakgebied veel minder mediageniek: Alzheimer is eenieiders nachtmerrie, ‘angiogenese’ vooral een moeilijk woord. Maar de impact van zijn onderzoek is minstens even groot. Carmeliet legde mee de basis voor medicijnen die kanker vertragen, vond een remedie voor oogandoeningen en hoopt ook ALS – denk: de Ice Bucket Challenge – een halt toe te roepen. Hij werd er onlangs voor bekroond met een plaats bij de beste biomedische wetenschappers, uit een lijst van 15 miljoen. Hij is de op één na meest geciteerde onderzoeker in het domein van de angiogenese of bloedvatvorming, en won de Francqui-prijs (2002), de Inbev-Baillet-Latour-prijs (2005), de Ernst Jung-Preis für Medizin (2010) en een Excellentieprijs van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO, ook in 2010).

90% frustratie, 10% succes

Om het simpel te stellen: Carmeliet haalt bij muizen een gen weg om te zien wat daarvan de functie is. Hoe verschilt zo’n transgene muis (of ‘knock-out muis’ in het jargon) van een gewoon exemplaar, en wat leert hem dat over de rol van dat specifieke gen? Zo ontdekte Carmeliet bijvoorbeeld dat het eiwit VEGF cruciaal is voor de vorming van bloedvaten. Muizenembryo’s waarbij dat gen werd uitgeschakeld, werden niet eens geboren; zonder bloedvaten geen leven. Maar diezelfde bloedvaten spelen ook een rol bij de vorming van tumoren: ze brengen zuurstof

‘Na vier jaar thesisonderzoek kreeg ik een brief: “U hebt nog 120.000 Belgische frank te goed”, voor achterstallige vakantiedagen. Ik ben daar nooit mee bezig geweest’

aan, waardoor de tumor blijft groeien. Met andere woorden: verminder de toevoer van VEGF (niet te veel, anders groeien ook de goede bloedvaten niet meer), honger de kanker uit en hij ontwikkelt zich misschien minder snel – wat ook het geval bleek, en wat tot de ontwikkeling van medicijnen met anti-VEGF-stoffen heeft geleid.

Bovendien ontdekte Carmeliet dat VEGF ook van belang is voor het doorsturen van de prikkels in onze hersenen naar onze spieren, waardoor we kunnen bewegen. En dat het wellicht dus óók een hoofdrol speelt in de strijd tegen ALS, een ziekte waarbij die prikkels de spieren niet meer bereiken. Het was een ontdekking die uit de lucht kwam vallen – Carmeliet hield zich met bloedvaten bezig, niet met hersenen en neurogenese – maar ze was te mooi om te laten liggen, dus gooide hij zijn onderzoek radicaal om. Ook al wist hij niet waaraan hij begon.

Het is een overgave die hij bij jonge onderzoekers vaak mist: onvoorwaardelijk, zonder schrik voor de gevolgen. ‘Ik heb zo’n jonge student nu, een briljante geest die doelbewust voor het meest risicovolle onderzoek kiest. “Jermaine, je weet toch dat dit kan mislukken”, zeg ik soms. “Dan heb ik me tenminste twee jaar geamuseerd”, is zijn antwoord. Zo zijn er niet veel. Steeds meer studenten willen zekerheid: zal ik wel een benoeming krijgen, zal ik genoeg verdienen, zal ik op vakantie kunnen? Ik ben daar nooit mee bezig geweest. Na vier jaar thesisonderzoek kreeg ik een brief van het FWO: “U hebt nog 120.000 Belgische frank te goed”, voor achterstallige vakantiedagen. Ik verwacht van mijn onderzoekers niet dat ze hetzelfde doen, maar wie het verschil wil maken, moet springen.’

Hij zal er zijn ouders altijd dankbaar om blijven: dat ze hem zin voor initiatief en creativiteit hebben bijgebracht. Ook zijn vader was professor, in de fysiologie, met een bijzondere interesse voor het hartspierweefsel. Carmeliet herinnert zich hoe hij als kind met zijn vader naar het slachthuis ging. ‘Die kolossen van vijfhonderd kilo die met een smak op de grond neervielen: dat was fascinerend. Wij moesten erbij zijn als het dier doodgeschoten werd, want speciaal voor mijn vader deden ze snel de borstkas open, zodat hij het nog kloppende hart eruit kon halen en



‘Jermaine, je weet toch dat dit kan mislukken. “Dan heb ik me tenminste twee jaar geamuseerd.” Zo zijn er niet veel studenten meer’

het meteen kon dissecteren. Ik vond daar niets griezeligs aan, nee, ik moest alleen op mijn tellen passen als er stieren rondliepen.’

De dissectie van een kikker is voor u nooit een trauma geweest?

‘De studenten van mijn vader moesten kikkers dissecteren, ik zat daar als kind soms bij. Of ik liep na school bij hem in het lab langs. Biologie, de kringloop van leven en dood, heeft me altijd geboeid. Er liep thuis van alles rond, kippen, schapen, ganzen. En later heb ik een erg fijne leraar gehad die in de klas allerlei schedels had staan – van paarden en koeien tot muizen en mollen. Hij heeft me geleerd hoe ik zelf van een kop zo’n schone schedel kon maken: in de grond stoppen en wachten, tot alles door de wormen is schoongemaakt. Vaak duurde dat een jaar. Er bestaat een klein museum, ik ben daar als kind geweest, waar ze Afrikaanse wormen hebben om karkassen schoon te maken – na enkele dagen is zo’n schedel gaaf.’

‘Eén keer heb ik in een oude casserole in de keuken een kleine mol afgekookt. Tot mijn moeder de stank niet meer te harden

vond. Ik moest naar de garage, waar een campingsvuurtje stond, maar het resultaat mocht er zijn: zo’n mooi skelet. Ik ben het kwijtgeraakt, maar ik heb nog altijd een collectie schedels in mijn tuinhuis.’

U was voorbestemd, zo lijkt het, al had u net zo goed ingenieur of muzikant kunnen worden, liet ik me vertellen.

‘Ik speelde dwarsfluit, ja, en deed dat soms vijf tot zeven uur per dag. Maar ik wist ook dat je in de muziek uitzonderlijk getalenteerd moet zijn om uit te blinken – en dat was ik niet. Mijn vader heeft me overhaald om geneeskunde te doen. Hij zei: daar zul je zien wat de toepassingen zijn van onderzoek, wat je voor patiënten kunt veranderen.’

‘Ik vind dat nog altijd erg belangrijk. Ik doe zeer fundamenteel onderzoek, maar bij elk experiment vraag ik me af: kan dit leiden tot een nieuwe therapie? Dat is wat ik aan de maatschappij probeer terug te geven voor mijn opleiding geneeskunde. Het is niet de snelle return van een chirurg die een tumor wegsnijdt, of een gynaecoloog die een baby op de wereld zet. In het beste geval leidt ons onderzoek, misschien, tot een medicijn, en dan nog duurt dat tientallen jaren. Maar als het lukt, zijn we wel voor erg veel mensen van betekenis.’

‘Tegelijk wil ik realistisch zijn. Maar één procent van wat in muizen goed werkt, wordt uiteindelijk een geneesmiddel voor de mens.’ **Met andere woorden: u hebt grote ontdekkingen gedaan, maar het merendeel van de wetenschappers zoekt een leven lang zonder echt te vinden?**

‘De meesten doen geen grootse “vondsten” die

‘Als kind heb ik ooit een mol afgekookt. Tot mijn moeder de stank niet meer te harden vond. Maar het resultaat mocht er zijn: zo’n mooi skelet’

tot medicijnen leiden, nee. Dat is de realiteit, en dat is ook geen probleem. Ik zeg vaak tegen jonge wetenschappers: onderzoek is voor 90 procent frustratie, en voor 10 procent succes. Mensen weten niet hoe lang en intensief wij op iets zoeken.’

‘Ook voor patiënten is dat wachten vaak frustrerend. Ik heb ooit een mail gehad van een ALS-patiënt uit Mexico: “Professor, geef me VEGF, ik wil het”. Ik kon dat natuurlijk niet doen: een mogelijk medicijn voor ALS-patiënten zit pas in de tweede fase van het testproces en bovendien moet ik me daar van houden, vanwege belangenvermenging. Maar drie maanden later mailde diezelfde patiënt opnieuw: “Ik heb me zelf VEGF ingespoten en het gaat beter”. Mensen zijn vaak zo wanhopig dat ze alles doen.’

Na twee jaar inwendige geneeskunde hebt u er als jonge dokter de brui aan gegeven. Uw moeder vertelde op de televisie ooit dat u door uw prof was weggestuurd omdat u met uw hoofd meer in het lab zat dan bij de patiënten.

(lacht) ‘Hij vroeg me naar de temperatuur en de bloeddruk van een patiënt, maar ik vond het briefje niet waarop ik alles had geschreven. “Buiten, Carmeliet!” Ach, erg was dat niet, maar ik deed zo graag onderzoek dat ik vaak in het lab zat nadat de patiënten waren verzorgd. Gebeurde dan toch iets onverwachts in het ziekenhuis, dan moesten ze me gaan zoeken. Op de duur zat ik ook op kerstavond en Pasen in het lab. Ik heb dan beslist om voluit voor het onderzoek te gaan. Dat was lastig, iedereen – zelfs de decaan – zei: *‘t is gedaan, je carrière is voorbij*. Stoppen met je specialisatie: dat deed je toen niet.’

Sink or swim

Carmeliet deed het wel en trok met zijn jonge vrouw naar Cambridge in de VS, naar het Whitehead Institute for Biomedical Research. Wereldberoemd, maar ook bikkelhard voor een jonge onderzoeker: je begon er helemaal onderaan, soms was er alleen een kar om je experimenten op te doen. En de pipetten waarmee je proeven deed, hield je maar beter in het oog, anders was een concurrent ermee weg. Carmeliet: ‘Er liepen meerdere Nobelprijswinnaars rond, maar geen hond keek naar je om. Het was *swim or sink*.’

Pompen of verzuipen: bijna werd het ook voor Carmeliet dat laatste. De knock-out muis waaraan hij werkte, kwam er maar niet: de techniek stond nog in haar kinderschoenen, Carmeliet had geen ervaring en een concurrent was met meer dan een jaar voorsprong begonnen. 'Het was gekkenwerk. Eén week voor ik mijn resultaten moest presenteren, voor een zaal met Nobelprijswinnaars, was er nog steeds geen transgene muis. Pas de avond ervoor had ik eindelijk succes. En toen ik kort nadien gevraagd werd mijn resultaten op een meeting toe te lichten, werd het doodstil in de zaal – tot iedereen begon te klappen. Ik had de impact van mijn onderzoek onderschat, het bracht een shock teweeg, plots wou iedereen het horen.'

U moet zich op zo'n moment een beetje God voelen, of op z'n minst euforisch?
'Ik heb het daarna nog een paar keer meegemaakt: toen we ontdekten dat VEGF erg belangrijk is voor de bloedvatvorming; toen bleek dat hetzelfde eiwit ook een rol speelt in de strijd tegen ALS; en een paar jaar geleden, toen ik mijn onderzoek opnieuw van koers heb veranderd en me op de rol van het metabolisme ben gaan toelagen. Dat zijn van die aha-momenten, die maken jarenlang zoeken goed. Maar ze komen niet vanzelf, je moet ruiken, zoeken, voelen waar ze zitten.'

'Op zeker moment was ik op zoek naar andere dieren dan muizen voor een studie van de lymfevaten. Het duurt meer dan een jaar om een knock-out muis te maken, ik wou een kleiner dier waarbij het sneller zou gaan. En plots, een *kot* in de nacht, lees ik in een artikel van meer dan honderd jaar geleden: *de kikkervis heeft een lymfatisch systeem*. Een tekst uit 1800-en-zoveel, en dié bood de oplossing. Studenten vergeten vaak hoe belangrijk zoeken is: ze googelen wat op het internet, maar ze geven te snel op.'

Nog even terug naar uw allereerste knock-out muizen: daar waren ze dan, de eerste 'Belgische' exemplaren, maar u zat wel nog steeds in de States.

'En dus heeft mijn collega, professor Collen, ze in zijn handbagage uit Amerika naar Leuven gesmokkeld. In een Tupperwarepotje, met wat eten erbij en een aardappel zodat ze niet zouden uitdrogen, want daar zit veel vocht in. Dat ging zonder problemen: ik heb me laten

'Eén week voor ik mijn resultaten moest presenteren, voor een zaal met Nobelprijswinnaars, was er nog steeds geen transgene muis. Pas de avond ervoor had ik succes'

vertellen dat een scanner wel ijzer of grote botten detecteert, maar dat het skelet van een muisje zo dun is dat de straling er wellicht gewoon doorgaat. Ik zou het nu niet meer durven, maar professor Collen wou hier met de muizen aan de slag.'

U bent uw muizen uiteindelijk gevolgd, terug naar Leuven. Er nooit aan gedacht om in de States te blijven?

'Natuurlijk wel, vaak. Ik heb aanbiedingen gekregen van Yale, Harvard, Stanford – nog altijd. Dat was flatterend voor een jonge wetenschapper. Bovendien hadden ze in Leuven toen nog nooit van transgene muizen gehoord, voor mijn soort onderzoek was het hier niet bepaald aantrekkelijk. En er was geen geld. Maar Désiré Collen had wel kapitaal: hij kreeg royalties voor het patent op een enzym dat hij ontdekt had, en hij zei: kom terug naar Leuven, ik bouw een animalium voor je muizen, net als in de States.'

'En zo is gebeurd. Professor Collen heeft hier, op deze site, een animalium van 150 miljoen frank gebouwd, zonder financiële hulp van de universiteit. Het eerste jaar ben ik meer dan de helft van de tijd met de plannen daarvoor bezig geweest. De architecten wisten niet hoe te beginnen, hoe het sas naar het dierenlokaal er moest uitzien, hoe belangrijk de ventilatie was – één infectie is genoeg om alle dieren ziek te maken, dat is een gigantisch kapitaal. Uiteindelijk hebben we een man uit Amerika overgevlogen om onze architecten te assisteren.'

Het klimaat in de States is erg stimulerend voor toponderzoekers. Mist u niets?

'Dat zal wel. Maar ik ben blij dat ik in België



gebleven ben. Voor mijn familie, ik heb drie kinderen – je moet ergens een evenwicht vinden. Voor het goede leven ook. Ik herinner me mijn eerste congres toen ik van Amerika terugkwam, in Heidelberg. Ik liep door de straten van die oude stad, hoorde plots een orgel en ik dacht: wat is dit, zo lang geleden, dit wil ik niet meer missen. Maar eerlijk: had professor Collen mij niet gesteund, dan was ik in de States gebleven.'

'Er is veel veranderd intussen. Kijk naar deze site: er wordt voortdurend gebouwd en uitgebreid, veel knappe, kritische koppen zitten hier bijeen. Het nieuwe management van de KU Leuven heeft visie, ambitie. En ja, de mentaliteit van een Vlaming blijft anders, Désiré Collen zei altijd: steek er met je kop bovenuit en ze maaïen die eraf. Maar wij streven met het VIB uitdrukkelijk naar uitmuntendheid, net als in de States gebeurt. Er werkt 170 man in ons departement, het Vesalius Research Center, van wie 60 in mijn lab, en die hebben maar één doel: het beste onderzoek doen, de beste artikels publiceren. Toponderzoekers willen werken waar andere talenten zijn, waar ze elkaar kunnen stimuleren en uitdagen. Dat is waarom wij wél over loon onderhandelen, anders dan de KU

Leuven, die minder flexibel kan zijn. Waarom we bonussen geven aan wie er nóg eens bovenuit steekt. Wie echt goed is, wordt gespot en weggekocht – je moet daar iets tegenover stellen. Het is een handicap dat aan de universiteiten de salarissen geplafonneerd zijn. En het is vaak een vicieuze cirkel: toptalent komt voor de grote namen, maar hoe trek je die aan als je niet met de markt mee kunt?'

Oei-oei, wat wil die?

Er wordt geklaagd over de concurrentie en de publicatiedruk aan universiteiten.

'Maar die zijn er altijd geweest. Vesalius was niet de eerste om het lichaam van een mens te dissecteren, hij was wél de eerste die zijn

'Onze eerste knock-out muizen hebben we van Cambridge naar Leuven gesmokkeld. In een Tupperwarepotje, met een aardappel opdat ze niet zouden uitdrogen'

bevindingen publiceerde. Ik vind die hele discussie overroepen – of beter: ik heb er geen last van. Alle begrip voor wie dat anders ervaart, maar voor mij is dat *the name of the game*. Als je in deze league wil meedoen, dan moet je hard werken. En als dat zoveel moeite kost, ben je dan wel gelukkig met wat je doet?'

'Ik vind dat de mentaliteit over publicaties beter moet aan de universiteit. Nu wordt het aantal publicaties geteld, en daarbij wordt wel in acht genomen hoe vaak je geciteerd wordt en waar, maar wij doen dat aan het VIB nog helemaal anders. Bij ons tellen alleen de toppublicaties. Dat is moeilijker voor een erg diverse universiteit van 6.000 man, dat begrijp ik, maar het zou mooi zijn mochten universiteiten een onderscheid maken tussen proffen die vooral doceren, of klinisch bezig zijn, en echte research-professoren, van wie topprestaties worden verwacht.'

'Als ik druk voel in deze job, dan is dat bij cruciale beslissingen, bijvoorbeeld om van onderzoeksdomein te veranderen. Vanwege het geld dat er mee gemoeid is, en de carrière van jonge mensen die op het spel staat. Vijf jaar geleden heb ik mijn onderzoek verlegd naar de rol van het metabolisme, of de stofwisseling, bij de vorming van bloedvaten. Ik herinner me

'Ik vraag me af wat mensen die zo radicaal tegen zijn, doen als ze zelf ziek worden: weigeren ze dan consequent medicijnen die op dieren zijn getest?'

nog precies het moment waarop mijn frank viel, ik ben als een razende gaan googelen: wat is hier al over bekend? En toen: bingo, nog haast niets. Maar mijn studenten verklaarden me gek. Ook op congressen keken ze me aan: oei-oei, wat wil die nu? Vandaag komen wetenschappers net vanwege dat onderzoek naar hier, maar we hebben wel vijf jaar gezwoegd en gezweet. Ik heb vaak gedacht: is dit de misstap in mijn carrière? En: wat met mijn studenten die een goed artikel nodig hebben – of ze vinden geen job?'

Ook dierenrechtenverenigingen zetten druk, vanwege de dierenproeven die u doet. Uw collega Bart De Strooper schreef er vorige week een opiniebijdrage over: dat de slinger doorslaat, dat onderzoek – en dus: de ontwikkeling van medicijnen en therapieën – haast onmogelijk wordt.

'Kijk, als je medicijnen wil testen, dan móét je dierenproeven doen. Je kunt je toch niet voorstellen dat je die meteen bij zieke mensen uittest? Wij proberen dierenrechtenorganisaties er altijd van te overtuigen dat we dieren alleen gebruiken om mensen te genezen, we knoeien er niet mee. Er blijft een draagvlak bij de bevolking als we tonen wat we bereiken, denk ik.'

'Maar Bart heeft gelijk: we hebben te vaak en te lang alleen de stem gehoord van zij die tegen zijn. Dienen wij een onderzoeksdossier in, dan gaat er veel tijd naar het ophijsten van alles wat met de muizen te maken heeft: hoe we hen verzorgen, waarvoor we hen gaan gebruiken, hoe lang, wat daarna met hen gebeurt... Het is onwerkbaar, ik hoop echt dat de regels weer versoepeld worden. En ik vraag me af wat mensen die zo radicaal tegen zijn, doen als ze zelf ziek worden: weigeren ze dan consequent medicijnen die op dieren zijn getest?'

'Er is één beeld dat me bijblijft: het was een van mijn eerste congressen over ALS en op de voorste rijen zaten alleen patiënten. De meesten in een rolstoel, sommigen helemaal verlamd. Ik had er toen twee jaar als assistent-arts op zitten, ziekte en dood waren me niet vreemd, en toch was de aanblik van die mensen een schok. Je zult maar zo iemand in je familie hebben – dan wil je toch dat wij alles doen om hem of haar te helpen?'