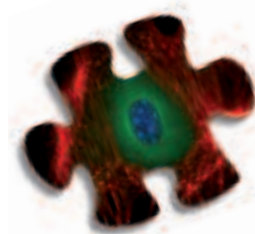


Het eiwit p53 speelt een prominente rol bij het remmen van op hol geslagen cellen.

Hoe doet p53 dat? Onderzoekers Roderik Kortlever en René Bernards van het NKI-AVL hebben een stukje van de p53-puzzel opgehelderd.

De p53-puzzel



Een extra bonus noemt hij zijn publicatie in het wetenschappelijk tijdschrift *Nature Cell Biology* van 23 juli. Dat het een coververhaal werd en dat – zoals zijn begeleider prof. René Bernards het formuleerde – zijn ouders trots op hem kunnen zijn omdat hij ermee de *Telegraaf* haalde, is als slagroom op de taart. Roderik Kortlever, de 36-jarige onderzoeker in opleiding van de afdeling Moleculaire Carcinogenese van het NKI-AVL, is vooral blij dát er wat uit zijn onderzoek is gerold.

Groei-stop

p53 is een gen dat na activatie cellen tot 'rust' maant. Het kan ontregelde cellen beschermen tegen ongeremde celdeling door ze aan te zetten tot zelfdoding (apoptose) of het kan cellen dwingen tot een permanente groei-stop (senescence). Deze cellen blijven bestaan, maar delen niet meer. Bij ruim vijftig procent van alle tumoren zitten er fouten in p53. Het defecte gen kan zijn remmende werking niet meer uitoefenen en een potentiële kankercel is geboren. Onderzoekers hebben nog veel vragen over hoe het p53-netwerk precies functioneert. Kortlever heeft nu een stukje van dat netwerk opgehelderd. "Ik zou haast zeggen, ik heb niet veel nieuws gedaan. Ik heb alleen een paar knooppunten in dat netwerk met elkaar verbonden", zegt hij bescheiden.

Kortlever ontdekte dat het eiwit Plasminogen Activator Inhibitor-1, kortweg PAI-1, een belangrijke speler is in de door het p53-gen geregeleerde celdeling. Zoek op Google of in de literatuur naar PAI-1 en je vindt voornamelijk informatie over de betrokkenheid van PAI-1 bij wondgenezing, bloedstolling en het aanmaken van bloedvaten. Hoe kom je dan op het idee om de link met kanker te leggen?

Quick and dirty

Volgens Kortlever is al tien jaar bekend dat PAI-1 door p53 geactiveerd kan worden en dat het een indicator is voor cellen die in een permanente groei-stop verkeren. "Maar ik was klaarblijkelijk de eerste die op zoek ging naar een causaal verband tussen PAI-1 en senescence. Het was een eenvoudige, bijna *quick and dirty*, proef. Wanneer je bindweefselcellen in een plastic schaalje kweekt, stoppen ze met delen door p53-activatie. Door de functie van PAI-1 in die bindweefselcellen te onderdrukken, zag ik dat ze gewoon bleven delen. We lieten zien dat de aanwezigheid van PAI-1 noodzakelijk is om de door p53 geregeleerde groei-stop te activeren."

Inmiddels is bekend dat PAI-1 ook een rol speelt bij het uitzaaien van kankercellen. Het eiwit heeft eveneens een voorspellende waarde in de vraag welke borstkankerpatiënten een grote kans hebben op het ontwikkelen van uitzaaiingen. De recente inzichten maken duidelijk dat PAI-1 betrokken is bij ongeremde celgroei en het ontstaan van uitzaaiingen. Kortlever: "We snappen nu beter welke veranderingen cellen ondergaan wanneer ze in een tumorcel veranderen. Ik hoop, na het afronden van mijn promotieonderzoek, mijn observaties in een muismodel te kunnen onderzoeken. Het zou toch zonde zijn om hier niet mee verder te gaan." <

Een bindweefselcel in permanente groei-stop. Roodgekleurd is het skelet van de cel (cytoskelet), blauw het DNA in de celkern en groen het eiwit cycline D1. Dit eiwit doet zijn celdeling stimulerende werking in de kern. Door PAI-1 te activeren wordt cycline D1 buiten de kern gehouden, kan de cel niet meer delen, en gaat hij in permanente groei-stop

