



MARC VIDAL  
SYSTEMBIOLOOG

## 'DE SAMENWERKING TUSSEN EIWITTEN TOONT ONS WAT OP GENETISCH NIVEAU ONZICHTBAAR BLIJFT'

Marc Vidal is een van de pioniers in de studie van het 'interactoom', het geheel van alle moleculaire interacties die plaatsgrijpen in de cel. De focus ligt daarbij vooral op eiwit-eiwit-interacties. Want ook al ligt er achter elk eiwit een (bekend) coderend gen, de kennis van de verschillende eiwitinteracties geeft in vele gevallen betekenis aan een nietszeggend genetisch patroon.

DOOR SENNE STARCKX

Januari 2000. De wereld is nog aan het bekomen van de millenniumviering en de hele heisa rond de millenniumbug. Op wetenschappelijk gebied nadert een van de grootste en belangrijkste projecten uit de geschiedenis zijn voltooiing: het *Humane Genome Project*. Niet veel later zal bekend worden dat het menselijk genoom, de blauwdruk van ons lichaam, 'slechts' 22.000 eiwit-coderende genen telt. Genen die (mee)

ons uiterlijk bepalen, onze intelligentie, ons gedrag en onze gezondheid. In dezelfde maand wordt het nog prille vakgebied van de *interactomics*, de studie van het interactoom, volwassen. Dat komt voornamelijk door de publicatie van twee wetenschappelijke artikels, één in *Nature* en één in *Science*, waarin het interactoom van twee organismen – respectievelijk gist en de rondworm *C. elegans* – uit de doeken wordt gedaan.

# ‘Wij bestuderen met welke eiwitten kankerverwekkende virussen contact maken, om te leren hoe kanker precies ontstaat in ons lichaam.’

MARC VIDAL

Het *Science*-artikel is afkomstig van de onderzoeksgroep van Marc Vidal aan het Dana-Farber Cancer Institute in Boston.

Het interactoom is het geheel van alle moleculaire interacties (vooral tussen eiwitten) die in een cel plaatsgrijpen. Het mogen dan de genen in het DNA zijn die de meeste eiwitten coderen, het zijn de eiwitten die al het werk in de cel uitvoeren. En belangrijk: eiwitten hebben een door en door coöperatief karakter. Alle processen in een cel – of het nu om het ‘vuren’ van neuronen gaat, het delen van de moedercel of de transformatie van een stamcel in een gewone lichaamscel – zijn het resultaat van een welbepaald samenspel van interacties tussen eiwitten. De complexiteit van het interactoom is dan ook veel groter dan die van het genoom. Als je alleen de eiwitten rechtstreeks gecodeerd door de 22.000 genen in rekening brengt, kom je alleen al voor de samenwerking tussen twee eiwitten (het binaire interactoom) aan 200 miljoen mogelijke interacties. Laat je combinaties van drie of meerdere eiwitten toe, dan explodeert het aantal helemaal. Marc Vidal schat dat momenteel ongeveer 15 procent van het binaire interactoom in kaart is gebracht.

**De weg naar een volledige overzichtskaart van het menselijk interactoom is nog lang. Hebben de in kaart gebrachte interacties al iets opgeleverd?**

‘Jazeker. Op het niveau van het interactoom zien we verbindingen die op het genetische niveau onzichtbaar blijven. Zo hebben we ontdekt dat specifieke genetische mutaties, verbonden aan

een bepaalde ziekte, er niet altijd voor zorgen dat je ook ziek wordt. Bij het syndroom van Wiskott-Aldrich, bijvoorbeeld (een zeldzame bloedziekte), blijken alleen die mutaties ziekmakend die veranderingen in de contactzones van de eiwitmolecule WASP veroorzaken. Door zo’n mutatie kan deze eiwitmolecule niet meer binden met een ander eiwit, VASP genaamd, waardoor het syndroom in gang wordt gezet. Het patroon met het WASP- en het VASP-gen, dat op het laagste niveau van het genoom nauwelijks informatie oplevert, krijgt dus pas betekenis als je het op het niveau van het interactoom bekijkt.’

**Van het genoom wordt vaak gezegd dat het de blauwdruk is van ons lichaam. Hoe kan je het interactoom dan noemen?**

‘Wij bekijken het interactoom vanuit een *top-down*-benadering, als een complex netwerk met ten minste 22.000 eiwitknooppunten. Net zoals in het vliegverkeer zijn er een aantal *hubs*, ‘populaire’ eiwitten zeg maar, die met vele andere eiwitten een binding aangaan. Die eiwitten vind je logischerwijze terug bij een groot aantal fenotypen – of ziektebeelden, als je wil. Het volledige menselijke interactoom is natuurlijk veel te groot om in één keer te onderzoeken. Daarom zoomen we in op een klein stukje dat we zeer grondig in kaart brengen. In de hoop dat we de resultaten vervolgens kunnen extrapoleren.’

### Zijn er sterke verschillen tussen het interactoom van een huidcel, een zenuwcel of een stamcel?

‘Een goeie vraag, waarop helaas nog geen antwoord bestaat. Sowieso zijn het alle drie biologische cellen, dus ze zullen veel eiwitinteracties gemeen hebben. Maar welke specifieke interacties ervoor zorgen dat een zenuwcel vuurt, een huidcel tegen straling beschermt en een stamcel kan uitgroeien tot zoveel types cellen, hebben we nog niet ontdekt.’  
‘Ik wil toch even iets verduidelijken: het menselijke interactoom is, net zoals het genoom, een kunstmatige verzameling van alle moleculaire interacties in het menselijk lichaam – verspreid over alle cellen dus. Het is niet zo dat we een onderscheid maken tussen een interactoom van een huidcel, een zenuw, etcetera. In hét interactoom zit alles.’

### Uw onderzoeksgroep focust op de systeembio van kanker. Hoe zit het met de eiwitinteracties in kankercellen?

‘Eigenlijk zijn kankercellen heel bijzonder, zeker als je ze vanuit ons perspectief bekijkt. Om een cel te laten sterven zijn minuscule veranderingen vaak al genoeg – één enkele mutatie kan de klus klaren. Kankercellen bezitten echter de eigenschap dat ze sterker en sneller groeien dan normale cellen. Dat vraagt een samenspel van verschillende eiwitten, in een welbepaalde configuratie. Bovendien is dit voor alle soorten kankers anders.’

‘Zogenoemde kankereiwitten (eiwitten gecodeerd door mutaties in genen die bekend staan om hun verhogend risico

#### BIO MARC VIDAL

GEBOREN IN 1962 IN UKKEL

DOCTORAAT AAN DE (TOEN NOG ZELFSTANDIGE) UNIVERSITEIT VOOR LANDBOUW WETENSCHAPPEN IN GEMBLOUX (1991)

POSTDOC AAN MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL CANCER CENTER IN BOSTON (VS)

HOOGLERAAR AAN HARVARD MEDICAL SCHOOL SINDS 2000

HOOFD VAN HET CENTER FOR CANCER SYSTEMS BIOLOGY VAN HET DANA- FARBER CANCER INSTITUTE AAN HARVARD MEDICAL SCHOOL

2012: PUBLICATIE VAN RECENTSTE RESULTATEN, WAARBIJ 14.000 EIWIT-EIWITINTERACTIES

op kanker, red.) bevinden zich voornamelijk in de buurt van de *hubs* van het interactoom. Ze vervullen dus een centrale functie in onze eiwitmachinerie. Wij proberen onbekende kankereiwitten op te sporen. Dat doen we door, bijvoorbeeld, kankerverwekkende virussen los te laten op het menselijk interactoom. Vervolgens kijken we met welke eiwitten de viruseiwitten contact maken, en of de globale structuur van het interactoom wezenlijk verandert. Op die manier leren we hoe kanker precies ontstaat in ons lichaam.’

**Dat u een eredoctoraat krijgt aan de Universiteit Gent is niet geheel toevallig. Met de VIB-onderzoeksgroep**

### van professor Jan Tavernier werkt u al heel lang samen.

‘Dat klopt. Dankzij zijn werk kunnen we nu trouwens veel sneller en makkelijker eiwit-eiwit-interacties opsporen. Voordien moesten we daarvoor eiwitten injecteren in een andere celkern. Nu kunnen we ze rechtstreeks in menselijke celculturen bestuderen. Dankzij de Gentse MAPPIT-technologie kunnen we ook dynamische interacties meten, en bovendien is ze toepasbaar bij alle soorten cellen.’

### Kijkt u uit naar uw bezoek aan Gent?

‘Ik woon al meer dan twintig jaar in de Verenigde Staten, en de laatste jaren kwam ik niet vaak meer in België. Dus ja, ik kijk er wel naar uit. Mijn vrouw, een geboren Française, is nog nooit in Gent geweest. Ik zou ook graag een deel van m’n acceptatietoespraak in het Nederlands voeren. Dat is een hele uitdaging voor mij, want na al die jaren in de VS is m’n Nederlands, zacht uitgedrukt, niet meer zo vlot.’ ■

In het interview wordt verwezen naar twee artikels uit *Science* en *Nature*:

1 A comprehensive analysis of protein-protein interactions in *Saccharomyces cerevisiae*, Peter Uetz et al., *Nature* (februari 2000)

2 Protein interaction mapping in *C. elegans* usingpProteins involved in vulval development, Albertha J. M. Walhout et al., *Science* (januari 2000)

Wist je dit al over **DIES NATALIS** ?

■ In 1939 kregen Leo Baekeland, uitvinder van o.m. het bakeliet, en Erwin Schrödinger, de natuurkundige die o.m. bekend is van het gedachte-experiment ‘Schrödingers kat’, een eredoctoraat aan de Gentse universiteit. Omdat er geen opening van het academiejaar plaatsvond in 1939 werden de diploma’s en medailles via een Belgische gezant aan Baekeland overhandigd. Erwin Schrödinger vermeldde in een brief van 19 oktober 1946 dat hij zijn eredoctoraat niet had ontvangen. De rector besliste dat hij zijn erediploma in 1946 toegestuurd krijgt. Voor het bekomen van zijn epitoga moest hij evenwel langskomen bij de UGent.

■ Na de Tweede Wereldoorlog tot 1959 vond de uitreiking van de eredoctoraten om de twee of drie jaar plaats, en doorgaans telkens bij de opening van het academiejaar.