

Intracellulair ingrijpen in de werking van het HIV-virus

Dirk Daelemans is verbonden aan het Rega-Instituut en is gespecialiseerd in virologie en celbiologie. Hij heeft de **Prijs van de Onderzoeksraad** gewonnen voor Biomedische Wetenschappen. "Als bio-ingenieur voel ik mij perfect thuis in het multidisciplinaire kader van het Rega-Instituut."

Ludo Meyvis

"Ik heb na mijn doctoraat drie jaar in de States gewerkt, maar ik ben dan met een *terugkombeurs* opnieuw in het Rega-Instituut aan de slag gegaan. Voor mijn specifieke onderzoek is dat op wereldvlak zonder meer een van de leidende instellingen. Dit instituut heeft bijvoorbeeld een sleutelrol gespeeld bij de ontwikkeling van nogal wat producten die momenteel gebruikt worden in de behandeling van HIV."

"Mijn werk is gedeeltelijk toepassingsgericht, specifiek op het vlak van het HIV-onderzoek en op het uitwerken van stoffen die de HIV-ontwikkeling onder controle houden, maar heeft anderzijds ook fundamentele aspecten op het vlak van de virologie en de celbiologie. Beide aspecten bevruchten elkaar trouwens. Om een werkzame medicatie te maken, moet je goed weten hoe de activiteit binnen een cel verloopt. HIV maakt trouwens gebruik van de cel om zich te vermenigvuldigen."

"Ik houd me vooral bezig met de studie van de exportmechanismen van pro-

teïnen en mRNA van de kern naar het cytoplasma. HIV-virussen hebben – net als onze cellen trouwens – dat mechanisme nodig om werkzaam te kunnen zijn. Als je dat dus kunt doorbreken met een *inhibitor*, een stof die een bepaalde functie stopzet, bijvoorbeeld het specifieke transport van HIV, doorbreek je meteen het vermenigvuldigingsproces en voorkom je dat iemand met een HIV-virus ook aids krijgt. Zover zijn we nog lang niet, maar we vorderen."

"Ik heb me vooral gericht op het *Rev*-proteïne. Dat is als het ware een van de *interfaces* tussen het virus en de cel. Het zorgt er in essentie voor dat het kwakelijke RNA van het HIV-virus in het cytoplasma gebracht wordt. Hiervoor maakt het gebruik van ons cellulair transportmechanisme. Je kunt de activiteit van dat proteïne op verschillende manieren beïnvloeden, onder meer door te voorkomen dat het *multimeriseert*, dat wil zeggen dat het zich met zichzelf bindt tot proteïne-ketens. Tot nu toe was er nog geen inhibitor gevonden om dat te voorkomen. In mijn publicaties heb ik

inzichten ontwikkeld om tot zo'n inhibitor te komen. Bovendien hebben we effectief het stramien voor een inhibitor kunnen ontwikkelen."

"Dat nucleo-cytoplasmatisch transport is niet alleen belangrijk voor het HIV-virus, maar speelt ook een sleutelrol buiten de context van HIV. Inzicht in dat proces is dus nodig om de werking van de cel goed te begrijpen. Zo hebben we aan de hand van onze studie over de interactie van HIV met de cel enkele baanbrekende ontdekkingen gedaan op het gebied van de celbiologie. Via moderne microscopie-technieken hebben we evidentie gevonden dat de *Rev*-binding met het cellulaire transportmechanisme niet verloopt volgens de tot dan toe gangbare opinie. Begin dit jaar zijn onze aanwijzingen bevestigd door andere onderzoeksgroepen. Dat geeft natuurlijk een bijzondere voldoening, als je merkt dat je werk gewaardeerd en bevestigd wordt."

Werk genoeg

"De vermenigvuldigingscyclus van HIV doorloopt ongeveer tien essentiële stap-



(© Rob Stevens)

pen. Tot nu toe zijn er twintig producten op de markt die tussenkomen in welgeteld drie van die stappen. Nu, het is in principe voldoende dat je er eentje van kunt tegenhouden om het ziekteproces te stabiliseren, maar het probleem is dat het virus – dat in de drager aanwezig blijft – op de duur resistentie ontwikkelt tegen de therapie. Als je dan geen nieuwe medicatie kunt aanbieden, zet het ziekteproces zich alsnog door. De boodschap is dus dat je bezig moet blijven met het ontwikkelen van nieuwe inhibitoren, én dat je ook de meer complexe en minder evidente van de tien stappen moet durven aanpakken. Werk genoeg, dus."

"Wat ik met de prijs ga doen, weet ik nog niet. De helft wordt aan onderzoek besteed, maar de andere helft? Of wacht, we zijn aan het verbouwen... Daar zal het wel welkom voor zijn."