



Er is Gen Vuiltje aan de Lucht

Afbeelding 1. Antelope Island State Park, Utah. In dit park lopen de bizonen vrij rond. Foto Lisanne van Engelen.

U kent ze wel, de webpagina's die je intikt als je een stad voor de eerste keer gaat bezoeken. Pagina's vol met topbezienswaardigheden. Weet u bijvoorbeeld dat Salt Lake City, Utah, de 'beste sneeuw op de wereld' heeft. Dat vlakbij in het Antelope Island State Park de Amerikaanse bizon vrij rondloopt (Afb 1). En dat het water van het grote zoutmeer - Great Salt Lake - een zoutgehalte heeft van ongeveer 28% (Afb 2). De Dode Zee heeft een zoutpercentage van rond de 31%.

Susanne Cappendijk
Biotechniek-correspondente buitenland, susanne@semperclarus.com

In dit interview maakt u kennis met John G. Lamb die werkt aan de Universiteit van Utah (Afb. 3). Iedereen kent hem als Greg. Hij heeft zijn doctoraal onderzoek gedaan aan de Universiteit van California, San Diego bij de afdeling Fysiologie en Farmacologie waar hij werkte met recombinant-DNA. In de jaren '90 was dit een van de nieuwste takken van onderzoek. PCR-machines waren ongelooflijk duur en niet veel onderzoekers hadden toegang tot deze machines of waren bedreven in het creëren van waardevolle recombinanten. Greg was een van de whizzkids die een natuurlijk gevoel heeft voor het ontwikkelen van de recombinanten.

Van de VS naar Zweden

Deze kwaliteiten zorgden ervoor dat hij een postdoc-positie kreeg bij de afdeling Medische Voeding, Karolinska Institutet, Stockholm onder leiding van Jan-Ake Gustafson en Margaret Warner. Greg en zijn gezin woonden in het Wenner-Gren Center in Stockholm, waar ik als postdoc destijds ook woonde.

In het Wenner-Gren Center woonden onderzoekers van meer dan 150 verschillende landen, en buiten het feit dat iedereen zich op zijn/haar onderzoek richtte, hadden we ook een bewonerscomité dat evenementen plande. Gregs vrouw Denise verzorgde de maandelijkse 'Ladies Night Out' en na een aantal maanden deelgenomen te hebben aan deze evenementen werd ik als nieuwe voorzitter van het bewonerscomité voorgedragen. In deze rol leerde ik Greg en zijn familie beter kennen. Nu hadden een aantal bewoners mij gewaarschuwd voor Greg en wat voor vragen ik moest vermijden als ik niet veel tijd had.

Om een analogie te geven: Ik weet niet of u de film 'Zathura' kent? Dit is een sciencefiction-film (2005) waarin Kristin Stewart de rol speelt van Lisa. Lisa heeft twee jongere broertjes en beiden weten dat zij absoluut niet wakker gemaakt mag worden voor het middaguur. Hun slogan "Whatever you do, do not wake up Lisa".



Afbeelding 2. Great Salt Lake, Utah. Foto Lisanne van Engelen.



Afbeelding 3. Greg Lamb

Eenzelfde soort van slogan is op Greg van toepassing: "Vraag alles aan Greg, maar vraag niet over zijn onderzoek", want hij is zo intens en wil je alles leren wat hij weet. Natuurlijk luisterde ik niet naar het advies van mijn medebewoners want ik dacht: het zal wel overdreven zijn, zo intens kan het niet zijn. Ik ben zelf ook redelijk intens, maar had ik het even mis, mijn oren suizen nog steeds van onze eerste ontmoeting. Daar ik op dat moment van mijn onderzoek niet zozeer in recombinant-DNA geïnteresseerd was, had ik wel wat achtergrondinformatie vergaard tijdens de standaardcursussen, dus er was wel wat kennis van mijn kant, maar (nog) geen passie. Zo'n vijf jaar later begon ik te werken met recombinant-DNA-technieken in verschillende diermodellen en dankzij Greg had ik kennis vergaard waarvan ik later dankbaar gebruik maakte. Vijfentwintig jaar later had ik dit interview met Greg en stootte ik mezelf toch weer aan dezelfde steen. Ik had mijn interviewvragen zorgvuldig geformuleerd, maar ik kwam niet verder dan vraag 1. Na 2,5 uur kreeg ik eindelijk de kans om het interview af te ronden. Het was fantastisch, ik was doodmoe, maar ik begreep nu ook veel beter de passie en gedrevenheid van Greg.

Het out-of-the-box denken, een voorvechter zijn voor 'oude' technieken die je kunt gebruiken in andere onderzoeksgebieden, is een stap die je soms moet nemen om het onderzoek een stap verder te brengen. Dit is een gigantische unieke eigenschap die Greg een van de meest ondernemende onderzoekers maakt die ik ken.

Als u het verhaal verder leest, denk dan aan al de voorvechters die u kent, wat maakt hen zo speciaal? De ervaring die ik opgedaan heb tijdens mijn eerste postdoc-positie in het buitenland heeft ervoor gezorgd dat ik ook verschillende 'oude' technieken in 'nieuwe' modellen durfde toe te passen. Soms gaat het goed, een andere keer gaat het mis, maar net zoals Greg, ik hoef mezelf niet af te vragen "What if..." omdat ik het uitgeteerd heb. Lees het intense verhaal van Greg en durf net als Greg out-of-the-box te gaan denken, zie toepassingen van technieken die u niet eerder zag, en als u klaar bent voor een interview wil ik graag mijn vragenlijst met u doornemen. Ik zet wel een klok, 60 minuten en niet langer.

Van Zweden naar Salt Lake City - preklinisch onderzoek epilepsie

In 1996 keerden Greg en zijn gezin terug naar de VS. Hij begon onderzoek te doen naar nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie. Gregs onderzoek richtte zich voornamelijk op het bestuderen van de onderliggende mechanismes en het optreden van toxicologische bijwerkingen. De potentiële geneesmiddelen werden voornamelijk uitgetest

op ratten en muizen. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek richtte het epilepsie-onderzoek zich meer op klinisch onderzoek. Humane micro-levercellijnen en bloedonderzoek waren de twee belangrijkste modellen die gebruikt werden in deze onderzoeksfase.

Huntsman Kanker Instituut – klinisch onderzoek borstkanker

Na zo'n tien jaar werd door herstructurering van zijn afdeling Gregs tak van onderzoek opgeheven en vond Greg een plek op het Huntsman Kanker Instituut. Dit instituut is een NCI (National Cancer Institute) onderzoeksfaciliteit met een ziekenhuis, en behoort tot de NIH-groep. Hier heeft hij gewerkt aan het ontwikkelen van nieuwe methodes die helpen bij het identificeren van biomarkers voor borstkanker, fase-1-studie.

Doordat Greg de actiemechanismen van alle andere geneesmiddelen die patiënten op dat moment gebruikten tot in detail wist, werd hij in de loop van het onderzoek betrokken bij het persoonlijk informeren over de behandeling en de bijwerkingen van de biomarkers die toegediend werden aan de patiënten. Greg vond de interactie met de patiënten moeilijk, maar hij ervaaarde dit als erg waardevol werk omdat hij het belangrijk vond dat de patiënten konden begrijpen wat er in hun lichaam gebeurde. Nadat deze klinische studie werd beëindigd, kreeg Greg de kans om bij het Skaggs farmacieonderzoeksinstituut te werken, waar hij nu (pre)klinisch onderzoek doet naar factoren die (jeugd)astma-aanvallen kunnen veroorzaken.

University of Utah L.S Skaggs Pharmacy Research Institute - astma

Voordat de Covid-19-pandemie alle laboratoria op non-actief zette, verdeelde Greg zijn tijd tussen het lab (Afb. 4) en de kliniek. In de kliniek werkt hij met pediatrie astmapatiënten en hun ouders. Hij is het persoonlijke aanspreekpunt in het ziekenhuis. Als de patiënt en zijn/haar/hun ouders binnenkomen is Greg degene die ervoor zorgt dat het fase-1-onderzoek goed verloopt, zodat de patiënt niet terug hoeft te komen. Greg en zijn team werken dan met de bloedmonsters die van deze patiënten afgenomen worden.

Gedurende de Covid-19-situatie mocht alleen Greg het lab in om de cellijnen in leven te houden, maar kon hij niet actief werken met de astmapatiënten. Maar hier kwam Gregs creativiteit weer naar voren. Hij besteedde een groot deel van zijn tijd om het trackingsysteem te verbeteren, zodat deze patiënten beter gevolgd kunnen worden en correlaties met andere geneesmiddelen en hun genetische historie onderzocht kunnen worden.

Astma triggers - TRP-kanalen

Greg werkt met een muismodel en bestudeert het effect van steenkoolverbranding op longweefsel. Het is bekend dat Salt Lake City een hoge graad van luchtvervuiling heeft. Greg doet onderzoek met CFA wat staat voor Coal Fly Ash. Dit is een bijproduct van steenkoolverbranding. In deze zitten micro/nanodeeltjes die de humane TRP-melastatin-8-kanalen activeren. TRP staat voor Transient Receptor Potential Channels. Deze ion-kanalen kunnen reageren op een mechanische stimulus, zoals warmte of kou, of op een chemische prikkel. Dit laatste vindt plaats als je bijvoorbeeld een hete chilipeper eet. Deze peper bevat capsaïcine. Capsaïcine werkt



Afbeelding 4. Lab in het Skaggs Research Institute

via het TRP-vanilloid-1 (TRPV1) ion-kanaal. Dit kanaal werd ook door CFA geactiveerd. De vraag is nu wat er precies gebeurt als deze micro/nanodeeltjes in de longen komen. Verandert het genetische profiel van mensen die deze kleine deeltjes inademen? Hoe gevoelig zijn kinderen die astma-aanvallen hebben?

In het gebruikte muismodel worden, onder algehele verdoving, de muizen blootgesteld aan een CFA-oplossing. Nadat de muizen volledig ontwaakt zijn uit hun narcose, wordt de genexpressie van verschillende TRP-kanalen bestudeerd in metabole kooien. Na afloop van de testen worden de dieren gedood en de longen onderzocht. Toen ik met Greg sprak had zijn team net te horen gekregen dat de bestelde metabole kooien eindelijk verscheept waren. Voor de kenners, dit is zeker geen nieuw model, maar Greg en zijn groep heeft dit type kooi nog nooit gebruikt voor hun onderzoek. Het klinische onderzoek met de jonge astmapatiënten moet vanwege de Covid-situatie nog even wachten, maar in de tussentijd is Greg inmiddels weer fulltime terug in het lab en druk bezig om nieuwe DNA-constructen, inclusief CRISPR- (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) te ontwerpen.

Het is zo inspirerend om met Greg te praten over het onderzoek en hoe hij altijd een positieve hoek voor het onderzoek en het team kan vinden, hij is en blijft zonder enige twijfel een whizzkid.
