



Fondation Francqui-Stichting

Fondation d'Utilité Publique - Stichting van Openbaar Nut

Plechtige uitreiking van de Francqui-Prijs door Zijn Majesteit Koning Boudewijn aan de Universitaire Stichting op 5 juni 1984

Curriculum Vitae - Verslag van de Jury - Toespraken



Désiré Collen

Curriculum Vitae

Geboren te Sint-Truiden op 21 juni 1943

Universitaire diploma's :

Doctor in de Geneeskunde (M.D.) Katholieke Universiteit Leuven, 1968

Licentiaat in de Medische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Leuven, 1969

Doctor in de Wetenschappen (Scheikunde), Katholieke Universiteit Leuven, 1974

Geaggregeerde voor het Hoger Onderwijs in de Geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven, 1974

Functies :

Gewoon hoogleraar aan de Katholieke Universiteit Leuven, 1981

Adjunct Kliniekhoofd, Academisch Ziekenhuis, Katholieke Universiteit Leuven

Curriculum vitae :

Navorsingsstagiair, Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek, 1968-1969

Aspirant, Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek, 1969-1973

Associate Research Scientist, New York University, 1971-1972

Nato Research Fellow, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 1972-1973

Aangesteld navorser, Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek, 1973-

1975

Consultant bij het Academisch Ziekenhuis, Katholieke Universiteit Leuven,
1975-1976

Buitengewoon docent, Faculteit Geneeskunde, Katholieke Univesiteit Leuven,
1975-1976

Docent, Faculteit Geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven, 1976-1981

* * *

Verslag van de Jury (28 april 1984)

In overweging nemende de belangrijke plaats die Désiré COLLEN – als internationaal geleerde – inneemt op het domein van de hemostase en meer speciaal wegens zijn bijdrage tot de kennis van de fibrinolytische mechanismen en de ontwikkeling van nieuwe thrombolytische therapieën bij mensen;

in overweging nemende dat het onderzoek van Professor COLLEN de laatste 15 jaar gericht was op het bepalen van het belang van de fibrinolyse als verdedigingsmiddel tegen thrombose en dat hij de effectieve en risicoloze modaliteiten ervan heeft gedefiniëerd (aldus heeft hij de voornaamste remfactor van fibrinolyse in het bloed ontdekt, namelijk alfa 2 anti-plasmine)

in overweging nemende zijn ideeën omtrent een mogelijke thrombolytische therapie;

in overweging nemende dat hij de eerste natuurlijke activator van fibrinolyse heeft kunnen produceren door middel van een cultuur van melanome cellen, de weefselactivator van plasminogeen; na afzondering van deze activator heeft hij het werkingsmechanisme ervan bestudeerd, heeft hij de sequentie ervan bepaald en, gebruik makend van de techniek van het recombinant DNA, heeft hij de voornaamste bron van het enzyme kunnen voorbereiden, enzyme dat zonder risico en op een efficiënte manier zou kunnen gebruikt worden voor de behandeling van verschillende types van thrombose;

in overweging nemende dat hij – terwijl hij dit omvangrijke en internationaal erkende werk realiseerde – ook heeft bijgedragen tot de reputatie van zijn medewerkers, en een scherpe zin voor internationale samenwerking heeft hooggehouden en zelfs heeft aangemoedigd, wat een kwaliteit is die model zou kunnen staan voor andere soorten onderzoek;

besluit de Raad de Francqui-Prijs 1984 toe te kennen aan de Heer Désiré COLLEN, Hoogleraar aan de Katholieke Universiteit Leuven.

de internationaal jury waartoe behoren :

Professor Werner CREUTZFELDT

Professor at the University of Göttingen
Medizinische Klinik und Poliklinik
Göttingen - Germany

Voozitter

en verder

Professor Etienne BAULIEU

Membre de l'Académie des Sciences
Professeur à l'Université de Paris-Sud
Faculté de Médecine de Bicêtre et Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Bicêtre - Frankrijk

Professor Gordon Michael BESSER

Professor at the Medical College of St Bartholomew's Hospital
London - UK

Professor Jacques CAEN

Professeur à l'Université de Paris
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
Paris - Frankrijk

Professor Brian COOKE

Professor at the University of London
Royal Free Hospital School of Medicine
London - UK

Professor Annica DAHLSTRÖM

Professor at the University of Göteborg
Department of Histology
Göteborg - Sweden

Professor Norman F. FINTER

Head, Interferon - The Wellcome Research Laboratories
Beckenham - UK

Professor Michel FOUGEREAU

Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille-Luminy
Marseille - Frankrijk

Professor Kjell FUXE

Professor at the Karolinska Instituted
Department of Histology
Stockholm - Sweden

Professor Patrick J. GAFFNEY

Professor at the National Institute for Biological Standards and Control
London - UK

Professor Albert Stanley JONES

Professor at the University of Birmingham
Department of Chemistry
Birmingham - UK

Professor Lorenzo A. PINNA

Professor at the Univesity of Padova
Istituto di Chimica Biologica
Padova - Italië

Professor Bernard SWYNGHEDAuw

Directeur de Recherches à l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale
Paris - Frankrijk

* * *

Toespraak van Baron van der Meulen

Voorzitter van de Francqui-Stichting

Sire,

In naam van de Raad van Bestuur houd ik eraan nogmaals Zijne Majesteit de respectvolle erkentelijkheid van het Francqui-Fonds te betuigen voor de steun en de gehechtheid die het Staatshoofd steeds heeft betoond tegenover onze Instelling.

De aanwezigheid van Zijne Majesteit is één van de talrijke blijken van de belangstelling van ons Vorstenhuis voor de vooruitgang der wetenschappen en de eisen van het wetenschappelijk onderzoek; het voorrecht valt mij te beurt als tolk van deze vergadering te mogen optreden om U haar dankbaarheid op te dragen.

De Francqui-Prijs was dit jaar voorbehouden voor de Geneeskundige en de Natuurlijke Wetenschappen; de Raad heeft de Francqui-Prijs 1984 toegekend aan de Heer Désiré COLLEN, op voorstel van een Jury, waarin eminente personaliteiten zetelden, gekomen uit Frankrijk, Groot-Brittannië, Ierland, Italië, de Duitse Bondsrepubliek en Zweden.

De Heer Désiré COLLEN is geboren op 21 juni 1943 en heeft zijn studies gedaan aan de Katholieke Universiteiten Leuven.

Docteur en Médecine en 1968, Licencié en Sciences Médicales en 1969 et Docteur en Sciences en 1971, il obtint son agrégation de l'Enseignement Supérieur en 1974.

Après avoir été, de 1968 à 1975, stagiaire, aspirant et chercheur qualifié du Fonds National de la Recherche Scientifique, il fut Chargé de cours à la Katholieke Universiteit Leuven où il fut promu Professeur en 1981.

De Jury heeft in het bijzonder in overweging genomen de belangrijke plaats die Désiré COLLEN als internationaal geleerde inneemt op het domein van de hemostase en meer speciaal zijn bijdrage tot de kennis van de fibrinolytische mechanismen en de ontwikkeling van nieuwe thrombolytische therapieën bij mensen.

Gedurende de laatste 15 jaar heeft Professor COLLEN op een uiterst gestrenge manier gewerkt om het belang te bepalen van de fibrinolyse als verdedigingsmiddel tegen thrombose en de effectieve en risicolose modaliteiten ervan te definiëren; aldus heeft hij de voornaamste remfactor van fibrinolyse in het bloed ontdekt, namelijk alfa 2 anti-plasmine.

Hij heeft de eerste natuurlijke remfactor van fibrinolyse kunnen produceren en hij heeft de voornaamste bron van het enzyme kunnen voorbereiden, enzyme dat zou kunnen gebruikt worden voor de behandeling van verschillende types van thrombose.

Je tiens à exprimer aux Membres du Jury, nos remerciements pour leur éminente collaboration et au nom de mes Collègues, je suis heureux de féliciter de tout le Lauréat.

Moge het de Koning behagen de aanwijzing van Professor COLLEN als Laureaat van de Francqui-Prijs 1984 te willen onderschrijven en hem dientengevolge het diploma van onze Instelling te willen overhandigen.

* * *

Toespraak van Professor Désiré Collen

Het is met grote vreugde en ontroering dat ik uit de handen van Uwe Majesteit de hoge wetenschappelijke onderscheiding die de Francqui-Prijs is, mag ontvangen. De belangstelling voor Kunsten en Wetenschappen van de Dynastie is sinds Koning Albert en Koningin Elisabeth spreekwoordelijk geworden. Uw alomgekende buitengewone interesse voor het Fundamenteel Wetenschappelijk Onderzoek is een grote steun in deze moeilijke tijden waarin het nut van het basisonderzoek in vraag gesteld wordt. Wij zijn U zeer dankbaar voor Uw levende belangstelling en welwillendheid.

Mijnheer de Voorzitter, Dames en Heren,

Het werk waarvoor de Francqui-Prijs 1984 toegekend werd, omvat een aantal fundamentele studies betreffende het fibrinolytisch systeem, d.i. het enzymatisch systeem dat instaat voor de verwijdering van fibrine en bloedklonters uit de bloedvaten. Deze basisstudies hebben geleid tot de ontwikkeling van weefsel-type plasminogeen activator, d.i. de fysiologische activator van het fibrinolytisch systeem, tot een potentiëel nieuw thrombolyticum, d.i. een geneesmiddel om bloedklonters in het vaatstelsel op te lossen. Het weze mij toegestaan even dit werk te situeren in de hedendaagse geneeskundige pathologie.

Thrombose of klontervorming in het bloedvatensysteem komt zowel voor in de slagaders of arteries als in de aders of venen. Thrombosen in de arteries ontstaan als verwikkeling van onderliggende atheromatose. De voornaamste klinische vormen zijn het myocardinfarct, de hersenthrombose en de perifere arteriële occlusie met gangreen. Thrombosen in de venen daarentegen vinden hun oorzaak in veranderingen in de stroming en de stolbaarheid van het bloed. Dit ziektebeeld komt vooral voor bij immobilisatie, bijv. na heelkundige ingrepen, en uit zich meestal als diepe veneuze thrombose van de onderste ledematen met longembolie als gevreesde verwikkeling.

Hoewel thrombosen eigenlijk complicaties zijn van verscheidene onderliggende ziekten, wordt het acute syndroom bijna steeds uitgelokt door bloedstolselvorming in een kritisch gelokaliseerd bloedvat met afsluiting van de bloedstroom. De thrombose verwikkelingen van cardiovasculaire ziekten zijn verantwoordelijk voor ongeveer de helft van de sterfte bij de volwassen bevolking in onze Westerse samenleving en zijn, door de ermee gepaard gaande morbiditeit, een gesel van deze tijd. Het is dan ook normaal dat intensief wetenschappelijk onderzoek verricht wordt, enerzijds naar het ontstaansmechanisme, de preventie en de behandeling van atheromatose als voornaamste oorzaak van cardiovasculaire ziekten en anderzijds naar de preventie en therapie van de thrombo-embolische complicaties. Ons onderzoek situeert zich in dit laatste gebied.

Gedurende nu bijna vijftien jaar hebben we in het Centrum voor Thrombose en Vasculair Onderzoek van de Katholieke Universiteit Leuven het werkingsmechanisme bestudeerd van het fibrinolytisch systeem. Dit heeft geleid tot een betere kennis van de biochemische eigenschappen van de eiwitcomponenten die deel uitmaken van dit systeem en van de moleculaire interacties die verantwoordelijk zijn voor de specifieke fysiologische functie ervan. Hoewel de voornaamste doelstelling van ons onderzoek bestond in het verwerven van nieuwe fundamentele kennis betreffende de thromboseproblematiek, vloeien toch een aantal potentiëel belangrijke praktische toepassingen uit ons werk voort.

Vooreerst zal het, door een betere kennis van het fibrinolytisch systeem en van zijn rol in het ontstaan van thrombose, mogelijk worden meer specifiek diagnostische tests te ontwikkelen, niet alleen om een zich ingestelde thrombose aan te tonen, maar ook om, tenminste in een aantal gevallen, een thromboseneiging in het licht te stellen, zodat tijdig preventieve maatregelen kunnen genomen worden. Ons verder onderzoek gaat deze richting uit en wij beschikken thans reeds over enkele interessante aangrijpingspunten.

In een tweede toepassing hebben de recent verkregen inzichten geleid tot de ontwikkeling van weefsel-type plasminogeen activator tot een potentiëel nieuw geneesmiddel voor het oplossen van klonters in de bloedvaten. Dit eiwit is de voornaamste gekende fysiologische activator van het fibrinolytisch systeem. Het komt normaal slechts in uiterst kleine hoeveelheden in ons bloed voor, waarin het afgescheiden wordt door de vaatwand. Door het ontrafelen van zijn werkingsmechanisme bleek dat deze activator op een meer selectieve en efficiënte manier en met minder nevenwerkingen thrombolyse verwekt dan de geneesmiddelen die thans ter onzer beschikking staan. Dit heeft ons in een verder ontwikkelingsstadium ertoe aangezet meer gericht onderzoek naar de toepassingsmogelijkheden en weefsel-type plasminogeen activator voor de behandeling van thrombosen door te voeren. In verscheidene proefdiermodellen en bij een klein aantal strikt geselecteerde patiënten hebben we de specifieke werking en het potentiëel nut van plasminogeen activator, vooral voor het oplossen van de thrombus die zich in de kransslagader van het hart vormt bij een myocardinfarct, kunnen aantonen. Een groot probleem bij deze studies bleef echter de zeer beperkte produktiemogelijkheid uit natuurlijke bronnen, zelfs gebruik makend van celkweek op grote schaal. Het is slechts dankzij de genetische manipulatie en de efficiënte expressie van het gen van de menselijke plasminogeen activator, dat de toepasbaarheid voor de geneeskundige doeleinde een realiteit geworden is. Op dit ogenblik wordt de klinische waarde van de plasminogeen activator, bekomen door "genetic engineering", voor de behandeling van acuut myocardinfarct uitgetest zowel in de Verenigde Staten als in Europa. Hoewel de eerste resultaten zeer hoopgevend zijn zal de afbakening van het werkelijk nut van deze behandelingsmethode echter nog uitgebreid en intensief klinisch onderzoek vergen. Ik moge echter dit werk, waarin primair fundamenteel georiënteerd onderzoek de deur opende naar potentiëel belangrijke toepassingen in de geneeskunde, nu reeds aanhalen als pleidooi voor de waarde en de noodzaak van fundamenteel onderzoek, zelfs en voornamelijk in deze economisch moeilijke tijden met onvermijdelijke restricties en selectie.

De eer die mij vandaag te beurt valt, komt niet alleen aan mijzelf toe. Het bekroonde werk is immers dermate multidisciplinair, complex en arbeidsintensief dat het niet de uitsluitende verdienste van één man, zelfs niet als leider van een onderzoeksteam, kan zijn. Ik wens hier dan ook met dankbaarheid diegenen die op belangrijke wijze tot dit werk bijgedragen hebben, te erkennen.

Vooreerst wens ik onze Rector, Prof. Dr. P. De Somer, en onze dekaan, Prof. Dr. R. Casteels, te bedanken voor hun volgehouden inspanningen om in deze crisistijd de verdediging van het wetenschappelijk onderzoek hoog in het vaandel te dragen. Hierdoor dragen zij in belangrijke mate bij tot de handhaving en bevordering van het niveau van onze instelling en van onze faculteit.

Mijn grootste dank en erkentelijkheid gaat naar Prof. Dr. M. Verstraete, directeur van het Centrum voor Thrombose en Vasculair Onderzoek. Sinds ik de eerste maal in 1963 als student in zijn laboratorium binnentrad, is hij een stichtend voorbeeld geweest van initiatief en werkkraft. Het is grotendeels dankzij de steun van Prof. Verstraete en de grootmoedigheid waarmee hij zijn jongere medewerkers tot volle ontplooiing en verantwoordelijkheid heeft gestimuleerd, dat wij ons huidig onderzoeksniveau hebben kunnen bereiken. Samen met de vaste stafleden Prof. Dr. J. Vermylen en Dr. H.R. Lijnen, vormen wij een homogene ploeg waar inzet, complementariteit en loyaliteit onze voornaamste troeven zijn.

Ons laboratorium heeft een traditie, enerzijds als gastlaboratorium voor buitenlandse postdoctorale onderzoekers en anderzijds van openheid voor samenwerking met zowel binnenlandse als buitenlandse researchgroepen. Van de vele buitenlandse onderzoekers waarmee ik te Leuven over de jaren samenwerkte, ben ik speciale dank verschuldigd aan Dr. B. Wiman van Stockholm, Zweden, Dr. D.C. Rijken van Leiden, Nederland, Prof. Dr. O. Matsuo van Osaka, Japan, en Dr. C. Korninger van Wenen, Oostenrijk, die elk in verschillende fazen van ons onderzoek essentiële bijdragen geleverd hebben. Belangrijke samenwerking hebben plaatsgevonden met Prof. Dr. A. Billiau en medewerkers van het laboratorium voor Virologie voor de oppuntstelling van celkweekmethoden en met Dr. F. Van de Werf en medewerkers van het laboratorium voor Experimentele Cardiologie tijdens studies betreffende coronaire thrombolysie met plasminogeen activator, eerst bij proefdieren en later bij uitgezochte patiënten met acuut myocardinfarct.

Verscheidene samenwerkingen met buitenlandse groepen zijn zeer nuttig en belangrijk gebleken. Dr. W. Weimar van de Transplantatie afdeling van het Dijkzigt Ziekenhuis van de Universiteit van Rotterdam, Nederland, behandelde in 1981 de twee eerste patiënten met een thrombose in de ader van hun getransplanteerde niet met plasminogeen activator. De groep van Prof. Dr. B.E. Sobel van de afdeling Washington University in St. Louis, Missouri, USA, voerde de eerste thrombolysie-experimenten met plasminogeen activator uit bij honden met experimenteel myocardinfarct. Dr. D. Pennica en de onderzoekers van de departementen van Moleculaire Biologie en Proteïne Biochemie van Genetech Inc., South Francisco, California, USA, ontwikkelden de genetische manipulatie en expressie van plasminogeen activator. De thrombolytische

eigenschappen van de recombinatie activator werden bestudeerd in samenwerking o.a. met Dr. H.K. Gold van de afdeling Cardiologie van Massachussets General Hospital van de Harvard University in Boston, USA, en met Dr. W. Flameng van de afdeling Cardiovasculaire Heelkunde van de Katholieke Universiteit Leuven.

Naast deze samenwerkingen binnen en buiten onze universiteiten, heb ik in ons eigen laboratorium kunnen rekenen op de deskundige hulp en inzet van een aanzienlijk aantal wetenschappelijke medewerkers en laboratorium-assistenten, waaronder ik speciaal de Heren F. De Cock en J.M. Stassen bedank voor hun jarenlange medewerking.

Dit werk ware niet mogelijk geweest zonder de mandaten van het Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek in de beginfase van mijn loopbaan en zonder de subsidies van het Fonds voor Geneeskundig Wetenschappelijk Onderzoek, het Onderzoeksfonds van de Katholieke Universiteit Leuven, de Geconcerteerde Onderzoeksacties en recent ook de Nationale Loterij, waarvoor mijn oprechte dank.

Terugblikkend op ons werk blijkt een belangrijk deel ervan ontstaan te zijn in opeenvolgende produktieve samenwerkingen met binnen- en buitenlandse onderzoekers en researchgroepen. Hierdoor werd het arsenaal aan onze technieken en onderzoeksmogelijkheden aanzienlijk uitgebreid. Flexibiliteit geeft aan het onderzoek een zekere dimensie van avontuur en verrassing die enerzijds een voortdurende inzet en aanpassing vereist maar anderzijds een bron is van grote voldoening. Deze pragmatische aanpak heeft eveneens tot gevolg gehad dat we met vrij beperkte middelen toch een originele bijdrage hebben kunnen leveren tot de evolutie van de geneeskunde van kunst naar wetenschap.

* * *