

## Nieuwe paradigma's nodig bij medicijnontwikkeling

# Vrijdenkers gezocht!

*Door Els van den Brink, gepubliceerd in het Laboratorium Magazine op 12 oktober 2007*

**Ondanks alle investeringen levert geneesmiddelenonderzoek steeds minder nieuwe producten op. Professor Huub Schellekens van de Universiteit Utrecht analyseert de knelpunten. Zijn belangrijkste punt: Er is behoefte aan vrijdenkers met nieuwe, grote ideeën.**

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is niet meer wat het is geweest. "De afgelopen tien jaar is het aantal echt nieuwe middelen gehalveerd", vertelt Huub Schellekens, directeur van het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium van de Universiteit Utrecht en sinds dit voorjaar hoogleraar Innovatie in de Medische Biotechnologie aan dezelfde universiteit. "Een paradox", stelt Schellekens. "We hebben namelijk nog nooit zo veel geld geïnvesteerd als nu." Schellekens heeft zo zijn eigen ideeën over het ontstaan van deze paradox. Hij bracht ze naar voren tijdens zijn oratie op 30 maart 2007. Schellekens analyseerde de geschiedenis van de recombinant DNA-technologie en concludeerde dat er weer vrijdenkers nodig zijn. Vrijdenkers die zich verwonderen.

### Recombinant-DNA

Schellekens brengt zijn ideeën niet vanaf de zijlijn. Als student begon hij in de jaren zeventig aan de ontwikkeling van het antivirale middel interferon. Dat eiwit heeft hem sindsdien niet meer losgelaten. Tegenwoordig focust hij op de antistoffen die therapeutische eiwitten zoals interferon kunnen opwekken (zie kader). Schellekens heeft daarmee de ontwikkeling van de recombinant-DNA technologie van dichtbij meegemaakt. Die technologie maakte het mogelijk om kunstmatig stukjes DNA in te brengen in cellen, zodat die cellen een specifiek (therapeutisch) eiwit in grote hoeveelheden gaan produceren of juist helemaal niet meer aanmaken.

De ontdekking van de recombinant DNA-technologie had enorme impact op het (geneesmiddel)onderzoek. Te veel, vindt Schellekens. Dat heeft allereerst te maken met denkwijze van onderzoekers. "De aandacht voor de genetische oorzaak van ziektes is echt doorgeslagen", zegt hij. "Iedereen gaat er tegenwoordig van uit dat die een rol speelt, maar ik vraag me af of dat in de meerderheid van de gevallen zo is."

### Technologiegedreven

Schellekens vindt bovendien dat deze technologie de onderzoeksmethoden te veel heeft veranderd. Er ontstonden namelijk allerlei nieuwe analysemogelijkheden, zoals genomics, proteomics en metabolomics, respectievelijk de analyse van DNA en RNA, eiwitten en metabolieten. Schellekens: "Wij begonnen met een probleem en zochten daarbij de beste technologie. Nu is veel onderzoek technologiegedreven." Helaas levert die technologie niet altijd duidelijke resultaten op. "Die analyses zijn zo complex, dat je statistisch gezien altijd wel een associatie krijgt, maar de betekenis is onduidelijk. Je kunt beter beginnen met technologieën die hun waarde hebben bewezen, anders krijg je een probleem met twee onbekenden", vindt Schellekens. Als voorbeeld noemt hij het onderzoek naar HIV, dat tot nu toe alleen resultaat heeft opgeleverd op basis van klassieke technologie. Medicijnontwikkeling op basis van de nieuwe analysemethoden is gewoon een stuk moeilijker, stelt Schellekens.

### Doorgeslagen eisen

Onderzoek wordt soms ook drastisch beperkt door regelgeving en commerciële belangen. Geneesmiddelenonderzoek zou een stuk efficiënter verlopen als bedrijven alle mislukte testresultaten zouden publiceren, stelt Schellekens. Hij vindt verder dat de overheid is doorgeslagen qua

veiligheidseisen voor geneesmiddelen. In zijn nieuwe functie wil hij onderzoek doen naar de kosteneffectiviteit van dit soort regels. Als extreem voorbeeld noemt hij de regel dat gelatine, bestanddeel van veel capsules, tegenwoordig streng gecontroleerd moet worden vanwege het risico op BSE. Schellekens berekende dat er 34 miljard euro nodig is om het risico op de ziekte van Creutzfeldt-Jacob door gelatine met één procent te verminderen, terwijl niet eens is vastgesteld hoe groot het absolute risico is. Dergelijke regelgevingsproblemen gaan niet buiten de verantwoordelijkheid van de individuele onderzoeker om, vindt Schellekens. “Als niemand er iets van zegt, dan blijft het zo.”

### **Mensspecifieke ideeën**

Te veel aandacht voor genetica, te complexe analyses en een belemmerende regelgeving zijn debet aan de trage geneesmiddelontwikkeling. Maar de echte oorzaak ligt mogelijk nog dieper, denkt Schellekens: “Misschien raken onze wetenschappelijke basisprincipes wel uitgeput en hebben we nieuwe ideeën, nieuwe paradigma’s nodig.” Als Schellekens terugkijkt in de geschiedenis, valt het hem op dat alle grote basisideeën van de biologie zijn geformuleerd in de 19<sup>e</sup> eeuw. Mendel formuleerde toen zijn erfelijkheidswetten en Darwin de evolutietheorie. In de 20<sup>e</sup> eeuw werden die ideeën alleen verder uitgewerkt. Schellekens vraagt zich af of die genetische en evolutionaire benadering wel genoeg is voor de ziektes die we nu willen bestrijden, omdat ze zo mensspecifiek zijn. Daar zijn nieuwe paradigma’s voor nodig, verwacht hij. “We hebben vrijdenkers nodig, net zoals destijds Mendel en Darwin, die in hun ivoren toren de vrijheid hebben om zich te verwonderen over alles wat ze tegenkomen en zo kunnen komen tot nieuwe paradigma’s.”

### **Eigenwijsheid**

Individuele onderzoekers kunnen daar al wel een begin mee maken, denkt Schellekens. “Je moet meer van het probleem uitgaan. Daar heb je een zeker soort eigenwijsheid voor nodig, waarbij je tegen de stroom in moet durven gaan.” Schellekens is daar zelf een sprekend voorbeeld van. In zijn eigen onderzoek naar antistoffen was eigenlijk niemand geïnteresseerd, totdat een incident zijn ideeën bevestigde. “Ik ben opgevoed als vrijbuiters, doordat ik als AIO alle ruimte kreeg die ik wilde”, vertelt hij. Schellekens heeft die vrijheid altijd zorgvuldig bewaakt. Zo kon hij bij het TNO primatencentrum naast de routinematige vaccintesten ook zelf onderzoek doen. Hij ontdekte er de structuur van het deltavirus. “Iedereen heeft zo zijn routineklussen, maar daarnaast moet je proberen om zo veel mogelijk te doen wat je zelf wilt”, is Schellekens’ advies. Hij besluit: “Begin ermee om niet alles automatisch aan te nemen. Waarom gaat iets zoals het gaat? Blijf je verwonderen.”

### **De paradox van therapeutische eiwitten**

Bijna alle therapeutische eiwitten die geproduceerd worden door recombinant DNA-technologie blijken bij patiënten een afweerreactie te kunnen opwekken. Een paradoxaal verschijnsel, want deze eiwitten zijn toch exacte kopieën van lichaamseigen eiwitten. Volgens Schellekens is er niks mis met de eiwitten zelf, maar wordt het probleem veroorzaakt door aggregaatforming. Omdat dit soort repeterende eenheden veel bij virussen voorkomen, beschouwt het immuunsysteem zo’n klontering als vijandig en gaat antistoffen aanmaken. Complicerende factor is dat het moeilijk is om dergelijke aggregaten te meten bij analyses. Alleen analytische ultracentrifuge is hiervoor een bruikbare methode. Schellekens adviseert regelmatig bedrijven over dit soort problemen. “Het is de kunst om door een goede formulering de aggregaatforming zo veel mogelijk te minimaliseren”, zegt hij.