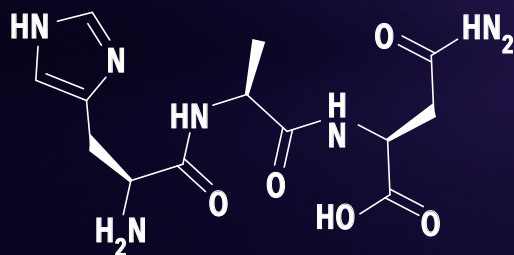


VAN MOLECUUL TOT MEDICIJN

LECTORAAT
DRUG DISCOVERY

VAN INSPIRATIE TOT INNOVATIE

INSTALLATIE VAN
LECTOR DENNIS LÖWIK



OPEN UP
NEW
HORIZONS.


HAN UNIVERSITY
OF APPLIED SCIENCES

COLOFON

HAN University of Applied Science,
Academie Toegepaste Biowetenschappen en Chemie
Lectoraat Drug Discovery

Web: <https://www.han.nl/drug-discovery/>

Email: dennis.lowik@han.nl

VORMGEVING:

HAN Studio MCV

FOTOGRAFIE/AFBEELDINGEN:

Omslagafbeelding: HAN Studio MCV

Uitgave HAN University of Applied Sciences, Arnhem, 10 juni 2025

Dit boekje is tot stand gekomen met hulp van ChatGPT (model 40 en 4.5).

@Alles uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotografie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteur, mits er zorgvuldig wordt verwezen naar de auteur.

INHOUD

COLOFON	2
1. WOORD VOORAF	5
2. INTRODUCTIE: VAN GEZONDHEIDSBEGRIIP TOT NIEUWE GENEESMIDDELEN	7
3. SLEUTELMOMENTEN IN DRUG DISCOVERY	11
4. HET DRUG DISCOVERY PROCES	17
5. DOORBRAKEN IN DRUG DISCOVERY OF HYPES?	25
6. DE BIJDRAGE VAN HET LECTORAAT DRUG DISCOVERY	29
7. HET BELANG VAN GEAVANCEERDE CELKWEKMODELLEN IN PREKLINISCHE GENEESMIDDELENONTWIKKELING	33
8. PEPTIDO SULFONAMIDE CHEMIE ONTWIKKELING GEDREVEN DOOR MOGELIJKE TOEPASSINGEN ALS BIOLOGISCH ACTIEVE STOFFEN	37
9. DE TOEKOMST VAN DE RADBOUD-HAN MEDICINAL CHEMISTRY AS	41
10. DANKWOORD	43
11. REFERENTIES	45



WOORD VOORAF

In dit boekje neem ik je graag mee in de fascinerende wereld van geneesmiddelenontwikkeling. We bekijken hoe dit proces door de eeuwen heen is geëvolueerd, hoe het er tegenwoordig uitziet, en welke bijdrage ik daaraan hoop te leveren. De eerste inspiratie hiervoor ontstond al tijdens mijn middelbare schooltijd op het Titus Brandsma College in Oss. Dagelijks fietste ik langs Organon, een farmaceutische multinational met een rijke geschiedenis, vooral bekend van 'de pil'. Inmiddels bevindt zich op diezelfde plek het Pivot Park, een bloeiend bedrijvenpark dat voortbouwt op de erfenis van Organon en tegenwoordig geldt als hotspot voor farmaceutisch onderzoek in de regio.

Binnen dit science park heeft mijn lectoraat een eigen laboratorium, waarin studenten kennismaken met het Drug Discovery-onderzoek dat vooral plaatsvindt in samenwerking met diverse farmaceutische bedrijven. Daarmee lijkt de cirkel voor mij persoonlijk een beetje rond.

Graag noem ik hier ook mijn voorganger, Pedro Hermkens, die zich met veel toewijding heeft ingezet voor de oprichting van het lectoraat Drug Discovery aan de HAN. Hij legde de basis voor vruchtbare samenwerkingen met lokale farmaceutische bedrijven en creëerde een zogenaamde 'hybride leeromgeving', waarin onderwijs, onderzoek en praktijk elkaar versterken. Een mooi voorbeeld hiervan is de minor Drug Discovery, die samen met Avans is ontwikkeld en die op het Pivot Park wordt aangeboden.

Het is nu aan mij om deze stevige basis verder uit te bouwen en het lectoraat Drug Discovery verder vorm en inhoud te geven.

Dennis Löwik
Nijmegen, 2025.

2

0

INTRODUCTIE: VAN GEZONDHEIDSBEGRIIP TOT NIEUWE GENEESMIDDELEN

De weg van het begrijpen van gezondheid en ziekte naar het ontwikkelen van effectieve geneesmiddelen is een mooi voorbeeld van menselijke vindingrijkheid en volharding. Het illustreert hoe wetenschappelijke nieuwsgierigheid, gecombineerd met technologische vooruitgang, leidt tot doorbraken die het menselijk leven ingrijpend verbeteren.

Tussen de uitersten van gezondheid en ziekte bevindt zich een continuüm - een grijs gebied waarin symptomen, klachten en functionele beperkingen zich in wisselende mate kunnen voordoen. De Britse schrijver Aldous Huxley beschreef deze tussenfase treffend in zijn *Brave New World* als een "schemergebied" tussen duidelijk afgebakende toestanden.[1] In deze zone zijn diagnoses niet altijd zwart-wit, en de ervaring van de patiënt speelt een belangrijke rol. Dit onderstreept het belang van gepersonaliseerde geneeskunde en het zorgvuldig afstemmen van behandelingen op het individu. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is gezondheid niet slechts de afwezigheid van ziekte of gebreken, maar een toestand van volledig lichamelijk, geestelijk én sociaal welzijn.[2] Deze brede definitie benadrukt dat gezondheid een dynamisch en complex begrip is, dat verder gaat dan het simpelweg niet ziek zijn.

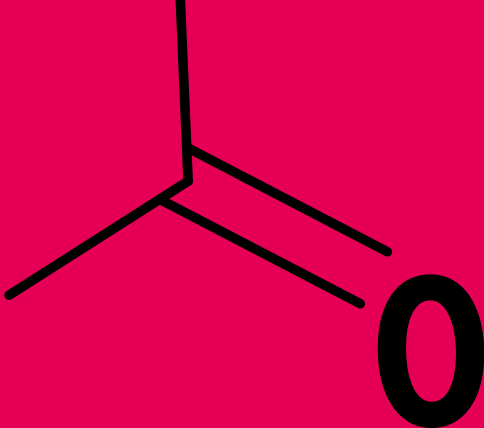
Deze genuanceerde kijk op gezondheid vormt de basis voor het complexe veld van geneesmiddelenonderzoek, ook wel "Drug Discovery" genoemd. Dit is een multidisciplinair proces waarbij kennis uit biologie, chemie, farmacologie, bio-informatica, datawetenschap en klinische geneeskunde samenkomt. Het doel is om nieuwe stoffen te identificeren en ontwikkelen die ziekten kunnen voorkomen, behandelen, beheersen of genezen.[3, 4]

Drug Discovery begint vaak met fundamenteel onderzoek naar de oorzaken en mechanismen van ziekten. Vervolgens worden mogelijke aangrijpingspunten geïdentificeerd - bijvoorbeeld een enzym dat cruciaal is voor de ziekteontwikkeling. Hierop kunnen we stoffen ontwerpen die deze processen gunstig beïnvloeden. Dit vergt een nauwgezette afstemming tussen laboratoriumonderzoek, computationele modellen, klinische ervaring en maatschappelijke behoeften.

Het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen is dan ook geen lineair traject, maar een iteratief proces dat voortdurend evolueert. Tegelijkertijd blijft het uiteindelijke doel helder: het verminderen van menselijk lijden en het verbeteren van levenskwaliteit. In deze context is geneesmiddelenontwikkeling niet alleen een wetenschappelijke activiteit, maar ook een morele opdracht - gedreven door compassie, precisie en innovatie. Meer over dit proces verderop in dit boekje.

0

HO



3

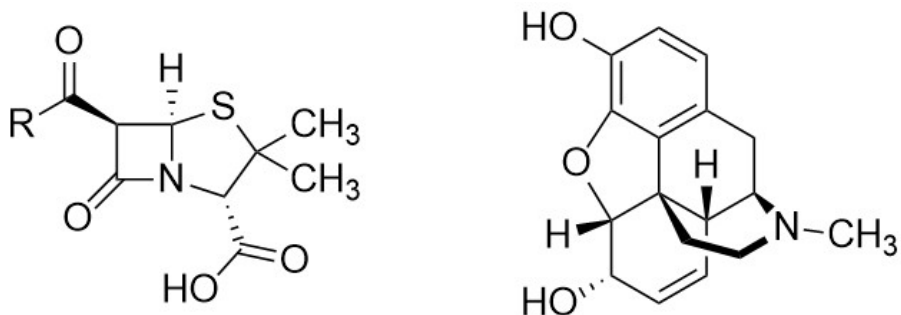
SLEUTELMOMENTEN IN DRUG DISCOVERY

De ontwikkeling van geneesmiddelen, is geen recent fenomeen. Het is een proces dat door de eeuwen heen steeds verfijnder is geworden, en waarin kennis, ervaring en technologische vooruitgang zich hebben opgestapeld. Verschillende sleutelmomenten in de geschiedenis hebben ons gebracht tot het huidige niveau van medische wetenschap. Deze mijlpalen liggen ten grondslag aan de moderne farmacologie en het geneesmiddelenonderzoek, en vormen tevens een bron van inspiratie voor mijn eigen werk.[3] Hieronder neem ik een aantal van deze momenten onder de loep.

3.1 OUDE REMEDIES: DE OORSPRONG VAN DE FARMACOLOGIE

De eerste pogingen tot genezing stammen uit de oudheid. Een van de oudste medische documenten die we kennen, het Ebers Papyrus, dateert uit circa 1500 voor Christus en werd gevonden in Egypte. Dit manuscript bevat meer dan 700 recepten en behandelingen voor allerlei kwalen, grotendeels gebaseerd op plantenextracten. Denk aan stoffen zoals knoflook, mirre en opium, die gebruikt werden voor pijnbestrijding, infecties en spijsverteringsproblemen.

Hoewel deze middelen niet allemaal wetenschappelijk onderbouwd waren zoals we dat nu zouden eisen, legden ze wel de basis voor het idee dat natuurlijke stoffen geneeskrachtig kunnen zijn. Dit concept vormt tot op de dag van vandaag een belangrijk uitgangspunt in de farmacologie: veel moderne geneesmiddelen zijn afgeleid van of geïnspireerd door natuurlijke producten, zoals penicilline (uit een schimmel, fig. 1, links) of morfine (uit papaver, fig. 1, rechts).



Figuur 1. Algemene structuur van penicilline (links) en de structuur van morfine (rechts).

3.2 HIPPOCRATES EN DE SYSTEMATISCHE BENADERING

Een volgende stap in de ontwikkeling van de geneeskunde vond plaats in het klassieke Griekenland. In circa 400 voor Christus leefde Hippocrates, die wordt beschouwd als de 'vader van de geneeskunde'. Hij bracht een fundamentele verandering teweeg in de manier waarop ziekten werden benaderd: niet langer als een straf van de goden, maar als natuurlijke verschijnselen die systematisch bestudeerd konden worden.

Hippocrates' theorie was dat het menselijk lichaam gevuld is met vier lichaamssappen of *humores*, te weten slijm, bloed, gele gal en zwarte gal, en dat elk sap een bepaald temperament vertegenwoordigt. Onbalans in hoeveelheden van een of meer van deze sappen zou ziekte en andere stoornissen veroorzaken. Zo werd een gebrek aan evenwicht behandeld door middel van een dieet.

Hippocrates pleitte dan ook voor zorgvuldige observatie van symptomen, het bijhouden van het verloop van ziektes, en het stellen van diagnoses op basis van logisch redeneren. Deze principes, bekend als de Hippocratische methode, vormen nog steeds de kern van medische praktijk en klinisch onderzoek. Hij legde ook de nadruk op het belang van het individuele patiëntbeeld - aandacht voor de unieke situatie van elke patiënt - wat tegenwoordig terugkomt in gepersonaliseerde geneeskunde, eigenlijk dus al een eeuwenoud idee.

3.3 PARACELSUS EN DE GRONDSLAGEN VAN DE TOXICOLOGIE

In de 16e eeuw introduceerde de Zwitserse arts en alchemist Paracelsus een revolutionair idee: *"Alle dingen zijn giftig en niets is zonder giftigheid; alleen de dosis bepaalt of iets een vergif is."* Deze uitspraak vormt de basis van de moderne toxicologie en onderstreept een essentieel principe in geneesmiddelenontwikkeling: dat zelfs potentieel gevaarlijke stoffen therapeutisch kunnen zijn bij de juiste dosering.

Paracelsus brak ook met de klassieke geneeskunde van zijn tijd, die nog sterk leunde op de leer van Galenus en nog steeds uitging van de vier *humores* van Hippocrates. In plaats daarvan stelde hij voor dat geneeskunde gebaseerd moest zijn op natuurwetenschappelijke observatie en experiment. Hij experimenteerde met minerale stoffen, metalen en nieuwe verbindingen, wat leidde tot een bredere benadering van geneesmiddelen dan louter kruidenextracten.

Zijn werk effende de weg voor het begrijpen van de relatie tussen chemische structuur, biologische activiteit en toxiciteit - een concept dat tegenwoordig onmisbaar is in zowel de preklinische als klinische ontwikkeling van geneesmiddelen en kan dus als het daadwerkelijke begin van *Drug Discovery* beschouwd worden.

3.4 DOORBRAGEN IN DE 19E EN 20E EEUW

De 19e en 20e eeuw vormden een explosieve periode van wetenschappelijke vooruitgang, met verstrekkende gevolgen voor de geneeskunde en de ontwikkeling van geneesmiddelen. Louis Pasteur toonde onomstotelijk aan dat micro-organismen ziekten kunnen veroorzaken, waarmee hij de kiemtheorie bevestigde. Zijn baanbrekende werk leidde tot de ontwikkeling van vaccinaties tegen ziekten zoals hondsdolheid en miltvuur, en hij introduceerde bovendien het proces van pasteurisatie, dat de besmetting van voedsel door bacteriën wist te voorkomen. Paul Ehrlich, een Duitse chemicus en immunoloog, ontwikkelde vervolgens het concept van de '*magic bullet*' - een stof die gericht een ziekteverwekker aanvalt zonder schade aan het lichaam toe te brengen, nog steeds een heilige graal in het geneesmiddelenonderzoek. Hij stond aan de wieg van de eerste synthetische chemotherapie tegen syfilis, de arseen verbinding Salvarsan, en legde met zijn onderzoek de basis voor moderne receptortheorieën in de farmacologie, wat een nieuwe benadering in geneesmiddelontwikkeling mogelijk maakte. Alexander Fleming ontdekte in 1928 per toeval penicilline, een antibioticum afkomstig van de schimmel *Penicillium notatum*. Een mooi voorbeeld van een zogenaamde serendipiteit: een toevallige en onbedoelde vondst van iets nuttigs terwijl de zoeker er niet naar zocht of naar iets anders zocht. Deze ontdekking bleek revolutionair en betekende het begin van de antibiotica-revolutie. Penicilline was het eerste effectieve middel tegen bacteriële infecties zoals longontsteking en bloedvergiftiging, en redde uiteindelijk miljoenen levens wereldwijd. Door sommigen wordt de ontdekking van Fleming wel als de belangrijkste vondst ooit beschouwd.

Ook andere wetenschappers leverden cruciale bijdragen. Gertrude Elion en George Hitchings ontwikkelden in de jaren '40 en '50 een reeks revolutionaire medicijnen door systematisch verschillen in biochemie tussen gezonde en zieke cellen te benutten. Hun werk leidde tot de ontdekking van onder andere mercaptopurine (tegen leukemie) en azathioprine (een immuunsuppressivum), en vormde de basis voor de rationele geneesmiddelontwikkeling zoals we die vandaag kennen. James Black, een Schotse farmacoloog, ontwikkelde in de jaren '60 de eerste

bètablokker (propranolol) en later de H₂-receptorantagonist (cimetidine), waarmee hij de behandeling van hartziekten en maagzweren fundamenteel veranderde. Propranolol staat tegenwoordig op de lijst van essentiële geneesmiddelen van de WHO. Elion, Hitchings en Black deelden de Nobelprijs in 1988 voor Fysiologie of Geneeskunde voor hun toepassing van innovatieve methoden van rationeel ontwerp bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, het jaar dat ik aan mijn studie scheikunde in Nijmegen begon - en Nederland natuurlijk Europees kampioen voetbal werd.

In de tweede helft van de 20e eeuw groeide ook het belang van technologie en interdisciplinariteit. De introductie van structurele biologie, zoals röntgenkristallografie en later cryo-elektronenmicroscopie, maakte het mogelijk om de driedimensionale structuur van eiwitten te ontrafelen en zo geneesmiddelen veel preciezer te ontwerpen. Deze ontwikkeling werd verder versneld door de opkomst van bio-informatica en, vanaf de jaren 2000, door inzichten uit het Human Genome Project, dat een schat aan nieuwe doelwitten voor therapie opleverde.

Gezamenlijk markeren deze wetenschappelijke en technologische doorbraken het begin van de moderne geneesmiddelenontwikkeling: een veld waarin fundamenteel onderzoek, klinische toepassing en geavanceerde technologie samenkomen om steeds effectievere, veiligere en gerichtere therapieën te ontwikkelen.

3.5 VAN EMPIRIE NAAR WETENSCHAP

Waar de vroegere geneesmiddelen vaak op basis van ervaring en traditie werden ingezet, transformeerde de 20^e eeuw geneesmiddelenonderzoek tot een exacte wetenschap. Chemie, microbiologie, farmacologie en later ook genetica en bio-informatica begonnen een centrale rol te spelen in de ontdekking en optimalisatie van nieuwe therapieën.

De beschikbaarheid van analytische technieken zoals chromatografie, massaspectrometrie en kernspinresonantie (NMR) stelde onderzoekers in staat om de structuur van stoffen nauwkeurig te bepalen en hun gedrag in het lichaam te analyseren. Tegelijkertijd maakten de introductie van diermodellen en later celculturen het mogelijk om werkingsmechanismen van geneesmiddelen veel beter te begrijpen dan ooit tevoren.

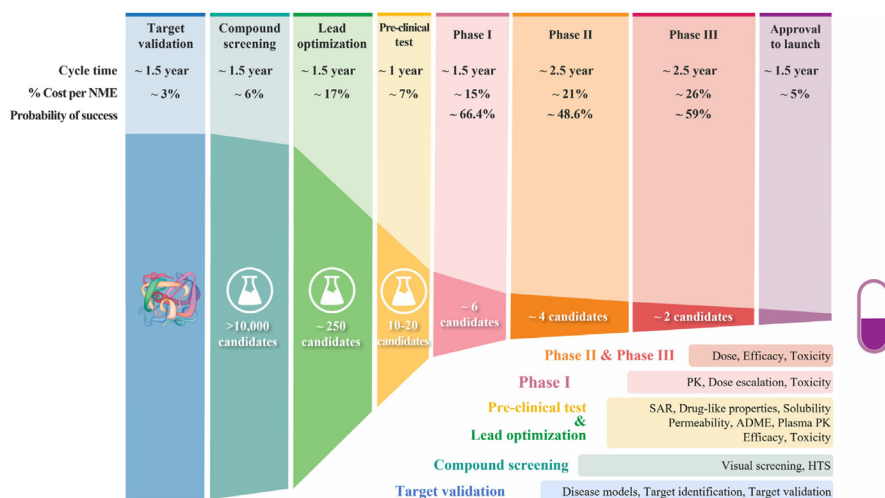
4

N

HN

HET DRUG DISCOVERY PROCES

Het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel is een complex, risicovol en langdurig proces dat uit meerdere strikt gereguleerde fasen bestaat (fig. 2). Elke fase is essentieel om de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van het uiteindelijke product te waarborgen. Ondanks enorme technologische vooruitgang en investeringen in data-gedreven onderzoek, blijft geneesmiddelenontwikkeling een traject van vele jaren, waarbij veelbelovende stoffen vaak alsnog afvallen. Gemiddeld duurt het tien tot vijftien jaar om een geneesmiddel van eerste ontdekking tot goedkeuring en marktintroductie te brengen, en dat gaat gepaard met een investering die kan oplopen van één tot meerdere miljarden euro's. Slechts een klein percentage van de kandidaten haalt de eindstreep: naar schatting komt een kleine 10% van de moleculen die het klinisch onderzoek bereiken daadwerkelijk op de markt.



Figuur 2. Het lange en kostbare proces van ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen en de 'failure rate' bij elke stap. Uit: ref. [5]

4.1 ONTDEKKING EN ONTWIKKELING

De eerste fase in het proces van geneesmiddelenontwikkeling is de ontdekking van kandidaatstoffen. Deze fase begint met het identificeren van mogelijke therapeutische doelwitten - meestal eiwitten, receptoren, enzymen of genen die een

sleutelrol spelen in een ziekteproces. Onderzoekers bestuderen de moleculaire en cellulaire mechanismen die ten grondslag liggen aan een bepaalde aandoening. Door middel van genetisch en biochemisch onderzoek worden 'targets' vastgesteld die kunnen worden beïnvloed om een genezend of remmend effect te bewerkstelligen bij een ziektebeeld.

Vervolgens worden duizenden tot miljoenen chemische of biologische verbindingen getest op hun vermogen om deze doelwitten te beïnvloeden. Dit gebeurt steeds vaker via geautomatiseerde processen zoals *high-throughput screening* (HTS), waarbij robotica en computeralgoritmen gebruikt worden om grootschalig stoffen te onderzoeken op hun biologische activiteit. In sommige gevallen worden bestaande medicijnen herbekeken op alternatieve toepassingen - een strategie die bekendstaat als '*drug repurposing*'.

Daarnaast speelt in silico drug design een steeds grotere rol: hierbij worden met behulp van computationele modellen virtuele bibliotheken van verbindingen gescreend op hun potentiële interactie met het doelwit. Dit maakt het mogelijk om in een vroeg stadium veelbelovende moleculen te selecteren op basis van voorspellingen over binding, toxiciteit en biologische beschikbaarheid. Kunstmatige intelligentie (AI) lijkt een veelbelovende aanvulling, waar ik later in dit boekje verder op inga.

4.2 PREKLINISCH ONDERZOEK

Wanneer een of meerdere kandidaatstoffen worden geselecteerd, volgt het preklinisch onderzoek. Dit is een cruciale stap waarin de stof wordt getest *in vitro* (bijvoorbeeld in celkweken) en *in vivo* (in diermodellen) om een eerste inschatting te maken van de veiligheid en werkzaamheid.

Belangrijke aspecten in deze fase zijn:

- **Farmacokinetiek:** hoe het middel zich gedraagt in het lichaam - absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME). Dus wat doet het lichaam met een medicijn.
- **Farmacodynamiek:** het effect van de stof op biologische processen. Wat doet het medicijn met het lichaam.
- **Toxicologie:** het opsporen van schadelijke of ongewenste effecten bij verschillende doseringen.

Naast klassieke modellen wordt steeds vaker gebruikgemaakt van menselijke cellijnen die genetisch zijn gemodificeerd en steeds vaker ook organoïden (miniaturorganen), die het voorspellend vermogen van deze testen vergroten. Die laatste gebruiken wij ook in ons onderzoek. Organoïden zijn driedimensionale (3D) miniaturstructuren die in het laboratorium worden gekweekt uit stamcellen en die de structuur en (deels) de functie van echte organen nabootsen. Ze organiseren zichzelf tot complexe weefsels die lijken op bijvoorbeeld de hersenen, lever, darmen of nieren. Daarmee geven ze een realistischer beeld van hoe stoffen in een organisme werken dan traditionele 2D-celmodellen, bieden ze een hogere voorspellende waarde voor de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in de vroege ontwikkelingsfase en leiden wellicht ook tot minder afvallers in de dure klinische fase. Toch blijft dierproefonderzoek in de meeste gevallen vereist door regelgevende instanties, met name voor systemische effecten en lange-termijn veiligheid.

De uitkomst van het preklinisch onderzoek bepaalt of een stof in aanmerking komt voor klinische trials bij mensen. Van de duizenden stoffen die in de screeningsfase zijn geëvalueerd, blijven er vaak slechts enkele over die deze stap halen.

4.3 KLINISCH ONDERZOEK

Wanneer een kandidaat-geneesmiddel voldoende potentie toont en veilig blijkt in preklinische testen, wordt een aanvraag ingediend voor klinisch onderzoek bij mensen. Dit onderzoek is verdeeld in vier fasen, waarvan de eerste drie plaatsvinden vóór goedkeuring.

- **Fase I:** In deze fase wordt het middel toegediend aan een kleine groep (20-100) gezonde vrijwilligers of soms patiënten. Het doel is om de veiligheid, tolerantie, en farmacokinetiek te onderzoeken. Wat is de maximale dosis zonder bijwerkingen? Hoe snel wordt het middel afgebroken? Deze fase duurt enkele maanden.
- **Fase II:** Hier wordt het geneesmiddel voor het eerst op grotere schaal (100-300 patiënten) getest in een klinische setting. Onderzoekers bestuderen het werkingsmechanisme, de optimale dosering, en eerste indicaties van werkzaamheid. Ook worden bijwerkingen nauwgezet bijgehouden. Deze fase duurt meestal één tot twee jaar.
- **Fase III:** In deze grootschalige studies (meestal 1.000 tot 5.000 patiënten) wordt het middel vergeleken met bestaande therapieën of placebo's.

Het doel is om de effectiviteit en veiligheid in een brede populatie vast te stellen. Deze studies vinden vaak plaats in meerdere landen en ziekenhuizen. Ze vormen het belangrijkste bewijs voor de baten-risicoanalyse die aan de goedkeuring voorafgaat. Fase III is duur en tijdsintensief, maar essentieel voor registratie.

4.4 REGELGEVENDE BEOORDELING

Na het voltooien van de klinische studies wordt een volledig registratiedossier opgesteld - een zogenoemd Common Technical Document (CTD). Dit document bevat alle gegevens over de chemische samenstelling, productieprocessen, preklinische en klinische data, en risicoanalyses.

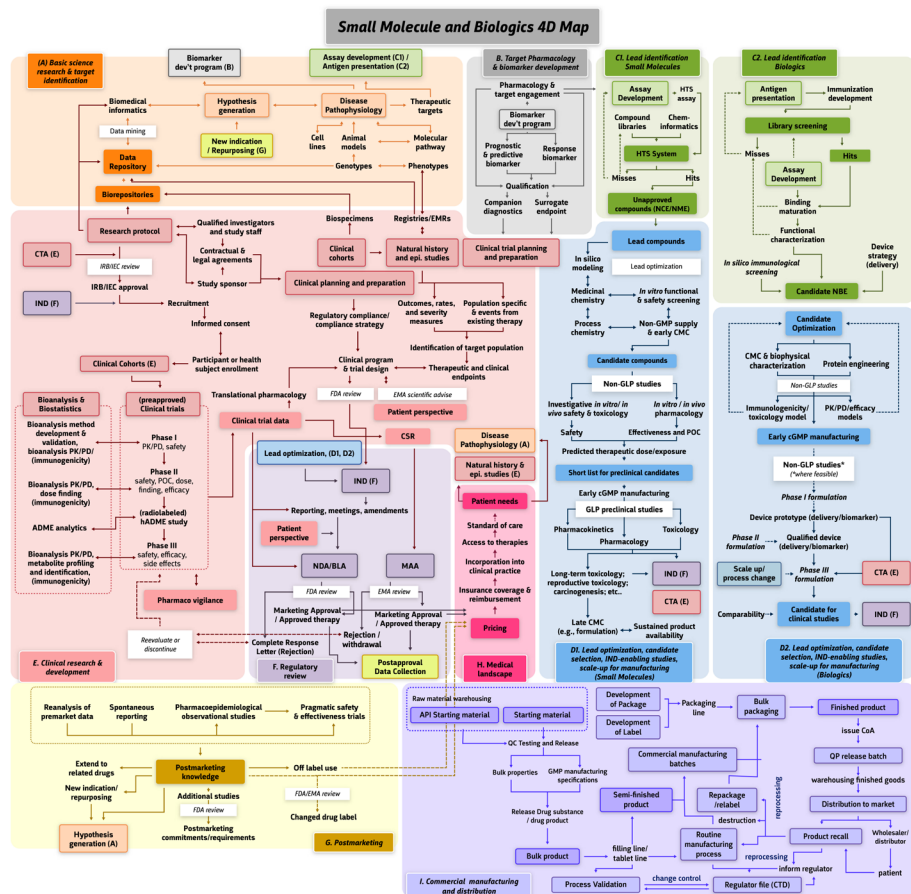
Dit dossier wordt ingediend bij autoriteiten zoals het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of de U.S. Food and Drug Administration (FDA). Deze instanties evalueren het bewijs voor de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het middel. Daarbij wordt gekeken naar onder meer de consistentie van de klinische resultaten, de risico's op bijwerkingen in verhouding tot het verwachte therapeutisch voordeel, de stabiliteit en productieprocessen van het middel, en de kwaliteit van de etikettering, bijsluiters en overige informatievoorziening. Bij goedkeuring wordt een handelsvergunning verleend en mag het geneesmiddel uiteindelijk op de markt gebracht worden. Het kan een enorme teleurstelling zijn - en dat is dan nog zachtjes uitgedrukt - als na jaren van ontwikkelen een medicijn alsnog niet toegelaten wordt. Maar in onze regio, de Pharma Delta, hebben we ook voorbeelden van succes gezien. Zo is Keytruda, een bij Organon ontwikkeld monoklonaal antilichaam dat wordt ingezet als vorm van kankerimmunotherapie, inmiddels opgenomen op de eerder genoemde lijst van essentiële geneesmiddelen van de WHO. Een ander mooi voorbeeld is Acalabrutinib, op de markt gebracht onder de merknaam Calquence, een kankermedicijn dat is ontwikkeld door twee oud-medewerkers van Organon binnen hun eigen bedrijf Acerta Pharma, nu onderdeel van AstraZeneca.

4.5 POST-MARKETING SURVEILLANCE (FASE IV)

Na marktintroductie stopt het toezicht niet. Integendeel, in de post-marketing fase worden geneesmiddelen actief gevolgd op onverwachte of zeldzame bijwerkingen die tijdens de klinische studies mogelijk niet aan het licht kwamen. Dit gebeurt via zogenaamde farmacovigilantieprogramma's, spontane meldsystemen, en *real-world evidence* studies.

Indien nodig kunnen autoriteiten ingrijpen door waarschuwingen uit te geven, het gebruik te beperken tot bepaalde patiëntgroepen, of in extreme gevallen het middel terug te trekken van de markt. Tegelijkertijd wordt ook onderzoek gedaan naar nieuwe indicaties of combinatietherapieën, wat de levenscyclus van een geneesmiddel kan verlengen.

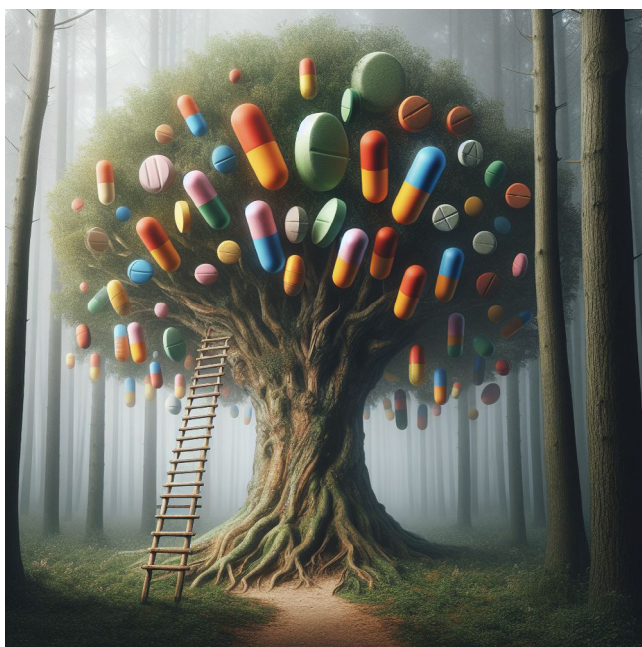
Ik hoop duidelijk te hebben gemaakt hoe lang en complex de weg is van een eerste idee tot een geneesmiddel dat wereldwijd wordt toegepast. En dan heb ik me alleen nog maar gericht op het wetenschappelijke deel van het Drug Discovery-proces. In figuur 3 is een meer gedetailleerd overzicht te zien van alle stappen, inclusief het commerciële traject dat natuurlijk ook een cruciale rol speelt in het succesvol op de markt brengen van nieuwe therapieën.



Figuur 3. Een gedetailleerd beeld van processen die spelen bij het ontwikkelen en op de markt brengen van geneesmiddelen. [6]

4.6 LAAGHANGEND FRUIT

Het geneesmiddelenontwikkelingsproces is dus veel meer dan het simpelweg 'vinden' van een werkzame stof. Het is een multidisciplinair traject waarin fundamenteel onderzoek, klinische praktijk, regelgeving, ethiek en technologie samenkomen. Elk geneesmiddel op de markt is het resultaat van jarenlange toewijding van honderden professionals: wetenschappers, artsen, chemici, regelgevers en technici. Deze gezamenlijke inspanning vormt de ruggengraat van de moderne gezondheidszorg. Het is wel een probleem dat de kosten van het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel steeds verder stijgen van 50-100 miljoen euro in 1988, toen ik begon met studeren, tot 2-6 miljard euro heden ten dage. Het aantal geneesmiddelen dat ieder jaar op de markt komt lijkt de laatste jaren wel een soort natuurconstante, met ongeveer 50 FDA-approved medicijnen. Met alle technologische ontwikkelingen door de jaren heen zou je zeggen dat het steeds makkelijker moet worden om een stof te vinden met de juiste eigenschappen. De spelregels om een geneesmiddel op de markt te krijgen zijn wel veel veeleisender geworden maar zou het kunnen zijn dat al het laaghangende fruit geplukt is? (fig. 4)



Figuur 4. Is het laaghangend fruit in de geneesmiddelenboom geplukt?

4.7 HET 'IDEALE' GENEESMIDDEL

De contrasten binnen de wereld van geneesmiddelen kunnen nauwelijks groter zijn dan die tussen Zolgensma en Vermox. Aan de ene kant staat Zolgensma, het duurste geregistreerde geneesmiddel ter wereld, met een prijskaartje van ruim 2 miljoen euro per behandeling. Aan de andere kant staat Vermox, een bij het Kruidvat vrij verkrijgbare ontwormingskuur, voor slechts 3,29 euro voor zes tabletten, wat neerkomt op ongeveer 1,10 euro per behandeling.

Zolgensma wordt gebruikt voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA), een zeldzame en ernstige erfelijke spierziekte die bij jonge kinderen leidt tot spierzwakte, verlamming en vaak de dood binnen enkele jaren. Het geneesmiddel is een vorm van gentherapie: het levert via een aangepast virus een functioneel kopie van het defecte SMN1-gen aan, waardoor de ziekte in een vroeg stadium kan worden afgeremd of zelfs grotendeels gestopt. Het is een eenmalige behandeling, maar met een astronomisch prijskaartje.

Vermox daarentegen wordt gebruikt voor de behandeling van een alledaags probleem: een besmetting met aarsmaden (*Enterobius vermicularis*). Deze parasitaire infectie komt veel voor bij kinderen en is vervelend, maar niet levensbedreigend. Eén behandeling met Vermox, bestaande uit twee keer één enkele tablet, volstaat in de meeste gevallen om de infectie volledig te verhelpen. En dat voor iets meer dan een euro.

Deze vergelijking maakt pijnlijk duidelijk hoe absurd het huidige prijsbeleid in de farmaceutische industrie soms is. De waarde van een geneesmiddel lijkt niet langer in verhouding te staan tot de productiekosten of het maatschappelijke belang, maar tot het verdienmodel dat eromheen is gebouwd. Zolgensma redt levens, Vermox verhelpt ongemak - maar het prijsverschil is meer dan een miljoenvoud. Dat roept fundamentele vragen op over toegang, solidariteit en de ethiek van winst in de gezondheidszorg.

 **HN₂**

5

DOORBRAGEN IN DRUG DISCOVERY OF HYPES?

De benadering van geneesmiddelenontwikkeling is de afgelopen decenia ingrijpend veranderd. Waar het proces ooit vrijwel volledig afhankelijk was van chemische synthese en intuïtieve experimenten, is het inmiddels uitgegroeid tot een multidisciplinair veld waarin technologie, datawetenschap en moleculaire biologie samenkomen. Toch moet benadrukt worden dat elke technologische of wetenschappelijke doorbraak - hoe revolutionair ook op het moment zelf - uiteindelijk slechts een gereedschap is gebleken in de veelomvattende gereedschapskist van de moderne *drug discovery*. Geen enkele methode op zichzelf heeft het proces fundamenteel getransformeerd; vooruitgang ontstaat juist door het strategisch combineren van meerdere benaderingen.

5.1 1950s-1970s: DE GOUDEN EEUW VAN KLEINE MOLECULEN

De periode van de jaren '50 tot '70 wordt vaak aangeduid als de 'gouden eeuw' van de kleine moleculen. Onderzoekers slaagden erin om met behulp van organische chemie systematisch verbindingen te synthetiseren die gericht werkten tegen specifieke ziekten. Antibiotica, antihistaminica en vroege vormen van chemotherapie werden in deze tijd ontwikkeld. Het vermogen om moleculen gericht te bouwen op basis van chemische structuren was een mijlpaal in de moderne geneeskunde. Maar hoewel deze stoffen de eerste generatie van moderne geneesmiddelen vormden, bleek deze aanpak slechts beperkt effectief bij complexe, chronische of genetische aandoeningen.

5.2 1980s: RATIONEEL ONTWERP EN MOLECULAIRE INTERACTIES

In de jaren '80 kreeg het rationele geneesmiddelontwerp echt vorm: een benadering waarbij wetenschappers de driedimensionale structuur van biologische doelwitten bestudeerden om moleculen te ontwerpen die daar perfect op pasten - zoals een sleutel in een slot. Met de opkomst van *computer-aided drug design* (CADD) en receptormodellen konden interacties tussen geneesmiddel en doelwit op moleculair niveau gesimuleerd worden. Deze aanpak verhoogde de precisie van geneesmiddelontwikkeling aanzienlijk, maar vereiste diepgaande biologische kennis en bleek niet universeel toepasbaar. Wederom: een waardevol instrument, maar geen wondermiddel.

5.3 1990s: COMBINATORIËLE CHEMIE EN HIGH-THROUGHPUT SCREENING

De jaren '90 brachten een technologische versnelling. Dankzij combinatoriële chemie, waar ikzelf ook een bijdrage aan probeerde te leveren tijdens mijn promotieonderzoek, konden enorme bibliotheken van verbindingen worden gesynthetiseerd. Met *high-throughput screening* (HTS) konden duizenden tot miljoenen stoffen snel getest worden op biologische activiteit. Deze technologieën zorgden voor een kwantitatieve explosie in het aantal onderzochte moleculen, maar stelden ook nieuwe eisen aan databeheer, analyse en validatie. HTS maakte het mogelijk sneller te ontdekken, maar niet noodzakelijkerwijs beter - en leerde onderzoekers dat meer data niet automatisch leidt tot betere geneesmiddelen.

5.4 2000s: GENOMICS, PROTEOMICS EN GEPERSONALISEERDE GENEESKUNDE

Na het voltooien van het Human Genome Project begin jaren 2000 kwam er een enorme hoeveelheid informatie beschikbaar over genetische oorzaken van ziekte. Doorbraken in genomics en proteomics breidden het aantal mogelijke therapeutische doelwitten exponentieel uit. Dit effende de weg voor wat ook wel gepersonaliseerde geneeskunde wordt genoemd, waarbij behandelingen worden afgestemd op het genetisch profiel van een individu. Toch bleek ook hier: zonder vertaling naar functionele biologische modellen en klinische relevantie bleef het risico op 'data zonder toepassing' groot.

5.5 2010s-NU: BIOLOGICS, AI EN DATAGEDREVEN ONTWIKKELING

In het afgelopen decennium zijn biologische geneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen, gentherapieën en RNA-gebaseerde therapieën, steeds belangrijker geworden. De ontwikkeling en optimalisatie van deze complexe behandelingen vereist het analyseren van enorme hoeveelheden data, waarbij AI en ML uitkomst bieden. Ze worden onder andere ingezet voor het herkennen van patronen in genetische en klinische datasets, het selecteren van geschikte patiëntpopulaties voor klinische studies en het voorspellen van bijwerkingen of interacties.

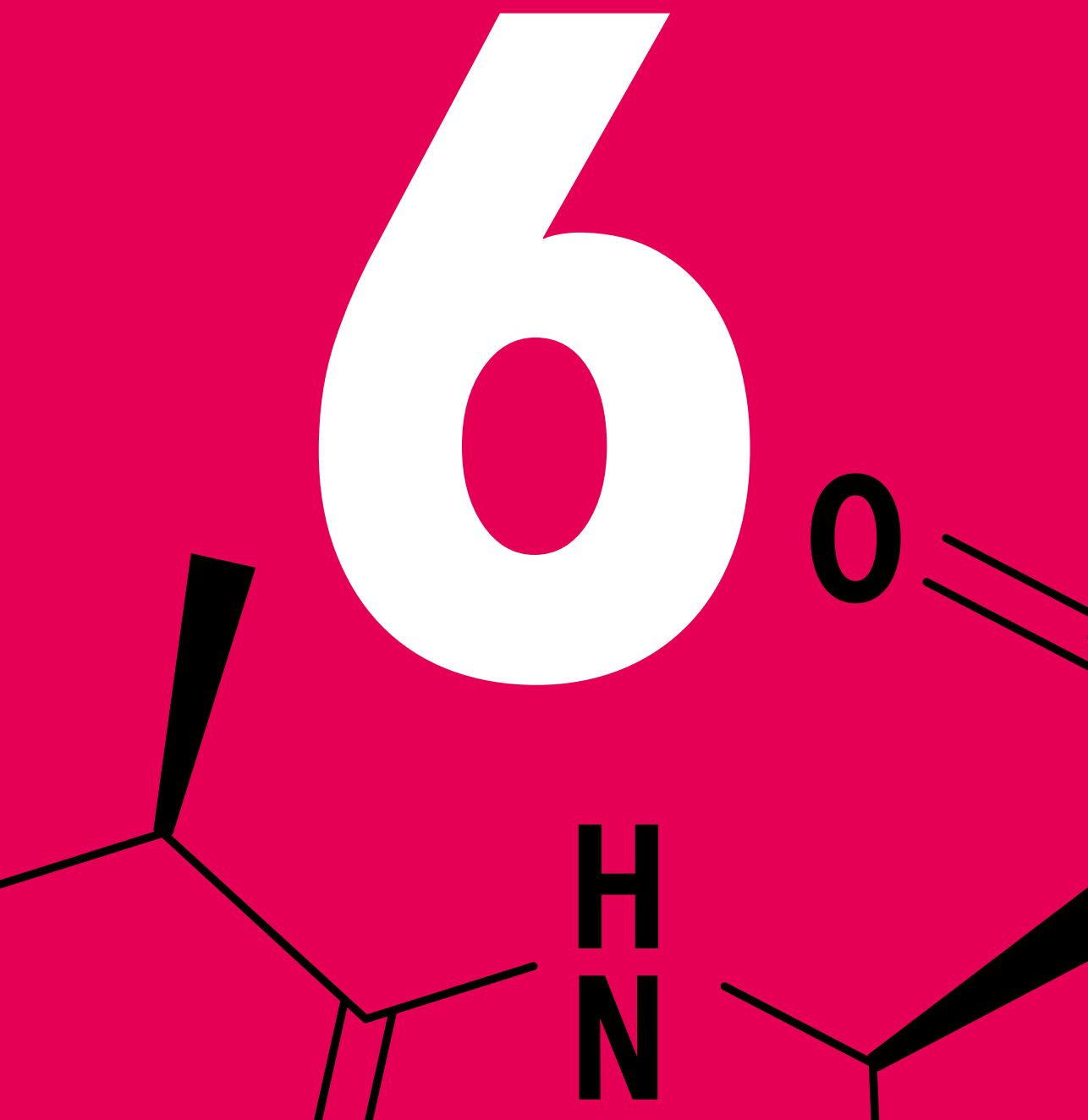
Kunstmatige intelligentie (AI) en machine learning (ML) behoren tot de meest transformerende technologieën van de afgelopen jaren en hebben het veld van geneesmiddelenontwikkeling ingrijpend veranderd. Deze technologieën maken

het mogelijk om processen die traditioneel veel tijd en menskracht kostten - zoals moleculaire simulaties, structuurvoorspellingen en het screenen van kandidaat-moleculen - te automatiseren en te versnellen. Hierdoor worden ontwikkeltijd en kosten aanzienlijk verlaagd, terwijl de nauwkeurigheid van voorspellingen sterk toeneemt.

Een sprekend voorbeeld is de vooruitgang op het gebied van eiwitvouwing, een essentieel onderdeel van het begrijpen van ziekteprocessen en het ontwikkelen van gerichte therapieën. Baanbrekende bijdragen van wetenschappers zoals Geoffrey Hinton, John Hopfield, David Baker, John Jumper en Demis Hassabis hebben geleid tot innovatieve tools zoals AlphaFold van DeepMind, dat in staat is om de driedimensionale structuur van eiwitten met hoge precisie te voorspellen. Dit maakt het mogelijk om biologische processen op moleculair niveau te doorgronden en versnelt de identificatie van geschikte aangrijpingspunten voor geneesmiddelen.

Toch is het belangrijk te erkennen dat deze technologieën hulpmiddelen zijn - krachtige gereedschappen, maar geen vervanging voor menselijke expertise. De effectiviteit van AI en ML hangt sterk af van de kwaliteit van de ingevoerde data, de context waarin algoritmes worden toegepast en de interpretatie van de uitkomsten. Alleen in combinatie met biologische kennis, klinische ervaring en kritische beoordeling kunnen deze digitale technieken hun volle potentieel bereiken binnen de geneesmiddelenontwikkeling. De toekomst ligt dan ook in een integrale benadering, waarin menselijke intuïtie en technologische rekenkracht elkaar versterken.

Elke technologische en wetenschappelijke stap heeft bijgedragen aan het verfijnen en verbeteren van het geneesmiddelenontwikkelingsproces. Maar geen enkele methode biedt een universele oplossing. In plaats daarvan is de echte kracht van moderne *drug discovery* gelegen in het combineren van verschillende benaderingen - chemie, biologie, data, AI en kliniek - tot een geïntegreerd, iteratief proces. De toekomst ligt niet in het vinden van één ultiem gereedschap, maar in het strategisch benutten van een steeds uitgebreider palet aan wetenschappelijke hulpmiddelen.



DE BIJDRAGE VAN HET LECTORAAT DRUG DISCOVERY

Met het instellen van het lectoraat Drug Discovery aan de HAN willen we een toonaangevende speler in de toegepaste geneesmiddelenontwikkeling zijn. Het onderzoek vindt voor een groot deel plaats op het Pivot Park in Oss, een belangrijke plek als het gaat om geneesmiddelenonderzoek, zowel historisch als in het hier en nu. Het lectoraat richt zich hier op praktijkgericht en toepassingsgericht onderzoek, waarin wetenschap, onderwijs en samenwerking met het bedrijfsleven hand in hand gaan. In tegenstelling tot traditioneel academisch onderzoek, dat vaak fundamenteel en theoretisch van aard is, ligt bij een hogeschool als de HAN de nadruk op de directe toepasbaarheid van nieuwe kennis in de praktijk van de geneesmiddelenontwikkeling.

6.1 SLIMME ASSAYS

Eén belangrijk speerpunt binnen het lectoraat is de ontwikkeling van zogenaamde *smart assays* - geavanceerde biologische testsystemen die realistische modellen bieden voor het bestuderen van de effecten van kandidaat-geneesmiddelen. Een concreet voorbeeld is het gebruik van organoïde-platforms voor het testen van nefrotoxiciteit (schadelijke effecten op de nieren). Deze miniatuur niermodellen, opgebouwd uit menselijke cellen, bootsen de structuur en functie van echte organen na. Door toepassing van AI-gestuurde beeldanalyse en geavanceerde technieken zoals genexpressieprofielering (bijvoorbeeld op basis van RNA-sequencing), kan zeer nauwkeurig worden bepaald hoe een stof de nierfunctie beïnvloedt. Deze assays dragen bij aan het sneller en betrouwbaarder identificeren van toxische effecten, wat de kans op falen in latere klinische fases verlaagt en dus potentieel heel veel tijd en geld kan besparen.

6.2 LEREN VAN DE NATUUR

Daarnaast is het lectoraat actief op het gebied van natuurstof-gebaseerde geneesmiddelenontwikkeling. Hierbij wordt gekeken naar natuurlijke verbindingen die voorkomen in bijvoorbeeld plantenextracten die een groot scala aan bioactieve moleculen opleveren, zoals o.a. andere peptiden, en als uitgangspunt voor nieuwe therapieën kunnen dienen. We gaan daarmee eigenlijk mee terug in de tijd zoals ik in hoofdstuk drie schetste.

Natuurlijke stoffen vormen een rijke bron van farmacologisch interessante verbindingen en bieden vaak unieke chemische structuren die moeilijk synthetisch te reproduceren zijn. Dit sluit aan bij de trend richting meer duurzame en biologisch geïnspireerde geneesmiddelenontwikkeling maar is natuurlijk ook een belangrijke bron van inspiratie voor het vervaardigen van nieuwe stoffen.

6.3 ONDERWIJS EN INTERDISCIPLINAIRE SAMENWERKING

Het lectoraat investeert ook sterk in onderwijs op dit gebied. Zo biedt het lectoraat onder andere een Minor *Drug Discovery* (een samenwerking met Avans Hogeschool) en organiseert ze een *Summer School* in samenwerking met de Radboud Universiteit. Deze onderwijsmodules zijn gericht op studenten uit diverse disciplines, van chemie en biotechnologie tot bio-informatica en farmacie. Studenten werken in multidisciplinaire teams aan echte onderzoeksprojecten, waardoor ze praktijkervaring opdoen in een realistische leeromgeving.[7]

Daarnaast ontwikkelen wij een uitgebreid pakket aan scholingen en cursussen binnen het kader van Leven Lang Ontwikkelen (LLO). Zoals ik eerder heb geschetst, is *Drug Discovery* een vakgebied dat continu in beweging is, met steeds nieuwe inzichten en hulpmiddelen die beschikbaar komen. Voor professionals is het daarom essentieel om zich voortdurend bij te scholen en mee te bewegen met deze ontwikkelingen.

Dankzij de combinatie van praktijkgericht onderzoek, hoogwaardig onderwijs en intensieve samenwerking met partners uit de industrie en academische wereld, wil het lectoraat Drug Discovery uitgroeien tot een belangrijke speler op het gebied van vroege fase geneesmiddelenontwikkeling in Nederland.

Een belangrijke stap daarin is de combinatie van ons laboratorium met het *Shared Facilities* lab op het Pivot Park. We zoeken hier naar een nauwe samenwerking tussen niet alleen de HAN en Pivot Park, maar ook met de Radboud Universiteit, Mercator Launch en diverse innovatieve startups en kleine bedrijven. Het doel van dit project is om innovatieve ideeën binnen de farmaceutische industrie te laten groeien. We bouwen aan een geïntegreerd ecosysteem waarin onderzoekers van verschillende instellingen, startups en spin-offs gezamenlijk gebruik kunnen maken van geavanceerde faciliteiten met de daarbij behorende expertise. Deze infrastructuur ondersteunt alle essentiële stappen in het vroege ontwikkeltraject van geneesmiddelen - van idee, hit-identificatie en optimalisatie tot *proof-of-concept* in relevante modellen.

Ook zoeken we nadrukkelijk de samenwerking met het regionale MKB. Het recent gelanceerde initiatief PharmaDelta is daar m.i. een goed vehikel voor. Dit betreft een alliantie in de regio rond Oss en Nijmegen waarin kleine en grote farmaceutische bedrijven, academische instellingen, onderwijsorganisaties en lokale overheden samenwerken om innovatie te versnellen, loopbanen te versterken en gezamenlijke, duurzame faciliteiten te realiseren. De HAN was een van de initiatiefnemers van deze alliantie.

Daarnaast versterken we onze positie via gerichte samenwerkingen met bedrijven zoals TropIQ, gericht op tropische infectieziekten die steeds vaker in Europa opduiken. Met Byondis werken we aan innovatieve technologieën voor de lokalisatie van geneesmiddelen in cellen, in samenwerking met QTM Biosciences. En samen met Symeres, een toonaangevende contractonderzoeksorganisatie (CRO) met onder andere een vestiging in Nijmegen, verkennen we de mogelijkheden van op natuurlijke geïnspireerde chemie als bron voor nieuwe geneesmiddelen.

Verder willen we een sterke rol spelen in het praktisch toepassen van kunstmatige intelligentie (AI) binnen de verschillende stappen van het *Drug Discovery*-proces. Een goed voorbeeld hiervan is een project in samenwerking met het eerder genoemde TropIQ, waarin *machine learning* wordt ingezet om snel en gericht nieuwe verbindingen te ontwerpen met muggen- en tekenwerende eigenschappen. Deze insecten vormen een toenemend probleem door de verspreiding van ziekten die ze met zich meedragen. In dit geval geldt: voorkomen is beter dan genezen.

Op het gebied van AI zoeken we ook de samenwerking met het lectoraat *Bio-based Innovations*, onderdeel van de Academie Toegepaste Biowetenschappen en Chemie onder leiding van Christof Francke. Dit lectoraat beschikt over expertise in het produceren van (bio)moleculen uit organische reststromen, met bijzondere aandacht voor fermentatieprocessen. Deze processen kunnen een belangrijke rol spelen in het genereren van grondstoffen voor én in de productie van geneesmiddelen.

Naast micro-organismen zetten zij ook enzymen in, die kunnen worden gemodificeerd om specifieke chemische reacties mogelijk te maken - vooral in gevallen waar klassieke synthetische routes tekortschieten. Deze bio-katalytische aanpak biedt kansen om complexe moleculen efficiënter en duurzamer te vervaardigen, en sluit daarmee goed aan op de ambities van het lectoraat Drug Discovery.

Genoeg te doen dus de komende jaren.



7

HET BELANG VAN GEAVANCEERDE CEL- KWECKMODELLEN IN PREKLINISCHE GENEESMIDDELENONTWIKKELING

Dr. Bart Smeets

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen en Radboudumc

De ontdekking en ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een langdurig, kostbaar en risicovol proces. Een cruciale fase binnen deze zogenaamde *Drug Discovery* pijplijn is de preklinische evaluatie, waarin potentiële geneesmiddelen getest worden op veiligheid, toxiciteit en werkzaamheid voordat ze in klinische studies op mensen worden toegepast. In deze fase wordt momenteel veelal gebruik gemaakt van traditionele tweedimensionale (2D) celculturen en diermodellen. Hoewel deze systemen decennialang als standaard hebben gefungeerd, vertonen ze belangrijke tekortkomingen die de vertaalslag naar klinisch succes vaak belemmeren. Om deze kloof te overbruggen, zijn er de afgelopen jaren innovatieve technologieën ontwikkeld, waaronder organoïden en *organ-on-a-chip*-systemen. Deze geavanceerde celweekmodellen bieden veelbelovende perspectieven om de voorspellende waarde van preklinisch onderzoek te verbeteren.

7.1 BEPERKINGEN VAN TRADITIONELE PREKLINISCHE MODELLEN

Tweedimensionale celculturen zijn relatief eenvoudig, goedkoop en reproduceerbaar, maar ze missen de complexiteit en structuur van weefsel in het menselijk lichaam. Cellijnen verliezen vaak hun oorspronkelijke fenotypische eigenschappen, reageren anders op stimuli, en missen essentiële cel-cel- en cel-matrix-interacties. Diermodellen bieden weliswaar een hoger niveau van biologische complexiteit, maar brengen andere uitdagingen met zich mee. Soortverschillen in fysiologie, metabolisme en immuunrespons kunnen ertoe leiden dat resultaten in dieren niet overeenkomen met uitkomsten bij mensen. Dit verklaart mede waarom circa veel van de geneesmiddelen die succesvol zijn in dierstudies, uiteindelijk falen in klinische proeven bij mensen, een probleem dat gepaard gaat met hoge kosten en ethische vraagstukken rondom dierproeven.

7.2 DE OPKOMST VAN ORGANOÏDEN EN ORGAN-ON-A-CHIP-MODELLEN

Organoïden, driedimensionale celstructuren die ontwikkeld zijn uit stamcellen, bootsen de architectuur en functie van menselijke organen nauwkeurig na. Ze behouden genetische kenmerken van het oorspronkelijke weefsel en kunnen lange tijd in cultuur worden gehouden, wat ze zeer geschikt maakt voor ziekte-specifiek onderzoek en gepersonaliseerde geneeskunde. In ons eigen laboratorium werken we momenteel aan de ontwikkeling en toepassing van nierorganoïden, zogenaamde "mini-niertjes" om nieuwe testmogelijkheden te onderzoeken. Deze modellen stellen ons in staat om zowel de werkzaamheid van kandidaat-geneesmiddelen voor nierziekten als de mogelijke toxiciteit van nieuwe medicijnen voor de nieren te evalueren. Daarmee vormen nierorganoïden een veelbelovend alternatief voor diermodellen en conventionele celculturen in het onderzoek naar nefrotoxiciteit en niertherapieën.

Organ-on-a-chip-technologieën gaan nog een stap verder: deze microfluidische systemen integreren levende menselijke cellen in een gecontroleerde omgeving met stroming, waardoor dynamische interacties, mechanische krachten en weefsel-tissue interfaces kunnen worden nagebootst. Dit stelt onderzoekers in staat om realistischere modellen van bijvoorbeeld long-, darm-, lever- of nierfunctie te bestuderen.

7.3 VOORDELEN IN DE GENEESMIDDELENONTWIKKELING

Het gebruik van deze geavanceerde modellen in de preklinische fase kan de voorspellende kracht van veiligheidstesten aanzienlijk verbeteren. Ze maken het mogelijk om medicijnresponsen beter te voorspellen, inclusief metabolisme, toxiciteit en interacties tussen verschillende orgaansystemen. Bovendien kunnen organoïden worden afgeleid uit patiënt specifiek materiaal, wat de deur opent naar gepersonaliseerde testen en stratificatie van patiënten in klinische trials. *Organ-on-a-chip*-systemen bieden de mogelijkheid om meerdere orgaandomeinen te koppelen ("*multi-organ chips*"), waarmee systeeminteracties en bijwerkingen realistischer kunnen worden geanalyseerd.

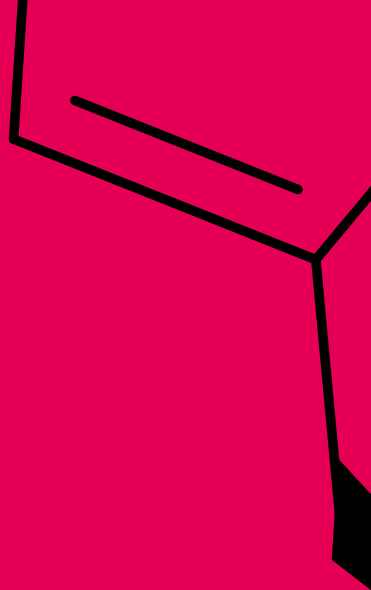
7.4 UITDAGINGEN EN TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Hoewel de potentie van deze modellen enorm is, zijn er nog diverse uitdagingen te overwinnen voordat ze op brede schaal kunnen worden toegepast in regulatoire trajecten. Verdere ontwikkeling, standaardisatie, schaalbaarheid, kostenefficiëntie en validatie zijn noodzakelijke stappen om acceptatie door toezichthouders zoals EMA en FDA te versnellen. Samenwerking tussen de hogescholen, academie, industrie en regelgeving is hierbij essentieel.

7.5 CONCLUSIE

Geavanceerde celweekmodellen zoals organoïden en *organ-on-a-chip* bieden een krachtige aanvulling op het bestaande preklinische arsenaal. Door een realistischer en menselijker alternatief te bieden voor dierproeven en 2D-celweek, dragen ze bij aan het efficiënter, ethischer en effectiever ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. De integratie van deze modellen in de *Drug Discovery* pijplijn belooft niet alleen de kans op klinisch succes te vergroten, maar ook de tijd en kosten van ontwikkeling substantieel te verlagen. De toepassing van nierorganoïden in lopend onderzoek onderstreept deze vooruitgang en biedt hoop op betere testen en behandelingen voor nierziekten. In de zoektocht naar betere therapieën vormt dit een cruciale stap richting een meer predictieve, gepersonaliseerde en humane geneeskunde.

8



PEPTIDO SULFONAMIDE CHEMIE ONTWIKKELING GEDREVEN DOOR MOGELIJKE TOEPASSINGEN ALS BIOLOGISCH ACTIEVE STOFFEN

Prof. Rob Liskamp

Cardiovascular Research Institute Maastricht

De drijfveer van ons onderzoek is altijd geweest om chemie te ontwikkelen die nodig is voor toepassingen als biologisch actieve stoffen. Als die biologisch actieve stoffen dan kunnen leiden tot nieuwe geneesmiddelen dan is dat prachtig. Zo begon ik ook na mijn terugkeer uit de VS in 1986. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen (drug discovery) vond toen vrijwel alleen plaats bij (grote) farmaceutische bedrijven zoals Merck, Hoffman la Roche en Upjohn. In Nederland waren dat Organon, Solvay en Gist-Brocades. Drug discovery was toen vrijwel helemaal gericht op "small molecules", verbindingen met een molecuul massa van rond de 500. Peptiden, waarmee ik begonnen was in Leiden, konden, deels om goede redenen, niet gebruikt worden voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Toch, lieten een aantal grote maatschappelijke problemen in die tijd zien dat alleen kleine geneesmiddelen niet altijd de oplossing zijn. AIDS was toen een enorm probleem. Juist daarom werden, om remmers van enzymen te ontwikkelen, die de groei en verspreiding van het virus tegengaan, al snel stappen gezet naar grotere en wat meer complexe verbindingen zoals peptidomimetica. Hiervoor kregen we een subsidie van het Aids-fonds en zo begon het peptido sulfonamide onderzoeksthema in onze groep. Voor een beginnende groep waren de subsidie mogelijkheden toen zeer beperkt, zeker waar het ging om toepassingsgericht chemisch onderzoek. Eigenlijk was dit alleen mogelijk met een SON/STW project (Stichting Scheikundig Onderzoek Nederland/Stichting Technische Wetenschappen). Hierbij was het essentieel om een Nederlands bedrijf te interesseren in ons project, zodat ze dat in een of andere vorm steunden. Het SON/STW-project "Synthese en toepassingen van sulfinamide en sulfonamide bevattende transition-state isosteren" waarop Dennis 1 april 1994 begon, had als utiliteitspartner Organon en de verbindingen die werden gesynthetiseerd werden daar getest als bloedstollingsremmers. Zo gingen we naar moleculen, die wat groter en complexer waren. We zagen ook dat veel van de noodzakelijke chemie van alifatische gefunctionaliseerde sulfonamiden, maar ook de eigenschappen ervan nauwelijks bekend waren. Dit stimuleerde

de ontwikkeling van nieuwe chemie hiervoor en nader onderzoek van de fysisch chemische eigenschappen. Halverwege de negentiger jaren begon ook de golf van de combinatoriële chemie. Veel verbindingen zijn nodig -de natuur doet het ook zo bijvoorbeeld met de productie van antilichamen- voordat die met de juiste eigenschappen gevonden worden. Daarbij is het cruciaal dat chemie aan de vaste fase maar ook de chemie van bouwstenen goed uitgezocht en ontwikkeld wordt. Dat hebben we gedaan en zo werd het mogelijk om grote peptido sulfonamiden en peptido sulfonamiden-peptide hydriden te synthetiseren en de eigenschappen ervan te bestuderen. Dit onderdeel van ons onderzoek aan peptido sulfonamiden, maar ook ons recent onderzoek aan op peptide gebaseerde biopesticiden en aan toepassingen van nieuwe "click" reagentia liet overduidelijk zien dat de ontwikkeling van de chemie ervan, veel meer is dan synthese van enkele mg in een onderzoeksgroep. Volgens mij zou dit een groot aandachtsgebied moeten zijn bij een University of Applied Sciences.

De hieruit voortkomende goede geoptimaliseerde chemie voor de synthese van diverse beta-amino ethyl sulfonyl chloride bouwstenen was ook een eye-opener naar een mogelijke toegang naar gefunctionaliseerde sulfonyl fluoriden. In het Cancer Institute van Columbia University heb ik gewerkt aan de isolatie van proteïne kinase C (PKC) uit koeiehersenen, daarbij waren grote hoeveelheden protease-remmers nodig, waaronder een sulfonyl fluoride, om te voorkomen dat tijdens de isolatie PKC compleet afgebroken zou worden. Sulfonyl fluoriden zijn stabielere dan sulfonyl chloriden, en dit laat zien dat goede basis-kennis essentieel is om na te denken over nieuwe mogelijkheden. Dus we hebben gefunctionaliseerde peptido sulfonyl fluoriden gebruikt voor de ontwikkeling van nieuwe selectieve protease-remmers. We konden dit doen omdat grotere verbindingen steeds meer geaccepteerd werden, hetgeen mede ingegeven werd door enorme veranderingen bij de farmaceutische industrie. Hoewel covalent reagerende geneesmiddelen (bijv. anti-kanker middelen, maar ook antibiotica) al heel lang bekend zijn, duurde het heel lang voordat ze voor veel toepassingen geaccepteerd werden. Ook kwamen veel meer (protease) targets beschikbaar. Twee toepassingen uit ons werk zijn peptido sulfonyl fluoriden als proteasoom remmers en als remmers van remmers van prolyl oligopeptidase in de hersenen. Tenslotte kwam de vraag of we structuur van onze verbindingen zodanig konden aanpassen, zodat we ook een ander type protease konden remmen. Dit leidde tot de ontwikkeling van remmers van cysteine proteases, die mogelijk gebruikt kunnen worden bij de bestrijding van parasieten. Onze

peptido sulfonamide onderzoekslijn liet hier zien dat kennis en vaardigheden op het ene gebied van groot nut kan zijn voor de ontwikkeling van biologische actieve stoffen in een verwant gebied.

Ik kom uit een tijd waar de ontwikkelingen en mogelijkheden bij hogescholen, universiteiten en bedrijven voor een groot deel hiërarchisch bepaald werden. Dat is nu gelukkig compleet anders en er zijn nu een enorm veel mogelijkheden en uitdagingen, maar dat wil niet zeggen dat alles gemakkelijker geworden is.

0

9

DE TOEKOMST VAN DE RADBOUD-HAN MEDICINAL CHEMISTRY AS

Prof. Floris Rutjes

Instituut voor Moleculen en Materialen, Radboud Universiteit

In de afgelopen 15 jaar is er een sterk fundament gelegd voor samenwerking tussen de Radboud Universiteit en de HAN op het gebied van de medicinale chemie. Deze samenwerking gaat nu verder geïntensiveerd worden met de dubbele aanstelling van Dr. Dennis Löwik als lector Drug Discovery enerzijds, en Universitair Hoofddocent op het gebied van de medicinale chemie aan de Radboud Universiteit anderzijds. In mijn presentatie zal ik ingaan op enkele belangrijke bouwstenen van het fundament, maar vooral vooruitblikken op de kansen en mogelijkheden die in de nabije toekomst liggen. Dat betreft meer in het algemeen de samenwerking tussen HBO en universiteit, maar ook meer specifiek gezamenlijke projecten op het gebied van onderwijs zoals Long-Life Learning en Summerschool cursussen, en onderzoeksprojecten op het gebied van de medicinale chemie zoals het werken aan biologisch actieve moleculen om eiwit-eiwit interacties te moduleren, het produceren van eiwitten voor en het ontwikkelen van biologische testen, klikreacties voor bioconjugatie en deconjugatie, inclusief het gezamenlijk werken aan de daarvoor benodigde apparatuur en infrastructuur.

10

DANKWOORD

Het pad tot lector Drug Discovery was er één die ik niet alleen heb bewandeld. Zoals ik al in het begin van dit boekje benoemde had ik al vroeg fascinatie voor geneesmiddelenonderzoek en dat kreeg voor het eerst echt vorm na mijn studie Scheikunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen - nu Radboud Universiteit. Ik kreeg de kans van prof. Rob Liskamp om in zijn nieuwe groep *Medicinal Chemistry* aan de Universiteit Utrecht promotieonderzoek te doen. Dit was een samenwerking met o.a. Organon - ja weer - om thrombinremmers te maken. Dit mondde uit in mijn proefschrift getiteld 'Synthesis and binding properties of peptidosulfonamide containing ligands and receptors'.^[8] Daarna kreeg ik de kans van prof. Chris Lowe om op het Institute of Biotechnology in Cambridge een postdoc te doen; een zeer inspirerende omgeving waar toen al academie en bedrijven de nabijheid en samenwerking zochten. Vervolgens na een korte periode in het lab van prof. Bert Meijer in Eindhoven kreeg ik de kans en alle vrijheid van prof. Jan van Hest om in zijn groep te bouwen aan mijn academische carrière in Nijmegen. Peptiden zijn hierin altijd een rode draad geweest en die wil ik nu ook meenemen naar mijn onderzoek aan de HAN. Als het gaat om de recente jaren ben ik dankbaar dat ik heb kunnen aansluiten bij de groep Synthetisch Organische Chemie van Prof. Floris Rutjes, die mij altijd heeft gesteund in mijn verdere ontwikkeling. Voor de periode op de Radboud Universiteit, al bijna 25 jaar, mag ik natuurlijk alle collega's, promovendi en studenten niet vergeten waar ik mee heb mogen werken en nog steeds doe, want zonder hen was ik nooit gekomen waar ik nu ben. Het was ook Floris die me na een uitstapje als middelbareschooldocent op Bonaire wees op de vrijkomende positie van lector Drug Discovery aan de HAN. Ik ben uiteraard blij dat vervolgens Harmen Neidig, directeur van de Academie Toegepaste Biowetenschappen en Chemie, en het College van Bestuur van de HAN mij het vertrouwen hebben geschonken om de functie van lector Drug Discovery te vervullen. Daarbij wil ik ook Pedro Hermkens bedanken die aan de basis van het lectoraat staat en ook al mijn 'nieuwe' collega's van het HAN Biocentre die me met open armen hebben ontvangen. Het leven is niet alleen werk en daarom wil ik ook graag al mijn vrienden en familie in dit dankwoord noemen waarbij ik altijd terecht kan en even alle professionele beslommeringen kan vergeten en het leven kan vieren. Ik noem geen namen uit angst er een paar te vergeten. Tot slot zijn de paar laatste dankwoorden voor Jeannette en onze kinderen Niels en Lucas die lief en leed hebben gedeeld gedurende een groot deel van mijn leven en de carrière die hierboven kort beschreven staat.

Dennis, Nijmegen 2025



REFERENTIES

1. **A. Huxley**, *Brave New World*, Flamingo, London, **1994**.
2. www.who.int/about/governance/constitution (geraadpleegd op 19-5-2025)
3. **H.P. Prang (Ed.)**, *Drug Discovery and Development: Technology in Transition*, Elsevier, **2006**.
4. **X. Huang, R.G. Aslanian (Eds.)**, *Case Studies in Modern Drug Discovery and Development*, Wiley, **2012**.
5. **D. Sun, W. Gao, H. Hu, S. Zhou**, *Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it?*, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2022**, 12, 7, 3049-3062.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>
6. www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2024-10/4D-Map-FINAL_0.pdf (geraadpleegd op 19-5-2025)
7. **I. Zitter**, *Leeromgevingen in het beroepsonderwijs als knooppunten in onze maatschappij*, **2021**, Openbare les, Hogeschool Utrecht.
www.hu.nl/onderzoek/publicaties/leeromgevingen-in-het-beroepsonderwijs-als-knooppunten-in-onze-maatschappij
8. **Löwik, D.W. P. M.**, *Synthesis and binding properties of peptidosulfonamide containing ligands and receptors*, **1998**, Universiteit Utrecht, promotor: R.M.J. Liskamp.

OVER DE AUTEUR



Dennis behaalde zijn MSc in Organische Chemie aan de Universiteit van Nijmegen in 1994 en zijn PhD in Medicinale Chemie in 1998 onder begeleiding van Prof. Rob Liskamp aan de Universiteit Utrecht. Vervolgens volgde hij een post-doctoraal fellowship in Cambridge, VK, in de biotechnologiegroep van Prof. Chris Lowe tot 2000.

Daarna was hij een jaar lang lid van de Supramoleculaire Chemiegroep van Prof. Bert Meijer aan de TU Eindhoven.

In 2001 trad hij toe tot de groep Bio-organische Chemie aan de Radboud Universiteit Nijmegen, waar hij sinds 2006 een associate positie bekleedt. Zijn onderzoek richt zich op slimme materialen en gerichte medicijnafgiftesystemen.

Sinds 2024 combineert hij zijn werk aan de Radboud Universiteit met zijn nieuwe functie als lector Drug Discovery aan de HAN. Daarnaast is hij medeoprichter en adviseur bij Aurelius Therapeutics.

[HAN.NL/ONDERZOEK/ONDERZOEKERS/DENNIS-LOWIK/](https://www.han.nl/onderzoek/onderzoekers/dennis-lowik/)

OVER HET LECTORAAT



Het lectoraat Drug Discovery, verbonden aan de Academie Toegepaste Biowetenschappen en Chemie van HAN, focust op toegepast onderzoek in het drug discovery-proces. Dit onderzoek is gericht op het ontwerp en de synthese van farmaceutische moleculen, geïnspireerd door natuurlijke stoffen en ondersteund door AI.

Er zijn drie onderzoekslijnen: het ontwikkelen van geavanceerde startpunten voor medicijnen uit natuurlijke bronnen, het verbeteren van testmethoden voor een accurate vertaling naar complexe menselijke modellen, en het integreren van AI om deze processen te optimaliseren.

De samenwerking met het bedrijfsleven, ondersteund door het CoE HAN BioCentre, Academie IT en Mediadesign en Smart Region, is essentieel voor innovatie en het versterken van duurzame relaties binnen de farmaceutische sector.

[WWW.HAN.NL/DRUG-DISCOVERY/](https://www.han.nl/drug-discovery/)