

Samen medicijnontwikkeling versnellen

Vorming van een consortium en een gezamenlijke onderzoeksvraag formuleren. Een hybride leeromgeving op Pivot Park om de samenwerking tussen bedrijven, onderzoekers, docenten en studenten te realiseren. Een minor Drug Discovery ontwikkelen. Het zijn drie belangrijke items van het nieuwe lectoraat Drug Discovery van de HAN. De laatste 2 zijn reeds gestart, met het vormen van een consortium zijn onder meer lector Pedro Hermkens en researcher Bart Smeets druk bezig. 'Ons doel is een impuls te geven aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.'

Het is een bekend probleem: zoals de ontwikkeling van medicijnen nu verloopt, duurt het te lang, versnellen is cruciaal. 'Voordat vermarkting plaatsvindt, zijn er verschillende fases doorlopen, en alleen de research en ontwikkel fase nemen al tussen de 8 en 16 jaar in beslag,' weet Pedro Hermkens die juni 2021 tot lector werd benoemd en sinds 9 jaar actief is binnen HAN. 'Tijd is kosten: het geschatte bedrag om 1 medicijn naar de markt te brengen, was in 2020 zo'n 2,6 miljard Amerikaanse dollars. Naast deze extreem lange ontwikkeltijd zijn we ook nog niet goed in staat om echt nieuwe targets te identificeren. Veel van de huidige targets sneuvelen in de kliniek doordat er toch een verkeerd target is gekozen of door andere problemen (zoals bv. toxiciteit).'



Bart Smeets

Op weg naar multi-laag celsystemen

Binnen de onderzoeksgroep Drug Discovery zijn enkele focuspunten geformuleerd. Punten die zich ervoor lenen om gezamenlijk binnen een consortium aan te pakken. 'Een daarvan is het fenotypisch testen,' vertelt Bart Smeets, scientific Researcher & Lecturer HAN en Principal Investigator bij het RadboudUMC. 'We zien voor het vinden van nieuwe targets een terugkeer naar fenotypisch testen en de daarbij behorende ontwikkelingen van één-cel testen en multi-laag

celsystemen (3D) zoals bijvoorbeeld organoids. Voor target-based testen, die de laatste 20 jaar zo'n beetje de standaard zijn, geldt dat de vertaalslag van in vitro testen in research naar de mens slecht is. In de kliniek sneuvelt 52% van de projecten ten gevolge van een gebrek aan effectiviteit. Voor een groot deel wordt dit gekoppeld aan de onvoldoende voorspellende waarde van target-based testen naar het effect op de mens. Daarnaast falen medicijnen ook in een eerder stadium van het drug discovery proces door toxiciteit (30%). Bij multi cellular-testen, worden cellen op een 3D-niveau gecultiveerd, zodat zij assembleren op een manier die veel meer vergelijkbaar is met menselijk weefsel. Voorbeelden hiervan zijn de reeds genoemde organoids maar ook de sferoids en organs-on-a-chip. Probleem is dat de technologie rond bijvoorbeeld organoids al zo'n 10 jaar bestaat en nu pas beginnen de modellen betrouwbaar te worden. Pas nu zijn we dus in staat om redelijk goede modellen te maken van verschillende organen zoals de hersenen, retina, nieren, longen, darmen en lever. We zien dan ook dat dit soort 3D-systemen meer en meer geadopteerd worden in het proces van hit-identificatie en optimalisatie van leads. Ze zijn ook steeds beter geschikt om opgenomen te worden in de HTS-formats van het geautomatiseerde proces. Naast dat de ontwikkelingen van dit soort modellen een bijdrage hebben op het drug discoveryproces is de verwachting ook dat zij bijdragen aan de afname van proefdiermodellen.'

Natuurstoffen

'Als een drugtarget geïdentificeerd is, start de zoektocht naar chemische moleculen die op dit target kunnen aangrijpen. Daar waar de bronnen hiervoor de laatste 30 jaar vooral synthetische stoffenbibliotheken zijn geweest, zien we nu een ontwikkeling terug naar ook meer natuurstoffen als bron voor het vinden van startpunten. Natuurstoffen hebben specifieke eigenschappen die afwijken van de huidige stoffenbibliotheken, zo zijn ze meer polair en complexer van structuur. Ze hebben wel een hogere kans om de eindstreep te halen. Dat blijkt uit het feit dat 33% van alle goedgekeurde 'new chemical entities' (NCEs) natuurstoffen of semi-synthetische derivaten zijn. Ze zijn echter moeilijk te isoleren, komen vaak in zeer kleine hoeveelheden voor en we kennen nog maar weinig van de aanwezige natuurstoffen (minder dan 5%). Ook de synthese van natuurstoffen is vaak een extra uitdaging; het zijn vaak complexe moleculen met veel stereochemische centra. Op analytisch gebied zie je de combinatie met metabolomics bijdragen aan het opsporen en identificeren van nieuwe natuurstoffen, gekoppeld aan potentiële biologische activiteit. Ook op synthetisch gebied is er veel aandacht om op slimme manieren natuurstoffen en analoga te kunnen synthetiseren. Vanuit de ervaring van het BioCentre met biorefinery hebben we toegang tot chemische stoffen uit restafval die mogelijk nieuwe ingangen kan opleveren. Daarnaast hebben we ervaring op het gebied van het ontwerpen en synthetiseren van focused libraries voor bepaalde ziekten (bv malaria en ziekte van Alzheimer). De bijbehorende targets zijn het

gevolg van een samenwerking met het bedrijfsleven. Verder wordt ondersteuning gegeven aan hit finding/appraisal en optimalisatie naar lead verbindingen. Hiervoor worden ook nieuwe chemie routes en technieken onderzocht.'

De vertaalslag van in vitro testen in research naar de mens is slecht. In de kliniek sneuvelt 52% van de projecten ten gevolge van een gebrek aan effectiviteit

Het lectoraat heeft 2 uitvalbases: de Academie Toegepaste Biowetenschappen en Chemie in Nijmegen, en Pivot Park in Oss. 'De laatste is de hybride leeromgeving, waar studenten, met docenten, onderzoekers en het werkveld samen werken aan drug discovery,' meldt Hermkens. 'Zo is in februari de minor Drug Discovery gestart met 19 studenten in het Pivot Park; een samenwerking tussen de HAN, Avans, Pivot park en 16 bedrijven.'

'We zoeken nog naar partners in het bedrijfsleven,' besluiten Pedro Hermkens en Bart Smeets. 'Biotech en farma bedrijven om gezamenlijk in een consortium een onderzoeksvraag te formuleren en subsidie aan te vragen. We streven naar een platform dat de vele initiatieven rond medicijnontwikkeling bundelt. Dat heet: de kracht van de synergie.'

Voor meer informatie
Pedro.Hermkens@han.nl



Pedro Hermkens