

Hetzelfde, maar dan anders

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.  
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Dit is oratie 332, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.



De auteur is werkzaam bij het bedrijf Pepsican Therapeutics B.V.

Omslag: Crasborn BNO, Valkenburg a/d Geul  
Opmaak: JAPES, Amsterdam  
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 588 2  
e-ISBN 978 90 4851 110 5

© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2009

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

# Hetzelfde, maar dan anders

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
bijzonder hoogleraar Protein Mimetic Chemistry  
aan de Universiteit van Amsterdam,  
ingesteld vanwege het Genootschap voor Natuur-, Genees-, en Heelkunde,  
op donderdag 1 maart 2007

door

Peter Timmerman

 VOSSIUSPERS UVA



*Mevrouw de Rector Magnificus,  
Mijnheer de Decaan,  
Geachte leden van het Curatorium,  
Geachte leden van het bestuur van het Genootschap ter Bevordering van Natuur-, Genees- en  
Heelkunde,  
Beste collega's, studenten, familie en vrienden,*

Hoe zal ik mijn rede eens beginnen? Toen ik hierover nadacht, schoten me, als halve Tukker, meteen de woorden te binnen waarmee de Twentse cabaretier Herman Finkers ooit zijn voorstelling begon: 'Dames en heren, ik heb er zin in vanmiddag! Maar eerst nog even een uurtje optreden.' Maar zo zou ik u de indruk geven dat ik hier met tegenzin sta. Integendeel. Ik heb deze rede met heel veel plezier geschreven. Sommigen van u vroegen me waarom nu pas een oratie, terwijl ik al in 2007 werd aangesteld. Laat ik zeggen dat ik liever niet over één nacht ijs ga. En bij het doorlezen van de oratietekst van een collega-hoogleraar, die begon met de zin 'Na zes jaar is het dan eindelijk zo ver...' kreeg ik zelfs het gevoel dat ik aan de vroege kant ben.

Mijn aanstelling als bijzonder hoogleraar binnen het van 't Hoff Instituut voor Moleculaire Wetenschappen is een persoonlijk weerzien met een van de grootste wetenschappers die ons land heeft voortgebracht: Jacobus Henricus van 't Hoff. Deze won in 1901 de Nobelprijs voor Scheikunde en was daarmee de eerste in zijn soort. Ik ontmoette deze man, of eigenlijk zijn familie, toen ik in de zomer van 1984 een kamer zocht hier in Amsterdam. Op Beethovenstraat 106 deed een nogal norse, oude man open die vooral wilde horen dat ik scheikunde ging studeren. 'Ik geloof dat de broer van mijn opa daar nog een prijs in heeft gewonnen!' zei hij opgewekt. Alhoewel de naam mij toen nog niet zoveel zei, bleek achteraf dat ik vijf jaar lang een kamer had gehuurd van een verwant van de eerste Nobelprijswinnaar in de Scheikunde.

Mijn leerstoel betreft een van de acht bijzondere leerstoelen die zijn ingesteld vanwege het Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde.<sup>1</sup>

## PETER TIMMERMAN

Dit genootschap werd in 1790 opgericht als het ‘Genootschap ter bevordering der Heelkunde’. Er werd in die tijd duidelijk onderscheid gemaakt tussen geneeskundigen, die aan de academie studeerden, en de lager opgeleide heekkundigen. Het Genootschap had vooral tot doel het niveau van de heekkundigen op te krikken door het organiseren van bijeenkomsten, voordrachten en prijsvragen. Later werd de grondslag verruimd tot ‘Genees- en Heelkunde’ en vanaf 1870 draagt het Genootschap zijn huidige naam.

Lange tijd bestond het uit afzonderlijke secties, maar in 2000 werd besloten om vooral faculteitsoverschrijdende wetenschapsgebieden te stimuleren. Dus waarom niet de ‘supramoleculaire herkenning van eiwitten en antilichamen binnen de immuuntherapie’? De supramoleculaire chemie leerde ik kennen op de Universiteit Twente bij professor David Reinhoudt, waar ik van 1990 tot 2001 werkte. Met immuuntherapie kwam ik in contact via professor Rob Meloen en zijn bedrijf Pepscan Therapeutics,<sup>2</sup> waar ik vanaf 2001 werkzaam ben. Ik zal vandaag de schijnwerpers richten op het onderzoeksveld waarbinnen Pepscan actief is en ook op de manier waarop dit logischerwijs overgaat in mijn onderzoek hier aan de UvA. Maar laat ik dichtbij huis beginnen.

### Ontwikkeling van nieuwe medicijnen: ‘targeted therapy...’

Als u vandaag of morgen bij de dokter komt voor een pilletje of zalfje, dan is de kans groot dat deze werkzame stoffen bevat die aangeduid worden met de naam *small molecule inhibitors*. Laten we ze ‘remmers’ noemen,<sup>3,4</sup> een klein, chemisch molecuul, massa ongeveer 500. Aspirine is een goed voorbeeld. De werkzame stof, salicylzuur, remt het COX-enzym, of cyclooxygenase, in de aanmaak van prostaglandines die pijn en koorts bij griep veroorzaken. Heel vroeger al werd salicylzuur gewonnen uit wilgenbladeren en gebruikt bij ontsteking van pijnlijke gewrichten. Echt populair werd het pas, toen bleek dat het de symptomen van de Spaanse griep goed onderdrukte. Maar aspirine zou de huidige normen voor medicijnregistratie nooit hebben doorstaan, vanwege ernstige bijwerkingen op de maag. Aspirine maakt namelijk geen onderscheid tussen COX-2, de veroorzaker van pijn en koorts, en zijn tweelingbroertje COX-1, dat belangrijk is voor het normaal functioneren van de maag. Toch werd het jarenlang door hele volkstemmen geslikt. Zo kwam men er bij toeval achter dat aspirine de kans op het krijgen

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

van dikkedarmkanker flink verkleint<sup>5,6</sup> – ook weer door de remming van het COX-2-enzym, dat vooral in tumorweefsel voorkomt. Het gaf de wereldwijde zoektocht naar *selectieve* COX-2-remmers een enorme impuls.

COX-2 is een voorbeeld van een *target-* of *doelmolecuul*. Medicijnontwikkelaars kiezen ze uit om hun geneesmiddelen tegen te richten. Vaak zijn het enzymen, tenminste als het om remmers gaat. Ze blokkeren de actieve holte van het enzym, wat daarmee op non-actief wordt gezet. Neem het fusie-eiwit *BCR-ABL* dat een sleutelrol speelt bij CML, een erfelijke vorm van leukemie.<sup>4,7</sup> *BCR-ABL* behoort tot de familie van *tyrosine kinases*, enzymen die andere eiwitten fosforyleren. Door een chromosomale afwijking staat dit enzym bij CML-patiënten continu in de ‘aan’-stand. Eind jaren negentig werd het medicijn Gleevec<sup>TM</sup> ontwikkeld, dat het overactieve enzym blokkeert. Foute cellen kunnen daardoor niet verder groeien en sterven af. Wereldwijd werd het middel destijds beschouwd als een enorme stap voorwaarts in de bestrijding van deze vorm van kanker. Meer dan 80% van de nieuw-gediagnostiseerde CML-patiënten gaf een complete respons na behandeling met Gleevec<sup>TM</sup>.<sup>8</sup> Het middel is er één van een nieuwe generatie cytostatica, die zijn werk veel gericht doet dan de huidige, en heeft bovendien veel minder bijwerkingen.

En elke dag komen er nieuwe *targets* bij. Zo melde een team van onderzoekers op 9 maart van dit jaar de ontdekking dat het enzym LOX, of *lysyl oxidase*, een belangrijke rol lijkt te spelen bij de uitzaaiing van tumoren – doodsoorzaak nummer één bij kanker.<sup>9</sup> LOX is een extracellulair enzym dat signalen uitzendt naar andere delen van het lichaam om ze zo voor te bereiden op de komst van kankercellen. Zonder deze signalen zouden kankercellen niet overleven in hun nieuwe omgeving. Met remmers van het LOX-enzym zou je mogelijk dus de uitzaaiing van tumoren kunnen bestrijden.

## Therapeutische antilichamen: ‘magic bullets’ onder de geneesmiddelen

Dan komt er eind jaren tachtig een heel ander soort geneesmiddel op de markt – dit keer geen klein molecuul, maar een groot eiwit, wel 300 keer zo groot als Gleevec<sup>TM</sup>. Voor wie niet van synthetisch of chemisch houdt: deze medicijnen zijn 100% biologisch van aard. Het zijn antilichamen, vrijwel exact dezelfde als die ons

## PETER TIMMERMAN

eigen immuunsysteem maakt. ‘Therapeutische antilichamen’ heten ze, en ze worden al ruim tien jaar met veel succes toegepast.<sup>10,11</sup> Niet alleen bij kanker,<sup>12</sup> maar ook bij ziektes als reuma, verrichten ze wonderen. ‘Dan hebben we het over mensen die voor het eerst in jaren de trap weer opkomen’, vertelt professor Jan van der Winkel van het Utrechtse GenMab, een van de spelers in dit veld. Sommige van die antilichamen stammen nog af van de muis, maar de modernere versies, zoals Humira<sup>TM</sup> tegen reuma, zijn volledig van menselijke oorsprong.

Een tijdje terug alweer las ik over nanotechnologie en hoe in dit wetenschapsgebied wordt gewerkt aan de ontwikkeling van ‘nanodoktertjes die door je bloedvaten zwemmen op zoek naar ziektebronnen en deze wegnemen’. Wel, ik heb goed nieuws voor u: die ‘nanodoktertjes’ zijn er allang. Het zijn de therapeutische antilichamen die ik al noemde. Ze worden terecht gezien als de ‘magic bullets’ van de moderne geneeskunde,<sup>12</sup> naar het concept van de Duitser Paul Ehrlich.<sup>13</sup> Die doelde ermee op de ontwikkeling van een zeer selectief medicijn dat alleen de ziektebron uitschakelt, zonder enige vorm van *collateral damage*. Zelf dacht Ehrlich dat idee gerealiseerd te hebben met de uitvinding van Salvarsan, het eerste moderne chemotherapeuticum. Maar vriend en vijand zijn het erover eens dat therapeutische antilichamen meer recht hebben op het ‘magic bullet’-predicaat. Ehrlichs concept schopte het in 1940 zelfs tot in de Amerikaanse filmstudio’s.<sup>14</sup>

Therapeutische antilichamen werken heel anders dan enzymremmers. Ze dringen een cel niet binnen, maar zetten zich vast op de buitenkant ervan. Daar bevinden zich hun *targets*, de membraangebonden eiwitten. Als een pincode lezen ze de aminozuurvolgorde van die eiwitten. Alleen bij de juiste lettercombinatie klikt het slot dicht; alle andere combinaties geven een foutmelding. Zodra ze hun *target* stevig vasthebben, activeren ze bepaalde immuuncellen, die het vuile werk oppakken en de als fout geïdentificeerde cel opruimen.

CD20 is zo’n membraangebonden eiwit. Het is de *target* van het therapeutisch antilichaam Rituxan<sup>TM</sup>, dat in 1997 werd goedgekeurd voor behandeling van bepaalde vormen van *Non-Hodgkin’s Lymphoma* (NHL).<sup>15</sup> Het middel is al jaren een standaardonderdeel van de therapie bij deze ziekte en heeft het uitzicht op genezing voor patiënten enorm verbeterd. Bij Pepscaan bestuderen we op welke plek therapeutische antilichamen als Rituxan<sup>TM</sup> zich precies op de cel hechten. We maken daarbij gebruik van peptiden, die elk een klein stukje van het eiwitoppervlak nabootsten.



## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

De resultaten van een epitooop-mapping studie die collega Jerry Slootstra uitvoerde in samenwerking met GenMab laten prachtig zien dat Rituxan<sup>TM</sup> het eiwit CD20 op een heel andere plek bindt dan bijvoorbeeld Arzerra<sup>TM</sup>, een variant van Rituxan<sup>TM</sup> en ontwikkeld door GenMab.<sup>16</sup> Het verschil in binding verklaart waarschijnlijk de betere klinische effectiviteit van Arzerra<sup>TM</sup>, dat een goede kans maakt Rituxan<sup>TM</sup> straks te vervangen. Deze studie is overigens een van de eerste waarin we CLIPS<sup>TM</sup>-technologie gebruikt hebben om peptiden te fixeren, zodat ze beter op eiwitten gaan lijken. Maar daarover straks meer.

### Anti-angiogenese therapie: ‘als het bloed kruipt waar het niet gaan kan...’

Niet alle therapeutische antilichamen zijn gericht tegen membraaneiwitten. Het middel Avastin<sup>TM</sup>, ook wel bekend onder de naam ‘bevacizumab’, dat in 2004 werd toegestaan als ondersteunende therapie bij behandeling van uitgezaaide dikkedarmkanker,<sup>17</sup> doet dat niet. Het richt zich tegen een oplosbaar eiwit in ons bloed, VEGF of ‘Vascular Endothelial Growth Factor’ genaamd.<sup>18</sup> Dit hormoon stimuleert de groei van nieuwe bloedvaten.<sup>19</sup> ‘Angiogenese’ heet dat, naar het Griekse woord ‘angeion’ (αγγειον) voor vat of kanaal, en ‘genesis’ (γενεσις) voor vorming. Grotere organismen, zoals de mens, hebben bloedvaten nodig om al het weefsel te voorzien van zuurstof. ‘Bloedvaten’, schreef Aristoteles ‘zijn als waterkanalen in een tuin: ze ontspruiten vanuit één bron, takken af in meerdere kleinere kanalen, zodat uiteindelijk elk deel van de tuin bevoeid wordt.’ Meer dan 500 jaar geleden deed Leonardo da Vinci al de opmerkelijke ontdekking dat er nieuwe bloedvaten gevormd worden in de longen van een gewonde soldaat. Dit is het eerste gedocumenteerde voorbeeld van angiogenese.<sup>20</sup>

Angiogenese<sup>21</sup> vindt veelvuldig plaats in de embryonale fase, waarin de aanmaak van nieuw weefsel zich razendsnel voltrekt. De productie van VEGF is hierbij essentieel en van levensbelang. Bij volwassenen daarentegen vindt angiogenese nauwelijks nog plaats; we zien het uitsluitend nog bij wondheling en tijdens de menstruatie. Er is bij volwassenen een natuurlijk evenwicht ontstaan tussen supporters, zoals VEGF, en remmers, zoals angiostatine en endostatine. Deze balans wordt ruw verstoord wanneer tumorcellen massaal VEGF gaan uitscheiden. De reden is dat tumoren, vanaf het moment dat ze enkele millimeters groot zijn,

## PETER TIMMERMAN

voor hun groei afhankelijk worden van bloedvaten. Door het uitscheiden van VEGF stimuleren ze nabijgelegen bloedvaten om zich uit te stulpen, de tumor binnen te dringen en deze zo te voorzien van voedsel en zuurstof. Deze overschakeling wordt de ‘angiogene switch’ genoemd en vormt een duidelijk te onderscheiden stap in de ontwikkeling van tumoren.<sup>22</sup>

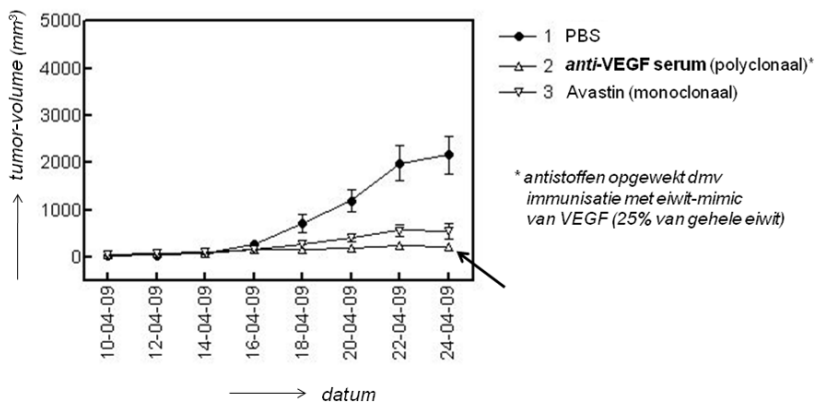
Het was de Amerikaanse kinderchirurg Judah Folkman die in 1971 als een van de eersten het concept van anti-angiogenesetherapie bij kanker voorstelde.<sup>23</sup> Door angiogenese te stoppen, zou je tumoren domweg kunnen ‘uithongeren’, stelde hij. Hoewel er destijds weinig gehoor was voor zijn ideeën, zijn er inmiddels meer dan 17.000 publicaties verschenen over anti-angiogenese. De natuurlijke remmers endostatine en angiostatine waren aanvankelijk veelbelovende kandidaat-medicijnen, maar het therapeutisch antilichaam Avastin<sup>TM</sup> was het eerste middel dat zich ook in de kliniek volledig heeft bewezen.<sup>17,18</sup> Diverse malen heb ik Judah Folkman horen vertellen over de publieke onthulling van de klinische resultaten met Avastin<sup>TM</sup>, waarmee zijn bloedeigen anti-angiogeneseconcept eindelijk bewaarheid werd. Het publiek – zo vertelde hij trots – stond halverwege spontaan op en begon te applaudisseren over dit ongeëvenaarde succes. Het bestond voornamelijk uit oncologen die de praktijk van uitzichtloze behandeling dagelijks meemaken. Avastin<sup>TM</sup> is een klassiek voorbeeld van een ‘multibillion dollar drug’ en volgens oncologen een echt wondermiddel. Het is inmiddels ook toegestaan voor behandeling van long- en borstkanker, en wordt door de FDA zelfs versneld toegestaan voor behandeling van zeer agressieve hersentumoren. Avastin<sup>TM</sup> werd ontwikkeld door het biotechbedrijf GenenTech, waarmee volgens zeggen de biotechnologie-industrie werd geboren.

### Therapeutische vaccins: ‘leuker kunnen we het niet maken, wel makkelijker...’

In navolging van het grote succes van Avastin<sup>TM</sup>, besloot ik in april 2005 een subsidieaanvraag in te dienen bij Senter Novem, samen met collega Rob Meloen en de Maastrichtse onderzoekers Tilman Hackeng en Arjan Griffioen (die inmiddels verbonden is aan het kankercentrum van de VU). Het betrof de ontwikkeling van ‘een therapeutisch vaccin tegen VEGF voor de behandeling van kanker’. Het onderliggende idee was een peptidenvaccin te ontwikkelen dat het immuunsysteem

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

van de patiënt zelf aanzet tot het maken van antistoffen tegen VEGF, in plaats van de kant-en-klare antistof van buitenaf toe te dienen. Het idee is vergelijkbaar met klassieke antivirale vaccins, met dit verschil dat therapeutische vaccins nooit preventief worden toegepast, maar uitsluitend wanneer iemand ziek is. Therapeutische vaccins zijn er in veel verschillende soorten. Klinische successen zijn er al wel, maar voordat sprake is van een generieke benadering moeten nog een aantal problemen worden opgelost.



Figuur 1: Resultaat van een vergelijkende studie naar het tumorgroei-remmende effect van anti-VEGF-antilichamen, opgewekt met een eiwit-mimic van VEGF, welke slechts 25% van de aminozuren van het gehele eiwit bevat.<sup>26</sup> Deze studie werd uitgevoerd in muizen met PBS als negatieve controle en het therapeutisch antilichaam Avastin<sup>TM</sup> als positieve controle.

Een therapeutisch vaccin tegen VEGF zou mogelijk een aantal voordelen bieden ten opzichte van behandeling met Avastin<sup>TM</sup>. Zo zouden de kosten fors omlaag kunnen worden gebracht, zo'n 3.000 euro per patiënt per jaar in plaats van 30.000 euro voor een behandeling met Avastin<sup>TM</sup>, die regelmatig (tweewekelijks tot maandelijks) herhaald moet worden. Bovendien is toediening van een vaccin veel minder belastend voor de patiënt. Ook is de tumordoordringbaarheid van antistoffen die worden opgewekt door vaccinatie vaak veel beter dan die van therapeutische antilichamen als Avastin<sup>TM</sup>.<sup>24</sup> Reden genoeg om de technische haalbaarheid van een therapeutisch vaccin tegen VEGF nader te onderzoeken. Maar er zijn ook punten van zorg. Zal vaccinatie geen ongewenste bijeffecten geven? Een

## PETER TIMMERMAN

recente vaccinatie-studie tegen VEGF in honden met spontane tumoren bracht geen enkel neveneffect aan het licht, wat suggereert dat dit soort vaccinaties veilig zijn.<sup>25</sup> Ook bij soortgelijke vaccinaties met andere targets zijn nooit serieuze problemen ontstaan.

Exact vier jaar na aanvang van het Senter/Novem-project hebben we een werkend peptidenvaccin tegen VEGF in handen.<sup>26</sup> De opgewekte antistoffen zijn zeer effectief en neutraliseren VEGF zelfs bij hoge verdunning. En twee weken terug kwam ook het heuglijke nieuws dat de groei van tumoren er zeer efficiënt mee wordt afgeremd, in vergelijkbare mate of mogelijk zelfs beter dan met Avastin<sup>TM</sup>. Dankzij de jarenlange inspanningen van een heel onderzoeksteam, in het bijzonder mijn collega's Wouter Puijk en Klaus Schwamborn, zijn we erin geslaagd dit ongevenaarde succes te behalen.

Ons succes in dit project laat zich eigenlijk het beste appreciëren wanneer we het bezien in het perspectief van de historie van de vaccinatietechniek. En die begint bij de infectieziekten.

### De geschiedenis van vaccinaties<sup>27</sup>

Infectieziekten zijn zo oud als de mens zelf. Sporen op het hoofd van farao Ramses V, die rond 1200 v. Chr. overleed, doen vermoeden dat hij leed aan pokken. Vooral rond de middeleeuwen eiste de ziekte massa's slachtoffers en drukte het een belangrijke stempel op de geschiedenis. De Spanjaarden brachten het virus mee op hun ontdekkingsreizen naar Amerika, waar het 't merendeel van de Inca-bevolking kon doden omdat die er geen enkele weerstand tegen had. Mede daarom konden de Spanjaarden zich er zo gemakkelijk vestigen. Ook zijn er vroege optekeningen van andere virusgerelateerde ziektes. Een Egyptische kleitablet uit 1400 v. Chr. toont een man met wandelstok, wat waarschijnlijk duidt op een besmetting met polio.

Dat je mensen kunt beschermen tegen virusinfecties door ze gewoon te besmetten met datzelfde virus, was al eeuwen bekend. De *variolatie* (variola = pokken), de vroegste methode van inenting, bestond uit het besmetten van gezonde mensen met een lichte vorm van pokken. De methode had één belangrijk nadeel: het sterftepercentage was nogal hoog. Dus keek men uit naar een beter alternatief. In 1796 deed de Engelse huisarts Edward Jenner een ontdekking, die de wereld daar-

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

na zou veranderen. Hij liet zien dat je hiervoor evengoed een verwant virus in plaats van het echte virus kunt gebruiken. Voor pokken gaf het in ieder geval volledige bescherming. Bij wijze van experiment infecteerde Jenner het zoontje van zijn tuinman met resten uit zweren van de koepokken. De jongen werd slechts licht ziek, meer niet, ook niet na besmetting met het menselijke virus. De antilichamen opgewekt tegen de koepokken beschermden hem dus ook tegen de echte pokken. Eigenlijk hetzelfde als bij variolatie, maar dan anders. De nieuwe methode werd ‘vaccinatie’ genoemd, naar het Latijnse woord *vacca* voor koe. Het werd een daverend succes, vooral dankzij de milde bijwerkingen en het feit dat ingeënte personen niet langer besmettingsbronnen waren, zoals bij variolatie.

In 1798 publiceerde Jenner zijn werk in boekvorm. De wereldwijde impact ervan was groot. Lodewijk Napoleon voerde een vaccinatieplicht in voor schoolgaande kinderen. Uit die tijd stamt ook het ‘pokkenbriefje’ als bewijs voor inenting. De ziekte laaide enkele keren flink op als de vaccinatiegraad tijdelijk verlaagd werd. In 1872 stierven in Den Haag nog 23.000 mensen als gevolg van een nieuwe uitbraak. In Nederland kwam in 1939 een landelijke inentingwet en krap veertig jaar later werd de wereld vrij van pokken verklaard. Alleen in enkele laboratoria wordt het virus nog bewaard voor onderzoeksdoeleinden. Daarmee is pokken de eerste, en tot op heden enige ziekte die door de moderne wetenschap is uitgeroeid. En dat dankzij vaccinatie.

Hoewel Jenner de held is in dit verhaal, was zijn werk hoogstwaarschijnlijk geïnspireerd op dat van Geert Reinders, een Groningse veehandelaar.<sup>28</sup> Reinders ontwikkelde al in 1774, ruim 20 jaar voor Jenner, een werkend vaccin tegen runderpest. Ook vond hij als eerste dat boosterinjecties – het meerdere malen herhalen van een inenting – een betere bescherming geven. En hij was de ontdekker van het verschijnsel ‘passieve immuniteit’, waarop de huidige toepassing van therapeutische antilichamen is gebaseerd.

En toen volgde er een nog grotere ontdekking. In 1880, bijna honderd jaar na Jenner, deed Louis Pasteur een werkelijk geniale vondst.<sup>29</sup> Bij toeval ontdekte hij dat kippen kerngezond blijven na besmetting met cholera, als ze vooraf in contact zijn geweest met een verzwakte vorm van diezelfde bacterie. Het bleek ook te werken met het rabiësvirus, dat hondsdolheid veroorzaakt bij mensen. Zo redde hij een 9-jarig jongetje dat ten dode was opgeschreven na een beet van een hondsdolle hond.<sup>30</sup> In feite was dit een therapeutische vaccinatie, aangezien de jongen al geïnfecteerd was. Maar wat Pasteur eigenlijk ontdekte, was dat je kunt vaccineren

## PETER TIMMERMAN

met een verzwakt virus in plaats van een verwant virus, zoals Jenner deed. Eigenlijk hetzelfde, maar dan weer anders. En dat was goed nieuws, want voor de meeste virussen is er geen natuurlijk voorkomende milde variant die voor mensen ongevaarlijk is. Denk maar aan de onlangs opgedoken Mexicaanse varkensgriep.

Pasteurs ontdekking is dus algemener toepasbaar dan die van Jenner. Deze vormde ook de basis voor vele andere vaccins, bijvoorbeeld het eetbare Sabin-vaccin. Dit wordt bijna over de hele wereld gebruikt tegen poliobesmettingen.<sup>31</sup> Het is aantrekkelijk vanwege z'n lage prijs. In Nederland en Scandinavië wordt het veiliger en duurdere Salk-vaccin gebruikt, dat onderdeel is van de DKTP-prik. Het is een geïnactiveerd virus dat geproduceerd wordt via een methode die in Lelystad ontwikkeld werd door Herman Frenkel, de toenmalige directeur van het Centraal Diergeneeskundig Instituut. Frenkel heeft het gebruik van antibiotica bij viruskweek en formaldehyde voor virus-inactivatie geïntroduceerd.<sup>32</sup> Hij was daarmee de eerste die op industriële schaal een vaccin tegen het zeer besmettelijke mond-en-klauwzeer (MKZ) virus produceerde. Het vaccin draagt tot op de dag van vandaag zijn naam. Frenkels nieuwe methode vormt ook de basis voor het Salk-vaccin, dat onder andere werd gebruikt in de wereldwijde campagne van de WHO om – in navolging van pokken – ook het poliovirus uit te roeien.<sup>31</sup> En dat zou zeker gelukt zijn als men in een aantal Afrikaanse landen niet gestopt was met vaccineren. In 2005 stak daar het virus weer de kop op, en dat terwijl het aantal besmettingen tussen 1988 en 2002 wereldwijd gedaald was van 350.000 naar 16.

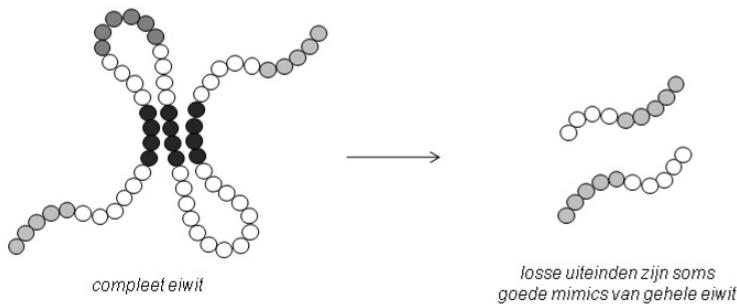
### Nabouwen van eiwitoppervlakken met peptiden: hetzelfde, maar dan anders...

De ontwikkelingen gaan snel. Inmiddels is bekend dat virusdeeltjes bolvormig zijn en aan de buitenkant zijn bekleed met eiwitten die als schotelantennes de lucht insteken. De antistoffen die via vaccinatie worden opgewekt, zijn specifiek gericht tegen die oppervlakte-eiwitten. Wetenschappers vragen zich af of je wel het hele eiwit nodig hebt. Zou een klein stukje ervan, een peptide, ook voldoen?

Het antwoord is simpel: ja, in sommige gevallen kan dat. Je zou dat niveau 1 van *Protein Mimetic Chemistry* kunnen noemen. Er zijn voorbeelden van lineaire peptiden die viruseiwitten in een vaccin uitstekend vervangen. Eind jaren tachtig heeft onderzoek laten zien dat immunisatie met peptiden afgeleid van het MKZ-

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

virus koeien gedeeltelijk tegen de ziekte beschermt.<sup>33,34</sup> Ook bij het Instituut voor Diergeneeskunde in Lelystad werd soortgelijk onderzoek verricht. Jan Langeveld en Rob Meloen ontwikkelden in 1994 een peptidenvaccin tegen het Canine Parvo-Virus (CPV), een dodelijke hondenziekte.<sup>35,36</sup> De gevaccineerde honden worden niet ziek en hun peptidenvaccin biedt volledige bescherming, in tegenstelling tot het MKZ peptidenvaccin.



Figuur 2: Niveau 1 van 'Protein Mimetic Chemistry': lineaire peptiden afgeleid van de 'losse uiteinden' van het hele eiwit zijn soms goede eiwit-mimetica

Tegenwoordig worden immunisaties voor veel meer ingezet dan alleen ter voorkoming van virale infecties. Zo werkt het Zwitserse bedrijf Cytos aan de ontwikkeling van een vaccin tegen roken en er is ook een vaccin tegen hoge bloeddruk in de maak.<sup>37</sup> En wat te denken van immunisaties tegen het eiwit hCG, beter bekend als het 'zwangerschapshormoon'? Het blijkt zeer effectief te zijn.<sup>38</sup> Sommige landen hebben zelfs overwogen om tienermeisjes op deze manier te beschermen tegen een ongewenste zwangerschap. Om u gerust te stellen vertel ik erbij dat het effect van tijdelijke aard is. Antilichamen verdwijnen weer na verloop van tijd, en daarna blijkt een gezonde zwangerschap gewoon weer mogelijk te zijn. hCG is trouwens niet alleen het hormoon van de roze wolk, maar wordt ook geproduceerd door tumoren. Vaccinaties bij mensen met dit type tumoren, eigenlijk een voorloper van ons peptidenvaccin tegen VEGF, blijken effectief te zijn bij het remmen van tumorgroei.

Inmiddels zijn er flink wat voorbeelden van peptidenvaccins voor therapeutische doeleinden. Binnen Pepsican Therapeutics wordt al meer dan tien jaar intensief ge-

## PETER TIMMERMAN

werkt aan de ontwikkeling van een vaccin tegen GnRH,<sup>39</sup> een neuropeptide dat een rol speelt bij prostaatkanker. Dit vaccin wordt momenteel bij mensen getest op veiligheid en werkzaamheid in een gecombineerde fase-I/II-studie.

### Epitope Mapping: ‘Je mag alles van me weten, behalve m’n pincode’

Onze interesse in het nabootsen van eiwitten met peptiden gaat in twee richtingen. Allereerst hebben we goede eiwitmimetica nodig om de bindingsplaats van antilichamen te bestuderen. Dat doen we met de PEPSCAN-technologie, die in 1984 werd ontwikkeld door Rob Meloen en Mario Geysen.<sup>40</sup> Wereldwijd wordt dit beschouwd als het begin van combinatoriële chemie, een fundamenteel nieuwe ontwikkeling binnen het farmaceutisch onderzoek.<sup>41</sup> Maar weinig mensen weten dat de eerste stappen op dat pad in Lelystad zijn gezet. De PEPSCAN-technologie is gebaseerd op de synthese van overlappende bibliotheken van peptiden op een vaste drager, zodat elk peptide net weer een ander stukje van het eiwitoppervlak nabootst. Alleen wanneer peptiden goede mimetica zijn van het hele eiwit, zullen ze specifiek binden aan het antilichaam. En zo weten we precies waar deze bindt op het eiwitoppervlak. Een van de eerste toepassingen van de PEPSCAN-methode was om antistoffen aan te tonen in het bloed van een met HIV besmet persoon. De studie maakt deel uit van het onderzoek waarop mijn collega Hans Langedijk in 1993 is gepromoveerd.<sup>42</sup>

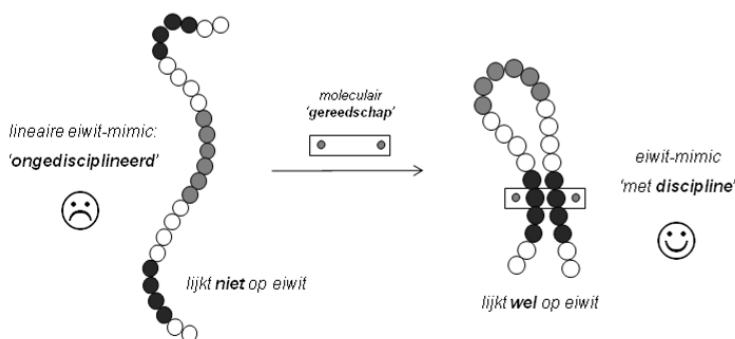
### Moleculaire ‘scaffolds’: moleculen met discipline

In de praktijk zien we vaak dat antilichamen lineaire peptiden niet goed binden. Dat komt omdat lineaire peptiden meestal ongeschikt zijn als mimetica van het gevouwen domein van een eiwit. Op die plekken zit het eiwit nogal ‘strak in ’t pak’ zou je kunnen zeggen. En zou je daar een stukje uit het eiwit knippen, dan zul je merken dat dat stuk flexibel is en allerlei vormen aanneemt. Het is dus een slechte mimic die een beetje discipline bijgebracht moet worden, wil het een goede mimic worden. ‘Discipline can stop my hunger, discipline can quench my thirst, discipline can make me stronger, if it doesn’t kill me first’, zo dichtte Joe



## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

Jackson in een van zijn popsongs. En hij had het geschreven kunnen hebben voor eiwitmimetica.



Figuur 3: Niveau 2 van 'Protein Mimetic Chemistry': het nabouwen van conformationele bindingsplaatsen door eiwitmimetica 'discipline bij te brengen' met behulp van moleculair gereedschap

Want precies daarover gaat mijn onderzoek: over hoe je peptiden discipline bijbrengt, zodat ze als twee druppels water gaan lijken op het overeenkomstige deel binnen het eiwit. Zo proberen we eiwitoppervlakken dusdanig perfect na te bouwen, dat je geen verschil meer ziet tussen echt en namaak. We doen dat door peptiden mechanisch te versterken met dwarsverbindingen, 'scaffolds' genoemd. Het lijkt een beetje op het bouwen met lego. 'Molecular lego' noemde nanotechnoloog Fraser Stoddart het vaak. Niet geheel toevallig ben ik geboren als zoon van een echte timmerman. Bouwen zit mij dus in het bloed. Mijn vader zei altijd: 'Een goed stuk werk begint met een goed stuk gereedschap.' En dat is precies wat chemici nodig hebben om goeie eiwit-mimetica te kunnen maken: een kist vol met chemisch gereedschap, een *chemical toolbox*. En elke dag maar één vraag die ons bezighoudt: 'Kunnen wij het maken? *Yes, we can!*'

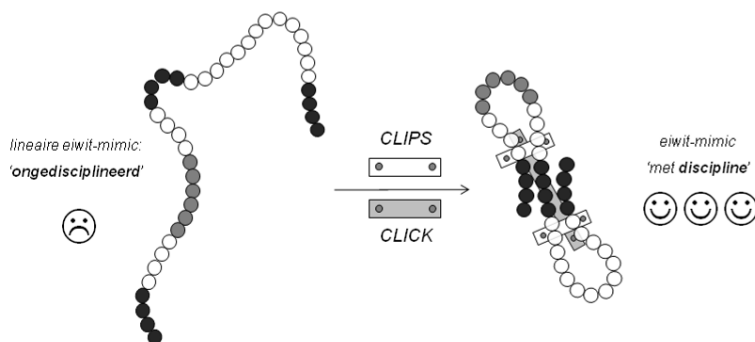
## De ‘CLIPS’-technologie

Het is nu zeven jaar geleden dat ik in mijn gereedschapskist plotseling een juweeltje vond: een totaal nieuwe manier om peptiden te bevriezen in ringvormige structuren.<sup>43</sup> CLIPS<sup>TM</sup>-technologie noemen we het nu, een afkorting van ‘Chemically Linked Peptides on Scaffolds’. Het gaat om een chemische reactie die uniek is vanwege zijn snelheid en efficiëntie. De reactie verloopt bij kamertemperatuur en neutrale pH. Klaar in tien minuten, geen beschermende groepen, geen katalysator, niks. Alleen een tikkie *scaffold*. De methode blijkt algemeen toepasbaar te zijn en is niet afhankelijk van lengte, ringgrootte of sequentie van het peptide. En het meest fascinerende is nog wel dat je meerdere ringen tegelijk kunt vormen, uiteraard afhankelijk van de gekozen *scaffold*. De CLIPS<sup>TM</sup>-technologie gebruiken we dagelijks met veel succes om goede eiwitmimetica te maken.

Tot voor kort ging dat voornamelijk met gereedschap dat gewoon in de winkel te koop is. Maar steeds vaker willen we ons eigen gereedschap maken. Daarvoor hebben we niet altijd de juiste kennis in huis, dus klopte ik vijf jaar terug aan bij de onderzoeksgroep van Henk Hiemstra en Jan van Maarseveen. Samen met Jan heb ik in 2007 een subsidieaanvraag ingediend bij NWO voor het ontwikkelen van een nieuw soort gereedschap, een combinatie van CLIPS<sup>TM</sup>- en CLICK-technologie. Daarmee hopen we nog complexere eiwitoppervlakken te kunnen namaken, ‘discontinue bindingsplaatsen’ noemen we die. Dit onderzoek wordt momenteel uitgevoerd door Linde Smeenk, mijn eerste aio hier op de UvA. Linde gaat deze zomer naar de Lindau-meeting in Oostenrijk, om van Nobelprijswinnaars in de Chemie te horen hoe je echt grote ontdekkingen op het spoor komt. Ik wacht in spanning af, Linde!

Ons moleculaire gereedschap is, in combinatie met de PEPSCAN-technologie, van onschatbare waarde, zoals blijkt uit een bindingsstudie met een antilichaam dat bindt aan CCR5. CCR5 is een van de twee membraangebonden receptoren, die door het HIV-virus wordt gebruikt om de menselijke cel binnen te gaan. Mensen die van nature antistoffen hebben tegen deze receptor zijn immuun voor besmetting met het HIV-virus. Met een overlappende bibliotheek van CLIPS<sup>TM</sup>-peptiden kun je de bindingsplaats van een antilichaam op het CCR5-eiwit exact bepalen.<sup>44</sup> Maar lineaire peptiden falen hier, want hun binding is te zwak.

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS



Figuur 3: Niveau 3 van 'Protein Mimetic Chemistry': de combinatie van CLIPS- en CLICK-technologie voor het nabouwen van discontinue bindingsplaatsen

### CLIPS<sup>TM</sup>-peptidenvaccins: 'peptiden voor een prikkie...'

Naast het bestuderen van antilichaamherkenning gebruiken we eiwitmimetica vooral om via immunisatie antilichamen op te wekken. De truc is om de mimetica zo te ontwerpen dat de opgewekte antilichamen vervolgens ook het hele eiwit herkennen. 'Waarom gebruik je dan niet gewoon het hele eiwit?' zult u misschien denken. In veel gevallen is dat lastig, zoals bij lichaamseigen eiwitten als VEGF, want ons immuunsysteem is getraind om daartegen niet in actie te komen. *Self-tolerance* heet dat. Met mimetica van eiwitten kun je dat probleem omzeilen, omdat ons immuunsysteem ze nog niet eerder heeft gezien.

FSH, of Follicle Stimulating Hormone, is ook zo'n eiwit. Het was het eerste eiwit dat we bestudeerden met CLIPS<sup>TM</sup>-technologie. Dit hormoon speelt een cruciale rol bij de mannelijke vruchtbaarheid en staat al jaren in de belangstelling als target voor een mannelijke anticonceptiepil. Met CLIPS<sup>TM</sup>-technologie lukte het ons een eiwitmimic te maken, waarmee je antilichamen kunt opwekken die FSH effectief blokkeren.<sup>45</sup> Niveautje twee dus. Johan Kemmink van de Universiteit van Utrecht heeft voor ons de ruimtelijke structuur ervan opgehelderd,<sup>26</sup> en die komt heel aardig overeen met FSH. De activiteit hangt nauw samen met hoe je de boel vastlegt. Onderlinge verwisseling van de twee dwarsverbindingen, de CLIPS<sup>TM</sup>-scaffold en de SS-brug, leidt zelfs al tot een totaal verlies van activiteit.

## PETER TIMMERMAN

Lange tijd heb ik gedacht dat deze manier van namaken ook zou werken voor VEGF, afkomstig uit dezelfde eiwitfamilie als FSH. Maar inmiddels weten we beter. De neutraliserende activiteit van antilichamen blijkt namelijk stukken beter te zijn wanneer we de héle bindingssite van Avastin<sup>TM</sup>, verspreid over twee eiwitloops, exact nabouwen. Niveautje drie dus. En dat had mijn collega Wouter Puijk heel lang geleden al voorspeld. En dat heb ik geweten. De zeer efficiënte remming van tumorgroei bij muizen bewijst dat we VEGF functioneel perfect hebben nagebouwd.<sup>26</sup> En dat met nog geen 25% van alle aminozuren!

Inmiddels werken we ook aan mimetica van het eiwit sclerostin, ook weer familie van FSH en VEGF. Het onderzoek is deel van een Europees project onder leiding van een onderzoeksteam van het LUMC in Leiden.<sup>46</sup> Sclerostin is geen groeihormoon, maar juist remmer van botgroei. Mensen met een defect gen voor sclerostin, en daardoor dus een tekort aan botgroeiremmers, krijgen veel te dikke botten – een uiterst zeldzame afwijking die ‘sclerosteosis’ heet. De interesse voor sclerostin is gericht op de behandeling van osteoporosepatiënten, die geconfronteerd worden met een veel te snelle botafbraak. Door groeiremmers als sclerostin weg te nemen, kan botafbraak gestopt worden, zodat botweefsel weer aangroeit. Een recent fase-3-onderzoek met de therapeutische antistof denosumab, gericht tegen een soortgelijke botgroeiremmer, leverde het overtuigende bewijs dat het principe ook echt werkt. Naar analogie hiervan zou je dus ook een vaccin kunnen ontwikkelen tegen sclerostin.

Het slotstuk van ons CLIPS<sup>TM</sup>-werk betreft ongetwijfeld het nabouwen van G-eiwit-gekoppelde receptoren, of GPCRs. Deze eiwitfamilie telt een kleine duizend leden en staat zeer sterk in de belangstelling in de gehele farmawereld, omdat 50% van alle medicijnen op één of andere manier gericht is op een GPCR. Het maken van goede antilichamen tegen GPCRs is echt een levensgroot probleem, en onze technologie zou daarvoor een oplossing kunnen bieden. De positieve uitkomst van een heel recent experiment bevestigt onomstotelijk dat eiwitmimetica met de juiste discipline hierbij absoluut een rol van betekenis zullen gaan vervullen.

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

### CLIPS<sup>TM</sup>-peptiden als mimetica van antilichamen

Voor wie denkt dat hiermee de grenzen van scaffold-technologie bereikt zijn, nog het volgende. Kortgeleden kwamen we in contact met een onderzoeksgroep uit Cambridge dat onze CLIPS<sup>TM</sup>-technologie heeft geadopteerd voor gebruik in *Phage Display Libraries* (PDLs).<sup>47</sup> Dat zijn bibliotheken van miljarden verschillende peptiden gepresenteerd op bacteriële fagen. Daarmee hoopt men het proces van antilichaam-maturatie na te bootsen en zo dus miniatuurversies van antilichamen te maken. De groep staat onder leiding van Greg Winter, bekend van de technologie voor de humanisering van antilichamen die hij ontwikkelde, en bedrijven als Cambridge Antibody Technologies (CAT) en Domantis, die hij oprichtte. Het is deze groep inmiddels gelukt om op deze manier enzymremmers te ontwikkelen gebaseerd op CLIPS<sup>TM</sup>-technologie. Het zijn remmers met een vergelijkbare werking als Gleevec<sup>TM</sup> en aspirine. Voor het enzym kallikreïne, een serine protease, vonden ze zo een remmer die al 30 keer beter is dan degene die nu op de markt is. Dat gaat leuk worden!

### De toekomst van eiwitmimetica binnen de immuuntherapie

Ik hoop dat ik u heb laten zien dat er voor eiwitmimetica een rol van betekenis is weggelegd. De ontwikkelingen staan nog maar aan het begin en de verwachtingen zijn hooggespannen. Zo'n 30% van de nieuw te ontwikkelen medicijnen zal in de komende tien jaar gebaseerd zijn op antilichamen. Het is realistisch te veronderstellen dat eiwitmimetica deuren zullen openen op weg naar therapeutische antilichamen voor moeilijk toegankelijke eiwitten, zoals GPCRs en ion-kanalen, waar op dit moment grote problemen liggen. De eerste resultaten in die richting zijn veelbelovend. En als therapeutische vaccins technisch realiseerbaar blijken te zijn, gaan we een interessante toekomst tegemoet, want vooral daar hebben mimetica ijzersterke voordelen ten opzichte van hele eiwitten. En laten we vooral niet de antivirale vaccins en virusremmers vergeten, waar eiwitmimetica ook bijzonder interessant zijn. Denk eens aan de ontwikkeling van betere HIV-remmers of zelfs een werkend vaccin hiertegen,<sup>48</sup> want 25 jaar nadat het HIV-virus voor het eerst bij mensen werd waargenomen, is deze nog altijd niet voorhanden.

## Een stukje bezinning

Toen ik een jaar of tien geleden besloot de universiteit te verruilen voor het bedrijfsleven, wist ik heel goed wat ik niet wilde, maar nog niet zo goed wat dan wel. Het scheelde maar een haar of ik was een totaal andere kant uitgegaan. Maar verborgen krachten behoedden me daarvoor en brachten me uiteindelijk dat waarnaar ik al heel lang had gezocht. Nu, bijna tien jaar later, voel ik me als een vis in het water. Met één been op de universiteit, met twee benen in het bedrijfsleven, werkend aan onderwerpen die mij mateloos boeien, die er voor mijn gevoel toe doen. Die gaan over mensen, over hun gezondheid, over ziektes die hen treffen en hoe je die kunt bestrijden. En dat in een wetenschappelijke context. Het past, zo klopt het! Voorlopig althans.

Want misschien zijn het wel die verborgen krachten die mij er ook toe hebben gedreven om hier iets te willen zeggen over thema's die mijn werk in zekere zin ontstijgen. Vragen die mij persoonlijk bezighouden, bijvoorbeeld over hoe compleet, of misschien hoe incompleet onze moleculaire visie op leven en gezondheid eigenlijk is. Het moleculair denken heeft in krap 100 jaar de geneeskunde ingrijpend veranderd. Eiwitten en DNA zijn de generaals van ons leven geworden; zij zwaaien de scepter, zij bepalen hoe gezond we zijn, maar ook welke ziektes er voorbijkomen. Wij zijn ons DNA, ons DNA dat zijn wij – een bonte verzameling moleculen bijeengegrepen door waterstofbruggen, hydrofobe en elektrostatistische interacties. Is dat nou echt alles?

In zijn laatste show grapte de cabaretier Herman Finkers over wetenschappers als 'mensen die zoveel weten, dat ze geen ruimte meer over hebben in hun hoofd om het ook nog allemaal te begrijpen'. Een soort wandelende encyclopedie, die het overzicht een beetje kwijt is. De grapjas! Maar niet alleen grappenmakers, ook de wereldberoemde nanotechnoloog George Whitesides maakt er geen geheim van dat volgens hem onze beschrijving van biologisch leven nog verre van compleet is. Moeten we dus op zoek naar meer? Zijn er wellicht zelforganiserende krachten die levende systemen in al hun kwetsbaarheid beschermen? En die we nog niet als zodanig erkennen? Mij treft dikwijls die gedachte bij het zien van een foto van een menselijke foetus in ontwikkeling. Maar mijn wetenschappelijke brein slaat me meteen om de oren met de tweede hoofdwet van de thermodynamica, die zegt dat elk spontaan proces in een gesloten systeem wordt gedreven door een toename van entropie, chaos dus! Maar zegt die hoofdwet alles, of bestaat er toch

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

zoiets als levensenergie? Heeft de wetenschap hard genoeg gezocht om ‘nee’ te kunnen antwoorden op die vraag? De Griekse rethoricus Georgias van Leontini zei ooit (vertaald in het Engels): ‘The facts that we use to prove our case only convince us, because we were already believers.’ Vrij vertaald is dat zoiets als: ‘De argumenten die we aandragen om iets te bewijzen, overtuigen ons zo gemakkelijk, omdat we het toch al geloofden.’ Wat was er eigenlijk eerder, het bewijs of toch ons geloof?

Kortgeleden las ik ergens dat het hersenvolume van een kind van drie jaar dat nooit is geknuffeld, aangekeken of enige vorm van liefde heeft gekend, slechts 50% bedraagt van dat van een normaal kind van drie.<sup>49</sup> Menselijke waardes als liefde, hoop en vertrouwen, wat doen ze eigenlijk met ons DNA? En hoe sterk is onze geest, of hoe sterk kunnen we hem maken? Er zijn werkelijk fascinerende verhalen over het placebo-effect en hoe sterk dat kan zijn.<sup>29</sup> Voorbeeld: in een experiment kon de misselijkheid van een proefpersoon worden verminderd door toediening van een krachtig braakmiddel! De enige voorwaarde was dat die persoon voldoende geloofde dat het om een antibraakmiddel ging. Allemaal gebaseerd dus op een gedachte, niet op moleculaire interacties!

Helmut Ringsdorf, een supramoleculair chemicus en bijzondere leermeester uit mijn aio-tijd, leerde ons over de muren van onze hokjes, zeg maar ons vakgebied, heen te kijken. Misschien is het tijd om hele nieuwe dingen te gaan doen met chemische reacties, kijken of ze er vatbaar voor zijn. Chemische reacties gaan sneller als je ze verwarmt, maar misschien ook wel als je ze ‘hartverwarmend’ toespreekt? Trek die reactie eens uit die vieze besmukte zuurkast en zet hem tussen de bloemetjes en de bijtjes, wordt je ‘enantiomere excess’ dan niet stukken beter? Schuilt daar misschien het geheim rond de oorsprong van chiraliteit? Hoe zit het eigenlijk met onze wetenschappelijke interesse in dit soort zaken, is die nog latent aanwezig of toch al helemaal afgestorven? Aan de studenten van nu en de onderzoekers van straks zal het zeker niet liggen: zij kozen de afgelopen jaren massaal voor studies als bètagamma en psychobiologie. En het grote publiek lust er ook wel pap van. *What the bleep do we know*, de spraakmakende film waarin wordt gezegd dat we gewoon onze eigen werkelijkheid creëren, is anno 2009 vertaald in meer dan dertig talen. Maar de doorsnee-wetenschapper moet er niets van hebben en zegt dat Einstein het zo helemaal niet bedoeld heeft! Wellicht biedt het Nederlands Instituut voor Systeembioogie een geschikt platform om deze materie eens in een goede wetenschappelijke context te benaderen.

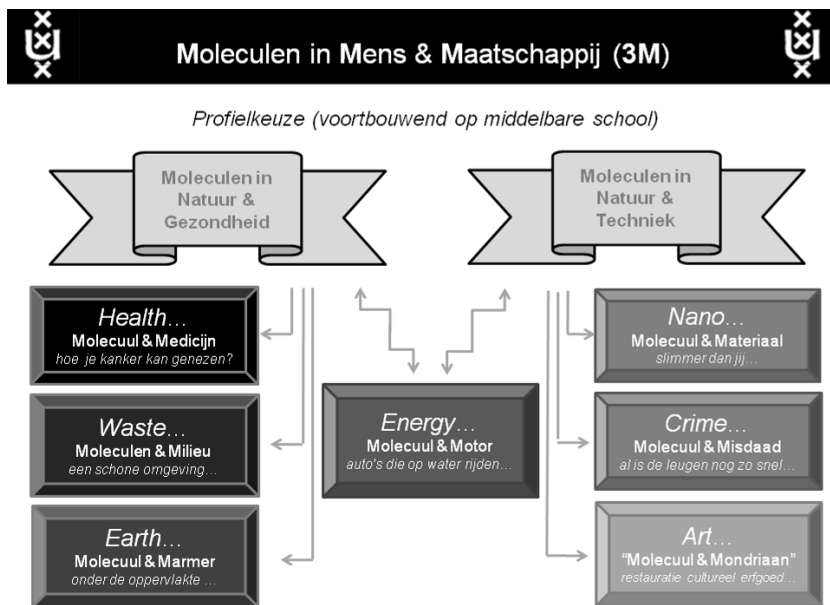
## Het onderwijs

Laat ik ook nog een moment stilstaan bij het onderwijs. Want waar zouden we zijn zonder gemotiveerde studenten en aspirant-onderzoekers? Het stemt de faculteit somber te moeten constateren dat de studie scheikunde, die eerder wel over de honderd studenten trok, sterk in populariteit is gedaald. De vraag is waarom en hoe die trend is te keren? Twee aspecten zijn mijns inziens van cruciaal belang. Het eerste is heldere en duidelijke communicatie. Geen ingewikkelde verhalen, geen meters tekst, maar korte, heldere kreten. Daarmee help je aspirant-studenten enorm bij het maken van lastige beroepskeuzes en zul je vanzelf ook meer studenten aantrekken. Het tweede aspect is motivatie en zingeving, een stukje maatschappelijke verantwoording. Want jonge mensen willen iets betekenen in de maatschappij waarin zij leven, iets betekenen voor de mensen om hen heen. En een studie kan daar invulling aan geven.

Laat ik een voorzet doen naar aanleiding van een brainstormsessie met collega's van de faculteit over dit onderwerp. Die mondde uit in een spannend idee over hoe de studie scheikunde er in de toekomst zou kunnen uitzien – een spannende ontdekkingsreis in zeven afleveringen, waarin moleculen de rode draad vormen. Jij gaat beleven hoe jouw toekomst er over pakweg vijf jaar uit kan zien: zeven profielen, te weten: *Health*, *Waste*, *Earth*, *Energy*, *Nano*, *Crime* en *Art*. Al deze zaken sluiten aan bij de beleving van de student en geven antwoord op heel concrete vragen: 'Hoe werkt dat medicijn dat je opa nu krijgt precies?' of 'Hoe help je als chemicus een misdaad oplossen?' Zo krijgen studenten een idee hoe ze iets kunnen betekenen in de maatschappij waarin zij leven. En dat zij in de toekomst het verschil gaan maken. Als je die snaar weet te raken, weet ik zeker dat er een vonkje zal overspringen. Argumenten dat een studie zwaar is, tellen dan niet meer. Een studie als geneeskunde vergt een enorme inspanning, maar krijgt al jaren meer aanmeldingen dan er plaats is. Geen punt, want de drijfveer van aspirant-studenten geneeskunde is helder: zij willen mensen helpen en beter maken! Maar dat is ook mijn drijfveer als chemicus. Per slot van rekening zijn chemici de enigen die nieuwe moleculen, dus nieuwe medicijnen kunnen maken. En om dat ook in de toekomst te kunnen realiseren, blijven goed opgeleide en enthousiaste chemici hard nodig. Bitter hard!



## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS



Figuur 5

Figuur 5: Blauwdruk van een studie 'Moleculen in Mens & Maatschappij' (naar het idee van professor Ron Wever), waarin moleculen de rode draad vormen in een ontdekkingsreis langs zeven hoofdthema's, te weten: Health, Waste, Earth, Energy, Nano, Crime en Art. Het idee werd opgesteld naar aanleiding van een brainstormsessie over de toekomst van het scheikundeonderwijs in november 2008

## Dankwoord

Gekomen aan het eind van mijn rede wil ik graag het College van Bestuur en het bestuur van de faculteit hartelijk dankzeggen voor hun in mij gestelde vertrouwen. Ook het Genootschap wil ik op deze plaats bedanken voor mijn benoeming binnen hun gelederen.

Verder wil ik een aantal mensen persoonlijk bedanken. Allereerst mijn 'Doctor Vader', David Reinhoudt. David, de tien jaar in jouw groep hebben mij gevormd als wetenschapper. Met mijn keuze in 2001 om de universiteit te verlaten, heb ik je destijds teleurgesteld, dat weet ik, maar hopelijk heb ik dat vandaag weer goed-

## PETER TIMMERMAN

gemaakt. Laat me je oprecht bedanken voor de kennis en ervaring die je me hebt meegegeven. Heel bijzonder dat jij en Leni hier vandaag aanwezig zijn.

Professor Meloen, beste Rob. We ontmoetten elkaar min of meer bij toeval, maar ik wist direct dat ik in jouw bedrijf wilde werken. En dat heb ik met veel plezier gedaan, tot op de dag van vandaag. Mijn grote dank aan jouw adres voor de vrijheid die je me hebt geboden me te ontwikkelen naar dit punt.

Doctor van Dijken, beste Peter. Door jouw netwerk was het altijd mogelijk een nieuwe vinding meteen te testen in een therapeutisch interessante setting. Zonder dat zou ons werk echt een dimensie missen. Het is een genoegen om met je samen te werken!

Doctor van Bree, beste Joost. Dank voor de ruimte die Pepscan me geeft om mijn vleugels uit te slaan op de UvA. Ik hoop dat deze verbintenis nog een lang leven beschoren is.

Professor Hiemstra, beste Henk: dank voor al jouw inspanningen en het feit dat je me asiel wilt verlenen op deze universiteit. Ik waardeer je betrokkenheid bij mijn onderzoek en de gastvrijheid die jij en jouw groep mij bieden. Graag wil ik in mijn dankzegging ook Rob Zsom betrekken. Rob, je hebt mijn benoeming vanaf de eerste dag van harte ondersteund, waarvoor mijn oprechte dank.

Doctor van Maarseveen, beste Jan. Mijn benoeming hier was er één met een lang voortraject. Al in 2003 dachten we samen na over het idee, en jij hebt je er van meet af aan sterk voor gemaakt, waarvoor ik je zeer erkentelijk ben. Je zei alsmaar: 'Peter, dit komt precies, maar dan ook precies op tijd', waarmee je deed of alles voorbestemd was, maar daar geloof jij dan ook weer niet in. Jouw ontwapenende manier van contact leggen maakt jou tot de perfecte 'CLICK-katalysator', en ik zie onze samenwerking dan ook met veel vertrouwen tegemoet.

En laat ik vooral niet mijn collega's bij Pepscan vergeten. Evert, Jerry, Jaap-Willem, Nicolas, Sandra, Wouter, Hans, Ronald, Gerard, Richard, Dris, Jeroen, Joshua, Henri, Drophatie, Joop, Mariët, Mariska, Klaus, Remco, Jos, Jan, Teun, en Claudia: de mooie resultaten die ik hier vandaag liet zien, zijn voor een groot deel te danken aan jullie inspanningen. Dank voor jullie ongelooflijke inzet!

Tot slot mijn lieve ouders, Jan en Alie. Wat bijzonder om deze rede te mogen uitspreken tegenover jullie. Jullie hebben elke stap van dichtbij meegemaakt, vanaf mijn kamer op de Beethovenstraat tot hier in de Lutherse Kerk. Bedankt voor wie jullie zijn, en hoe je me altijd hebt geholpen, ieder op jullie eigen manier.

## HETZELFDE, MAAR DAN ANDERS

En nu jij, lieve Jeannette, even de spotlights op jou! Mag ik je ontzettend bedanken voor al je inspanningen achter de schermen. Het was heel druk, maar je weet het: na vandaag wordt het rustiger! Bedankt ook dat je de titel voor deze rede bedacht. Jij bent, geloof ik, toch wat korter van stof dan ik. Lieve Wessel en Doris. Dank voor jullie blijdschap, jullie vreugde en jullie plezier. Wie zou ik zijn zonder jullie drie?

Ik heb gezegd.



## Literatuurlijst

1. <http://www.science.uva.nl/ngh/home.cfm>
2. <http://www.pepscan.com/>
3. Grant, S.K., 'Therapeutic protein kinase inhibitors' in: *Cellular and Molecular Life Sciences* 2009, 66, p. 1163-1177
4. Ma, W.W., Adjei, A.A., 'Novel agents on the horizon for cancer therapy' in: *CA, A Cancer Journal for Clinicians* 2009, 59, p. 111-137
5. Bakhle, Y.S., 'COX-2 and cancer: a new approach to an old problem' in: *British Journal of Pharmacology* 2001, 134, p. 1137-1150
6. Gwyn, K., Sinicrope, F.A., 'Chemoprevention of colorectal cancer' in: *The American Journal of Gastroenterology* 2002, 97, p. 13-21
7. Goldman, J.M., Melo, J.V., 'Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia' in: *The New England Journal of Medicine* 2001, 344, p. 1084-1086
8. Ren, R., 'Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia' in: *Nature Reviews Cancer* 2005, 5, p. 172-183
9. Erler, J.T.; Bennewith, K.L., Cox, T.R., Lang, G., Bird, D., Koong, A., Le, Q.-T., Giaccia, A.J., 'Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche', in: *Cancer Cell* 2009, 15, p. 35-44
10. Carter, P.J., 'Potent antibody therapeutics by design' in: *Nature Reviews Immunology* 2006, 6, p. 343-357
11. Hale, G., 'Therapeutic antibodies – delivering the promise?' in: *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006, 58, p. 633-639
12. Adams, G.P., Weiner, L.M., 'Monoclonal antibody therapy of cancer' in: *Nature Biotechnology* 2005, 23, p. 1147-1157
13. [http://en.wikipedia.org/wiki/Paul\\_Ehrlich](http://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich)
14. Witkop, B., 'Paul Ehrlich and his magic bullets – revisited' in: *Proceedings of the American Philosophical Society* 1999, 143, p. 540-557
15. Coiffier, B., 'Rituximab therapy in malignant lymphoma' in: *Oncogene* 2007, 26, 3603-3613
16. Teeling, J.L., Mackus, W.J.M., Wiegman, L., Van den Brakel, J.H.N., Beers, S.A., French, R.R., Van Meerden, T., Ebeling, S., Vink, T., Slootstra, J.W., Parren, P., Glennie, M.J., Van de Winkel, J.G.J., 'The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20' in: *Journal of Immunology* 2006, 177, p. 362-371
17. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R., Kabbinavar, F., 'Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovor-

- in for metastatic colorectal cancer' in: *The New England Journal of Medicine* 2004, 350, p. 2335-2342
18. Ranieri, G., Patruno, R., Ruggieri, E., Montemurro, S., Valerio, P., Ribatti, D., 'Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a target of bevacizumab in cancer: from the biology to the clinic' in: *Current Medicinal Chemistry* 2006, 13, p. 1845-1857
  19. Ferrara, N., Gerber, H.P., LeCouter, J., 'The biology of VEGF and its receptors' in: *Nature Medicine* 2003, 9, p. 669-676
  20. Collen, D., Carmeliet, P., uit de rede uitgesproken ter gelegenheid van de uitreiking van de Gezondheidsprijs 2005 van het Fonds Interbrew-Baillet Latour
  21. Folkman, J., 'Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?' in: *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6, p. 273-286
  22. Bergers, G., Benjamin, L.E., 'Tumorigenesis and the angiogenic switch' in: *Nature Reviews of Cancer* 2003, 3, p. 401-410
  23. Folkman, J., 'Tumor angiogenesis: therapeutic implications' in: *The New England Journal of Medicine* 1971, 285, p. 1182-1186
  24. Weiner, L., Carter, P., 'Tunable antibodies' in: *Nature Biotechnology* 2005, 23, p. 556-557
  25. Kamstock, D., Elmslie, R., Thamm, D., Dow, S., 'Evaluation of a xenogeneic VEGF vaccine in dogs with soft tissue sarcoma' in: *Cancer Immunology and Immunotherapy* 2007, 56, p. 1299-1309
  26. Ongepubliceerde data
  27. <http://www.rivm.nl/rvp/geschiedenis>
  28. [http://nl.wikipedia.org/wiki/Geert\\_Reinders\\_\(1737-1815\)](http://nl.wikipedia.org/wiki/Geert_Reinders_(1737-1815))
  29. Broeck, Walter van den, *Het geneesmiddel. Werking en ontwikkeling van medicijnen*' deel 82 van de Wetenschappelijke Bibliotheek van Natuur & Wetenschap, Veen Magazines, Diemen 2005
  30. [http://en.wikipedia.org/wiki/Louis\\_Pasteur](http://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur)
  31. <http://www.kennislink.nl/publicaties/poliovirus-de-wereld-uit>
  32. Barteling, S.J., 'Development and performance of inactivated vaccines against foot and mouth disease' in: *Scientific and Technical Review of the International Office for Epizooties* 2002, 21, p. 577-588
  33. Dimarchi, R., Brooke, G., Gale, C., Cracknell, V., Mowat, N., 'Protection against foot and mouth disease by a synthetic peptide' in: *Science* 1986, 232, p. 639-641
  34. Bittle, J.L., Houghton, R.A., Alexander, H., Shinnick, T.M., Sutcliffe, J.G., Lerner, R.A., Rowlands, D.J., Brown, F., 'Protection against foot and mouth disease by immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence' in: *Nature* 1982, 298, p. 30-33
  35. Langeveld, J.P.M., Casal, J.I., Osterhaus, A., Cortes, E., Deswart, R., Vela, C., Dalsgaard, K., Puijk, W.C., Schaaper, W.M.M., Meloen, R.H., 'First peptide vaccine pro-

- viding protection against viral infection in the target animal – Studies of canine parvovirus in dogs’ in: *Journal of Virology* 1994, 68, p. 4506-4513
36. Langeveld, J.P.M., Casal, J.I., Cortes, E., Van de Wetering, G., Boshuizen, R.S., Schaaper, W.M.M., Dalsgaard, K., Meloen, R.H., ‘Effective induction of neutralizing antibodies with the amino-terminus of VP2 of canine parvovirus as a synthetic peptide’ in: *Vaccine* 1994, 12, p. 1473-1480
  37. <http://www.cytos.com/?id=161>
  38. Naz, R.K., Gupta, S.K., Gupta, J.C., Vyas, H.K., Talwar, G.P., ‘Recent advances in contraceptive vaccine development: a mini-review’ in: *Human Reproduction* 2005, 20, p. 3271-3283
  39. Meloen, R.H., Turkstra, J.A., Lankhof, H., Puijk, W.C., Schaaper, W.M.M., Dijkstra, G., Wensing, C.J.G., Oonk, H.B., ‘Efficient immunocastration of male piglets by immunoneutralization of GnRH using a new GnRH-like peptide’ in *Vaccine* 1994, 12, p. 741-746
  40. Geysen, H.M., Meloen, R.H., Barteling, S.J., ‘Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid’ in: *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 1984, 81, p. 3998-4002
  41. [http://en.wikipedia.org/wiki/Combinatorial\\_chemistry](http://en.wikipedia.org/wiki/Combinatorial_chemistry)
  42. Langedijk, J.P.M., *Structure and function of antigenic sites of HIV-1*. Academisch proefschrift, Febodruk, Enschede, 1993
  43. Timmerman, P., Beld, J., Puijk, W.C., Meloen, R.H., ‘Rapid and quantitative cyclization of multiple peptide loops onto synthetic scaffolds for structural mimicry of protein surfaces’ in: *ChemBioChem* 2005, 6, p. 821-824
  44. Timmerman, P., Puijk, W.C., Slootstra, J.W., Van Dijken, P., Meloen, R.H., ‘Functional reconstruction of structurally complex epitopes using CLIPS<sup>TM</sup> technology’ in: *Open Vaccine Journal* 2009, in druk
  45. Timmerman, P., Puijk, W.C., Meloen, R.H., ‘Functional reconstruction and synthetic mimicry of a conformational epitope using CLIPS<sup>TM</sup> technology’ in: *Journal of Molecular Recognition* 2007, 20, p. 283-299
  46. <http://www.talosproject.nl>
  47. Heinis, C., mondelinge communicatie
  48. Walker, B.D.; Burton, D.R., ‘Towards an AIDS vaccine’ in: *Science* 2008, 320, p. 760-764
  49. *de Volkskrant*, Kennis-bijlage, zaterdag 25 april 2009