

is. Het gros van de nu bekende natuurstoffen komt uit planten. Wie weet wat bacteriën en schimmels nog kunnen bijdragen? Het interessante van bacteriën is dat zij in gemeenschappen leven. Om te kunnen samenleven, moeten ze elkaar in balans houden, dat gebeurt chemisch, door de uitscheiding van stoffen. Volgens mij begrijpen we daar nog slechts een fractie van.”

Is het beeld van een medicijn dat aangrijpt op een enkele receptor niet te simplistisch?

“Ja, het gaat om het systeem. Vergelijk het met een computernetwerk. Als het goed is kan een server crashen zonder dat de gebruiker het merkt. Het systeem is redundant, net zoals in de cel. Als je het gedrag van het systeem echt wilt veranderen, zul je op verschillende punten moeten ingrijpen. Anders nemen andere metabole routes het werk gewoon over. Ik durf te wedden dat de meerderheid van huidige medicijnen op meerdere plaatsen aangrijpt en dus niet een enkele receptor blokkeert. Als dit zo is, moeten we op een heel andere manier medicijnen ontwerpen. Met alle bijwerkingen zou niemand vandaag de dag nog aspirine hebben ontwikkeld. Toch werkt het voor een reeks van aandoeningen heel goed.”

Dan zal er een verschuiving optreden van receptorniveau naar cellen of organismen in de screening?

“Zeker. Dat is precies wat de farmaceutische bedrijven deden tot de jaren vijftig of zestig, omdat de moleculaire middelen ontbraken. Na afgedaald te zijn tot het moleculaire niveau blijkt toch dat de biologische essentie een niveau hoger zit, in het netwerk van chemische reacties en de regulatie daarvan. Het is wat de agrochemische industrie altijd al heeft gedaan: zij gebruikt hele organismen, planten en insecten, als test. De farmaceutische industrie schuift wat meer die kant op.”

In hoeverre zal de biotechnologie de organische chemie gaan verdringen?

“Allebei zijn waardevol. In de praktijk kun je zeggen dat voor de komende decennia het gros van de medicijnen zal bestaan uit kleine moleculen geproduceerd door organisch chemici. Daarnaast zijn *biologicals* natuurlijk een succesverhaal en moet je alles doen om de patiënt te genezen. Novartis heeft een antilichaam ontwikkeld dat enkele weken in de bloedbaan van astmapatiënten circuleert en waardoor de allergische reacties minder optreden. Als het maar werkt.”

Wat is eigenlijk het grote voordeel van kleine moleculen?

“Ze zijn makkelijker te maken, eenvoudiger in te nemen, maar er is ook een fundamentele reden. Elk eiwit is onderdeel van een eiwitcomplex, met suikers eraan vast, vaak gesitueerd op een membraan. De natuur heeft altijd gebruikgemaakt van kleine moleculen om de activiteit van eiwitten te moduleren. Daarom zijn het natuurlijke inhibitors. Er is dus al een *proof-of-concept* in de natuur. Dat is de wetenschappelijke reden om chemie te bedrijven.”

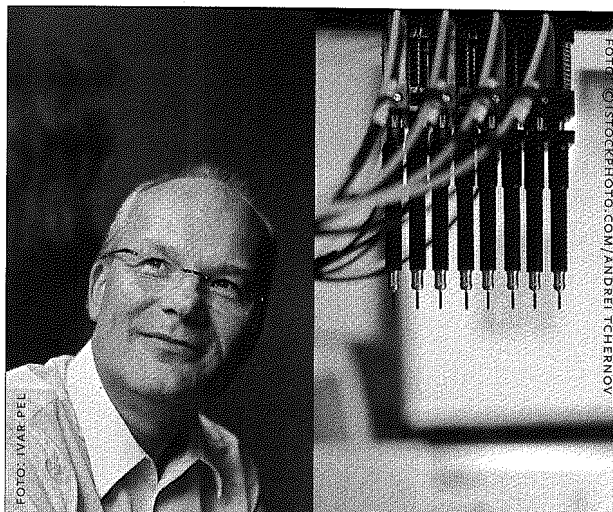
Maar heeft de organische chemie inmiddels niet de grens bereikt van wat mogelijk is?

“Nee, zeker niet. Bepaalde kleine moleculen konden we tien jaar geleden echt niet maken op kilogram-schaal. Inmiddels kunnen farmaceutische bedrijven een 30-stapssynthese commercieel uitwerken als de noodzaak er is. Ik ben afgestudeerd in 1985 op suikerchemie. Als je me toen gezegd had dat Organon Arixtra bestaande uit vijf aan elkaar gekoppelde suikers op de markt zou brengen, had ik je voor gek verklaard en gezegd dat dat onmogelijk was. Dat is echt een doorbraak geweest. Je kunt je overigens afvragen of Orga-

non dat nu nog zou doen. Een ander voorbeeld is discodermolide afkomstig uit sponzen met een antikankerwerking. Een bijzonder ingewikkeld polyketide. Het is chemici van Novartis gelukt hier 50 gram van te maken in een 39-stapssynthese. In de klinische tests bleken er problemen te zijn, maar de organische chemie was niet de beperkende factor.”

In hoeverre is George Whitesides, 's werelds meest geciteerde chemicus, een inspiratie geweest?

“Hij heeft mij laten zien dat wetenschap breed is en dat het mogelijk is om de volle breedte te overzien en intellectueel te bevatten. Toen ik als postdoc bij hem in Harvard werkte, was mijn kamergenoot konijnen aan het slachten voor een immunologisch onderzoek, een andere collega wilde een vaste stof maken die niet broos was, weer een ander was een oppervlak aan het modificeren. Ikzelf was met een enzym C-C-verbindingen aan het maken. Whitesides liet zien dat het mogelijk was om zo breed te werken. Dat heeft mij tot op de dag van vandaag geïnspireerd. Bewust probeer ik vertakkingen in het onderzoek aan te brengen naar gebieden waar ik weinig of niks van weet, als bio- of cheminformatica. Nieuwe concepten begrijpen, op waarde schatten en mee terugnemen naar de wereld van de organische chemie is een van de dingen waar ik trots op ben.”



‘Met blind zoeken is de trefkans erg klein’

Advertentie

Bcareer
beta-carrière begeleiders

Reïntegratie www.betacareer.nl

exact iets voor u Kanaaldijk 18 3542 AP Utrecht Tel: 030-2414730 E-mail: info@betacareer.nl