



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Fysica en Filatelie

Vlijmen, H.W.T. van

Citation

Vlijmen, H. W. T. van. (2009). *Fysica en Filatelie*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19660>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19660>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. H.W.T. van Vlijmen

Fysica en Filatelie



Universiteit Leiden

Fysica en Filatelie

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H.W.T. van Vlijmen

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van

Computational Drug Discovery

aan de Universiteit Leiden

op maandag 18 mei 2009



Universiteit Leiden

Meneer de Rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

“Alle wetenschap is fysica of postzegels verzamelen”. Een citaat van de Nieuw-Zeelandse natuurkundige Ernest Rutherford, die 101 jaar geleden de Nobelprijs voor scheikunde ontving. Wat bedoelde hij daarmee? Waarschijnlijk zag hij vele biologen, medici, geologen en scheikundigen uit zijn tijd feiten verzamelen en organiseren om zo een encyclopedisch overzicht van hun vakgebied te creëren. Aangezien hij zelf een natuurkundige was met mechanistische ideeën over atomaire processen lijdt het weinig twijfel dat hij zijn meer filatelistisch ingestelde collega's niet als volwaardige wetenschappers zag.

Nu ben ik zelf vroeger ook een fervente postzegelverzamelaar geweest, en wil ik hier Rutherford's uitspraak in de context plaatsen van mijn vakgebied.

De dualiteit fysica - postzegels verzamelen is beter bekend als rationalisme versus empirisme. Simpel gesteld is rationalisme een filosofie die ervan uitgaat dat alle kennis afgeleid kan worden van een aantal basisprincipes, zoals bv. natuurkundige wetten. Empirisme daarentegen bepaalt dat kennis alleen kan ontstaan door ervaring, het verzamelen van observaties. René Descartes was een van de belangrijkste rationalisten in de 17^e eeuw, en eveneens een van Leiden's beroemdste studenten. Later in zijn leven woonde hij hier een paar huizen verder op het Rapenburg 21. Voor velen van u is bekend dat wetenschap meestal niet een van de twee filosofieën aanhangt, maar juist een combinatie van de twee is. Zo zijn experimenten, observaties dus, vereist om een hypothese te bewijzen, of deze in ieder geval niet te verwerpen. Andersom kunnen veel observaties leiden tot een hypothese waarop rationeel kan worden doorgebouwd om verdere inzichten te verkrijgen.

Hoogleraar in Computational Drug Discovery, oftewel Het Ontdekken van Geneesmiddelen met de Computer. Vaak wordt het ook “computerchemie” of “molecular modelling” genoemd. Zoals voor de meeste onderzoeksrichtingen in de exacte weten-

schap hoort hier een uitgebreide uitleg bij, die in een gesprek meestal na een minuut of vijf leidt tot glazige ogen, afwezige blikken, en veel zin in dat volgende biertje.

Hier heb ik nu de mogelijkheid om er eens rustig voor te gaan staan en de tijd te nemen om voor een letterlijk en figuurlijk geboeid publiek mijn verhaal te doen.

Computational Drug Discovery. Een gangbare definitie is het voorspellen van de biologische activiteit van moleculen met rekenmethoden. Waarom zou je dit willen doen? Uiteindelijk worden er in de ontwikkeling van een geneesmiddel meestal duizenden verschillende moleculen, ook wel stoffes genoemd, gesynthetiseerd, en hoe beter we vóór de synthese al kunnen voorspellen wat de activiteit gaat worden, hoe korter de ontwikkelingstijd en ook hoe beter de eigenschappen van het geneesmiddel zullen zijn. Synthese kost nu eenmaal veel meer tijd dan een computerberekening. Meestal nochtans. Ik ga u proberen een duidelijk beeld te geven hoe ver we hiermee staan en wat de perspectieven voor de toekomst zijn. Ik ga dit doen door de drie woorden in “Computational Drug Discovery” afzonderlijk te bespreken en kan daarmee tegelijkertijd de lengte, breedte, en diepte van dit vakgebied goed illustreren.

1. Computational: “met de computer”, of: “door middel van berekeningen”. Ik ga hier geen uitgebreide geschiedenis van de computer herhalen, maar aangezien ontwikkelingen op dit gebied wel een enorme invloed hebben op wat mogelijk is binnen de computerchemie wil ik hier wat perspectief geven. Zo hadden in 1992 25 postdocs en promovendi, waaronder ikzelf, in de groep van Prof. Martin Karplus aan Harvard University, de beschikking over de befaamde minisupercomputer Convex C220. Deze was nog niet een honderdste zo krachtig als een paar pc's nu, en kostte meer dan een miljoen dollar. De echte geluksvogels konden destijds tijd aanvragen op de snelste supercomputer van toen, de Cray Y-MP, die al tot een kwart van een huidige pc kon presteren, maar wel zoveel hitte genereerde dat hij met vloeistof gekoeld moest worden en meer dan 1000

kilo woog, inclusief koelsysteem. De ontwikkelingen in de prijs en snelheid van computers in de afgelopen 20 jaar hebben voor een democratisering van computationeel onderzoek gezorgd, waardoor baanbrekend werk niet alleen is weggelegd voor academici met ruime financiële middelen en farmaceutische bedrijven. Deze grotere reken capaciteit heeft o.a. geleid tot betere weersvoorspellingen (ja echt, deze zijn aanwijsbaar beter dan bv. 20 jaar geleden¹), en binnen mijn vakgebied heeft het bepaalde toepassingen praktisch uitvoerbaar gemaakt die vroeger niet mogelijk waren. Een goed voorbeeld is het folding at home project, waarin de grootste berekeningen ooit worden uitgevoerd om het gedrag van eiwitmoleculen te berekenen.² Dit wordt niet op één computer gedaan, maar verdeeld over honderdduizenden ongebruikte pc's en Playstations bij mensen thuis over de hele wereld.

4

Een grote capaciteit betekent trouwens niet automatisch ook meer en beter onderzoek. Het moeten werken met beperkte mogelijkheden maakt het vinden van creatieve oplossingen een noodzaak. Zo wilde ik tijdens mijn promotieonderzoek een zogenaamde normal mode berekening naar de bewegingen van een virusdeeltje doen. Een virusdeeltje is klein, maar kolossaal voor berekeningen op atomaire schaal. In dit geval ongeveer 200 keer te groot. We vonden een creatieve oplossing in de groepentheorie, die de berekening wel mogelijk maakte en ons daarnaast een veel beter inzicht gaf in de bewegingen van het virus.³ Een overdaad aan middelen leidt gemakkelijk tot een automatische reactie om alle problemen met brute kracht op te lossen, zonder zelfs te zoeken naar een creatieve aanpak, terwijl echte wetenschap juist draait op dit soort innovatieve ideeën.

Sinds de jaren 20 wordt er al aan moleculen gerekend en in de jaren 50 begonnen computers hierbij een belangrijke rol te spelen. De Amerikaanse wetenschapper Corwin Hansch wordt door velen (niet geheel terecht^{4,5}) gezien als de eerste die systematisch de biologische activiteit van chemische stoffen correleerde aan fysicochemische eigenschappen, en zo voorspellende modellen kon maken.⁶ De eerste QSAR, ofwel kwantitatieve

structuur-activiteits relaties, was geboren. Het recept: meet of bereken een aantal simpele eigenschappen van stoffes, zoals oplosbaarheid, zuurgraad, aanwezigheid van bepaalde chemische groepen, EN meet de biologische activiteiten. Bouw hierna een statistisch model zodat je die biologische activiteit kunt voorspellen met alleen die gemakkelijk te bepalen eigenschappen. Deze empirische aanpak heeft een zeker postzegelverzamelaar-gehalte: vergaar zoveel mogelijk moleculen waar je de activiteit van kent, en extraheer daaruit een model dat nuttig is om voorspellingen te doen, maar dat je vaak geen inzichten geeft in het hoe en waarom van die activiteit. Een soort zwarte doos dus. Het aantal datapunten, verschillende stoffes dus, waarvan de biologische activiteit wordt bepaald ligt nu routinematig tussen de 100.000 en de miljoen binnen de farmaceutische industrie. Het ontdekken van voorspellende modellen in deze grote data sets wordt vaak datamining genoemd, letterlijk vertaald data uitgraven. Een metafoer die goed aangeeft wat gedaan wordt: het zoeken naar interessante data en relaties tussen data in een grote berg van resultaten. Door de jaren heen zijn de statistische technieken enorm uitgebreid, en buiten de nog steeds regelmatig gebruikte lineaire regressie, die Hansch ook gebruikte, worden nu technieken gebruikt als support vector machines, principale componentenanalyse, neurale netwerken, evolutionaire programmering, en zwerm intelligentie. Deze laatste drie vinden hun oorsprong in het functioneren van biologische systemen zoals zenuwcellen en mierenkolonies, en worden o.a. hier in Leiden bij de natural computing group van Prof. Thomas Bäck verder ontwikkeld. Door meer relevante fysicochemische eigenschappen van de moleculen te gebruiken is het zwarte doos-gehalte intussen al wat gedaald en zijn de voorspellingen door de jaren heen verbeterd. Denk bv. aan het gebruik van eigenschappen die gebaseerd zijn op de 3-dimensionale vorm van moleculen in plaats van een 1-dimensionaal moleculair gewicht.

De QSAR methode is gebaseerd op de aanname dat moleculen die fysicochemisch op elkaar lijken ook in biologische activiteit op elkaar lijken. Dit klinkt aannemelijk, en is ook vaak het ge-

val. Een direct gevolg hiervan is dat we iets kunnen voorspellen met ons model zolang we niet te ver afwijken van onze voorbeelden, ook wel training set genoemd. Met andere woorden, we kunnen interpoleren maar niet extrapoleren. Zelfs interpolatie lukt niet altijd: een bekend verschijnsel zijn zogenaamde “activity cliffs”, activiteitskliffen. Hierbij veroorzaken kleine veranderingen in het molecuul grote onverwachte veranderingen in activiteit.

Ik kan dit mooi illustreren met een voorbeeld uit mijn postzegeldagen. De zegels in figuur 1a tonen ons het profiel van koningin Juliana en ze waren de standaard postzegels van 1953 tot 1967. We kunnen de zegels onderscheiden op nominale waarde en op kleur, en daaruit kunnen we proberen de huidige waarde af te leiden.



Fig. 1a



Fig. 1b



Fig. 1c

nominale waarde	kleur	ongestempeld	gestempeld
10 ct	bruinrood	0,25	0,10
12 ct	groenblauw	0,25	0,10
15 ct	wijnrood	0,25	0,10
18 ct	blauwgroen	0,25	0,10
20 ct	violetgrijs	0,25	0,10
24 ct	resedagroen	0,35	0,20
25 ct	blauw	0,35	0,10
30 ct	oranje	0,45	0,10
35 ct	bronsbruin	0,80	0,10
37 ct	turks groen	0,60	0,20
40 ct	grijsblauw	0,45	0,10
45 ct	helderrood	0,45	0,10
50 ct	mosgroen	0,70	0,10
60 ct	bruingeel	0,90	0,10
62 ct	oudroze	3,90	3,45
70 ct	lichtblauw	0,90	0,10
75 ct	roodviolet	0,90	0,10
80 ct	paars	0,90	0,20
85 ct	lichtgroen	1,40	0,20
95 ct	bruin	1,80	0,35

Tabel 1

Tabel 1 laat die waarden zien voor de hele serie, en figuren 2a en b laten de huidige waarden zien als functie van nominale waarde en gesorteerde kleur. We kunnen 3 conclusies trekken uit de waarden in de tabel en figuren. Ten eerste: er is een lichte correlatie te zien tussen nominale waarde en huidige waarde.

Ten tweede: er is geen zichtbare correlatie met kleur. Ten derde: investeren in deze postzegels was niet erg winstgevend.

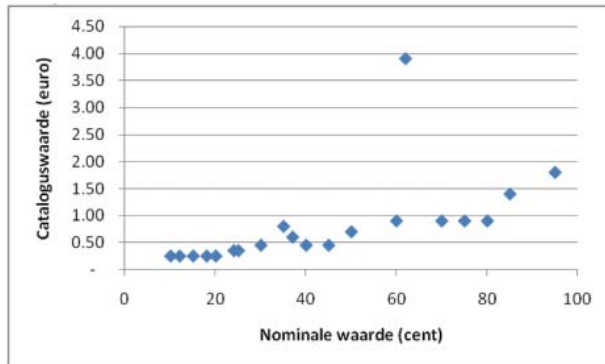


Fig. 2a

6

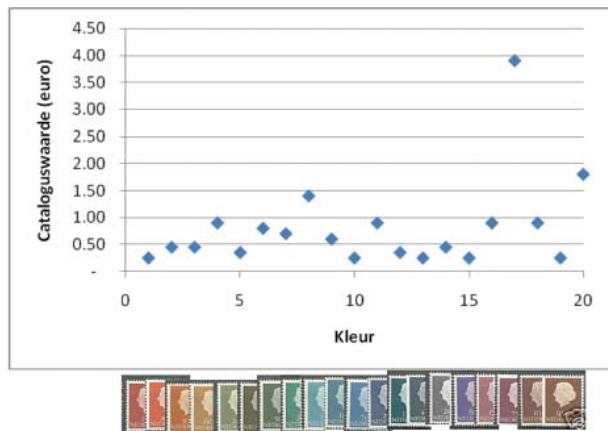


Fig. 2b

Gebaseerd op de lichte correlatie met nominale waarde kunnen we door interpolatie een redelijk vertrouwen hebben in voorspellingen van de waarde van de zegel in figuur 1b. De nominale waarde en de afbeelding van de Martinus Nijhoff zegel in figuur 1c valt duidelijk buiten de voorbeelden en vereist extra-

polatie, waardoor voorspellingen van het model onbetrouwbaar zijn. Als voorbeeld van een activiteitsklif, het niet werken van interpolatie, kunnen we de 62 cent Juliana zegel gebruiken: de uitzonderlijk hoge waarde is onvoorspelbaar gebaseerd op nominale waarde en kleur.

Hoe kunnen we mogelijk wel extrapoleren en activiteitskliffen voorspellen? De enige manier is het bekijken van het onderliggende mechanisme dat de waarde van de zegels bepaalt. Een belangrijke factor is natuurlijk het aanbod. De 62 cent zegel werd gebruikt voor expressebrieven en was niet meer nodig nadat de tarieven werden verhoogd. De helft van de oplage werd vernietigd en dit resulteerde in een laag aanbod en dus een hoge prijs onder verzamelaars.

Terugkerend naar de activiteitskliffen bij biologische activiteit kunnen we twee uitspraken doen. Ten eerste is het naast het ontwikkelen van een goed model minstens even belangrijk om te kunnen zeggen waar je dat model kunt gebruiken. Interpolatie wel, en extrapolatie meestal niet. Ten tweede is het wenselijk om de fundamentele oorzaak van activiteit te begrijpen, omdat we dan mogelijk wel kunnen extrapoleren en ook de uitschieters kunnen voorspellen. Dit brengt ons op een compleet andere, meer rationalistische manier om de activiteit van moleculen te voorspellen, namelijk die gebaseerd op basisprincipes uit de natuurkunde en scheikunde.

De activiteit van een geneesmiddelmolecuul wordt bepaald door vele processen, waaronder opname in de darm, afbraak door enzymen, enz., maar in de meeste gevallen wordt de biochemische activiteit uiteindelijk bepaald door de sterkte van de interactie tussen het molecuul en het doel in het lichaam, wat meestal een receptor of een enzym is. Deze receptoren zijn ook moleculen, eiwitmoleculen, vele malen groter dan het geneesmiddelmolecuul, en bevatten een bindingsplaats waar de interactie plaatsvindt. De afgelopen 25 jaar hebben een ware explosie gekend van eiwitkristallografie, waarbij de 3d structuren van deze receptoren en enzymen, inclusief de bindingsplaatsen

natuurlijk, met behulp van röntgenstraling worden bepaald. Ter illustratie: toen ik aan mijn studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen hier in Leiden begon in 1984 waren er 175 3d structuren bekend; sindsdien is dat aantal opgelopen tot meer dan 56.000.⁷ Sinds het begin van de vorige eeuw is ook bekend wat de krachten zijn die spelen tussen moleculen. De kennis van de 3d structuren en de beschikbaarheid van, relatief gezien, krachtige computers, maakten het mogelijk voor pioniers als Martin Karplus en Peter Kollman in de VS en Herman Berendsen in Groningen om in de jaren 70 de eerste computersimulaties te doen met eiwitstructuren. De extensie naar geneesmiddelmoleculen was voor de hand liggend: je laat een molecuul hypothetisch binden aan een receptor in de computer en berekent de bijbehorende bindingsenergie, wat een maat is voor de activiteit van het molecuul. Je bent niet afhankelijk van een zwarte doos model gebaseerd op de resultaten van andere moleculen, aangezien de berekening droogweg de interactie tussen ligand en receptor berekent. Droog inderdaad. Biologische processen zijn echter meestal nat, en de watermoleculen die zich overal in je lichaam bevinden hebben een enorm groot effect op de interactie tussen geneesmiddel en receptor.

Mijn eerste werk op het gebied van Computational Drug Discovery was met Prof. Ad IJzerman in 1987, waarin we de binding van het geneesmiddel propranolol aan de beta adrenerge receptor probeerden te modelleren.⁸ We genereerden mooie resultaten, maar zonder een goed watermodel. Dat is nu compleet veranderd en water wordt routinematig meegenomen in de berekeningen, ofwel als een complexe formule die de interactiekracht moduleert, ofwel als duizenden kleine watermoleculen die naast het ligand en de receptor ook meedoen in de berekening.

Water speelt ook een belangrijke rol bij de tweede complicatie: entropie. Ik ben niet helemaal eerlijk geweest: de bindingsenergie van een molecuul aan een receptor kan niet direct vertaald worden in activiteit. Het is de vrije-energiewinst waar het om gaat. Die bestaat gedeeltelijk uit de bindingsenergie, maar ook

uit de statistische kans dat beide partners de conformatie, oftewel de vorm, zullen aannemen die voor de binding van belang is. Als de binding een zeer nauw bepaalde conformatie vereist, met andere woorden een lage entropie, dan heeft dit een ongunstig effect op de vrije energie. Als de binding daarentegen variaties in conformaties toelaat, een hogere entropie dus, dan kan een mindere bindingsenergie toch resulteren in een hogere vrije-energiewinst en dus een hogere activiteit. Om dit op een juiste manier te berekenen moeten we dus rekening houden met de bewegingen van de moleculen, inclusief de watermoleculen. Dit gebeurt met technieken als moleculaire dynamica en zoals u al voelt aankomen zijn dit berekeningen die met gemak iedere computer voltiids bezig kunnen houden. Het simuleren van een receptor-ligand complex voor een periode van 1 μ s, 1 miljoenste seconde, is soms nodig om bepaalde processen te begrijpen, maar dit kan maanden computertijd in beslag nemen. Nog niet zo lang geleden waren deze berekeningen niet mogelijk in de praktijk, aangezien geen enkele promovendus bereid was 10 jaar te wachten voordat de resultaten uit de computer rolden. Het eerder genoemde Folding at home project voert dit soort berekeningen aan de lopende band uit.

Deze tweede op basisprincipes gebaseerde aanpak heeft, met de nodige simplificaties, al tot veel goede resultaten geleid en wordt routinematig gebruikt in academisch en industrieel farmaceutisch onderzoek. Door middel van zogenaamde docking berekeningen worden honderdduizenden liganden virtueel getest op activiteit in de computer, waardoor de synthese van de echte liganden beperkt kan worden tot een veel kleinere lijst van goede kanshebbers.

2. Drug: geneesmiddel. In het Engels wordt het pas door de context of door de gezichtsuitdrukking van de spreker duidelijk of het hier gaat om een geneesmiddel of een verdovend middel. In het Nederlands is het verschil duidelijk. Alhoewel ik helaas moet meedelen dat slechts een klein gedeelte van ge-

neemsmiddelen ook werkelijk geneest. De meeste behandelen de patiënt zodat deze beter en langer met zijn of haar aandoening kan leven.

Zelfs binnen een farmaceutisch bedrijf lopen de meningen uiteen over wat een geneesmiddel is. De bioloog die de receptor heeft gevonden waarop het geneesmiddel werkt denkt dat zij de belangrijkste stap heeft gezet. De molecular modeller die de chemische structuur misschien bedacht heeft ziet het geneesmiddel als een beeld op zijn scherm. De scheikundige die het met veel moeite gesynthetiseerd heeft vindt dat het geneesmiddel voor het eerst bestond toen hij het witte poeder in zijn glazen kolf zag. De laborant die de eerste uitslag van het experiment afleest waarin het molecuul actief is ZIET voor het eerst de belofte voor een geneesmiddel. De formulatie-expert bepaalt als eerste wat er allemaal in de pil zal gaan en dat is niet alleen de actieve stof. De teamleider van het registratieteam ziet het geneesmiddel als een 100.000 pagina beschrijving van alle experimenten. Voor de salesmanager is het geneesmiddel een snelle naam en een product dat beter is dan de concurrentie. En ten slotte, voor de patiënt is het die driehoekige witte pil voor de bloeddruk die voor het eten ingenomen moet worden.

Iedereen heeft uiteindelijk een beetje gelijk, en ik vind het belangrijk om dit te vermelden omdat ik nu 13 jaar in de farmaceutische industrie werk, en in die tijd veel academici tegen ben gekomen die denken dat met het idee van een molecuul of met een paar milligram van een actief stofje het creatieve werk erop zit en dat de rest vanzelf volgt. Niet dus.

Geneesmiddelen zijn voornamelijk “small molecules”, “kleine moleculen”, chemisch gesynthetiseerd en daarna met wat toevoegingen in een pil geperst. Dit is ook het type geneesmiddel waar ik tot dusver over gesproken heb. Toch is er een belangrijke categorie geneesmiddelen die sinds de jaren 80 enorm in opkomst is: protein therapeutics, eiwitgeneesmiddelen. Hierbij wordt het geneesmiddel niet chemisch gesynthetiseerd maar met behulp van genetisch gemanipuleerde cellen geproduceerd

in bioreactors. Het resultaat is ook vaak een wit poeder, maar het molecuul is van een compleet andere categorie. Het is een eiwit, gemiddeld meer dan 100 keer groter dan een small molecule, en vaak een exacte of licht veranderde kopie van een lichaamseigen eiwit, of een antilichaam dat kan binden aan een lichaamseigen receptor. Een paar bekende voorbeelden zijn epo en insuline, maar er zijn op dit moment al meer dan 130 eiwitten op de markt als geneesmiddel.⁹ Tijdens mijn onderzoek bij het bedrijf Biogen Idec in Boston hebben we veel gerekend aan eiwitten om samen met moleculair biologen een beter geneesmiddel te ontwikkelen voor bepaalde autoimmuunziekten. Door gebruik te maken van de 3d kristalstructuur van een antilichaam hebben we met succes voorspeld welke mutaties de activiteit van dat antilichaam zouden verhogen. Een efficiënte experimentele techniek voor eiwitoptimalisatie is faag-display. Hierbij wordt een gigantisch aantal, vaak meer dan een miljard, verschillende mutanten van het eiwit geproduceerd door een virus, waarna na een paar selectieronden de meest actieve eiwitten overblijven. Nu is gigantisch een relatief woord in dit geval. Vaak wordt niet eens een miljardste deel van alle mogelijk interessante eiwitvarianten op deze manier getest. Onze berekeningen zorgden ervoor dat we ons konden richten op de miljard meest interessante varianten, waardoor onze slaagkansen enorm verhoogd werden. In dit geval hielpen we de evolutie een handje: door het virus te “informer” in welke richting niet te evolueren, werd er sneller een goede oplossing gevonden. Naast de activiteit is er bij eiwitgeneesmiddelen nog een belangrijk aspect: antigeniciteit. Als de patiënt een antilichaam krijgt toegediend, meestal per injectie, dan is dit vaak geen volledig lichaamseigen eiwit en kan het immuunsysteem reageren en het geneesmiddel neutraliseren. Ook hier hebben we met voorspellende empirische modellen, maar ook met rationalistische modellen gebaseerd op 3d structuren van zogenaamde MHC2 complexen, specifieke veranderingen aan het eiwit kunnen voorstellen waardoor de kans op een immuunreactie afgenomen is.

U hebt vast al eens gehoord van gepersonaliseerde behande-

ling of “personalized medicine”. Dit gaat de definitie van wat een geneesmiddel is sterk veranderen voor patiënten maar ook voor farmaceutische bedrijven. Het principe is eenvoudig: de meeste geneesmiddelen werken niet even goed bij iedereen. Er zijn veel oorzaken hiervoor, zoals verschillen in de details van de ziekte of genetische verschillen. Door te bepalen voor welke patiëntengroep een bepaald geneesmiddel goed werkt kan de kans op een succesvolle therapie enorm verhoogd worden. Het betekent wel dat zo’n geneesmiddel vergezeld moet worden van een diagnostische test om te bepalen of de patiënt er baat bij zal hebben. Theranostiek is de term die hiervoor gebruikt wordt, de combinatie van therapie met diagnostiek. Deze testen kunnen relatief simpele laboratoriumtesten zijn, zoals bv. bij het geneesmiddel Herceptin tegen borstkanker, dat bij ongeveer 25% van de patiënten aangewezen is, afhankelijk van de aanwezigheid van een defecte HER2 receptor. Een complexere situatie bestaat bij anti-HIV geneesmiddelen, waar ik bij mijn huidige werkgever Tibotec-Virco in België direct betrokken ben bij de ontwikkeling van voorspellende modellen voor patiënten en artsen. Het virus kan snel resistentie tegen een of meerdere geneesmiddelen opbouwen door zijn eigen genetische informatie te muteren. Het theranostisch systeem dat is opgebouwd is empirisch, en is gebaseerd op experimenten met tienduizenden verschillende virussen uit verschillende patiënten, en met deze informatie hebben we zeer goede voorspellingen gemaakt. Er is een enorme verscheidenheid aan HIV mutaties in patiënten, en ons theranostisch model zorgt ervoor dat de beste combinatie van geneesmiddelen voorspeld kan worden. Dit kan het verschil zijn tussen het onder controle houden van de infectie in de patiënt of een verslechtering van de situatie naar AIDS.

Zonder twijfel zullen de Amerikaanse Food and Drug Agency (FDA) en de European Medicines Agency (EMA) in de toekomst voor vele ziektes een theranostische test vereisen die aangeeft of een bepaald geneesmiddel bij een bepaalde patiënt effectief gaat zijn. Aangezien het geneesmiddel dan niet alleen een pil is, maar een pil in combinatie met een theranostische

test, ligt hier een additionele belangrijke rol voor computationale drug discovery.

3. Discovery: ontdekken. Het ontdekken van geneesmiddelen bestaat al meer dan 10.000 jaar en is hoogstwaarschijnlijk begonnen met die andere betekenis van het Engelse woord. Met drugs dus. Uiteraard waren dit vaak ontdekkingen per toeval, die overigens al in de prehistorie leidden tot het systematisch verbouwen van gewassen als tabak, marijuana, wolfskers, en papavers. De voorloper van misschien wel het meest bekende geneesmiddel, aspirine, was al bekend in de tijd van de Oude Grieken. De stof bevindt zich in de schors van wilgen en werd in die tijd al gebruikt tegen pijn en koorts. Rond 1899 ontdekten men bij het Duitse bedrijf Bayer dat een kleine chemische verandering de stof minder irriterend maakte, en aspirine was geboren. Zoals u ziet in figuur 3 was in die tijd ook de grote pijnstillende heroïne, nog vrij verkrijgbaar om van die lastige hoest af te raken. Een interessant detail van het Verdrag van Versailles in 1919 was dat het bedrijf Bayer hierin de rechten verloor op de merknamen aspirine en heroïne.

9



Fig. 3

Tot eind jaren 70 werden de meeste geneesmiddelen ontdekt door moleculen te synthetiseren en te testen op weefsels, organen en/of proefdieren. Dit zogenaamde fenotypisch testen had het grote voordeel dat men meteen kon zien of het molecuul een effect had in een complex systeem. De kans dat er dan uiteindelijk ook een effect zou zijn in de mens was relatief hoog. Een goed voorbeeld van het succes van deze methode is Dr. Paul Janssen, die in de jaren 60, 70 en 80 met zijn bedrijf Janssen Pharmaceutica talloze geneesmiddelen op deze manier ontdekt heeft.

Met de opkomst van de moleculaire biologie in de jaren 80 werden fenotypische testen vaak vervangen door specifieke receptor- of enzymbindingsexperimenten, die gemakkelijker op grote schaal gedaan konden worden. Ook geven dit soort experimenten veel directere informatie over de interactie van het ligand met de receptor. Een tweede gevolg van de moleculaire biologie was dat we voor veel van de actieve liganden konden bepalen hoe ze precies bonden aan de receptor of het enzym met behulp van eiwitkristallografie. Dit was koren op de molen voor de molecular modellers van de rationalistische school, die nu op atomair niveau konden zien hoe een ligand werkte. Deze ontwikkeling leidde dan ook tot een enorme groei in het zogenaamde structure-based drug design, en veel van deze wetenschappers, mezelf inbegrepen, dachten dat binnen afzienbare tijd een geneesmiddel voor een groot gedeelte op de computer kon worden ontworpen. De farma-industrie ging hierin mee, en er werd stevig geïnvesteerd in eiwitkristallografie en modellering. De hoge verwachtingen werden maar gedeeltelijk ingelost, omdat het duidelijk werd dat zelfs iets relatief simpels als het binden van een ligand aan een receptor een enorm complex proces is wat niet gemakkelijk te voorspellen is. Dit leidde binnen de industrie voornamelijk bij medicinale chemisten terecht tot een argwanende houding ten opzichte van voorspellingen gemaakt door modellers. Ik heb menige glimlach mogen aanschouwen als een gedane voorspelling niet correct bleek te zijn. De geloofwaardigheid van het vakgebied was begin jaren 90 in een dieptepunt beland, en banen waren niet gemakkelijk

te vinden. We zaten midden in de zogenaamde “hype cyclus” die zich vaak voordoet bij nieuwe technologieën: na de beginperiode van de pioniers in de jaren 70 en de onrealistische opgeblazen verwachtingen in de jaren 80, zaten we in een dal van teleurstelling. Sindsdien is er een langzame klim geweest tot de situatie van vandaag, die gekenmerkt wordt door realistische verwachtingen aan de kant van de modellers en de scheikundigen.

Een recente ontwikkeling met een groot “hype gehalte” is fragment-based drug design, een methode waarbij kleine chemische fragmenten worden getest op het binden aan een receptor. Deze fragmenten zijn te klein om genoeg activiteit te hebben als geneesmiddel, maar door het rationeel verbinden van fragmenten, meestal met behulp van kristalstructuren, kunnen optimale moleculen worden samengesteld. Uiteraard spelen molecular modellers bij deze methode een belangrijke rol. Een argument dat vaak wordt aangehaald voor de belofte van deze methode is dat het aantal mogelijke verschillende moleculen van gemiddelde geneesmiddelgrootte enorm groot is, ingeschat op ongeveer 10^{60} , ruwweg een miljard keer zoveel als het aantal atomen op aarde.¹⁰ Hoe groot de collectie van stoffen ook is in een bedrijf, en hoeveel je er ook bijmaakt, de kans dat je dicht bij de best mogelijke stoffen uitkomt is uitermate klein. Het aantal mogelijke verschillende fragmenten is veel kleiner, 14 miljoen is gesuggereerd, en dit verhoogt de kansen op het vinden van de beste fragmenten enorm.¹¹ Wat betreft de positie in de hype cyclus denk ik dat we de onrealistische verwachtingen al voorbij zijn en dat vele industriële en academische projecten deze methode effectief toepassen, beseffende dat het geen revolutionaire ontwikkeling is, maar een additionele techniek in het geneesmiddelenonderzoek.

Zoals u misschien al opgemerkt heeft is door de jaren heen het ontdekken van geneesmiddelen veranderd van het meteen testen op mensen of proefdieren naar het optimaliseren van moleculen voor een specifieke receptor. Moleculen moesten zo selectief mogelijk zijn voor één bepaalde receptor die met

de ziekte geassocieerd was, zodat mogelijke bijwerkingen op andere receptoren geminimaliseerd werden. Ook dat concept begint nu in een aantal gebieden te veranderen. Een goed voorbeeld zijn geneesmiddelen tegen HIV en andere virussen zoals griep en Hepatitis C. Deze virussen kunnen hun genetische informatie, en daarmee hun enzymen en receptoren, en meer is een virus eigenlijk niet, zo snel veranderen dat ze op korte termijn resistent voor een geneesmiddel kunnen worden. We willen hier dus geen grote selectiviteit, maar een stofje dat actief blijft bij een groot aantal veranderingen, mutaties, die het virus kan aanbrengen. Een ander voorbeeld waarbij complete selectiviteit niet altijd gewenst is komt uit recent onderzoek naar effectieve therapieën voor kanker. We weten nu veel meer van de receptoren en enzymen die een rol spelen bij processen als tumorvorming. Om die complexe processen te kunnen beïnvloeden is het vaak nodig om niet één receptor te blokkeren, maar een netwerk van receptoren. De meest praktische oplossing is dan om een stofje te vinden dat aan meerdere receptoren kan binden. Geen totale maar partiële selectiviteit is dus het designprincipe in dit geval.

Computationale technieken als proteochemometrics, die hier in Leiden bij Dr. Andreas Bender worden ontwikkeld, gebruiken variaties in liganden EN in receptoren voor het maken van predictieve modellen, en zijn dus uitermate geschikt om gebruikt te worden in deze situaties.

Tot slot is het interessant om te zien dat vanwege de complexe onderliggende mechanismes van ziektes men nu weer terugkeert naar fenotypisch testen, maar nu niet met proefdieren en organen maar met geavanceerde celculturen die een realistische afspiegeling zijn van een ziek weefsel.

Dames en heren, met dit overzicht van de drie termen in Computational Drug Discovery hoop ik u een indruk te hebben kunnen geven van de dimensies van het onderzoeksgebied. Het hele scala van fysica tot postzegels verzamelen, van rationalisme tot empirisme, wordt gebruikt, en het is de

juiste combinatie van de verschillende methoden die leidt tot de grootste vooruitgang. Ik wil benadrukken dat ik hier slechts een paar facetten van geneesmiddelenonderzoek met de computer heb besproken. Ik heb me vooral beperkt tot onderzoek dat ons in staat stelt de activiteit van moleculen in een laboratoriumexperiment te verbeteren. Uiteindelijk is het de activiteit in een menselijk lichaam die telt, en op dat gebied is er de laatste 20 jaar op computationeel vlak ook veel gebeurd. Hier in Leiden hebben professoren Breimer en Danhof bij het Leiden-Amsterdam Center for Drug Research (het LACDR) baanbrekend werk verricht op farmacokinetisch en farmacodynamisch modelleren. In Amsterdam zijn in de groep van Prof. Nico Vermeulen belangrijke modellen ontwikkeld die het metabolisme van een molecuul voorspellen. In beide gevallen werd begonnen met empirische modellen, maar meer recent zijn daar ook mechanistische componenten aan toegevoegd. Ook hier is dat vanwege de mogelijkheid om situaties te modelleren die nog niet eerder gezien zijn. Extrapolatie dus. Met de recente opkomst van omics technologieën: genomics, proteomics, metabolomics, transcriptomics enz., is zelfs biologie een computationele wetenschap geworden. De stereotype biologen die vroeger het wel en wee van de fruitvlieg bestudeerden evolueerden in de jaren 80 naar biologen die de functie van de genen in de fruitvlieg bestudeerden, en zijn nu biologen die het complete samenspel van alle genen, eiwitten, en metabolieten in de fruitvlieg bestuderen met hulp van krachtige computers, met als doel het wel en wee van de fruitvlieg te begrijpen. Aangezien mensen niet veel anders zijn dan fruitvliegen, kunnen we deze informatie vaak extrapoleren in onze zoektocht naar de biologische oorzaak van ziektes in de mens.

Vanwege al deze ontwikkelingen op computationeel gebied is het nu belangrijk dat wordt samengewerkt op de raakvlakken tussen de disciplines om zo te komen tot een geïntegreerde aanpak. Deze samenwerking geldt voor onderzoeksgroepen binnen universiteiten, binnen bedrijven, en tussen universiteiten en bedrijven

Dit brengt mij op een tweede schijnbare dualiteit waar ik me in bevind, die van de universiteit en de farmaceutische industrie. De universiteit staat natuurlijk voor hoger onderwijs en voor vernieuwend onderzoek. Het onderwijs in het algemeen, en aan de universiteiten in het bijzonder, gaat een interessante periode tegemoet waarin methodes van lesgeven zullen moeten veranderen. Feiten uit het hoofd leren lijkt nutteloos aangezien studenten nu een massieve encyclopedische kennis met zich meedragen in de vorm van een mobieltje. Vragen, onduidelijkheden, of ideeën worden meteen opgezocht via Google of Wikipedia, en de uitdrukking “het ligt op het puntje van mijn tong” kan misschien voorgoed verhuizen naar het belegen Nederlands. Deze nieuwe manier van informatie oproepen verandert ongetwijfeld ook de manier waarop de informatie in de hersenen wordt verwerkt. Zo is er bijna geen reden meer om interne associaties, simpel gezegd ezelsbruggetjes, te vormen, en lijkt het nu belangrijker om de meest efficiënte zoektermen te combineren en te weten waar kwaliteitsinformatie aangeboden wordt. Ik denk dat deze gedeeltelijk onbewuste associaties een belangrijke rol spelen in het ontdekken van originele, niet voor de hand liggende inzichten. Recent onderzoek op het gebied van hersenbeelden heeft aangetoond dat het opkomen van dit soort inzichten vaak voorafgegaan wordt door een mentaal blok, en dat het juist omgaan met dit blok kan leiden tot een doorbraak.¹² De Engelse wiskundeprofessor John Mason vat het goed samen met zijn advies: wanneer je vast zit, koester dan die mentale staat van vastzitten, want het is daar waar originele inzichten kunnen ontstaan.¹³ Het is verleidelijk om dit broodnodige mentale blok te vermijden door naarstig te blijven zoeken naar die ene webpagina die het allemaal duidelijk zal maken, maar ik vrees dat origineel denken hierdoor wordt aangetast, zeker bij jonge mensen waarbij de hersenen volop in ontwikkeling zijn.

Of is deze overdaad aan direct oproepbare informatie wel voldoende om originele kennis te genereren? Uit empirisch oogpunt wel: het internet geeft ons een oneindige hoeveelheid virtuele observaties, en dat is volgens die filosofie de manier

om tot inzichten te komen. Het is mogelijk dat rationalistisch denken, met een begripsstructuur gebaseerd op basisprincipes, een mindere rol zal gaan spelen in de maatschappij. Er bestaan al aanwijzingen hiervoor: jonge mensen die zijn opgegroeid in de Google cultuur hebben veel meer moeite met het lezen van langere stukken tekst, iets wat meestal nodig is om een logische redenering goed uit te leggen.¹⁴

Wat betekent dit allemaal voor de optimale manier van lesgeven? Ik heb hier geen recept voor, maar denk dat het belangrijk is om studenten te stimuleren in het vormen van eigen associaties en in het kunnen uitvoeren van logische deducties. Een meer intuïtief geassocieerd internet, zoals voorzien door technologieën als het Semantisch Web, zal hierbij een belangrijke rol spelen, bij voorkeur niet als vervanger maar als katalysator van creatief denken bij studenten.

Deze studenten zijn uitermate belangrijk voor de tweede rol van universiteiten: innovatief onderzoek. Ik denk dat de kracht van universitair onderzoek ligt in het feit dat het niet gedreven hoeft te worden door voorspelbare economische opbrengsten, in tegenstelling tot industrieel onderzoek. We moeten daarom opletten om het concept van valorisatie, het ter beschikking stellen van academische kennis aan met name bedrijven, niet als doel te zien in beslissingen over het financieren van onderzoeksvoorstellen. We willen geen situatie waarbij de overgrote meerderheid van subsidies terecht komt bij onderzoek waarvan de activiteiten, verwachte resultaten, en industriële toepassing van tevoren al zijn vastgelegd.

Toegepast onderzoek is uiteraard een belangrijk concept binnen de farmaceutische industrie, en zonder een duidelijke economische analyse van toekomstige producten zou een bedrijf waarschijnlijk snel tenonder gaan. De farmaindustrie zit in een moeilijke periode, en een duidelijk symptoom hiervan is het grote aantal fusies van grote bedrijven in de afgelopen 10 jaar. Eén van de belangrijkste oorzaken is dat de productiviteit is afgenomen: er worden minder nieuwe geneesmiddelen op

de markt gebracht. Boekwerken worden er geschreven over de mogelijke oorzaken van deze productiviteitsafname. Farmabedrijven voeren reorganisatie na fusie na reorganisatie uit om alles efficiënter te laten draaien, geholpen door altijd klaarstaande management consulting bedrijven. Nu zijn er inderdaad vaak aspecten van farmaceutisch onderzoek die efficiënter gemaakt kunnen worden, zoals bv. het uitwisselen van relevante informatie en het nemen van beslissingen, maar er zou mijns inziens meer aandacht besteed kunnen worden aan het stimuleren van innovatief denken binnen researchorganisaties. Soms wordt zelfs geprobeerd om geneesmiddelenonderzoek als een proces te organiseren, waarbij berekend wordt hoeveel stoffes gemaakt en getest moeten worden om uiteindelijk te leiden tot een of meerdere geneesmiddelen. Zoals al gezegd, optimalisatie van routineactiviteiten is vaak heel zinvol, maar voor nieuwe innovatieve producten is het van groter belang dat onderzoekers in de industrie creatief bezig zijn, risico's durven nemen, en de vrijheid en tijd krijgen om iets uit te werken.

Creativiteit is niet eenvoudig te managen. Sommige wetenschappers komen jong en ambitieus binnen, maar vallen door prestatiedruk en gewinning na een jaar of 5 steeds meer terug op al eerder bewandelde paden, of hebben de stap naar management gemaakt waar ze niet direct meer met onderzoek te maken hebben. Op universiteiten is dit probleem veel minder aanwezig aangezien er een continue doorstroom is van jonge studenten, promovendi en postdocs. Bedrijven hebben meestal wel een hoge graad van expertise en efficiëntie opgebouwd, en door deze te combineren met een sterke focus op creativiteit ben ik er van overtuigd dat het met de productiviteit wel goed zal komen, en dat er nog veel broodnodige geneesmiddelen ontwikkeld zullen worden.

Deze ideale combinatie van expertise, efficiëntie, en creativiteit suggereert dat een nauwe samenwerking tussen universiteit en industrie zeer productief kan zijn. Kleine farmaceutische en biotech startups ontstaan vaak als spin-off van een academisch lab en blijven vaak samenwerken. Ik hoop overigens dat de

recente financiële crisis investeerders in Europa zal aansporen om meer te investeren in startups met ambitieuze plannen in plaats van in financiële bedrijven en banken. Vanwege een relatief lage hoeveelheid durfkapitaal in Europa zijn de drempels hier veel hoger dan in de VS om serieus een biotech bedrijf te starten. Maar dat terzijde. Ook grote farmaceutische bedrijven zien samenwerkingen met universiteiten meer en meer als een no-brainer, en verlaten het model waarin geneesmiddelenonderzoek van receptoridentificatie tot klinische evaluatie volledig binnenshuis wordt gedaan. Bedrijven beseffen dat 95% van het fundamenteel onderzoek aan ziektes buiten dat bedrijf gebeurt, voor een groot gedeelte in academische laboratoria. Er zijn universiteiten die proberen om naast het fundamentele onderzoek ook zelf geneesmiddelen te ontwikkelen. In sommige gevallen, aan grote instituten als het NIH in de VS, is dit niet onmogelijk, maar meestal is een samenwerking met een bedrijf de beste en snelste optie.

Het opzetten van de contracten voor dit soort samenwerkingen verloopt niet altijd gemakkelijk, en vrijwel altijd tergend langzaam. Bedrijven zijn vaak niet bereid om universiteiten royalties te betalen in het geval dat de samenwerking een geneesmiddel op de markt zou opleveren. Universiteiten aan de andere kant overschatten vaak hoe ver ze al zijn richting een goedgekeurd geneesmiddel, en stellen onrealistische financiële eisen. Andere universiteiten zijn juist onervaren in deze onderhandelingen en geven hun ontdekkingen te gemakkelijk weg.

Initiatieven als het Top Institute Pharma in Nederland en het Innovative Medicines Initiative in EU context zijn uitstekende manieren om academisch en industrieel farmaceutisch onderzoek samen te laten werken, maar uiteindelijk hoop ik dat multidisciplinair onderzoek met beide soorten partners iets vanzelfsprekends wordt en geen speciale overkoepelende organisatie nodig heeft. Initiatieven als deze zullen in ieder geval zorgen voor het creëren van een realistisch verwachtingspatroon aan beide zijden, en zoals al gezegd is dat op dit moment een belangrijke stap. Ik ben ervan overtuigd dat nauwere samen-

werkingen tussen universiteit en industrie een win-win situatie voor beide partijen zal opleveren zonder afbreuk te doen aan het fundamentele karakter van academisch onderzoek, en voel me dan ook bevoorrecht om hierin een rol te kunnen spelen.

Dames en heren, ik ben aan het eind van mijn betoog gekomen. Ik hoop u een idee te hebben gegeven van de verschillende aspecten van mijn vakgebied Computational Drug Design, en hoop uw interesse gewekt te hebben om er tijdens dat volgende biertje verder over te praten. Ik heb ook geprobeerd als rode draad de empirische en rationalistische aspecten in mijn vakgebied en in de huidige informatiesamenleving te illustreren. Een aantal ogenschijnlijke tegenstellingen, empirisme-rationalisme, universiteit-industrie, blijken vaak het meest krachtig in samenwerking. Misschien was dit ook wel het idee van de Nieuw-Zeelandse postertijen, die in 2008 nota bene een postzegel uitgaven met daarop Ernest Rutherford, ogenschijnlijk gevangen in zijn eigen atoomtheorie, te zien op figuur 4.



Fig. 4

Tot slot wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Ik wil het College van Bestuur van de Leidse Universiteit, Leidse professoren IJzerman en Danhof, en mijn werkgever Tibotec-Virco, in het bijzonder Kurt Hertogs en Jacques Bollekens, bedanken voor het vertrouwen dat ze in mij hebben dat ik deze twee functies op een goede manier zal kunnen combineren. Een ex-collega bij het bedrijf Biogen zei me eens “eigenlijk zijn we enorme geluksvogels dat we met zulk interessant werk bezig kunnen zijn en daar ook nog voor betaald worden”. Ik voel me extra vereerd dat ik naast mijn boeiend werk bij Tibotec-Virco nu ook een rol mag spelen in het universitair onderzoek en onderwijs.

Ik wil professor Martin Karplus, mijn promotiebegeleider, bedanken voor het laten zien wat er nodig is om computerchemie als wetenschap te bedrijven. Nog meer dan bij experimentele velden is hierbij validatie en kritische evaluatie van cruciaal belang.

Studenten in de Farmaceutische Wetenschappen: de wetenschap zal draaien op jullie ideeën en nieuwsgierigheid, stel vragen, wees kritisch, en ga er NOOIT van uit dat docenten alles al weten.

Tot slot ben ik ook heel dankbaar en blij dat ik deze eer mag delen met mijn collega's, mijn vrienden, en mijn familie: Annie en Cor, Astrid, Wim, Jeroen en Bram, mijn ouders Toos en Henny, en, als laatste maar in werkelijkheid als eerste: Hanneke.

Ik heb gezegd

Referenties

- 1 http://www.sciencedaily.com/videos/2008/0507-perfect_weather_predictions.htm.
- 2 <http://folding.stanford.edu/>.
- 3 Van Vlijmen HWT and Karplus M. "Normal mode calculations of icosahedral viruses with full dihedral flexibility by use of molecular symmetry", J. Mol. Biol. 350: 528 (2005).
- 4 Meyer H. "Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung?", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 42: 109 (1899).
- 5 Hammett LP. "Some Relations between Reaction Rates and Equilibrium Constants", Chem. Rev. 17: 125 (1935).
- 6 Hansch C and Fujita T. "p- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure", J. Am. Chem. Soc. 86: 1616 (1964).
- 7 <http://www.pdb.org>.
- 8 IJzerman AP and Van Vlijmen HWT. "A molecular graphics study exploring a putative ligand binding site of the beta-adrenoceptor", J. Comput. Aided Mol. Des. 2: 43 (1988).
- 9 Leader B, Baca QJ, and Golan DE. "Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification", Nat. Rev. Drug Discov. 7: 21 (2008).
- 10 Martin YC. "Challenges and prospects for computational aids to molecular diversity", Perspect. Drug Discov. Des. 7-8: 159 (1997).
- 11 Fink T, Bruggesser H, and Reymond JL. "Virtual exploration of the small-molecule chemical universe below 160 Daltons", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 44: 1504 (2005).
- 12 Lehrer J. "The Eureka Hunt", The New Yorker, July 28, 2008. <http://www.scribd.com/doc/8948143/The-Eureka-Hunt>.
- 13 Mason J. "Thinking Mathematically", Addison-Wesley, 1985
- 14 Carr N. "Is Google making us stupid?", The Atlantic July/August 2008. <http://www.theatlantic.com/doc/200807/google>

PROF.DR. H.W.T. VAN VLIJMEN



- 1983-1987 Studie Farmacie en vanaf 1985 studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Leiden
- 1987-1989 Onderzoeksstages KaliChemie Pharma, Hannover, Duitsland, University College London, en University of Houston, VS
- 1990 Scientific software developer, CAOS/CAMM Center, Nijmegen
- 1991-1996 Ph.D. in Fysische Chemie, Harvard University, Cambridge, VS
- 1996-2005 Senior Scientist Computational Drug Discovery, Biogen Idec, Cambridge, VS.
- 2005- Director Integrative Chem-Bioinformatics, Tibotec-Virco, Mechelen, België

In zijn oratie Fysica en Filatelie geeft Van Vlijmen een overzicht van zijn vakgebied Computational Drug Discovery door de drie termen eerst afzonderlijk te bespreken. Op computationeel gebied worden statistische modellen van farmacologische activiteit routinematig gebruikt, alhoewel hun beperkingen

voor extrapolatie hebben geleid tot een nieuwe interesse in fundamentele fysische methodes. De analogie met empirisme versus rationalisme wordt getrokken, en dit wordt geïllustreerd aan de hand van een voorbeeld op het gebied van postzegels verzamelen.

Ook het begrip geneesmiddel heeft een evoluerende definitie. Zo zijn protein therapeutics een relatief nieuwe klasse van geneesmiddelen waar computationele technieken belangrijke bijdragen leveren. Gepersonaliseerde behandeling (personalized medicine), een concept waarbij een geneesmiddel wordt gecombineerd met een diagnostische test, is ook een gebied waar voorspellende computationele modellen van grote waarde gaan zijn.

Het ontdekken van geneesmiddelen is begonnen met fenotypische testen op levende organismen of organen, en werd later gevolgd door steeds specifiekere biochemische experimenten op individuele eiwitten of receptoren, met als doel het geneesmiddel zo selectief mogelijk te maken. Recente ontwikkelingen zoals fragment-based drug discovery zijn hier een exponent van. Met een meer gedetailleerde kennis van cellulaire interactienetwerken maken fenotypische experimenten een rentree, en is grote selectiviteit in bepaalde gevallen juist niet gewenst.

Samenwerkingen tussen universitaire en industriële partners kunnen de sterke aspecten van beide partijen optimaal combineren, en bij de meeste farmaceutische bedrijven wordt dit een centraal aspect van hun research-strategie.

De huidige samenleving met overdaad aan instant-informatie stelt nieuwe eisen aan onderwijs, vooral om te waarborgen dat studenten hun aandacht bij complexe redeneringen kunnen houden en creatief kunnen leren denken.



Universiteit Leiden