



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Het belang van de biomarker: en hoe ontknoping van neurologische ziekten leidt tot nieuwe doelwitten voor geneesmiddelenonderzoek

Groeneveld, G.J.

Citation

Groeneveld, G. J. (2022). *Het belang van de biomarker: en hoe ontknoping van neurologische ziekten leidt tot nieuwe doelwitten voor geneesmiddelenonderzoek*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3279502>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3279502>

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

Prof.dr. Geert Jan Groeneveld

**Het belang van de biomarker
-en hoe ontknoping van neurologische ziekten
leidt tot nieuwe doelwitten voor
geneesmiddelenonderzoek**



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Het belang van de biomarker
-en hoe ontknoping van neurologische ziekten leidt
tot nieuwe doelwitten voor geneesmiddelenonderzoek.

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Geert Jan Groeneveld

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar

Klinische Neurofarmacologie

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 11 maart 2022



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

In 1993 kreeg neuroloog en schrijver Oliver Sacks een telefoontje van een collega die belde vanaf Guam, een eiland midden in de Stille Oceaan. Degene die belde was John Steele, een neuroloog die onsterfelijk is geworden doordat zijn naam verbonden is aan het Steele-Richardson-Olszewski syndroom, ook wel bekend als PSP, een neurologische aandoening die onder andere leidt tot parkinsonisme. John Steele was neuroloog in Toronto maar verhuisde in 1981 naar Guam, misschien wel om het mysterie op te lossen dat hij zag als de Steen van Rosetta van de neurologie. Op het eiland Guam komt namelijk onder de Chamorro, de inheemse bevolking, een ziekte voor die de eilandbewoners zelf “lytico-bodig” noemen. In de neurologie wordt deze ziekte het ALS-Parkinson-dementie complex van Guam genoemd, ofwel ALS-PDC. De neurologische naam is minder poëtisch, maar geeft beter weer waar het om gaat: een ziekte met kenmerken van ALS, de ziekte van Parkinson en van dementie. Die kenmerken zijn er niet alleen klinisch –de ziekte leidt tot zwakte en spasticiteit zoals bij ALS, tot tremor en traagheid zoals bij de ziekte van Parkinson en tot cognitieve achteruitgang zoals bij dementie- maar ook pathologisch; in de hersenen van patiënten met lytico-bodig worden dezelfde gestapelde misgevouwen eiwitten gevonden die aanwezig zijn bij patiënten met ALS, bij patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Want misgevouwen eiwitten die stapelen in de hersenen zijn het belangrijkste pathofysiologische kenmerk van deze neurodegeneratieve ziekten. Al in 1906 beschreef Alois Alzheimer afwijkingen in de hersenen van zijn patiënte Auguste D. die was overleden op 51-jarige leeftijd aan dementie. Dat waren plaques die later bleken te bestaan uit misgevouwen beta amyloid eiwit, naast neurofibrillaire klusjes van misgevouwen tau eiwit. James Parkinson beschreef al in 1817 de “shaking palsy”, maar pas in 1997 kwam men erachter dat de zogeheten Lewy lichaampjes die in de hersenen van patiënten met de ziekte van

Parkinson worden aangetroffen bestaan uit het misgevouwen eiwit alfa synucleïne.(1) Amyotrofische lateraal sclerose, ALS, werd in 1869 voor het eerst beschreven door de befaamde Franse neuroloog Charcot en in 2006 werd beschreven dat ook bij deze ziekte sprake is van een eiwit-neerslag in de hersenen, namelijk van het eiwit TDP-43.(2) Sindsdien worden dergelijke neurodegeneratieve ziekten, waarbij met het vorderen van de leeftijd langzaam zenuwen degenereren, ook wel de proteïnopathieën genoemd: ziekten veroorzaakt door misgevouwen eiwit.

John Steele was geïnteresseerd in de mening van Oliver Sacks over de patiënten met lytico-bodig omdat hij destijds vermoedde dat de symptomen misschien ontstonden na het doormaken van een virale infectie, net zoals de patiënten met encefalitis lethargica die Oliver Sacks beschreef in zijn boek *Awakenings*. Veel van die patiënten kregen symptomen van parkinsonisme na de Spaanse griep in 1918. Zou daar ook sprake van kunnen zijn op Guam? Oliver Sacks hield wel van een avontuur en reisde af naar het eiland. Uiteindelijk schreef hij over dit bezoek een boek dat verscheen in 1997, *The island of the colourblind*, maar hij publiceerde later ook een artikel in een wetenschappelijk tijdschrift waarin hij zijn hypothese uit de doeken deed.(3) Dat het tijdschrift *Neurology*, een serieus neurologisch blad, het artikel publiceerde moet gelegen hebben aan de bekendheid van Oliver Sacks als romanschrijver want zijn hypothese was niet bewezen en op zijn lichtst gezegd vrij exotisch. In het kort kwam hij hier op neer: op het eiland Guam komt een boom voor, de Koningin Sago palm. In de noten van die palm bevindt zich een stof, beta-methylamino L-alanine, afgekort BMAA, die toxische eigenschappen zou hebben. De Chamorro wisten wel dat die noten giftig waren en wisten daarom het meel dat ze van de noten maakten zorgvuldig voordat ze het verwerkten in hun eten. Sacks kwam erachter dat de lokale vleerhonden ook verzet waren op de zaden van de Koningin Sago palm en dat de Chamorro bij feesten en partijen graag soep aten van de vleerhonden. Er zou sprake zijn van zogeheten biomagnificatie, het proces waarbij de concentratie van een –in dit geval giftige- stof stapsgewijs toeneemt

in een organisme naarmate dat zich hoger in de voedselketen bevindt. Door het eten van de vlerhonden zouden de Chamorro toxische hoeveelheden van BMAA tot zich krijgen, wat uiteindelijk zou leiden tot sterfte van zenuwen in het ruggenmerg en in de hersenen. Het “bewijs” dat Sacks leverde bestond uit de observatie dat de consumptie van vlerhonden door de Chamorro na de Tweede Wereldoorlog drastisch was afgenomen en dat de frequentie van voorkomen van lytico-bodig 20 jaar later ook drastisch afnam. Het ontdekken van de oorzaak van lytico-bodig zou daarmee ook meer licht kunnen werpen op de nog grotendeels onbekend oorzaak van de neurodegeneratieve ziekten ALS, Parkinson en de ziekte van Alzheimer. Destijds al vonden de meeste serieuze wetenschappers dit een vergezocht verband. En ook als het waar was zouden er dan andere toxinen gevonden moeten worden die elders in de wereld ALS, Parkinson en Alzheimer veroorzaken want buiten Guam worden er geen cycadenoot-etende vlerhonden gegeten. Niet echt een Steen van Rosetta dus. Dus hoe zit het werkelijk met die ontknoping van deze neurologische ziekten? Daarover straks meer.

Het oplossen van het mysterie van het ontstaan van de neurodegeneratieve ziekten zal een enorme impact hebben. In de afgelopen vijftig jaar zijn hart- en vaatziekten door verbeterde behandeling en preventie van hun nummer 1 positie van doodsoorzaken verdrongen door kanker.(4, 5) De behandeling van kanker is in de afgelopen 20 jaar op zijn beurt sterk verbeterd, door de ontwikkeling van specifieke therapieën waar subtypen van kankerpatiënten veel beter op reageren dan op klassieke chemotherapeutica. Het is goed mogelijk dat over 10 of 20 jaar, met het verder terugdringen van hart- en vaatziekten, de verbeterende behandeling van kanker en de vergrijzing in het Westen, neurodegeneratieve ziekten de koppositie van doodsoorzaken zullen overnemen.

In 2002, toen Oliver Sacks zijn artikel over vlerhonden en de vermoedelijke toxiciteit van BMAA publiceerde, verrichtte ik promotie-onderzoek naar ALS in het UMC Utrecht. In die tijd

waren er slechts drie genen waarvan bekend was dat zij –gemeent- leiden tot ALS. Deze drie genen waren alle geassocieerd met een erfelijke vorm van ALS. In de afgelopen 20 jaar is er veel meer bekend geworden over de genetische achtergrond van ook de niet-erfelijke, sporadische, vormen van ALS, mede dankzij mijn oud-collega’s uit Utrecht. Inmiddels is het van tenminste 40 genen bekend dat mutaties erin geassocieerd zijn met ALS.(6) Hetzelfde is gebeurd bij de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer: er zijn waarschijnlijk mutaties in meer dan 90 genen geassocieerd met de ziekte van Parkinson en van mutaties in meer dan 100 genen is bekend dat zij geassocieerd zijn met de ziekte van Alzheimer.(7, 8)

Dus het lijkt er steeds meer op dat ook de *niet*-erfelijke vormen van deze neurodegeneratieve ziekten veroorzaakt –of mede veroorzaakt- worden door genetische afwijkingen. De snelheid waarmee nieuwe mutaties in nieuwe genen worden ontdekt neemt toe over de tijd en lijkt nog niet te vertragen.

Hoe elk van die genen bijdraagt aan het ziekteproces van ALS, Parkinson en Alzheimer is nog grotendeels onbekend, maar wordt steeds duidelijker. Zo weten we dat sommige genen een rol spelen bij de ontsteking die optreedt in reactie op misgevoelens eiwitten en dat die vooral bij de ziekte van Alzheimer van belang zijn.(9) Bij de ziekte van Parkinson worden veel mutaties gevonden in genen die een rol spelen bij de functie van het lysosoom, een cellulair orgaanje dat betrokken is bij afbraak van oude eiwitten.(10) Bij ALS lijken juist vooral genen betrokken die de balans reguleren tussen aanmaak en afbraak van eiwitten, de proteostase.(11) Maar er is grote overlap tussen de betrokken pathofysiologische processen en de verschillende neurodegeneratieve ziekten, wat misschien ook niet zo raar is omdat het allemaal draait om die eiwitten die niet worden afgebroken en daarom opstapelen, ontsteking veroorzaken en zo tot zenuwschade leiden.

En nu komt het: elk van de genen waarvan bekend is of zal worden dat deze geassocieerd zijn met een van deze neurode-

generatieve ziekten levert potentieel een doelwit op voor een nieuwe behandeling die gericht is op het remmen of zelfs voorkomen van het ziekteproces. Met de sterk toegenomen kennis over de genetische achtergrond van de neurodegeneratieve ziekten is het te verwachten dat het aantal geneesmiddelen dat ontwikkeld wordt voor de subgroepen van patiënten met een specifieke mutatie ook zal groeien. De eerste van dergelijke therapieën bereiken *nu* voor het eerst de klinische stadia van geneesmiddelenonderzoek.

Het eerste stadium van geneesmiddelenonderzoek is *drug discovery*; de fase waarin nieuwe moleculen ontdekt worden die aangrijpen op het therapeutische doelwit. Na onderzoeken *in vitro*, in celkweek, zullen kandidaat-geneesmiddelen eerst toegediend worden aan verschillende diersoorten in het zogeheten preklinische deel van geneesmiddelenonderzoek. Wanneer de werking van een kandidaat geneesmiddel overtuigend is aangetoond in dierexperimenteel onderzoek en er genoeg bekend is over de mogelijke toxiciteit, kan een nieuwe stof voor het eerst toegediend worden aan de mens. Dit wordt het *klinische* stadium van geneesmiddelenonderzoek genoemd. De eerste toedieningen vinden vaak plaats in gezonde proefpersonen, waarna onderzoeken in de desbetreffende patiëntenpopulatie volgen. Eerst kleinere studies die zich idealiter richten op het aantonen van het mechanisme van werking van de nieuwe stof en het beïnvloeden van het ziekteproces in de patiënt. Ook dienen deze studies voor het vinden van de juiste dosis die het gewenste effect zo veel mogelijk sorteert maar niet tot bijwerkingen leidt. Dit eerste –meer mechanistische- deel van klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt *vroege fase* klinisch geneesmiddelenonderzoek genoemd. Dat gaat dus over de vraag of het middel *werkt*. Hierna volgen langer durende studies met een enkele of een beperkt aantal dosis-sterkten in grote groepen patiënten. Nu moet worden aangetoond dat het middel dat werkt de patiënt ook daadwerkelijk *helpt*. Deze latere fase klinische studies moeten uiteindelijk leiden tot registratie van een nieuw geneesmiddel door de regelgevende instanties.

Bij het Centre for Human Drug Research, het CHDR, hier in Leiden, zijn wij gespecialiseerd in de uitvoering van vroege fase klinische geneesmiddelstudies en in het ontwikkelen van methoden om te onderzoeken of nieuwe geneesmiddelen *werken*. Om het geneesmiddeleffect aan te tonen van een nieuw geneesmiddel om –bijvoorbeeld- bloeddruk te verlagen is alleen een bloeddrukmeter nodig. Maar hoe toon je aan dat een middel werkt dat ontwikkeld wordt voor een zich heel langzaam ontwikkelende neurodegeneratieve ziekte en dat een proces beïnvloedt dat misschien nog maar net bekend is en nog nooit eerder in mensen gemeten is?

Daarvoor heb je een biomarker nodig. Een biomarker is een objectieve meting van een biologisch of pathologisch proces, of –en zo bedoel ik het in deze context- van een farmacologische respons op een therapeutische interventie.⁽¹²⁾ Een *farmacologische* biomarker kan dus geneesmiddelwerking aantonen en kwantificeren. Maar wat is het belang hiervan? Ik hoop dat dat duidelijk wordt aan de hand van het volgende voorbeeld.

Mutaties in het GBA1 gen vormen de belangrijkste genetische risicofactor voor het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson. Het GBA1 gen codeert voor het enzym glucocerebrosidase. Het ontbreken van dit enzym leidt tot de ziekte van Gaucher, wat zorgt voor problemen in de bloedcellen, botten, longen en lever. Als het enzym wordt nagemaakt en als behandeling wordt gegeven, dan leidt dat tot een sterke verlichting van symptomen en verlenging van het leven. Maar het enzym dat toegediend wordt door middel van een infuus en zo in de bloedbaan komt, bereikt helaas de hersenen niet, omdat het te groot is. Nu de behandelde Gaucher patiënten ouder worden dan vroeger blijken zij veel vaker dan normaal de ziekte van Parkinson te ontwikkelen. Blijkbaar is er een relatie tussen het GBA1 gen, de activiteit van het glucocerebrosidase enzym en het risico op de ziekte van Parkinson. Een verminderde glucocerebrosidase activiteit leidt tot een lagere efficiëntie van het lysosoom om misgevouwen alfa synucleïne te verwijderen, wat tot de Ziekte van Parkinson leidt.

In 2020 publiceerden wij met een consortium van Nederlandse neurologen een artikel over het voorkomen van mutaties in het GBA1 gen in Nederland. Wij toonden aan dat 15% van de Nederlandse Parkinson patiënten een mutatie heeft leidend tot een verlaagde activiteit van het glucocerebrosidase enzym. (13) Dat percentage ligt overigens veel hoger dan in andere landen. Het bedrijf Lysosomal Therapeutics ontwikkelde een stof, LTI-291, die de activiteit van het enzym glucocerebrosidase verhoogt. De verwachting is dat dit de ziekteprogressie van patiënten met Parkinson die ook een mutatie in het GBA1 gen hebben, kan afremmen. De manier om afremming van ziekteprogressie aan te tonen is door een grote groep patiënten te behandelen met de juiste dosis van het middel en over een langere periode, bijvoorbeeld 1 tot 1.5 jaar, de achteruitgang van de ziekte te meten, bijvoorbeeld aan de hand van de toename van motorische symptomen. Pas dan weet je of het middel patiënten helpt. Maar hoe weet je of het middel überhaupt *werkt* en wat de juiste dosis is?

Het enzym glucocerebrosidase komt niet alleen voor in de hersenen, maar ook in witte bloedcellen. De glucocerebrosidase activiteit kan worden gemeten door middel van de concentratie van het substraat van het enzym: glucosylceramide. Verhoging van de enzym activiteit door LTI-291 zou moeten leiden tot een verlaging van glucosylceramide in witte bloedcellen. Die bepaling is echter minder eenvoudig dan het lijkt. Want hoe gedraagt glucosylceramide zich over het algemeen in witte bloedcellen? Wisselt de concentratie over de dag of neemt het toe na een maaltijd? In welke mate verschilt het tussen personen, tussen Parkinson patiënten met en zonder een GBA1 mutatie en in welke mate meet je elke dag min of meer hetzelfde in een en dezelfde persoon? Dat moet je allemaal weten voor je het effect van een behandeling kunt meten. Want daarvoor is niet alleen de te verwachten grootte van het behandeldeffect van belang –als dat groot is dan zal het gemakkelijker aantoonbaar zijn–, maar ook of het signaal zal uitkomen boven de achtergrondruis die veroorzaakt wordt door de variabiliteit van de biomarker.

Wij –het uitstekende werk van mijn promovendus Jonas den Heijer– toonden aan dat behandeling met LTI-291 inderdaad de concentraties van glucosylceramide in witte bloedcellen van patiënten met de ziekte van Parkinson en een mutatie in het GBA1 gen verandert.(14) Maar ook dat het uitmaakt in *welke* witte bloedcellen je de meting verricht en dus dat de verhouding tussen de verschillende witte bloedcellen die van dag tot dag subtiel verandert, van invloed is op de gemeten concentratie. Als je niet corrigeert voor het type witte bloedcel waarin je de meting doet dan is je meting niet betrouwbaar!

Omdat het middel LTI-291 lijkt te werken bij de ziekte van Parkinson is de ontwikkeling inmiddels overgenomen door een groter farmaceutisch bedrijf en hopelijk leidt dit in de komende jaren tot de eerste behandeling die de achteruitgang van in ieder geval een deel van de patiënten met de ziekte van Parkinson kan vertragen.

Dit mogelijke medicijn is een van de eerste die de genetische revolutie op het gebied van de neurodegeneratieve ziekten heeft opgeleverd, maar het zal zeker niet het laatste zijn. Ik verwacht dat het aantal middelen dat ontwikkeld wordt op basis van de kennis over de genetische achtergrond van de neurodegeneratieve ziekten exponentieel zal toenemen in de komende jaren. En telkens wanneer zo een middel voor het eerst aan mensen gegeven wordt en het aantonen van het farmacologische effect van belang is, zal er ook een biomarker ontwikkeld moeten worden. Als je dat niet doet dan kom je er misschien pas heel laat achter dat het middel niet helpt en heb je onnodig veel tijd en geld besteed aan een niet-werkend geneesmiddel.

Deze geneesmiddelen zullen, wanneer zij geregistreerd zijn, waarschijnlijk alleen werken in een deel van de patiënten. Wanneer 15% van de patiënten met de ziekte van Parkinson een mutatie heeft in het GBA1 gen dan betekent dat dus dat 85% dat niet heeft en een geneesmiddel dat op de mutatie gericht is dus mogelijk alleen effectief is in 15% van de patiënten met Parkinson. Deze trend in geneesmiddelonderzoek, gebaseerd

op een ontkenning van de achtergrond van de neurodegeneratieve ziekten, zal dus ook leiden tot een onderverdeling van de ziekte. Als het voor de behandeling van de ziekte van Parkinson uitmaakt of iemand een GBA1 mutatie heeft dan zal GBA-geassocieerde ziekte van Parkinson misschien gezien moeten worden als een aparte ziekte. En datzelfde geldt dan voor C9ORF72-geassocieerde ALS of TREM2-geassocieerde Alzheimer. Er zullen specifieke behandelingen komen voor specifieke –genetische- subgroepen van patiënten.

Dit verhaal, over de Chamorro, vlerhonden, de ontkenning van de genetische achtergrond van neurodegeneratieve ziekten en de invloed ervan op geneesmiddelontwikkeling, heb ik eerder geprobeerd te vertellen. Het was januari 2020 en mij was gevraagd om een lezing te geven voor studenten farmacie en biofarmaceutische wetenschappen in Leiden. Het was midden in de corona lockdown en alles moest digitaal, dus ik hield de lezing vanuit mijn studeerkamer, sprekend tegen mijn laptop. Na afloop sloot ik mijn presentatie af om de toehoorders de mogelijkheid te geven een vraag te stellen, maar tot mijn grote schrik bleek ik niet meer in de digitale bijeenkomst te zitten. Al in de eerste minuut van mijn lezing was ik eruit had gegooid. Ik had dus bijna drie kwartier gesproken tegen 170 ingebeelde toehoorders. Toch had dat geen invloed op mijn zenuwen.; het *voelde* wel alsof ik voor groot publiek aan het spreken was. Ik vertel u deze anekdote enerzijds omdat het een bijna iconisch voorbeeld is van de krankzinnige situatie waarin wij de afgelopen twee jaar hebben gezeten, die mij bovendien doet realiseren hoe dankbaar ik ben dat ik u vandaag in levenden lijve kan toespreken. Maar anderzijds spreekt dit vervelende maar voor de meesten hilarische incident mij aan omdat het relativeert. Het is bijna een klassieke parabel, of een Zen koan. Een Zen koan is een anekdote of een dialoog die kernachtig een aspect van de Zen-boeddhistische leer weergeeft en bedoeld is om Zen leerlingen inzicht te brengen. Wat deze koan dan zou moeten duidelijk maken is dat ieders werkelijkheid bestaat in de eigen geest en dat alle emoties die we ervaren veroorzaakt worden door die ingebeelde werkelijkheid. Zo lijdt de mens

volgens de Boeddhisten vooral doordat de ervaren werkelijkheid niet overeenkomt met de gewenste werkelijkheid. Meditatie zou leiden tot inzicht in de ware aard van de subjectieve werkelijkheid en tot minder lijden.

Dat brengt mij bij mijn patiënten. Mijn aanstelling bij het Leids Universitair Medisch Centrum gaat uit van de afdeling anaesthesiologie en dat is niet voor niets. Op vrijdagen zie ik patiënten met neurologische oorzaken van chronische pijn op de polikliniek pijnbestrijding. Voor deze patiënten in het bijzonder geldt dat het verzet tegen de klacht, tegen hun pijn, het lijden verdubbelt. En terwijl ik met mijn achtergrond en werk in de klinische farmacologie misschien gepredisposeerd zal zijn tot het voorschrijven van medicatie, merk ik in toenemende mate dat pillen niet noodzakerlijkerwijs zijn wat het beste helpt. De aandacht en tijd die ik mijn patiënten geef zijn tenminste zo belangrijk. Bij de bezoeken van de patiënt aan mijn poli speelt bovendien acceptatie en het nemen van verantwoordelijkheid voor de eigen pijn een belangrijke rol. Uit de internationale literatuur op het gebied van pijn blijkt steeds vaker welke invloed *mindfulness* –een Westerse niet-religieuze wijze van meditatie- heeft op pijn. Elk multidisciplinair pijn-team in Nederland zou niet alleen een neuroloog moeten bevatten, wat het lange termijn doel is van de werkgroep pijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, waarvan ik lid ben, maar ook een psycholoog die zich onder andere richt op acceptatie van pijn en idealiter ervaring heeft met mindfulness therapie.

Toch valt er ook wat pillen betreft winst te behalen bij de behandeling van patiënten met neurologische oorzaken van pijn. De patiënten die ik op mijn poli zie hebben vaak neuropathische pijn; pijn ten gevolge van beschadigde zenuwen of een beschadigd ruggenmerg of beschadigde hersenen. En terwijl neuropathische pijn een symptoom is en niet een ziekte zoals ALS, Parkinson of Alzheimer, wil ik toch graag een parallel trekken. De huidige behandeling van neuropathische pijn bestaat vooral uit het voorschrijven van geneesmiddelen die ooit gebruikt werden voor depressie of epilepsie. Deze middelen

helpen zeer beperkt bij neuropathische pijn; bij ongeveer de helft van de patiënten halveert de pijn in ernst. Geheel wegne- men van de pijn lukt zelden of nooit. Het is niet goed te voor- spellen welk middel werkt bij welke patiënt. Het maakt niet uit welke onderliggende ziekte er leidt tot zenuwbeschadiging en daarmee tot neuropathische pijn. Zo komen neuropathische pijn ten gevolge van suikerziekte en na een gordelroos infectie beide vaak voor, maar worden dezelfde middelen voor beide aandoeningen voorgeschreven, met even weinig succes. Ander- zijds, kan de *aard* van de neuropathische pijn aanzienlijk wis- selen tussen patiënten met dezelfde oorzaak van zenuwbescha- diging. Er lijkt sprake te zijn van verschillende mechanismen die kunnen optreden nadat er zenuwbeschadiging heeft plaats- gevonden, die alle tot pijn kunnen leiden. De metingen die bij patiënten met neuropathische pijn kunnen worden verricht en iets zeggen over onderliggende pijnmechanismen, of dat nu vragenlijsten zijn of metingen van zenuwfunctie of zenuw- prikkelbaarheid, zijn ook biomarkers. Niet biomarkers van farmacologische activiteit, maar mechanistische biomarkers, biomarkers die iets zeggen over de onderliggende oorzaak van een klacht of symptoom. Het vaststellen van patronen van bio- markers, je zou dit het pijn-fenotype kunnen noemen, binnen de groep van patiënten met neuropathische pijn, zou richting kunnen geven aan de behandeling die het meest geschikt is.

Onlangs kregen mijn collega Albert Dahan, hoogleraar anesthesiologie in het LUMC, en ik een subsidie voor het onderzoeken van die pijn-fenotypen onder patiënten met neuropathische pijn, om te bepalen of er een relatie is met de respons op behandeling met medicinale cannabis. Voorafgaand aan behandeling met cannabis zullen er tientallen biomarkers worden onderzocht die mogelijk correleren met de respons op behandeling. Dit onderzoek moet ertoe bijdragen dat er medisch-wetenschappelijk bewijs komt voor de effectiviteit van medicinale cannabis bij subgroepen van patiënten met neuropathische pijn. Dus zoals er wellicht in de toekomst behandelingen komen voor *genotypische* subgroepen van pati- enten met ALS, Parkinson of Alzheimer, zo komen er hopelijk

ook behandelingen voor *fenotypische* subgroepen van patiënten met neuropathische pijn.

Het beter profileren van patiënten met neuropathische pijn en het definiëren van subgroepen die gelinkt zijn aan pijn- mechanismen levert ook doelwitten op voor nieuwe genees- middelen. En ook het aantonen van geneesmiddeleffecten in de vroege klinische fase van het onderzoek naar nieuwe pijn-geneesmiddelen is essentieel. Je kunt neuropathische pijn niet nabootsen in een gezonde proefpersoon, maar er zijn wel mechanismen die zowel betrokken zijn bij neuropathische pijn als bij verschillende soorten pijnprikkels in gezonde proefper- sonen. Wanneer we verschillende pijntests combineren in een batterij en herhaaldelijk, voor en na geneesmiddeltoediening pijndrempels meten bij gezonde proefpersonen, wordt er een profiel verkregen van het nieuwe pijngeneesmiddel dat ook beschouwd kan worden als een farmacologiosche biomarker.

En waarom zijn die farmacologische biomarkers zo belangrijk? Waarom is het essentieel om al vroeg in de klinische fase van geneesmiddelonderzoek te proberen geneesmiddeleffecten aan te tonen? In het voorbeeld dat ik hierboven gaf over het medicijn LTI-291 was het aantonen van het effect van het geneesmid- del in witte bloedcellen van belang om de juiste dosis te vinden om te gebruiken in de late fase klinische geneesmiddelstudies die momenteel gepland worden. Door reductie van het aantal dosis-sterkten dat getest hoeft te worden in die studies wordt geneesmiddelonderzoek gestroomlijnd en efficiënter. Maar ook kan het gebruik van biomarkers in de vroege klinische fase van geneesmiddelonderzoek leiden tot het besluit om vroegtijdig te stoppen met de ontwikkeling van een geneesmiddel. Bijvoor- beeld omdat de gewenste werking niet aangetoond kan worden in mensen. Wanneer dit besluit genomen wordt in de vroege klinische fase in plaats van in de late klinische fase, scheelt dat honderden miljoenen euro's. Op deze manier zal het gebruik van biomarkers bijdragen aan een hogere efficiëntie van geneesmid- delonderzoek en daarmee tot een goedkoper ontwikkelingspro- ces en als het goed is uiteindelijk tot goedkopere medicijnen.

Want het is essentieel dat er iets gedaan wordt aan de hoge kosten van geneesmiddelonderzoek. De kosten van het ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel zijn in de afgelopen dertig jaar toegenomen van 100 miljoen dollar naar 1 miljard dollar per geneesmiddel.⁽¹⁵⁾ Een groot deel van die kosten is niet te voorkomen en heeft te maken met de kans dat een nieuwe stof die ontdekt wordt het uiteindelijk haalt tot registratie. Van elke 1000 nieuwe stoffen die ontdekt worden in het kader van geneesmiddelontwikkeling bereiken er ongeveer 100 de klinische fase en daarvan worden er uiteindelijk slechts 6 geregistreerd⁽¹⁶⁾. De kosten van het ontwikkeltraject van alle middelen die de eindstreep niet halen worden verrekend in de prijs van de middelen die wel geregistreerd en vergoed worden. Behalve het proces efficiënter maken is hier weinig aan te doen. Maar er zijn ook andere kosten die gemaakt worden in de context van geneesmiddelontwikkeling, waar we kritisch naar kunnen –en zouden moeten- kijken. Voor de uitvoer van klinische trials en klinisch geneesmiddelonderzoek in het bijzonder zijn regels opgesteld: ICH-GCP, of korter; GCP, wat staat voor Good Clinical Practice. GCP omvat vrij rationele regels voor geneesmiddelonderzoek, maar in de praktijk en in de loop van de afgelopen 30 jaar is er een industrie ontstaan die controleert of onderzoekers zich wel houden aan GCP, die zodanige vormen heeft aangenomen dat de kosten significant bijdragen aan die van de ontwikkeling van een geneesmiddel. Bij deze zogeheten *monitoring* activiteit worden de GCP regels volgens de exacte letter van de tekst, volgens de meest rigoureuze interpretatie en zonder in achtname van de context gehanteerd.

Nu is het zo dat we als artsen in het ziekenhuis vinden dat we een behandeling alleen moeten voorschrijven of instellen als wetenschappelijk is aangetoond dat die behandeling effectief (en veilig) is. Zogeheten *evidence based medicine*. Om wetenschappelijk aan te tonen dat een behandeling effectief is zijn er klinische trials nodig en voor die klinische trials zijn er regels opgesteld. Is het dan niet merkwaardig dat de toegevoegde waarde van die regelgeving *zelf* nooit wetenschappelijk is aangetoond? Zeker nu de kosten van het controleren of medisch

personeel zich houdt aan de GCP regelgeving significant bijdragen aan de totale kosten van geneesmiddelontwikkeling en die kosten steeds verder toenemen, is het tijd om wetenschappelijk aan te tonen dat de regelgeving, of althans de huidige manier waarop de regels geïnterpreteerd en gecontroleerd worden, bijdraagt aan betere en veiliger geneesmiddelen. Dat is zeker niet onmogelijk. Terwijl regelgeving over het algemeen gebaseerd is op redelijkheid en logica en de redelijkheid zelf niet noodzakelijkerwijs wetenschappelijk aangetoond hoeft te worden, is het wel redelijk om de manier waarop de regels in de praktijk gehanteerd en gecontroleerd worden kritisch te onderzoeken. Een analyse van dit probleem leidt mij tot de conclusie dat het steeds strenger interpreteren en hanteren van de GCP regels ontstaan is uit een wedloop waarbij de regelgevende instanties die geneesmiddelen goedkeuren voor gebruik, met name de Food and Drug Administration, de FDA, in de Verenigde Staten, de grote farmaceutische bedrijven, *Big Pharma*, en de *contract research* organisaties, CRO's, die de *monitoring* activiteiten uitvoeren alledrie een belangrijke rol spelen. Om te beginnen met de laatste: de CRO's verdienen door deze activiteit dus hebben er baat bij dat er eerder meer van gedaan wordt dan minder. De Big Pharma betaalt en lijkt dus gebaat bij een minder strenge interpretatie van de GCP regels want dat scheelt kosten, maar schijn bedriegt. De manier waarop de GCP regels nu gehanteerd worden en de kosten die dat met zich meebrengt zijn alleen nog maar te betalen door de Big Pharma bedrijven. Kleinere bedrijven die een geneesmiddel ontwikkelen moeten bij de late klinische fase samenwerken met een Big Pharma bedrijf, anders is het vrijwel onmogelijk om te financieren. De Big Pharma bedrijven spelen hier eerder de rol van investeerder en bank dan van een bedrijf dat geneesmiddelen ontwikkelt. Dus Big Pharma raakt zijn monopolie positie kwijt als de kosten van late klinische fase studies afnemen en ook uitgevoerd kunnen worden door kleinere bedrijven. De FDA raakt intussen gewend aan de meest rigoureuze interpretatie van GCP en de verwachtingen bij nieuwe indieningsdossiers nemen parallel daaraan toe. De enige weg uit deze wedloop is als de regelgevende instanties zoals de FDA,

en ook bijvoorbeeld de *European Medicines Agency*, de EMA, in Amsterdam, besluiten om het systeem te veranderen. De reden om dit te doen zou duidelijk moeten zijn: het zal kosten schelen die uiteindelijk doorberekend worden in de prijs van geneesmiddelen. De FDA en EMA zouden een richtlijn kunnen opstellen voor een rationelere, risico-gebaseerde en daarmee afgeslankte, interpretatie van GCP. Wetenschappelijk bewijs dat deze *lean GCP* interpretatie niet onderdoet voor de huidige moddervette versie moet te leveren zijn en zou de regelgevende instanties moeten aanzetten tot verandering. Ik zie een samenwerking tussen *regulators* en *academici* om deze onderzoeken uit te voeren.

Maar, ik ben te veel afgedwaald en moet terug naar mijn verhaal. Om te beginnen de cycade-noot-hypothese van Oliver Sacks. Ik vertelde u dat John Steele hem naar het eiland Guam haalde, maar John Steele zelf was geen co-auteur van het merkwaardige artikel over vlerhonden. Hij publiceerde uiteindelijk in 2015 zijn eigen artikel over een studie waarin bij 101 patiënten met lytico-bodig de frequentie werd onderzocht van de inmiddels 32 genen die op dat moment bekend waren te leiden tot ALS, Parkinson of Alzheimer.(17) Hij vond om te beginnen dat veel van de patiënten familie van elkaar waren –niet raar op een relatief klein eiland dat ver verwijderd ligt van het vaste land- maar bovendien een onverwacht hoog aantal genetische mutaties die geassocieerd zijn met deze neurodegeneratieve aandoeningen. Hij concludeerde dat er waarschijnlijk ook omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van deze ziekte op Guam, net zoals die ongetwijfeld een rol spelen bij neurodegeneratieve ziekten in de rest van de wereld, maar met name dat er heel veel mutaties in de 32 onderzochte genen voorkwamen en dat dit de belangrijkste oorzaak moet zijn geweest van de buitengewoon hoge prevalentie van de ziekte van Guam.

En John Steele vond ook nieuwe mutaties, zoals bijvoorbeeld in het CHMP2B gen, geassocieerd met een andere vorm van dementie, namelijk frontotemporale dementie, FTD, en, zoals inmiddels bekend is geworden, ook een risicofactor voor ALS.

Het eiwit dat gecodeerd wordt door dit gen speelt een rol bij twee processen die betrokken zijn bij hoe de zenuwen in de hersenen omgaan met misgevouwen eiwitten.(18) De eerste geneesmiddelen die CHMP2B als doelwit heeft zijn nu in ontwikkeling voor ALS en FTD en aan mij de schone taak om te bedenken welke biomarker het meest geschikt zou zijn voor het al in de vroege klinische ontwikkelingsfase proberen aan te tonen van het geneesmiddeleffect.

Besluit

Dames en heren, ik heb u verteld over het belang van de biomarker, de farmacologische biomarker, bij de uitvoer van vroege fase klinisch geneesmiddelonderzoek. Ik heb u ook geprobeerd duidelijk te maken hoe ontknoping van neurologische ziekten leidt tot nieuwe doelwitten voor geneesmiddelonderzoek en hoe elk van die doelwitten leidt tot nieuwe geneesmiddelen, die onderzocht zullen moeten worden met behulp van biomarkers. Wanneer de geneesmiddelen voor neurodegeneratieve ziekten effectief blijken zal dit niet alleen de behandeling maar ook het diagnoseproces ingrijpend veranderen. Ik voorzie het opsplitsen van de huidige diagnoses ALS, Parkinson en Alzheimer in subgroepen omdat er voor subgroepen specifieke behandelingen zullen komen. Dat zal het begin zijn van het fundamenteel, want oorzakelijk, aanpakken van deze verwoestende ziekten die velen van ons bij het voortschrijden van de leeftijd zullen treffen.

En ik hoop dat er op min of meer vergelijkbare wijze voor subgroepen van patiënten met neuropathische pijn ook specifieke en daardoor betere behandelingen zullen komen. Ik zou mijn patiënten namelijk graag meer willen bieden dan het advies om de pijn te accepteren en te mediteren.

Dankwoord

Mevrouw de Rector Magnificus, Raad van Bestuur van Stichting CHDR en geachte leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, geachte aanwezigen.

Ik dank de bestuurders van Stichting CHDR, van deze Univer-

siteit en het Leids Universitair Medisch Centrum en allen die aan de totstandkoming van de benoeming hebben bijgedragen. Ik hoop dat mijn benoeming een belangrijke impuls zal geven aan het geneesmiddelenonderzoek op het gebied van neurologie en pijn dat er plaatsvindt in het LUMC en dat mijn farmacologische perspectief ook toegevoegde waarde zal hebben voor de patiëntenzorg waar ik direct en indirect bij betrokken ben. Ik hoop verder dat ik een zinvolle bijdrage kan leveren aan het onderwijs over geneesmiddelen aan studenten en assistenten.

Volgens mij is er nog geen moment geweest in de geschiedenis van het LUMC en CHDR waarop er ooit eerder zo veel onderzoek samen werd verricht als nu. Deze intensievere samenwerking heeft ook bijgedragen aan de vergoederde plannen voor een klinische onderzoekseenheid van CHDR binnen de muren van het LUMC. Ik zie enorm uit naar deze nieuwe stap. Ik verwacht dat mijn benoeming de goede relatie tussen het LUMC en CHDR verder zal bestendigen.

Leiden is voor Utrechters hetzelfde “Achter-Woerden” als Utrecht is voor Leenaars. Ik volgde mijn studie geneeskunde en daarna mijn promotie-onderzoek en opleiding tot neuroloog in Utrecht en loop pas sinds 2009 in het Leidse rond. Ik dank de hooggeleerden Van Gijn, Wokke en Van den Berg voor mijn vorming op het gebied van de Neurologie en de Wetenschap, die er ongetijfeld toe heeft bijgedragen dat ik hier in Leiden überhaupt aan de slag mocht.

Tegelijk met mijn aanstelling bij CHDR begon ik in 2009 te werken als neuroloog in het –toen nog- VU Medisch Centrum. Ik dank de hooggeleerde Heimans voor de kans die hij mij heeft gegeven. De pogingen om een goed lopende klinische research unit op te zetten in het VUmc hebben mij veel geleerd; ervaring die ik verwacht nog goed te zullen kunnen gebruiken in de komende jaren.

In de zomer van 2017 maakte in mijn *transfer* van het VUmc naar LUMC. Hooggeleerde Aarts, beste Leon, en hooggeleerde

Dahan, beste Albert: ik wil jullie beiden enorm danken voor de vanzelfsprekendheid waarmee jullie open stonden voor mijn positie als neuroloog op de pijn-poli en later voor mijn aanstelling als hoogleraar. Zonder jullie inzet en de gastvrijheid van de afdeling anesthesiologie waren die er niet geweest.

Zeergeleerde Sarton, beste Elise, ik wil je danken voor de hartelijke manier waarop je mij hebt “overgenomen” van Leon en mij hebt verwelkomd op je afdeling.

Ook de overige collega’s van de afdeling Anesthesiologie zou ik willen danken voor de collegialiteit op de pijn-poli, bij ons maandelijkse multidisciplinaire pijn overleg en –niet te vergeten- voor het plaatsen van de intrathecale catheters bij proefpersonen in het CHDR (en van bloodpatches na het verwijderen ervan).

De samenwerkingen die ik in de afgelopen jaren heb opgebouwd met het LUMC beperken zich geenszins tot de afdeling Anesthesiologie. Hooggeleerde Van Hilten, beste Bob: de afgelopen 5 jaar hebben we een prachtige samenwerking op het gebied van de ziekte van Parkinson opgezet. De LTI studies zouden niet mogelijk zijn geweest zonder je enthousiasme en inzet.

Hooggeleerde Verschuuren, beste Jan en alle andere collega’s van de afdeling Neurologie: dank voor de samenwerking op wetenschappelijk gebied en voor jullie collegialiteit. Zoals gezegd voorzie ik een sterke toename op het gebied van geneesmiddelenonderzoek voor de neurodegeneratieve ziekten en ik hoop dat onze samenwerking dus verder zal bloeien en vruchten zal opleveren.

Al ons geneesmiddelenonderzoek zou onmogelijk zijn zonder de uitstekende “*fully GMP certified*” apotheek van het LUMC. Hooggeleerde Guchelaar, beste Henk-Jan, je bent niet alleen van het grootste belang voor het CHDR, maar ook voor mij persoonlijk. Je was een van mijn promotores en de samenwer-

king met jou heeft er waarschijnlijk voor gezorgd dat ik in het farmacologische onderzoek ben beland.

Dames en heren, ik vertelde u over de geneesmiddelonderzoeken en de onderzoeken naar nieuwe biomarkers. Deze zijn alleen mogelijk door een team van uiterst getalenteerde en gemotiveerde onderzoekers, verpleegkundigen, data managers, statistici, recruitment officers, keuringsartsen, etc. Ik dank al mijn collega's bij het CHDR enorm: zonder jullie was het onderzoek niet alleen niet mogelijk, maar bovendien niet leuk.

In het bijzonder noem ik hier ook nog mijn promovendi. Zowel degene die hun proefschrift in de afgelopen tien jaar al succesvol hebben verdedigd, als degene die dat in de komende jaren nog zullen gaan doen. Het begeleiden van jullie bij het proces waardoor jullie volwaardige zelfstandige wetenschappers worden is ontzettend leuk en inspirerend en ik ben dankbaar dat ik die rol mag vervullen.

Dames en heren studenten en stagiairs, dank voor jullie kritische vragen en jullie inzet. Jullie houden ons scherp en jullie houden mij jong.

Dames en heren leden van de Raad van Toezicht van de Stichting CHDR: hartelijk dank voor jullie vertrouwen in mij en voor de steun bij mijn benoeming. Jullie ervaring en wijsheid is van groot belang voor ons, bij het besturen van CHDR.

Hooggeleerde Cohen, beste Adam, zonder jou was ik nooit bij het CHDR komen werken en had ik hier dus niet gestaan. Veel dank voor je vertrouwen en alle kansen die je me hebt gegeven. Je was en bent een inspirerende mentor en weet mij nog steeds te prikkelen om anders en kritisch te denken.

Hooggeleerde Van Gerven, beste Joop, jou wil ik allereerst enorm danken voor al je hulp bij het ontdekken van de neurofarmacologie. Je hebt nooit een andere intentie gehad dan te proberen mij alles te leren wat je weet en dat is het grootste geschenk dat ik mij had kunnen wensen. Maar bovendien wil ik

je danken voor je vriendschap en zielsverwantschap. De avonden aan je haard zou ik niet meer kunnen of willen missen!

Hooggeleerde Burggraaf, beste Koos, we hebben in de afgelopen vier jaar samen het CHDR bestuurd. Dat *from scratch* doen en *on the job* leren is sowieso al moeilijk, maar wij moesten het ook nog eens doen terwijl we leerden samenwerken. Jij ben daarin de oudere en ook de wijzere geweest. Ik heb veel aan je gehad en ben je zeer dankbaar voor je inspanningen voor mijn leerstoel en voor je collegialiteit.

Lieve ouders, wat ben ik blij dat jullie mij hier kunnen zien, dat jullie erbij zijn. Dank voor de steun die jullie mij altijd hebben gegeven.

Lieve Saar, mijn dank voor jou is onbeschrijfelijk groot: dank dat je er altijd voor me bent geweest en dank voor je niet-aflattende zorg, waardoor ik mij heb kunnen richten op mijn werk.

Lieve Pia, dank voor je levenslust en lieve Willem, dank voor je vrolijkheid; die hebben mij geholpen in de afgelopen periode maar eigenlijk ook al in de afgelopen 19 en respectievelijk (bijna) 17 jaar dat jullie bestaan.

Tenslotte nog dit: in het eerste jaar van mijn promotie onderzoek was ik bij het afscheidscollege van een ALS professor in Amsterdam. Wat mij altijd is bijgebleven is dat hij terugkijkend op zijn academische carrière zijn weg zag als een recht pad. Ik stond op dat moment aan het begin van mijn academische carrière en ik wist hoe toevallig het onderzoek naar ALS op *mijn* pad was gekomen. Het leek me dan ook een illusie die ingegeven werd door het perspectief van de verteller. Inmiddels, meer dan 20 jaar later, blijf ik bij die conclusie. Ik heb mijn weg net zo goed gekozen als mijn weg mij heeft gekozen. En *dit* is mijn weg.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.
2. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science (New York, NY)*. 2006;314(5796):130-3.
3. Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology*. 2002;58(6):956-9.
4. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circulation research*. 2017;120(2):366-80.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
6. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:1310.
7. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2020;19(2):170-8.
8. Vogrinc D, Goričar K, Dolžan V. Genetic Variability in Molecular Pathways Implicated in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:646901.
9. Villegas-Llerena C, Phillips A, Garcia-Reitboeck P, Hardy J, Pocock JM. Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Current opinion in neurobiology*. 2016;36:74-81.
10. Bourdenx M, Dehay B. What lysosomes actually tell us about Parkinson's disease? *Ageing research reviews*. 2016;32:140-9.
11. Medinas DB, Valenzuela V, Hetz C. Proteostasis disturbance in amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics*. 2017;26(R2):R91-r104.
12. Cohen AF, Burggraaf J, van Gerven JM, Moerland M, Groeneveld GJ. The use of biomarkers in human pharmacology (Phase I) studies. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2015;55:55-74.
13. den Heijer JM, Cullen VC, Quadri M, Schmitz A, Hilt DC, Lansbury P, et al. A Large-Scale Full GBA1 Gene Screening in Parkinson's Disease in the Netherlands. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2020;35(9):1667-74.
14. den Heijer JM, Kruithof AC, van Amerongen G, de Kam ML, Thijssen E, Grievink HW, et al. A randomized single and multiple ascending dose study in healthy volunteers of LTI-291, a centrally penetrant glucocerebrosidase activator. *British journal of clinical pharmacology*. 2021;87(9):3561-73.
15. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *Jama*. 2020;323(9):844-53.
16. Thomas DW, Burns J, Audette J, Carroll A, Dow-Hygelund C, Hay M. Clinical Development Success Rates 2006-2015. 2016. Accessed online: February 9, 2022. Available from: <https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>.
17. Steele JC, Guella I, Szu-Tu C, Lin MK, Thompson C, Evans DM, et al. Defining neurodegeneration on Guam by targeted genomic sequencing. *Annals of neurology*. 2015;77(3):458-68.
18. Ugbo C, West RJH. Lessons learned from CHMP2B, implications for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of disease*. 2021;147:105144.

PROF.DR. GEERT JAN GROENEVELD



Geert Jan Groeneveld (1971) werd opgeleid als neuroloog aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, waar hij ook promoveerde op het gebied van nieuwe farmacologische behandelmethoden voor amyotrofische lateraal sclerose. Na zijn opleiding tot neuroloog (2007) werkte hij voor het biotechnologie bedrijf Genzyme, waar hij verantwoordelijk was voor studies naar een nieuw geneesmiddel voor de ziekte van Pompe en genterapie voor de ziekte van Parkinson. In 2009 werd hij research directeur bij het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden, verantwoordelijk voor studies op het gebied van neurologie en pijn en werd hij opgeleid tot klinisch farmacoloog (2014). Van 2009 tot 2017 werkte hij tevens als neuroloog in het VU Universitair Medisch Centrum in Amsterdam. Sinds 2017 werkt hij als neuroloog op de pijn-poli van de afdeling anaesthesiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum, waar hij patiënten ziet met neurologische oorzaken van chronische pijn. Hij publiceerde meer dan 110 artikelen in wetenschappelijke tijdschriften en is actief betrokken bij de opleiding van PhD studenten. Hij is wetenschappelijk redacteur bij de British Journal of Clinical Pharmacology, Clinical Translational Sciences en Neuropathic Pain, Frontiers in Pain Research. Sinds 2018 is hij bestuurder van Stichting CHDR en als Chief Scientific and Medical Officer verantwoordelijk voor medische en wetenschappelijke zaken. Geert Jan woont met zijn vrouw Saar en kinderen Pia en Willem in Amsterdam.



Universiteit
Leiden