

Biotech tovert ziektes de wereld uit

Met biotechnologie worden ziektes die onhandelbaar leken plots wel behandelbaar. Levert biotech straks ook wondermiddelen tegen kanker en immuunziekten op?



In Eigenbrakel ontwikkelt UCB onder meer medicijnen tegen epilepsie. © PHOTO NEWS

Het mirakel van de biotechnologie



Wat doet biotechnologie nu precies? Is het echt een wondermiddel? Het antwoord is bijzonder hoopvol.

JAN DE SCHAMPHELAERE
EN SAAR SINNAEVE

Een bestelwagen stopt voor de deur van het Gasthuisberg-ziekenhuis in Leuven, ergens begin augustus. De koerier heeft een opmerkelijk pakket. Een zakje met genetisch gemodificeerde bloedcellen. Diepgevroren tegen min 120 graden, overgevoerd vanuit een Amerikaans laboratorium. Het is de laatste hoop op overleven voor een 37-jarige patiënt die een zware diagnose kreeg: beenmergkanker, in een zeer agressieve vorm.

'Meerdere behandelingen draaiden op niets uit', zegt zijn arts Michel Delforge. Alle mogelijkheden leken uitgeput. 'Net op dat moment kreeg ik de kans enkele patiënten op te nemen in een experimentele studie. De laatste kans. Een strohalp.'

Uit het bloed van de patiënt werden immuuncellen geïsoleerd. Die werden verzonden naar de VS, waar laboranten ze genetisch manipuleerden en drilden om - weer in het lichaam geïnjecteerd - de kankercellen op te sporen en te vernietigen.

Enkele weken na de behandeling was de patiënt al aan de beterhand. Hij is opnieuw aan het werk als data-analist. 'Straf spul', zegt Delforge. 'Indrukwekkend hoe die immuuncellen als monstertjes uit pacman de kankercellen een voor een opruimen. Zoiets heb ik in 20 jaar nooit gezien.'

Vliegende start

Het is een van de vele mensenlevens die gered zijn door de mogelijkheden van biotechnologie. Die hebben we te danken aan twee wetenschappers in Californië, Herbert Boyer en Stanley Cohen. In de jaren 70 legden ze de basis voor een ongekende stroomversnelling in de medische wereld. Hun knutselwerk leeft nu op een of andere manier verder in labo's aan universiteiten en in bedrijven.

De twee slaagden erin een stukje DNA van de ene naar de andere bacterie over te brengen. Ze deden dat kunstje nog eens over met erfelijk materiaal van een Afrikaanse kikkersoort. 'De ontdekking van

Anti-lichamen maken we intelligent, zodat ze zich in een tumor vastzetten en daar hun buskruit bovenhalen.

Biomedicus Koen Kas legt een van de mogelijkheden van biotech uit.

een transportsysteem om erfelijk materiaal van een bacterie, virus, plant of mens te verplaatsen, was de basis van bijna alles', zegt Koen Kas, een biomedicus met 25 jaar ervaring.

Biotechnologie dus. Eenvoudig uitgelegd: de technologie om levende organismen, of deeltjes ervan, te gebruiken om iets gedaan te krijgen.

Biotechnologie vind je terug in allerlei facetten van het dagelijkse leven. Yoghurt of kaas, waarbij melk wordt omgezet door bacteriën. Bier idem, maar dan met gist en mout. Genetisch gemanipuleerde maïs. Of minuscuul gedierte dat biobrandstoffen maakt uit graan of suikerriet. Biotechnologie maakt uw was witter dan wit. Er zijn zelfs bacteriën ontworpen die CO₂ omzetten in matras- en isolatiemateriaal.

'In de geneeskunde kon je plots dingen die vroeger onmogelijk waren en waar de klassieke farmabedrijven destijds geen benul van hadden', zegt Onno van de Stolpe, de topman van Galapagos. Galapagos is vandaag het grootste biotechbedrijf van België, met 16 medicijnen in ontwikkeling. Het bedrijf bereikte in iets meer dan tien jaar een beurswaarde van 4,75 miljard euro. Een succesverhaal, gebouwd op biotechnologie.

Het eerste biotechmedicijn dat goedkeuring kreeg van de Amerikaanse geneesmiddelenwaakhond was insuline. In 1982. Voor die tijd moest dat medicijn nog uit de pancreas van varkens worden gehaald. 'Wetenschappers stopten het stukje DNA dat bij de mens aanzet tot de aanmaak van insuline in een bacterie. Ze vermenigvuldigden het in bioreactoren, die massaal menselijke insuline gingen produceren. Je kon het inspuiten in het bloed van diabetespatiënten. En het werkte wonderwel', zegt Kas.

Dat gaf Genentech, het eerste biotechbedrijf ooit, een vliegende start. Ondertussen is Genentech voor tientallen miljarden in handen van Roche verdwenen.

De jaren erna volgden de biotechmedicijnen elkaar op. Groeihormoon om dwerggroei te vermijden. EPO, vooral bekend als doping in de wielervedwereld maar oorspronkelijk ontwikkeld om de aanmaak van rode bloedcellen te stimuleren bij patiënten met bloedarmoede. Ook de

Belg Désiré Collen haalde het wereldnieuws in de jaren tachtig met tpa, een stof die bloedklonters oplost en vele levens heeft gered bij hartinfarcten. Collen trok ermee naar Genentech, dat er een miljardenmedicijn van maakte. Het leverde Collen de centen op om zijn labo's uit te breiden en later het bedrijf Thrombogenics, nu omgedoopt tot Oxurion, op te richten.

'Opeens werden onbehandelbare ziektes behandelbaar', zegt Van de Stolpe. De farmabedrijven van weleer knutselden aan chemische moleculen. Je stopte die in een pil, je slikte ze in, de stof doorliep je lichaam, hechtte zich vast aan één bepaald eiwit en legde de werking van dat ziekmakende eiwit lam. Aspirine, prozac, cholesterolverlagers, allemaal werken ze op die manier.

Maar voor patiënten die een tekort hebben aan een bepaald eiwit kan je geen pil maken. Voor eiwitten die geen 'landingsplaats' hebben voor chemische moleculen evenmin. 'Daar was biotech voor nodig. Zonder biotechnologie was het op een bepaald moment allemaal gestopt', zegt Nico Callewaert, onderzoeker bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie.

'Biotech heeft al zoveel overwinningen geboekt', zegt Van de Stolpe. Voor de leverziekte hepatitis C zijn middelen op de markt die het virus eindelijk kapot krijgen. Of neem het onderzoek naar aids, dat op Belgische bodem begon in de jaren negentig. Enkele wetenschappers verlieten Janssen Pharmaceutica om onder leiding van Rudi Pauwels en later ook Paul Stoffels hun droom na te jagen: aids een halt toeroepen. Zoveel jaren later is aids niet langer een doodvonnis. Jaarlijks sterven nog altijd 1 miljoen mensen door een hiv-infectie, maar voor veel meer mensen is het een chronische ziekte geworden. Met de juiste behandeling hebben mensen met hiv dezelfde levensverwachting als gezonde mensen.

Ook kanker wordt steeds meer een chronische ziekte. Borstkanker, de meest voorkomende vorm bij vrouwen, en prostaatkanker, die bij mannen op één staat, zijn in vele gevallen te genezen. De engineering van antilichamen heeft daarin een cruciale rol gespeeld, zegt Kas. 'Antilichamen zijn stoffen die ons immuunsysteem maakt om ons te verdedigen tegen indringers. Ze binden zich vast op vreemde stoffen en schakelen die uit. Die antilichamen kunnen we dankzij biotechnologie op grote schaal produceren met behulp van gist- en zoogdiercellen. En gaandeweg maken we ze intelligent zodat ze zich in een tumor vastzetten en daar hun buskruit bovenhalen.'

Miljardenproduct

Herceptin, een medicijn tegen borstkanker van Roche, stond vorig jaar in de top tien van best verkopende medicijnen ter wereld, met bijna 8 miljard dollar omzet. Eylea, een medicijn van Regeneron tegen een oogandoening die kan leiden tot blindheid, kwam uit op 6 miljard dollar. Maar de grootste kaskoe in biotechland is nog altijd Humira, een reumamiddel van AbbVie, met 19 miljard dollar omzet.

Reuma is een auto-immuunziekte waarbij het immuunsysteem in overdrive gaat en gezonde cellen aanvalt, met chronische ontstekingen aan de gewrichten tot gevolg. In dat domein roeren ook Belgische bedrijven zich. Met Cimzia heeft UCB zelfs een miljardenproduct op de markt. 'De markt van biologische geneesmiddelen tegen reuma is meer dan 50 miljard dollar per jaar waard. En ze groeit nog, want de innovatie houdt aan', zegt Emmanuel Caeymaex, lid van het directiecomité van UCB.

UCB is hét voorbeeld van een onderneming die zich omschooldt van een farmatoot een biotechnologiebedrijf. 'Toen ik bij

50 miljard

De markt van biologische geneesmiddelen tegen reuma is meer dan 50 miljard dollar per jaar waard.

Ablynx gebruikt antilichamen van lama's. Daar hadden farmabedrijven zich nooit aan gewaagd.

Biomedicus Koen Kas over het verschil tussen biotech- en farmabedrijven.

hier begon, in 1994, was het een chemiebedrijf met een farma-activiteit. In 2004 kocht UCB het grootste biotechbedrijf van het Verenigd Koninkrijk, Celltech. Dat was historisch. Met die overname zijn we heel wat farmabedrijven voor geweest en hadden we de expertise om het verschil te maken', zegt Caeymaex.

Innovatie vs. marketing

Biotechnologie is ondertussen gemeengoed geworden in de medische wereld. Het onderscheid tussen farma en biotech is vervaagd. Iedereen heeft de technieken omarmd. Het onderscheid tussen de twee is meer een state of mind geworden. 'Biotechbedrijven staan voor innovatie. Het gaat om kleine, startende bedrijven die de grote doorbraken leveren, nieuwe werkingsmechanismen opsporen en de risico's nemen', zegt Van de Stolpe. Farma staat dan eerder voor oldschoolbedrijven. Die gaan de vernieuwende therapieën bij biotechbedrijven zoeken, waarna ze er hun geld en marketingmachine achter zetten.

Het farmabedrijf Johnson & Johnson kocht zich deze week nog met een half miljard binnen in het kankeronderzoek van het Gentse Argenx. Het Gentse Ablynx werd zelfs helemaal opgeslorpt door de Franse farmagroep Sanofi. 'Ablynx neemt antilichamen van lama's als startpunt voor geneesmiddelen. Daar heeft het een hele technologie rond gebouwd. Farmabedrijven zouden zich daar nooit aan gewaagd hebben. Maar zodra het een medicijn tegen een dodelijke bloedziekte opleverde dat alle patiëntenproeven had doorlopen, legde Sanofi 4 miljard op tafel om de boite over te nemen en het medicijn te commercialiseren. Dat is de rolverdeling tussen biotech en farma', zegt Kas.

Toch heeft de klassieke werkwijze met chemische moleculen nog toekomst. 'Farma is niet dood', zegt VUB/VIB-professor Jo

Van Ginderachter. Dat tonen ook de cijfers. Sinds 2010 keurde de Amerikaanse waakhond FDA 262 nieuwe medicijnen goed. Driekwart daarvan waren chemische substanties, een kwart biologische middelen. 'Nog altijd worden ziekteprocessen ontdekt waarvoor de klassieke chemie de meest voor de hand liggende oplossing is.'

Ook filgotinib, de potentiële kaskraker van Galapagos, is in wezen een klassieke pil. 'Maar alles wat eraan voorafgegaan is, is state of the art biotechnologie', zegt Van de Stolpe. Galapagos legde een collectie van 20.000 unieke versies van een verkoudheidsvirus aan. Die werden op zo'n manier aangepast dat ze elk een klein stukje menselijk DNA kunnen transporteren. 'Dat is ons platform waarvan alles vertrekt.'

'Met robots en die virussen voeren we duizenden experimenten uit. De virussen dringen cellen binnen en leveren er het DNA af, waardoor we inzicht krijgen in welke eiwitten een sleutelrol spelen, in reuma bijvoorbeeld. Als we zo'n eiwit, een target, hebben, kunnen onze chemici beginnen te zoeken naar een stof die daarop inwerkt en de ziekte op een heel nieuwe manier aanpakt', zegt Van de Stolpe.

De draagwijdte van biotechnologie gaat dus veel verder dan de 200 biologische geneesmiddelen die op de markt zijn. Biotech maakte het mogelijk labo-experimenten op grote schaal en met grote snelheid uit te voeren. De kennis over het menselijk lichaam is daardoor exponentieel gegroeid.

Tekstverwerker met DNA

'Nog nooit hadden we zo goeie tools ter beschikking', zegt VIB-onderzoeker Nico Callewaert. Zeer hot is singlecelltechnologie. 'Daarmee kunnen we een tumor uit elkaar halen, waardoor we miljoenen cellen

per per een kunnen bekijken en zien waar het precies misloopt', zegt professor Van Ginderachter.

'Zo'n gedetailleerd zicht op waar iets ontspoot en wat er fout loopt, hebben we nooit gehad. Op termijn laat dat zeer gepersonaliseerde behandelingen toe.' Daar gaan we naartoe: geneeskunde op maat en preventieve geneeskunde, met zelfs kankerdiagnoses op basis van een druppeltje bloed nog voor er symptomen zijn.

Helemaal wild wordt Callewaert pas van Crispr/Cas9. 'Iedereen spreekt erover. En terecht. In mijn hele carrière heb ik geen grotere doorbraak meegemaakt', zegt hij. De techniek wordt vergeleken met een tekstverwerker waarmee je DNA kan knippen en plakken. 'Gerichter, sneller en eenvoudiger dan alles wat bestond. Je kan in experimenten met cellen of muizen gen per gen uitschakelen en kijken wat er gebeurt', zegt hij. 'Ook voor therapie biedt het grote mogelijkheden.'

Het Amerikaanse Vertex hoopt er zeldzame, exotisch klinkende bloedziekten als sicklecellanemie en beta-thalassemie mee te bestrijden. In China lopen patiëntenproeven om met de DNA-schaar kankerbehandelingen te verfijnen. En vorige maand zei een fel bekritiseerde Chinese wetenschapper dat een tweeling is geboren van wie het embryo genetisch werd aangepast zodat de zusjes niet vatbaar zijn voor hiv. Zo komt het punt waar biotechnologie en sciencefiction elkaar raken steeds dichterbij.

Is het enthousiasme over de beloftes van biotechnologie overdreven? 'Elk jaar kunnen we meer. Maar elk jaar worden we ook geconfronteerd met een complexiteit die ons verrast. Het is zoals een ui die niet één maar vijftig schillen blijkt te hebben. Om die een voor een te schillen is tijd nodig', zegt Kas.

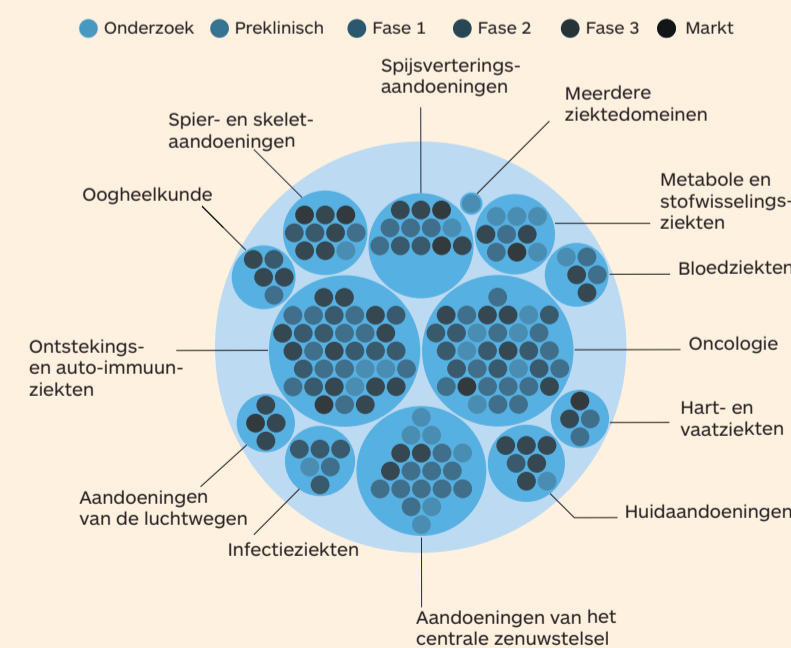
Darmflora resetten

De hersenen bijvoorbeeld blijven een raadselachtig kluwen. Alzheimer, parkinson: niemand weet er echt raad mee. De middelen op de markt beperken zich tot symptoombestrijding, maar de aftakeling van hersencellen stopzetten of afremmen is moeilijk. 'Bedrijven blijven middelen testen op patiënten. Jammer genoeg blijven ze ook falen', zegt Patrik Verstreken, VIB-onderzoeker gespecialiseerd in hersenziekten.

Deze week nog raakte bekend dat zijn team 1 miljoen euro steun heeft gekregen van het Chan Zuckerberg Initiative, opgericht door de Facebook-oprichter en zijn vrouw, om een vereenvoudigde miniaturversie van de hersenen na te bouwen op een chip. 'Zo kunnen we eindelijk nagaan hoe hersencellen precies afsterven en manieren testen om de hersencircuits bij te sturen', zegt Verstreken, die het project samen met het onderzoekscentrum Imec aanstuurt. 'We moeten out of the box denken.'

Out of the box is ook een studie die volgend jaar in Gent begint. Een veertigtal parkinsonpatiënten krijgt er een stoelgangtransplantatie. Een wereldprimeur. 'We nemen de stoelgang van een gezond persoon, mixen en verdunnen die, en brengen hem via de neus met een buisje naar de darmen. Zo kijken we wat gebeurt als we darmflora resetten', zegt projectleider Roos Vandenbroucke. Er zijn aanwijzingen dat een verstoorde darmflora parkinson in de hand werkt. Misschien is een bacteriële pil wel de oplossing? 'We moeten dit doen. Zelfs als het niets oplevert, leren we iets.'

En zo wordt de ajuin beetje bij beetje geschild. 'We blijven doorbraken zien', zegt Van de Stolpe, die bekendstaat voor zijn optimisme. 'Nog zoveel medicijnen zullen ontwikkeld worden. Het blijft gewoon heel hard buffelen.'



Biotech gaat strijd tegen kanker aan

België telt 194 bedrijven actief in biotechnologie. Een op de vijf werkt aan een oplossing voor kanker. Dat kan om een nieuw geneesmiddel gaan, maar ook om een test om kanker nauwkeurig te detecteren of een softwarepakket om wereldwijd de beste behandelingen op te sporen. Een beloftevol voorbeeld is Camel IDS, dat kanker bestrijdt met een soort elektrische fietsjes in het bloed. Maar er is meer dan kanker in de Belgische biotech. Ontstekings- en

immuunziekten zijn ook een belangrijk onderzoeksdomein. Met dank aan Galapagos en Argenx vooral, die koortsachtig naar een oplossing zoeken voor zowel reuma, dat miljoenen mensen treft, als zeldzamere ziekten zoals IPF of idiopathische longfibrose, een sluisziekte die de longen aantast.

De Tijd brengt de 194 Belgische biotechbedrijven gedetailleerd in kaart op tijd.be/biotechrevolutie