

Het begon allemaal in 1999, in – godbetert – de brasserie Oude Kantien in Heverlee. Chemicus Fred Van Leuven en bioloog Joris Winderickx van de Katholieke Universiteit Leuven waagden zich na wat biertjes aan een weddenschap: was het mogelijk om in een gistcel voldoende nieuwe genen in te bouwen zodat ze zich zou gedragen als een menselijke hersencel?

De inzet was een vat bier. Wie won, willen ze niet meer kwijt, maar een half jaar na de weddenschap hadden ze bewezen dat het kon. Ze vroegen, en kregen, een octrooi op dat inzicht. Dat het mogelijk is, wil niet zeggen dat gistcellen nu kunnen functioneren als een hersencel. Wel dat ze kunnen fungeren als een fabriekje voor stoffen en processen die in de menselijke hersenen relevant zijn. Daardoor zijn ze een geschikt systeem geworden om middelen te screenen die nuttig kunnen zijn in het beïnvloeden van de werking van onze hersenen.

Sindsdien vormen de twee een tandem. Minstens een keer per maand gaan ze samen eten – tegenwoordig in het Leuvense restaurant Voltaire, want in de Oude Kantien begonnen de hersenen zich in hun discussies te mengen. ‘De ziektes die we bestuderen, zijn ziektes waar iedereen mee begaan is’, verklaren ze die onverwachte inmenging. De twee speuren naar middelen tegen de ziektes van Alzheimer en Parkinson, en tegen diabetes. Ziektes die de wereld in hun ban houden. Het aantal patiënten met de ziekte van Alzheimer, de voornaamste oorzaak van demantie, wordt wereldwijd op 35 miljoen geraamd – een gigantische, en groeiende, doelgroep en dus ‘markt’.

Van Leuven is de nestor in het verhaal,

het wat onderkende genie van het alzheimeronderzoek in ons land, in de schaduw van de Antwerpse mediagenieke Christine Van Broeckhoven en van zijn Leuvense collega Bart De Strooper, die zijn eerste publicatie in het wetenschappelijke topvakblad *Nature* aan Van Leuven te danken heeft. Maar de spin-off van Winderickx en Van Leuven, reMYND, trok de aandacht van de grote farmaceutische bedrijven. In september tekende reMYND een contract met de farmareus Roche ter waarde van een half miljard euro voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen alzheimer en parkinson. Een van de grootste investeringen ooit in het florierende biotechnologieonderzoek in ons land.

Het succes van de tandem Van Leuven/Winderickx steunt op de combinatie van hun expertise. Van Leuven pionierde in de creatie van transgene muizen in ons land: muizen waarvan genen werden uitgeschakeld of tot overdreven expressie gebracht om na te gaan wat hun functie was. Winderickx bekwaamde zich in gistcellen. Hij slaagde erin om menselijke genen in gist tot expressie te brengen, waardoor hun functie beter bestudeerd kon worden.

‘Om de functie van een gen in een muis te onderzoeken, heeft Fred twee tot drie jaar nodig’, grinnikt Winderickx. ‘Met onze gisten doen we het in twee tot drie weken. Gisten zijn ook minder complex dan muizen, zodat we makkelijker kunnen zien wat genen doen.’ ‘Maar’, countert Van Leuven, ‘je krijgt geen enkel farmaciebedrijf in je resultaten geïnteresseerd als je niet kunt bewijzen dat ze in een zoogdiermodel werken, anders is de brug naar de mens te groot.’ Het succes van hun werk steunt dus op een uitgebreide snelle screening van een groot aantal mogelijke ge-

neesmiddelen in een gistsysteem, waarna de werking van beloftevolle componenten in muizen wordt uitgewerkt.

Foute modellen

De ziekte van Alzheimer bezorgt wetenschappers hoofdbrekers. Ondanks de enorme inspanningen – financiële en intellectuele – is er nog altijd geen werkzaam middel op komst. Dat heeft, volgens Van Leuven, mee te maken met het feit dat de focus van de strijd tegen de ziekte te eenzijdig op foute mechanismen was toegespitst. In het alzheimerwereldje heb je twee groepen van onderzoekers: zij die geloven dat plaques van het eiwit beta-amyloïd in de hersenen de oorzaak van de ziekte zijn (zoals Van Leuven's collega De Strooper), en zij die zich toespitsen op lange strengen van het eiwit tau, zoals Van Leuven zelf. Tot voor heel kort was de meerderheid ervan overtuigd dat de sleutel bij het beta-amyloïd lag.

‘Maar van die visie is men moeten afstappen’, stelt Van Leuven. ‘Ik ben er zeker van dat er in het restaurant waarin we zitten, minstens vijf mensen aanwezig zijn met een hoofd vol plaques, zonder dat ze daar last van hebben. De geneesmiddelen die tot dusver zijn getest, waren vooral op die plaques gericht, en dat onderzoek heeft niets opgeleverd. Dat inzicht, dat relatief recent is, betekende een doorbraak, want plots was er ruimte voor alternatieven, zoals ons werk. Waarmee ik niet wil zeggen dat wij zuiver op het tau-probleem focussen. Wij denken dat de sleutel in een gecombineerde aanpak ligt. Beide afwijkingen zijn deel van het ontstaan van het alzheimerziektebeeld. Een inzicht dat we al in 1999 hadden, want toen kruisten we een muizenstam die de tau-

Het syndroom van Alzheimer

De Leuvense professoren Fred Van Leuven en Joris Winderickx zitten in de frontlinie van het onderzoek naar geneesmiddelen tegen aandoeningen van de hersenen, zoals de ziektes van Alzheimer en Parkinson. Dat leverde een van de grootste biotechnologiedeals ooit op in ons land. **DOOR DIRK DRAULANS**

afwijking had met een stam met de amyloïdafwijking, en de kroost daarvan kreeg veel gemakkelijker de ziekte dan de afzonderlijke ouderstammen. Maar het was toen niet makkelijk om onze ideeën ingang te doen vinden, omdat iedereen zo sterk op het amyloïd gefocust was. Het is moeilijk opboksen tegen populaire modellen, zelfs als ze fout zijn.'

'Het lijkt een relatief ingewikkeld proces', vult Winderickx aan. 'We denken nu dat de ophoping van amyloïdeiwitten in het hoofd een stressfactor betekent, die reacties uitlokt waardoor ons tau-eiwit zo vervormd wordt dat het een hersencel destabiliseert. Als dat op grote schaal gebeurt, krijg je te kampen met alzheimer. Dat model impliceert dat er een vorm van communicatie is tussen beide eiwitten, wat niet voor de hand ligt, want het tau zit in de cellen, en het amyloïd erbuiten. We beginnen nu zicht te krijgen op die communicatie. Het is een kwestie van boodschappers: kinasen in ons jargon.'

Hoe meer wetenschappers naar ziektes als alzheimer (en parkinson) kijken, hoe complexer het probleem blijkt te zijn. 'We moeten afstappen van het idee dat we hier met eenduidige ziektes te maken hebben', meent Van Leuven. 'Het is beter om van syndromen te spreken. Geen twee alzheimerpatiënten zijn gelijk. Dat geldt zelfs voor muizen die we de ziekte doen krijgen. Die kunnen heel verschillend reageren. Daarom is het zo moeilijk om goede diagnostieën te ontwikkelen. Er zijn misschien wel twintig varianten van wat we de ziekte van Alzheimer noemen.'

Wat betekent dat het misschien onmogelijk is om een middel te vinden dat voor iedereen zal werken? Van Leuven: 'Een visie van wetenschapsfilosoof Karl Popper ►

ALZHEIMERPATIËNT

Wetenschappers zijn moreel verplicht te geloven dat alzheimer te genezen is.





FRED VAN LEUVEN EN JORIS WINDERICKX *De spin-off van beide onderzoekers krijgt een half miljard euro van farmareus Roche.*

‘Enerzijds is men bang dat je een initiatief neemt, want je mag niet mislukken. Maar als je toch iets hebt opgestart dat blijkt te werken, mag je geen succes hebben. Héél schizofreen!’

helemaal mee eens, want hij vindt samenwerking met het VIB belangrijk: ‘Vlaanderen is al zo klein. Meestal zitten Fred en ik op dezelfde lijn, maar hierin verschillen we van mening. Ik heb er dan ook op aangedrongen dat een van de toplui van het VIB in de raad van bestuur van reMYND kwam. Hij heeft een goed zicht op de sector.’

‘Bedrijfsmatig opportunisme’, countert Van Leuven, die niet de reputatie heeft gemakkelijk te zijn om mee samen te werken. Met zijn collega De Strooper heeft hij weinig contact: ‘Ik heb meer aan iemand op afstand met wie ik op dezelfde golflengte zit dan aan iemand in hetzelfde gebouw die niet gelooft in waar ik mee bezig ben.’ Over de Vlaamse Alzheimercoryfee Van Broeckhoven zegt hij: ‘Ze is een zeer waardevolle onderzoekster die zich uitermate goed in de media weet te verkopen, maar waardevol betekent niet perse dat je ook voortdurend het verschil maakt. Er zijn tussen de zes- en achtduizend Alzheimeronderzoekers in de wereld, en daar zijn wij er elk een van.’

Soms krijg je het gevoel dat Van Leuven wat bits reageert op wat hij mogelijk als een gebrek aan erkenning beschouwt. In een mail die hij aan vrienden stuurde over de deal die reMYND met Roche sloot, schreef hij: ‘De oude heeft dan toch iets goed gedaan, nu kan/mag hij op rust.’ En nog: ‘De dank en gelukwensen van de leiders van de universiteit zijn zoals steeds oorverdovend.’ Wanneer hij daarmee geconfronteerd wordt, doet hij niet hypocriet: ‘Het is een vreemde situatie. Enerzijds is men bang dat je een initiatief neemt, want je mag niet mislukken, dus gaat men op de rem staan. Maar als je iets opgestart hebt en dat blijkt toch te werken, mag je geen succes hebben. Héél schizofreen. Onze huidige rector, Marc Waer, kan daarover meespreken, want hij lanceerde ooit ▶

▶ waar ik het volmondig mee eens ben, is dat je ook als wetenschapper moreel verplicht bent om optimistisch te zijn. Je moet jezelf ervan overtuigen dat Alzheimer en Parkinson te behandelen zijn. Het zal niet gemakkelijk zijn, maar we mogen er niet van uitgaan dat het onmogelijk is.’

Geaborteerd onderzoek

Je zult Van Leuven in ieder geval niet kunnen verwijten dat hij niet geprobeerd heeft, hoewel de commercialisering van zijn ideeën een lange weg is geweest. ‘Eind jaren negentig van de vorige eeuw was er veel interesse in mijn transgene muizen als model voor de studie van ziektes’, vertelt hij. ‘Maar toen ik daarmee naar potentiële investeerders stapte, was de vraag steevast: wat is de toekomst voor het bedrijf, want je verkoopt alleen muizen, geen geneesmiddelen? Eerder had Janssen Pharmaceutica geïnvesteerd in mijn onderzoek naar de ziekte van Alzheimer, maar dat werd geaborteerd toen het moederbedrijf Johnson & Johnson in 2000 besliste om alle Alzheimeronderzoek naar de Verenigde Staten te halen. In 2006 kwam het op die beslissing terug.’

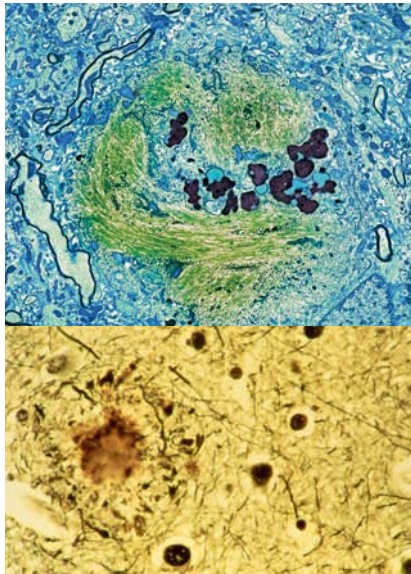
Het was echter de samenwerking met Winderickx die in 2002 tot een belangrijke commerciële doorbraak leidde: reMYND. De naam ‘bekt’ goed, maar staat voor een hele mondvol: *research in Mouse and Yeast Models for NeuroDegeneration*

(onderzoek van muis- en gistmodellen voor hersendegeneratie). Het bedrijf werd opgestart met een kapitaal van 600.000 euro, waarvan Van Leuven en Winderickx samen zo’n 15.000 euro bijdroegen. ‘We zijn heel klein begonnen, met een post-doc-medewerker die geen vaste baan als onderzoeker vond maar managerscapaciteiten had, en twee medewerkers, eentje met ervaring met muizen, een andere met gisten. De zetel van het bedrijf was aanvankelijk gehuisvest in een schamel winkelachtig kantoortje met een tafel, een stoel en een koffiezetapparaat, en de studies werden uitgevoerd in een net niet afgedankt gebouw van de universiteit. Maar we geloofden sterk in het concept. We screenen op ambachtelijke wijze tienduizenden mogelijk interessante moleculen. En we hadden vrij snel prijs.’

De twee hadden veel steun van K.U.Leuven Research & Development (LR&D), een afdeling van de universiteit die is opgericht om wetenschappelijk onderzoek te vertalen in innovatie en ontwikkeling van producten. ‘LR&D is een droom om mee te werken’, zegt Van Leuven. Zijn laboratorium was aanvankelijk ingeschakeld in de koepel die het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB) is, maar na vijf jaar stapte hij eruit: ‘Ik hield niet zo van de schoonmoedersmentaliteit van het VIB. LR&D is véél vrijer en vriendelijker voor wetenschappers.’ Daar is Winderickx het niet

TAU-EIWIT EN BETA-AMYLOÏD

Beide afwijkingen in de hersenen werken op elkaar in bij het uitlokken van de ziekte.



GISTCELLENBANK

Met het gistmodel kunnen in korte tijd heel veel stoffen gescreend worden.



TRANSGENE MUIZEN

Muisjes reageren heel verschillend op de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer.



Fout geplooid

Is er een verband tussen de ziektes van Alzheimer en Parkinson?

Het was een wat ontvullende vaststelling dat de ziektes van Alzheimer en Parkinson vergelijkbare componenten hebben.

'Het tau-eiwit uit de ziekte van Alzheimer en het synucleïne dat een rol speelt bij parkinson hebben een vergelijkbare structuur', legt Fred Van Leuven uit. 'Het zijn beide lange strengen zonder een derde dimensie, die problemen veroorzaken zodra ze zich beginnen te plooiën.'

De effecten van dat plooiwerk worden in gistcellen onderzocht.

Joris Winderickx: 'Als de eiwitten zich gaan plooiën, remmen ze de normale werking van een cel.

We proberen te begrijpen hoe dat in zijn werk gaat. We proberen ook te zien hoe we dat kunnen counteren, door de geplooidde eiwitten weer te ontrollen of zelfs af te breken. We zien duidelijk dat ze beide met hetzelfde basissysteem van een cel interfereren.'

Winderickx is in se vooral geïnteresseerd in het begrijpen van hoe een gistcel functioneert. De reactie op menselijke ziekmakers is

voor hem een manier om meer inzicht in de gistcel te krijgen. Zelfs een eenvoudige cel is geen simpel systeem. 'Eenvoudig bestaat niet in de biologie', ondervond Van Leuven. 'Je hebt alleen complex en minder complex.' 'In feite begon onze samenwerking met een gesprek over het suikermetabolisme in gistcellen', vertelt Winderickx. 'Waarbij we focusten op de vraag: hoe weet een gistcel wat ze met de aanwezige voedingsstoffen aan moet? De relevantie naar de menselijke hersenen ligt in het feit dat een kwart van het zuurstofverbruik in een menselijk lichaam op rekening van de werking van de hersenen komt.'

Toch blijft de combinatie alzheimer/parkinson vreemd. 'Beide relevante stoffen van reMYND stammen uit dezelfde chemische familie,' zegt Winderickx, 'maar we weten niet of dat toeval is. Het tau-eiwit en synucleïne werken op verschillende plaatsen van een cel in, maar dat betekent niet dat er geen verband is. Gelukkig hoeven we niet per definitie de precieze biologische functie te kennen om een stof te vinden die een geschikt geneesmiddel blijkt te zijn. Kijk maar naar aspirine!'

► een spin-off die failliet ging. Daar wordt nu zedig over gezwegen.'

Koffiedik kijken

De deal met Roche, die er kwam na contacten met de grootste farmaciebedrijven in de wereld, is in ieder geval een succesnummer. 'reMYND zit voor jaren goed', stelt Winderickx. 'Roche gaat samen met reMYND de klinische tests uitvoeren voor middelen tegen alzheimer en parkinson dat wij identificeerden in de gist- en muismodellen. Wij zijn zelf veel te klein om de gigantische kostprijs van klinische tests te dragen. Ondertussen financiert Roche ook wetenschappers die voltijs naar nieuwe middelen zoeken. Naast de half miljard euro die Roche in reMYND pompt, krijgt reMYND ook een percentage van de omzet als een middel op de markt komt. En we spreken hier over potentiële blockbusters die miljarden euro's kunnen halen.'

Wanneer de samenwerking eventueel

een efficiënt middel oplevert, is koffiedik kijken, maar het zal zeker niet voor 2020 zijn. 'Ik zeg tegen mijn medewerkers dat ze ervoor moeten zorgen dat er voor mijn 65° een middel tegen alzheimer is,' grapt Van Leuven, 'maar ik ga ervan uit dat dat te optimistisch is. Ik ga er ook van uit dat er nooit één middel tegen de ziekte zal zijn, maar een cocktail van stoffen die alle varianten ervan aanpakken. En dan zullen er waarschijnlijk nog mensen zijn die we niet kunnen helpen. Het syndroom van Alzheimer zal waarschijnlijk pas efficiënt kunnen worden aangepakt als we gepersonaliseerde geneeskunde hebben, waarbij iedere patiënt specifieke middelen zal krijgen.'

Van Leuven is ondertussen uit reMYND gestapt. Om ethische redenen: 'Ik ben met enkele collega's gestart met een andere spin-off, AC Immune, dat nu samenwerkt met de biotechnologiereus Genentech. Daarmee willen we zoeken naar een werk-

zaam vaccin tegen hersenaftakeling. Een andere aanpak, maar even interessant, en misschien efficiënter als er ooit iets zou uitkomen. Ik ben een wetenschapper en geïnteresseerd in het omzetten van de kennis die ik genereer naar een geneesmiddel, maar de klinische fasen zijn wetenschappelijk minder uitdagend. Waarmee ik niet wil zeggen dat ik niet uitermate trots zal zijn als reMYND een oplossing voor veel patiënten zal hebben opgeleverd.'

Winderickx is wel in reMYND blijven zitten, maar de twee geven hun inspirerende samenwerking niet op. Ze gaan nog altijd maandelijks naar hun vaste tafel in restaurant Voltaire voor hun brainstormsessies. En ze plannen een nieuwe spin-off. 'Het is niet dat we er nu per se de smaak van te pakken hebben', grijnst Van Leuven. 'Maar we hebben ideeën met mogelijkheden die niet direct in het concept van reMYND of AC Immune passen, zodat we gewoon niet anders kunnen.' ■