Prof.dr. Piet Hein van der Graaf

Toekomstmedicijn

Universiteit Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Toekomstmedicijn

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Piet Hein van der Graaf

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van
Bio-farmaceutische wetenschappen, in het bijzonder Systems Pharmacology
aan de Universiteit Leiden
op maandag 27 mei 2013.

Universiteit
Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Iedereen hier aanwezig heeft op een bepaald moment in zijn of haar leven een medicijn nodig, en meerderen van u zullen op dit moment een geneesmiddel in uw lichaam hebben rondcirculeren. Medicijnen hebben ons beter gemaakt toen we ziek waren, hebben er voor gezorgd dat we niet ziek werden, of geven ons een beter leven ondanks het feit dat we een ziekte hebben. Zonder medicijnen waren velen van ons hier niet geweest, zo heb ik mijn leven te danken aan penicilline toen mijn enkel 7 jaar geleden door een *Streptococcus* bacterie werd aangevallen. De ontdekking van penicilline door Alexander Flemming in 1928 is één van de legendarische verhalen uit de geschiedenis van farmacologie, de wetenschap die zich bezighoudt met het bestuderen van de werking van geneesmiddelen. Het verhaal gaat dat Flemming, die werkte in St. Mary's Hospital in Londen, een Petrischaal waarin hij een *Staphylococcus* bacterie aan het kweken was, per ongeluk open gelaten had waardoor er een schimmel in was gaan groeien. Flemming merkte op dat de bacterie, in deze met schimmel besmette schaal, lang niet zo goed groeide als in de andere schalen die hij wel goed dicht gehouden had. Hij concludeerde dat de schimmel, *Penicillium notatum*, een stof uitscheidde met een antibacteriële werking. Flemming noemde deze stof penicilline en enkele jaren later lieten anderen zien dat penicilline inderdaad werkzaam was tegen bacteriële infecties in de mens. Ongeveer 30 jaar later werd uitgevonden hoe penicilline chemisch te synthetiseren is en daarmee ook te modificeren. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van verschillende nieuwe klassen van antibiotica, wat nog steeds zeer actueel is gezien de toename van resistentie. De ontdekking van penicilline wordt vaak beschreven als een 'toevalstreffer' en gebruikt als illustratie dat een flinke dosis 'geluk' vaak aan de basis staat van wetenschappelijke doorbraken. Ik ben het hier maar ten dele mee eens. Ik denk dat met name in geneesmiddelonderzoek er een succesvolle strategie mogelijk is, die expliciet de kans op het onverwachte in positieve zin maximaliseert. Een voorbeeld hiervan is Viagra, een medicijn voor de behandeling van erectiestoornissen, ontdekt en ontwikkelt door mijn voormalige collega's bij Pfizer in Sandwich. Het werkzame bestanddeel van Viagra is sildenafil, een molecuul dat het enzym fosfodiesterase-5 (PDE5) blokkeert. Endotheelcellen in bloedvaten produceren het gas stikstofoxide, wat leidt tot verhoging van het signaalmolecuul cyclisch-GMP, wat weer zorgt voor ontspanning van glad spierweefsel en daarmee vaatverwijding. Het enzym PDE5 zorgt voor de afbraak van cyclisch-GMP. Het oorspronkelijke idee achter de ontwikkeling van sildenafil was dat door PDE5 te blokkeren, cyclisch-GMP minder snel wordt afgebroken waardoor er meer beschikbaar is voor het ontspannende effect op spierweefsel in bloedvaten. Hierdoor zou het mogelijk een therapeutische toepassing kunnen hebben bij hart- en vaatziekten zoals hoge bloeddruk en hartkramp (angina pectoris). In vroege klinische studies bleek dat tegen de verwachtingen in, sildenafil slechts geringe effecten op het hart- en vaatstelsel had. Echter, door de oplettendheid van de onderzoekers viel op dat veel van de mannelijke proefpersonen positieve effecten rapporteerden wat betreft hun seksuele activiteit. De plannen voor verdere ontwikkeling van sildenafil werden drastisch omgegooid en de *rest is history*. In 1998 werd Viagra gelanceerd als eerste orale medicijn voor de behandeling van erectiestoornissen en tevens eerste vertegenwoordiger van een groep geneesmiddelen met een nieuw werkingsmechanisme: de fosfodiesterase-5 remmers. Wellicht minder bekent bij het grote publiek maar zeker niet minder belangrijk is het vervolg van het verhaal. Verder onderzoek liet namelijk zien dat het PDE5 enzym ook in de long aanwezig is en dat sildenafil ook daar een bloedvatverwijdend effect kan uitoefenen. Dankzij deze vondst wordt sildenafil nu ook toegepast als medicijn voor de behandeling van pulmonaire arteriële hypertensie, een zeldzame en ernstige aandoening die tot hartfalen kan leiden. Voor zover ik weet had niemand bij de aanvang van het sildenafil project specifiek in gedachte dat het ooit als medicijn voor erectiestoornissen en pulmonaire hypertensie zou worden toegepast. Misschien was het project wel nooit gestart als dit het uitgangspunt was geweest. Het ligt daarom in eerste instantie voor de hand dat dit als een toevalstreffer af te

doen is, maar ik hoop u er van te kunnen overtuigen dat dit niet het geval is. En dat de aanpak wellicht een voorbeeld kan zijn voor een fundamentele strategische benadering in geneesmiddelenonderzoek. Hoe het verhaal namelijk ook verteld kan worden, is dat de sildenafil onderzoekers het oorspronkelijke idee hadden een molecuul te maken waarmee het effect van selectieve blokkade van het PDE5 enzym kan worden onderzocht. Niet alleen in het laboratorium maar ook in de mens. Dat was tot de ontdekking van sildenafil niet mogelijk en daarom waren de voorspellingen over de klinische toepassing in specifieke ziekten grotendeels gebaseerd op speculatie. Wat wel vanaf het begin duidelijk was, is dat het zeer aannemelijk was dat blokkade van het PDE5 enzym invloed zou hebben op het functioneren van glad spierweefsel, met name in bloedvaten, via het stikstofoxide signaal regulatiesysteem. Ik ben er van overtuigd dat nog meer toepassingen in andere ziekten gevonden gaan worden, sommige misschien onverwacht maar met grote mate van zekerheid allemaal gerelateerd aan het primaire werkingsmechanisme. Dus op deze manier bekeken, hoeft succesvol geneesmiddelonderzoek niet per se een specifieke ziekte als uitgangspunt te hebben, maar kan het ontwikkelen van hoogwaardig farmacologisch "gereedschap" of prototypes om biologische regelsystemen te bestuderen en medische hypothesen te testen ook een belangrijke en baanbrekende bijdrage leveren aan de uiteindelijke ontdekking van nieuwe medicijnen. Een laatste voorbeeld van deze aanpak die ik wil bespreken, is de ontwikkeling van de zogenaamde bètablokkers. In de jaren 60 werden deze in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van angina pectoris. De naam bètablokkers refereert aan de zogenaamde bèta receptoren in het hart waar de hormonen adrenaline en noradrenaline op aangrijpen. Het prototype propranolol was het eerste geneesmiddel dat deze werking selectief kon tegengaan. Het bleek snel dat propranolol niet alleen, zoals verwacht, werkzaam was tegen angina pectoris, maar ook een positief effect had bij patiënten met andere hart- en vaataandoeningen, zoals hoge bloeddruk. De bijdrage die bètablokkers hebben geleverd aan het welzijn van patiënten de afgelopen 50 jaar wordt door velen beschouwd als een van de grootste en betekenisvolste prestaties van de farmacologische wetenschappen. Maar ook hier is het verhaal nog niet afgelopen. Tot niet lang geleden werd aangenomen dat bètablokkers alleen toegepast kunnen worden in situaties waar de activiteit van de bèta receptor geremd moet worden, zoals in hoge bloeddruk. Er zijn andere aandoeningen waar het probleem juist een te lage activiteit van de bètareceptoren is, zoals chronisch hartfalen en astma. In eerste instantie werd ervan uitgegaan dat het gebruik van bètablokkers in patiënten met deze ziekten niet alleen onwenselijk maar zelfs gevaarlijk zou zijn. Echter, nu is duidelijk geworden dat, in tegenstelling tot de acute blokkerende effecten, een langdurige blootstelling aan bètablokkers juist een activerend effect op de bètareceptoren kan hebben. Dankzij dit paradoxale effect worden bètablokkers nu toegepast bij de behandeling van hartfalen en worden ze actief onderzocht voor een mogelijke toepassing bij astma (Thanawala *et al.*, 2013). Dit fenomeen wordt nog niet volledig begrepen, maar zou te maken kunnen hebben met het feit dat sommige bètablokkers zich als zogenaamde *inverse agonisten* gedragen. Een farmacologisch werkingsmechanisme dat ongeveer 20 jaar geleden voor het eerst als theoretisch concept aan de hand van een wiskundig model werd gepostuleerd, waar nu de mogelijke klinische relevantie duidelijk van begint te worden. Een ander voorbeeld hiervan is het zogenaamde *biased agonism*, waar een nieuwe farmacologische receptor-theorie voorspelt dat het mogelijk is om liganden te ontwikkelen met een grotere selectiviteit van werking dan tot nu toe voor mogelijk werd gehouden. Dit zou mogelijk kunnen leiden tot de ontwikkeling van medicijnen waar het gewenste effect beter kan worden gescheiden van bijwerkingen, bijvoorbeeld voor opiaatachtige stoffen voor de behandeling van pijn (DeWire *et al.*, 2013). Het ontwikkelen van zulke fundamentele concepten, en het vertalen ervan naar mogelijke therapeutische toepassingen, is waar ik mij op wil richten in mijn nieuwe onderzoek in Leiden. Dergelijk onderzoek is een multidisciplinaire aangelegenheid en kan alleen succesvol zijn als er nauw wordt samengewerkt tussen verschillende disciplines. Niet alleen in de bio-farmaceutische wetenschappen maar ook met bijvoorbeeld

de chemie, biologie, wiskunde en medische wetenschappen. Het opbouwen en versterken van dergelijke samenwerkingsverbanden heeft mijn hoogste prioriteit, omdat ik ervan overtuigd ben dat succesvol geneesmiddelonderzoek alleen op die manier kan worden gedaan. Mijn visie voor 'Leiden' is dat het op zo'n manier mogelijk moet zijn om *prototype* geneesmiddelen te ontwikkelen, waarmee nieuwe fundamentele farmacologische concepten vertaald kunnen worden naar de kliniek. Een voorbeeld van dit type werk is het bestuderen van de rol van de snelheid waarmee geneesmiddelen binden aan hun plaats van werking. Het is al lang bekend dat deze eigenschap een bepalende factor kan zijn voor de werkingsduur van een geneesmiddel. Aspirine bijvoorbeeld, wordt zeer snel afgebroken in bloed, maar bindt irreversibel aan het enzym cyclooxygenase en hoeft voor sommige indicaties, zoals het voorkomen van hartaanvallen en beroertes, slechts één maal per dag te worden ingenomen. In de jaren '60 is al gepostuleerd dat de bindingssnelheid van medicijnen niet alleen de werkingsduur maar ook het type effect kan bepalen, bijvoorbeeld de mate waarin een stof een eiwit kan activeren of inactiveren (Paton, 1961). Als dit inderdaad het geval is, dan biedt dit een geheel nieuwe mogelijkheid om verbindingen te ontwerpen met unieke farmacologische eigenschappen. De experimentele methoden en theoretische concepten om dit systematisch te onderzoeken zijn echter pas recent ontwikkeld en vergen een integratie van biofysische, chemische, farmacologische en wiskundige benaderingen. Recent hebben wij laten zien hoe deze aanpak kan worden toegepast in het ontwerp van nieuwe geneesmiddelen aan de hand van zowel kleine chemische moleculen als ook grotere, biologisch geproduceerde antilichamen (Ramsey *et al.*, 2011; Aston *et al.*, 2012). Het *Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)* is een voortrekker op dit onderzoeksgebied, onder andere in een groot Europees samenwerkingsverband geleid door hooggeleerde Ad IJzerman en collega dr. Laura Heitman. Een voorbeeld hoe dit type fundamenteel onderzoek vertaald kan worden naar geneesmiddelontwikkeling, is het werk dat ik samen met dr. Philip Aston en collega's van de Department of Mathematics van de University of Surrey in Guildford heb gedaan (Aston *et al.*, 2011). Immunoglobulinen zijn antistoffen die ieder mens maakt als reactie op lichaamsvreemde stoffen, zoals virussen en bacteriën. In sommige vormen van astma produceren patiënten een bepaald type immunoglobuline, het zogenaamde IgE, als reactie op bijvoorbeeld huisstof of graspollen. Het gevolg is een sterke allergische reactie die ernstige benauwdheid veroorzaakt. Het medicijn Xolair is een zogenaamd monoclonaal antilichaam dat heel specifiek IgE bindt en daarmee als een soort stofzuiger werkt en het teveel aan IgE in astma patiënten omlaag brengt tot normale waarden. Xolair is daarom een effectief medicijn in sommige vormen van astma, maar het werkt minder bij patiënten met zeer sterk verhoogde IgE waarden. Wij en anderen zijn daarom op zoek gegaan naar de tweede generatie monoclonale antilichamen die krachtiger aan IgE binden dan Xolair. De sterkte van binding van een molecuul is vergelijkbaar met de doorstroomsnelheid van gasten op een receptie: het hangt af van de snelheid waarmee gasten op de jubilaris afkomen (de "aanloopsnelheid") en vervolgens hoe lang ze blijven "plakken". In farmacologische termen is een gast die lang bij de gastheer staat een potent medicijn en de meest gebruikte strategie om dit te verbeteren is om de "plaktijd" te vergroten. Deze aanpak werd in eerste instantie ook gebruikt in de zoektocht naar de tweede generatie IgE antilichamen, maar de resultaten waren minder goed dan verwacht. Het wiskundig model wat wij vervolgens met de groep uit Guildford ontwikkelden gaf een duidelijke verklaring hiervoor en suggereerde dat in dit specifieke geval juist de "aanloopsnelheid" moet worden verhoogd om een potenter antilichaam te ontwikkelen (Aston *et al.*, 2011). Deze inzichten hadden we niet zonder het wiskundige model kunnen verkrijgen en gaf een hele nieuwe wending aan het onderzoek.

Het daadwerkelijk ontwikkelen van geneesmiddelen blijft in mijn optiek voor het grootste deel de taak van de farmaceutische industrie, maar via het *prototype* model verwacht ik dat synergisme kan ontstaan waar de samenleving als geheel uiteindelijk baat bij heeft. Het *Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)*, waar ik onlangs wetenschappelijk directeur

van ben geworden, heeft een unieke combinatie van ervaring en expertise dat een breed spectrum van geneesmiddelonderzoek bestrijkt. Weinig farmaceutische academische centra in de wereld kunnen bogen op het feit dat ze een dergelijk scala aan relevante onderzoeksexpertise onder één dak hebben. Dit was één van de belangrijkste redenen voor mijn besluit naar Leiden te komen. Van groot belang is ook de aanwezigheid van, en samenwerking met, het *Centre for Human Drug Research (CHDR)*, wat onder de bezielende leiding van hooggeleerde Adam Cohen een unieke positie heeft op het gebied van innovatief klinisch farmacologisch onderzoek en een essentiële rol speelt in het vertalen van nieuwe geneesmiddelconcepten naar de mens.

Er is veel gezegd en geschreven over de stagnatie in farmaceutisch onderzoek, gemeten aan de hand van het aflopende aantal nieuwe medicijnen dat per jaar voor patiënten beschikbaar komt en de toenemende kosten van het ontwikkelingstraject per geneesmiddel. Farmaceutische bedrijven hebben grote onderzoeksvestigingen gesloten en ook Nederland heeft hier de gevolgen van gevoeld. Echter, je hoeft alleen maar rond te lopen op het Bio Science Park in Leiden om te realiseren dat er nieuwe ecosystemen voor geneesmiddelonderzoek zijn ontstaan, waarin academisch en commercieel farmaceutisch onderzoek naast en met elkaar floreren. De mogelijkheden liggen hier letterlijk op straat en ik hoop een bijdrage te mogen leveren aan de verdere ontwikkeling van Leiden als centrum voor geneesmiddelonderzoek op wereldniveau. Ik geloof niet dat het potentieel hiervan al volledig gerealiseerd is en betere samenwerking lijkt mij essentieel. Het Structural Genomics Consortium (SGC) in Oxford is een voorbeeld waar dit toe kan leiden. De afgelopen tijd is de meest gestelde vraag aan mij waarom ik de overstap van de farmaceutische industrie naar de universitaire wereld heb gemaakt. Een voor de hand liggend antwoord zou zijn dat deze keuze gemotiveerd was door recent Amerikaans onderzoek, waaruit geconcludeerd werd dat het beroep van professor aan een universiteit de minsts stressvolle baan is die er bestaat (Kensing, 2013). Dames en heren, dat is nog niet mijn ervaring en natuurlijk ook niet echt waar ik naar op zoek ben. Een serieuzer antwoord is dat ik sterk overtuigd ben dat het essentieel is dat er kruisbestuiving ontstaat door beweging van mensen tussen de twee werelden en zo de daad te voegen bij de vele woorden over nieuwe manieren van samenwerking in geneesmiddelonderzoek tussen universiteiten en industrie. De vele theoretische verhandelingen op dit gebied zijn in mijn optiek vaak beperkt door gebrek aan persoonlijke ervaring. Een, ieder geval voor mij persoonlijk, inspirerend voorbeeld is de recente overstap van dr. Trevor Mundel van global head of development van een groot farmaceutisch bedrijf naar de Bill & Melinda Gates Foundation waar hij nu als President of Global Health de dringende zoektocht leidt naar behandelingen voor ziektes als tuberculose, AIDS en malaria in een *not-for-profit* organisatie met de urgentie en doelgerichtheid die de meesten wellicht eerder met een commerciële cultuur associëren (Mullard, 2012). Dames en heren onderzoekers, laat u ook niet wijs maken dat zulke stappen slechts één keer gemaakt kunnen worden en onomkeerbaar zijn - voor mij is dit de vierde keer dat ik de grens tussen academie en farma oversteek.

De ontwikkeling van een nieuw medicijn is een lang traject en er zijn veel momenten waar een kink in de kabel zich kan voordoen. Echter, velen (waaronder ikzelf) zijn van mening dat de grootste mogelijkheid voor verbetering ligt rond het punt waar een nieuw medicijn voor het eerst wordt getest in patiënten, de zogenaamde Fase 2 of *Proof of Concept* studie. Verschillende analyses hebben de afgelopen jaren laten zien dat het merendeel van deze studies een negatief resultaat oplevert. Dat wil zeggen dat na vele jaren van onderzoek en investering een nieuw potentieel medicijn geen enkel of onvoldoende positief effect laat zien als het voor het eerst in echte patiënten wordt getest. Een verhoging van de kans op succes in deze Fase 2 studies wordt algemeen beschouwd als de grootste mogelijkheid om de efficiëntie van farmaceutisch onderzoek te verbeteren en daarmee patiënten te helpen die wachten op nieuwe medicijnen, veel meer dan bijvoorbeeld investeringen in high-throughput

technologie (Paul *et al.*, 2010). Het staat voor mij buiten kijf dat zulke inzichten ook voor een belangrijk deel het kompas zijn voor de richting van academisch farmaceutisch onderzoek, wat per definitie meer fundamenteel van aard is, maar nooit de patiënt en de dringende vraag vanuit de samenleving voor nieuwe medicijnen uit het oog mag verliezen. Dus het succes van mijn aanstelling als hoogleraar en wetenschappelijk directeur van het *Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)* mag en moet, wat mij betreft, voor een groot deel worden bepaald aan de hand van in hoeverre ons onderzoek (fundamenteel en meer toegepast) een bijdrage levert aan de verhoging van de kans op succes van Fase 2 medicijn onderzoek.

Het is wellicht niet verstandig voor een net aangestelde hoogleraar te zeggen dat zijn vakgebied eigenlijk niet zo ingewikkeld is, maar de basale principes achter de ontdekking en ontwikkeling van een nieuw medicijn zijn tamelijk eenvoudig: men start met het kiezen van een biologisch doelwit, waarvan wordt aangenomen dat het een rol in bepaalde ziekteprocessen speelt (bijvoorbeeld een enzym zoals eerder beschreven voor PDE5 of een zogenaamde receptor in het geval van de bètablokkers), en vervolgens wordt een molecuul ontwikkeld waarmee de werking van dit biologische doelwit op een precieze en veilige manier gemanipuleerd kan worden, wat dan hopelijk leidt tot een verbetering of zelfs genezing van patiënten. Anders gezegd, het succes van een Fase 2 onderzoek (waarvan ik al eerder geconcludeerd heb dat dit het belangrijkste moment in geneesmiddelonderzoek is) hangt af van de keuze van het molecuul (of geneesmiddel) en het biologische doelwit. Aan de hand van een voorbeeld uit mijn eigen onderzoek zal ik eerst uitweiden over de keuze van het juiste molecuul en hoe mijn ideeën hierover passen in mijn leeropdracht. Dopamine is een neurotransmitter of hormoon dat een belangrijke rol speelt in de regulatie van onze hersenen en het disfunctioneren van het dopaminesysteem is de oorzaak van en in verband gebracht met verschillende neurologische en psychiatrische aandoeningen, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, schizofrenie en depressie. De biologische doelwitten van dopamine zijn zogenaamde G-eiwit-gekoppelde receptoren, waarvan vijf subtypes bekend zijn: de D1 tot en met D5 receptoren. In veel gevallen is het doel van onze farmacologische aanpak om slechts één van deze receptoren met een geneesmiddel te bestoken, maar bestaande dopamine-achtige medicijnen zijn niet erg selectief en grijpen in op meer dan één dopaminereceptor. Een groot nadeel hiervan kan zijn dat hierdoor bijwerkingen kunnen ontstaan, die niet door het primaire biologische doelwit veroorzaakt worden en dus geheel kunnen worden toegeschreven aan onvolkomenheden van het molecuul. Zo stimuleert het geneesmiddel apomorphine zowel D2 als D3 receptoren. Onze hypothese was dat de meeste therapeutische effecten via de D3 receptor tot stand komen, terwijl veel voorkomende bijwerkingen zoals misselijkheid en duizeligheid aan de D2 receptor gerelateerd zijn (Morgan *et al.*, 2012). Ons idee was daarom een selectieve agonist (dat is een molecuul dat een receptor stimuleert, in tegenstelling tot bijvoorbeeld de bètablokkers wat antagonisten zijn en de werking van receptoren juist remmen) voor de dopamine D3 receptor te ontwikkelen. Dankzij briljant werk van mijn collega-chemici onder leiding van David Hepworth werd zo'n molecuul inderdaad ontdekt en ontwikkeld onder codenaam PF-592379 (Hepworth *et al.*, 2009; Attkins *et al*, 2010). PF-592379 had zeer positieve effecten laten zien in preklinische diermodellen voor seksuele activiteit en pijn zonder de bijwerkingen van apomorphine. Daarom werden twee kleine Fase 2 studies opgezet om de effecten in de mens te bestuderen: één in vergelijking met sildenafil (Viagra) voor erectiestoornissen en één voor de bestrijding van pijn in patiënten met osteoarthitis. In beide gevallen waren de resultaten negatief: ondanks de zeer veelbelovende resultaten in het laboratorium was er geen enkel effect van PF-592379 in de klinische studies in de mens te detecteren (Morgan *et al.*, 2012). Dit is helaas het lot van het merendeel van zulke studies en de belangrijkste vraag in zulke gevallen is waar de kink in de kabel zat: bij het molecuul of het biologische doelwit. Wat betreft PF-592379 zijn er in iedere geval drie randvoorwaarden te stellen waaraan voldaan moest

worden om een effect te kunnen verwachten in de klinische studies. Ten eerste: na inname door de patiënten moest er voldoende stof beschikbaar zijn op de plaats van werking in de hersenen. Ten tweede: nadat de stof op de plaats van werking was aangekomen moest het in voldoende mate binden aan de dopamine D3 receptoren. Tot slot, ten derde: nadat de stof zich aan de D3 receptoren had gebonden moest het deze activeren, niet blokkeren. De eerste voorwaarde (voldoende hoeveelheid stof op de plaats van werking) is gerelateerd aan de zogenaamde farmacokinetische eigenschappen, terwijl voorwaarden twee (binding aan de receptor) en drie (activering van de receptor) de farmacodynamiek beschrijven. De integratie van deze drie wordt in vakliteratuur veelal aangeduid met de term PKPD (pharmacokinetics-pharmacodynamics). In het geval van PF-592379 realiseerden wij ons dat wij geen enkel bewijs hadden dat aan de drie PKPD randvoorwaarden was voldaan in de twee klinische studies. Het gevolg was dat we niet konden concluderen of het gebrek aan effect te wijten was aan onze keuze van het molecuul (PF-592379) en de dosering daarvan, of aan onze keuze van biologisch doelwit (de dopamine D3 receptor), of aan onze keuze van de patiëntgroepen. Had een hogere dosering misschien wel gewerkt? Had een andere D3 agonist misschien wel gewerkt? Zou PF-592379 misschien wel in andere patiënten kunnen werken? Het feit dat wij op geen van deze vragen een antwoord hadden, resulteerde in een uitgebreide analyse van zo'n 50 vergelijkbare projecten, waarvan we de resultaten onlangs gepubliceerd hebben (Morgan *et al.*, 2012). De ontluisterende conclusie van deze analyse was dat er een groot aantal vergelijkbare voorbeelden waren van projecten waar klinische Fase 2 studies waren uitgevoerd, zonder bewijs dat er aan de 3 PKPD randvoorwaarden was voldaan. Daarnaast bleek dat de kans op succes van dergelijke projecten nagenoeg nihil was, in tegenstelling tot de gevallen waar wel solide bewijs was dat aan de PKPD voorwaarden voldaan was. De Fase 2 studies voor deze laatste groep was succesvol in meer dan 80% van de gevallen, meer dan twee keer hoger dan wat algemeen wordt aangenomen als een optimistische schatting van het gemiddelde van alle Fase 2 studies in farmaceutisch onderzoek. Gezien de sterke correlatie met de kans op 'overleving' van een molecuul in het lange traject van geneesmiddelonderzoek en -ontwikkeling, zijn de 3 PKPD randvoorwaarden nu bekent als de '3 Pillars of Survival' (Morgan *et al.*, 2012; Vicini & Van Der Graaf, 2013). Dames en heren, men hoeft zich niet, zoals ik, 30 jaar in de farmacologie te verdiepen om te begrijpen dat als een geneesmiddel niet op de plaats van werking komt er weinig effecten te verwachten zijn. Inderdaad, één van de grondleggers van de farmacologie, de Duitser Paul Ehrlig (1909) schreef al meer dan honderd jaar geleden dat *"...een substantie op een bepaald orgaan, bijvoorbeeld de hersenen of een parasiet, alleen dan kan werken indien zij door deze opgeslagen wordt, is een bijna vanzelfsprekend idee, dat zich terug laat volgen tot in de oudste historie van de heelkunde. Een middeleeuwse onderzoeker sprak er al van dat medicamenten zekere spiculae moeten hebben, waarmee ze zich aan de organen hechten".*

Echter, Ehrlich voegde daar het volgende aan toe: *"Mijn tegenstanders verwijten mij nu, dat datgene wat ik van plan ben, iets vanzelfsprekends zou zijn dat niet veel woorden nodig zou hebben. Maar mijne heren, in de wetenschap gaat het niet om woorden maar om daden en werken. Als Koning Henri IV^{de} de uitspraak doet, dat iedere burger in zijn land op zondag een kip in de pot zou hebben, zo was dat nobel en mooi gedacht, maar veel belangrijker was het geweest als hij in de praktijk iets gedaan had om deze wens te laten uitkomen in de werkelijkheid. Een axioma heeft alleen dan zin, indien het door werk in iets nuttigs wordt omgezet en men het niet diep in een schrijn verstopt houdt. Zulks was het geval bij de farmacologie, die pas in de laatste jaren begon zich in de noodzaak te schikken en het hechtingsprincipe dat in de immuniteitsleer al vele jaren een rol speelt te erkennen en dienovereenkomstig haar werkrichting te moderniseren".*

Ik ben ervan overtuigd dat deze toevoeging van Ehrlig nog steeds actueel is en dat implementatie van de principes van de "3 Pillars of Survival" in modern geneesmiddelonderzoek nog steeds onvoldoende is. Ik hoop hier met mijn onderzoek een

stimulerende en innoverende bijdrage aan te kunnen leveren. Een groot struikelblok op dit moment is het gebrek aan algemene methoden en technieken om resultaten uit preklinisch laboratorium onderzoek (bijvoorbeeld in diermodellen) in kwantitatieve zin te vertalen naar vroege-fase experimenteel farmacologisch onderzoek in de mens. Een belangrijk onderdeel hiervan is de ontwikkeling van meetmethoden (oftewel zogenaamde *biomarkers* en *biomeasures*, Agoram & Van der Graaf, 2012) die in algemene zin toepasbaar zijn in zowel preklinisch als klinisch onderzoek om farmacologische activiteit aan te tonen en te kwantificeren, voordat kostbare Fase 2 studies in patiënten worden uitgevoerd. Hiervoor zijn zowel geavanceerde meettechnieken nodig alsook de ontwikkeling van wiskundige en statistische PKPD-modellen voor het voorspellen, interpreteren en integreren van de gegevens in de verschillende fasen van geneesmiddelonderzoek. In deze context zijn wij onlangs binnen het *Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)* een samenwerking gestart met de groep van hooggeleerde Thomas Hankemeier om een nieuwe aanpak te ontwikkelen waarin zogenaamde *metobolomics* meettechnieken (waarmee 'vingerafdrukken' van grote aantallen producten van de biochemische reacties in ons lichaam worden gemaakt) kunnen worden geïntegreerd met de "3 Pillars" concepten voor het bestuderen van geneesmiddelen in bijvoorbeeld de hersenen. Dit biedt ook grote mogelijkheden voor samenwerking met onder andere wiskundigen, statistici en bio-informatici binnen de Leidse Faculteit Wiskunde & Natuurwetenschappen voor de ontwikkeling van multivariate modellen als nieuw farmacologisch PKPD concept.

Geachte toehoorders, ik stap nu terug naar het uitgangspunt dat het succes van een Fase 2 onderzoek afhangt van de keuze van het molecuul en het biologische doelwit en zal mij nu richten op dit laatste aspect. Een groot deel van academisch biomedisch onderzoek richt zich op dit gebied, maar het succes van deze investeringen in de context van impact op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen staat zeker de laatste tijd ter discussie (Mullard, 2011). Bijvoorbeeld, in een recente publicatie werd gesteld dat onderzoekers van Bayer in slechts minder dan 25% van de gevallen de positieve resultaten uit de literatuur over mogelijke nieuwe biologische doelwitten konden reproduceren. Met als gevolg daarvan dat geneesmiddelontwikkelingsprojecten gebaseerd op de overige 75% moesten worden beëindigd (Prinz *et al.*, 2011). De vindingen van een ander farmaceutisch bedrijf, Amgen, waren nog pessimistischer en suggereerden dat slechts 11% van zogenaamde 'landmark' studies uit de oncologie literatuur konden worden worden gereproduceerd (Begley & Ellis, 2012). Een laatste voorbeeld is een recente systematische analyse waarin de voorspellende waarde van veelgebruikte muismodellen voor humane onstekingsziekten sterk in twijfel werd getrokken (Seok *et al.*, 2013). Dus is er een urgente noodzaak om nieuwe aanpakken te ontwikkelen voor de identificatie en validatie van biologische doelwitten voor geneesmiddelen, waarin preklinische en klinische kennis en informatie beter wordt geintegreerd. Ik zal proberen te illustreren hoe systeemfarmacologie hier een bijdrage aan kan leveren aan de hand van een voorbeeld uit mijn eigen onderzoek. Hiervoor neem ik u mee naar de farmacologie van cannabis/marijuana en de zoektocht naar nieuwe en betere medicijnen voor de behandeling van pijn. Het actieve ingredient van marijuna is een stof met de chemische naam Δ9-tetrahydrocannabinol, oftewel THC. Net als dopamine werkt THC op zogenaamde G-eiwit-gekoppelde receptoren, maar in dit geval niet van het type D1 tot en met D5 maar met de naam CB1 en CB2. Uit onderzoek zijn er sterke aanwijzingen dat deze CB1 en CB2 receptoren een rol spelen in de biologische processen van zenuuwgeleiding en daarmee mogelijk de regulatie van pijn. Maar het is erg moeilijk geweest deze fundamentele inzichten te vertalen naar klinische toepassing aan de hand van mogelijke analgetische effecten van marijuna, gezien de welbekende andere effecten op de gemoedstoestand van gebruikers. Ter verduidelijking, het feit dat cowboys in Westernfilms whiskey gebruiken om het uittrekken van een zojuist ontvangen kogel iets dragelijker te maken, vormt geen wetenschappelijke basis voor het gebruik van alcohol in de moderne anesthesie. Dus zijn wij en anderen op zoek gegaan

naar nieuwe manieren om het CB1/CB2 receptorsysteem farmacologisch te lijf te gaan. Veel aandacht is daarbij uitgegaan naar het feit dat ons lichaam zelf cannabisachtige stoffen aanmaakt, de zogenaamde endocannabinoiden. Eén van deze lichaamseigen stoffen is anandamide, een agonist voor de CB1 en CB2 receptoren. Anandamide wordt in het lichaam afgebroken door het enzym fatty acid amide hydrolase (afgekort FAAH), dus het idee ontstond (conceptueel gezien vergelijkbaar met het idee achter de ontwikkeling van PDE5 remmers zoals Viagra) een geneesmiddel te ontwikkelen wat de werking van dit enzym zou remmen, wat de hoeveelheid anandamide in het lichaam zou verhogen en daarmee de activiteit van CB1 en CB2 receptoren. Een stof met deze eigenschappen werd in onze laboratia ontdekt en ontwikkeld onder de codenaam PF-04457845 en pijnstillende effecten werden aangetoond in verschillende diermodellen (Ahn *et al.*, 2011). In tegenstelling tot het eerder besproken dopamine D3 voorbeeld bevestigden de eerste klinische studies dat de stof farmacologisch actief was in gezonde vrijwilligers, aangezien concentraties van anandamide significant verhoogd waren na toediening van PF-04457845 (Li *et al.*, 2011). De vraag was echter of deze verhoging voldoende was om de CB1 en CB2 receptoren te activeren, wat de basis was voor onze hypothese dat blokkade van het FAAH enzym een pijnstillend effect zou hebben in de mens. In eerste instantie werd geprobeerd deze vraag te beantwoorden door meer bewijs te krijgen in preklinische diermodellen. Dit resulteerde in gemengde resultaten, waarin de pijnstillende eigenschappen van PF-04457845 bevestigd werden in ongeveer de helft van de studies, maar geen effecten werden waargenomen in de andere helft. Daarom werd ook geïnvesteerd in een alternatieve, zogenaamde systeemfarmacologische aanpak. Hierin werd alle beschikbare kennis over anandamide, FAAH en de CB1/2 receptoren geintegreerd in een wiskundig model, waarmee de effecten van PF-04457845 konden worden voorspeld (Benson *et al.*, 2013). De belangrijkste uitkomst van de analyse met dit complexe model was dat het suggereerde dat er naast FAAH nog een ander enzym betrokken was bij de afbraak van anandamide en dat blokkade van FAAH alleen onvoldoende stimulatie van de CB1 en CB2 receptoren zou geven om een pijnstillend effect te verwachten. Het model voorspelde dat voor een klinisch effect een gecombineerde remming van niet alleen FAAH maar ook ten minste één ander enzym nodig was. Ondanks deze voorspelling werd er toch een Fase 2 studie met PF-04457845 uitgevoerd en de resultaten waren negatief: het had geen significant analgetische effect in patiënten met osteoarthritis (Huggins *et al.*, 2012).

Het feit dat de voorspelling van een model uitkomt, betekent natuurlijk niet dat een model "juist" is. Ik kan correct voorspellen dat het morgen regent, maar dit zegt niets over mijn meteorologische inzichten. Toch hoop ik dat het zo juist gepresenteerde voorbeeld een idee geeft van de toegevoegde waarde die de nieuwe aanpak van systeemfarmacologie kan brengen in geneesmiddelonderzoek. In het zojuist gepresenteerde voorbeeld gaf ons wiskundige model van het endocannabinoide systeem ons nieuwe inzichten en ideeën op welke manier we de werking van CB1 en CB2 receptoren via farmacologische interventies kunnen reguleren. Het model zette vraagtekens bij de populaire hypothese dat remming van het FAAH enzym therapeutisch effect zou kunnen hebben. Het genereerde een geheel nieuw idee voor een combinatietherapie, waarin zowel FAAH alsook een tweede enzym geremd wordt (Milligan *et al.*, 2013). Ik benadruk dat deze inzichten niet werden verkregen via een conventionele, experimentele aanpak, maar door de integratie van de kwantitatieve biologische en farmacologische informatie in een wiskundig model. In een recent White Paper namens de Amerikaanse National Institute of Health (NIH) heb ik met mijn co-auteurs van de Quantitative Systems Pharmacology Working Group systeemfarmacologie gedefinieerd als "*an approach to translational medicine that combines computational and experimental methods to elucidate, validate and apply new pharmacological concepts to the development and use of small molecule and biologic drugs*" (Sorger *et al.*, 2011). In het kort is de nieuwe systeemfarmacologische aanpak dus gebaseerd op een modelmatige, kwantitatieve benadering van biomedisch onderzoek, waarbij sterk gebruik wordt gemaakt van methoden

die zijn ontwikkeld door ingenieurs in technische wetenschappen (Van der Graaf & Benson, 2011). De verwachting is dat deze aanpak een veel grotere voorspellende waarde heeft dan de meer empirische aanpak waar veel biomedisch onderzoek tot op heden op gebaseerd is. En dat dit in combinatie met de eerder beschreven PKPD principes tot betere vertaling van preklinisch onderzoek naar de mens leidt en daarmee tot meer succes in Fase 2 medicijnonderzoek. Deze aanpak vergt nieuwe samenwerkingsverbanden tussen verschillende disciplines, bijvoorbeeld wiskunde en farmacologie. Eén van mijn doelstellingen is mee te helpen aan de totstandkoming van dit soort nieuw multidisciplinair onderzoek in Leiden. Ik merk op dat initiatieven op het gebied van de systeemfarmacologie in de Verenigde Staten al specifiek en actief worden gestimuleerd en ondersteund door bijvoorbeeld de National Institute of Health (NIH) (Rogers *et al.*, 2013). Zeer recent hebben wij in Leiden het voortouw genomen samen met de European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) voor het opzetten van een Europees systems pharmacology netwerk (Danhof & Van der Graaf, 2013). Van groot belang is ook dat voorspeld wordt, dat als gevolg van de groeiende interesse in systeemfarmacologie er een snel toenemende vraag naar hoog opgeleide wetenschappers op dit gebied zal zijn. Bijvoorbeeld, uit een recent onderzoek onder leiders van de Amerikaanse life-science industrie kwam naar voren dat in de komende 10 jaar de groei in banen onder biomedische ingenieurs veruit het grootste zal zijn van alle biomedische professies. In hetzelfde onderzoek werd de top 6 van belangrijkste nieuwe expertise en vaardigheden nodig voor biomedisch onderzoek, bezet door 3 direct aan systeemfarmacologie gerelateerde onderwerpen, namelijk biomedical engineering, bio-informatics/data-analytics and systems biology (PwC Health Research Institute, 2013). Het multi-disciplinaire karakter van het geneesmiddelonderzoek en -onderwijs in Leiden biedt uniek kansen op deze vraag van de samenleving in te springen.

In samenwerking met anderen hebben wij ondertussen wiskundige, systeemfarmacologische modellen ontwikkeld voor verschillende biologische regelsystemen en ziekten. Een voorbeeld is het model van de menstruele cyclus, ontwikkeld met de Computational Systems Biology Group van de Universiteit van Berlijn, waarmee effecten van nieuwe behandelingen voor bijvoorbeeld endometriose kunnen worden gesimuleerd in virtuele patiënten (Röblitz *et al.*, 2013). Een groot voordeel van zo'n benadering is dat ideeën eerst op de computer kunnen worden getest en geoptimaliseerd voordat dure en tijdrovende experimenten worden gedaan. Een dergelijke modelmatige aanpak is natuurlijk al lang gangbaar in bijvoorbeeld de wereld van de vliegtuigbouw en begint nu ook serieus zijn intrede te doen in farmaceutische research en development (Milligan *et al.*, 2013). Systeem farmacologie is toekomstmedicijn: geen toekomstmuziek maar het medicijn voor en van de toekomst. In samenwerking met velen hoop ik met het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR) en daar binnen de Afdeling Farmacologie, hieraan een bijdrage te mogen leveren.

Voor ik mijn betoog beëindig met een paar woorden van dank, wil ik mij eerst richten tot de dames en heren studenten Bio-Farmaceutische wetenschappen, de leden van het bestuur van de Leidsche Pharmaceutische Studenten Vereeniging Aesculapius en de leden van het bestuur van de Koninklijke Nederlandse Pharmaceutische Studenten Vereniging. Het is een voorrecht een bijdrage te mogen gaan leveren aan de vorming van jullie als toekomstige farmaceutisch wetenschappers en ik zal hiervoor mijn uiterste best doen. De wereld zit op jullie te wachten, grijp de unieke kansen die je in Leiden worden geboden en volg je passie. Zo'n 25 jaar geleden droeg ik het bestuurslint van de toen nog niet-koninklijke ANPSV en ik begrijp en ondersteun het grote belang van het studenten verenigingsleven.

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, beste familie en vrienden. Tot slot van mijn oratie wil ik nog kort enkele woorden van dank uitspreken, al realiseer ik me dat ik hiermee nooit voldoende kan aangeven hoeveel ik aan velen te danken heb. Ik ben een zeer fortuinlijk mens en dat is grotendeels gebaseerd op geluk en de steun van anderen.

Ik ben nog maar net in Leiden begonnen en daarom wacht ik met het noemen van velen waarmee ik ga samenwerken tot een volgende gelegenheid, maar ik wil nu alvast alle medewerkers van het *Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)* en de Afdeling Farmacologie in het bijzonder bedanken voor het opnemen van mij in jullie midden. Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur: dank voor uw vertrouwen, en voor de totstandkoming van mijn benoeming op de nieuwe leerstoel 'Systems Pharmacology'. Het bestuur van de Faculteit W&N, en met name de huidige en vorige Decaan, hooggeleerden Geert de Snoo en Sjoerd Verduyn Lunel, ben ik dankbaar voor de voortvarende manier waarop zij mijn overstap naar Leiden hebben mogelijk gemaakt en voor het vertrouwen dat ze in me hebben gesteld als nieuwe wetenschappelijk directeur van het *Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)*. Mijnheer Wolfs was de leraar op de middelbare school in Assen die me het zelfvertrouwen gaf dat ik goed genoeg was in wiskunde om mijn passie daarvoor te gebruiken in mijn verdere loopbaan en me voor het eerst met de schoonheid van programmeren in aanraking bracht. Hooggeleerde Age Smilde liet mij tijdens mijn studie Farmacie zien hoe mooi en vernieuwend data analyse en mathematisch/statistisch modelleren kan zijn in de farmaceutische wetenschappen. Mijn latere, en nog steeds actieve en inspirerende, samenwerking met hooggeleerde Bert Peletier past in deze lijn van mijn ontwikkeling als wetenschapper opererend op het grensvlak van de farmacologie en wiskunde. Tijdens mijn promotie in London heb ik van Sir James Black en Nigel Shankley niet alleen kwantitatieve farmacologie geleerd maar ook het cruciale belang van aandacht voor detail en het verschil tussen het schrijven van een publicatie die de moeite waard is en de rest. Jim, je bent mijn grote inspiratie, voorbeeld en mentor geweest in mijn ontwikkeling als wetenschapper en persoon en ik weet dat je vandaag tevreden over me zou zijn geweest. Ik ben blij dat ik met hooggeleerde Richard Bond van de University of Houston nog altijd *back to my roots* kan gaan. Als postdoc in Rotterdam vond ik in Wiro Stam een soulmate die ook op zoek was naar 'mooie dingen' in de wetenschap en dat probeer ik altijd als leidraad vast te houden waarvoor ik het allemaal doe. Drug discovery en development heb ik bij Pfizer geleerd en het was een voorrecht om met zoveel getalenteerde en gemotiveerde mensen samen te werken. Ik noem in het bijzonder Peter Milligan, Rob Webster, Rob Wallis, Jeff Koup en Neil Benson. De drang om daadwerkelijk aan de ontdekking van medicijnen te werken en de realisatie dat dat alleen door samenwerking kan is iets wat ik uit Sandwich met me hoop mee te nemen naar Leiden. Ik ben veel verschuldigd aan hooggeleerden Douwe Breimer en Meindert Danhof, die me eind jaren '90 op het spoor van de PKPD hebben gezet en me sindsdien enorm gesteund en geholpen hebben. Dat ik in de voetsporen van deze giganten mag treden is een grote eer en verantwoordelijkheid. *They leave big shoes to fill* and ik ben blij dat ik samen met hun mag werken aan de verdere ontwikkeling van geneesmiddelonderzoek en -onderwijs in Leiden. Douwe: ik leer nog elke dag van je en ben blij dat je op de achtergrond blijft zorgen voor de farmaceutische wetenschappen in Leiden, Nederland en daarbuiten. Meindert: jouw onbaatzuchtige en onvoorwaardelijke toewijding voor het LACDR is een voorbeeld voor mij en anderen. Mijn ouders zijn er helaas niet meer bij maar ik ben ze intens dankbaar voor vroeger. Mam, je had ongetwijfeld iedereen in de zaal hier gekend en je als een vis in het water gevoeld in jouw stad Leiden en Sjon, je had je wel wat zorgen gemaakt over mijn pensioen en me een beetje jong voor de universiteit gevonden, maar je had het wel erg mooi gevonden vandaag. Mijn 3 sterren Marte, Fien en Bente zijn mijn vandaag en morgen en houden de nutty professor met Willy Betts momenten stevig met beide benen op de grond. Ik ben zo trots op jullie en *love you to pieces*. Tot slot Simone, het protocol van de universiteit schrijft voor dat ik het dankwoord kort houd en voor deze speciale gelegenheid zal ik me voor één keer aan de regels houden, maar dat valt niet mee want ik ben je voor zoveel dankbaar. Alleen jij en ik weten dat ik hier zonder jou niet had gestaan en daarvoor en voor al het andere hou ik oneindig veel van je. *We are making a difference.*

Ik heb gezegd.

Referenties

Agoram, B.M. & Van der Graaf, P.H. (2012). Biomarkers and biomeasures: key enablers for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in drug discovery and development. *Bioanalysis*, **4,** 1143-1145.

Ahn, K., Smith, S.E., Liimatta, M.B., Beidler, D., Sadagopan, N., Dudley, D.T., Young, T., Wren, P., Zhang, Y., Swaney, S., Van Becelaere, K., Blankman, J.L., Nomura, D.K., Bhattachar, S.N., Stiff, C., Nomanbhoy, T.K., Weerapana, E., Johnson, D.S. & Cravatt, B.F. (2011). Mechanistic and pharmacological characterization of PF-04457845: a highly potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitor that reduces inflammatory and noninflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **338,** 114-124.

Aston, P.J., Derks, G., Raji, A., Agoram, B.M. & Van Der Graaf, P.H. (2011). Mathematical analysis of the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) behaviour of monoclonal antibodies: predicting in vivo potency. *J Theor Biol.* **281,** 113-21.

Attkins, N., Betts, A., Hepworth, D. & Heatherington, A.C. (2010) Pharmacokinetics and elucidation of the rates and routes of Nglucuronidation of PF-592379, an oral dopamine 3 agonist in rat, dog and human. *Xenobiotica* **40,** 730–742.

Begley, C.G. & Ellis, L.M. (2012). Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*, **483,** 531-533.

Benson, N. , Van Der Graaf, P. & Demin, O. (2013). Application of integrative modelling to the clinical development of Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors for pain. *ASCPT 2013 Annual Meeting*, http://www.ascpt.org/2013AnnualMeeting/ASCPT2013AnnualMeeting-Presentations/QSPSpeakerPresentations/tabid/14304/Default.aspx.

Danhof, M. & Van der Graaf, P.H. (2013). Systems Pharmacology - Towards a European Network? https://custom.cvent.com/6E33084F71EB4DD6B892656072736BFB/files/20adaa8857824fce95be804b08e82961.pdf.

DeWire, S.M. *et al.* (2013). A G protein-biased ligand at the μ-opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **344,** 708-717.

Ehrlich, P. (1909): Über moderne Chemotherapie. *Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie*, 165-202.

Hepworth, D., Cook A., Blagg, J., Allerton, C., Miller, D. & Baxter, A. (2009) Optimization of oral pharmacokinetics in the discovery of clinical candidates for the treatment of sexual dysfunction. *Abstracts of Papers, 237th ACS National Meeting*, March 22–26, 2009, Salt Lake City, UT, USA http://www.acsmedchem.org/mediabstracts2009.pdf.

Huggins, J.P., Smart, T.S., Langman, S., Taylor, L. & Young, T. (2012). An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain* **153,** 1837-1846.

Kenakin, T. & Christopoulos, A. (2013). Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. *Nature Rev. Drug Discov.* **12,** 205-216.

Kensing, K. (2013). The 10 least stressful jobs of 2013. http://www.careercast.com/jobs-rated/10-least-stressful-jobs-2013.

Li, G.L., Winter, H., Arends, R., Jay, G.W., Le, V., Young, T. & Huggins, J.P. (2011). Assessment of the pharmacology and tolerability of PF-04457845, an irreversible inhibitor of fatty acid amide hydrolase-1, in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 706-716.

Milligan, P.A., Brown, M.J., Marchant, B., Martin, S.W., Van der Graaf, P.H., Benson, N., Nucci, G., Nichols, D.J., Boyd, R.A., Mandema, J.W., Krishnaswami, S., Zwillich, S., Gruben, D., Anziano, R.J., Stock, T.C. & Lalonde, R.L. (2013). Model Based Drug Development: a Rational Approach to Efficiently Accelerate Drug Development. *Clin. Pharmacol. Ther.,* doi: 10.1038/clpt.2013.54. [Epub ahead of print]

Morgan, P., Van der Graaf, P.H., Arrowsmith, J., Feltner, D.E., Drummond, K.S., Wegner, C.D. & Street, S.D.A. (2012). Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival. *Drug Discov. Today* **17,** 419-424.

Mullard, A. (2011). Reliability of 'new drug target' claims called into question. *Nature Rev. Drug Discov.* **10,** 643-644.

Mullard, A. (2012). An audience with Trevor Mundel. *Nature Rev. Drug Discov.* **11,** 264-265.

Paton, W.D.M. (1961). A theory of drug action based on the rate of drug-receptor combination. *Proc. R. Soc. Lond. B* **154,** 21-69.

Paul, S.M. *et al.* (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* **9,** 203-214.

Prinz, F., Schlange, T. & Asadullah, K. (2011). Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Rev. Drug Discov.* **10,** 7712-713.

PwC Health Research Institute. (2013). New Chemistry: getting the biopharmaceutical talent formula right. http://www.pwc.com/us/newchemistry.

Ramsey, S.J., Attkins, N.J., Fish, R. & Van der Graaf, P.H. (2011). Quantitative pharmacological analysis of antagonist binding kinetics at CRF1 receptors in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* **164**, 992-1007.

Röblitz, S., Stötzel, C., Deuflhard, P., Jones, H.M., Azulay, D.O., Van der Graaf, P.H. & Martin, S.W. (2013). A mathematical model of the human menstrual cycle for the administration of GnRH analogues. *J. Theor. Biol.* **321,** 8-27.

Seok, J. and the Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program (2013). Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *PNAS* **110,** 3507-3512.

Sorger, P.K., Allerheiligen, S.R.B., Abbernethy, D.R., Altman, R.B., Brouwer, K.L.R., Califano, A., D'Argenio, D.Z., Iyengar, R., Jusko, W.J., Lalonde, R., Lauffenburger, D.A., Stocihet, B., Stevens, J.L., Subramaniam, S., Van der Graaf, P. & Vicini, P. (2011). Quantitative and Systems Pharmacology in the post-genomic era: new approaches to discovering drugs and understanding therapeutic mechanisms. An NIH white paper by the QSP workshop group. http://www.nigms.nih.gov/nr/rdonlyres/8ecb1f7c-be3b-431f-89e6-a43411811ab1/0/systemspharmawpsorger2011.pdf.

Thanawala, V.J. *et al.* (2013). β_2-Adrenoceptor agonists are required for development of the asthma phenotype in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol.* **48,** 220-229. http://www.webofstories.com/play/17236.

Van der Graaf, P.H. & Benson, N. (2011). Systems pharmacology: bridging systems biology and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PKPD) in drug discovery and development. *Pharm. Res.* **28,** 1460-1464.

Vicini, P. & Van der Graaf, P.H. (2013). Systems Pharmacology for Drug Discovery and Development: Paradigm Shift or Flash in the Pan? *Clin. Pharmacol. Ther.* **93,** 379-381.

Prof.dr. Piet Hein van der Graaf (Oldenzaal, 1965)

2013-heden	Wetenschappelijk Directeur Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR)
2012-heden	Editor-in-Chief, *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*
2010-2013	Senior Director Pharmacometrics/Clinical Pharmacology, Pfizer, U.K.
2004-2010	Research Fellow Pharmacokinetics, Dynamics & Drug Metabolism, Pfizer, U.K.
1999-2004	Senior Director Discovery Biology, Pfizer, U.K.
1996-1999	Postdoc & KNAW onderzoeker, Afdeling Farmacologie, Leiden/Amsterdam Centre for Drug Research, Leiden
1995-1996	Team leider Urologie, Synthélabo Recherche, Parijs, Frankrijk
1994-1995	Postdoc, Afdeling Farmacologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
1991-1994	Promotieonderzoek, King's College School of Medicine and Dentistry, Londen, U.K.
1983-1991	Studie Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen

De ontwikkeling van een nieuw medicijn is een lang traject en er zijn veel momenten waar een kink in de kabel zich kan voordoen. De grootste mogelijkheid voor verbetering in dit proces ligt rond het punt waar een nieuw medicijn voor het eerst wordt getest in patiënten, de zogenaamde Fase 2 of *Proof of Concept* studie.

Systeemfarmacologie is gebaseerd op een modelmatige, kwantitatieve benadering van geneesmiddelonderzoek. De verwachting is dat deze aanpak een veel grotere voorspellende waarde heeft dan de meer empirische aanpak waar veel biomedisch onderzoek tot op heden op gebaseerd is. Dit moet leiden tot een betere vertaling van preklinisch onderzoek naar de mens en daarmee tot meer succes in Fase 2.

Deze aanpak vergt nieuwe samenwerkingsverbanden tussen verschillende disciplines, bijvoorbeeld wiskunde en farmacologie.

Systeemfarmacologie is toekomstmedicijn: geen toekomstmuziek maar het medicijn voor en van de toekomst.
.

Universiteit Leiden