

Prof. dr. Mario van der Stelt

**Lichaamseigen marihuana:
inspiratie voor geneesmiddelenonderzoek**



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Lichaamseigen marihuana: inspiratie voor geneesmiddelenonderzoek

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. Mario van der Stelt

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht

Scheikunde, in het bijzonder Moleculaire Fysiologie,

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 19 oktober 2018.



Universiteit
Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, beste collega's, dierbare vrienden, familie en Raimond, zeer gewaardeerde toehoorders,

“De scheikunde is volstrekt onmisbaar voor de medische wetenschap, daar zij haar de beschikking geeft over een uitgebreide reeks van waarnemingen en de beste waarnemingsmethoden aan de hand doet.”

Dit zijn niet mijn eigen woorden. Ze zijn 315 jaar geleden uitgesproken hier in deze zaal, in het Groot-Auditorium van het Academieggebouw, door de arts, botanicus en chemicus Herman Boerhaave. Hij sprak deze woorden bij aanvang van zijn derde ambtsjaar als hoogleraar in de geneeskunde.¹ Boerhaave was niet alleen een gerenommeerde wetenschapper en een begenadigd docent, maar ook hoogleraar in drie van de vijf leerstoelen van de medische faculteit én rector magnificus van de Universiteit Leiden. Hij introduceerde de kwantitatieve metingen in de kliniek, zoals met behulp van de thermometer, waarmee hij symptomen kon relateren aan weefselschade. Boerhaave wordt dan ook soms de ‘vader van de fysiologie’ genoemd. Al in zijn tijd werd hij gezien als de leermeester van Europa op het gebied van het klinisch onderwijs. In zijn onderwijsmethode gebruikte hij wiskunde, natuurkunde, maar vooral scheikunde, om het ziekteproces beter te leren begrijpen. Chemische eigenschappen van medicamenten en chemische kennis en methoden staan dan ook centraal in het werk van Boerhaave om de fysiologie en pathologie, kernvakken van de geneeskunde, te leren.

Het feit dat Boerhaave de scheikunde als essentieel uitgangspunt nam voor zijn onderwijs en onderzoek was niet vanzelfsprekend. In die tijd werd scheikunde vooral beoefend door alchemisten, die op zoek waren naar de Steen der Wijzen om lood in goud te veranderen, om ziekten te genezen, en om langer te leven. Dit was niks voor Boerhaave. Afgelopen september was het precies 300 jaar geleden dat hij afrekende met de werkwijze van de alchemisten in zijn inaugurele rede bij zijn aanvaarding van het ambt tot hoogleraar scheikunde. In

zijn lezing “*Oratio de chemia suos errores expurgante*”, of wel vrij vertaald: “De chemie verbetert haar eigen dwalingen”, bekritiseerde hij de alchemisten vanwege het gebruik van te simplistische en gebrekkige empirische methoden.² Hiermee nam Boerhaave afstand tot de alchemisten en creëerde hij ruimte voor zichzelf om nieuwe chemische concepten en methoden toe te passen zonder als alchemist te worden weggezet. Dit heeft geleid tot zijn standaardwerk “*Elementa Chemiae*”, waarmee hij het chemie onderwijs in Europa tot ver in de 17^{de} eeuw heeft vormgegeven.³

Waarom vertel ik U deze geschiedenis? Ik vind het fascinerend dat de concepten en methoden ontwikkeld door Boerhaave meer dan 300 jaar geleden anno 2018 nog steeds inspirerend kunnen zijn. In de tijd van Boerhaave waren moleculen nog niet bekend en de cel als basiseenheid van het leven was ook nog niet ontdekt. Toch was hij in staat om door middel van een natuurwetenschappelijke benadering het ziekteproces beter te begrijpen en het leven van patiënten te verbeteren. Zoals in het citaat uit het begin van mijn rede blijkt, geeft Boerhaave chemische kennis en kunde een centrale rol in de medische wetenschap. Dat is ook mijn doel.

Moleculaire Fysiologie

Vandaag wil ik U meenemen op een wetenschappelijke ontdekkingsstocht die heeft geleid tot ons samen zijn in deze zaal. Allereerst wil ik U mijn definitie geven van mijn vakgebied, de Moleculaire Fysiologie.

Fysiologie is de leer van de biologische processen in het lichaam die een organisme in leven houden. Moleculair betekent ‘*betreffende moleculen*’ en een molecuul is het kleinste denkbare deeltje van een stof dat nog de chemische eigenschappen van die stof bezit. Biomoleculen zijn verbindingen die door levende organismen gevormd worden en een fysiologische rol hebben. Moleculaire Fysiologie bestudeert dus de functies die biomoleculen uitvoeren in een cel of orgaan om het organisme in leven te houden. De chemie is leidend in

mijn aanpak. Dit betekent dat ik chemische kennis en methoden voorop stel om Moleculair Fysiologische vraagstellingen te beantwoorden. Het overkoepelende doel van mijn afdeling is dan ook het ontwerpen, synthetiseren en toepassen van kleine moleculen om biomedische vragen te beantwoorden.

Deze aanpak, ingebed in de Leidse Chemische Biologie, is fundamenteel verschillend van de strategie van de synthetisch chemisch biologen aan andere universiteiten. Zij bouwen een levende cel na vanuit essentiële, bekende biomoleculen en proberen daarmee te begrijpen hoe het leven op moleculair niveau functioneert. Deze reductionistische aanpak van de synthetisch biologen vind ik een lastige opgave, omdat we simpelweg nog niet alle essentiële biomoleculen met hun bijbehorende functies kennen en begrijpen. Je kunt niet een functionerende i-Phone in elkaar zetten, als je nog niet weet wat een Touch screen is of hoe een app werkt. Reductionisme is ook niet alles.

4

Moleculaire Fysiologie gebruikt dus chemische gereedschappen, ofwel kleine moleculen, om biomedische vraagstukken te beantwoorden. Dit zie je vooral bij het ontdekken en ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Onze Westerse samenleving wordt steeds rijker en de mensen steeds ouder. Dit gaat gepaard met welvaarts- en ouderdomsziekten, zoals obesitas, hart- en vaatziekten, kanker en de ziekte van Alzheimer. Voor veel van deze ziekten zijn nog geen goede geneesmiddelen beschikbaar of kunnen alleen symptomen worden bestreden. De Moleculaire Fysiologie kan een bijdrage leveren om deze ziekten te begrijpen en te genezen.

De ontdekking van nieuwe geneesmiddelen

Het ontdekken en ontwikkelen van een nieuw geneesmiddel is echter geen gemakkelijke opgave. Gemiddeld duurt het 12 tot 14 jaar voordat een nieuw medicijn op de markt komt en er werken honderden mensen aan mee. Een recente schatting geeft aan dat de kosten kunnen oplopen tot meer dan 2 miljard euro per medicijn. Ter vergelijking: de totale omzet van de Universiteit Leiden was vorig jaar 600 miljoen euro. De kosten zijn

zo hoog omdat slechts 1 op de 14 experimentele medicijnen, die in klinische trials worden getest, de eindstreep haalt. Zelfs in de laatste fase van het onderzoek – waarin soms duizenden patiënten het potentiële medicijn krijgen, slaagt maar de helft. Gebrek aan effectiviteit en onverwachte toxiciteit zijn de belangrijkste oorzaken van het falen. De klinische studies kosten honderden miljoenen euros. De kosten van deze mislukkingen drukken zwaar op het onderzoeksbudget. Het is dus zaak om de slagingskans te vergroten en daarmee het geneesmiddelenonderzoek goedkoper, efficiënter en duurzaam te maken. Fundamentele veranderingen en doorbraken zijn nodig in het biomedisch en geneesmiddelenonderzoek om medicijnen van de toekomst mogelijk te maken.⁴

Vele specialismen zijn essentieel om een succesvol medicijn te ontwikkelen. Niet alleen chemici, maar ook biologen, farmacologen, apothekers, toxicologen en artsen moeten nauw samenwerken in multidisciplinaire teams om een kandidaat-geneesmiddel te ontdekken en te evalueren. Nog afgezien van de financiële aspecten, is het dan ook een grote uitdaging voor een universiteit met versnipperde onderzoeksgroepen, die ieder hun eigen legitieme belangen nastreven, om zelfstandig een nieuw medicijn te ontwikkelen. Zelfs apothekers in een academische ziekenhuis kunnen een al bestaand medicijn niet goed namaken, zoals laatst in Amsterdam is gebleken. Desondanks leveren universiteiten en academische ziekenhuizen in samenwerking met biotech start-ups en grote bedrijven waardevolle, fundamentele bijdragen aan delen van het geneesmiddelenonderzoek. In mijn ogen ligt de kracht van de universiteit met name in het preklinische, fundamentele onderzoek.

In Leiden hebben we een groot deel van de kennisketen van geneesmiddelenontwikkeling beschikbaar: het Bioscience Park, het LUMC, het CHDR en de Faculteit Wis & Natuurwetenschappen, waaronder het LACDR, IBL, LIACS en het LIC. Het is zaak om de afzonderlijke delen slim met elkaar te verbinden. Uitwisseling van expertise en het delen van onderzoek en resultaten vereist een gezonde vertrouwensbasis en goede com-

municatie. Samen met mijn collega's van de verschillende onderzoeksinstituten van onze faculteit en het LUMC wil ik hieraan verder bouwen in de komende jaren. Vandaag wil ik jullie dan ook een aantal voorbeelden geven hoe ik met mijn groep in samenwerking met anderen hieraan invulling geef.

Laat ik eerst in het kort schetsen hoe een project voor het vinden van een nieuw geneesmiddel er uit ziet. Het hele project valt of staat met de ontdekking van een goed aangrijpingspunt voor een nieuw geneesmiddel, ook wel het target genoemd. Het target is vaak een eiwit – een biomolecuul opgebouwd uit aminozuren. Eiwitten zijn de moleculaire bouwstenen van het leven. Ze zijn het product van de genen in het DNA. Eiwitten voeren alle fysiologische functies van de cel uit. Als het DNA verandert, zoals bij erfelijke ziekten of bij ouderdom ten gevolge van de vele celdelingen, dan worden verkeerde eiwitten geproduceerd. Omgevingsfactoren, zoals roken, ongezonde voeding of blootstelling aan gevaarlijke stoffen en straling, zijn een andere bron van schade aan cellen, waardoor eiwitten hun functie niet goed meer kunnen uitvoeren. Het doel van geneesmiddelenonderzoek is om een stof te vinden die dit corrigeert. In de meeste gevallen betekent dit dat we opzoek zijn naar een stof, die de functie van een overactief eiwit remt. Het is nu eenmaal makkelijker om een systeem te remmen, dan om het te activeren of te vervangen.

Als een mogelijk target is geïdentificeerd, dan wordt er een test ontwikkeld om de functie van het eiwit te meten. De test moet robuust, gevoelig en gemakkelijk zijn om de eiwitactiviteit te bepalen. Vaak gebruiken we hiervoor robots, zodat honderduizenden verbindingen getest kunnen worden. Dit wordt een high-throughput screen genoemd.

In samenwerking met het Pivot Park Screening Centre en de European Lead Factory hebben we inmiddels vijf van dit soort screens uitgevoerd. We hebben ruim één miljoen verbindingen getest op verschillende targets, die betrokken zijn bij acute leukemie, obesitas en ontstekingsprocessen in de hersenen. De

actieve stoffen worden vervolgens opnieuw gemaakt, geanalyseerd en getest. Als de chemische structuur en de activiteit van de stof in orde is, dan spreekt men van een 'bevestigde hit'. Zo hebben Sebastiaan Grimm en Rob Bosman een tweetal screens uitgevoerd in samenwerking met de groep van Sjaak Neeftjes en onderzoekers van het Pivot Park en het NTRC. Zij hebben voor twee eiwitten die betrokken zijn bij de ongeremde celdeling^{5,6}, een aantal prachtige chemische startpunten als bevestigde hits gevonden. Hopelijk leidt dit in de toekomst tot nieuwe behandelopties voor leukemie en borstkanker.

We spreken van een chemisch startpunt omdat de stof in de meeste gevallen nog niet beschikt over de juiste set aan eigenschappen die nodig zijn om te kunnen dienen als medicijn. De bevestigde hit is meestal niet krachtig genoeg om in lage doseringen zijn werk te kunnen doen. Vaak is ook de oplosbaarheid, selectiviteit en metabole stabiliteit niet op orde. Al deze eigenschappen moeten verbeterd worden. Dit betekent in de praktijk dat Rob en Sebastiaan met hun studenten tientallen, zo niet honderden, nieuwe verbindingen moesten synthetiseren en testen. Hiermee wordt een relatie zichtbaar tussen de structuur en de biologische activiteit van een verbinding. Dit geeft richting aan het ontwerp van nieuwe kandidaat medicijnen. Dit proces wordt *hit optimalisatie* genoemd.

Hit optimalisatie is nog steeds voor een groot deel 'trial-and-error'. Het gericht ontwerpen van medicijnen blijkt helaas behoorlijk lastig. Doorzettingsvermogen en ervaring is een vereiste om te kunnen slagen. Steeds vaker maken we gebruik van computationele chemie in samenwerking met Dr. Gerard van Westen van het LACDR. Dat is chemie waarin computermodellen centraal staan. Deze modellen zijn uitermate geschikt voor het analyseren en verklaren van onze data, maar ik verwacht dat we ze in de toekomst ook steeds meer kunnen inzetten bij het voorspellen van de biologische eigenschappen van nieuwe verbindingen. In deze hoek voorzie ik vooral een grote bijdrage van de kunstmatige intelligentie, met name de *machine-learning* technologieën. In mijn groep heeft Anthe

Janssen hiertoe een eerste aanzet gegeven. Hij heeft een algoritme ontworpen dat is gebaseerd op een *machine-learning* technologie, om de activiteit en selectiviteit van nieuwe remmers te voorspellen op basis van bestaande gepubliceerde datasets.⁷ Het algoritme lijkt sterk op de manier waarop Netflix nieuwe films aan je voorstelt. Maar wij gebruiken kunstmatige intelligentie dus om de werking te voorspellen van nieuwe kandidaatgeneesmiddelen.

Activiteits-gebaseerde Proteïne Profilerings (ABPP)

Voorspellen is niet voldoende. We zullen de voorspellingen ook moeten testen in het lab. Om de biologische eigenschappen van stoffen te bepalen, hebben we in Leiden een chemische meetmethode opgezet waarin we het complete activiteits- en selectiviteitsprofiel van een stof in een levende cel of weefsel in één experiment in kaart kunnen brengen. Deze technologie heet “activiteit-gebaseerde proteïne-profilerings”, afgekort als ABPP, en is oorspronkelijk bedacht door Ben Cravatt van het Scripps-instituut.⁸ ABPP wordt veel toegepast in de chemische biologie. Door recente ontwikkelingen in de analytische chemie, en met name de massa spectrometrie, is het mogelijk geworden om het gehele palet aan eiwitten, ook wel het proteoom genoemd, in levende cellen te detecteren. Cellen of diermodellen worden blootgesteld aan een chemische probe, ofwel een reactieve chemische verbinding, die bindt aan alle eiwitten van een bepaalde klasse. Op die manier kunnen we met behulp van ABPP de activiteit van deze eiwitten detecteren in één enkele biologisch proef.

Marc Baggelaar, mijn eerste promovendus, heeft hieraan een belangrijke bijdrage geleverd door een nieuwe probe te synthetiseren.⁹ Met zijn probe kunnen we de activiteit in kaart brengen van lipases, een eiwitklasse met een belangrijke functie in de hersenen.^{10,11} Ik kom daar dadelijk nog op terug. Eva van Rooden heeft met behulp van Marc’s probe een analytisch protocol ontwikkeld waarmee het activiteitsprofiel van kandidaatgeneesmiddelen in het brein, lever, nieren en andere organen wordt bepaald.¹² Deze technologie helpt ons om op efficiënte

wijze de beste stof te selecteren als potentieel geneesmiddel. Hierdoor zijn er ook minder dierproeven noodzakelijk. Het is namelijk van belang om in een vroegtijdig stadium het activiteitsprofiel van je experimenteel medicijn te bepalen. Als dit wordt nagelaten, dan kan het desastreuze gevolgen hebben voor proefpersonen en patiënten.

De fatale klinische trial met het experimentele medicijn BIA 10-2474 is hier een duidelijk voorbeeld van. BIA werd ontwikkeld door het Portugese bedrijf Bial voor de ziekte van Parkinson.¹³ Uit dierexperimenteel onderzoek was gebleken dat deze stof niet erg toxisch was, maar uitgebreide selectiviteitsstudies met ABPP waren niet uitgevoerd. Twee jaar geleden, in januari 2016, werd BIA voor het eerst getest op gezonde vrijwilligers in een fase 1 studie in Frankrijk. In eerste instantie verliep alles voorspoedig. De stof was zeer potent en het primaire target was al bij 5 mg volledig geremd en liet geen bijwerkingen zien. Totdat op 10 januari 2016 een gezonde vrijwilliger om 8 uur ‘s ochtends voor de vijfde keer een tablet met 50 mg BIA innam. In de loop van de ochtend kreeg hij problemen met zijn gezichtsvermogen en later kreeg hij hoofdpijn. De bijwerkingen werden steeds heftiger en in de avond is hij naar het ziekenhuis gebracht. Door miscommunicatie met het clinical trial centrum kregen de andere vrijwilligers de volgende ochtend gewoon hun zesde dosering toegediend. Ook zij kregen neurologische klachten en werden naar het ziekenhuis gebracht. De eerste patiënt is in een coma geraakt en een paar dagen later overleden. De andere vrijwilligers zijn gelukkig inmiddels allemaal hersteld. De grote vraag is natuurlijk wat was hier misgegaan? De Franse autoriteiten hebben hier onderzoek naar gedaan. Zij hebben geconcludeerd dat een overdosis van de stof verantwoordelijk was.¹⁴ Maar hoe? Dat was niet precies duidelijk.

Toen het nieuws van deze tragisch, fatale klinische trial op vrijdagmiddag 15 januari bekend werd, realiseerde ik me dat onze ABPP-technologie gebruikt zou kunnen worden om het selectiviteitsprofiel te bepalen van deze fatale drug. Anthe

Janssen is direct de volgende ochtend naar het lab gegaan om BIA na te maken. Samen met Annelot van Esbroeck hebben we binnen een half jaar het interactieprofiel bepaald. Hiervoor gebruikten we humane hersenen die ter beschikking waren gesteld door de Nederlandse Hersenbank. Ook hebben we de stof bestudeerd in humane corticale neuronen die werden gekweekt uit stamcellen in het lab van Steven Kushner op het Erasmus MC. Uit deze studies bleek dat BIA niet selectief was: het schakelde een groot aantal eiwitten uit die betrokken waren bij het metabolisme in de hersenen. Dit werd bevestigd door metabolomics experimenten van Vasudev Kantae in het lab van Thomas Hankemeier. Vorig jaar hebben we onze resultaten gepubliceerd in Science.¹⁵

Deze studie illustreert de belangrijke bijdrage die ABPP kan leveren bij het profileren van nieuwe experimentele geneesmiddelen. ABPP kan niet alleen achteraf worden ingezet om het interactie-landschap van een stof vast te stellen. ABPP wordt ook prospectief ingezet om geneesmiddelen-ontwikkeling te sturen.¹⁶ Zo is Andrea Martella aangesteld als post-doc in mijn groep, middels een publiek-private samenwerking met het Zwitserse farmaceutische bedrijf Hoffman-LaRoche, om nieuwe medicijnen voor neurodegeneratieve ziekten te evalueren met ABPP voordat ze in mensen worden getest.

ABPP kan echter nog eerder in het proces worden ingezet; om nieuwe targets te ontdekken en te bestuderen. Tom van der Wel heeft in samenwerking met Covalution Biosciences en Pamgene een nieuwe target-validatie methode ontwikkeld. Hij gebruikt de CRISPR/Cas9 technologie om eiwitten gevoelig te maken voor ABPP, zodat we zeer selectief de effecten van chemische stoffen kunnen te bestuderen in cellen.¹⁷ Alexander Bakker probeert met ABPP targets en stoffen te ontdekken voor de ontwikkeling van nieuwe anti-biotica om resistente tuberculose-infecties te behandelen. Hij doet dat samen met de groep van Tom Ottenhof van het LUMC. In het Instituut voor Chemisch Immunology ontwikkelt Sebastiaan Koenders nieuwe ABPP probes om vitamine A metabolisme in de darm

en in kankercellen te bestuderen. Hij doet dat samen met Sylvia Le Dévédec (LACDR) en de groep van Reina Mebius van de Vrije Universiteit. Berend Gagestein kijkt naar de effecten van omega-3 vetzuurmetabolisme in immuuncellen, samen met Rene Toes en zijn team op LUMC. Bing Liu tenslotte bekijkt met ABPP of nieuwe conjugaten de cel binnen komen om specifieke immuuncellen uit te schakelen bij Reuma-patiënten.

Overigens is het goed te vermelden dat de fatale Franse medicijnstudie met BIA, ook laat zien hoe academisch *onderzoek* en *onderwijs* hand-in-hand gaan. Ilse Pols heeft namelijk als derdejaars student van de Life Science & Technology opleiding met haar bachelor eindproject een waardevolle bijdrage geleverd aan het onderzoek en is dan ook als co-auteur vermeld op de publicatie. Ook wordt deze publicatie nu in het bachelor- en masteronderwijs gebruikt als case-studie.

Medicinale marihuana

Na deze geavanceerde methoden en technieken anno nu neem ik u weer even mee terug in de tijd. Terug naar de oorsprong van geneesmiddelenontwikkeling. High-throughput screening is namelijk niet de enige manier om chemische startpunten te vinden voor nieuwe geneesmiddelen. De natuur vormt sinds mensenheugenis ook een grote inspiratiebron voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Aspirine komt bijvoorbeeld oorspronkelijk uit wilgenbast en morfine wordt gehaald uit de papaver plant. Een andere *groene plant, een mooie plant, een welriekende plant, een grote en sterke, ja nuttige plant*, is de Cannabis Sativa, aldus Hennie Vrienten.¹⁸ Zijn lofzang uit 1981 ging natuurlijk over de recreatieve mogelijkheden van de Nederlandse variant, maar al in 1727 beschreef Herman Boerhaave, die naast hoogleraar, ook directeur was van de Botanische tuinen, de geneeskrachtige werking van cannabis in zijn standaardwerk *Historia Plantarum*. Hij schreef ondermeer “*Fit oleum cannabinum adeo laudatum, quod blandum est narcoticumque, & valet in colica*”.¹⁹ Vrij vertaald: Cannabis olie wordt geprezen voor zijn narcotische werking bij buikpijn.

Tegenwoordig is cannabis de meest gebruikte illegale drug in Nederland. Kijk maar om u heen: van elke vijf personen naast U heeft er één wel eens een jointje gerookt.²⁰ Sommigen gebruiken het voor medicinale toepassingen. In 2016 hebben in Nederland 1700 mensen het op doktersrecept verkregen. Het wordt vooral gebruikt door MS-patiënten om hun spasmen te verlichten, door AIDS-patiënten om de eetlust op te wekken en door kankerpatiënten om de misselijkheid te onderdrukken na een chemokuur. Het wetenschappelijk bewijs voor de medicinale werking van marihuana is echter flinterdun.²¹ Het is dan ook niet voor niets dat de zorgverzekeraars het niet meer vergoeden en dat het Nederlands Huisartsengenootschap het voorschrijven van cannabis in zijn algemeenheid afwijst. Hoewel deze besluiten een maatschappelijke tegenreactie hebben opgeroepen, zijn het terechte maatregelen. Ik vind het onverantwoord dat de Nederlandse overheid, via het Bureau Medicinale Cannabis dat onder auspiciën valt van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, een wetenschappelijk niet-bewezen therapie ter beschikking stelt aan een kwetsbare groep patiënten en daarmee impliceert dat het een volwaardig alternatief is voor reguliere medicijnen. Bovendien haalt de grootste groep patiënten, 56.000 personen in 2016, zijn cannabis niet bij de apotheek, maar bij de coffee-shop.²⁰ Zij worden blootgesteld aan mogelijk verontreinigde cannabis van wisselende kwaliteit, zonder bewezen werking *en* veilige dosering met kans op allerlei bijwerkingen.

Om overtuigend wetenschappelijk te bewijzen dat cannabis een medicinale werking heeft, zijn grote omvangrijke, goed gecontroleerde klinische trials noodzakelijk. Deze trials moeten geblindeerd, placebo-gecontroleerd en gerandomiseerd zijn. Objectieve klinische eindpunten moeten worden vastgesteld en worden vergeleken met bestaande medicatie. Ook zou onderzoek moeten plaatsvinden naar de lange-termijn effecten en interacties met andere geneesmiddelen. Patiënten stratificatie is noodzakelijk: welke patiënt komt in aanmerking voor het product? Een betrouwbare doseringsvorm en sterkte van het product moeten ook worden vastgesteld. De noodzaak voor evidence-based medicine is inmiddels gelukkig erkend door

de Tweede Kamer die per motie de regering heeft verzocht op korte termijn onderzoek te laten doen naar de werking van medicinale cannabis op patiënten met specifieke indicaties, zoals kinderepilepsie.²² Maar helaas zal het benodigde budget voor deze klinische trials nooit beschikbaar worden gesteld door de regering. Voor dit soort trials zijn honderden miljoenen euro's nodig. Private partijen, zoals de farmaceutische industrie, zullen dit niet oppakken, omdat marihuana niet te octrooieren is en daarmee de investering niet kan worden terugverdiend. Het treurige is dat de roep om medicinale marihuana door een aantal actoren ook wordt gebruikt als een verkapte lobby om marihuana te legaliseren voor recreatief gebruik. De legalisering van de achterdeur van de coffeeshop is echter een andere discussie en zou niet mogen worden gevoerd over de rug van kwetsbare patiënten. Maar als de cannabisketen dan toch wellicht in zijn geheel gelegaliseerd gaat worden, dan zouden we een deel van de belastingopbrengsten kunnen gebruiken om wetenschappelijk onderzoek te doen naar de werking van marihuana.

De moleculaire werking van marihuana

Een andere manier om de mogelijke medicinale effecten van cannabis te onderzoeken, als alternatief voor de klinische trials die ik zojuist noemde, bestaat uit de chemische benadering. Welke stoffen uit de plant zijn verantwoordelijk voor de mogelijke medicinale effecten? En hoe werken ze? Uit de plant zijn tot nu toe meer dan 70 verschillende stoffen geïsoleerd, die cannabinoïden worden genoemd.²³ Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD) zijn de meest bestudeerde cannabinoïden. Pure THC wordt verkocht als medicijn onder de naam Marinol® en recentelijk is CBD goedgekeurd als Epidiolex® door de Amerikaanse autoriteiten voor de behandeling van ernstige vormen van kinderepilepsie.²⁴ CBD-olie is overigens ook te verkrijgen bij elke drogist op de hoek. CBD-olie lijkt op Haarlemmer-olie. Het is goed voor alles. Maar voor alle gezondheidclaims in de populaire media ontbreekt ook hier de wetenschappelijke basis. Nader onderzoek is nodig om de claims te onderbouwen.

Van THC weten we al veel meer. THC is verantwoordelijk voor de psychoactieve effecten van marihuana en bindt aan twee eiwitten. Deze eiwitten zijn begin jaren negentig geïdentificeerd en worden de cannabinoïde receptoren genoemd. De CB1 receptor komt voornamelijk voor in het brein, terwijl de CB2 receptor vooral te vinden is op immuuncellen in het bloed. De activatie van de CB1 receptor door THC in het brein leidt ondermeer tot het high-woorden, opwekken van de eetlust en het versterken van emoties.²⁵

THC wordt door MS-patiënten gebruikt om de pijn te verlichten, maar het zou wenselijk zijn om de psychoactieve bijwerkingen te verminderen: minder pijn, maar dus zonder high te zijn. Daarom hebben verschillende farmaceutische bedrijven, waaronder Organon, experimentele medicijnen ontwikkeld die alleen de CB2 receptor activeren in het bloed en niet de CB1 receptor in het brein. De verwachting was dat dit nieuwe pijnstillers zou opleveren met minder bijwerkingen. Helaas zijn alle klinische trials met stoffen die aangrijpen op de CB2 receptor tot nu toe op niets uitgelopen. Marjolein Soethoudt heeft tijdens haar promotie samen met de groep van Laura Heitman en Ad IJzerman en 11 andere academische en industriële labs de gouden standaarden in kaart gebracht om het preklinische onderzoek naar de CB2 receptor te verbeteren.²⁶ Reproduceerbaarheid is essentieel in de wetenschap. De grote reproduceerbaarheidsstudie van Marjolein wordt nu gebruikt voor het valideren van de CB2 receptor als therapeutisch target bij ontstekingen. Laura de Paus, die per 1 oktober begonnen is in mijn groep, zal hier verder onderzoek aan verrichten. Op dit moment worden er nieuwe CB2 receptor liganden in de kliniek getest om pijn te verlichten bij ontstekingen in de buik.²⁷ De verwachting is dat deze stoffen meer kans van slagen hebben.

Lichaamseigen marihuana

Heeft U zich eigenlijk afgevraagd waarom wij mensen beschikken over de CB1 receptor? Het is niet dat wij van nature geneigd zijn om jointjes te roken. Het blijkt dat onze hersenen ook zelf stoffjes kunnen produceren die dezelfde werking heb-

ben als THC. Deze lichaamseigen marihuana worden endocannabinoïden genoemd. Prof. Raphael Mechoulam, chemicus aan de Hebrew Universiteit in Jeruzalem, heeft de eerste ontdekt in 1992.²⁸ Hij noemde deze stof *anandamide*, wat in het Sanskrit 'gelukkig' betekent. Een goed gekozen naam dus. Drie jaar later werd 2-arachidonoylglycerol (2-AG) geïdentificeerd als tweede endocannabinoïde.²⁹ Beide stoffen worden geproduceerd in de hersenen en controleren de communicatie tussen zenuwcellen via de CB1 receptor. Hierdoor worden allerlei fysiologische processen gereguleerd. Het is bekend dat endocannabinoïden betrokken zijn bij pijn, eetgedrag, stress, vetmetabolisme, geheugen en angststoornissen.³⁰

Het lichaamseigen anandamide is geen onbekende van mij. Tijdens mijn promotie-onderzoek onder begeleiding van Hans Vliegthart en Gerrit Veldink aan de Universiteit Utrecht heb ik mij verdiept in de werking van anandamide in de hersenen.³¹ Samen met Wouter Veldhuis heb ik kunnen aantonen dat anandamide een beschermende werking heeft tijdens acute hersenschade. Na mijn promotie in 2002, heb ik een postdoctoraal onderzoek uitgevoerd in het lab van Vincenzo Di Marzo en heb ik in detail gekeken naar de signaal transductie processen die door anandamide worden gereguleerd.³² Na mijn post-doc heb ik bijna acht jaar als medicinaal chemicus gewerkt bij Organon.

Nieuwe mogelijkheden voor geneesmiddelenonderzoek

Na de sluiting van de research bij Organon, ben ik begonnen als universitair hoofddocent in een tenure track positie aan de Universiteit Leiden in de groep van Hermen Overkleeft. Mijn doel was en is om nieuwe stoffen te ontwikkelen om de biosynthese van endocannabinoïden te kunnen bestuderen om zodoende beter te begrijpen wat de afzonderlijke fysiologische functie is van anandamide en 2-AG. De verwachting is dat deze stoffen ook als startpunten kunnen dienen voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor obesitas en ontstekingen in de hersenen.

Marc Baggelaar, Freek Janssen en Hui Deng zijn met mij begonnen aan deze ontdekkingstocht naar nieuwe remmers om de productie van 2-AG stil te leggen. Met behulp van ABPP, waar ik het eerder over had, hebben we inderdaad op een efficiënte wijze nieuwe stoffen kunnen vinden die in staat zijn om in diermodellen de aanmaak van 2-AG te remmen.³³ In samenwerking met Patrick Rensen en Sander Kooijman van het LUMC hebben we laten zien dat dit leidt tot een verminderde eetlust in muizen.³⁴ Deze stoffen zijn dus een soort 'anti-THC'. Ze hebben de tegenovergestelde werking van marihuana. Ook konden we aantonen, in samenwerking met Ben Cravatt, dat onze verbindingen ontstekingen in de hersenen remmen. Inmiddels hebben we twee octrooien aangevraagd.

De verlaging van de 2-AG niveaus kan echter ook een nadelig effect hebben. Uit dierproeven blijkt dat sommige muizen juist angstiger worden.³⁵ Daarom is recentelijk voorgesteld om de 2-AG concentraties te verhogen als remedie tegen angststoornissen of post-traumatisch stress syndroom. Een eerste bewijs dat 2-AG verhoging positieve uitwerking kan hebben is afgelopen zomer gepresenteerd in Leiden op de 28ste meeting van de Internationale Cannabinoid Research Society, die ik heb georganiseerd. Abide Therapeutics, een Amerikaanse Bio-tech bedrijf, presenteerde daar een remmer die de afbraak van 2-AG tegengaat. Dit leidde tot een verhoging van 2-AG in de hersenen.³⁶ Abide toonde aan dat hun experimentele medicijn de tics verminderde in patiënten met de ziekte van Gilles-de La Tourette. In mijn groep werkt Ming Jiang aan de ontwikkeling van vergelijkbare remmers. Hij heeft een nieuwe klasse van reverseerbare remmers geoptimaliseerd, die waren gevonden in een screen bij het Pivot Park Screening Centre. Ik verwacht dat deze stoffen binnenkort voor het eerst in diermodellen worden getest.

In het kader van een facultair profileringsprogramma is PhD-student Elliot Mock opzoek gegaan naar remmers van de biosynthese van anandamide. Hij heeft met het Pivot Park Screening Centre en de European Lead Factory een grote collectie aan stoffen gescreend en een prachtige bevestigde

hit gevonden. Elliot en zijn student Ioli hebben vervolgens ruim honderd verbindingen gesynthetiseerd en als eersten ter wereld een stof gevonden die de aanmaak van anandamide in het brein van muizen remt.³⁷ We vinden dat deze stoffen onverwacht een pijnstillend effect hebben bij ontstekingen. De nieuwe stoffen zijn inmiddels geïsoleerd. Ik verwacht dat we met deze moleculen een heel nieuw onderzoeksveld kunnen openen. Timo Wendel, Juan Zhou, Xinyu Di en Soumya Chatterjee in samenwerking met Marcellus Ubbink en Thomas Hankemeier hebben al veel belovende stappen gezet in gerelateerd onderzoek, waarin we kijken naar de eerste stap van de biosynthese van anandamide. Verder zal Floor Stevens samen met Remco Peter en Hans Aerts de invloed van het glycosphingolipiden metabolisme op de endocannabinoiden bestuderen. Het geld van mijn toegekende VICI-aanvraag zal ik grotendeels besteden aan het vervolgonderzoek naar de (patho)fysiologische rol van eiwitten die anandamide produceren.

Onderwijs & beleid

Veel van de projecten die ik vandaag heb beschreven zijn alleen maar mogelijk doordat experts uit verschillende disciplines samenwerken. Om biologische problemen gezamenlijk op te lossen, is het noodzakelijk dat we dezelfde moleculaire taal spreken. Het is dan ook mijn stellige overtuiging dat de huidige opleidingen die het LIC verzorgt nog beter kunnen worden toegespitst op het begrijpen van deze taal. De Life Science & Technology-studenten zullen veel meer moleculair moeten gaan denken. Ze moeten de structuur en fysisch-chemische aspecten van moleculen kunnen vertalen naar biologische eigenschappen. Andersom zou het wenselijk zijn als Molecular Science & Technology-studenten een beter begrip krijgen van de biochemische en biologische processen. We zullen artsen en biologen moeten samenbrengen met chemici om gezamenlijk de grenzen van de wetenschap te verleggen. De samenwerking tussen onze faculteit en het LUMC zal hierbij een belangrijke rol spelen. Belangrijk daarbij is dat we expertise in de eigen chemische discipline op hoog niveau houden.

Mijn dank is groot voor de toekenningen van de vele subsidies van ondermeer NWO en de Europese Unie, die ons onderzoek hebben mogelijk gemaakt. Onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen wordt door de Nederlandse Wetenschaps Agenda en de topsectoren Chemie en Life Sciences & Health voorzichtig omarmd. Volkomen terecht natuurlijk, dat begrijpt u, maar er kan steviger op ingezet worden. De maatschappij heeft een dringende behoefte aan nieuwe medicijnen voor de vele ziekten die nog onbehandelbaar zijn. Het bedrijfsleven zal dit niet alleen kunnen oplossen. Medicijnprijzen moeten onder controle worden gebracht. Publiek onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen is daarom van het grootste belang. De praktijk leert echter dat de bureaucratie en overlegstructuren die in het leven zijn geroepen om een subsidie te verwerven niet in de pas lopen met de tijdslijnen van de internationale, competitieve wetenschap. Bovendien bemoeilijken ze de samenwerking met bedrijfsleven. Een gemiddelde doorlooptijd van 1 á 2 jaar om een subsidie ter grootte van één AiO-positie per groep te verkrijgen is niet ongewoon, maar wel onwenselijk. Vaak leggen de subsidiegevers ook eisen op aan de specifieke samenstelling van de consortia en verlangen ze matching vanuit het bedrijfsleven en zelfs de universiteit. De wetenschap wordt onderschikt gemaakt aan het politiek wensdenken. Dit kost te veel tijd, leidt tot grote, inefficiënte consortia en het onderzoeksgeld wordt te veel versnipperd, waardoor de hoognodige doorbraken uitblijven. Het is mijn mening dat consortia samengesteld op basis van wetenschappelijk inhoudelijke gronden een grotere kans van slagen hebben, dan consortia die worden gevormd omdat de subsidievoorwaarden dit nu eenmaal voorschrijven. Ik pleit ervoor om een groter deel van het NWO-budget te besteden aan de vrije competitie voor individuele onderzoekers en consortia zonder dat daar vooraf eisen aan verbonden zijn qua samenstelling en matching. Een in-kind bijdrage van de industrie zou voldoende moeten zijn. Dit vergroot de onafhankelijkheid van de wetenschapper en zal leiden tot meer efficiënte samenwerkingen, betere wetenschappelijke programma's en dus een grotere kans op het vinden van doorbraken in het medicijnonderzoek.

Tot slot wil ik mijn zorgen uitspreken over het open access beleid van NWO om de wetenschappelijke literatuur beschikbaar te maken voor iedereen. Op zich een goed streven, maar als onderzoekers alleen nog maar in bepaalde open access tijdschriften mogen publiceren, dan kunnen wij onze kennis niet meer publiceren in de beste tijdschriften van ons vakgebied. Dit zal uiteindelijk ten koste gaan van de kwaliteit van het onderzoek. Het leidt tot minder internationale samenwerking, minder internationale subsidies en Nederland zal minder aantrekkelijk zijn om buitenlands talent aan te trekken. Ook zal het algemene publiek slechter geïnformeerd worden, want de Nederlandse kranten zullen echt niet alle open access bladen langs gaan voor nieuwswaardig onderzoek. Dat halen ze toch voornamelijk uit de topbladen. Beter is dus om het Amerikaanse systeem te hanteren, waarin de onderzoeker gewoon kan publiceren in het tijdschrift naar keuze, maar wel wordt verplicht om de tekst en figuren van het artikel beschikbaar te stellen via een publieke database.

11

Dankwoord

Graag wil ik al mijn PhD-studenten, post-docs, bachelor en master studenten danken die zich met hartstocht, volhardendheid en gedrevenheid hebben ingezet in de afgelopen zes jaar om al het onderzoek wat ik vandaag beschreven heb mogelijk te maken. Ik ben zeer erkentelijk voor de ondersteuning door Bobby Florea, Richard van der Berg, Hans van den Elst, Rian van den Nieuwendijk en Hans den Dulk. Tevens wil ik al mijn collega's van Bio-organische synthese en het LIC, evenals de ondersteuning van het bureau onder leiding van Lian Olsthoorn, hartelijk danken. Natuurlijk wil ik ook al mijn nationale en buitenlandse partners bedanken voor de prettige samenwerking. Ik zie uit naar een continuering van onze vruchtbare samenwerking. Graag wil ik Mauro Maccarrone, Gerrit Veldink, Hans Vliegthart, Vincenzo Di Marzo, Stan van Boeckel en Hermen Overkleef danken voor de wijze raad die ik afgelopen 20 jaar heb mogen ontvangen. Stan, jouw grenzeloze enthousiasme en kennis van moleculaire eigenschappen in relatie tot geneesmiddelenonderzoek is een onuitputbare bron van

inspiratie. Jaap Brouwer en Hermen Overkleef wil ik danken voor hun vertrouwen en niet-aflatende support. Jullie hebben er met zijn allen voor gezorgd dat ik mijn eigen onderzoekslijn heb kunnen opzetten en uitbouwen tot de Moleculaire Fysiologie afdeling. Het College van Bestuur en het faculteitsbestuur en allen die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van de benoeming ben ik zeer erkentelijk.

Het motto van Boerhaave was *Simplex sigillum veri – Eenvoud is het kenmerk van het ware*. Hij heeft zich vast niet gerealiseerd hoe complex geneesmiddelenonderzoek zou zijn. Maar complex of niet, hij stelde ook dat “*de scheikunde volstrekt onmisbaar is voor de medische wetenschap*”. Het is dus onze taak om nieuwe moleculen te ontwerpen, te synthetiseren en toe te passen in een biomedische context, zodat we de medicijnen van de toekomst kunnen ontdekken.

Referenties

- [01] Boerhaave, Leiden, **1703**, Over het nut der mechanistische methode in de geneeskunde
- [02] Boerhaave, Leiden, **1718**, Over de wijze waarop de chemie haar eigen dwalingen verbetert
- [03] Boerhaave, Leiden, **1732**, Basisleer van de chemie
- [04] Scannel *et al.*, **2012**, 11, 191 *Nature Reviews Drug Discov.*, Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency
- [05] Levis, **2017**, 129, 3403, *Blood*, Midostaurin approved for FLT3-mutated AML
- [06] Baron *et al.*, **2016**, *Elife*, e12187, Probing the catalytic functions of Bub1 kinase using the small molecule inhibitors BAY-320 and BAY-524
- [07] Janssen *et al.*, **2018**, Drug discovery maps, a machine learning model, visualizes and predicts kinome-inhibitor interaction landscapes, submitted
- [08] Liu *et al.*, **1999**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14694, Activity-based protein profiling: the serine hydrolases
- [09] Baggelaar *et al.*, **2013**, *Angew. Chemie. Int. Ed.*, 52, 12081, Development of an activity-based probe and in silico design reveal highly selective inhibitors for diacylglycerol lipase- α in brain
- [10] Baggelaar *et al.*, **2015**, *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 8851, Highly selective, reversible inhibitor identified by comparative chemoproteomics modulates diacylglycerol lipase activity in neurons
- [11] Ogasawara *et al.*, **2016**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 1, Rapid and profound rewiring of brain lipid signaling networks by acute diacylglycerol lipase inhibition
- [12] Van Rooden *et al.*, **2018**, *Nature Protocols*, 13, 752, Mapping in vivo target interaction profiles of covalent inhibitors using chemical proteomics
- [13] Kerbrat *et al.*, **2016**, *N. Engl. J. Med.*, 375, 1717, Acute neurologic disorder from an inhibitor of fatty acid amide hydrolase
- [14] Begaud *et al.* **2016**, 1-28, Report by the temporary specialist scientific committee, FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase), on the causes of the accident during a phase 1 clinical trial
- [15] Van Esbroeck *et al.*, **2017**, *Science*, 356, 1084, Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474
- [16] Ming & Van der Stelt, **2018**, *J. Med. Chem.*, Activity-based protein profiling delivers selective drug candidate ABX-1431, a monoacylglycerol lipase inhibitor, to control lipid metabolism in neurological disorders
- [17] Van der Wel *et al.*, **2017**, EP17205579, Novel methods for target engagement studies of kinases
- [18] Vriente *et al.*, Doe Maar, **1981**, Nederwriet
- [19] Boerhaave, Leiden, **1727**, *Historia plantarum, quae in Horto Academico Lugduni-Batavorum*
- [20] Laar *et al.*, Trimbos Instituut, **2018**, Jaarbericht nationale drug monitor 2017
- [21] National Academy of Sciences, Engineering and Medicine of USA, **2017**, ISBN 978-0-309-45304-2, The health effects of cannabis and cannabinoids. The current state of evidence and recommendations for research.
- [22] Bergkamp, **2018**, Tweede Kamer, vergaderjaar 2017-2018, 29477, moties nr 484, 485 en 486
- [23] Chiurchiu *et al.*, **2018**, *Prog. Neurobiol.* 160, 82, The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: clues for other neuroinflammatory diseases
- [24] FDA, **2018**, Epidiolex (cannabidiol) oral solution, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
- [25] Di Marzo, **2018**, *Nature Rev. Drug Discov.*, 17, 623, New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system.
- [26] Soethoudt *et al.*, **2017**, *Nature Commun.*, 8, 13958, Cannabinoid CB2 receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity
- [27] Arena Pharmaceuticals, Olorinab (APD371), CB2 receptor agonist for visceral pain is currently in phase 2 clinical trials <https://www.arenapharm.com/pipeline/apd371/#> (accessed 28-09-2018)

- [28] Devane *et al.*, **1992**, *Science*, 258, 1946, Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid Receptor
- [29] Sugiura *et al.*, **1995**, *Biochem Biophys Res Comm.*, 215, 89, 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain
- [30] Baggelaar *et al.*, **2018**, *Prog. Lipid Res.*, 71, 1, 2-Arachidonoylglycerol: a signaling lipid with manifold actions in the brain
- [31] Van der Stelt, **2002**, Utrecht University, ISBN 90-393-2984-2, The Endocannabinoid Anandamide: Metabolism & Neuroprotection
- [32] Van der Stelt *et al.*, **2005**, *EMBO J.*, 24, 3026, Anandamide acts as an intracellular messenger amplifying Ca²⁺-influx via TRPV1 channels
- [33] Janssen & Van der Stelt, **2016**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3831, Inhibitors of diacylglycerol lipases in neurodegenerative and metabolic disorders
- [34] Deng *et al.*, **2017**, *J. Med. Chem.*, 60, 428, Triazole ureas act as diacylglycerol lipase inhibitors and prevent fasting-induced refeeding
- [35] Bluett *et al.*, **2017**, *Nature Commun.*, 8, 14782, Endocannabinoid signalling modulates susceptibility to traumatic stress exposure
- [36] Long *et al.*, **2009**, *Nature Chem Biol.*, 5, 37, Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects
- [37] Mock *et al.*, **2018**, EP18175436.7, Inhibitors of N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD)

PROF. DR. MARIO VAN DER STELT



- 2017 – heden Hoogleraar Moleculaire Fysiologie aan de Universiteit Leiden
- 2012 – 2016 Universitair Hoofddocent Medicinale Chemie aan de Universiteit Leiden
- 2004 – 2012 Groepsleider Medicinale Chemie bij Merck Research Laboratoria (voormalig Organon)
- 2002 – 2004 Post-doctorale onderzoeker Instituut voor Biomoleculaire Chemie, Napels, Italië
- 1998 – 2002 Promotie bij het Bijvoet Centrum voor Biomoleculair Onderzoek, Universiteit Utrecht (*cum laude*)
- 1993 – 1998 Studie Scheikunde aan de Universiteit Utrecht (*cum laude*)

Is medicinale marihuana effectief als geneesmiddel? Mario van der Stelt schetst in zijn oratie een beeld van het huidige wetenschappelijk onderzoek naar de moleculaire werking van THC, de psychoactieve stof in marihuana. Over lichaamseigen marihuana en hoe nieuwe geneesmiddelen ontdekt worden.

Mario van der Stelt (Nieuwendijk, 1975) is opgeleid als scheikundige. In zijn promotie ontdekte hij samen met Wouter Veldhuis de beschermende werking van THC en lichaamseigen marihuana tijdens hersenschade. Na zijn promotie en post-doc werkte hij in de farmaceutische industrie en heeft daar verschillende drug discovery projecten geleid. Hij heeft onder meer nieuwe moleculen ontdekt met een pijnstillende werking zonder high te worden.

In Leiden heeft Mario van der Stelt de onderzoeksafdeling Moleculaire Fysiologie opgezet, waarin hij met zijn team nieuwe kleine moleculen ontwerpt, synthetiseert en toepast om biomedische vragen te beantwoorden. Hij heeft samen met een (inter)nationaal team van onderzoekers de moleculaire werking in kaart gebracht van een experimenteel geneesmiddel, ontwikkeld door een Portugees farmaceutisch bedrijf, dat tot de dood leidde van een gezonde vrijwilliger in een Franse klinische trial in 2016. Mario van der Stelt heeft voor zijn onderzoek de Prix Galien Research, Young Investigator Award van de International Cannabinoid Research Society en een VICI Award ontvangen. In zijn hoogleraarschap zal hij de nadruk leggen op multidisciplinaire samenwerking om de chemie, biologie, farmacologie en geneeskunde met elkaar te verbinden.



Universiteit
Leiden