

# Serotonin: a never ending story

Afscheidscollege: Prof. dr. Berend Olivier



Yale University  
Dept. of Psychiatry  
New Haven, CT  
06519 USA

Department of  
Psychopharmacology

**UIPS** Utrecht Institute for  
Pharmaceutical Sciences



Universiteit Utrecht

1

Afscheidsrede: Prof. dr. Berend Olivier

Hoogleraar Farmacologie van het Centrale Zenuwstelsel, Universiteit Utrecht

Adjunct Professor: Yale School of Medicine, Dept. Of Psychiatry, New Haven, USA

Meneer de Decaan,

Collega's,

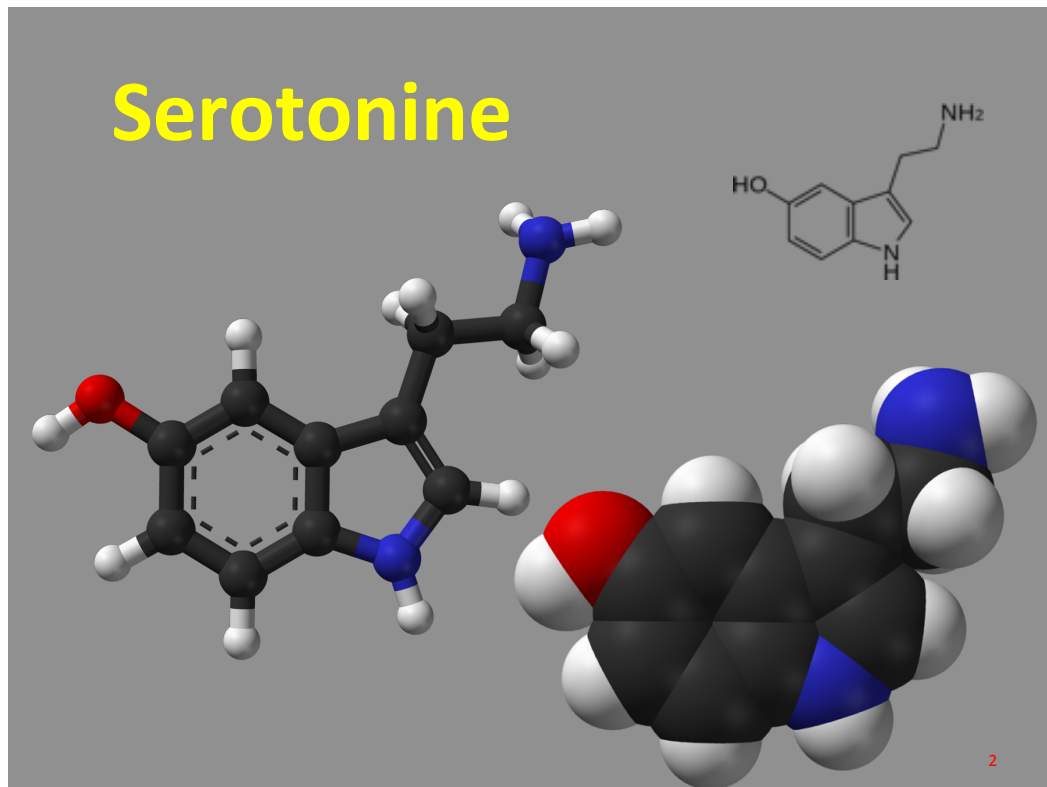
Dames en Heren,

Vandaag probeer ik in vogelvlucht een overzicht te geven van de afgelopen 40 jaar als afsluiting van mijn wetenschappelijke carrière. Bovendien hoop ik een paar wijze woorden te spreken over de toekomst van de psychofarmacologie in Nederland en in Utrecht in het bijzonder.

Na mijn studie biologie in Groningen, afgestudeerd in 1973, heb ik, alvorens met mijn promotieonderzoek te beginnen, eerst een half jaar als toegevoegd wetenschapper gewerkt

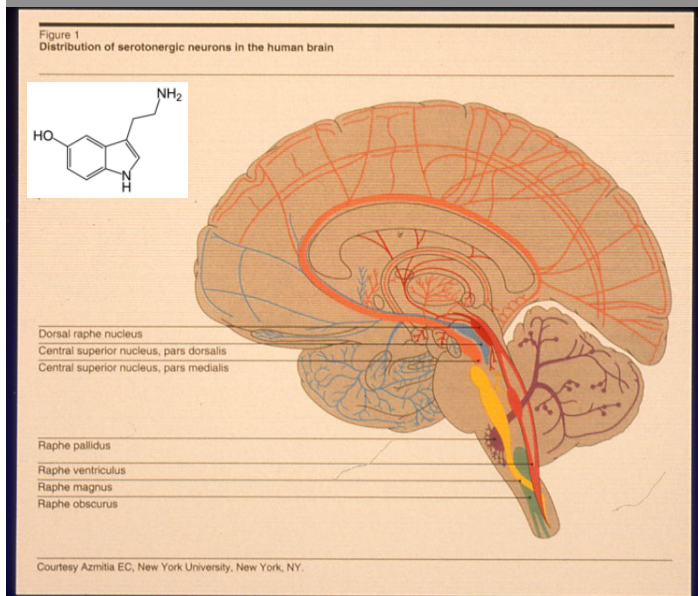
bij Prof. Herman van Praag, op de afdeling Biologische Psychiatrie van het AZG. Daar maakte ik voor het eerst kennis met de neurotransmitter serotonine, een boodschapperstof die erg belangrijk is voor ons allemaal en die U waarschijnlijk het beste kent via Prozac, een antidepressivum dat Uw serotonine wat oppompt als dat te laag is. Maar ook LSD en ecstasy zijn bekende voorbeelden van stoffen die hun effect bewerkstelligen via beïnvloeding van serotonine in het centrale zenuwstelsel.

Ik wist dat toen nog niet maar serotonine in de hersenen heeft gedurende al die 40 jaren een zeer belangrijke rol in mijn onderzoek gespeeld.



Serotonine is een relatief klein molecuul dat door zgn. serotonerge zenuwcellen in het centrale zenuwstelsel wordt gemaakt en afgegeven. Hoewel slecht ca. 2% van alle serotonine in ons lichaam in de hersenen voorkomt, is het wel een zeer belangrijke boodschapperstof die bij erg veel belangrijke processen betrokken is.

## Serotonerge systeem in het humane brein



-Serotonine komt in de hele hersenen en ruggenmerg voor.

-Serotonine speelt een rol in vele processen: stemming, angst, agressie, seks, slaap, eten, drinken, e.v.a.

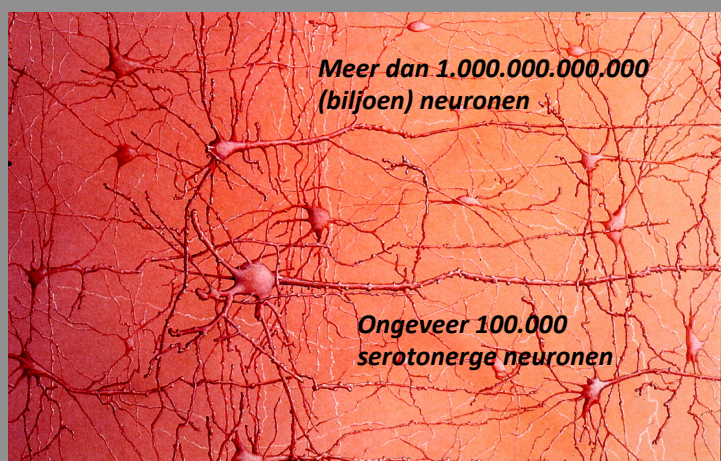
-Serotonine wordt wel de neurotransmitter van alle seizoenen en functies genoemd.

-Als er iets fout is in het serotonine systeem in de hersenen kan dat veel ellende veroorzaken!

3

In onze hersenen hebben we naar schatting ongeveer  $10^{12}$  zenuwcellen (neuronen), dat is een één met 12 nullen (biljoenen). Hiervan maken de serotonerge neuronen slechts één tienmiljoenste deel van uit, enige honderdduizenden. Deze cellen hebben echter zeer veel

## Aantallen



4

kontakten met andere hersencellen: geschat wordt dat alleen al in onze hersenschors iedere zenuwcel tenminste 500 serotonerge synapsen bevat.

Is serotonine belangrijk voor ons functioneren en wat gebeurt er in een brein dat ziek is, bijvoorbeeld bij een depressie?

## Het serotonerge systeem in de hersenen is betrokken bij alle belangrijke functies, zoals:

- Slaap
- Eten en drinken
- Agressie en Impulsiviteit
- Motoriek
- Stemming
- Leren en geheugen
- Voortplanting en seksueel gedrag
- Verslaving
- angst

Storingen in het serotonerge systeem kunnen dus tot allerlei afwijkingen bijdragen, bijvoorbeeld depressie, angst, maar ook **PERSOONLIJKHEIDSSTOORNISSEN** c.q. agressie en impulsiviteit

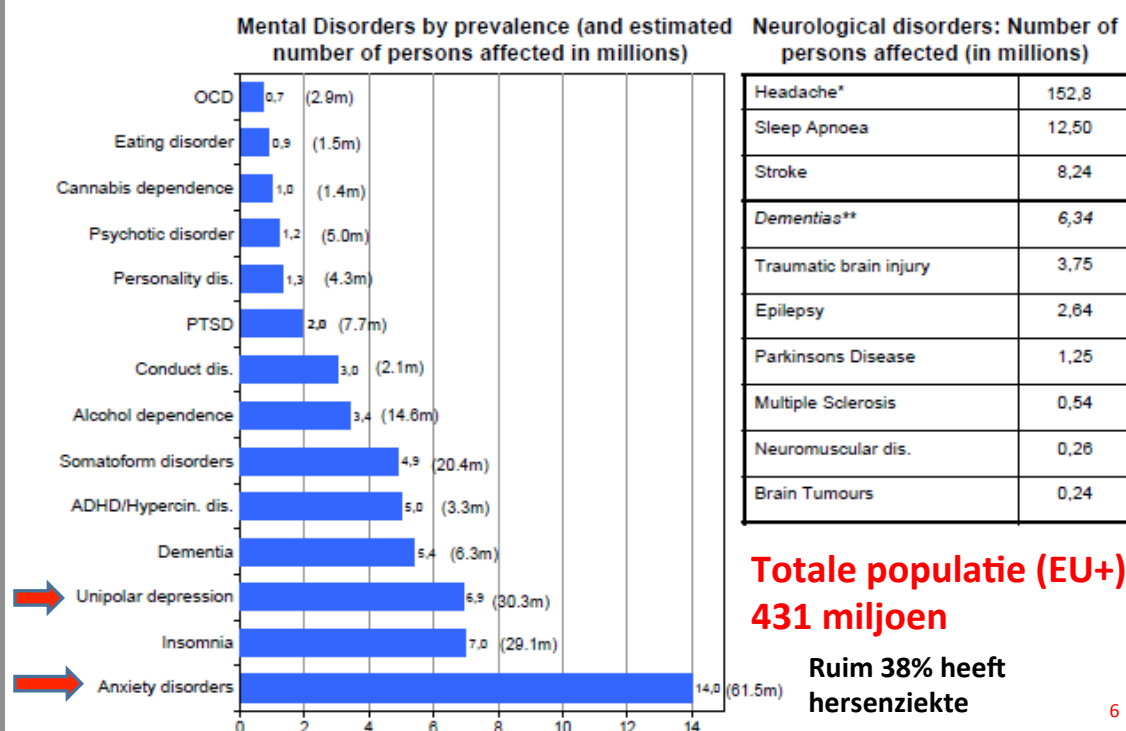
5

Het lijkt goed om U eerst een beeld te geven van het voorkomen, de prevalentie van ziekten van het centrale zenuwstelsel waarbij ik me vanmiddag focus op psychiatrische ziekten.

## Prevalentie en aantallen hersenziekten in Europa in 2010

668

H.U. Wittchen et al.



6



Hierin kunt U zien dat depressie (we noemen dat 'major depression') heel veel voorkomt, zo ongeveer bij ca. 15% van de Europese bevolking en dat is hoogstwaarschijnlijk niet veel anders dan in de rest van de wereldbevolking. De WHO schat dat in 2020/2030 depressie volksziekte nummer één is in de Westelijke wereld. Als alle ziekten van het centrale zenuwstelsel bij elkaar opgeteld worden praten we over ca. een derde deel van de bevolking die een ernstige hersenziekte ondervindt tijdens zijn, of haar leven. Afgezien van het persoonlijke lijden, betekent het ook een enorm economisch verlies naast de medische behandelingskosten.

Hersenziekten en met name depressies, zijn de grootste oorzaken van zelfmoord. In Nederland per jaar ca. 1800, in een land als de VS rond de 38.000. Hiervan is depressie in ongeveer 50% van de gevallen de onderliggende oorzaak.

### **Zelfmoord: de ernstigste uiting van hersenziekten**

- Ca. 1800 per jaar in Nederland
- 38.000 in 2010 in de VS ; dat is meer dan het aantal doden in het verkeer (34.000), of prostaat kanker (29.000) of aantal moorden (16000) in dat jaar
- Ongeveer de helft van het aantal zelfmoorden treedt bij depressies op
- Het aantal zelfmoordpogingen is een veelvoud van het aantal zelfmoorden

Het serotonine systeem in de hersenen is al heel vroeg in verband gebracht met het ontstaan van depressieve stoornissen. In de vijftiger en zestiger jaren van de vorige eeuw werden toevallig door slimme onderzoekers (we noemen dat serendipiteit) farmaca ontdekt die de stemming van depressieve patiënten verbeterde. Een aantal van deze stoffen bleken via serotonine in de hersenen te werken. Tegelijkertijd werd een ander belangrijk molecuul in de hersenen ontdekt, de serotonine transporteur, een eiwit in de membraan van een serotonerge zenuwcel dat de neurotransmitter serotonine, nadat die afgegeven is door het neuron, terugpompst in de cel.

Brain cell sending serotonin messages (signaling cell)

NEURON

See close-up of the junction between two cells (p. 19)

Brain cell receiving serotonin messages (receiving cell)

HOW PROZAC-TYPE DRUGS BOOST SEROTONIN NEUROTRANSMISSION

Zenuwcellen (neuronen) geven elektrische en chemische signalen aan elkaar door.

Psychofarmaca beïnvloeden het chemische proces (neurotransmissie)

Depressies gaan gepaard met storingen in de neurotransmissie van de boodschapperstof serotonine

Bekende antidepressiva zoals fluoxetine (Prozac), paroxetine (Seroxat), (es)citalopram (Lexapro), sertraline (Zoloft) en fluvoxamine (Fevarin) verhogen de hoeveelheid serotonine en verbeteren de stemming

Men ontdekte dat als deze pomp chemisch geblokkeerd werd, het serotonine gehalte in de hersenen omhoog ging en dit leidde, bij langdurige behandeling tot een antidepressief effect. Hieruit postuleerde men dat een tekort aan serotonine de depressie veroorzaakt. Deze serotoninedeficiëntie hypothese bracht onderzoekers er toe moleculen te synthetiseren die serotonine in de hersenen verhoogde, zoals MAO remmers en serotonine heropname remmers, de SSRIs zoals het bij U welbekende Prozac. Verschillende farmaceutische bedrijven slaagden er in om selectieve serotonine heropname remmers te synthetiseren, te ontwikkelen en te lanceren op de ‘depressie’ markt.

**De serotonine transporteur pompt de neurotransmitter serotonine (5-HT) terug in de cel na afgifte in de synaps**

A. Brain cell sending a message

Packets of serotonin waiting for release

1.

Serotonin Transporter (5-HTT)

Reuptake channel

Receptor

Serotonin signal

Brain cell receiving a message

2.

3.

SYNAPS

A SEROTONIN MESSAGE

**De serotonine transporteur wordt geblokkeerd door een SSRI waardoor de hoeveelheid serotonine in de synaps hoog blijft**

A. Brain cell sending a message

Packets of serotonin waiting for release

1.

Serotonin Transporter (5-HTT)

Reuptake channel

SSRI

Receptor

Serotonin signal

Brain cell receiving a message

2.

3.

SYNAPS

A SEROTONIN MESSAGE

Na mijn promotie in Groningen ben ik in dienst getreden van Philips-Duphar, een farmaceutisch bedrijf in Weesp dat graag geneesmiddelen voor hersenziekten wilde ontwikkelen, met name op het gebied van depressie, angststoornissen en pathologische agressie.

De medicinale chemici binnen Duphar, met name Jan Hartog, hadden een serie nieuwe moleculen gesynthetiseerd die bij biochemische testen de opname van serotonine en noradrenaline (een andere neurotransmitter) blokkeerden. Via gerichte synthese en screening slaagden we erin om een stof te synthetiseren die heel selectief de serotonine heropname blokkeerde (DU23000, fluvoxamine, Fevarin<sup>®</sup>) en een andere stof die zowel de serotonine als noradrenaline heropname blokkeerde (DU 23811; Clovoxamine).

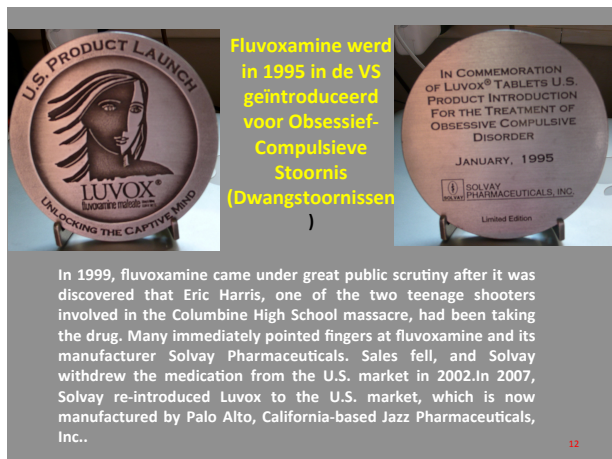
### Fluvoxamine (Fevarin<sup>®</sup>; Luvox<sup>®</sup>)

- Onderzoek binnen Solvay (Philips-Duphar; Duphar; Solvay-Duphar; Solvay Pharmaceuticals) naar nieuwe antidepressiva leidde tot het vinden en ontwikkelen van Fluvoxamine
- Fluvoxamine als eerste SSRI (prozac-achtige stof) op de markt in de wereld in 1984 (Zwitserland en België)



11

Beide stoffen zijn uitgebreid farmacologisch en toxicologisch getest, waarna in klinische studies in depressieve patiënten de antidepressieve eigenschappen onderzocht zijn. Fluvoxamine bleek een succes en is als allereerste SSRI in 1984 in Zwitserland geïntroduceerd waarna snel allerlei Europese landen volgden zoals Nederland in 1985. Clovoxamine heeft het niet gehaald, vermoedelijk vanwege een instabiel farmacokinetisch profiel. Het is heel spannend om deel te zijn van een team onderzoekers die er in slaagt om een compleet nieuw geneesmiddel te ontdekken en te ontwikkelen. Fluvoxamine, in Nederland op de markt als Fevarin<sup>®</sup>, is een redelijk succesvol antidepressivum, maar is altijd een ondergeschoven broertje geweest van de SSRIs van de grote Farmaceutisch bedrijven (Prozac van Lilly; paroxetine van GSK, sertraline van Pfizer en (es)citalopram van Lundbeck). Fluvoxamine, en dat zal U wellicht vreemd in de oren klinken, is nooit als antidepressivum op de Amerikaanse markt toegelaten. Omdat we indertijd veel onderzoek hebben verricht naar de effecten van fluvoxamine bij dwangstoornissen (Obsessieve en Compulsieve Stoornissen: OCD), waarbij bleek dat Fluvoxamine zeer effectief was (er zijn geen andere geneesmiddelen bekend voor OCD), is fluvoxamine onder de merknaam LUVOX<sup>®</sup> in 1995 op de Amerikaanse markt toegelaten voor OCD.



Fluvoxamine is ook als eerste SSRI antidepressivum in Japan op de markt verschenen. In die tijd was ik hoofd van de CNS-farmacologiegroep bij Duphar en ik ben nog steeds erg trots op het team onderzoekers dat zo succesvol is geweest. Een aantal van die onderzoekers is gelukkig hier aanwezig. Een unieke tijd!

Ik was eigenlijk bij Duphar in de zeventiger jaren aangetrokken als agressie specialist. Ik ben gepromoveerd op onderzoek naar de hersenmechanismen van agressief gedrag en het toenmalige hoofd van farmacologie bij Philips-Duphar (Dr. Volkert Claassen) had bedacht dat goede geneesmiddelen tegen overmatige agressie een interessant nieuw psychiatrisch terrein zou kunnen zijn. Agressie in de psychiatrie en de neurologie was en is nog steeds een groot probleem waar geen adequate farmacotherapie voor was en trouwens nog steeds niet is. Ik was verantwoordelijk voor het opzetten van diermodellen en het testen van nieuwe moleculen in deze diermodellen voor agressie. Dit betekende zeer nauwe samenwerking met een team medicinale scheikundigen onder leiding van de ook al eerder genoemde Jan Hartog die verantwoordelijk waren voor de synthese van anti-agressiva ofwel '*serenica*' zoals we ze later zijn gaan noemen.

## SERENICA

- Selectieve anti-agressie farma
- Geen sedatie, spierverslapping of psychostimulatie
- Grijpen aan in het centrale zenuwstelsel op de neurale mechanismen van agressie

We hadden toen (in de 70-er jaren) geen idee welke hersenmechanismen we moesten beïnvloeden om effecten op agressie te bewerkstelligen. U kunt zich echter wel voorstellen

dat we niet geïnteresseerd waren in stoffen die versuffend, spierverslappend of stimulerend waren. We wilden stoffen die 'selectief' agressie onderdrukten. Bovendien konden we niet, zoals bij het vinden van fluvoxamine, gebruik maken van biochemische testen. Daarom is al het oorspronkelijke onderzoek uitgevoerd in dieren (overwegend ratten en muizen) en in diermodellen van agressie.

| <b>Diermodellen voor Offensieve Agressie</b> |                                                                 |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <u>Diersoort</u>                             | <u>Model</u>                                                    |
| Muis                                         | Isolatie                                                        |
| Rat                                          | Territoriale Agressie<br>Maternale Agressie<br>Hersenstimulatie |
| Varken                                       | Hiërarchie na mengen tomen                                      |
| Aap                                          | Sociaal kolonie gedrag                                          |

Het viel in eerste instantie niet mee om moleculen te synthetiseren die agressief gedrag onderdrukten. Na het screenen van vele honderden stoffen hadden we beet. We vonden nieuwe patenteerbare stoffen, die agressie verlaagden, weliswaar in het begin niet erg potent, maar via gerichte SAR-studies waarbij intensieve interacties tussen de chemici en de biologen plaatsvond, slaagden we er in om sterk werkende anti-agressieve moleculen in muizen en ratten te vinden. We hadden geluk, de geselecteerde stoffen hadden ook het gewenste profiel; het antiagressieve effect was selectief: geen sedatie (sufheid), geen spierverslapping of andere ongewenste bijwerkingen.



De stoffen werden in ontwikkeling genomen; als eerste DU27725, daarna DU27716 (fluprazine) en DU28412.

Zoals zo vaak, bleken de stoffen een ernstig veiligheidsrisico te dragen; ze waren teratogeen in ratten en sinds thalidomide (softenon) was dat einde verhaal.

Opnieuw naar de tekentafel, synthetiseren en screenen. Uiteindelijk slaagden we er gelukkig in een teratogeen-vrije, selectief anti-agressieve stof te ontwikkelen, ELTOPRAZINE, die vervolgens als serenicum verder ontwikkeld en in de mens is getest.



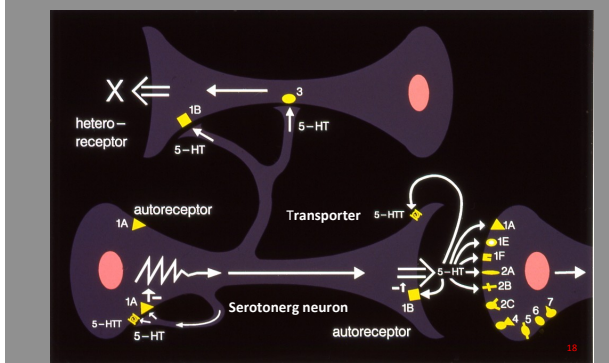
Het klinische programma (fase 1 en 2) bleek zo mogelijk nog ingewikkelder dan het preklinische programma. Omdat agressie binnen de psychiatrie veel voorkomt, maar niet als 'ziekte' op zichzelf wordt beschouwd, hing er vanaf het begin van de klinische ontwikkeling een dreigende wolk boven het SERENICA-programma. Een tweede probleem was de onbekendheid met 'agressie-onderzoek' in de mens. Er waren geen adequate meetmethoden noch meetschalen, nauwelijks goede onderzoekers vanwege de onbekendheid van het veld, en grote verschillen in Europa en de VS voor wat betreft de culturele en maatschappelijke waardering van agressie.

Helaas viel in 1994 het doek. Eltoprazine was getest in agressieve patiënten, had anti-agressieve effecten maar kon niet ontwikkeld worden als serenicum, omdat agressie niet als een aparte ziekte erkend werd door met name de FDA, de registratieautoriteit van nieuwe geneesmiddelen in de VS. De periode van het onderzoek en de ontwikkeling van middelen tegen overmatige of 'violent' agressie is een fantastische periode in mijn leven geweest waar ik met veel genoegen aan terug denk.

Ondertussen was duidelijk geworden dat eltoprazine een molecuul was dat via het serotonerge systeem werkt. De negentiger jaren van de vorige eeuw waren de 'receptor' jaren binnen de farmacologie. Serotonine werkt op 14 verschillende receptoren (1,2,3,4,5,6 en 7 met verschillende subtypes) die allemaal op verschillende plaatsen in het centrale zenuwstelsel liggen en verschillende functies bezitten.



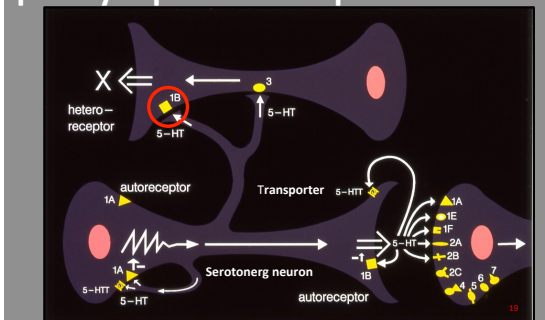
### Serotonerg neuron met alle serotonine receptoren en de serotonine transporter



Voor mijn verhaal over de serenica is de 5-HT<sub>1B</sub> receptor van belang. Deze receptor ligt op de serotonerge cel als remmende receptor, maar eveneens op niet-serotonerge neuronen waarbij serotonine ook een remmende werking uitoefent.

Uit heel veel onderzoek in mijn groepen in Weesp en Utrecht hebben we geconcludeerd dat eltoprazine en andere serenica antiagressief werken omdat het een stimulerende (agonistische) werking heeft op de postsynaptische 5-HT<sub>1B</sub> receptor.

### Serenica werken op de 5-HT<sub>1B</sub> postsynaptische receptor

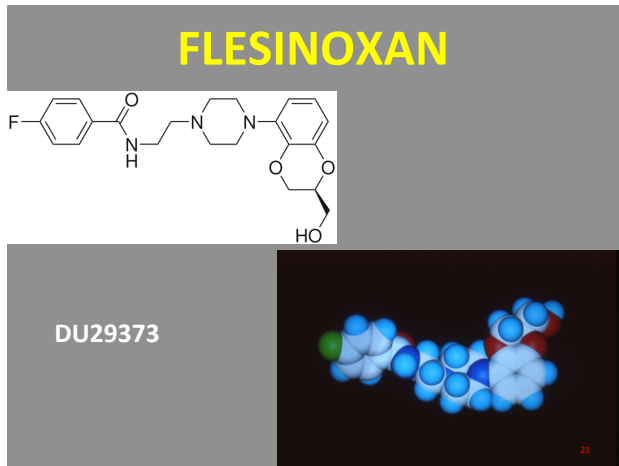


Onze hypothese is dan ook: een goed serenicum activeert postsynaptische 5-HT<sub>1B</sub> receptoren. Waar deze receptoren zich precies in het brein bevinden is nog niet duidelijk, maar onderzoek van mijn collega Miczek, vandaag spreker op mijn afscheidssymposium, wijst op gebieden in de frontale schors. Veel onderzoek zal nog moeten volgen om dit verder te ontrafelen.

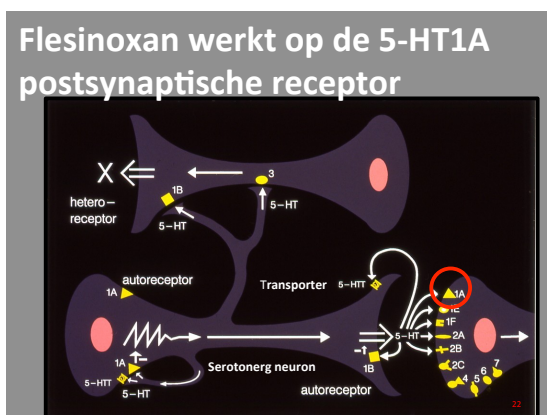
Met het beëindigen van het Serenica onderzoek in de 90-er jaren is wereldwijd een 'oorverdovende' stilte ingetreden. Geen enkel farmaceutisch bedrijf of biotechnologie firma heeft het aangedurfd om dit gebied verder te exploiteren. Als ik opnieuw zou moeten beginnen dan zou ik dit graag oppakken.

In het serenica programma bleken ook stoffen gesynthetiseerd die een 'ongewenste' bijwerking bezaten, namelijk een sterke bloeddrukdaling. Omdat volgens een bekende balwetenschapper, ieder nadeel zijn voordeel heeft, werd geprobeerd om vanuit deze

stoffen bloeddrukverlagende middelen te ontwikkelen. Dat lukte en zo ontstond FLESINOXAN, een fantastische bloeddrukdaler in dieren maar niet in de mens. In een grote fase 2 studie in patiënten met hoge bloeddruk bleek flesinoxan geen enkel effect op de bloeddruk te sorteren. Einde verhaal, of toch niet?



Ondertussen was duidelijk geworden dat flesinoxan ook via het serotonerge systeem in de hersenen werkte, maar nu via een andere receptor, de 5-HT<sub>1A</sub> receptor. Ook was duidelijk geworden dat activatie van deze receptoren (een agonist) angstverlagend (anxiolytisch) werkt, tenminste in dieren.



We hebben flesinoxan uitgebreid in diermodellen voor angst en stress getest en de stof bleek inderdaad zeer effectief. Ook in vroege humane studies (fase 1 en 2) had flesinoxan angstreducerende effecten in patiënten met angststoornissen (bijv. paniekstoornissen en diffuse angststoornissen). Dit leidde tot een aantal grote fase 3 studies in patiënten met zowel angststoornissen als wel in patiënten met depressies. Er waren namelijk ook sterke aanwijzingen dat 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonisten antidepressief kunnen werken. Flesinoxan bleek in beide studies (trials) niet verschillend van het placebo-effect (dat altijd aanwezig is en ook altijd groot is). Ook de positieve contrôles (imipramine in depressie en alprazolam bij angststoornissen) bleken niet verschillend van placebo. Dit soort uitkomsten zijn allerbelabberdst! Ze zijn niet negatief (immers de positieve controle werkt niet), maar ook niet positief. Onbeslist dus. Gezien de enorme kosten van dit type onderzoek (we praten al

gauw over tientallen miljoenen) besloot het management van Solvay verder onderzoek binnen het bedrijf te stoppen en flesinoxan te verkopen dan wel uit te licentiëren aan geïnteresseerde bedrijven. U raadt het al; daar is nooit wat van gekomen.

Naast mijn research taken binnen Solvay Pharmaceuticals ben ik eind 1992 benoemd als part-time hoogleraar Farmacologie van het Centrale Zenuwstelsel bij de faculteit Farmacie in Utrecht als leider van de psychofarmacologie groep. Mijn interesse in meer fundamenteel gericht onderzoek naar de achtergronden en mechanismen van psychiatrische ziekten kon op deze manier gestalte krijgen en ik heb tot 2001 deze functie met zeer veel genoegen uitgevoerd. Hoewel onze huidige rector magnificus nogal fel ageert tegen deeltijdaanstellingen van hoogleraren, heb ik in die 8 jaar nooit zo'n protest gehoord. Ik deed immers onbezoldigd het werk van een fulltimer? Over valorisatie gesproken.

Het onderzoek in Utrecht heeft zich altijd grotendeels afgespeeld in proefdieren en met diermodellen van psychiatrische ziekten. Hoewel het doel van mijn onderzoek altijd gericht was op het vinden van mechanismen in het brein betrokken bij psychiatrische ziekten en mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen, kun je dat onderzoek niet of maar zeer beperkt in de mens doen. Daarom hebben we diermodellen van hersenziekten nodig en ondanks alle mooie verhalen is het echt lariekoek om allerlei goeroes te geloven die beweren dat we hiervoor alternatieve modellen hebben of op korte termijn zullen ontwikkelen.

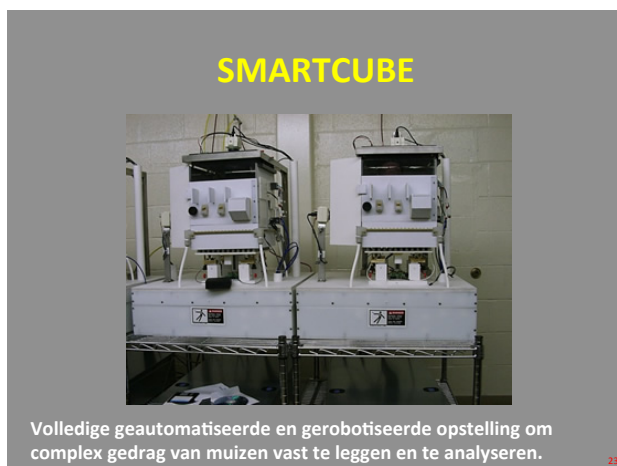
Mijn oratie in 1993 ging over OCD, een ernstige stoornis waarbij dwanggedachten en dwanghandelingen zo overheersend zijn dat de patiënt nauwelijks meer kan functioneren. Ik heb U al verteld dat fluvoxamine (LUVOX) als eerste SSRI hiervoor in de VS geregistreerd is. Ondanks zeer intensief onderzoek door ons en anderen zijn we er helaas niet in geslaagd betere geneesmiddelen voor OCD te vinden. Ook vandaag de dag zijn SSRIs de drugs-of-choice voor de OCD patiënt. Ons onderzoek bij Solvay naar innovatieve geneesmiddelen voor OCD is helaas mislukt.

### **De biotech periode**

Na alle mislukkingen binnen Solvay op het gebied van nieuwe psychofarmaca, overigens zeer normaal voor de industrie als geheel, kunt U zich voorstellen dat het tijd was om wat anders te gaan doen. Ondertussen was de genetische revolutie ontbrandt na de ontrafeling van het menselijke genoom. Iedereen dacht dat zeer snel alle functies van alle 26.000 genen bekend zou worden en omdat er geredeneerd werd dat alle ziekten een sterke erfelijke basis hebben zouden we dus in no time ook alle ziekten hebben opgelost. Ik chargeer maar er was wel een oneindig optimisme en zeker in de VS ook een ongebreidelde investeringsdrift. Het aantal nieuw opgestarte bedrijfjes op het gebied van biotechnologie was ongekend. In die sfeer werd ik benaderd door de CEO van een nieuw te starten biotechnologisch bedrijf, PsychoGenics Inc. Dit bedrijf wilde inspringen op het gebied van genetische modellen voor psychiatrische ziekten en dan vooral met genetische muizenmodellen. Ik werd hun eerste

Chief Scientific Officer. Tegelijkertijd onderhandelde ik met de UU over mijn hoogleraarspositie. Tot mijn verrassing boden ze me een fulltime positie aan en nog wel na extreem korte onderhandelingen. Binnen 24 uur had ik dat aanbod. Dat was te danken aan het toenmalige zeer slagvaardige management van de Faculteit Farmacie. Kom daar nu maar eens om! Uiteindelijk kwamen we tot een deal waarbij ik twee jaar bij PGI zou werken (met een kleine UU aanstelling) en daarna fulltime. Zo geschiedde.

Het is zeer louterend om twee jaar in een volstrekt andere research omgeving dan de Nederlandse te werken. Het bedrijf richtte zich op het screenen van allerlei psychofarmaca in een breed scala van diersystemen en testen. Bovendien werd begonnen met het nadenken over de ontwikkeling van een volledig geautomatiseerd en gerobotiseerd systeem om diersystemen te meten. Dit systeem, Smartcube geheten, is vooral door de bezielende leiding van Dr. Emer Leahy en de geweldige steun van Dr. Henri Jarecki, de investeerder in PGI, gerealiseerd. Beiden zijn hier aanwezig en Dr Leahy heeft vandaag op mijn afscheidssymposium over de toepassingen ervan gesproken. In dit systeem wordt via fenotypische screening geprobeerd om volledig nieuwe toepassingen te vinden van bestaande of nieuwe moleculen. Hiertoe worden grote stoffenbibliotheken (chemical libraries) in vivo in muizen getest via de Smartcube en gezocht naar nieuwe toepassingen. Dit is ondertussen een aantal malen zeer succesvol gebleken. Na de twee jaar verblijf bij PGI heb ik intensief contact gehouden met PsychoGenics Inc. en heb in 2007/2008 daar zelfs nog een sabbatical jaar doorgebracht.



### **De POST-PGI periode**

In Utrecht heb ik met mijn groep me vooral beziggehouden met onderzoek naar depressie, angst en seksueel gedrag, hoewel diverse andere gebieden ook aan bod zijn gekomen. Door tijdsgebrek ga ik niet op ons onderzoek naar angst en depressies in.

## Seksueel gedrag

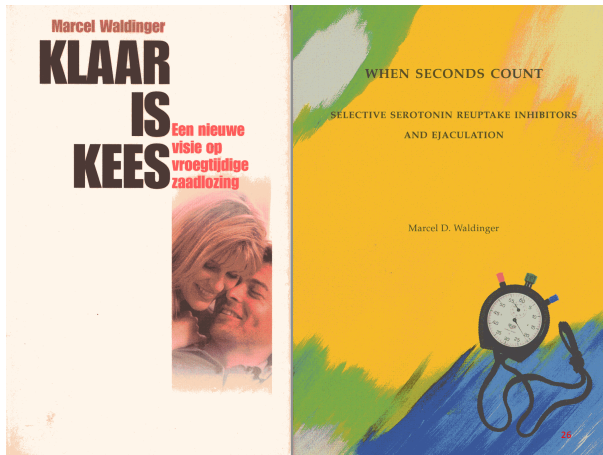
Een van de belangrijkste bijwerkingen van antidepressiva en met name de SSRIs, is op seksueel gedrag. Hoewel een depressie ook al niet bevorderlijk is voor een goed seksleven, veroorzaken SSRIs nog veel meer ellende. Deze bijwerking is een van de belangrijkste redenen om vroegtijdig met de behandeling te stoppen. Opvallend was dat deze bijwerking de eerste 10 jaar van de SSRI behandelingen nauwelijks een probleem leek. Dit bleek schijn: dokters vroegen er niet naar en patiënten spraken er niet over. De emancipatie van seksueel gedrag moest duidelijk nog op gang komen. In de afgelopen 40 jaar heeft in mijn onderzoek seksueel gedrag altijd een belangrijke rol gespeeld. In mijn allereerste publikatie in 1974, staat al beschreven dat letsels in de hypothalamus van muizen, naast effect op agressief gedrag, ook seksueel gedrag beïnvloeden. Ook in mijn proefschrift heb ik seksueel gedrag van ratten onderzocht en het mag dan ook geen verwondering opwekken dat ik dit type onderzoek altijd ben blijven doen. Ondertussen heb ik zo'n 70 publikaties op dit gebied en hebben een zevental promovendi een proefschrift op dit gebied afgerond of zullen zeer binnenkort hierop promoveren. Een belangrijk gebied dus voor ons onderzoek!

Naast dieronderzoek vindt ook humaan onderzoek plaats door Prof. Marcel Waldinger, die bij mij in 1997 gepromoveerd is op premature ejaculaties. Hij heeft vanmiddag op mijn afscheidssymposium een prachtig verhaal gehouden over fluvoxamine, SSRIs en PE. Prof. Waldinger werkte in Den Haag als neuropsychiater in het Leyenburg ziekenhuis en had daar een polikliniek voor seksuele stoornissen. Hij heeft ontdekt dat bij mannen met levenslange premature ejaculaties, een storing die bij ca. 5-10% van de mannen voorkomt en die vaak leidt tot ernstige relatieproblemen, SSRIs voortreffelijk werken. Hij heeft een excellente en zeer betrouwbare technologie ontwikkeld om de intravaginale ejaculatie latentie tijd (IELT) te meten: de stopwatch.



Door de partner van de snelle man de IELT te laten meten, die bij PE altijd korter is dan 1 minuut en vaak slechts luttele seconden bedraagt, heeft hij aangetoond dat SSRIs de IELT behoorlijk verlengen-tot grote tevredenheid van de man en de partner. Je zou kunnen zeggen dat een 'normale' bijwerking van SSRIs gebruikt wordt als therapeutische werking!

Een huzarenstukje van Prof. Waldinger. Hij is sinds zijn promotie part-time medewerker van de psychofarmacologie en sinds 5 jaar parttime hoogleraar seksuele psychofarmacologie. Hij is een zeer bekende en veelgevraagde wetenschapper. Zo was hij afgelopen dinsdag nog te horen op BNR radio en stond hij enige weken geleden op de voorpagina van de Volkskrant.



Samen met andere medewerkers uit de groep, dr. Ronald Oosting, dr. Jan Veening, dr. Mechiel Korte, dr. Johnny Chan, Dr. Liesbeth Mulder en ikzelf, zijn we de laatste jaren bezig te achterhalen welke mechanismen in de hersenen en ruggenmerg betrokken zijn bij premature ejaculatie, vertraagde ejaculatie en de effecten van serotonerge beïnvloeding daarvan. De seksuele psychofarmacologiegroep behoort tot de absolute wereldtop op het gebied van 'sexual medicine' en is een aantrekkelijke partner voor samenwerking met diverse farmaceutische bedrijven. Dit wordt verder bevestigd door de samenwerking van deze groep met Emotional Brain B.V. uit Almere.

Onder leiding van Dr. Adriaan Tuiten, die vanmiddag op mijn afscheidssymposium ook een lezing heeft verzorgd, is een team van onderzoekers bezig met de ontwikkeling van twee nieuwe en zeer innovatieve geneesmiddelen, Lybrido en Lybridos voor vrouwelijke seksuele dysfuncties. Wellicht heeft U de afgelopen maanden iets meegekregen over de 'lustpil' zoals die in de media is betiteld. Nationaal en internationaal wordt de ontwikkeling van deze twee pillen als een doorbraak gezien op het gebied van seksuele stoornissen bij de vrouw. Anders dan bij de man (VIAGRA) is er op dit gebied geen enkel medicijn beschikbaar voor de vrouw.

Wij hebben een intensieve samenwerking met Emotional Brain op het gebied van FSD en zijn volop aan het nadenken en ontwikkelen van nieuwe benaderingen en diermodellen voor zowel vrouwelijke als mannelijke seksuele stoornissen. Dr. Ronald Oosting, Dr. Mechiel Korte en Prof. Waldinger zullen dit expertisecentrum verder ontwikkelen en uitbouwen. Het lijkt in dit kader onvoorstelbaar dat het research management van ons onderzoeksinstituut UIPS en Farmaceutische Wetenschappen hun twijfels hebben geuit over de toekomst van het psychofarmacologische onderzoek aan seksueel gedrag en seksuele stoornissen. Het is onvoorstelbaar dat goedlopend translationeel onderzoek met een hoge valorisatie niet op waarde wordt geschat. Mijn opvolger, een translationeel farmacoloog volgens de



advertentie, zal watertanden bij het zien van deze groep. Een goed Nederlands spreekwoord zegt: bezint voordat ge begint!

## **De Psychofarmacologie**

We hebben een groot probleem in de psychofarmacologie, mijn vakgebied van de effecten en mechanismen van psychofarmaca. Er is een enorme droogte gevallen bij de ontwikkeling van nieuwe generaties geneesmiddelen voor het centrale zenuwstelsel. De laatste 20 jaar zijn er eigenlijk geen nieuwe psychofarmaca op de markt gekomen die volgens nieuwe principes werken en duidelijke verbeteringen zijn t.o.v. de reeds bestaande. Als voorbeeld neem ik de antidepressiva. De oudste antidepressiva, de tricycli (TCAs) zijn opgevolgd door de SSRIs (waarvan fluvoxamine een voorbeeld is) en de specifieke serotonine-noradrenaline heropname remmers (SNRIs). Alle antidepressiva werken via monoaminerge systemen in het brein (5-HT, NA, DA) en alle nieuwe psychofarmaca voegen slechts kleine veranderingen toe, vooral op het gebied van bijwerkingen. De laatste twintig jaar is er geen enkel 'doorbraak' antidepressivum op de markt gekomen en de pijnlijkt ook volledig leeg.

U vraagt zich wellicht af of dat dan een probleem is? Alle bestaande antidepressiva hebben een aantal karakteristieken die substantieel verbeterd moeten worden voordat we kunnen spreken over een 'doorbraak'. Alle antidepressiva hebben een langzame werkingsinzet, de werking treedt vaak in na 6-8 weken. Je zou echter graag een acuut werkend antidepressivum willen hebben. Slechts ca. 50% van de patiënten reageert adequaat op antidepressiva; de andere 50% heeft er geen baat bij en geniet van de bijwerkingen. In responderende patiënten hebben antidepressiva vaak een partieel effect; 100% respons is heel zeldzaam. Alle antidepressiva hebben bijwerkingen; sommige bijwerkingen verdwijnen na verloop van tijd, andere bijwerkingen niet. Sommige bijwerkingen (zoals bijv. seksuele stoornissen) leiden tot massale uitval bij behandeling.

Je zou dus kunnen zeggen dat een nieuw antidepressivum bij voorkeur een of meerdere van deze karakteristieken zou moeten verbeteren.

***Een ideaal antidepressivum werkt onmiddellijk, in alle patiënten en heeft geen bijwerkingen.***

Dat valt dus niet mee! Ik denk dat het allergrootste probleem ligt in ons gebrek aan kennis van de oorzaken van hersenziekten. Niemand weet hoe een depressie wordt veroorzaakt, maar realiseren ons terdege dat het een zeer complexe en heterogene ziekte is met ingewikkelde erfelijke factoren waarbij omgevingsfactoren ook van grote invloed zijn. We hebben via onderzoek kleine puzzelstukjes gevonden, maar zijn nog heel ver weg van het grote geheel. Dit gebrek aan fundamentele kennis wrekt zich keihard bij het bedenken en vinden van nieuwe psychofarmaca. Daarnaast zijn de kosten voor de ontwikkeling van een nieuw psychofarmakon de pan uit gerezen, op dit moment ca. 1 miljard Euro. Tegelijkertijd

staan de vergoedingen voor nieuwe geneesmiddelen onder zware druk. Je moet een substantieel voordeel t.o.v. bestaande (goedkope) psychofarmaca aantonen om een 'redelijke' vergoeding voor je nieuwe pil te krijgen. Deze, naast nog andere factoren, hebben er toe geleid dat veel 'big pharma' bedrijven uit het CNS-gebied zijn gestapt, of via het opkopen van kleine bedrijfjes met interessante leads proberen hun lege pijplijn te vullen. Voorbeelden in eigen land heeft U gezien bij Organon dat via overname door Schering-Plough, dat weer overgenomen werd door Merck, ten onder is gegaan. Bij Solvay Pharmaceuticals is iets vergelijkbaars gebeurd na overname door Abbott. De krenten worden uit de pap gehaald en de pap wordt later doorgespoeld. Afgezien van het menselijke leed, gaat ook veel kennis en kunde voor Nederland verloren. Het verdwijnen van Organon en Solvay Pharma is ook voor ons universitair onderzoek rampzalig. Samenwerkingen verdwijnen, geen banen meer voor onze hoog opgeleide onderzoekers en verlies van hoog-technologisch werk.

Een fors kritiekpunt op het onderzoek naar nieuwe psychofarmaca is dat de diermodellen de menselijke ziekte niet modelleren en dat de mechanismen betrokken bij psychische processen niet in een dier kunnen worden onderzocht. Afgezien van het feit dat we de mens zelf niet als proefdier kunnen gebruiken (dan zouden we acuut met dierproeven en dierproeven stoppen) ben ik optimistischer over diermodellen. De hersenen van knaagdieren zijn wel veel kleiner dan die van mensen maar zijn volgens dezelfde principes en bouwplannen opgebouwd, hebben dezelfde mechanismen en dezelfde functies (hoewel primitiever en minder uitgebreid). Niemand twijfelt of onderzoek aan de hartspeer van een rat geen waarde heeft voor die van de mens. Waarom dan wel over ons brein? Aan de andere kant moet je ook vaststellen dat we heel veel fundamentele kennis missen over wat een hersenziekte eigenlijk is. Neem depressie. Dat komt bij 15% van de mensen voor maar geen depressie is gelijk. Hoogstwaarschijnlijk zijn er zoveel mogelijke mechanismen in de hersenen die kunnen leiden of bijdragen aan een zeer heterogene groep van depressieachtige verschijnselen dat een gemeenschappelijke oorzaak niet te vinden is. Hoe moet je als dierwetenschapper deze onzekerheid modelleren?

Er zijn gelukkig genoeg aanwijzingen dat goed fundamenteel onderzoek naar complexe processen in de hersenen van proefdieren voorspellend kunnen zijn voor vergelijkbare processen in de mens. Ik ben dus verre van pessimistisch en denk dat goed proefdieronderzoek absoluut noodzakelijk is voor het vinden en ontwikkelen van echte doorbraak psychofarmaca.

### ***Waar staat de Psychofarmacologie in Utrecht en in Nederland?***

Het ziet er helaas niet geweldig uit. Ondanks de enorme toename van hersenziekten en het gebrek aan behandeling (denk aan Alzheimer, autisme, MS) wordt in Utrecht en zeker binnen de farmaceutische wetenschappen niet gekozen voor sterke neurowetenschappen

en psychofarmacologie. Dit heeft enerzijds te maken met de keuzes van de BV Nederland maar anderzijds ook met die van de UU. Ik constateer op ieder regerings- en management niveau, een gebrek aan inzicht in de impact van hersenziekten op de huidige maar vooral op de toekomstige generaties en het gebrek aan innovaties op dit gebied. Bij het kiezen van de kennissectoren door de vorige regering is het brein grotendeels tussen de wal en het schip gevallen. Ons brein is echter het enige waarmee we kunnen excelleren en dat krijgt juist veel te weinig aandacht! Hersenonderzoek, inclusief farmacologie, verdient een belangrijke plaats in het Nederlandse, Utrechtse en farmacie onderzoek. Het bewust verzwakken van de psychofarmacologie door ondoordachte strategische plannen en opportunistische motieven leidt tot het verdwijnen van kennis en kunde op een uniek terrein waarin Utrecht niet alleen altijd heeft uitgeblonken, maar wat we keihard nodig zullen hebben om de toenemende vraag naar nieuwe behandelingen van hersenziekten in onze maatschappij te beantwoorden.

*Binnen farmaceutisch onderzoek en onderwijs hoort een sterke (psycho)farmacologische maar ook medicinale chemische research. Zij zijn het die nieuwe concepten, moleculen en mechanismen uitvinden en maken. Ander onderzoek binnen de Farmacie is zeker belangrijk maar draagt niet fundamenteel bij aan onze kennis van hersen- en andere ziekten. Farmacie is primair gericht op medicijnen en is geen basale chemische of fysische onderzoeksrichting. Onderwijs binnen de Farmacie is ook geen typisch bèta-gericht onderwijs, maar gaat veel meer over biologische processen, mechanismen, ziekten en hun behandeling, uiteraard vanuit een bèta-achtergrond. Het is dus van belang om ons onderzoek hier ook op te richten en te proberen bij te dragen aan de gezondheid van de mens.*

### **Dankwoorden**

Aan het einde van mijn rede gekomen is het tijd om een aantal mensen te bedanken. Hoewel ik vooral over mijn eigen carrière heb gesproken staat het buiten kijf dat dit alles niet zonder heel veel goede, gemotiveerde en aardige medewerkers en vrienden heeft kunnen plaatsvinden. In de ruim 22 jaar bij Solvay heb ik het voorrecht gehad om met heel veel mensen van allerlei disciplines te mogen samenwerken. Daar heb ik heel veel goede herinneringen aan. Ik wil al die mensen, waarvan er ook een aantal hier zijn, die deze periode van mijn leven onvergetelijk hebben gemaakt, heel erg danken.

I also like to thank Emer Leahy, who represents today all the people of PsychoGenics, for all the good times and collaborations over the years. Without you, I think that PsychoGenics would not have developed into this exciting enterprise! It was your wisdom and perseverance to develop PGI till the present thriving enterprise in the brain sciences and innovative drug finding. I also like to thank Dr. Henri Jarecki who made this all possible!

In Utrecht heb ik de eerste 10 jaar vooral met de psychofarmacologen samengewerkt. Een prima club mensen waarmee ik altijd goed heb kunnen samenwerken. Ik houd heel erg van delegeren en iemand zoveel mogelijk verantwoordelijkheid te geven. Dat heeft altijd goed gewerkt en daarom zijn we altijd een sterk team geweest. De laatste jaren ben ik hoofd van de gehele farmacologie geweest, na de reorganisatie die we moesten doorvoeren. Die reorganisatie is mislukt maar de twee groepen die gefuseerd werden, immunofarmacologie en psychofarmacologie zijn op weg naar een hechte nieuwe farmacologie eenheid en de

nieuwe tussengroep die opgericht is, de neuroimmunologie groep, begint zijn vruchten af te werpen. Weliswaar zijn de bedreigingen groot en is mijn vertrek voor bepaalde managers het sein om het bestaansrecht van de psychofarmacologie aan te vechten, hoop ik dat door de keuze van een nieuwe hoogleraar, waarbij ook de farmacologie inspraak krijgt, nieuwe kansen en elan ontstaan. Ik wil alle medewerkers danken voor jullie vertrouwen en wens jullie een goede toekomst.

Ik ben van 2008-2014 wetenschappelijk directeur van het onderzoeksinstituut van de farmaceutische wetenschappen, UIPS, geweest. In die periode hebben we een reorganisatie van de research binnen UIPS moeten doorvoeren. Helaas moet je achteraf concluderen dat die volledig is mislukt en tot de nodige problemen heeft geleid die nog steeds niet zijn opgelost. Hoewel UIPS theoretisch een mooi concept is moet ik helaas bekennen dat het instituut in de praktijk niet zo goed werkt. Ondanks een zeer goede visitatie van het farmaceutische onderzoek in 2011 en de voorstellen daarin hoe het onderzoek verder zou kunnen worden versterkt, is dat nooit uitgevoerd. Iedereen doet gewoon zijn eigen ding en er is, noodgedwongen door een enorm gebrek aan researchgelden, erg veel opportunisme. Het weinige researchgeld wordt bovendien overwegend voor 'hype' onderzoek ingezet. Hierdoor hebben onze jonge wetenschappers amper een wetenschappelijke toekomst. Dat is zeer bedreigend voor de toekomst van Nederland als kennisland.

Speciale aandacht wil ik geven aan het College of Pharmaceutical Sciences, een nieuwe bachelor opleiding gericht op topstudenten die voorbereid worden op een research carrière in de farmaceutische wetenschappen. Ik ben hier vanaf het begin bij betrokken geweest, geloof in het concept en draag CPS een zeer warm hart toe. Ik wens dit bijzondere honours college een goede toekomst toe.

Ik heb de laatste 10 jaar ook een rol gespeeld in het andere onderwijs binnen de farmaceutische wetenschappen, zowel het Bachelor als het Masteronderwijs. De enorme toeloop van studenten in de Bachelor Farmacie heeft tot grote problemen geleid en het niveau van de opleiding staat duidelijk onder druk. Ik wens het management van het onderwijs veel wijsheid en sterkte om deze opleidingen te versterken en met name het academische niveau van de Bachelor farmacie te verhogen. Ik denk dat het onderzoek en onderwijs binnen de Farmaceutische Wetenschappen veel sterker aan elkaar zal moeten worden gekoppeld dan nu het geval is.

En tenslotte, de familie. Zonder jullie zou het leven er anders hebben uitgezien. Vijf kinderen en nu al 10 kleinkinderen geeft een aparte invulling van mijn leven samen met dat van Rosalie. De meeste mensen in deze zaal zien mij waarschijnlijk als wetenschapper, sommigen noemden mij baas. Jullie zien mij als pap en opa. Het allerjongste kleinkind, Lou-Anne, drie weken oud, is er vandaag zelfs bij. UNIEK! Daar geniet ik erg van en ik dank jullie allemaal voor jullie steun en liefde over al die jaren.

En dan Rosalie. Er is zelfs een voorzienende geest geweest die een straat naar je heeft genoemd, hoe toepasselijk.



Je hebt me al die jaren trouw gesteund, bent de drijvende kracht achter ons gezin en vond het fantastisch om een aantal jaren naar de VS te gaan. Daar hebben wij zeer goede tijden meegemaakt en is onze horizon sterk verbreed. Na onze terugkomst uit de VS in 2001 ben je docent in het 1<sup>e</sup> jaar van de Bachelor farmacie geworden, wat je nog steeds met veel toewijding doet. Dank voor alles.

Met het uitspreken van mijn afscheidscollege ben ik bij het einde van mijn wetenschappelijk carrière in dienst van de UU gekomen en dank ik U allen voor Uw aandacht.

Voordat U opstaat wil ik Uw aandacht vragen voor Prof. Marcel Waldinger.

Berend Olivier