

Tussen gevoel en verstand

Chemici blijken kandidaat-geneesmiddelen deels op intuïtie te selecteren. 'Het buikgevoel bestaat, we hebben er dagelijks mee te maken.' Kan begrip van dat proces bijdragen aan betere beslissingen?

ARNO VAN 'T HOOG

In labs van farmaceutische bedrijven en universiteiten selecteren chemici continu moleculen op hun potentie als geneesmiddel. Hoe zij die selectie maken, is eigenlijk grotendeels onduidelijk. Elk molecuul heeft tientallen, soms tegenstrijdige, karakteristieken. Die variëren van grootte, oplosbaarheid, reactiviteit en aanwezigheid van specifieke groepen, tot het gemak waarmee het molecuul te synthetiseren is. En het gaat ook nog eens om een grote hoeveelheid moleculen. Hoe lost een chemicus zo'n complex vraagstuk op?

De van oorsprong Nederlandse chemicus Natasja Brooijmans, werkzaam bij het Amerikaanse bedrijf Blueprint Medicines, onderzocht dit keuzeproces. Bij haar

'Chemici gaan soms sterk versimpeld te werk'

vorige werkgever Novartis werden negentien medisch chemici gevraagd om vierduizend chemische fragmenten te scheiden in twee klassen: kansrijk of niet-kansrijk als startpunt voor optimalisatie

tot een geneesmiddel. "De resultaten laten weinig onderlinge consensus zien, er is hooguit overeenstemming over fragmenten die ongewenst zijn", vertelt ze. De chemici keurden gemiddeld 45 procent van de fragmenten af, maar het percentage dat afviel varieerde per persoon van 7 tot 97 procent. De een koos de allerbeste fragmenten, de ander liet alleen de slechtste afvallen.

Het team van Novartis liet de gemaakte selecties analyseren met computeralgoritmen om te zien op welke eigenschappen de chemici hun keuze baseerden. Dat bleken consequent maar een of twee beoordelingscriteria te zijn, terwijl

chemici zelf dachten dat ze er acht gebruikten. Doordat de voorkeurskenmerken van persoon tot persoon verschilden, ontstonden er verschillende selecties. Eind vorig jaar publiceerde Brooijmans dit onderzoek in *Plos One*.

INTUÏTIEF TE WERK

Chemici blijken een complex vraagstuk dus – onbewust – flink te vereenvoudigen. Brooijmans: "Hoe die individuele keuzestrategie tot stand komt, is lastig te achterhalen. Intuïtie en ervaring spelen een rol. Voor mensen is het over het algemeen moeilijk om zelf rationeel te verklaren waarom ze een bepaalde complexe beslissing hebben genomen."

Ook de vertaling naar praktische aanbevelingen is lastig, zegt Brooijmans. Het experiment is een vereenvoudiging van de realiteit. De keuze was gebaseerd op uitsluitend chemische eigenschappen, in plaats van bijvoorbeeld ook data over de biologische activiteit.

Brooijmans: "Je kunt vermoeden dat je met een brede opleidingsachtergrond en meer ervaring een betere intuïtie ontwikkelt voor de juiste beslissingen, maar dat is moeilijk te bewijzen. Bovendien zijn het in de praktijk vrijwel altijd teambeslissingen. Streven naar een divers team is dus aan te bevelen. Ik hoop vooral dat dit onderzoek chemici ervan bewust maakt dat ze soms intuïtief en sterk versimpeld te werk gaan."

AFWIJKENDE STRUCTUREN

Herman van Vlijmen, *senior director molecular sciences* bij Janssen Pharmaceutica, herkent de rol van intuïtie in zijn team van chemici en informatici, dat zoekt naar nieuwe middelen tegen kanker en hiv. "Het buikgevoel bestaat uiteraard, we hebben er dagelijks mee te maken. Je kunt niet heel veel eigenschappen van een molecuul tegelijk evalueren. De persoonlijke strategie die iemand daarin kiest, levert een subjectieve voorkeur."

Informatici in zijn team komen regelmatig met voorstellen voor nieuwe chemische structuren. "Als je die voorlegt aan chemici, dan merk je direct iets van een voorkeur. Ze zeggen soms gewoon: 'Die structuur zie ik niet zitten.' Ze kunnen niet altijd goed uitleggen waar dat precies vandaan komt. Ik vind publicaties als die van Brooijmans interessant omdat we daardoor beter gaan begrijpen hoe chemici hun beslissingen nemen."

"Dit soort onderzoek is zeker interes-

sant", vindt ook theoretisch chemicus Steven van Helden, hoofd *business development* van Pivot Park Screening Centre in Oss. "Het zegt iets over de complexiteit van ons vakgebied. Ik betwijfel of we hierdoor direct beter gaan selecteren, *drug discovery* werkt al heel lang aan de optimalisatie van de selectiestrategie."

Pivot Park Screening Centre speelt een

Er is altijd bias richting het bekende

belangrijke rol in de recent gelanceerde European Lead Factory, een Europese samenwerking met een verzameling van een half miljoen stoffen tot haar beschikking. Het screeningscentrum beheert zelf ook nog een bibliotheek van 200.000 *small molecules* die wordt gescreend op interessante moleculen. "De computer heeft de eerste selectie van die stoffen gedaan. Als je de resultaten daarvan door een groep chemici laat beoordelen, dan krijg je inderdaad heel diverse reacties. Zoveel variatie in meningen vind ik goed. Je hebt diversiteit nodig."

Verschillen in voorkeuren voor bepaalde molecuulkenmerken worden gevormd door verschillen in carrièrepaden, vermoedt Van Vlijmen. "Mensen die vooral gewerkt hebben in de neurologie hebben oog voor compacte moleculen en polariteit, omdat stoffen de bloed-hersenbarrière moeten kunnen passeren. Iemand die werkt aan antivirale middelen schrijft juist



niet van veel grotere moleculen, omdat die barrière dan niet van belang is."

Daarnaast speelt ervaring in chemische synthese een rol. Van Vlijmen: "Veel chemici specialiseren zich binnen de chemie. Daardoor zien ze bij bepaalde soorten moleculen meer mogelijkheden

dan bij andere." Hij denkt bovendien dat de rol van keuzepsychologie in geneesmiddelontwikkeling geleidelijk verandert onder invloed van informatica en computermodellen. "Het haalt de romantiek misschien een beetje uit de geneesmiddelenontwikkeling, maar in al het onderzoek is er een verandering zichtbaar naar meer datagedreven keuzes."

Dat is ook de ervaring van biochemicus Gerard van Westen, die zich tijdens zijn promotie bij de Universiteit Leiden en Tibotec specialiseerde in *computational chemistry*. Van Westen: "Het blijft een *team effort*. Je moet nooit blindvaren op de ervaring van een enkele persoon of de voorspelling van een computer." Hij werkt nu als postdoc bij bioinformatica-instituut EMBL-EBI in Engeland. Daar ontwikkelt en test hij software om met gegevens over small molecules uit de enorme publieke ChEMBL-database voorspellingen te doen over nieuwe, kansrijke, chemische structuren. Zo ontwikkelde hij een programma op basis van verschillende mutanten van een enzym dat een rol speelt bij hiv-infecties. Daar kwamen nieuwe, antivirale kandidaatstoffen uitgerold, met een structuur die echt afwijkt van wat tot nu toe bekend was.

AANNAMES

Het voordeel van computervoorspellingen is volgens Van Westen dat software met een frisse blik buiten de gebaande paden treedt. "Chemici hebben de neiging om voort te borduren op eerdere successen, terwijl je eigenlijk op zoek bent naar iets geheel nieuws. De computer verkent zonder bias de hele *chemical space* van mogelijke kandidaten."

Maar ook computers doen verkeerde voorspellingen. Van Westen: "Een deel van wat een computer voorstelt, is zinloos, omdat niet precies duidelijk is waar het programma naartoe moet werken. Daarvoor begrijpen we nog te weinig van de chemie en menselijke biologie."

Er is altijd een bias richting het bekende, zegt Van Helden, doordat mens en computer gevoed worden met opgedane ervaring. "Je wilt je stofencollectie zo breed mogelijk maken om ook verrassende nieuwe stoffen op

het spoor te komen. Eigenlijk wil je in elke screening ook een paar bijzondere moleculen hebben. Dat is een moeilijke balans, want waar ligt de grens? Je kunt daar in je selectie bewust voor kiezen door niet te strikt te varen op de selectie van de computer of de voorkeur van chemici." |