

Kankeronderzoeker Steve Jackson

De achilleshiel van kankercellen

Steve Jackson behoort tot de kleine groep wetenschappers die een kankermedicijn ontwikkelden. Hij deed dit op basis van een contra-intuïtief idee: het uitschakelen van de DNA-reparatie in lichaamscellen. **door Jop de Vrieze**

Man on a mission. Dat was jarenlang de geheime bijnaam van medisch bioloog Steve Jackson. Voor de opgewekte Brit was een bloeiende carrière in het onderzoek naar DNA-herstel in cellen niet genoeg. Hij richtte in 1997 het bedrijf KuDOS op, om op basis van zijn ontdekkingen kankermedicijnen te gaan ontwikkelen. Jarenlang had hij daardoor praktisch twee full-time banen naast elkaar. KuDOS werd in 2005 overgenomen door farmareus AstraZeneca, maar het vuur is bij Jackson nog altijd niet gedoofd. 'Ik ben net terug van vakantie,' vertelt hij via Skype. 'Maar ook daar stond ik elke ochtend twee uur eerder op om wat te werken. Ik klaag niet hoor! Het is gewoon te opwindend om niet te doen.'

Jackson (1962) is hoogleraar aan de Universiteit van Cambridge, de universiteit waar hij als student nota bene niet werd toegelaten, wegens te lage cijfers voor wiskunde. Hij groeide op in een arbeidersgezin in Nottingham. Zijn ouders stimuleerden hun pientere zoon zijn eigen pad te kiezen. Als achtjarig jongetje had hij hun al verteld dat hij uitvinder wilde worden en dat werd dus zijn doel. Nadat hij de teleurstelling over de weigering van Cambridge had verwerkt, begon hij vol goede moed aan de Universiteit van Leeds met een studie biochemie, waar hij opviel als een van de meest briljante studenten. Hij troostte zich met de gedachte dat hij als arbeiderskind tussen die deftige Cambridge-studenten toch diep ongelukkig zou zijn geworden.

Dat hij ooit een kankermedicijn zou gaan ontwikkelen, lag toen hij zijn promotieonderzoek deed nog niet voor de hand. Hij deed onderzoek naar gistcellen. Gisten worden veel gebruikt als modelorganisme, omdat basale fundamentele celprocessen die ook in hogere organismen plaatsvinden zich er goed in laten manipuleren en bestuderen. En inderdaad, dergelijke processen spelen ook een cruciale rol wanneer cellen uit de band springen, zoals in het geval van een tumorcel.

Na zijn promotieonderzoek vertrok Jackson naar de Universiteit van Californië in Berkeley, in de Verenigde Staten. Daar specialiseerde hij zich in de studie van DNA-transcriptie, het aflezen van de genetische code die ligt opgeslagen in iedere cel. Dat deed hij zo verdienstelijk



JUSSI PUUKKONEN / KNAW

Steve Jackson – 'Zonder mijn ontdekkingen was olaparib er niet geweest'

dat de Universiteit van Cambridge hem nu wél graag wilde hebben. In 1991 keerde hij terug naar zijn vaderland en verlegde hij zijn focus naar een proces dat nodig was om dat aflezen van die genetische code steeds soepel te laten verlopen: DNA-reparatie. DNA loopt namelijk onder invloed van onder meer zonlicht, chemicaliën en zuurstof regelmatig foutjes, mutaties op. Soms verandert of verdwijnt er één letter in de code, soms ontstaan er zelfs breuken in het DNA. Gelukkig beschikt iedere cel over reparatie-enzymen, die deze foutjes weer kunnen herstellen. Dat is maar goed ook, want die fouten kunnen stukjes van de code onleesbaar maken, of nog erger, kanker veroorzaken. Bij kanker zijn er onder meer fouten in delen van het DNA ontstaan die informatie bevatten voor de celdeling, waardoor die ontspoord. Ook zijn er allerlei mechanismen beschadigd die de ontsporing kunnen voorkomen, waaronder de productie van reparatie-enzymen.

Het is echter niet zo dat in tumorcellen helemaal geen DNA-reparatie meer plaatsvindt. In dat geval zou het DNA in de cel in korte tijd zozeer beschadigd raken dat de cel zich niet meer kan vermenigvuldigen en sterft. Dat feit bracht Jackson op een contra-intuïtief idee: in plaats van het DNA-reparatiesysteem van de kankercellen weer volledig aan de praat te krijgen om de mutaties te herstellen, zou hij het ook nog verder plat kunnen leggen. Hij zou ze als het ware het laatste zetje richting de afgrond geven. 'Synthetische dodelijkheid', noemt Jackson het. Ook in de gewone cellen zou de DNA-reparatie iets gemankeerd raken, maar die cellen beschikken over meerdere reparatie-enzymen die elkaars werkzaamheden kunnen overnemen, waardoor er geen fouten in het DNA blijven zitten. 'De DNA-reparatie is als het ware de achilleshiel van de tumor', zegt Jackson. Hij had een vermoeden waar die achilleshiel aangevallen kon gaan worden: zijn onderzoeksgroep had een specifiek reparatie-enzym voor DNA ontdekt, dat voorkomt in alle levende organismen, genaamd DNA-PK/KU. Het enzym komt voor in bacteriën, gisten en ook menselijke cellen. Jackson zag de potentie en besloot in 1997 met steun van zijn universiteit een bedrijf op te richten. Zijn vrouw bedacht de naam: KuDOS, wat was gebaseerd op de naam van het enzym en tegelijk stond voor 'eer'.

Het kostte hem in het begin moeite om investeerders te overtuigen van zijn idee om de DNA-reparatie te remmen in plaats van stimuleren, maar uiteindelijk kreeg hij ze zover. Het eerste middel dat KuDOS in de jaren die hierop volgden ontwikkelde was olaparib, dat een DNA-reparatie-enzym blokkeert waar met name specifieke borst-, eierstok- en prostaat-tumoren op leunen. Jackson bleef tot 2005 de eigenaar en wetenschappelijk directeur van KuDOS, toen kwam de ontwikkeling van olaparib, in het stadium waar miljoenen nodig waren voor onderzoek op grote aantallen patiënten. Met pijn in zijn hart verkocht

Jackson het bedrijf aan AstraZeneca – zelf hield hij anderhalf procent over van de 121 miljoen pond. Hij kocht er een huis van en een nieuwe Mini, maar om het geld was het hem nooit te doen, zegt Jackson. 'Dan had ik wel een heel andere deal bedongen.'

AstraZeneca voerde de benodigde studies uit en bracht olaparib in 2014 op de markt als medicijn tegen eierstokkanker. Jackson vertelt er met trots over. 'Het is het eerste medicijn dat volgens dit mechanisme werkt', zegt hij. 'En ik kan heel eerlijk zeggen: zonder mijn ontdekkingen en mijn bedrijf was dit medicijn er niet geweest.'

Toch is olaparib niet alleen een succesverhaal. Sterker nog: het had weinig gescheeld of het was helemaal niet op de markt gekomen, omdat het in een vergevorderd stadium toch niet effectief leek. AstraZeneca had het middel in een grote studie gegeven aan duizenden patiënten met borst- en eierstokkanker die chemotherapie hadden gehad, terwijl al bekend was dat het middel alleen werkt bij ongeveer vijftien procent van deze patiënten, met de specifieke BRCA-mutatie. Dat had een financiële reden: zou uit de studie met die grotere populatie een gunstig effect blijken, dan zou het middel aan veel meer patiënten voorgeschreven mogen worden. Die gok pakte

'Het duurt lang voordat je voldoende bewijs hebt om de autoriteiten te overtuigen van de meerwaarde'

verkeerd uit, want in de grote populatie werkte het middel niet beter dan een placebo. 'Ze wilden te veel', verzucht Jackson. 'Gelukkig bleek uit de subgroep-analyse dat bij de patiënten met de BRCA-mutatie het middel wél aansloeg en werden deze resultaten in nieuwe studies bevestigd.'

Het middel werd dus wel goedgekeurd, maar is nog altijd omstreden. AstraZeneca besloot er namelijk de hoofdprijs voor te vragen. In Jacksons eigen land wordt het zelfs niet vergoed, omdat de autoriteiten het te duur vinden: de behandeling zou in Groot-Brittannië 4200 pond (5800 euro) per maand gaan kosten. In Nederland kost het middel vijfduizend

euro per maand, en wordt het wel vergoed voor patiënten bij wie goedkopere middelen niet meer werken. Uit studies was gebleken dat olaparib de progressie van eierstokkanker gemiddeld elf maanden tot stilstand brengt, terwijl traditionele chemo-

therapie al voor een extra levensverwachting zorgt van twee jaar, verklaart het Britse National Institute of Health. Een te simpele voorstelling, vindt Jackson, omdat in de praktijk het ene middel bij de ene patiënt beter aanslaat en het andere bij de ander.

Jackson vindt het frustrerend, temeer omdat door de torenhoge prijzen patiënten een veelbelovende behandeling wordt onthouden. Daar hebben meerdere partijen schuld aan: bedrijven die op de maximale winst inzetten en overheden en verzekeraars die voor een dubbeltje op de eerste rang willen: 'Wanneer er al medicijnen op de markt zijn, is het in het huidige klimaat extreem moeilijk om een nieuw middel goedgekeurd te krijgen, zelfs als het op een heel andere manier werkt en bij tumoren die tegen andere therapieën resistent zijn', zegt Jackson. 'Het duurt gewoon lang voordat je voldoende bewijs hebt om de autoriteiten te overtuigen van de meerwaarde. Bovendien is het nieuwe middel in eerste instantie alleen beschikbaar voor patiënten bij wie goedkopere middelen niet meer werken, terwijl het waarschijnlijk in een eerder stadium juist beter werkt.'

Toch is hij optimistisch over de toekomst van olaparib en verwante middelen die nu nog in ontwikkeling zijn. 'Middelen gebaseerd op DNA-reparatie werken zo specifiek en hebben dus zo weinig bijwerkingen dat ik verwacht dat ze in de toekomst mogelijk zelfs ter preventie van kanker gebruikt kunnen worden.'

Wanneer hij spreekt over de zakelijke kanten van zijn werk, klinkt hij minder energiek en opgewekt dan wanneer hij vertelt over zijn onderzoek. Uiteindelijk is hij toch vooral een onderzoeker, die nu eenmaal erg gedreven is om zijn ontdekkingen nuttig te maken. En dus blijft Jackson speuren naar nieuwe achilleshielen van tumorcellen. Een van zijn interessegebieden is de resistentie van tumoren tegen behandelingen. Die resistentie geldt nu als een van de belangrijkste redenen waardoor patiënten uiteindelijk opgegeven worden: geen enkele behandeling helpt nog. Maar net zoals de zwakte DNA-reparatie de kracht én zwakte van de tumor is, kan dat ook voor de resistentie gelden. 'Die resistentie ontstaat vaak ook door een of enkele mutaties, en juist die kun je gericht gaan bestoken', zegt Jackson.

Omdat hij het echt niet kon laten richtte Jackson in 2011 met drie collega's zijn tweede bedrijf op: Mission Therapeutics. Het richt zich op het platleggen van de afbraak van overbodige eiwitten in cellen, waar kankercellen net zo afhankelijk van zijn als de DNA-reparatie, en die ook een rol speelt bij uiteenlopende andere ziektes, zoals de ziekte van Parkinson, ontstekingsziekten en infecties. Begin dit jaar maakte het bedrijf bekend dat het zestig miljoen pond had opgehaald bij investeerders. Ook nu weer was het Jacksons vrouw die de naam voor het bedrijf bedacht. Zijn bijnaam, vond zij, hoefde na al die wapenfeiten niet langer geheim te blijven. ◆

Steve Jackson, laureaat van de Dr. A.H. Heinekenprijs voor de Geneeskunde 2016, houdt op 26, 27 en 28 september zijn KNAW Heineken Lectures in Leiden, Rotterdam en Amsterdam. Zie knaw.nl/heinekenprijsen