

INFARMA MAGAZI

Onafhankelijk informatieplatform voor de apotheker



“Alle stoffen in planten en bloemen hebben een doel. We moeten ‘alleen’ achterhalen: wélk doel.”

De plant als chemische fabriek? ◦ Samen sterk in de eerste lijn ◦ Portret Percy Thio, directeur Thio Pharma Holding - Apotheker als spil in eerstelijnszorg ◦ Zeg maar gewoon poep! ◦ Column Rob Oudkerk - Sombere tijden? ◦ Even bellen met... ◦ Column Jaap Dik - EMD, hoe staat het er mee? ◦ Samenwerking van huisartsen in de eerstelijnszorg ◦ Sturen op kwaliteit



De plant als chemische fabriek?

Tekst: Margriet Zuidgeest

Een kwart van alle geneesmiddelen komt oorspronkelijk uit actieve stoffen in de plantenwereld. Het bedrijf Holland Biodiversity maakt extracten uit bepaalde plantensoorten met als bekend voorbeeld: de narcisbol. Die bleek 'producent' van de alkaloid galanthamine, dat wordt gebruikt voor de behandeling van Alzheimer. Innovatief, zo bleek uit de nominatie van HBD voor de Herman Wijffels Innovatieprijs.

Potentiële blockbuster

Het lijkt simpel: je haalt stoffen uit een plantje. Ineens blijkt er één een geneeskrachtige werking te hebben, dus je verkoopt het om er pillen van te laten maken. Een potentiële blockbuster lijkt geboren... Jos Zuidgeest, Directeur van Holland Biodiversity, nuanceert deze voorstelling van zaken. Samen met Professor Rob Verpoorte, hoofd van de afdeling farmacognosie van de Leidse Universiteit - met wie HBD intensief samenwerkt - licht hij de werkwijze van zijn biodiversiteitsbedrijf toe. "De natuur doet niets voor niets. Alle stoffen in planten en bloemen hebben een doel", stelt Jos Zuidgeest. "In feite maken wij daar gebruik van. We moeten 'alleen' achterhalen: wélk doel." Professor Verpoorte schetst een voorbeeld: "Kijk naar micro-organismen in de natuur. Die scheiden chemische stoffen uit met antibiotische of levensverhinderende eigenschappen. Zo werkt dat bij planten ook. De kleur of geur van een bloem kan bijvoorbeeld insecten aantrekken of juist afstoten, en zelfs hun voortplanting beïnvloeden. De kunst is dus uit te vinden welke stof in de plant waarvoor verantwoordelijk is."

voor die stof wordt in Engeland 3000 hectare met narcissen geteeld. HBD is in Nederland bezig met het vervolg. Zuidgeest: "Wij onderzoeken nu hoe je de galanthamineconcentratie in de bol kunt verhogen. Want met een hoger gehalte van de stof in de bol, heb je natuurlijk minder grote hoeveelheden bolmateriaal nodig voor productie." De concentratie blijkt veelal samen te hangen met de 'behandeling' die je de bol geeft, bijvoorbeeld door het blootstellen aan temperatuurswisselingen. Verpoorte: "Zo verschilt de concentratie codeïne in de papaver een factor vijf tussen dag en nacht! Simpel gesteld willen we bij de narcis dus weten: waaróm maakt die bol galanthamine aan, en wanneer? Als het warm is? Of juist koud? Of misschien wel nadat hij met een smak op de grond is gevallen? We onderzoeken de bol in dat soort variërende omstandigheden en brengen vervolgens de verschillende stofconcentraties in kaart. En, wat is hierin de stand van zaken? De twee biodiversiteitsdeskundigen geven zich hierin niet direct bloot. Aarzelend: "Die informatie is concurrentiegevoelig. Wat we wel kunnen zeggen is dat het een samenspel van factoren is."

"De natuur doet niets voor niets. Alle stoffen in planten en bloemen hebben een doel. In feite maken wij daar gebruik van. We moeten 'alleen' achterhalen: wélk doel."

3000 hectare narcissen

Dat lukte dus vijftien jaar geleden bij de narcis. Een Engels bedrijf ontdekte dat galanthamine uit de narcis- en sneeuw-klokjesbol de symptomen van Alzheimer vermindert. Alleen al

Nederland is biodiversiteit-hotspot!

Naast dit upgraden van narcis en sneeuw-klok, maakt HBD ook zelf plantenextracten. Dat is vast lastig kiezen, uit 60.000 plantensoorten. Het blijkt mee te vallen. "Er zijn in ons land

20.000 variëteiten binnen de bolgewassen, die allemaal letterlijk 'bol' staan van de bioactiviteit", aldus Verpoorte. "Nederland is zonder twijfel dé hotspot van de wereld in biodiversiteit. Nergens zijn er zoveel verschillende gewassen op zo'n klein oppervlak." Maar binnen al die soorten blijkt er wel een focus te zijn. "We richten ons op groepen grondstoffen, die veel alkaloiden - plantenbasen met stikstof -, bevatten. Daarbij heb je een hoge kans op 'activiteit' en dus op een waardevol stofje." Bekende alkaloiden met in het algemeen een ingewikkelde chemische (heterocyclische) structuurformule, zijn: atropine, morfine en codeïne, maar ook: cafeïne en cocaïne.

Professor Verpoorte legt uit: "Toxiciteit is activiteit. Alles wat giftig is, is interessant want er is *dús* activiteit die bij lagere dosering misschien wel bruikbaar is - denk aan het principe van vaccins." Kwalificaties als 'natuurlijk', 'een klein beetje'; het klinkt als overhellen naar de homeopathische kant... De professor lacht: "Homeopathische producten zijn gelijk aan water. Prima als mensen zich daar beter door voelen, maar hoe het functioneert is nogal vaag. Wij werken aan stoffen die een bewezen activiteit hebben. En in het productieproces moet iedere stap secuur worden vastgelegd. Daarom werken telers met strikte protocollen, zodat de kwaliteit van de geleverde grondstoffen altijd dezelfde is."

*"Alles wat giftig is, is interessant, want er is *dús* activiteit die bij lagere dosering misschien wel bruikbaar is."*

Makelaar in vraag en aanbod

HBD beschikt over een heuse bibliotheek aan plantenextracten. Plantenfamilies als 'Amaryllidaceae', met de narcis als gerespecteerd gezinslid, en 'Liliceae' (met tulp en allium) zwaaien de scepter. Interessante stoffen kunnen in elk deel van de plant voorkomen, zoals de bloem, wortel, bol of blad. Jos Zuidgeest geeft aan dat het bedrijf zelf 'niets' doet met dat extract. "Wij zijn geen producent of verwerkingsbedrijf, maar meer makelaar in vraag en aanbod. Onze afnemers van plantenmateriaal zijn extractiebedrijven die op hun beurt contacten met de farmaceuten hebben. Wel maken we extracten op kleine schaal die vervolgens door de



Allium

farmaceutische industrie onderzocht kunnen worden interessante activiteiten." En soms levert dat een 'hit' op. Professor Verpoorte laat een wit doosje (well-plaat) zien ter grootte van een kwart A4'tje, waarin 96 kleine glazen (reageer)buizen hangen met daarin geconcentreerd extract. "Bij hun zoektocht naar dé match, testen farmaceuten in dit soort well-plates plantenextracten een activiteit hebben met verschillende typen receptoren of enzymen.

MSD kwam op deze manier simvastatine op het spoor; uit een geneeskrachtig blijvende schimmel. En Bristol-Myers Squibb heeft in de jaren tachtig Taxol ontdekt uit de taxusbomen. Helaas bleek destijds dat je met de toenmalige taxusvarianten bomen van 100 jaar oud nodig had, om slechts 1 patiënt te behandelen. Daaruit blijkt het belang van een goede vernieuwbare bron van geneesmiddelen uit de natuur. Professor Verpoorte vertelt dat maar liefst 50 procent van de geneesmiddelen uit natuurstoffen en daarvan afgeleide stoffen bestaat en 50 procent uit puur synthetische stoffen. En is er een voordeel van natuurlijk boven synthetisch? Volgens Zuidgeest is er niet zozeer een voordeel. "Maar het verschil zit 'm in de chemie. Je hebt de mogelijkheid om bij natuurlijke stoffen de concentratie te verhogen in de plant - zoals we doen bij galanthamine. Onderling verschillen de natuurstoffen wel. De zuiverheid van onze stoffen is reproduceerbaar, omdat

we de teelt van de betreffende planten exact in kaart hebben, wat nog maar afwachten is als je een stofje bijvoorbeeld uit een oerwoud haalt. En soms is die jungle ineens vervangen door een voetbalveld, terwijl wij onze vaste bollenvelden hebben. Bovendien zit ons proces zo in elkaar dat de kwaliteit en kwantiteit zijn gewaarborgd."

Lucratieve Nederlandse wijnrank

Welke nieuwe geneesmiddelen of cosmetische producten kunnen we binnen afzienbare tijd tegemoet zien? Verpoorte: "Dat weten wij niet. Voor welk (soort) product bedrijven onze stof gebruiken, houden ze natuurlijk geheim. Wel horen we als er een hit is op een bepaald stofje X. Zoals onlangs van een Frans cosmeticabedrijf die een match had met een blad van een notabene Nederlandse wijnrank. Die zeiden: zorg dat je over een half jaar voldoende voorraad hebt. Maar of dat nu voor anti-rimpelcrème is of voor parfum, dat krijgt niemand te horen..." Kijkend naar de toekomst, heeft Jos Zuidgeest in samenwerking met de agro-, farma-industrie en universiteit een duidelijke ambitie. Want een derde activiteit, naast het laten produceren van bolgewassen en het maken van plantextracten, is het opzetten van een Kenniscentrum. Voor wie? "Voor alle doelgroepen binnen het traject 'productie - patiënt'. Dus: farmaceuten, artsen, apothekers, maar ook consumenten", verklaart de directeur. "Het doel is om zoveel mogelijk kennis over de inhoudsstoffen van planten in huis te hebben. Denk bijvoorbeeld aan geur, smaak en aan geneeskrachtige werking." De reden voor zo'n centrum hangt mede samen met de komst van Chinese en Indische geneesmiddelen naar Europa. Verpoorte: "Iedereen moet ook inlichtingen kunnen krijgen over hun werking en bijwerkingen. Maar ook voor de tuinbouw is het goed een dergelijke band te hebben om snel nieuwe mogelijkheden in kaart te hebben voor de productie van bijvoorbeeld medicinale planten."

Tevens ziet HBD een rol voor zichzelf weggelegd om meer met restproducten van gewassen te doen. Zuidgeest: "40 procent van het versproduct wordt tijdens de verwerking als restmateriaal vernietigd. Terwijl je de inhoudsstof ongetwijfeld ergens anders voor kunt gebruiken. Denk aan functional foods waaraan een gezondheidsbevorderend ingrediënt is toegevoegd. Maar daar moet onderzoek voor gedaan worden, waarvoor men in Nederland niet staat te trappelen. Een land als Finland is daar veel verder mee. En op die manier is daar de zoetstof Xylitol uitgevonden als restproduct van de productie van berkenhout."

"40 procent van het versproduct wordt tijdens de verwerking als restmateriaal vernietigd.

Terwijl je de inhoudsstof ongetwijfeld ergens anders voor kunt gebruiken."

Innovatieprijs

Al met al zijn de activiteiten van HBD blijkbaar innovatief genoeg, gezien het in de wacht slepen van een nominatie voor de Herman Wijffels Innovatieprijs 2008. Deze wordt toegekend aan innovatieve '(uit)vindingen'. "Ondanks het feit dat wij geen concrete 'vinding' hadden, waren we toch een van de 10 genomineerden onder 410 deelnemers", vertelt Zuidgeest trots. "Terwijl de selectiecriteria voor het fenomeen 'innovatief' best streng zijn; de jury bekijkt uitgebreid je businessplan, ze bezoeken je bedrijf, en ze nemen een intensief interview af.

De winnaar was iemand met inderdaad een echte 'vinding', maar onze methodiek en de nieuwe perspectieven voor de agro-sector werden als zeer innovatief gezien. Net als onze visie op de mogelijkheden van restgewassen met een functional food-bestemming. Dus eigenlijk voelen we ons toch ook een beetje een winnaar", besluit Jos Zuidgeest. ■

Meer informatie:

- www.hollandbiodiversity.com

Holland Biodiversity

Holland Biodiversity startte in 2003 naar aanleiding van de ontdekking van galanthamine in narcissen. De oprichters van het bedrijf zijn ondernemers in de groene sector en wetenschappers. Ze werken nauw samen met de afdeling farmacognosie van de Universiteit Leiden en met verschillende kwekers. Vandaar hun tweeledige focus: kennis verschaffen over de extracten, zuivering en kwaliteitscontrole van de inhoudsstoffen én het aanbieden van diverse plantenmaterialen.