

Biology meets drug development : the biography of a 'miracle' drug, the interferons

Citation for published version (APA):

Pieters, T. (1999). *Biology meets drug development : the biography of a 'miracle' drug, the interferons*. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19991105tp>

Document status and date:

Published: 01/01/1999

DOI:

[10.26481/dis.19991105tp](https://doi.org/10.26481/dis.19991105tp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

De inzet van deze biografie over interferon—één van de eerste en meest spraakmakende therapeutische 'biomoleculen'—is tweeledig. In de eerste plaats beoogt dit proefschrift het historische ontwikkelingsproces van interferon als onderzoeksobject en als geneesmiddel te beschrijven en inzichtelijk te maken. Aandacht voor de aard en dynamiek van de wisselwerking tussen verschillende onderzoekspraktijken in de ontwikkeling van interferon staat voorop. Hierbij wordt afwisselend ingezoomd op de werkzaamheden van wetenschappers en klinici aan de laboratoriumtafel en in de behandelkamer en uitgezoomd naar de bredere maatschappelijke context waarin hun producten een weg vinden. Ten tweede laat dit boek aan de hand van de ontwikkelingsgeschiedenis van interferon zien hoe in de tweede helft van de twintigste eeuw de biomoleculaire wending in geneesmiddelonderzoek en -productie haar beslag krijgt.

Succesvolle geneesmiddelontwikkeling wordt doorgaans geassocieerd met grote farmaceutische firma's die in hun laboratoria naarstig op zoek zijn naar nieuwe medicijnen. Industriële onderzoekscentra zijn in deze optiek de stuwende kracht achter de continue stroom van innovatieve medicijnen (met een nieuwe of sterk verbeterde klinische werking) naar de therapeutische praktijk. Bij de bestendiging van dit beeld krijgen de 'marketers' van de farmaceutische industrie alle medewerking van media en wetenschappers. Deze studie betoogt dat in de gebruikelijke voorstelling van zaken weinig recht wordt gedaan aan het belang van de voortdurende wisselwerking tussen academische, geneeskundige en industriële onderzoekspraktijken voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Geheel ten onrechte wordt voorbij gegaan aan het historisch feit dat de meeste moderne geneesmiddelen hun oorsprong hebben op het grensvlak van het laboratorium en de kliniek.

Voortgekomen uit microbiologisch onderzoek in de jaren '30 en '40 van deze eeuw (Hoofdstuk 1), kan de 'ontdekking' van interferon door de Engelse viroloog Alick Isaacs en de Zwitserse onderzoeker Jean Lindenmann in 1957 worden gedateerd. De scheppers van interferon worden in hoofdstuk 2 op de voet gevolgd in hun werkzaamheden bij het National Institute for Medical Research te Mill Hill (Londen). Kenmerkend voor hun gezamenlijke onderzoeksactiviteiten is de creatieve manier waarop zij omgaan met het beschikbare geheel aan technieken, onderzoeksmaterialen en hypothesen. Als onderdeel van dit dynamisch experimenteel systeem zijn onderzoeksvraag en onderzoeksobject voortdurend aan verandering onderhevig. Hierbij dwingen afwisselend materiële, sociale en cognitieve factoren in de onderzoeksomgeving aanpassingen af.

Als uitvloeisel van hun pogingen orde aan te brengen in hun onderzoeksresultaten en hypothesen menen Isaacs en Lindenmann een verklaring te hebben voor het zogenaamde 'virale interferentie' fenomeen, waarbij een organisme of celweefsel dat met één type virus is besmet,

niet nog eens door een andere virussoort besmet kan worden. Zij claimen een voorheen onbekende substantie te hebben geïsoleerd uit de biologische soep afkomstig van specifieke weefselkweken waarin sprake is van virale interferentie. Celweefsels die met deze biologische stof, genaamd interferon, in contact worden gebracht, zijn beschermd tegen bijna alle soorten virussen.

Interferon wekt begin jaren zestig met name in Engeland hoge verwachtingen. Dat heeft tot gevolg dat Britse onderzoeksinstituten en farmaceutische bedrijven gezamenlijke pogingen ondernemen om interferon te ontwikkelen als geneesmiddel tegen virusziekten. Terwijl in Engeland interferon enthousiast onthaald wordt als het nieuwe 'antivirale penicilline' verwerft het binnen de internationale academische context de dubieuze bijnaam 'misinterpretion'.

Aan de hand van historisch archiefonderzoek en 'oral history' volgt in hoofdstuk 3 een reconstructie van de lotgevallen van interferon als onderzoeksobject en als potentieel geneesmiddel tegen virusziekten in de jaren zestig. Hierbij ligt de nadruk op de verschillen in receptie van interferon tussen industrie, overheid en het algemene publiek in Engeland aan de ene kant en de internationale gemeenschap van virusonderzoekers aan de andere kant. Uitgebreide aandacht is er voor de transformatie van interferon als dubieus laboratoriumfenomeen tot nucleus van een nieuw onderzoeksgebied.

Hoofdstuk vier verhaalt in het bijzonder over hoe de Engelse overheid en farmaceutische industrie komen tot een formele vorm van samenwerking met als doel interferon te ontwikkelen tot geneesmiddel. Na een voortvarend begin krijgt het samenwerkingsverband te maken met een breed scala aan problemen. Aanhoudend treden cultuurverschillen tussen overheid en industrie aan het licht die overbrugd dienen te worden. Veelal is hierbij de precare relatie tussen commercieel belang en wetenschappelijke attitude in het geding. Voorts gedraagt interferon zich niet conform de verwachtingen 'as just another penicilline or hormone' dat probleemloos inpasbaar is binnen het conventionele chemotherapeutisch geneesmiddelontwikkelingsmodel. Bij het onderzoek naar de 'grillige' biologische substantie interferon, bestaat continue spanning tussen het houvast zoeken in bestaande testpraktijken en pogingen om op ad-hoc basis nieuwe invulling te geven aan testprocedures. Als bij voortduring het referentiekader te kort schiet en nieuwe technische, organisatorische en logistieke problemen zich blijven voordoen, neemt de industriële belangstelling zienderogen af.

Het onderzoek naar interferon concentreert zich vervolgens in een internationaal vertakt netwerk van universitaire onderzoeksinstituten. Na een vliegende start begin jaren zestig moeten de betrokken onderzoekers genoegen nemen met een marginale rol binnen het internationale veld van virusonderzoek. De onderzoeksagenda wordt beheerst door een aantal zich voortslepende problemen: de onvoldoende beschikbaarheid van interferon, het uitblijven van de chemische karakterisering en de soortspecificiteit van interferon. Dit gaat gepaard met een versnippering van het onderzoek dat gekenmerkt wordt door een brede waaier aan onderzoeksbenaderingen en hypothesen.

Voor interferononderzoekers vormt de contextafhankelijkheid van onderzoeksresultaten ten gevolge van een grote variatie in experimentele systemen een voortdurende bron van conflicten. Deze problematiek wordt versterkt door het uitblijven van de chemische identificatie van interferon. Hoofdstuk vijf beschrijft in detail hoe onderzoekers en bedrijven de uitwisseling van kennis en onderzoeksmaterialen proberen te vergemakkelijken door informele en formele vormen van standaardisatie. Door het genereren van internationaal erkende interferonstandaarden slagen zij er uiteindelijk in om de productie van context-onafhankelijke kennis met een universeel karakter te waarborgen. Interferon dat voorheen in hoge mate gebonden was aan een relatief klein netwerk van specifieke lokale laboratoriumpraktijken is nu verplaatsbaar naar elders.

Midden jaren zeventig krijgt het onderzoeksgebied een belangrijke nieuwe impuls. Scandinavische onderzoekers claimen niet alleen een veelbelovende methode ontwikkeld te hebben voor de productie van menselijk interferon maar menen ook een belangrijk nieuw therapeutisch effect waargenomen te hebben in kankerpatiënten. Met steun van de invloedrijke Amerikaanse lobbyiste Mathilde Krim weten zij met hun claim de aandacht te trekken van de media en van belangrijke onderzoekers en beleidsmakers op het gebied van kanker in Amerika.

De betekenisverschuiving van interferon als antivirale stof naar interferon als potentieel middel tegen kanker én virussen in de jaren zeventig, is het onderwerp van hoofdstuk 6. De aandacht gaat met name uit naar de dynamiek van wat retrospectief wordt aangeduid als de 'interferon crusade' in Amerika. Beschreven wordt hoe de claim van de anti-kankerwerking van interferon buiten het specifieke veld van onderzoek een eigen leven gaat leiden.

Hoewel vraagtekens geplaatst worden bij de wetenschappelijke toetsing van de geclaimde onderzoeksresultaten, zorgt de 'medialisering' van de belofte van interferon als niet-toxisch lichaamseigen geneesmiddel tegen kanker voor een ware hausse aan verwachtingen. De aankondiging eind jaren zeventig van nieuwe biotechnologische bedrijven dat zij instaat zijn om met behulp van recombinant-DNA-technologie ongelimiteerde hoeveelheden van dit 'magische' eiwit te produceren, werkt op haar beurt als een vliegwiel. Wereldwijd verwerft interferon een kortdurende status als 'hét wondermiddel tegen kanker en virussen'. Echter, als bij voortduring de resultaten van klinisch onderzoek ver achterblijven bij de eerdere onderzoeksclaims en ernstige bijwerkingen blijken te kunnen optreden, neemt de belangstelling voor interferon in snel tempo af.

Opmerkelijk is de wijze waarop de wetenschappelijke en medische wereld opeenvolgend de hausse aan verwachtingen aanjagen als middel om geld te werven voor onderzoek en deze bestrijden als hun belangen in het geding komen. De massamedia fungeren hierbij als dynamisch platform voor de uitwisseling van informatie, verwachtingen en noties tussen wetenschappers, artsen, patiënten, politici, de industrie en het algemene publiek.

Ondanks het feit dat interferon begin jaren tachtig de dubieuze status verwerft van 'the miracle drug looking for a disease' verdwijnt het niet van het toneel. Voor een aantal van de

betrokken wetenschappers en bedrijven blijkt 'het point of no return' te zijn bereikt. Zij volharden in hun zoektocht naar toepassingsmogelijkheden voor interferon. Hoofdstuk 7 laat zien hoe interferon als beloftevol prototype van een nieuwe generatie van therapeutische biomoleculen onderdeel wordt van de biotechnologisering van geneesmiddelontwikkeling en -productie. Tegelijkertijd brengt het in kaart de wijze waarop farmaceutische bedrijven interferon transformeren van een marginaal geneesmiddel tot een 'billion-dollar family of molecules'. Door strategisch gebruik te maken van 'clinical trials' als belangrijke schakel tussen laboratorium en kliniek, slagen zij erin om een herdefiniëring en verbreding van het therapeutisch profiel van interferon te bewerkstelligen. Als immuno-modulantia gaan interferonen (alpha, beta en gamma types) een veelgevraagd onderdeel vormen van combinatietherapie bij maligne en andersoortige aandoeningen in de klinisch therapeutische praktijk.

Het slothoofdstuk geeft een kritische analyse van de bevindingen en mogelijke implicaties van deze biografie van een 'wondermiddel'. Het laat zien dat tijdens de ontwikkeling van interferon sprake is van een verschuiving. Werd in de jaren vijftig nog een gouden toekomst toegedicht aan chemie bij de ontwikkeling van nieuwe en betere geneesmiddelen, aan de vooravond van de eenentwintigste eeuw heeft in het denken over medicijnen van de toekomst chemie plaats gemaakt voor moleculaire biologie. Dit verloopt synchroon met een overgang van proces- naar systeemdenken in biologie en geneeskunde. Hierbij gaat het om een verschuiving in het denken over het organisme als een complex geheel van biochemische processen naar het organisme als complex communicatie regel-systeem. Waar interferon als grillige therapeutische substantie in eerste instantie faalt bij het ontbreken van een geschikt wetenschappelijk en klinisch frame, weet het vervolgens met succes nieuwe ankerpunten te genereren als de biomoleculaire wending binnen geneesmiddelenonderzoek en medische behandelpraktijk haar beslag krijgt.

Ook problematiseert dit proefschrift de verwevenheid van medisch-wetenschappelijke en medisch-therapeutische praktijken. Op de voorgrond treedt een voortdurend conflict tussen statistische significantie en klinische relevantie. Zo krijgen binnen de concrete context van ernstige onbehandelbare ziekten kwaliteiten als 'gering' en 'onzeker' een andere betekenis dan bij behandelbare aandoeningen. Deze studie maakt duidelijk dat bij de beoordeling van de werkzaamheid van een geneesmiddel sprake is van een afwegingsproces waarin industrie, wetenschappers, artsen en patiënten elkaar in een houdgreep van belofte en hoop houden. Gewekte verwachtingen over wat nieuwe generaties van therapeutische moleculen naar de toekomst toe vermogen bij het verlengen en verbeteren van 'het leven' blijken te interfereren met de beoordeling van de mogelijke gezondheidswinst van deze nieuwe therapieën in de actuele klinische setting. Hierbij moet het dilemma gezocht worden in de vervlechting van de dagelijkse praktijk van medische zorg, waarin de patiëntenstatus het referentiepunt is, met de praktijk van medisch onderzoek waarin de te verwachten kliniek van de toekomst als ijkpunt dient.