

MENS

DRIEMAANDELIJKS
MILIEUTIJDSCRIFT:
"een must voor een mens"

Milieu-Educatie : Natuur & Samenleving

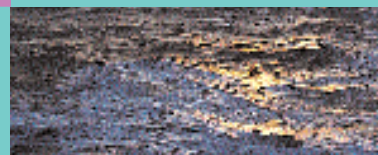


MENS :
een indringende
en educatieve
visie op het
leefmilieu

Dossiers en rubrieken
didactisch gewikt
en gewogen door
eminente specialisten



*Kruiden zijn
een belangrijke bron
van zowel
geneeskrachtige
als giftige stoffen.*



16

met dossier:
"Hoe ontstaat
een geneesmiddel?"

oktober-december 1994



I N H O U D

Redactioneel: Met dank aan de pioniers	2
Geneesmiddelenonderzoek: Waarin een klein land groot kan zijn	3
De wonderde band tussen mens en plant	4
Dossier: "Hoe ontstaat een geneesmiddel?"	5
Het Heymans Instituut voor Farmacologie	14
F.I.S.E.A.-prijs 1994 en Jongerenprijs Leefmilieu 1995	15/16

R E D A C T I O N E E L

Met dank aan de pioniers

Men klaagt erover dat gespecialiseerde wetenschappers Europa verlaten en de grote plas oversteken om in Amerika carrière te maken. Dat is de zogenoemde "brain drain". Toch zijn er gelukkig nog vakgebieden die succesvol in Europa beoefend worden. Het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen is daar een voorbeeld van.

In België zijn bij het industrieel geneesmiddelenonderzoek ongeveer tweeduizend, meestal hoog gekwalificeerde laboratoriumonderzoekers bij betrokken. Ongetwijfeld heeft het universitaire onderwijs een vooraanstaande rol gespeeld bij de vorming van onderzoekers en de ontwikkeling van de farmaceutische research.

Een pionier was de fysioloog en farmacoloog, professor Corneel Heymans van de Gentse universiteit. Hij werd voor zijn spuurwerk gelauwerd met de Nobelprijs 1938. In 1974 viel dezelfde onderscheiding te beurt aan de celbioloog van de UCL, professor Christian de Duve. Hij richtte 20 jaar geleden het "International Institute of Cellular and Molecular Pathology" op in Sint-Lambrechts-Woluwe. In Leuven werd onder impuls van professor Piet De Somer, de latere rector van de universiteit, het Rega-instituut opgericht. Er ontstond een vruchtbare samenwerking met RIT (nu Smithkline Beecham Biologicals) in Rixensart waar baanbrekend werk verricht wordt bij de ontwikkeling van nieuwe vaccins. Bijzonder grote verdiensten heeft vanzelfsprekend Dr. Paul Janssen die in zijn laboratoria in Beerse meer dan 70 nieuwe geneesmiddelen heeft ontdekt en er een succesvolle groep van meer dan duizend onderzoekers heeft uitgebouwd.

Dit nummer vertelt iets over het ontstaan van geneesmiddelen en beperkt zich dus tot de allereerste stappen van het onderzoek. Het is wellicht de aanzet van een reeks dossiers waarin de opeenvolgende onderzoeksstadia aan bod komen.

Sonja De Nollin



De pioniers van het geneesmiddelenonderzoek in België: academisch en toegepast onderzoek vullen elkaar.

Algemene informatie en coördinatie:

Sonja De Nollin
Te Boelaarlei 23 - 2140-Borgerhout
Tel.: 03/322.74.69 • Fax: 03/321.02.77

Onder de auspiciën van:

- Vlaamse Vereniging voor Biologie (V.V.B.)
- Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging (K.V.C.V.)
- Vereniging Leraars Wetenschappen (VeLeWe)
- Vereniging voor het Onderwijs in de Biologie (V.O.B.)
- Vereniging Leraars Aardrijkskunde (V.L.A.)
- Vlaamse Ingenieurskamer (V.I.K.)
- Water - Energie - Leefmilieu (WEL)
- Instituut voor Milieukunde, U.I.A.
- Verbond der Vlaamse Academics (V.V.A.)
- Nederlands Instituut voor Biologen (NIBI)
- Natuur & Wetenschap
- Provinciaal Instituut voor Milieu-Educatie (PIME)
- Koninklijke Maatschappij voor Dierkunde van Antwerpen (KMDA)
- Zoo Antwerpen en dierenpark Planckendael

Voor steun en medewerking oprechte dank aan:

- BRTN
- Congress Press BV
- Gemeenschapsministerie van Onderwijs

Kernredactie:

K. Bruggemans, Productieleider Wetenschappen, Hoofd Departement Cultuur, BRT
R. Hulpia, Projectleider, Ministerie van Onderwijs
J. Bosmans, D. Wellens,
Wetenschappelijke redacteurs

Adviesraad:

F. Adams, J. Baeyens, H. Bocken,
J. Bosselaers, L. Brandt, A. Buekens,
B. Bueno de Mesquita, R. Ceulemans,
H. Clijsters, J.W. Copius Peereboom,
K. De Brabander, M. De Cleene, W. Declair,
D. De Keukeleire, N. T. de Oude,
L. Deprez, P. De Valkeneer, D. Dubois,
B. Haest, J. Kretschmar, F. Lox,
G. Magnus, H. Masson, J. Noben,
F. Ollevier, J. Put, P. Schepens,
J. Tollenaere, A. Valcke, F. Van Assche,
P. Van Cauwenberge, W. Van Cotthem,
P. Van den Sande, O. Vanderborght,
R. Van Grieken, J. Vangronsveld,
C. van Haeren, L. Van Leemput,
N. Van Passel, J.P. Verbelen, R. Verheyen,
W. Verstraete, K. Vlassak, D. Weytjens.

Jaarabonnement

door storting op naam van:

S. De Nollin, "Tijdschrift MENS":
België: 700 BF op PCR 000-1610496-05
Nederland: 40 Fl. op Rek. nr. 52.18.05.465
(Giro nr. ABN 1110608)

Verantwoordelijke uitgever:

R. Valcke (Vlaamse Vereniging voor Biologie)
Reimenhof 30, B-3530-Houthalen

Geneesmiddelenonderzoek: waarin een klein land groot kan zijn

Gegevens bijeengesprokkeld door de werkgroep "MENS".

De resultaten van 15 jaar farmaceutisch onderzoek in de wereld werden gepubliceerd in een Franse studie. Ze heeft betrekking op de periode van 1975 tot 1989. Logischerwijze vindt men meer successen in landen met een traditie van scheikundige nijverheden. De meeste farmaceutische bedrijven zijn immers ontstaan als dochterondernemingen van chemiegiganten. Er zijn echter uitzonderingen op deze regel.

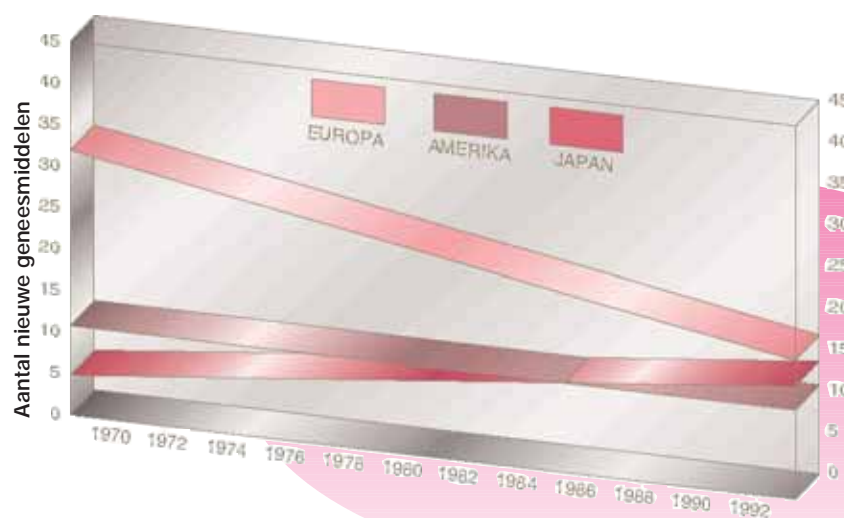
Uit de cijfers blijkt dat een paar kleine landen uitmunten in inventiviteit. Vooral Zwitserland, België en Zweden spannen de kroon wanneer het aantal ontdekkingen vergeleken wordt met de omvang van de bevolking.

Het is alleszins duidelijk dat een land niet groot moet zijn om toch succes te boeken in het farmaceutisch onderzoek. Een goed onderwijsstelsel is daarbij ongetwijfeld één van de belangrijke steunpilaren.

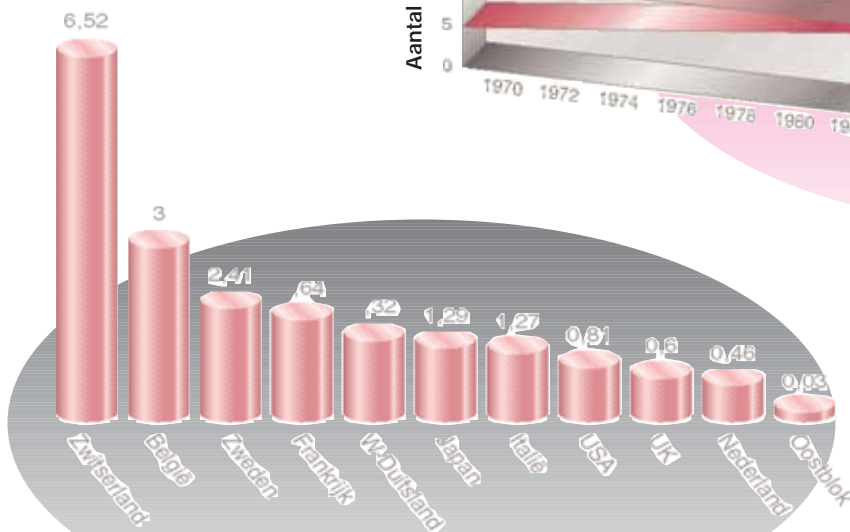
Het is echter totaal fout te denken dat het succes van de research in de voorbije jaren een garantie is voor de toekomst. De toestand kan snel veranderen. Een recente studie van het "Centre for Medicines Research" (CMR, Paper 1N10) toont dat het aandeel van de Europese landen op 22 jaar tijd sterk gedaald is. Daarentegen is de Japanse inbreng significant toegenomen, terwijl het Amerikaanse aandeel vrijwel ongewijzigd bleef met een jaarlijkse commercialisatie van zowat 11 nieuwe geneesmiddelen.

Het geneesmiddelenonderzoek wordt vanzelfsprekend beïnvloed door de veranderende omstandigheden qua investering van tijd en geld. Het onderzoek wordt steeds duurder en het duurt steeds langer. Uit recente gegevens verzameld in een areaal van twintig landen blijkt dat de gemiddelde duur tussen de eerste synthese van een produkt en zijn lancering in de markt is toegenomen van 7,7 jaar in 1970 tot 12,8 jaar in 1990.

In een voortdurend veranderende wereld moet ook het onderzoek voortdurend aangepast worden. Misschien kunnen kleine landen zich sneller aanpassen. De wendbaarheid van kleine bootjes is immers groter dan die van mammoettankers.



Commercialisatie van nieuwe geneesmiddelen over de periode 1970 - 1993.
(CMR report, in press 1994)



Aantal ontdekkingen per miljoen inwoners tijdens de periode 1975-1989.
(naar P.E. Barral, Fondation Rhône Poulenc Santé, 1990)

De wondere band tussen mens en plant

Donald Wellens, Sonja De Nollin,
Marcel De Cleene

Het vingerhoedskruid (*Digitalis purpurea* L.) bevat uiterst gevaarlijke alkaloiden, zoals digitoxine en digitaline, die het hartritme van de mens kunnen ontregelen. Diezelfde stoffen, aan de juiste dosering en aan de juiste patiënt toegediend, zijn ook geneesmiddelen die een verzwakte hartfunctie versterken. Waarom maakt het vingerhoedskruid dat zelf geen hart bezit, dergelijke stoffen?



Hoe komt de Oosterse papaver (*Papaver somniferum* L.) op het idee om ingewikkelde morfine-moleculen te maken die precies passen op

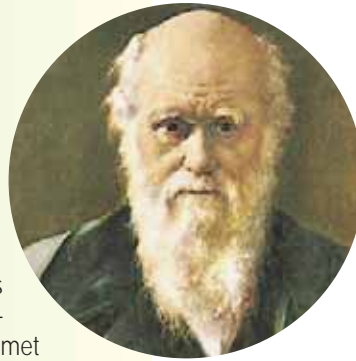
menselijke receptoren? De alkaloiden uit het opium van de slaapbol zijn verslavend, pijnstillend, hoestwerend. Het zijn ook krachtadige hulpmiddelen voor mensen die met diarree geplaagd zijn. Maar wat kan een Oosterse papaver daarmee aanvangen? Hij heeft geen zenuwen of geen hersenen in zijn slaapbol, hij heeft nooit last van hoest of darmstoornissen.

De wolfskers (*Atropa belladonna* L.) produceert het atropine dat op zeer specifieke wijze het parasymphisch zenuwstelsel van mensen en dieren verlamt. Bij een voorzichtig gedoseerde toepassing veroorzaakt het ook een verwijding van de pupil waardoor de donkerogige Italiaanse (en andere) dames er bijzonder prachtig gaan uitzien. Vandaar de naam "belladonna", mooie dame. Maar wat baat het de wolfskers?

De wilgebast en de bloemen van de moerasspirea bevatten salicylaten die de koorts bestrijden en pijnverlichting geven bij patiënten met reuma, hoofdpijn en andere kwalen. Allemaal aandoeningen waar een wilg of een moerasspirea nooit last van heeft.

De gestelde vragen zijn natuurlijk naïef. Maar toch is het duidelijk dat planten een schat aan scheikundige stoffen bevatten met een bijzondere invloed op de menselijke gezondheid, ten goede of ten kwade. Ook in het geneesmiddelenonderzoek is men zich daar steeds meer van bewust. In het leven van planten, dieren en mensen spelen gelijkaardige moleculen, enzymen, receptoren... een belangrijke rol. Zo zijn alle levende wezens een beetje familie van elkaar.

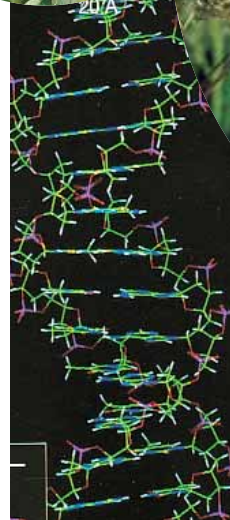
Charles Darwin was vroeger reeds getroffen door de gelijkenissen tussen de verschillende diersoorten qua skelet en andere orgaanstelsels. De gelijkenissen tussen levende wezens bestaan echter ook op het niveau van de celbiologie en de biochemie, niet alleen bij dieren maar ook bij planten.



Centraal in de scheikundige verwantschap tussen alle levende wezens staat allicht het desoxyribonucleïnezuur, de ruggegraat van de DNA-strengen die met hun opeenvolging van nucleotiden ook de erfelijke eigenschappen bepalen.

Wetenschappers over de hele wereld doen enorme inspanningen om de menselijke DNA-strengen als zetel van onze erfelijke eigenschappen beter te leren kennen. Men vindt steeds meer mogelijkheden om interessante moleculen, enzymen en geneesmiddelen te laten fabriceren door het DNA van de bacteriën.

De DNA-biotechnologie speelt ook nu reeds een rol in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het is een hoog gespecialiseerd en speculatief domein dat in één der volgende nummers van "MENS" nog wel aan bod komt.



HOE ONTSTAAT EEN GENEESMIDDEL?



Dossier samengesteld met de medewerking van:

Prof. Marc Bogaert, Univ. Gent,
Prof. Arnold Herman, UIA, Antwerpen
Prof. Gert Laekeman, K.U. Leuven
Prof. Josée Leysen, V.U. A'dam, JRF
Sonja De Nollin, Marc D'hoore,
Karel Verkoelen, Lieve Verplancke,
Donald Wellens (werkgroep MENS)



De lange ontdekkingsweg van een geneesmiddel

De uitvinding van wonderlijke geneesmiddelen is niet langer het voorrecht van tovenaars die, gehuld in zwaveldampen, zich buigen over raadselachtige symbolen in de geheime boeken van de zwarte magie.

De werkelijkheid is veel prozaïscher maar op een andere wijze toch ook indrukwekkend. De ontwikkeling van moderne geneesmiddelen vereist een grote deskundigheid in allerlei technologieën en vakgebieden, waarbij vooral scheikunde, biologie en geneeskunde op de voorgrond treden.

In de grenszones tussen deze drie vakgebieden groeiden nieuwe wetenschappen zoals de biochemie, de toxicologie en de farmacologie. Zij vormen onmisbare schakels in het geneesmiddelenonderzoek. Dankzij de

kruisbestuiving van ideeën tussen al die disciplines ontstaan niet alleen nieuwe geneesmiddelen maar vooral ook nieuwe wetenschappelijke inzichten.

Het hele onderzoek draait natuurlijk rond de ontdekking van nieuwe scheikundige stoffen en hun medische toepassingen. De inspiratie komt echter vaak uit de biologische kennis van planten en dieren.

De aanwezigheid van geneeskrachtige stoffen in de natuur is vanouds bekend. Het is voor de mens één van de (trouwens erg egoïstische) motieven om te pleiten voor de bescherming van de biodiversiteit in de natuur.

Men mag vooral niet vergeten dat de geneesmiddelen niet alleen de vrucht zijn van het onderzoek, maar dat ze op hun beurt een cruciale rol spelen bij het ontstaan van vernieuwende gedachten in de celbiologie, de biochemie en de geneeskunde.

Zeg het met bloemen

Het fundamentele en het toegepaste onderzoek maken deel uit van dezelfde groeicyclus van de kennis van de mens. Zij worden gevoed door hetzelfde sap van menselijke nieuwsgierigheid en hun groei steunt op identieke meetmethoden en leerprocessen.

De steeds groeiende plant van de Wetenschap (met hoofdletter) heeft behoefte aan de bloesem van het toegepaste onderzoek dat (via kruisbestuiving) zorgt voor duizendvoudige vruchten (zoals betere geneesmiddelen). De vruchten zijn op hun beurt onmisbaar om het voortbestaan en de verspreiding van de Wetenschap te verzekeren.

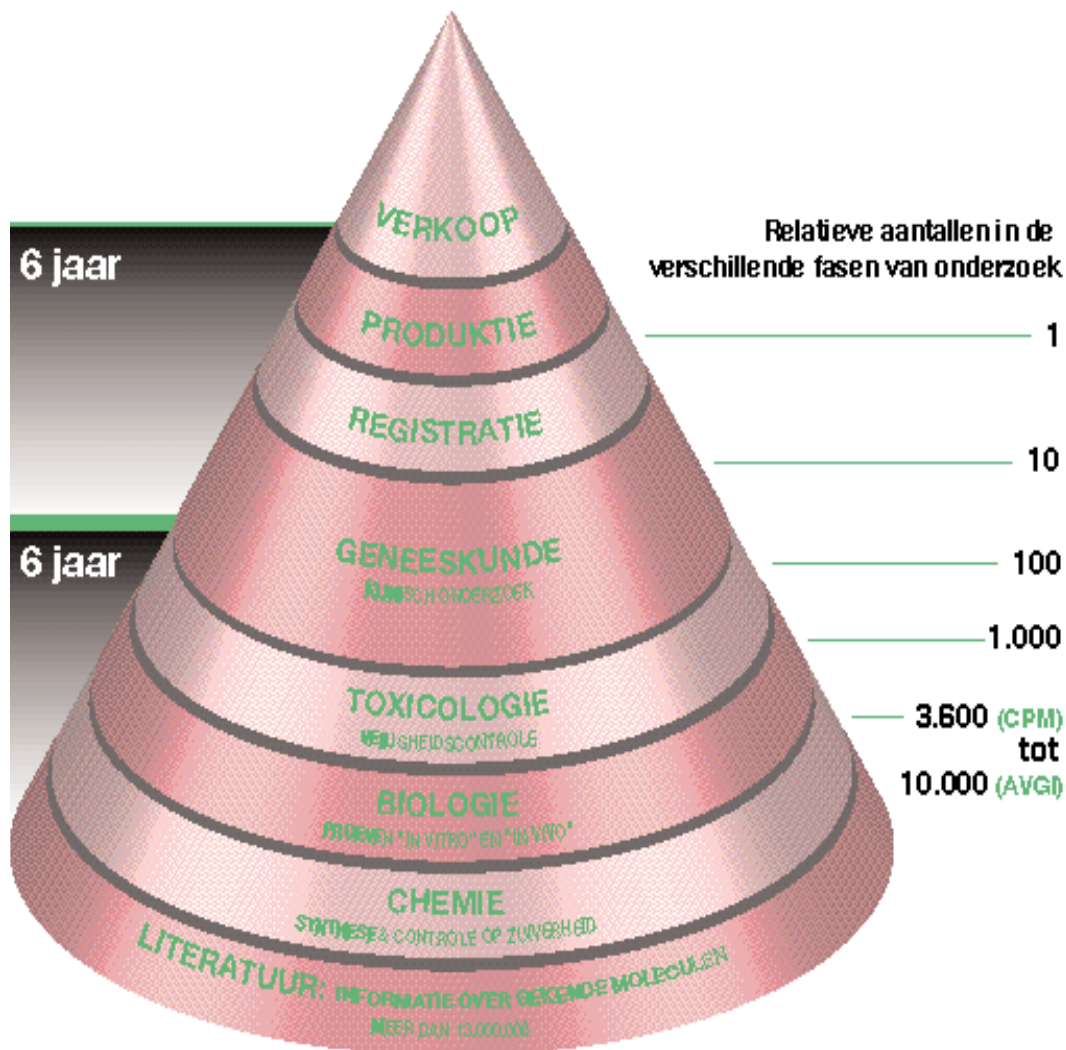
Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen komen ook nog andere disciplines kijken: administratieve en juridische aspecten bij de registratie, technologische aspecten bij de productie. Ook die elementen staan vermeld in de schematische driehoek die hierbij afgebeeld is.

Het huidige dossier behandelt vooral de eerste ontwikkelingsstadia bij het ontstaan van een geneesmiddel, namelijk de vroege fasen van het onderzoek in de laboratoria van scheikundigen, biologen, biochemici en farmacologen.

Het aantal moleculen dat door mensenhanden gesynthetiseerd is, geregistreerd in "Chemical Abstracts", overschrijdt vandaag de 13 miljoen. Jaarlijks komen er ongeveer 750.000 nieuwe moleculen bij.

- vooraleer één nieuw geneesmiddel goedgekeurd is, hebben de scheikundigen gemiddeld duizenden nieuwe moleculen gesynthetiseerd (3645 volgens een studie van het Centre of Medicines Research, 1994, lopend over de laatste 20 jaar; 10.000 volgens cijfers van AVGI met betrekking tot de huidige toestand).
- De overgrote meerderheid van die stoffen wordt bij de eerste farmacologische proeven geëlimineerd omdat de verwachte activiteit onvoldoende of onbestaande is
- een honderdtal produkten ondergaan toxicologische veiligheidscontroles
- een tiental produkten worden bij mensen uitgetest
- één produkt is tenslotte interessant genoeg om als geneesmiddel erkend te worden
- vooraleer de werking van nieuwe moleculen in klinische studies bij de mens onderzocht wordt, verlopen gemiddeld zes jaren
- vooraleer een nieuw produkt kan verkocht worden, verlopen gemiddeld twaalf jaren

In de farmaceutische industrie schat men de gemiddelde kostprijs voor de ontwikkeling van een nieuw



geneesmiddel op 231 miljoen US\$ (dollars van 1987) hetzij tegenwoordig op ruim 10 miljard BF (AVGI, 1994). De cijfers verschillen uiteraard zeer sterk van produkt tot produkt.

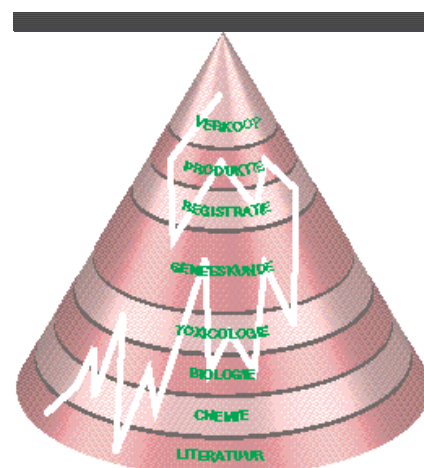
De duurste brok is bijna altijd het klinisch onderzoek dat trouwens ook vele jaren tijd vraagt.

Uitvinders willen wel eens klagen dat de ontwikkeling van een geneesmiddel zoveel tijd in beslag neemt dat ze hun investeringen niet kunnen terug verdienen. De duur van de octrooi-bescherming die voor alle veiligheid in één der eerste onderzoeksstadia aangevraagd wordt, bedraagt 20 jaar met een mogelijk aanvullend beschermingscertificaat van 5 jaar.

Niemand heeft veel lust om betere geneesmiddelen te zoeken voor zeldzame aandoeningen. Zo'n aandoeningen noemt men "orphan diseases" omdat ze stiefmoederlijk behandeld worden.

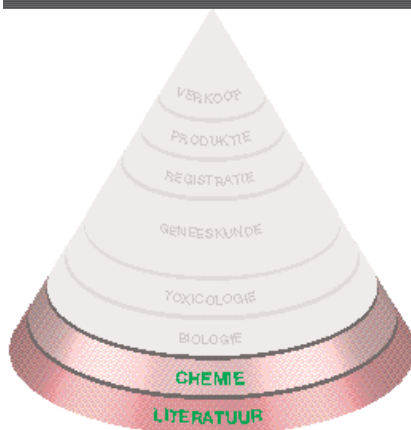
Best bekend zijn uiteraard de geneesmiddelen die uitgegroeid zijn tot "kaskrakers". Maar niemand spreekt graag over de talloze hele en halve mislukkingen.

Men moet vooral niet denken dat de weg naar het succes van het onderzoek gewoon rechtlijnig verloopt van onder naar boven. Op elk niveau kan een onderzoeksproject stranden. Meestal heeft men echter wel iets bijgeleerd. Dan begint men opnieuw van een trapje lager of zelfs met nieuwe moleculen van onder af aan.



De kronkelige weg naar de ontwikkeling van een geneesmiddel.

De weg van het onderzoek moet veeleer voorgesteld worden als een op en neergaande beweging, een beetje zoals een processie van Echternach.



Literatuurstudie: bezint voor ge begint

Alvorens nieuwe produkten te synthetiseren voor een geneesmiddelenproject, zal men controleren of anderen diezelfde produkten niet reeds vroeger hebben gemaakt en ervoor misschien zelfs een octrooi hebben aangevraagd. Daarom moet de reeds bestaande vakliteratuur over de miljoenen beschreven moleculen met Argus-ogen worden nagepluisd.

De literatuurstudie van de reeds bestaande geneesmiddelen is belangrijk omdat ze leert welke zwakke plekken nog voor verbetering vatbaar zijn. De bestaande geneesmiddelen worden meestal als referentiestoffen in het onderzoek betrokken.

Op dit ogenblik werken meer onderzoekers in de laboratoria dan in alle vorige eeuwen samen. Een onafgebroken stroom van wetenschappelijke publicaties beschrijft de aanmaak en de eigenschappen van steeds meer moleculen. Men spreekt terecht van een explosieve ontwikkeling.

De papierstromen volstaan niet meer om een immens vakgebied als dat van de geneesmiddelen te overzien. Het papier wordt steeds meer vervangen door de gegevensbanken van computers waardoor de overdracht van informatie veel sneller en ordelijker kan verlopen.

Chemie: ontwerp, synthese en analyse

Het vinden van nieuwe en betere geneesmiddelen is het doel van het onderzoek. Als men vermoedt dat bepaalde originele moleculen hierbij kunnen helpen, komen verschillende soorten scheikundigen in actie.

Men zou ze kunnen indelen in **"ontwerpers"**, **"synthetici"** en **"analisten"**.

- De ontwerpers van nieuwe moleculen zijn te vergelijken met architecten die een ontwerp maken van een huis. Ze bouwen niets, maar ze maken tekeningen en berekeningen op papier of tegenwoordig natuurlijk per computer.
- De synthetici zijn degenen die de moleculen bouwen of brouwen.
- De analisten zijn de controleurs die nakijken of het b(r)ouwsel beantwoordt aan de normen.

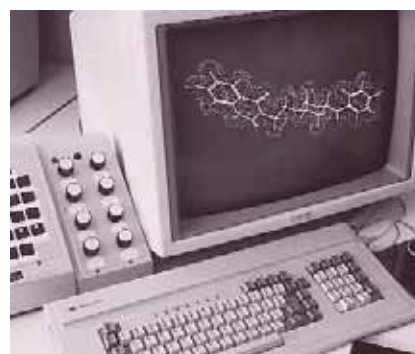
"Ontwerpers"

De **"ontwerpers"** gaan te rade bij biochemici, farmacologen en medici om te weten waar het scheikundig schoentje wringt bij een bepaalde ziekte-toestand.

Dankzij het intensieve biomedische onderzoek van de laatste decennia is men enorm veel te weten gekomen over het functioneren van het menselijk lichaam, een ingewikkeld bouwsel van zoveel honderden celtypes die in sterke mate verschillen qua structuur en metabole functies.

De goede samenwerking tussen al die cellen wordt verzekerd door "boodschapper" moleculen, hetzij hormonen die via de bloedbaan verspreid worden, hetzij scheikundige mediators vrijgesteld door zenuwcellen. Die stoffen fungeren als "informatiedragers" naar andere cellen toe en reageren daar met specifieke moleculen, de zogenoemde biologische receptoren.

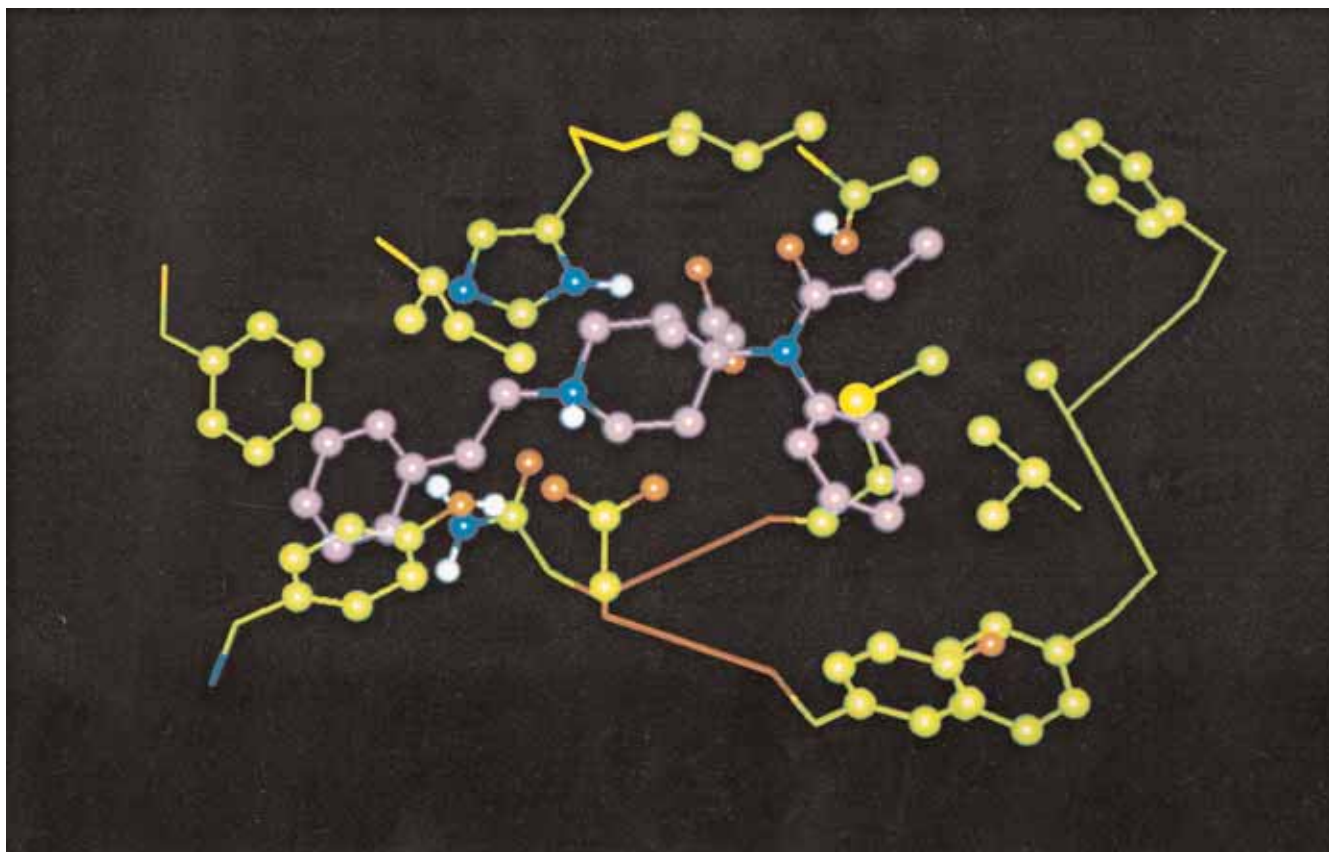
De gunstige werking van vele geneesmiddelen berust op een interactie met dergelijke receptoren. Als de structuur van een receptor vrij goed bekend is, ontwerpen de scheikundigen moleculen die daar goed op passen en waarvan het effect ook min of meer voorspelbaar is.





Overleg tussen chemici en farmacologen

Met behulp van complexe rekenprogramma's verschijnt op het computerscherm een afbeelding van de structuur van de gesynthetiseerde molecule en/of van de receptor waarmee ze kan reageren. Soms beschikt men ook over ruimtelijke modellen die helpen bij de interpretatie van de experimentele resultaten.



De μ -receptor geblokkeerd door een pijnstiller

Sinds kort kent men vrij goed de chemische structuur van pijnreceptoren, in het bijzonder de zogenoemde μ -receptor. Daardoor kunnen chemici nieuwe moleculen ontwerpen die mooi passen op die μ -receptor en de doorgang van pijnprikkels verhinderen.

De figuur toont de interactie tussen één van de nieuwere stoffen in onderzoek (lila), en de vangarmen van de μ -receptor (geelgroen). De heteroatomen (blauw = stikstof; rood = zuurstof) van dit produkt zijn optimaal geplaatst ten opzichte van de heteroatomen van de μ -receptor. De getoonde stof is 6000 maal sterker werkzaam dan morfine.

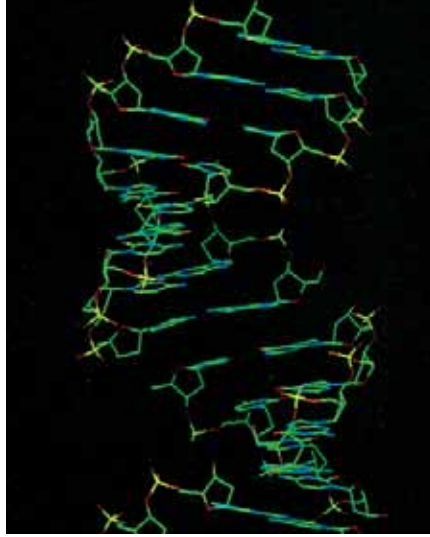
(Bron: H. Moereels, L.M.H. Kooyman en P.A.J. Janssen)

Ook voor de bestrijding van infectieziekten kunnen de "ontwerpers" dikwijls interessante moleculen bedenken. De ongewenste organismen, bacteriën, schimmels of virussen, hebben immers hun eigen specifieke biochemische noden om te kunnen overleven. De "ontwerpers" bedenken dan chemicaliën die dodelijk zijn voor het infectieus organisme en relatief onschuldig voor de mens.

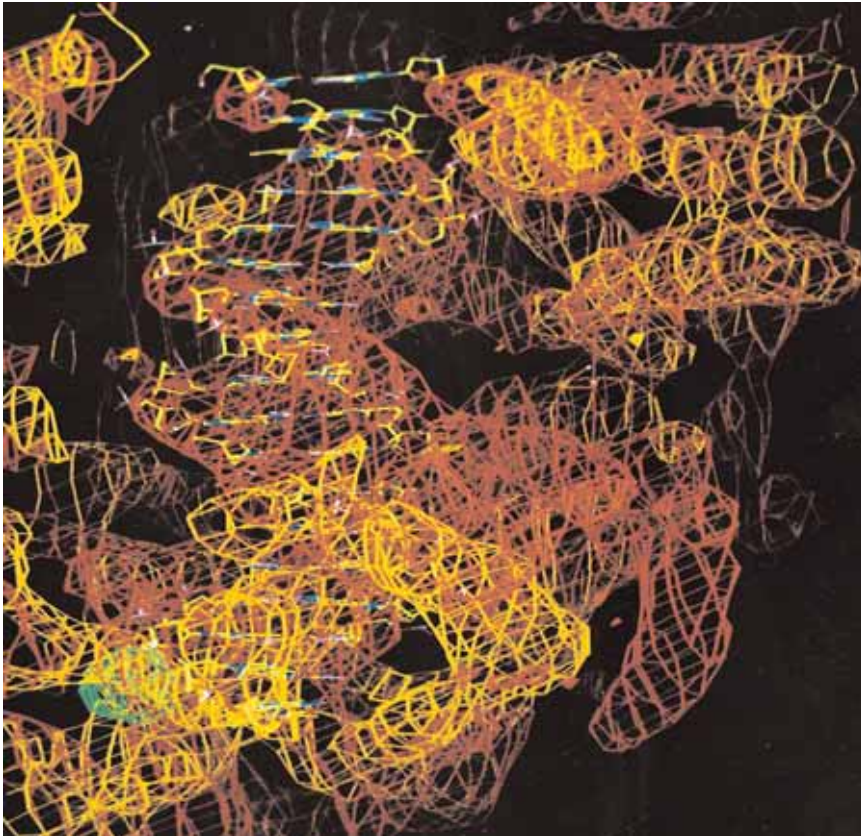
De eerste antibiotica, antiwormmiddelen, antischimmelpreparaten en antivirale stoffen zijn door het toeval ontdekt. Maar stilaan verbeterde de kennis van hun werkingsmechanisme en kon men op een gerichte manier en met een grotere voorspelbaarheid meer efficiënte geneesmiddelen ontwikkelen.

Toch is het ook dan nog helemaal niet simpel. Een actueel voorbeeld is de aanval van de beoefenaars van de "theoretische medicinale chemie" op een specifiek enzym van de HI-virussen die AIDS veroorzaken. Hoewel ze reeds zeer veel weten over het virale enzym en de mogelijkheden om het te blokkeren, toch is er geen enkele garantie dat dit onderzoek tot een afdoende medicatie zal leiden.

De geest van het wetenschappelijk onderzoek is gelijkaardig aan die van de Olympische Spelen: "Men moet meedoen maar men is niet zeker van de overwinning"



Model van menselijk DNA



Het "reverse transcriptase", enzym van het HI-virus, als mikpunt voor de ontwikkeling van geneesmiddelen ter bestrijding van AIDS
(naar E. Arnold)

Het virus dat AIDS verwekt, bezit een uniek enzym, met name het "reverse transcriptase". Het enzym zorgt ervoor dat de erfelijke eigenschappen van het virus die gecodeerd zijn op een RNA-spiraal overgeschreven worden op een DNA-spiraal. Op die manier kan het virus zich onopgemerkt nestelen in menselijke cellen en een gunstig ogenblik afwachten om zich ongebreideld te vermenigvuldigen en de gevreesde ziekte te veroorzaken.

Het "reverse transcriptase" is een enzym dat bij de mens niet voorkomt. Theoretisch kan men dus het virus doden zonder de mens te schaden wanneer men erin slaagt een molecule te vinden die specifiek giftig is voor het virale enzym.

De opeenvolging van aminozuren van het virale enzym is vrij goed gekend omdat het kon gezuiverd en gekristalliseerd worden. Met X-stralen kristallografie werd de structuur van het enzym berekend en zij is in de figuur visueel voorgesteld door de rode en gele netwerken.

Links onder is een groen gekleurde zone zichtbaar, waar de nucleotiden (adenine, cytosine, guanine, thymidine) worden ingebouwd in de spiraal van nieuw gevormde virale DNA-ketens. Die spiraalvormige ketens zijn herkenbaar op de figuur omdat ze gedeeltelijk blauw zijn ingekleurd. De spiraal vertrekt rechts naast de groene zone recht naar boven toe. (zie boven: apart model van DNA)

Op basis van de kennis van het "reverse transcriptase" proberen de scheikundigen twee soorten bestrijdingsmiddelen te ontwikkelen tegen AIDS.

Een eerste soort zijn de zogenoemde "blokkerende nucleotiden". Ze worden ter hoogte van de groene zone wel opgenomen in de RNA- of DNA-spiralen maar verhinderen de verdere uitbouw ervan. Zo werkt het eerst bekende middel tegen AIDS, het AZT (azidothymidine). Ook verschillende andere nep-nucleotiden worden als "valse" schakels in de ketenvorming uitgetest. Het nadeel is dat ze niet alleen het virus foppen, maar ook de menselijke cellen die nieuw DNA moeten aanmaken als ze zich gaan delen.

Een tweede categorie van bestrijdingsmiddelen zijn de moleculen die zich nestelen in sommige onderdelen van het rode of gele netwerk die specifiek zijn voor het "reverse transcriptase". Zij moeten daarbij de structuur van het enzym zodanig vervormen dat de opbouw van de spiralen stilvalt. De chemici hebben reeds verschillende gevoelige plekken ontdekt en interessante moleculen gevonden. die men "reverse transcriptase" inhibitoren noemt.

Helaas is gebleken dat het virus vrij snel in staat is om door mutaties zijn enzymstructuur te veranderen en zo resistent te worden tegen de ontworpen bestrijdingsmiddelen. Men hoopt die resistentie te kunnen vermijden door de virussen aan te vallen met twee of drie "reverse transcriptase" inhibitoren tegelijk.

Niemand kan echter voorspellen of dit zal lukken.



Syntheticus aan het werk



De slaapbol is de zaaddoos van de Oosterse papaver (Papaver somniferum L.). Daaruit bereidt men opium dat zelf een mengsel is van een twintigtal alkaloiden, waaronder morfine.



Syntheticici

De **“syntheticici”** zijn duidelijk een ander slag van scheikundigen. In hun kolven worden de nieuwe moleculen geboren. Met behulp van basischemicaliën die in de handel verkrijgbaar zijn, synthetiseren ze iets totaal nieuws: een scheikundige verbinding die voordien nog niemand had aanschouwd.

Vooraleer het zover is, zijn er heel wat opeenvolgende, nauwkeurig gecontroleerde, scheikundige reacties nodig. Reken maar op bijvoorbeeld een tiental syntheseschappen. Dat moet allemaal gebeuren volgens de standaarden, controleprocedures en veiligheidsmaatregelen die beschreven staan in de vakboeken van de “good laboratory practice”.

Voor het bouwen van hun moleculen laten de “syntheticici” zich soms inspireren door de bovenvermelde scheikundige collega's uit de theoretische medicinale chemie. De moleculen worden dan gemaakt op basis van hypothesen over interacties met min of meer gekende receptoren, enzymen, ionenkanalen of andere moleculaire structuren uit de celbiologie.

Ze dikwijls maakt men variaties op bestaande geneesmiddelen die men wil verbeteren. De nieuwe moleculen worden dan in een gevarieerde reeks biologische proeven onderzocht.

Op basis van de bekomen resultaten overleggen alle betrokken vakspecialisten hoe men door “gissen en missen” de moleculen nog kan verbeteren. Zo ontstaat een groeiend inzicht in de relatie tussen scheikundige structuur en biologische werking. Na honderden of duizenden pogingen ontstaat misschien ook een beter geneesmiddel.

Tot nog toe zijn de meeste ontdekkingen op die manier tot stand gekomen. Het is wel absoluut nodig het toeval een handje te helpen. Doorslaggevende factoren daarbij zijn: de vakkennis en de communicatie met andere vakgebieden, de motivatie, de scherpzinnigheid, de aandacht en/of de fantasie van de onderzoeker. Dat alles draagt ertoe bij om de kansen op succes te vergroten.

Soms is een onderzoeksproject niet of nauwelijks gebaseerd op voorafgaandelijke biologische kennis. Voorbeelden daarvan zijn sommige onderzoeksprojecten ter bestrijding van AIDS.

Er werden en worden vele duizenden stoffen getest op hun werking tegen verschillende soorten virussen zonder dat er bijzondere ideeën over een scheikundig werkingsmechanisme aan te pas komen. Slechts nadat men her en der actieve moleculen had gevonden, konden structuur-activiteitsrelaties opgesteld worden als basis voor wetenschappelijke hypothesen over een mogelijk werkingsmechanisme ter bestrijding van AIDS.

Een historisch succes, grotendeels gebaseerd op structuur-activiteitsrelaties, is de ontdekking van de reeds hoger vermelde pijnstillende middelen die gebruikt worden in de anesthesie. Vele morfinomimetica werden immers reeds ontdekt en toegepast lang voor men zelfs maar kon vermoeden dat er μ -receptoren bestaan zoals op pagina 8 afgebeeld. *

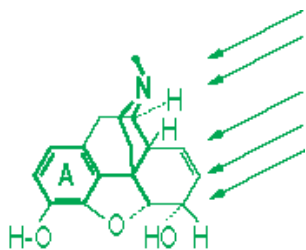
Sinds meer dan 2000 jaar kent de mens de wonderlijke effecten van opium, een mengsel van alkaloiden bereid uit het melksap van de papaverbollen. Uit dat opium isoleerde een Duitse apotheker in 1806 het pijnstillende morfine. Morfine is niet alleen pijnstillend maar ook slaapverwekkend en werd daarom ook genoemd naar Morpheus, de Griekse god van de slaap.

** Algemene anesthetica zijn slechts geneesmiddelen in de ruimere zin van het woord. Ze genezen immers niet. Maar ze zijn wel nuttig in de geneeskunde om chirurgische operaties mogelijk te maken.*

Pijnstillende middelen zijn slechts een onderdeel van de anesthesie, hoewel een erg belangrijk onderdeel. Zij zorgen niet noodzakelijk voor de uitschakeling van het bewustzijn. Voor de inductie van de slaap zijn soms weer andere middelen nodig. Nog andere zorgen ervoor dat de patiënt zich niet beweegt en dat zijn spiertonus niet te gespannen is. Kortom, anesthesie is veel meer dan alleen maar pijnbestrijding. Zoals dikwijls gebeurt, lieten de scheikundigen zich bij dit onderzoek inspireren door de eeuwenlange ervaringen met kruiden en kruidengeneeskunde.

Rond 1900 werd morfine occasioneel in de anesthesie gebruikt. Na enkele operaties waarbij patiënten stierven, geraakte het in onbruik. Morfine heeft ook ongewenste eigenschappen (ademhalingsdepressie en verslaving bijvoorbeeld). Daarom werden talloze varianten ontworpen waarvan men hoopte dat ze in de anesthesie beter bruikbaar zouden zijn.

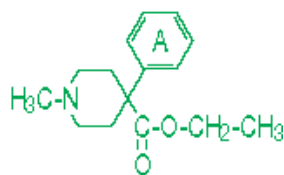
De morfine-molecule bevat niet minder vijf ringstructuren. Op de hieronder uitgetekende structuurformule worden vijf belangrijke plaatsen aangeduid waar de chemici telkens een resem verschillende substituenten hebben ingevoerd. De eigenschappen van al die produkten zijn onderzocht en beschreven in studies over de relatie tussen scheikundige structuur en pijnstillende werking.



Morfine met tal van chemische variaties op de aangeduide plaatsen

Daar bleef het niet bij. Men maakte ook andere varianten van de morfine-molecule met zes, vier, drie of twee ringstructuren. (P.A.J. Janssen en C.A.M. Vander Eycken: "The chemical anatomy of potent morphine-like analgesics" in "Drugs affecting the central nervous system", 1968). Het succes van al deze pogingen was aanvankelijk echter niet groot.

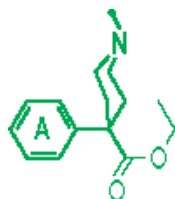
Een puur toeval lag aan de basis van nieuwe ideeën. Op zoek naar spasmolytische geneesmiddelen (tegen darmkrampen bijvoorbeeld) hadden Duitse chemici een vrij eenvoudige molecule gemaakt, namelijk het meperidine. De spasmolytische werking die verhoopt werd op basis van structuur-activiteitsrelaties was echter hoegenaamd niet interessant. Daarentegen bleek het meperidine in dierproeven wel een pijnstillende werking uit te oefenen.



Meperidine, een mislukt spasmolyticum

Naargelang van de beschouwde diersoort en het tijdstip van meting, kan men zeggen dat meperidine 2 tot 10 maal zwakker werkzaam is dan morfine. Dat is alleszins een behoorlijk resultaat en meperidine werd dan ook omwille van zijn pijnstillende werking bij de mens gebruikt.

Voor de scheikundigen werd snel duidelijk dat ook de structuur van meperidine iets met morfine te maken had. Zo werd een mislukt spasmolyticum een nieuwe inspiratiebron voor het onderzoek naar betere pijnstillers.

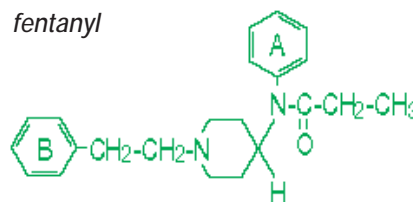


Meperidine in vergelijking met morfine
Deze figuur toont dat meperidine gelijk op een stukje van de morfine-molecule (zie de vette lijnen in de morfine-molecule).

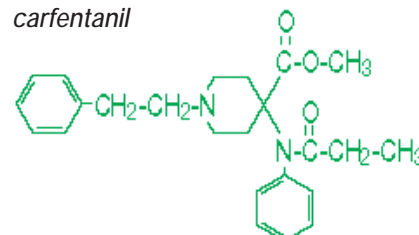
Met vernieuwde ijver werden duizenden moleculen gemaakt om de pijnstillende werking niet alleen te versterken maar ook beter aan te passen aan de noden van de patiënt. Het best gekende middel in de chirurgie is fentanyl dat zowat 360 keer potenter is dan morfine.

Vandaag de dag kunnen de scheikundigen moleculen synthetiseren die tot tienduizend keer sterker zijn dan morfine. Tot nader order zijn zulke stoffen echter helemaal niet geschikt voor toepassingen bij de mens. Daarentegen zijn ze wel nuttig voor de anesthesie van groot wild in natuurparken. De mens heeft bovendien geleerd om pijnstillende moleculen te maken met verschillende werkingsduur. Ze worden gebruikt tijdens en na operaties en ook bij de behandeling van chronische kankerpijnen bijvoorbeeld.

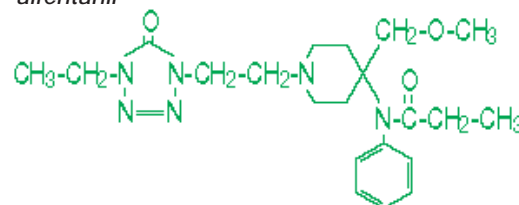
fentanyl



carfentanil



alfentanil



Moleculen gesynthetiseerd als verre verwanten van meperidine:

Pijnstillende werking vergeleken met morfine:

- meperidine: 0,3 x morfine
- fentanyl: 360 x morfine
- carfentanil: 10.000 x morfine
- alfentanil: 30 x morfine

In de laatste decennia werd een grote waaier van pijnstillende middelen ontwikkeld waardoor operaties kunnen gebeuren die vroeger niet denkbaar waren. Na de ontdekking van fentanyl volgde nog carfentanil dat echter niet gebruikt wordt bij mensen maar wel bij olifanten en neushoorns.

De formule van alfentanil vertoont (links op de figuur) een wat ongewone ringstructuur met vier stikstofatomen. Op die plaats wordt de molecule zeer snel afgebroken door verschillende enzymen in het menselijk lichaam. Dat is ook de bedoeling. Zo verdwijnt het produkt snel uit het lichaam en heeft het dus een korte werkingsduur. Bij kortdurende ingrepen kan de patiënt vlug naar huis wat voor hem een voordeel is en voor de verpleging een besparing betekent qua postoperatieve nabewaking en bezetting van hospitaalbedden.



Morfinomimetica zijn soms onvervangbare hulpmiddelen voor de verzorging van groot wild in natuurparken. Er zijn verschillende technieken ontwikkeld om de dieren te immobiliseren zodat ze medisch onderzocht en behandeld kunnen worden.

Een olifant kan in staande houding geïmmobiliseerd worden door een combinatie van een morfinomimeticum en een neurolepticum. (midden en boven)

Olifanten kunnen ook in liggende houding geanesthetiseerd worden met het sterk werkzame morfinomimeticum, carfentanil, dat gebruikt wordt aan de modeste dosis van enkele milligrammen per ton lichaamsgewicht. (links boven)

De producten kunnen veilig toegediend worden, als een oplossing in een spuitje dat met een speciaal ontworpen Cap Chur-geweer of met een kruisboog wordt afgeschoten. (onder)

Morfinomimetica kunnen vanzelfsprekend ook nuttig zijn voor de pijnbestrijding en/of de anesthesie van dieren. Evenals de mensen bezitten ook dieren pijnreceptoren die door morfinomimetica geblokkeerd kunnen worden.

Het onderzoek naar humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen verloopt dan ook gedeeltelijk langs dezelfde paden. Maar er zijn soms ook verrassende verschillen.



Bij dit zeer summiere relaas over de ontdekking en het ontstaan van enkele morfinomimetica passen verschillende kanttekeningen:

- de beschreven evolutie bestrijkt een periode van meer dan 40 jaar
- hoewel het relaas zich beperkt tot wat elementaire scheikunde en zelfs de biologische proeven niet bespreekt, toch doet het reeds vermoeden hoeveel verschillende soorten wetenschappers nodig zijn om nieuwe geneesmiddelen te ontdekken en te ontwikkelen

- er zijn nog vele nuttige pijnstillende stoffen die niet werden besproken
- het verhaal toont dat de onderzoeker niet altijd streeft naar de sterkste of langst werkzame moleculen
- er werd abstractie gemaakt van talloze problemen die ook belangrijk zijn bij het onderzoek (veiligheid, verslaving enz.)
- het toepassingsgebied en de waarde van een geneesmiddel kan maar beoordeeld worden door bevoegde artsen en apothekers, niet door leken.

Het is goed te benadrukken dat de anesthesietechnieken sterk kunnen verschillen naargelang de aard van de ingreep en de toestand van de patiënt. Gelukkig kan men een beroep doen op tientallen verschillende producten.

Het moge duidelijk zijn dat de bestrijding van ziekten en ongemak in het algemeen nog veel meer en betere medicamenten vereist.

De vaak gehoorde slogan dat de mens het kan stellen met 200 geneesmiddelen, is voor vele zieken in de meest letterlijke betekenis van het woord een "dooddoener".

Analisten

De rol van de scheikundige analisten is misschien niet zo spectaculair maar wel essentieel. Zij controleren de identiteit van de produkten die de syntheticus aflevert.

Dat is onder meer van doorslaggevend belang wanneer een mengsel van isomeren wordt afgeleverd, d.w.z. moleculen met dezelfde scheikundige brutostructuur maar met verschillende ruimtelijke configuratie.

In de biologie en de geneeskunde zijn de voorbeelden legio waarbij de ene isomeer een uitmuntende werking heeft en de andere totaal inactief is.

Vooraleer het eindprodukt uit de destilleerkolven van de syntheticus onderworpen wordt aan biologische testen, worden ook de fysische en chemische eigenschappen van het produkt gecontroleerd.

1. Identiteit van de chemische structuur

Voor de nauwkeurige bepaling van de scheikundige structuurformule bestaan er kwalitatieve chemische reacties die verschillen van molecule tot molecule.

Daarnaast wordt veelvuldig gebruik gemaakt van spectrometrische technieken die als het ware een vingerafdruk van de molecule opleveren. Daartoe behoren de bepalingen van het ultraviolet en infrarode spectrum en van de nucleair magnetische resonantie.

2. De chemische zuiverheid

Moderne en verfijnde scheidings-technieken laten toe om specifieke nevenprodukten op te sporen en te kwantificeren in zeer lage concentraties. Dunne-laagchromatografie, gaschromatografie, hogedruk-vloeistofchromatografie en, meer recent, capillaire elektroforese behoren tot het arsenaal van de onderzoeksmethoden.

Geneesmiddelenonderzoek loont de moeite

Het bovenstaande dossier behandelde alleen maar de eerste fase van het geneesmiddelenonderzoek met enige aandacht voor de rol van de scheikundigen. Het licht maar een klein tipje op van de sluier.

Het dossier is noodzakelijkerwijze beperkt gebleven tot enkele eenvoudige voorbeelden uit een niet meer te overzien vakgebied van biomedische vooruitgang.

Het geneesmiddelenonderzoek is en blijft ongetwijfeld een nobele taak voor de mens. Het heeft niet alleen de gemiddelde levensduur van de mens met een aantal jaren verlengd, maar ook de kwaliteit van het leven verbeterd.

Een vergelijking van de werkomstandigheden in de chirurgie vroeger en nu, illustreert wel dat de zorg voor de patiënten erop vooruitgegaan is en dat het verschil reëel is en dat het de moeite loont.



Anesthesie vroeger ... en nu

Generaal George Rogers Clark, een beroemdheid van het leger der Noordelijken in de Amerikaanse burgeroorlog moest in Kentucky een amputatie van beide benen ondergaan. Het tafereel werd in een schilderij vereeuwigd. Drie chirurgen werden voor deze uitzonderlijk belangrijke patiënt gemobiliseerd. Pijnstillende middelen waren toen nog niet uitgevonden. Toch was er ook toen al een anesthesist bij de operatie aanwezig. Het is de fluitspeler die door het raam vertroostende deuntjes ten gehore brengt. Muziek verzacht immers de zeden!

In datzelfde Kentucky was Joseph Schroeder tien jaar geleden de eerste mens bij wie een kunsthart ingeplant werd. De anesthesietechniek kon toen gelukkig beroep doen op betere pijnstillende middelen.



HEYMANS INSTITUUT VOOR FARMACOLOGIE

In 1890 startte professor Jan-Frans Heymans de leerstoel "Farmacodynamie en Therapie" aan de Gentse universiteit. De cursus beperkte zich hoofdzakelijk tot de beschrijving van de oorsprong en de aard van de geneesmiddelen, de manier van toedienen en de empirisch bepaalde toepassingen. Over mogelijke werkingsmechanismen wist men destijds maar bitter weinig.

De situatie beantwoordde nog in grote mate aan de beschrijving van de geneeskunst door Voltaire: "Dokters gebruiken geneesmiddelen waarover ze maar weinig weten, ter behandeling van ziekten waarover ze nog minder weten, bij mensen waarover ze helemaal niets weten".

Het eerste onderzoek in Gent spitte zich toe op algemene anesthesie en intoxicatie door nitrieten. Jan-Frans Heymans kreeg ook bekendheid omdat hij als eerste op grote schaal het vee vaccineerde tegen tuberculosis.

In 1902 werd een gloednieuw Instituut voor farmacologie officieel ingehuldigd door Koning Leopold II. In de nieuwe laboratoria kon de invloed van farmacologische stoffen op de regulatie van temperatuur en ademhaling bestudeerd worden.

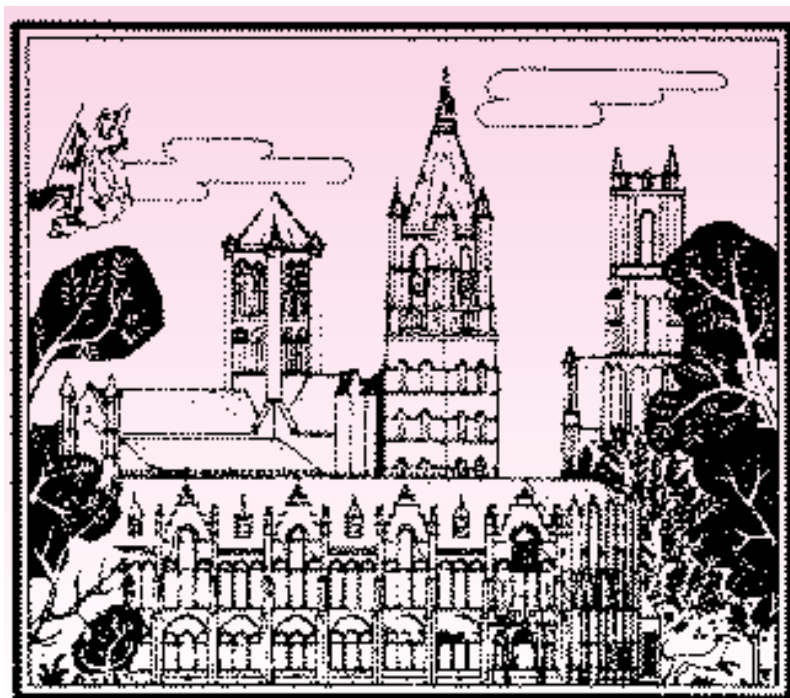
Corneel Heymans, afgestudeerd als arts in 1921, stond zijn vader bij in het onderzoek en zou hem later opvolgen. Hij ontwikkelde ingenieuze technieken met gekruiste bloedcirculatie tussen twee proefdieren waardoor het aangrijpingspunt van farmaca gelokaliseerd kon worden. Hij ontdekte regeringsmechanismen van de ademhaling en de bloeddruk respectievelijk via chemoreceptoren en baroreceptoren die in de halsslagader gelegen zijn. Voor zijn onderzoek ontving hij de Nobelprijs 1938.

De wereldfaam van het Heymans Instituut is grotendeels te danken aan de nauwe samenwerking tussen farmacologen en fysiologen. Corneel Heymans heeft trouwens veel van zijn experimenten uitgevoerd samen met de fysioloog J.J. Bouckaert die later rector is geworden van de Gentse universiteit.

De farmaca hebben niet alleen een rol als geneesmiddel, maar ze kunnen ook helpen om de fysiologische en biochemische regeringsmechanismen in levende wezens beter te begrijpen.

Het huidige Heymans Instituut werd gebouwd binnen de omheining van het Universitair Ziekenhuis in Gent in 1969.

(Bron: A. De Schaepdryver and M. Bogaert, in: "The Heymans Institute of Pharmacology 1890-1990")



Het Heymans Instituut voor Farmacologie zoals het afgebeeld staat op het Nobelprijs diploma van Corneel Heymans met de drie stadstorens van Gent op de achtergrond.

F.I.S.E.A.-PRIJS 1994

Europese Prijs voor de vervanging van dierproeven



Sandra Coecke: co-culturen besparen proefdieren

F.I.S.E.A. (Fondation Internationale pour la Substitution de l'Expérimentation Animale) is een instelling van openbaar nut met zetel in Luxemburg. Ze werd opgericht in 1986 onder impuls van de Luxemburgse ALPA (Association Luxembourgeoise de Protection Animale) en de Belgische APMA (Anti Proefdieren Mishandeling Actie) met medewerking van de Duitse vereniging "Tierzeitung".

F.I.S.E.A. bekroont met een jaarlijkse prijs het meest verdienstelijke biomedische onderzoek dat leidt tot vermindering en vervanging van proefdieren.

In 1994 werd deze prijs toegekend aan een Belgische onderzoekster, Dr. Ir. Sandra Coecke, voor de ontwikkeling van betere "in vitro" modellen voor toxiciteitstesten. De laureate bestudeerde de werking van twee belangrijke enzymen die vooral aanwezig zijn in levercellen (hepatocyten) en daar zorgen voor de afbraak van vreemde moleculen.

Geneesmiddelen of andere vreemde stoffen die deze enzymen zouden blokkeren, vormen een potentieel gevaar voor de leverfunctie en de gezondheid. Tot nu toe werd dat risico geëvalueerd door studies met levende proefdieren.

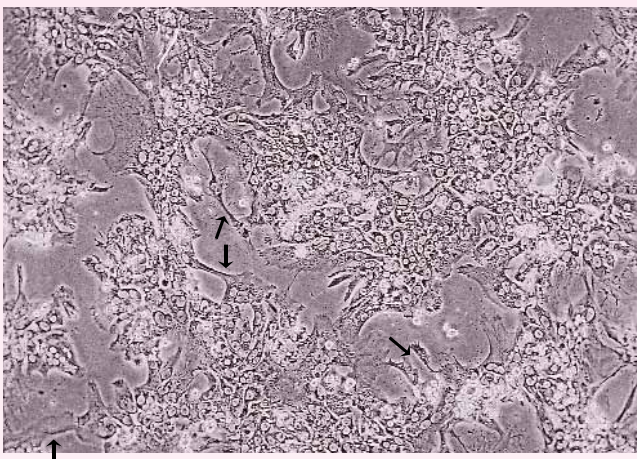
De klassieke culturen van hepatocyten "in vitro" hebben het grote nadeel dat de cellen vrij snel van vorm veranderen. Tegelijk verliest de levercel haar normale functie om vreemde stoffen om te zetten zodat ze op een veilige manier uit het lichaam kunnen verwijderd worden. Dat nadeel werd door Sandra Coecke omzeild door gebruik te maken van een "co-cultuur" waarin twee soorten cellen naast elkaar leven, namelijk levercellen en epitheelcellen van de galwegen.

Door het contact met de epitheelcellen van de galwegen blijven de levercellen veel langer in goede conditie. Ze behouden daardoor veel langer hun driedimensionele bolvormige structuur en hun intrinsieke eigenschappen.

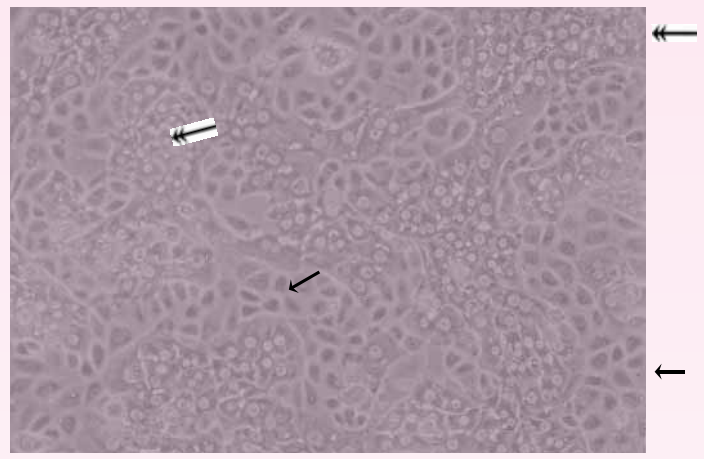
Bijgevolg kan men ook het mogelijk toxisch effect van farmaca op de leverfunctie veel langer en beter bestuderen.

De bekomen resultaten betekenen een belangrijke nieuwe stap in het biomedisch onderzoek die toelaat een aantal "in vivo" toxiciteitsproeven te vervangen door proeven op celculturen. Het werk van Dr. Sandra Coecke werd uitgevoerd in het kader van een doctoraatsthesis aan de VUB, Faculteit Geneeskunde en Farmacie, Laboratorium voor Fytochemie, Farmacognosie en Toxicologie onder leiding van Prof. Dr. A. Vercruysse en Prof. Dr. V. Rogiers.

Een voordeel van deze "in vitro" technieken is ook dat men heel veel leert over de mechanismen van de toxiciteitsprocessen zelf.



Monocultuur: levercellen met uitlopers



*Co-cultuur: bolvormige levercellen
epitheelcellen van de galwegen*



JONGERENPRIJZEN LEEFMILIEU 1995

voor een seminariewerk in verband met één van de twee volgende thema's

"Wees goed jegens dieren" of "Chloor in het dagelijkse leven"

Plechtige uitreiking op de "dierenwelzijnsdag"
in de Antwerpse Zoo op 6 mei 1995

Twee hoofdprijzen van elk 50.000 BF en talrijke andere prijzen worden toegekend door een jury samengesteld uit leden van de "Vlaamse Vereniging voor Biologie", de "Koninklijke Maatschappij voor Dierkunde van Antwerpen", de werkgroep "MENS" en deskundigen uit academische en industriële kringen.

De scholen waar de geselecteerde werken gerealiseerd werden, ontvangen een herinneringsgetuigschrift.

REGLEMENT VOOR DEELNAME:

De prijzen worden toegekend voor seminariewerken gemaakt door een groep van jongeren van 12 tot 20 jaar, onder toezicht van een leerkracht (alle onderwijsnetten en alle richtingen, S.O., T.O., Bu.O., H.O....). De ingezonden werken vermelden duidelijk de namen van de leerlingen, de begeleidende leerkracht en de onderwijsinstelling.

Het seminariewerk behandelt één of ander deelaspect van het gekozen thema. Het werk bevat een literatuurstudie, eigen beoordelingen en eventueel ook praktische raadgevingen en/of gerealiseerde actiepunten en/of enquêtes.

De jury steunt haar beoordeling op de volgende aspecten:

- de ethische benadering
- de "inspiratie", d.w.z. de originaliteit van de ideeën
- de "transpiratie", d.w.z. de geleverde inspanning van de inzenders
- de wetenschappelijke verantwoording, rekening houdend met de ouderdom en de studierichting van de deelne(e)m(st)ers
- de didactische verwoording en de zorg besteed aan redactie, taal en illustraties

Drie exemplaren van het werk (10 tot 25 pagina's eventueel aangevuld met bijlagen) worden uiterlijk op 31 maart 1995 bezorgd op onderstaand adres waar ook bijkomende inlichtingen kunnen verstrekt worden:

Sonja De Nollin, coördinator

Te Boelaarlei 23, 2140-Borgerhout Tel.: 03/322.74.69 Fax: 03/321.02.77



BASF



tessenderlo
chemie



MINISTERIE
VAN
VOKSGEZONDHEID
MINISTÈRE
DE
LA SANTÉ PUBLIQUE



MINISTERIE VAN DE
VLAAMSE GEMEENSCHAP
DEPARTEMENT LAND-
BOUW
DEPARTEMENT
VAN ONDERWIJS



Dossiers op komst:

"Stikstof en fosfor
in de landbouw"

"Moet er geen mest zijn?"

"Bronnen van energie"



"MENS" in retrospectie

Reeds verschenen dossiers:

- MENS 1: "Wie is bang voor dioxinen?"
- MENS 2: "Leven en sterven met chloorfenolen"
- MENS 3: "Zware problemen met zware metalen?"
- MENS 4: "De aardbol op hol"
- MENS 5: "Over kruid en onkruid"
- MENS 6: "Verpakking of ballast?"
- MENS 7: "Snijden in eigen vlees"
- MENS 8: "In de schaduw van AIDS"
- MENS 9: "Kat en hond in het leefmilieu"
- MENS 10: "Water, bron van leven... en dood"
- MENS 11: "Chloor: pro en contra"
- MENS 12: "Verpakking: een zegen voor het leefmilieu?"
- MENS 13: "Kanker & Milieu"
- MENS 14: "Plastiek: pro en contra"
- MENS 15: "Wees goed jegens dieren"