

Herman leeft voort in Haastrecht

TRANSGENE KOEIEN Hoopgevend onderzoek



De boerderij aan de Provincialeweg Oost in Haastrecht, waar Pharming de transgene koeien gaat melken. FOTO AD

Het Nederlandse biotechbedrijf en farmaceut Pharming heeft in Haastrecht een boerderij gehuurd voor transgene koeien, die melk geven met een menselijk eiwit. Met die melk worden medicijnen gemaakt, mogelijk ook tegen corona.

HANS-PAUL ANDRIESSEN



PR

De legendarische stier Herman (1990 - 2004) heeft er geen weet van, maar in een stal in Haastrecht hervat biotechbedrijf Pharming uit Leiden het fokprogramma met genetisch veranderde koeien. Het programma dus, dat ooit met Herman is begonnen. Doel is de productie van een menselijk eiwit, de zogenoemde C1-remmer. Dit wordt al gebruikt tegen een zeldzame erfelijke zwellingsziekte. Mogelijk kan dit eiwit ook worden ingezet tegen andere ziekten, waaronder Covid-19.

Pharming is een van de oudste biotechbedrijven van ons land met vestigingen in Nederland, de VS en Frankrijk. Er werken circa 250 mensen. „We zijn het enige bedrijf ter wereld dat deze door ons zelf ontwikkelde transgen-techniek commercieel toepast“, vertelt de in 2008 aangetreden CEO Sijmen de Vries. „Daarin zijn we toonaangevend in de wereld.“

Toen het coronavirus opdook heeft Pharming in Zwitserland C1-remmer aan vijf patiënten gegeven die naar de intensive care moesten. „Vier van de vijf konden snel weer naar huis, de vijfde moest naar de IC, maar maakte een volledig herstel door. We zijn nu een grotere onderzoek begonnen met 150 patiënten in Zwitserland en Latijns-Amerika. En we hebben plannen om zo snel mogelijk ook een onderzoek te beginnen in de Verenigde Staten.“

Het coronavirus zorgt ervoor dat bij een deel van de geïnfecteerden het immuunsysteem op hol slaat. „Als de C1-remmer bij Covid-19 werkt, dan zou het mogelijk ook bij ziekten als dengue en ebola kunnen helpen. Daar speelt een op hol geslagen immuunsysteem ook een rol“, aldus De Vries.

Voor het opstarten van de koeienlijn heeft Pharming een stal gehuurd van een Haastrechtse veehouder in de Krimpenerwaard. Die agrariër wil overigens niets tegen het AD zeggen over zijn nieuwe dames en verwijst naar Pharming. De Vries: „Via ons netwerk zijn we bij deze veehouder terechtgekomen. Haastrecht heeft als voordeel dat de koeien dan dicht bij Pharming staan. De boer gaat enkele tientallen koeien melken. De melk gaat naar een speciale fabriek in Frankrijk waar die opgezuiverd wordt, zodat de C1-remmer overblijft.“

Vergunning

Omdat het om transgene dieren gaat, heeft Pharming een speciale vergunning moeten aanvragen bij het bestuur van de gemeente Krimpenerwaard. Volgens het college bestaat er

geen enkele reden tot ongerustheid voor mens of milieu. De koeien vallen in de lichtste categorie dieren waarvan gesleuteld is aan het dna, wat betekent dat het risico voor de gezondheid van mens en milieu verwaarloosbaar is.

Uit voorzorg gelden er wel enkele beperkingen. Zo mogen de koeien niet buiten komen en moet de stal op slot kunnen. „Logisch natuurlijk en ook in ons belang“, zegt De Vries. „Het gaat om hoogwaardige kennis waar we enorm trots op zijn. Hollands glorie.“

In de jaren 80 begon Pharming met het genetisch veranderen van koeien en konijnen met oog op de productie van medicijnen. In 1990 leidt dit tot de geboorte van de transgene stier Herman, nog nooit vertoond in de wereld. In deze stier is een stukje menselijk dna ingebouwd, waardoor zijn nageslacht melk geeft met de menselijke versie van het eiwit lactoferrine, een ontstekingsremmer. Deze melk zou dan onder meer kunnen worden gebruikt voor babyvoeding.

De nakomelingen van Herman produceren vanaf 1996 wel enig lactoferrine, maar de hoeveelheden zijn minimaal. Het middel zal nooit op de markt komen. De biotechniek is nog niet ver genoeg ontwikkeld, maar Pharming moet het onderzoek met koeien stopzetten. Het bedrijf is in financiële problemen gekomen en moet in 2001 surseance van betaling aanvragen. Stier Herman wordt gecastreerd en zijn 55 nakomelingen worden in opdracht van het ministerie van Landbouw afgemaakt.

Het minder kostbare onderzoek met het genetisch modifieren van konijnen kan Pharming wél voortzetten. En dat blijkt de redding van bedrijf. Het konijnenonderzoek heeft als doel de productie van een ander menselijk eiwit: C1-remmer (ofwel recombinant humaan C1-esterase remmer). Concurrerende farmaceutische bedrijven maken dit uit menselijk bloedplasma, maar dat is veel duurder.

Het lukt de onderzoekers van Pharming transgene konijnen dit eiwit te laten produceren. Na een lang vervolgtraject wordt C1-remmer in 2010 als geneesmiddel toegelaten tot de Europese markt en in 2014 tot Amerikaanse markt onder de merknaam Ruconest.

Ruconest wordt gebruikt tegen de zeldzame, erfelijke zwellingsziekte angio-oedeem. Deze patiënten krijgen met name bij stress onderhuidse zwellingen, die zeer pijnlijk en ook levensbedreigend kunnen zijn. Een injectie met Ruconest stopt de zwelling of laat die verdwijnen. Een spuitje kost bijna 12.000 dollar in de Verenigde Staten, waar Pharming iets meer dan een tiende van de markt in handen krijgt. De VS telt zo'n 10.000 patiënten, Europa 15.000.

Het medicijn zorgt voor de wederopstanding van Pharming. Sinds 2017 wordt er weer winst gemaakt: in de eerste helft van dit jaar bedraagt die 18 miljoen euro op een omzet van 88 miljoen euro.

CEO Sijmen de Vries pakt in 2018 het vliegtuig naar New York om extra kapitaal aan te trekken voor investeringen. Hij ziet mogelijkheden Ruconest ook voor andere kwalen in te zetten, zoals tegen nierschade als gevolg van contrast onderzoek (zoals bijvoorbeeld bij het plaatsen van stents na een hartinfarct) en zwangerschapsvergiftiging, wat miljoenen keren er jaar voorkomt. Ook heeft hij plannen om de koeienlijnen op te starten naast de konijnenboerderijen.

Angio-oedeem

Pharming houdt die konijnen op boerderijen in Brabant. „Konijnen geven slechts kleine beetjes melk“, zegt Sijmen de Vries. „Genoeg voor een zeldzame ziekte zoals erfelijk angio-oedeem. Maar we zijn nu aan het investeren in nieuwe toepassingen. Daarom is het noodzakelijk dat we grotere hoeveelheden krijgen van dit eiwit.“

Daarvoor grijpt De Vries terug op onderzoek naar de productie door koeien van de C1-remmer, dat Pharming begin deze eeuw was begonnen in het Amerikaanse Wisconsin. Dit koeientraject moest het bedrijf in 2012 afbreken, ook weer wegens gebrek aan financiële middelen. De kennis en het sperma werden toen ingevroren en komen nu weer van pas. „Het eiwit dat deze koeienlijn produceert is identiek aan dat van de transgene konijnen, alleen de suikers eromheen zijn iets anders gegroepeerd. Het ziet er veelbelovend uit.“ Met dit sperma worden binnenkort in Haastrecht de eerste koeien bevrucht.