

**DÉSIRÉ COLLEN  
BIOTECHPIONIER**



Paul Huybrechts, Frieda Van Wijck

# DÉSIRÉ COLLEN, BIOTECHPIONIER



D/2018/45/275 – ISBN 978 94 014 5353 0 – NUR 740, 870

Vormgeving omslag: Gert Degrande | Witlofcompagnie

Vormgeving binnenwerk: theSWitch

Omslagfoto: Marco Mertens

© LSRP vzw, Paul Huybrechts, Frieda Van Wijck & Uitgeverij Lannoo nv, Tielt, 2018.

Uitgeverij LannooCampus maakt deel uit van Lannoo Uitgeverij,  
de boeken- en multimediativisie van Uitgeverij Lannoo nv.

Alle rechten voorbehouden.

Niets van deze uitgave mag verveelvoudigd worden  
en/of openbaar gemaakt, door middel van druk, fotokopie,  
microfilm, of op welke andere wijze dan ook, zonder  
voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

LannooCampus Publishers  
Erasme Ruelensvest 179 box 101  
3001 Leuven  
Belgium  
[www.lannoocampus.com](http://www.lannoocampus.com)

# Inhoudstafel

Voorwoord	9
<b>Deel I: Van natuurlijk t-PA naar recombinant t-PA</b>	
<b>Hoofdstuk 1: De wording van een onderzoeker</b>	
Een voorbeeldige jongen	15
Liever Cristal dan Stella	18
Bloed voor Marc Verstraete	20
Klonter, oorzaak of gevolg?	22
De twijfel blijft bestaan	25
Het voorbeeld van Guido Tytgat	28
Scheikunde in een woelige stad	31
Collen loopt hepatitis B op	34
New York stelt teleur	37
Met een Viking in Zweden	39
Liever lab dan ziekenzaal	42
Verdediging van het vaderland	44
Ontdekking van $\alpha$ 2-antiplasmine	46
In Winksele tussen de konijnen	51
<b>Hoofdstuk 2: De ontwikkeling van t-PA</b>	
De proeven van Björn Wiman	55
Dank aan mevrouw Bowes en Fons Billiau	56
Dick Rijken en Osamu Matsuo	60
<b>Hoofdstuk 3: Genentech treedt aan</b>	
DNA vindt geld	65
Het meisje in de roze trui	68
Kloneren van recombinant cDNA van t-PA	72
Een patiënte in Rotterdam	75
Testen in Saint Louis	77
De lege cirkeltjes van Diane	79
De concurrentie zit niet stil	81
<b>Hoofdstuk 4: De weg naar bevestiging</b>	
Testen met rt-PA in Leuven en Boston	84
De eerste Leuvense patiënt	88
FDA staat testen met rt-PA toe	91

Verstraete mobiliseert Europese cardiologen	93
Rt-PA wint van streptokinase	95
<b>Hoofdstuk 5: FDA keurt rt-PA goed</b>	
Rt-PA wordt Activase	101
Vuurwerk in San Francisco	104
Het mislukte Innovi-avontuur	106
Het manna van de Collen Research Foundation	109
Voor de rechtbank in Delaware	112
Maar wat is nu het beste?	114
Roche neemt Genentech over	117
Oxford laat nog eens van zich horen	120
De eindbalans van rt-PA	122
Rt-PA nog standaard bij hersentrombose	123
<b>Deel II: Trombolyse voor de armen</b>	
<b>Hoofdstuk 1: Ondernemen met Thromb-X</b>	
Met de hulp van Yakult	127
Ierland en de Kaaimaneilanden	128
De bavianen helpen de mens	132
Naijver onder professoren	135
Productie in het Oost-Duitse Jena	137
Het werkt ook bij patiënten!	139
Lijken uit de Duitse kast	142
Fase III-studies onbetaalbaar	144
<b>Hoofdstuk 2: De muizen van Carmeliet</b>	
Carmeliet, een volbloed onderzoeker	147
Muizen krijgen eigen animalium	149
Het ontstaan van bloedvaten	152
Nieuwe moleculen komen eraan	154
Collen krijgt vleugels	156
Afscheid van de universiteit	159
Ere wie ere toekomt	162
<b>Deel III: De ondernemende universiteit</b>	
<b>Hoofdstuk 1: Ons nieuw Kilo-Moto</b>	
Royalty's als twistappel	169

De Somer drukt zijn stempel	170
Erik De Clercq temt hiv	172
De volgelingen van De Somer	174
Lusten en lasten	175
Leuven flirt met Silicon Valley	176
Leuven leert grenzen stellen	178
KU LRD als businessunit	180
De geldstromen van de universiteit	181
KU LRD int nu elk jaar een 'Collen'	184
Techtransfer is mainstream	186
Leuven is uniek in Europa	188
<b>Hoofdstuk 2: De visionair Van den Brande</b>	
Op studiereis in de VS	192
De Bayh-Dole Act	194
Het manna uit de hemel	195
Leuven had ons niet nodig	198
De top van Europa	200

## **Deel IV: De roetsjbaan van ThromboGenics**

### **Hoofdstuk 1: Van zelfvertrouwen naar overmoed**

Een gevaarlijke reis	207
Je zoekt India ...	209
Kijk uit voor Eroom's Law	212
Afscheid van een paradepaardje	215
Als de artsen het vertikken	217
Mensen zijn pas een risico!	218
Het oog en het hart	220
Microplasmine doet wonderen	222
Vijf voor twaalf in Ierland	225
Beleggers kopen Collen en Dehaene	228
Met de hakken over de sloot	230
De ploeg van Collen	233
Vermeng geen belangen	235
Versterking voor Collen	239
De zeven vette jaren	240
Geen crisis maar groot lot	243
Focus op het netvlies	244

In het oog, uit het hart	246
Ocriplasmine in de startblokken	248
De deal van het jaar	249
Tien op tien bij de FDA	251
<b>Hoofdstuk 2: Collen overboord</b>	
Tu quoque Brute!	256
De ezels van ThromboGenics	258
Verkoop dat ding nu!	262
'Het is mismeeesterd'	266
De val van Icarus	268
Een zootje ongeregeld	270
Te koop maar geen kopers	273
De mislukking is een wees	275
Kaars en bril	277
Na de calvarie de verrijzenis?	278
<b>Deel V: De emeritus zit niet stil</b>	
<b>Hoofdstuk 1: Fund+ verdrijft de minnen</b>	
Weldaden, wijn en Beethoven	287
LSRP krijgt een turbo	290
De Désiré Collen Stichting	292
De eerste halte	293
Zet er een +-teken achter	296
Collen overtuigt families	298
Injectie van federale holding	301
Het wonder van Kana	304
Een fonds van tweehonderd miljoen	306
Drummen voor investeringen	309
<b>Hoofdstuk 2: De vriendendienst CoBioRes</b>	
De strategie van André Trouet	312
Waartoe wijn leiden kan	316
Dankwoord	319
Bibliografie	321
Register	337

# Voorwoord

Mensen gaan dood. Ze verliezen het gevecht tegen de tijd, tegen virussen, bacteriën of kankers. Soms hapert het hart of valt het gewoon stil. De pomp laat het dan afweten, die het bloed door de organen jaagt waarmee mensen ademen, bewegen, denken, zien en overleven.

Met dat sterven hebben de mensen zelden vrede. Iedereen wil zo lang mogelijk leven! En sinds ergens in de vorige eeuw is de mens aan de winnende hand. De dood moet wijken! Met wetenschappelijke kennis, ingrepen en medicatie wapenen we ons tegen kwaadaardige virussen en bacteriën en proberen we kankers af te houden. Ook het bloed en het hart gaven geleidelijk hun geheimen prijs. Die kennis maakte een reuzensprong toen het schrift, het DNA, werd ontcijferd waarmee het leven is geschreven. Grote wetenschappers zorgden al die tijd voor doorbraken. Désiré Collen is er een van.

Lange tijd werd er getwijfeld: wat sterft er eerst, het hart of het bloed? Stolt het bloed, omdat het hart het begeeft? Of stopt het hart, omdat het bloed ergens stremt? Bleek dat het bloed soms klontert. Dan kan het hart de omloop niet op gang houden. En sterft met dat hart, die mens. De vraag is dan: hoe houden we dat bloed vloeibaar, zodat het hart kan blijven kloppen? Désiré Collen droeg in belangrijke mate bij tot de oplossing van dat probleem en redde zo talloos veel levens. En hij ontdekte nog andere medicamenten – zoals onder meer, met zijn beursgenoteerd bedrijf ThromboGenics, een remedie voor retinopathie, een kwaal aan de achterkant van het oog.

Soms lukt het genezen niet, maar dan is er morgen weer een nieuwe dag. Dan gaan in de wereld weer tienduizenden onderzoekers aan de slag in de wellicht nooit eindigende strijd tegen de dood. Dat gevecht kunnen België en Vlaanderen voortaan volhouden mede dankzij een groot deel van het geld dat Collen met zijn uitvinding, de ontdekking van t-PA, verdiende. Met een eigen stichting en een duurzaam fonds blijft Collen in lengte van jaren wetenschappelijk onderzoek financieren. Gezien de onuitputtelijke behoeften gaat het onvermijdelijk om een bescheiden bijdrage. Maar mede daarmee kunnen de universiteiten, zoals de KU Leuven, verder hun maatschappelijke roeping waarmaken

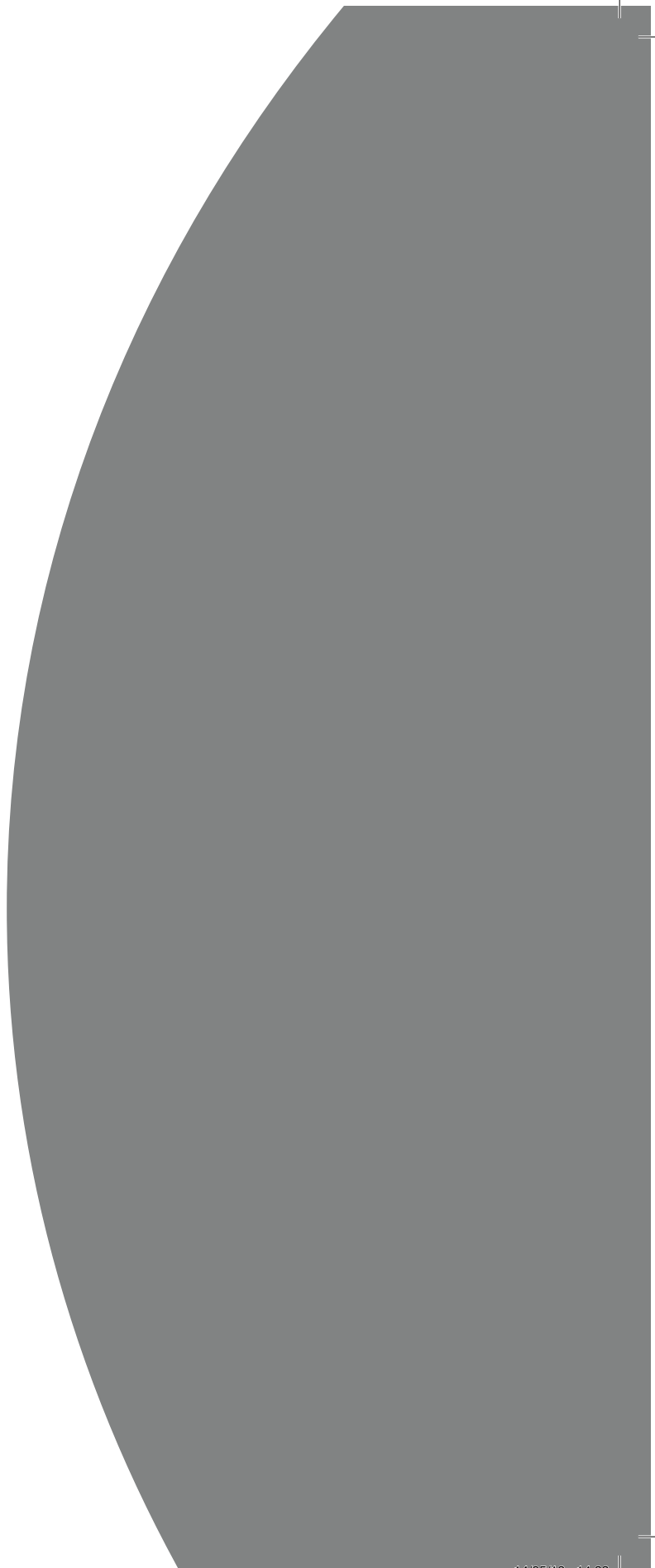
als biotoop van ondernemingsgerichte research. Met voor ons allen hopelijk nog veel extra levensjaren.

Deze biografie werd geschreven in opdracht van Désiré Collen. Als journalisten beschikten we daarbij over de vrijheid en de onafhankelijkheid waarzonder geen integer werk mogelijk is. Er werd op alle vragen geantwoord. Mislukkingen komen even uitvoerig aan bod als successen. Deugden net zoals ondeugden. Onze opdrachtgever had daar geen enkele moeite mee; integendeel, hij stond er zelf op. Het was voor ons niet alleen een eer, maar ook een echt professioneel plezier om met Désiré Collen samen te werken. En met de vele academici en anderen die ons hielpen, bereidwillig en vaak met engelengeduld. Dank u.

Frieda Van Wijck en Paul Huybrechts

Redactie: maart 2017 - mei 2018





# DEEL 1

VAN

NATUURLIJK t-PA

NAAR

RECOMBINANT t-PA

DÉSIRÉ biotechpionier  
COLLEN

## HOOFDSTUK 1

# De wording van een onderzoeker

**Samenvatting:** Désiré Collen wordt geboren in het Haspengouwse stadje Sint-Truiden, als zoon van kleine middenstanders, die zich uit de boerenstiel hebben opgewerkt. Hij blijkt een voorbeeldige leerling en studeert geneeskunde in Leuven. In het lab van professor Marc Verstraete leert hij Guido Tytgat kennen, die van de studentikoze Collen een wetenschapper maakt. Hij trouwt met Louisa Reniers, behaalt zijn doctoraat geneeskunde én scheikunde, en schoolt zich bij in de VS en in Zweden. Terug in Leuven in 1973 legt hij zich toe op trombolyse, het oplossen van bloedklonters bij hartinfarcten. Collen ontdekt  $\alpha$ 2-antiplasmine, een natuurlijke remmer van vrij circulerend plasmine in het bloed, een stof die verhindert dat patiënten doodbloeden. Het levert hem zijn eerste octrooi op.

## Een voorbeeldige jongen

Een oorlogskind. Désiré José Louis Collen wordt geboren in de kleine Limburgse stad Sint-Truiden op 21 juni 1943, tijdens de Duitse bezetting van België. Sint-Truiden is in die oorlog het toneel van heftige botsingen tussen collaborateurs die met de Duitsers meewerken, en verzetslui. Als enige Limburgse stad krijgt Sint-Truiden een burgemeester die als Belg lid is van de SS, de gevreesde Duitse Schutzstaffel.

Die Duitse ijzeren hand heeft te maken met de nabijheid van de luchthaven van Brustem, ten zuiden van de stad. Daar is de Duitse Luftwaffe gevestigd, die vanaf 1942 de Engelse bommenwerpers moet neerhalen tijdens hun vlucht naar Duitse doelwitten. Een Duits piloot met 121 succesrijke nachtelijke raids, krijgt in Engeland de naam *'the spook of St Trond'*. Brustem wordt door de geallieerden zwaar gebombardeerd en de Truienaars moeten met paard en kar de kraters vullen.

In die eerste levensjaren van Désiré komt het voor vader en moeder Collen, zoals voor de meeste Truienaars, aan op overleven. De vruchtbare grond van Haspengouw, de streek rond Sint-Truiden, is gelukkig gul, en honger wordt er niet geleden. In de familie Collen zorgen kleine boeren altijd wel voor proviand. Collens vader is ambtenaar, verificateur bij de belastingen. Samen met moeder Collen, Maria Hoebrechts, baat hij een café uit, nabij het Begijnhof in de Slachthuisstraat. Met handjeklap verkopen dierenhandelaren daar hun beesten. Die worden meteen vlakbij geslacht. Liefst zestien cafés telt dan de

levendige en volkse buurt rond het slachthuis en de Sint-Jacobskerk, de parochiekerk van de wijk Schurhoven.

Na de oorlog wordt vader Frans Collen zelfstandig fiscaal raadgever en Désirés ouders nemen begin jaren zestig het ruimer café Sportwereld over op de Grote Markt van Sint-Truiden. Een drukke markt, waar tot 1973, wanneer de E40-snelweg klaar is, veel verkeer voorbij moet, vooral reis- en streekbussen die daar mogen parkeren. Een orkestje zorgt er elke dag voor ambiance. Op die Grote Markt, in een herenhuis van de welstellende familie Baltus, woonde veel eerder ook Uncle Spencer van de befaamde Britse schrijver Aldous Huxley.<sup>1</sup>

Het lijkt wel of het leven van Désiré Collen pas begint, wanneer hij zich op achttienjarige leeftijd inschrijft aan de Katholieke Universiteit in Leuven, de KU Leuven. Zijn jonge jaren aan de lagere school in Sint-Truiden gaan geruisloos voorbij, en ook over zijn humaniora zijn er weinig anekdotes bekend. Veel kinderen van België verteren in die jaren vlijtig een verwoestende oorlog. Er moest wederopgebouwd worden! Schoolmakers herinneren zich Désiré Collen als een intelligente en zelfverzekerde humaniorastudent: eerste van de klas, en altijd piekfijn in hemd en das. ‘Zoals hij er nu nog bijloopt’, merkt klasgenoot Piet Siffert op. Een voorbeeldige jongen.

Hoewel van Sint-Truiden, studeert hij Latijn-wiskunde aan het Atheneum in Leuven, zo’n 45 km van Sint-Truiden. Dat hebben zijn ouders zo beslist. Niet dat er in Sint-Truiden geen goede scholen waren, maar ouders willen, zeker in de jaren vijftig, het allerbeste voor hun kinderen. Voor veel jonge mensen uit de Slachthuisstraat is in die tijd het alternatief voor student vooral mijnwerker in de ondergrond van Waterschei en Winterslag. Of staalarbeider in Luik. Gelukkig zijn er uitwegen. Kinderen kunnen het beter doen dan hun ouders. Midden jaren vijftig leeft in Europa het gevoel dat alles weer mogelijk wordt: de oorlog is achter de rug, de economie groeit jaarlijks met vier à vijf procent en draait zelfs zo goed dat er arbeidskrachten uit het buitenland moeten worden aangevoerd. Een auto is niet langer het privilege van de notabelen. Ook de modale Belg schaft zich een eerste Simca aan en rijdt ’s zondags naar zee. Er is weer vooruitgang en vader Collen wil de best mogelijke opleiding voor zoon Désiré.

Vader Collen had zelf zijn humaniora afgemaakt, en is tot dan de hoogst gediplomeerde van de familie. Voor zijn zoon gaat vader Collen eerst te rade bij

de directeur van het Kleinseminarie op de Stenaertberg in Sint-Truiden. De directeur ziet hem graag komen en polst meteen of zoon Désiré de intentie heeft om priester te worden. ‘Dat weet ik niet,’ moet vader Collen toen geantwoord hebben, ‘maar ik denk van niet.’ Volgens de overlevering verliep het gesprek nadien nogal koeltjes. Van een bevriende kruidenier wist vader Collen dat die zijn zoon naar een internaat in Leuven had gestuurd. Weliswaar geen katholieke school, maar een atheneum, een staatsschool. Tussen beide schoolnetten bestond in die tijd een grote rivaliteit. Al in de 19de eeuw lagen de katholieke scholen en de staatsscholen in België met elkaar overhoop. Die ‘schoolstrijd’ tussen katholieken en vrijzinnigen duurde tot beide partijen in 1958 een ‘schoolpact’ sloten. De familie Collen is zeker niet antiklerikaal, maar trouwe kerkgangers zijn vader en moeder Collen ook niet. Besloten wordt de jonge Désiré naar het Koninklijk Atheneum van Leuven, het Hogenheuvcollege in de Naamsestraat, te sturen, en meteen ook op kostschool. Zijn zus gaat naar een katholiek internaat bij kloosterzusters, Les Dames De l’Instruction Chrétienne in Ans, vlak bij Luik.

Bij de vraag of hij dat erg vond, op kostschool gaan, blaast Désiré Collen. ‘De eerste jaren mocht je alleen naar huis met Allerheiligen, Kerstmis, carnaval en Pasen. Maar als je dan wat ouder was, mocht je elke zaterdagmiddag naar huis.’ In het begin kent hij in Leuven alleen de zoon van de kruidenier uit Sint-Truiden. Veel opwindends valt er volgens hem over die kostschooljaren niet te vertellen. In het weekend gingen ze wandelen als de studiemeester daar zin in had. Die stapte al eens graag naar Heverleebos voor tochtjes van vijf à tien kilometer. En ’s zondags gingen ze naar het voetbal kijken, naar Stade Leuven of naar Daring in Kessel-Lo, al naargelang welke ploeg thuis speelde.

Een echte voetballiefhebber is hij niet geworden. Hij is vooral bezig met zijn studies, gaat graag naar de les en wiskunde en wetenschappen fascineren hem. Ja, muziek ook wel, maar een instrument bespeelt hij niet, en daar heeft hij nu wel spijt van. Toen hij een jaar of acht was, waren er pogingen om zijn muzikaal talent te laten ontluiken in de gemeentelijke muziekschool van Sint-Truiden. ‘Maar dat ging daar niet vooruit. De eerste keer moesten we allemaal onze naam op het bord schrijven, en de tweede keer was het de notenbalk met solslutel, en dan ging het van do-re, do-re, do-re. Daar hield het op voor mij.’ Einde muziekcarrière.

Hobby's had hij naar eigen zeggen niet. Hij was vooral een toegewijde student. 'Hij was heel verstandig. Heel zelfbewust ook, maar niet pretentieus', herinnert voormalig klasgenoot Piet Siffert zich. 'Hij wist heel goed wat hij kon. Maar hobby's? Hij zat in Leuven van maandagmorgen tot zaterdagmiddag, en was dus niet veel in Sint-Truiden. Daar zat hij waarschijnlijk ook vooral met zijn neus in de boeken. En als intern in Leuven kon hij nooit met de externen, de studenten die elke dag naar huis gingen, mee gaan voetballen. Of tafelvoetbal spelen op café.'

Als primus perpetuus van het Atheneum is het maar logisch dat Désiré Collen in 1961 naar de Leuvense universiteit gaat. Populaire richtingen in die tijd zijn: rechten, geneeskunde of ingenieur. Dokters waren toen in Vlaanderen samen met de plaatselijke notaris, de goed verdienende notabelen, mensen met aanzien in een gemeente. Maar een notariaat moest je kopen. Ingenieur was, zeker in die tijden van wederopbouw, een beroep met toekomst. Maar voor ingenieur moest je een ingangsexamen doen. Voor geneeskunde niet, en dus werd het geneeskunde. Een roeping was het niet, en een echte geneesheer is hij ook niet geworden. 'Ik ben een dokter van muizen', is zijn laconieke antwoord als er naar zijn praktijkervaring wordt gevraagd, verwijzend naar de proefdieren van het lab.

### *Ik ben een dokter van muizen*

met toekomst. Maar voor ingenieur moest je een ingangsexamen doen. Voor geneeskunde niet, en dus werd het geneeskunde. Een roeping was het niet, en een echte geneesheer is hij ook niet geworden. 'Ik ben een dokter van muizen', is zijn laconieke antwoord als er naar zijn praktijkervaring wordt gevraagd, verwijzend naar de proefdieren van het lab.

## Liever Cristal dan Stella

In 1961 is de Leuvense universiteit nog een tweetalige instelling, hoewel ze in Nederlands taalgebied ligt. De Franstaligen willen die structuur zo houden. Alleen op die manier kan de belangrijke plaats worden gevrijwaard die Leuven als oudste katholiek denkcentrum in de wereld bekleedt, zo vinden zij. Frans is uiteindelijk een wereldtaal. Maar de dominantie van de Franstaligen komt onder druk. Almaar meer Vlaamse professoren worden benoemd. Ook omdat zij vaak tweetalig zijn, terwijl het merendeel van de Franstalige professoren nauwelijks Nederlands spreekt. En in 1960 schrijven zich aan de Leuvense universiteit voor het eerst ook meer studenten in aan de Nederlandstalige afdelingen dan aan de Franstalige. Vóór WO II verkozen veel Vlamingen nog om zich in te schrijven aan de Franstalige sectie, omdat ze van thuis uit Frans spraken, en omdat Frans toen ook de lingua franca van de Vlaamse elite was.

Na WO II verandert dat: Vlamingen kiezen steeds meer voor studies in het Nederlands.

Dat eerste jaar in Leuven is Désiré Collen een voorbeeldige student. In een 'pedagogie' of studentenhuis gaan zitten zoals gebruikelijk was voor veel eerstejaars, lijkt hem te veel op een nieuwe kostschool. In een pedagogie geldt een avondklok en is er strikte controle op bezoek van het andere geslacht. Dus pendelt hij elke dag braaf een uurtje met de trein heen en weer tussen Leuven en Sint-Truiden. Hij volgt dat eerste jaar alle lessen, studeert vlijtig en slaagt met onderscheiding.

Het tweede jaar lijkt het toch praktischer om tijdens de week in Leuven te blijven en bij particulieren een studentenkamer te huren. Zijn zus is inmiddels getrouwd en de tante van haar man verhuurt kamers in Leuven. Is het omwille van de vrijheid en de verlokkingen van het studentenleven die hij nu pas ontdekt, of is het omdat geneeskunde toch niet echt een passie was maar eerder een rationele keuze, feit is dat Désiré Collen dat jaar meer tijd door- *Collen werd zedenmeester* brengt in het studentencafé Ambiorix op de Oude Markt, dan in de lessen. De Ambiorix is een notoire kroeg voor de Limburgse studentengilden. Daar wordt Cristalbier uit het Limburgse Alken geschonken, in tegenstelling tot de meeste andere kroegen, waar Leuvense Stella wordt getapt. Désiré Collen engageert zich enthousiast in het studentenleven. Hij wordt vice-preses en het jaar nadien 'zedenmeester'. 'Dat was een soort voordrinker', herinnert hij zich. Een taak die moest worden uitgeoefend bij cantussen en studentendopen. En die vooral uit zingen en drinken bestond.

De resultaten zijn navenant. Neen, niet gebuisd, maar voor het eerst in zijn leven behaalt Désiré Collen gewoon een 'voldoende'. Daar waren behalve het studentenleven en de Ambiorix nog wel wat redenen voor. De basisvakken werden niet echt goed gegeven, vond hij. Als je al zonder passie aan een studie begint, dan kan een boeiende lesgever nog veel rechtekken, maar dat was dus dat tweede en derde jaar niet het geval. Examens afleggen bestond uit het reproduceren van wat in de cursus stond. Bij scheikunde waren dat de bekende fiches van professor Verhulst, herinnert Collen zich. Wie die van buiten kon aframmelen, kreeg 16 op 20. Hij had dus 16 op 20 en dat was ook de reden waarom hij later zonder extra voorwaarden scheikunde kon bijstuderen. Dat

vak fascineerde hem al meer: ‘Ach, geneeskunde ook natuurlijk, al vond ik vooral farmacologie interessant.’

## Bloed voor Marc Verstraete

‘Eigenlijk ben ik toevallig tot inkeer gekomen’, bekent Désiré Collen. Professor Marc Verstraete, destijds hoofd van het door hemzelf gestichte laboratorium voor onderzoek naar bloedings- en vaatziekten, zocht bloedgevers voor zijn onderzoek naar hemostase en trombolyse. Hemostase is het mechanisme waarover ons lichaam beschikt om bloedingen te voorkomen. Trombolyse is het oplossen van stolsels of klonters in een bloedvat. Begin jaren zestig deed professor Verstraete onderzoek met coumarinederivaten bij patiënten. Coumarinederivaten zijn stoffen die de bloedstolling tegengaan. Die worden in de geneeskunde gebruikt ter voorkoming of behandeling van de vorming van bloedklonters in de bloedvaten (tromboses). Voor die proeven had professor Verstraete dagelijks bloed van gezonde mensen nodig. Het medicijn Marcoumar dat daaruit werd ontwikkeld, zou naar professor Marc Verstraete zijn genoemd. Het middel bestaat nog altijd.

Wanneer professor Verstraete op een dag na zijn les, andermaal vrijwilligers vraagt om de volgende dag bloed te komen geven, besluit Collen zich op te geven als bloeddonor. En zo verzeilt hij in 1964 eerder per toeval in het lab van professor Marc Verstraete, waar een vijftiental onderzoekers werkt. Het lab was ondergebracht in het Sint-Rafaëlziekenhuis aan de Kapucijnenvoer in ‘de rattenkelder van Maisin’. De rattenkelder was het lokaal waar de vermaarde kankerspecialist Joseph Maisin zijn proefdieren hield. Professor Maisin zelf was inmiddels naar de Franstalige afdeling in Sint-Pieter in Leuven verhuisd. ‘Een kelder zonder ramen: dat was het lab van professor Verstraete, die toen al een internationale reputatie had!’, verbaast Collen zich nog altijd. ‘Pas jaren later zijn we verhuisd naar het gebouw van de aankoopdivisie. Dat was al beter, daar hadden we ramen, maar we waren nog altijd klein behuisd.’

Professor Marc Verstraete (°Brugge, 1 april 1925) studeerde af als doctor in de genees-, heel- en verloskunde aan de Katholieke Universiteit Leuven in 1951. Hij specialiseerde zich verder in inwendige geneeskunde in Bazel, Oxford en New York. Zijn interesse voor bloedstolling had te maken met

zijn voorgeschiedenis. Zijn vader, een gynaecoloog, werd een paar keer geconfronteerd met intravasculaire coagulatie bij een bevalling, ook bekend als het defibrinatiesyndroom, dat zich uitte in overdreven bloeding. Bovendien waren drie van de vijf zonen van een oom overleden aan mysterieuze bloedingen, die later te wijten bleken aan de ziekte van Von Willebrand.

De eerste publicatie van Marc Verstraete ging over het antistollingseffect van een heparinebehandeling bij honden. Van heparine was bewezen dat het bloedstolling verhindert. Het werd destijds uit de lever en later uit de darmen van runderen gewonnen, maar intussen wordt het ook chemisch aangemaakt.

In 1955 stichtte Verstraete aan zijn alma mater in Leuven zijn eenmanslaboratorium voor hemostaseonderzoek. Hij zocht naar een middel om bij een acuut hartinfarct de bloedstolsels op te lossen die de hartslagaders verstopten. In 1969 publiceerde hij in *Acta Medica Scandinavica*, samen met A. Amery, G. Roeber en H.J. Vermeulen de resultaten van een klinische studie over de toediening van streptokinase aan patiënten met een hartaanval, een behandeling waardoor het hart opnieuw zuurstof kreeg.<sup>2</sup>

Streptokinase is een eiwit gewonnen uit de streptokokkenbacterie, dat bloedklonters oplost bij hartinfarcten of bij longembolie. In 1971 en 1979 publiceerde de European Working Party on streptokinase onder de leiding van Verstraete nog bijkomende studies over de werking van streptokinase in de *British Medical Journal* en in de *New England Journal of Medicine*. Pas vele jaren later werd trombolytische therapie, het oplossen van bloedstolsels, de routinebehandeling bij hartinfarcten.<sup>3 4</sup>

Professor Verstraete deed ook onderzoek naar hemofilie en naar de ziekte van von Willebrand, allebei stollingsziekten die veroorzaakt worden door het ontbreken van een bepaalde stollingsfactor bij de patiënt. Marc Verstraete was verder een van de initiatiefnemers voor het oprichten van de Vriendenkring voor hemofilielijders en bouwde een multidisciplinair centrum uit voor de behandeling van hemofilie en bloedziekten. Naast een driehonderdtal wetenschappelijke publicaties schreef hij acht boeken, gewijd aan zijn specialiteit, waarvan verschillende vertalingen verschenen.

# Klonter, oorzaak of gevolg?

Met het gebruik van heparine en streptokinase om bloedstolsels op te lossen bij hartinfarct, was Marc Verstraete, de mentor van Désiré Collen, een aanhanger van de school die geloofde dat hartinfarcten ontstaan doordat een klonter de toevoer van bloed naar de hartspier blokkeert. Collen was dezelfde overtuiging toegedaan en dat bepaalde ook zijn later onderzoek.

Het mag nu eigenaardig lijken dat er nog tot lang in de twintigste eeuw onenigheid bestond over oorzaak en gevolg van hartinfarcten en bloedklonters. Wat hapert er eerst, een bloedklonter of de hartspier? Sommigen, zoals professor Verstraete, waren ervan overtuigd dat een hartinfarct het gevolg was van een bloedklonter die de bloedtoevoer naar de hartspier verstopte, en zo de hartspier geheel of gedeeltelijk deed afsterven. Maar een aantal wetenschappers zaaiden twijfel met de theorie dat een coronaire trombose, met andere woorden, een klonter in de kransslagader, ontstaat ná een myocardiale necrose, dus na het afsterven van de hartspier.

De Amerikaanse patholoog van Noorse afkomst Ludvig Hektoen (1863-1951) beschreef tijdens een autopsie voor zijn studenten in het mortuarium van het Cook County Hospital op 17 mei 1892 het geval van een man van 32 jaar, die zestien uur eerder was gestorven. Het ging om een timmerman die 's ochtends op zijn werk onwel was geworden, naar het ziekenhuis werd gevoerd, maar onderweg overleed. 'Een weldoorvoede, gespierde man', zo beschreef Hektoen de dode op zijn autopsietafel, terwijl hij alles overliep wat hij met het blote oog kon waarnemen. Lever, gal, nieren, maag en zo verder bleken in normale toestand, maar in de aorta, juist boven de aortaklep, stelde hij een niet-occlusieve klonter vast (een klonter die het bloedvat niet helemaal afsluit), en in de linkerkransslagader een occlusieve klonter (die het bloedvat volledig afsluit). Die klonter van vier op drie millimeter was samengesteld uit een netwerk van fibrinedraden. En hij besloot zijn onderzoek met: 'We hebben hier een mooie illustratie van overlijden door een blokkade van de bloedstroom naar de hartspier, een van de grootste oorzaken van plots overlijden.' Voor Hektoen was het duidelijk: een klonter blokkeerde de bloedtoevoer naar de hartspier, waardoor deze afstierf, en de timmerman bijgevolg overleed. In 1899 beschreef hij samen met de internisten sir William Osler (1849-1919) en George Dock (1860-1951) de pathofysiologie van een myocardinfarct of hartinfarct: 'While

*cardiac infarction may be caused by embolism, it is caused much more frequently by thrombosis, and thrombosis again is usually secondary to sclerotic changes in the coronaries.*’ Vertaald heet dat: hartinfarcten kunnen uitzonderlijk veroorzaakt worden door een embolie (een prop die door het bloed wordt meegevoerd en ergens vastloopt), maar veel vaker door een trombose (bloed dat stolt en zo de bloedbaan afsluit) en een dergelijke trombose ontstaat meestal door sclerotische veranderingen in de kransslagaders.<sup>5</sup>

Die theorie werd dus ondersteund door Hektoens confrater en medeauteur, de Canadese internist sir William Osler, medestichter van het Johns Hopkins-ziekenhuis in Baltimore, Maryland, en de gerenommeerde Johns Hopkins School of Medicine. Hektoen en Osler waren ongetwijfeld namen die voorkwamen in de cursussen waar Collen zich doorwerkte. Osler verwierf vooral bekendheid door zijn revolutionaire methode van onderwijs: *bedside teaching*. Daarvoor trok hij met een reeks leerlingen in zijn gevolg iedere dag van bed tot bed in het ziekenhuis, terwijl hij les gaf over de kwalen en ziektes van de patiënten die zijn bezoek kregen. Osler was er dus evenzeer van overtuigd dat bloedklonters aanleiding gaven tot een hartinfarct, en dat die werden gevormd door bloedplaatjes die samenklitten op gescleroseerde vaatwanden. Hij voegde eraan toe: *‘The blocking of one of these vessels by a thrombus or an embolus leads to a condition which is known as anaemic necrosis, or white infarct. This is most commonly seen in the left ventricle and in the septum, in the territory of distribution of the left anterior coronary artery.’* (Het blokkeren van een van deze bloedvaten door een trombose of een embolie leidt tot een wit infarct (een infarct als gevolg van een bloedleegte, red.). Dat wordt meestal vastgesteld in de linkerhartkamer en in het septum of tussenschot, in het gebied van de voorste kransslagader.)<sup>6</sup>

Hartinfarcten werden zeker in de 19de eeuw en een goed deel van de 20ste eeuw als fataal beschouwd, de overlevingskansen van een patiënt waren miniem. Er werd dan ook niet veel onderzoek naar gedaan. Wie in die tijd met een hartinfarct in het ziekenhuis belandde, had relatief weinig overlevingskansen, als hij al niet onderweg was overleden. Daardoor was er ook nauwelijks bruikbare informatie over de mogelijke symptomen die aan het infarct voorafgingen.

Toch waren er twee onderzoekers die erin slaagden al een vrij nauwkeurige beschrijving te geven van de pijnen en symptomen die een niet-fataal hartinfarct voorafgingen, en te wijzen op mogelijke oorzaken. De Russische

geneesheer Vasiliï Parmenovich Obraztsov (1849-1920) en zijn leerling N.D. Strazhesko (1876-1952) publiceerden hun bevindingen in 1910. In de Narodnogo Opolcheniya-straat in Kiev, de Oekraïense hoofdstad waar Strazhesko het grootste deel van zijn leven verbleef, is er trouwens een museum dat aan zijn jarenlange onderzoek naar hartinfarcten is gewijd. Ironisch genoeg stierf hij zelf op 74-jarige leeftijd aan een hartinfarct. In hun beschrijving van de symptomen verwijzen de twee wetenschappers ook naar mogelijke oorzaken van het hartinfarct. Een patiënt zou onwel geworden zijn door de spanning tijdens een nogal competitief potje kaarten, een andere na een onprettige conversatie en een derde nadat hij de trappen was opgelopen.<sup>7</sup>

De publicatie van Obraztsov en Strazhesko werd in het Duits vertaald: *Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens*. Twee jaar nadien werd ze overgenomen door de Amerikaanse arts James B. Herrick (1861-1954). Herrick was na zijn studies naar Europa gereisd en werkte een tijd in Wenen en Praag. We kunnen dus aannemen dat hij op de hoogte was van Duitse medische publicaties. Uit zijn eigen experimenten met proefdieren, waarbij hij hun kransslagader een tijdlang afbond, was hij tot de conclusie gekomen dat een verstopte kransslagader niet altijd fataal afliep. Volgens hem waren er vier soorten klinische toestanden die met verstopte kransslagaders of coronaire trombose te maken hadden (het woord hartinfarct werd toen nog niet gebruikt): er was het plotse overlijden zonder voorafgaande symptomen, er waren de gevallen met pijn in de borst en shock enkele minuten later gevolgd door de dood; er waren de gevallen met heftige, maar atypische symptomen die niet meteen op hartproblemen wezen, maar toch af en toe fataal bleken; en als vierde, de niet-fatale gevallen met milde symptomen.<sup>8</sup>

De patiënten met overlevingskansen kregen van hem het advies een week in bed te blijven, terwijl ze werden behandeld met het plantenextract digitalis, dat de slagkracht van het hart deed toenemen, en occasioneel met anticoagulantia, zoals heparine, aspirine of coumarinederivaten. Intussen weten we dat bedrust longembolieën kan veroorzaken en dat digitalis bij mensen met hartinfarcten hoogstens de levenskwaliteit wat kan verbeteren, maar de levensduur niet verlengt. Maar toen werd geloofd dat dit de beste remedie was. Later kregen patiënten soms ook cafeïne, kamfer of morfine toegediend.

Door het inzicht van Herrick dat er inderdaad overlevingskansen waren bij een 'coronaire trombose', werd er ook naar geneesmiddelen gezocht. En werd de

‘open-arteriehypothese’ ontwikkeld: een patiënt heeft meer overlevingskansen, als er snel genoeg kan worden ingegrepen en als de geblokkeerde slagader kan worden opengemaakt.

## De twijfel blijft bestaan

Maar in de jaren dertig van de vorige eeuw zaaiden twee Amerikaanse cardiologen Charles K. Friedberg (1905-1972) en Henry Horn twijfel met hun publicatie *Acute myocardial infarction not due to coronary occlusion*.<sup>9</sup> Friedberg was het gerespecteerde hoofd van de afdeling cardiologie van het Mount Sinai Hospital in New York. Hij woonde aan de chique Park Avenue en had zijn praktijk op Fifth Avenue. Friedberg was de auteur van *Diseases of the Heart*, een soort bijbel van meer dan duizend bladzijden voor cardiologen, die in zes talen werd vertaald. Hij was dus een man van aanzien, naar wie geluisterd werd. Volgens Friedberg en Horn was het welbekend dat alle kenmerken van een coronaire trombose ook kunnen worden vastgesteld bij patiënten waarbij tijdens de autopsie, géén trombus wordt gevonden. Die patiënten hadden volgens hen een hartinfarct gekregen zonder bloedklonter, en ze citeerden een aantal artsen die hetzelfde hadden vastgesteld.

En daar begon de discussie: was een bloedklonter dan het gevolg van een hartaanval of toch eerder de oorzaak? Als een trombose het gevolg was, dan was het onderzoek naar trombolytische middelen of medicijnen die klonters konden oplossen, meteen veel minder belangrijk.

Doorheen de volgende decennia waren er *believers* en *non-believers*, en nog midden de jaren zeventig schreef de gezaghebbende patholoog William C. Roberts (°1932) van de National Institutes of Health – de medische onderzoeksinstituten van de federale overheid in de Verenigde Staten – dat een klonter in de kransslagader eerder het resultaat was van het afsterven van de hartspier dan de oorzaak. Volgens zijn bevindingen was er éérst het afsterven van de hartspier, en werd er nadien een klonter gevormd. Hartinfarcten werden volgens hem veroorzaakt door spasmen en een vernauwing van de bloedvaten, niet door klonters. Dat was ook al eerder geconcludeerd op basis van electrocardiogrammen van patiënten die een onregelmatig beeld lieten zien van de samentrekkingen van het hart. Zijn conclusie was het resultaat van autopsies op mensen

die overleden waren, maar die gebeurden dan vaak uren ná het fatale infarct, als het lichaam zelf al een deel van de bloedklonter had opgeruimd door het natuurlijk klonteroplossend systeem.

Gelukkig, eind jaren zeventig, werd de theorie van Roberts volledig ondergraven door Marcus DeWood (°1948) en zijn collega's in Spokane, Washington. In het tijdschrift *Medscape.com*, uit maart 2011, wordt dokter Rudy Lloyd (1934-2012) geciteerd, die een relaas gaf van een ingreep door DeWood in 1972. Lloyd en zijn collega's waren om twee uur 's nachts bezig aan een dringende bypassoperatie. Marcus DeWood was er ook bij. Het ging om een patiënt van 48 jaar bij wie de linker hartslagader was geblokkeerd. DeWood wilde per se met een katheter de hartslagader van de patiënt onderzoeken. 'We moeten weten wat dat is!' Dokter Lloyd bekeek zijn collega met verstomming. Een patiënt bij wie je een dringende bypass en een adertransplantatie (*vein graft*) aan het uitvoeren was, ging je toch niet nog eens extra belasten door te onderzoeken wat er in die geblokkeerde slagader zat? Om nog maar te zwijgen over het risico! Wat als je met een Fogarty-katheter op zoek ging in de slagader, en daardoor het ding dat de slagader verstopte, hogerop duwde? Dat kon de patiënt fataal worden. Maar DeWood kon heel overtuigend zijn, en dus nam Lloyd de katheter, blies de ballon op, zodat de ader openging en trok 'het ding' er langzaam en heel voorzichtig uit. Er kwam een lange bloedklonter tevoorschijn! Waarna DeWood de profetische woorden sprak: 'We gaan een omwenteling teweegbrengen in de behandeling van hartinfarct!'<sup>10</sup>

Marcus DeWood en zijn collega's onderwierpen 322 patiënten met symptomen van hartinfarct aan een hartkatherisatie, waarbij via een katheter contrastvloeistof in de kransslagaders werd gespoten. Zo konden ze vaststellen dat bij 87 procent van de patiënten die in minder dan vier uur na hun eerste symptomen binnenkwamen, een bloedklonter in de kransslagaders werd aangetroffen. Bij patiënten die pas twaalf uur na hun eerste symptomen in het ziekenhuis belandden, had maar 65 procent een klonter.<sup>11</sup>

Nu, alleen al het bewijs leveren dat het ongevaarlijk was om bij een acute hartaanval een hartkatherisatie uit te voeren, was al een uitzonderlijke prestatie. Maar zijn statistieken bewezen ook dat naarmate de tijd verstreek, de klonter bij patiënten kleiner werd door de natuurlijke fibrinolyse, de natuurlijke capaciteit van het lichaam om bloedklonters op te lossen.

Ongeveer tegelijkertijd bewezen twee andere collega's van DeWood, Keith A. Reimer (1945-2002) van Duke University en Robert B. Jennings (°1926) van Northwestern University, allebei pathologen, dat de hartspier niet meteen afstierf, maar slechts geleidelijk. Patiënten bij wie de bloeds toevoer naar het hart binnen de vijftien minuten kon hersteld worden, liepen geen enkele schade op aan de hartspier. Maar na zes uur zonder bloed was het hart niet meer te redden. Tegen eind jaren zeventig waren er dus twee belangrijke inzichten: hartinfarcten kunnen gestopt worden door de klont op te lossen, maar snel ingrijpen is cruciaal.

Gelukkig waren er heel die tijd wetenschappers die het bewijs van DeWood niet nodig hadden en intussen volop naar klonteroplossende middelen zochten, zoals Sol Sherry en William S. Tillett (1892-1974). Maar ook de lijfarts van Brezjnef, Yevgeniy Ivanovich Chazov (°1929) en K. Peter Rentrop (°1949) van de universiteit van Heidelberg in Duitsland dienden patiënten streptokinase toe via de hartslagader, en bewezen op die manier dat het vrijmaken van de ader de hartfunctie herstelde. En niet te vergeten: ook professor Marc Verstraete in Leuven heeft met zijn streptokinasebehandelingen al vanaf eind jaren zestig menig mensenleven gered.<sup>12 13</sup>

In een interview met Robert M. Califf (°1951) in *Medscape.com* op 13 november 2014 vertelt de internationaal vermaarde cardioloog Eugene Braunwald (Wenen, °1929), die algemeen zowat beschouwd wordt als de paus van de hartspecialisten, dat ook volgens hem de bevindingen van Marcus DeWood destijds van doorslaggevend belang waren. Het was de ultieme bevestiging voor de theorie dat hartinfarcten veroorzaakt werden door bloedklonters en niet andersom. En dat DeWood had bewezen dat als de bloedstroom naar het hart opnieuw tijdig hersteld kon worden, de patiënt kon genezen. De tegenstanders van die theorie hadden zich volgens Braunwald altijd op het probleem verkeken, omdat ze hun visie baseerden op post-mortemonderzoeken. Tegen dan had het natuurlijk klonteroplossend systeem van de patiënt al voor gedeeltelijke fibrinolyse (klonterafbraak) gezorgd. Naar iemand als Braunwald werd geluisterd. De man publiceerde sinds 1954 meer dan duizend artikels en schreef twee van de meest invloedrijke handboeken over interne geneeskunde en cardiologie: *Harrison Principles of Internal Medicine* en *Braunwalds Heart Disease Review and Assessment: Expert Consult*. Later leidde hij belangrijke internationale onderzoeken naar klonteroplossende geneesmiddelen, die ook voor Collen en zijn t-PA belangrijk waren: de TIMI-trials.<sup>14</sup>

## Het voorbeeld van Guido Tytgat

Het valt Marc Verstraete op dat Désiré Collen al bij het eerste bezoek gefascineerd leek door het werk in zijn laboratorium, en hij laat hem weten dat hij kan terugkomen. In het lab van Marc Verstraete werkt een jonge onderzoeker, Guido Tytgat (Izegem, °1937). ‘Een zeer harde werker, die mij heeft wakker geschud’, zegt Collen. Tytgat is op zoek naar een enthousiaste student om hem te helpen bij zijn onderzoek naar de snelheid waarmee de lever het belangrijkste bloedstollingseiwit fibrinogeen omzet bij gezonde mensen en bij patiënten met levercirrose (een afstervende lever). Tussen Tytgat en Collen klikt het meteen. Guido Tytgat is zes jaar ouder dan Désiré Collen en bezig aan zijn tweede jaar assistentschap. Het onderzoek waar Tytgat aan werkt, interesseert Collen wel, maar het is vooral het enthousiasme van Tytgat, die altijd met vier of vijf projecten tegelijk bezig is, dat zijn passie doet ontwaken.

Tytgat wou de turn-over (klaring) van fibrinogeen meten, kijken hoe snel het uit het lichaam verdwijnt. Ze experimenteren daarvoor met honden. Ze laten de honden tetrachloorkoolstof en alcohol slikken en veroorzaken zo levercirrose bij die dieren. Het zal menig hondenliefhebber doen schrikken, maar geneeskunde zonder proefdieren is volgens Collen onmogelijk. Al kan het verminderd en verbeterd worden, geeft hij toe. In vergelijking met toen is het werken met proefdieren intussen veel strenger gereguleerd. Onderzoekers die met proefdieren werken, moeten een speciale opleiding volgen en een certificaat halen, en er is een strenge controle door de universitaire overheid. Door de toegenomen reglementen en voorschriften is dit soort onderzoek ook veel duurder geworden. ‘Maar er is voorlopig geen alternatief voor het onderzoek met proefdieren’, benadrukt Collen. ‘Je kunt nu driedimensionale culturen van cellen maken, zodat het al op een orgaan begint te lijken. Je kunt zaken in vitro doen. Maar bijvoorbeeld hartfalen, een hartspier die niet genoeg pompt, dat is een mechanische zaak. Je kunt dat niet in een proefbuis uitproberen.’ Wel wordt steeds vaker gebruikgemaakt van lagere diersoorten, zoals ratten en muizen, maar zoals hij vaststelt: ‘Er zijn veel dingen die bij muizen werken en niet bij de mens.’

Dat het klikte tussen Guido Tytgat en Désiré Collen mag niet verbazen, ze hadden wel een en ander gemeen: allebei harde werkers, allebei gepassioneerd door onderzoek, allebei eerder toevallig bij hun specialisatie uitgekomen.

Tytgat behaalde zijn artsendiploma in 1963, maxima cum laude, Collen met magna cum laude in 1968. Een West-Vlaming uit Izegem en een Limburger uit Sint-Truiden begonnen samen aan een knap curriculum.

Bij Tytgat wordt hard gewerkt. Niet alleen met honden, ook met patiënten. Op een gegeven ogenblik heerste er een kleine epidemie van serumhepatitis (hepatitis B overgedragen door bloed), een ontsteking van de lever waarbij in de fulminante vorm praktisch alle levercellen afsterven. De patiënt geraakt geïntoxiceerd en wordt geel. ‘We hebben er toen enkelen doorgehaald met *ex-sanguino*-transfusie, waarbij er een volledige vervanging van het bloed gebeurde. Iedere dag gaven we die patiënten vers bloed: vijf liter eruit, en aan de andere kant vijf liter vers bloed erin. Er zijn er een paar die het op die manier hebben overleefd’, herinnert Collen zich. ‘Of Tytgat onderzocht het Zollinger Ellisonsyndroom, waarbij te veel maagzuur wordt geproduceerd. Hij was altijd met allerlei experimenten tegelijk bezig, en ik was zijn rechterhand. Of zijn linkerhand’, lacht Collen.

Guido Tytgat was net als Désiré Collen eerder toevallig in de richting geneeskunde terechtgekomen. Hij was een verdienstelijk klarinetspeler, maar toen hij in 1957 moest kiezen tussen een loopbaan als musicus of een carrière als arts, wees zijn muziekdocent hem op de risico’s van het muzikantenleven. Tytgat besloot om voor de medische wetenschap te kiezen. De klarinet ging de kast in als hobby.

Na zijn studies geneeskunde in Leuven, en aan de University of Washington in Seattle, hoorde hij dat ze in Amsterdam een afdeling gastro-enterologie wilden opzetten, en stelde hij zich kandidaat. Zo trok Tytgat in 1971 met zijn echtgenote en drie kleine kinderen naar Amsterdam, om in een klein kamertje onder een collegezaal in het Wilhelmina Gasthuis een volledig nieuwe afdeling uit de grond te stampen. Onder zijn leiding groeide de Amsterdamse afdeling gastro-enterologie uit tot een van de beste van Europa. Op het einde van zijn carrière telde het lab meer dan honderd medewerkers.

Patiënten waren er meteen genoeg. Maagzweren waren in die tijd endemisch. Eerst werd nog aangenomen dat maagzweren veroorzaakt werden door stress, maar Guido Tytgat lag mee aan de grondslag van de ontdekking van de *Helicobacter pylori*-bacterie als veroorzaker van de kwaal. In

2005 kregen twee Australiërs, Barry J. Marshall (°1951) en J. Robin Warren (°1937) de Nobelprijs voor de Geneeskunde, omdat ze erin geslaagd waren de bacterie te kweken en zo effectief konden bewijzen dat maagzweren door deze bacterie veroorzaakt werden, en niet door stress.

Na het onderzoek naar fibrinogeen bij leverpatiënten concentreert Tytgat zich op de omzetting van plasminogeen, een niet-actief eiwit dat in zijn actieve vorm als plasmine bloedstolsels kan oplossen. 'Wij kenden niks van biochemie in die tijd,' geeft Collen toe, 'maar professor Verstraete had René De Vreker binnengehaald. Dat was een biochemicus die bij bierbrouwer Stella Artois werkte, waar hij bestudeerde hoe ze de schuimvorming en het troebel worden van het bier konden verbeteren.' De Vreker bezorgt hen een eiwitoplossing, die na activering bloedstolsels oplost. 'Hij had iets gezuiverd dat kon geactiveerd worden tot plasmine. En wij gingen ervan uit dat het in orde was, dat het zuiver plasminogeen was', vertelt Collen. Tytgat en Collen merkten het eiwit met radioactief jodium en spotten het eerst bij zichzelf in, daarna bij 24 proefpersonen en dan bij 24 patiënten met levercirrose, en telkens werd de turn-over bepaald, de snelheid waarmee het radioactieve eiwit verdween. Maar er klopte iets niet. 'We zagen dingen die helemaal niet overeenkwamen met onze hypothesen. Om een lang verhaal kort te maken, wij dachten toen dat plasminogeen een halveringstijd van zeven of acht dagen had, terwijl dat in feite 2,1 tot 2,2 dagen is. We zaten er dus totaal naast. Uiteindelijk konden we met al die resultaten niets aanvangen. We hadden niet met plasminogeen gewerkt, maar met een mengsel van eiwitten dat besmet was met plasminogeen.' Tytgat gaf het hele project op, en vertrok naar Seattle, Washington om daar zijn opleiding tot gastro-enteroloog verder te zetten.

In het verlengde van de eindverhandeling van Tytgat over stollingsstoornissen bij leverziekten, werkt Collen na het vertrek van Tytgat verder aan stoornissen in het bloedstollingssysteem. In het leven hangen de dingen soms af van

*Ontdekkingen zijn vaak toeval,  
maar je moet ze zien,  
natuurlijk*

toevalligheden. 'Welja, mocht Tytgat de dag van onze ontmoeting met cardiologie zijn bezig geweest, dan was ik waarschijnlijk cardioloog geworden', bedenkt Collen. 'Je moet op het juiste moment op de juiste plaats zitten.

Ook in onderzoek. Maar als er dan toevallig iets onverwachts gebeurt, dan moet je het ook zien, natuurlijk', een filosofie die hij nog vaak zal herhalen als het over zijn ontdekkingen gaat: toeval, maar je moet het zien!

Het bloed geven in het lab van professor Verstraete was niet de eerste en de laatste prik voor Collen. In zijn carrière prikte Collen een paar honderd keer bij zichzelf bloed, of spoot hij zich als proefkonijn allerlei substanties in. De ader van zijn rechterarm was op den duur zowat stuk gestoken, en dat leverde zulke littekens op dat zijn toelating om een paar jaar later, in september 1971, in New York te werken, even aan een zijden draadje hing. Bij het medisch onderzoek bekeek een verpleegkundige zijn arm, wierp hem een wantrouwige blik toe en noteerde 'tracks' in zijn dossier. 'De gemoedelijke atmosfeer sloeg meteen om. Ik werd ervan verdacht een junkie te zijn! Het heeft mijn Amerikaanse baas Alan Johnson, een vriend van professor Verstraete, behoorlijk wat uitleg gekost om dat woord uit mijn dossier te krijgen. Het heeft uiteindelijk een week geduurd eer ik toegelaten werd en mocht beginnen.'

## Scheikunde in een woelige stad

Tijdens zijn samenwerking met Tytgat beseft Collen dat biomedisch onderzoek hem fascineert, maar dat zijn biochemische kennis tekortschiet. Een bijkomende opleiding zou niet slecht zijn. Ook professor Verstraete vindt dit een goed idee. Collen stapt richting faculteit Wetenschappen en schrijft zich in voor scheikunde.

Professor Verhulst – de man van de fiches – bekeek zijn resultaten voor scheikunde en zei: 'Ah, dat is goed, je schijnt daar wat talent voor te hebben, maar je moet voor alle vakken examens afleggen!' Dat betekende examens geneeskunde in juli, en scheikunde in september!

Intussen had Collen zijn toekomstige vrouw ontmoet. Louisa Reniers (°1945) was een vriendin van zijn zus en een stadsgenote. Na twee jaar verkering trouwen ze in 1966. Voor het jonge paar worden de eerste zomervakanties vooral periodes waarin Désiré studeert en Louisa werkt. Louisa's vader had een margarinebedrijfje in Sint-Truiden met een tiental werknemers, waar Louisa de boekhouding deed. Het koppel leeft van Louisa's wedde en van sponsoring door vader Collen.

Vader Collen was tevreden en fier over de resultaten van zijn zoon en wilde hem nog wel een tijdje onderhouden. Voor de kandidaturen van scheikunde

kreeg Collen een aantal vrijstellingen. Zo legde hij in september 1967 alle overblijvende examens af voor de twee kandidaatsjaren scheikunde. In februari en juli 1968 deed hij zijn eindexamens voor geneeskunde en behaalde hij grote onderscheiding. In september 1968 volgden zijn examens voor de eerste licentie chemie, ook met grote onderscheiding. Een tour de force, want hij had in die periode geen enkele les voor geneeskunde kunnen volgen. 'Ik zat de hele dag in de didactische labs voor scheikunde in Heverlee.' En dus legde hij op het einde van het zevende jaar geneeskunde sommige examens af bij professoren die hij nog nooit had gezien.

Na de oorlog neemt het aantal studenten aan de Katholieke Universiteit Leuven en het aantal Nederlandstaligen in het bijzonder, gestaag toe. De overheid had het hoger onderwijs gedemocratiseerd en 'universiteit doen' werd voor de jongens uit de middenklasse, en ook steeds meer voor de meisjes, de bekroning van een gedegen opvoeding. Door dat groeiend aantal studenten zocht de Leuvense universiteit naar uitbreiding. Ze had al een Franstalige medische campus geïnstalleerd in Sint-Lambrechts-Woluwe, vlak bij Brussel, en bouwgrond gezocht in de buurt van Waver in Waals-Brabant. Zo ontstond in Vlaanderen de vrees dat Leuven verder zou verfransen, en zou opgaan in *'le très grand Bruxelles de l'avenir'*. Toen de Franstalige Academische Raad op 14 januari 1968 het groot expansieplan bekendmaakte, waarin het behoud van de vestigingen in Sint-Lambrechts-Woluwe en Waver en van de volledig tweetalige universiteit in Leuven werd geëist, stuitte dat op heftig Vlaams verzet en braken er rellen uit. De Belgische bisschoppen kozen al in 1966 met een mandement, een bevelschrift, de kant van de Franstaligen, doodsbang als ze waren dat hun eeuwenoude, in 1425 gestichte, alma mater zou 'splitsen'. Die gedachte was voor sommige kerkelijke hoogwaardigheidsbekleders zelfs *'un péché contre l'Esprit Saint'*, een doodzonde tegen de Heilige Geest. Tegen de toenmalige almacht van de Belgische clerus in, eiste een eensgezinde intellectuele elite in Vlaanderen toch die taalkundige splitsing. Met slogans als 'Leuven Vlaams' en zelfs 'Walen buiten', wat later als behoorlijk racistisch werd ervaren.

Leuven leek in 1968 wekenlang een belegerde stad. Straten waren opgebroken. Betogers gebruikten de kasseien om barricades op te werpen en ramen in te gooien. De rijkswacht rukte geregeld uit met de knuppel en het waterkanon, en studentenleiders werden gearresteerd. De lessen en examens werden opgeschort, en op 7 februari 1968 viel de regering-Vanden Boeynants I over de kwestie. De splitsing van de Leuvense universiteit in een Franstalige en

Nederlandstalige afdeling was onvermijdelijk en werd opgenomen in de regeringsverklaring van de nieuwe regering, onder leiding van politicus en Leuvense economieprofessor Gaston Eyskens. De Franstaligen kregen hun eigen Leuvense universiteit. Er werd besloten een nieuwe stad, Louvain-la-Neuve, te bouwen in Waals Brabant, in de buurt van Waver, waar die Franstalige universiteit zich dan zou vestigen als Université catholique de Louvain of UCL.

De strijd om het behoud van het eentalig Vlaams karakter van de stad Leuven was, zo bevestigen historici, een 'breuklijn in de Belgische geschiedenis'. De splitsing van de universiteit zette een historisch proces in gang, dat later niet alleen het einde inluidde van het unitaire België. Ook van de kerk als machtsbastion in Vlaanderen bleef al snel niet veel over. De secularisering tastte niet alleen de katholieke universiteit aan, ook de katholieke scholen en het gemeenschapsleven. Meer dan Parijs, waar het er in 1968 ook 'revolutionair' aan toe ging, schreef Leuven in 1968 zo wel degelijk geschiedenis. En hoewel weinigen dat in 1968 durfden voorspellen, voor de universiteit zelf werd de splitsing in de KU Leuven en de Université catholique de Louvain(-la-Neuve) een zegen. Hoewel je natuurlijk niet weet wat de oude instelling ervan zou hebben terechtgebracht. De keuze van de nieuwe seculiere leiding van de KU Leuven voor het model van een maatschappelijk verweven en ondernemende universiteit zorgt alleszins voor een geleidelijke opmars van de 'innoverende universiteit' naar de eerste plaats in Europa.

Van al die heisa heeft Désiré Collen nauwelijks iets gemerkt, zegt hij. Die geschiedenis ging aan hem voorbij. Al geeft hij toe dat hij één keer meestapte in een betoging, en toen een paar flinke meppen kreeg van een matrak. 'Dat heeft vier weken pijn gedaan!' Zijn enthousiasme voor betogingen en barricades was

*Die meppen hebben vier weken pijn gedaan*

meteen bekoeld. Hij studeert dat jaar af als doctor in de geneeskunde, met grote onderscheiding. Het jaar nadien werkt hij verder als onderzoeksassistent in het lab van professor Verstraete. Daar bereidt hij tegelijkertijd zijn laatste licentiejahr en zijn eindverhandeling voor chemie voor, onder supervisie van de gereputeerde professor Leo De Maeyer (1927-2014), die het laboratorium voor fysische chemie leidde. Professor De Maeyer was gekend voor het ontwikkelen van instrumenten die de initiële snelheid van specifieke chemische reacties in de eerste microseconden bepalen. In 1967 zou de Duitse natuurkundige en chemicus Manfred Eigen (°1927) de Nobelprijs voor Scheikunde krijgen,

onder meer dankzij de instrumenten van professor De Maeyer. ‘Een verstandige kerel,’ vindt Collen, ‘die zelf ook een Nobelprijs had moeten krijgen. De Maeyer was iemand voor wie ik veel respect had.’

Professor De Maeyer had weinig interesse in bloedstolling, maar liet Collen toch zijn onderzoeksproject starten naar de polymerisatie van fibrine, de manier waarop de fibrineslierten worden gevormd. De zuivering van fibrinogeen en het chemische luik van het onderzoek kon hij uitvoeren in het lab van Marc Verstraete, terwijl hij de hydrostatische druktoestellen in het laboratorium van professor Putzeys mocht gebruiken. Op het einde van het jaar hadden ze fraaie resultaten. Ze waren zelfs zo interessant dat het tijdschrift *Nature* ze publiceerde. ‘Ik was zo fier als een gieter, want bij mijn weten is het zeer uitzonderlijk dat onderzoek voor een licentiaatsthesis tot een publicatie in *Nature* leidt’, herinnert hij zich. ‘Er is toen meer dan één fles champagne ontkurkt. Nu goed, het was maar een klein artikeltje, twee A4’tjes, geloof ik, en het ging natuurlijk over iets waarin maar een kleine niche wetenschappers geïnteresseerd was. Ik heb daar hooguit vijftig citaten op gekregen en dat was dan nog van Russen’, zo doet hij het jeugdige succes af. Maar in ieder geval voelde hij zich als onderzoeksassistent van het Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (NFWO) bevestigd in zijn statuut van onderzoeker.<sup>15</sup>

## Collen loopt hepatitis B op

Het doel van een onderzoeksassistentschap van het NFWO in een klinische discipline is onderzoek combineren met een formele training voor een medische specialiteit. In het geval van Collen is dat interne geneeskunde. Een onderzoekerscarrière zonder klinische verantwoordelijkheid, zoals hij die voor ogen had, was in die tijd hoogst ongebruikelijk voor een geneesheer in opleiding. Het normale vijf jaar durende specialisatieprogramma liet toe om één jaar voltijds met onderzoek bezig te zijn, de overige vier jaren werd men geacht klinische ervaring op te doen. Maar Collen had zijn onderzoeksluik al opgevuld na het eerste jaar. En dus start hij in juli 1969 met zijn klinische rotatie op interne geneeskunde in het Sint-Rafaëlziekenhuis in Leuven. Maar aan veel ziekbedden heeft hij dat jaar niet gestaan, want drie maanden later wordt hij geveld door hepatitis.

Professor Marc Verstraete zocht in die periode naar een behandeling voor hemofilie A, de genetische stollingsziekte die onder meer de Britse koningin Victoria (1837-1901) via haar kinderen had doorgegeven aan de Russische tsarenszoon. Patiënten met deze stollingsziekten missen het normale gen voor een bepaald eiwit, Factor VIII, op hun X-chromosoom. In onze chromosomen zit ons erfelijk materiaal, ons DNA. Mannen hebben één X-chromosoom en een Y-chromosoom, terwijl vrouwen twee X-chromosomen hebben. Daardoor lopen jongens met een fout in het Factor VIII-gen op hun enige X-chromosoom het risico op in- en uitwendige bloedingen, die dikwijls fataal zijn. ‘Die ziekte, dat was een trieste zaak, vooral voor jongens die bij het ravotten gewrichtsbloedingen in hun knieën kregen. Knieprotheses bestonden toen nog niet’, herinnert Collen zich. Professor Verstraete onderzocht of orgaantransplantatie een oplossing kon bieden, en of je daarvoor de milt kon gebruiken als bron van Factor VIII, want in de milt zitten veel bloedvaten. ‘Het idee was om de milt van de hemofiliepatiënt weg te nemen en te vervangen door een nieuwe milt die Factor VIII maakte, zodanig dat de patiënt tenminste een kleine hoeveelheid Factor VIII aanmaakte. Hemofilie is alleen maar erg als een patiënt minder dan een of twee procent Factor VIII heeft. Met vijf procent valt goed te leven, zolang er geen incidenten met veel bloedverlies zijn, door een zwaar auto-ongeval of een zware operatie bijvoorbeeld.’

Collen was assistent op inwendige ziekten en er lag een zware hemofiliepatiënt ter observatie in het ziekenhuis. De patiënt had praktisch geen Factor VIII, minder dan één procent. Professor Verstraete besloot bloed af te nemen bij de hemofiliepatiënt, en dat bij wijze van experiment door de milt van een pas overleden patiënt te jagen. ‘In de autopsiezaal begonnen we aan het verwijderen van de milt bij de overledene. Normaal is zo’n milt een vuist groot, maar dit was een enorme joekel’, herinnert Collen zich. Of dat dan geen argwaan wekte? ‘Welja, maar we stonden daar klaar met vier man en met dat bloed van onze hemofiliepatiënt, we moesten er dus aan beginnen.’ Maar door de splenomegalie of miltzwellings waren de bloedvaten van die donormilt zo ongeveer dichtgeknepen. Het bleek bijna onmogelijk om daar bloed door te krijgen. ‘Wij maar pompen en zuigen, het was een ware krachttoer. Tot we uiteindelijk alle vier helemaal onder het bloed zaten.’ Later bleek dat het bloed van de hemofiliepatiënt besmet was met hepatitis B! Dat was achteraf bekeken niet zo uitzonderlijk. In die tijd en nog lang daarna waren vele hemofiliepatiënten drager van het hepatitis B-virus, omdat ze de ene bloedtransfusie na de andere nodig

hadden, telkens afkomstig van andere donoren, en dus nu en dan van iemand die het hepatitis B-virus (HBV) droeg.

Een week later worden Collen en zijn collega's ziek. 'Moe en ellendig voelde ik me. Ik dacht eerst heel even dat ik griep had, maar niet lang. De hoeveelheid transaminase in mijn bloed was ineens naar omhoog gegaan, het gehalte aan leverenzymen lag boven de drieduizend eenheden per milliliter. Doodziek was ik!' Het gaf Collen meteen ook meer inzicht in de klachten van patiënten. 'Ik had ook weleens patiënten gezien met levercirrose, die klaagden: "Dokter, ik kan dit niet. Dokter, ik kan dat niet." Ik dacht vaak dat het goeddeels tussen hun oren zat, maar dat is dus niet waar, dat heb ik toen zelf ondervonden', geeft hij ootmoedig toe.

De ziekte duurt zes maanden! De eerste veertien dagen ligt hij thuis in bed. 'Ik kon zelfs geen boek vasthouden, ik lag gewoon naar het plafond te staren.' Net zoals zijn twee Italiaanse collega's, Giovanni De Gaetano en Benedetta Donati en de laborante Annie Vandenbussche, die hadden geassisteerd.

De hemofiliepatiënt in kwestie had dus serumhepatitis in zijn bloed, en geen klein beetje. In het Rega Instituut, waar de patiënt gevolgd werd, wisten ze dat ook maar achteraf, na onderzoek. Daar werd nadien het bloed van die bepaalde patiënt nog jaren later gebruikt als referentie voor het ontwikkelen van hepatitis B-analyses.

Na twee maanden thuis voelde Collen zich in staat om opnieuw te gaan werken. Een paar uur per dag in het lab kon hij wel aan. Maar contact met patiënten was gezien zijn ziekte uitgesloten, en daar was hij niet rouwig om, het lab was meer zijn biotoop. Tegen maart 1970 was hij helemaal hersteld van zijn hepatitis B-infectie, en kon hij niet meer ontsnappen aan de klinische opleiding. Dat betekende driemaandelijkse rotaties in het ziekenhuis, op de afdelingen cardiologie van prof. J.V.J. Joossens, endocrinologie van prof. P. De Moor, hepatologie van prof. J. De Groote, bloedings- en vaatziekten van prof. M. Verstraete, infectieziekten van prof. L. Eyckmans en de raadpleging inwendige geneeskunde bij prof. A. Amery. Ook al is hij achteraf geen internist geworden, het bleek toch een nuttige ervaring in verschillende disciplines te zijn. Tegelijkertijd werkte hij aan zijn doctoraal proefschrift chemie en zijn aggregaatsthesis geneeskunde. Ondanks de zware workload werd alles in achttien maanden keurig afgewerkt, waren zijn klinische dossiers in orde en waren

er geen klachten, noch van zijn supervisors, noch van de patiënten. Maar voor het bijwonen van seminars, gevallenbespreking of klinische literatuur bleef er geen tijd over. Het werd stilaan duidelijk dat hij op die manier wel nooit een bekwame klinische internist zou worden.

## New York stelt teleur

Na zoveel Leuvens werk, wenkt de wereld. Professor Marc Verstraete zorgt ervoor dat Collen na het behalen van zijn doctoraat in de geneeskunde en licentiaat in de scheikunde voor een jaar naar de Verenigde Staten kan, als aspirant van het Belgisch NFWO. Hij kan terecht in het lab van professor Alan Johnson aan de New York University.

Verstraete en Johnson kenden elkaar van het onderzoek naar streptokinase, een eiwit dat menselijk plasminogeen activeert en dat gebruikt werd als trombololysebehandeling bij hartinfarcten en longembolie. 'In New York had W.S. Tillett, de baas van Alan Johnson, streptokinase ontdekt, en dat was al snel opgepikt door Verstraete. Johnson werkte al met streptokinase bij konijnen, dat was mooi werk. En Sol Sherry, een collega van Johnson, behandelde de eerste patiënten met streptokinase. Marc Verstraete begon dan met die studies in Europa. Hij heeft de eerste studie gedaan die aantoonde dat er significant minder mensen met een hartinfarct overleden, nadat ze behandeld waren met streptokinase, dan in de controlegroep. Verstraete vond dat ik bij Johnson nog een en ander kon leren!'

Johnson bleek een aimabel man, maar zijn laboratorium was een puinhoop. 'Hij was toen ook al een eind in de zestig, en het lab was eigenlijk over zijn hoogtepunt heen. De turn-over van personeel en onderzoekers op zijn laboratorium was erg hoog. En er was weinig continuïteit in de onderzoeksprojecten. De resultaten van vroegere onderzoeken moest ik in laboratoriumnota's ergens *Een aimabel man, maar zijn lab was een puinhoop* in de kelder gaan zoeken', zo herinnert Collen zich. Op dat ogenblik concentreerde Johnson zich op het verwijderen van het hepatitis virus uit bloeddervaten. Dat was namelijk een groot probleem in de VS. Doordat bloeddonaties in de VS werden vergoed, zaten er tussen de donoren vaak drugsverslaafden

die geld nodig hadden. Bij bloedtransfusies in ziekenhuizen bestond dan ook het risico dat je hepatitis meekreeg, want dat kon toen nog niet op grote schaal worden opgespoord. In het lab van Johnson werkten zo'n vijftien mensen, de meesten gespecialiseerd in de hepatitis problematiek, maar dat onderzoek interesseerde Collen niet zo. Hij en twee andere wetenschappers legden zich toe op fibrinolyse, het opruimen van bloedstolsels.

Toen hij met zijn echtgenote en twee kleine kinderen in New York arriveerde, was er voor hen een verblijf geregeld in een hotelappartement in Brooklyn. Dat betekende dat hij met de *subway* naar het lab moest maar gezien de buurt 's avonds best kon binnenblijven. Er werd op straat regelmatig gevochten. Twee weken later had hij een appartementje met één slaapkamer gevonden op 24th Street en 2nd Avenue, aan de oostkant van Manhattan, ten noorden van Little Italy. Het lab van Johnson was op 28th Street en 1st Avenue. Het was dus vier blokken wandelen tot aan zijn werk. De huur was 259 dollar, net één dollar minder dan het bedrag dat het NFWO maandelijks stortte. Dat veroorzaakte wel even paniek. Gelukkig vertelde Johnson een paar dagen later dat Collen 12.000 dollar kon krijgen als '*research assistant*', via fondsen van de *National Institutes of Health*. Toen Johnson twee dagen later ontdekte dat Collen ook een master in scheikunde had, promoveerde hij hem tot *associate research scientist* met een salaris van 16.000 dollar per jaar! Het leek wel of Collen het groot lot had gewonnen, want zes weken later kwam er bericht uit België dat IBM er nog een onderzoeksbeurs van 6000 dollar bovenop deed.

Het laboratorium van Alan Johnson viel dan wel tegen, Louisa Collen vond het een fantastisch jaar in New York. 'Het is natuurlijk een fascinerend land', geeft Collen toe. 'In het Thanksgivingweekend zijn we voor twee dagen naar

### *Louisa Collen vond het een fantastisch jaar*

Florida gevlogen, weliswaar low budget met Eastern Airlines. We hebben ook de Niagara-watervallen bezocht en het Space Museum in Washington. En op het einde van ons

Amerikaanse jaar reden we met het hele gezin door de vele nationale parken in de Far West.' Désiré Collen moest wel ijlings naar België terugkeren, toen vader Collen in 1972 totaal onverwacht overleed op zestigjarige leeftijd. Doods-oorzaak: een hartinfarct!

Europese wetenschappers gingen in die tijd steeds vaker naar de VS voor een extra jaar onderzoek. Om carrière te maken in Leuven moest je bij voorkeur

toch in het buitenland zijn geweest, en meestal was dat in de Verenigde Staten of in Engeland. Soms ook in Duitsland, maar de Duitsers waren volgens Collen in geneeskunde toen al een beetje de leiding kwijt. Bij zijn voorgangers, de oudere profs, waren er veel die hun specialisatie in Frankrijk hadden gedaan.

Voor Collen is het nadien niet bij die ene keer New York gebleven. Alles samengeteld heeft hij een jaar of vier in de Verenigde Staten doorgebracht. Bepaalde periodes was hij er bijna maandelijks. 'Ik ben misschien wel honderddertig of honderdveertig keer heen en weer naar de VS gevlogen.' Maar een Amerikaan zou hij zich niet noemen. 'Wat ik het beste ken in de VS, zijn de luchthavens!'

Dat eerste jaar in de VS was dus geen wetenschappelijk succes. Het leverde één publicatie op over de omzetting van een verkorte vorm van plasminogeen. Het artikel verscheen twee jaar later in een minder belangrijk tijdschrift.<sup>16</sup> Maar hij mocht zijn onderzoeksresultaten uit New York wel gebruiken voor zijn doctoraatsthesis aan de faculteit Wetenschappen in Leuven.

## Met een Viking in Zweden

'Het jaar nadien, in Zweden, daar heb ik eigenlijk mijn stiel geleerd! Dat was een fantastisch jaar', zegt Collen, die nog altijd met veel plezier terugdenkt aan Birger Blombäck, zijn mentor in Stockholm. Het Karolinska Instituut was en is nog steeds een gerenommeerd onderzoeksinstituut. In die periode waren aan het Instituut trouwens nog vier Nobelprijswinnaars actief. Het werk bij Blombäck was goed georganiseerd. Zijn laboranten begonnen 's ochtends om zes uur en deden de aminozuuranalyses en andere technische opdrachten voor de onderzoekers die later begonnen. 'Wij kwamen binnen rond een uur of tien, werkten tot acht uur 's avonds, en gingen dan een paar biertjes drinken. Zo tegen elf uur keerden we terug naar huis', lacht Collen. Thuis was in Solna, een voorstadsje van Stockholm, waar weinig gebeurde. Louisa zat daar met inmiddels drie kinderen, sprak geen Zweeds, en had behalve het huishouden weinig interessants om handen. Zo graag als ze in New York had gewoond, zo vervelend vond ze Zweden.

*In Zweden heb ik mijn stiel geleerd*

Collen was al een jaar eerder van plan geweest om naar Zweden te gaan, nadat professor Verstraete hem bij Blombäck had geïntroduceerd. 'Blombäck wilde mij wel hebben, maar ik moest zelf voor de financiering zorgen.' De NAVO gaf in die tijd vijftien beurzen per jaar aan Belgen die een interessant programma indienden. Door stom toeval zat hij al in New York, toen bleek dat hij een NAVO-beurs kreeg, maar ze waren zo goed die voor het jaar nadien te bewaren. En zo kwam Collen bij Birger Blombäck in het Karolinska Instituut terecht.

Birger Blombäck (Zweden, 1926-2008) was een voorloper in het onderzoek naar bloedstolling. Hij was een van de eersten om de structuur van fibrinogeen te ontrafelen, net als de omzetting van fibrinogeen in fibrine. Oorspronkelijk wou hij literatuur studeren, maar uiteindelijk schreef hij zich in voor geneeskunde aan het Karolinska Instituut in 1949. Daar leerde hij zijn echtgenote Margareta Wetter kennen. Ze huwden in 1951 en werkten samen in het onderzoeksinstituut van professor Jorpes, die heparine had ontdekt. Om trombine, dat van fibrinogeen fibrine maakte, te neutraliseren, had heparine een co-factor nodig in plasma. Om dat proces te bestuderen, had Blombäck zuiver fibrinogeen nodig. Daarover ging zijn doctoraats-thesis *Studies on Fibrinogen: Purification and Conversion into Fibrin*. Blombäck en zijn groep domineerden de volgende twintig jaar, tot de jaren zeventig, het hele fibrinogeen-fibrine-onderzoek. Eind jaren zestig werd het echtpaar Blombäck uitgenodigd door het New York Blood Center, waar Blombäck later *consultant senior investigator* werd. Tijdens hun bezoek aan New York kreeg hij telefoon uit Detroit van dr. Eberhard Mammen. Die vroeg raad over een geval van dysfibrinogenemie met hevige bloedingen. Dysfibrinogenemie betekent dat het fibrinogeen in het bloed van de patiënt niet goed werkt, en de patiënt tromboseneigingen of in dit geval bloedingsneigingen heeft. Blombäck slaagde er toen in dat fibrinogeen voor een groot deel te ontrafelen en ontdekte dat er een genetische mutatie zat op een aminozuur, een van de bouwstenen van fibrinogeen. Die ontdekking betekende een doorbraak in het onderzoek naar genetisch bepaalde ziekten.

Blombäck was een echte Viking, zo omschrijft Collen de Zweed. En behoorlijk ongedisciplineerd. In die periode bracht Blombäck al een derde van zijn tijd door in het New York Blood Center. Zijn dossiers en zijn boekhouding in Zweden waren een rommeltje. Hij had een hekel aan papieren. Collen herinnert zich een van de oneliners die Blombäck geregeld debiteerde: 'De administratie

is er om ons te dienen en niet andersom!’ Op een gegeven ogenblik kreeg Blombäck een ultimatum van het Karolinska Instituut: hij moest stante pede zijn onbetaalde facturen en zijn administratie op orde brengen, of hij zou worden ontslagen. ‘Hij is dan twee weken in de kelders van zijn lab gedoken met een paar boekhouders, heeft daar alles opgeruimd en heeft zo absolutie gekregen. Op dat ogenblik was hij trouwens aan het scheiden’, herinnert Collen zich. Ook het privéleven van Blombäck moet excentriek zijn geweest, want enkele jaren later, in 1978, trouwde hij met zijn Chinese vrouw, de choreografe en danseres Ching Chiang. Zij was geboren in Beijing in 1946, maar verhuisde in 1970 naar New York, waar ze haar eigen dansgezelschap had, en onder meer optrad in de Metropolitan Opera. In 2013 publiceerde ze haar memoires.

Het jaar in Zweden leidde tot twee mooie publicaties in *The Journal of Biological Chemistry*.<sup>17 18</sup> Publicaties in tijdschriften en geciteerd worden zijn van levensbelang in de carrière van een wetenschapper. Tenminste als hij iets wil betekenen. ‘Je moet een goed verhaal hebben, het moet kloppen en het moet een bijdrage zijn, er moeten nieuwe gegevens in staan’, zegt Désiré Collen. ‘Een uitzondering is *The history of Discovery, The Tissue-Type Plasminogen Activator Story* van Désiré Collen en Roger Lijnen uit 2009. Dat is een verhaal uit het verleden. Dat is voor wie een overzicht wil hebben. Maar als dat goed geschreven is, wordt dat ook geciteerd.’<sup>19</sup>

In 1979, na de ontdekking van  $\alpha$ 2-antiplasminine (zie verder), maakt hij ook een overzicht voor de *Kowalski Memorial Lecture* in Londen, waarin volgens de toen heersende inzichten werd uitgelegd hoe fibrinolyse werkt. Die publicatie werd meer dan duizend keer geciteerd.<sup>20</sup>

Er wordt in wetenschappelijke kringen al eens geklaagd over de publicatiedruk. Wie niet publiceert, krijgt geen onderzoeksgelden meer. Is dat eerlijk? ‘Tja, de output moet toch op een of andere manier kwantificeerbaar zijn’, vindt hij. ‘In *life sciences* gaat dat nog redelijk, maar het is natuurlijk veel moeilijker in de menswetenschappen. Iemand die oude teksten in het Aramees bestudeert, kan waarschijnlijk niet veel publiceren en zal niet veel geciteerd worden; dat is een klein clubje geïnteresseerden. Terwijl *life sciences*, met al die universiteiten, met klinisch en basisonderzoek – wel, daar zijn toch een paar miljoen mensen mee bezig.’

# Liever lab dan ziekenzaal

De terugkeer naar Leuven is een hele opluchting voor Louisa Collen. Désiré Collen zelf kijkt aan tegen een verplicht jaar ziekenhuisdienst als laatstejaars-assistent. Zijn jaar in de VS en dat in Zweden worden geteld als telkens één jaar specialisatie, weliswaar zonder patiënten. De drie jaar klinische praktijk in 1968-1971 stelde op dat vlak ook al niet veel voor, omdat hij een aantal maanden uitgeteld was door hepatitis B. Alles samen had hij hooguit anderhalf jaar klinische ervaring als 'arts', terwijl voor een *senior resident* vier jaar klinische ervaring werd geëist. Maar Collen voelt zich absoluut niet geschikt om nog een jaar inwendige ziekten te doen. 'Ik kende daar te weinig van, ik kon onmogelijk de wacht doen of tijdens de weekends de hoogste in bevel zijn met mijn gebrek aan ervaring.' Ja, de dossiers behandelen, dat kon wel, maar als er mensen in levensbedreigende situaties waren, zou hij tekortschieten, vond hij. Maar Collen zou Collen niet zijn als hij daar geen mouw aan wist te passen. Hij schakelde van de specialisatie inwendige ziekten over naar de specialisatie klinische chemie. Dat kon toen nog door zijn dubbele diploma's medicijnen en chemie, ook al had hij geen formele opleiding als microbioloog of klinisch chemicus gevolgd. En zo kon hij aan de slag als klinisch bioloog in het Laboratorium voor Bloedings- en Vaatziekten van de ziekenhuizen van de Universiteit Leuven, andermaal bij professor Marc Verstraete, een functie waarin hij zich helemaal thuis voelde.

Gelukkig voor hemzelf en misschien ook voor eventuele patiënten heeft Collen buiten de universiteit nooit enige praktische vorm van geneeskunde uitgeoefend. Of hij dat eigenlijk wel graag had gedaan, met patiënten omgaan? 'Ik denk het niet. Zeker omdat in die tijd geneeskunde nog half kunst- en vlieg-

## *Geneeskunde was nog vaak kunst- en vliegwerk*

werk was. Nu zijn in de geneeskunde belangrijke stappen vooruitgezet, maar toen? Als er in mijn jaar als assistent iemand binnenkwam met een hartinfarct, dan had die dertig

procent kans dat hij het ziekenhuis niet levend verliet! Zo iemand werd in een bed gelegd en kreeg te horen: "Blijf maar rustig liggen!" Nu gaan ze meteen aan de slag met stents en pacemakers en is de mortaliteit gedaald tot minder dan tien procent. Maar dat bestond toen allemaal niet. Professor Verstraete haalde er soms iemand door met streptokinase. Maar hartinfarcten waren in die tijd vaak fataal.'

Hartinfarcten of hersentromboses ontstaan doordat een stolsel een vernauwd bloedvat afsluit, en het achterliggende weefsel te weinig zuurstof krijgt. Als dat geleidelijk gaat in de kransslagaders die rond het hart liggen, spreekt men van Angina Pectoris (AP). Een tijdelijke afsluiting van een bloedvat in de hersenen kan een voorbijgaande ischemische aanval (TIA) veroorzaken. Als zo'n prop een slagader volledig verstopt, dan krijgt het achterliggende weefsel helemaal geen bloed meer en kan het afsterven. In het geval van een prop in de hartslagader spreekt men van een hartaanval of een Acuut Myocardinfarct (AMI). Bij een prop in de bloedvaten van de hersenen, waardoor er te weinig of geen bloed meer in een deel van de hersenen raakt, hebben we het over een beroerte of een Cerebrovasculair Accident (CVA).

Bij een klonter in het aderlijke (veneuze) gedeelte van de bloedsomloop (veneuze trombose) kan de afvoer van bloed uit een lichaamsdeel worden belemmerd, waardoor dat lichaamsdeel opzwellt en zijn functie verstoord raakt. In dat geval bevindt het bloedstolsel zich vaak in de diepere bekken- of beenaders (diepe veneuze trombose). Een deel van het stolsel kan losschieten (emboliseren) en met de bloedstroom langs het rechterhart in de longen terechtkomen. De afsluiting die daarvan het gevolg is, noemt men longembolie.

Trombose kan ook ontstaan in de hartholte (cardiale trombose). De directe aanleiding daarvan is meestal een hartinfarct, hartritmestoornissen of hartklepgebreken. Ook bij deze vorm van trombose kunnen delen van het stolsel losschieten en langs de aorta in allerlei organen (hersenen, nieren, darmen, benen) terechtkomen en daar onmiddellijk grote problemen veroorzaken.

Bij de vorming van een bloedstolsel in een slagader, dus bij arteriële trombose, zijn er twee processen van belang. Het stolsel ontstaat vrijwel altijd doordat bloedplaatjes (trombocyten) aan de door aderverkalking beschadigde vaatwand blijven kleven en gaan klonteren. Vervolgens worden stollingseiwitten in het bloedplasma geactiveerd en ontstaat er een reeks biochemische reacties. Die leiden er uiteindelijk toe dat het bloed zijn vloeibaarheid verliest en er een weke prop ontstaat: het stolsel. Bij veneuze trombose daarentegen hoeft aderverkalking helemaal geen rol te spelen en ook de rol van de bloedplaatjes is dan veel minder belangrijk.<sup>21</sup>

Tegenwoordig wijst men de bevolking op allerlei risicofactoren die vernauwing van de bloedvaten kunnen veroorzaken en worden bloeddruk, cholesterol en stressniveaus bij veel mensen preventief in de gaten gehouden. We worden aangemaand om te bewegen, ons gewicht onder controle te houden, matig met alcohol om te gaan en niet te roken. Maar in de jaren zestig en zeventig behoorden roken en drinken tot algemeen aanvaard gedrag. Géén alcohol drinken of rokers de toegang weigeren, werd toen nog als hoogst asociaal beschouwd.

Collen kreeg de tijd om zijn doctoraatsthesis chemie te schrijven over 'De microheterogeniteit van menselijk plasminogeen', én zijn aggregaatsthesis geneeskunde over de omzetting of turn-over van plasminogeen en protrombine bij de mens: *Plasminogen and prothrombin metabolism in man*. Hij verdedigde zijn thesis chemie in januari 1974, en hoewel die niet veel nieuwe elementen bevatte, liet ze hem toe om een aantal biochemische technieken en procedures in het Laboratorium voor Bloedstolling te introduceren. Die zouden later cruciaal blijken, zoals onder andere polyacrylamide gel-elektroforese, waardoor het moleculair gewicht van eiwitten kon worden bepaald. Zes maanden later, in juli 1974, verdedigde hij zijn thesis geneeskunde, die de basis legde voor de latere ontdekking van  $\alpha$ 2-antiplasmin.

## Verdediging van het vaderland

Tot 1992 moesten jonge mannen in België een deel van hun jeugd besteden aan de verdediging van het vaderland. Ook Collen moet na zijn studies nog legerdienst doen. Vijftien maanden, van september 1974 tot november 1975. Van die legerdienst heeft hij geen hoge dunk. 'Ik heb daar één keer zes kogels afgeschoten tijdens een opleiding in Gent, waar ik zes weken gelegerd was. En ja, ook een paar keer rond de Watersportbaan gelopen.' Gelukkig kan hij als geneesheer terecht op de bloedtransfusiedienst in het militair hospitaal aan de Kroonlaan in Elsene. Niet eens een voltijdse baan: hij moet er drie of vier keer per week een halve dag werken.

Soldaten die bloed gaven, kregen een extra dag vrij. Beroepsmilitairen die al eens een dag thuis nodig hadden om hun garage op te knappen of in de tuin te werken, bleken gewillige bloeddonoren. Soms was hun lever echter niet in orde en was hun bloed niet geschikt voor de bloedbank. Eigenlijk mochten ze

in dat geval zelfs geen bloed geven. Maar Collen kneep een oogje dicht, het was wat hem betrof een win-winsituatie. De soldaat in kwestie kreeg zijn vrije dag en Collen had bloed voor zijn eigen onderzoek. ‘Voor mij was dat bloed goed genoeg, ik had alleen het plasma nodig om eiwitten van het bloedstollingssysteem te zuiveren.’ In de registers van de militaire bloedbank verantwoordde hij de afwezigheid van een bruikbaar bloedstaal als *‘quantité insuffisante’* of *‘hémolyse’*, een ziektebeeld waarbij de rode bloedcellen uit elkaar vallen en waardoor het staal onbruikbaar is. Hoewel hij door zijn vroegere activiteiten in Leuven de meest ervaren bloedprikker was die ze daar in lange tijd hadden gekend, was zijn trackrecord in de registers van de militaire bloedbank ondermaats: zijn bloedafnames hadden zo te zien weinig opgebracht voor het leger. Voor en na zijn diensturen in het militair hospitaal, werkte hij verder aan zijn onderzoek.

In november 1975 zwaait hij af. Hij vond die legerdienst een groot tijdverlies. Hij was intussen al 32 en zijn echte carrière moest nog beginnen. Collen kreeg een tijdelijke benoeming aan de Leuvense universiteit als buitengewoon docent, en werd in oktober 1976 benoemd tot docent aan de faculteit Geneeskunde en adjunct-kliniekhoofd op de afdeling Bloedings- en Vaatziekten van professor Marc Verstraete bij de Dienst voor Interne Geneeskunde.

In die tijd moest je lesgeven om benoemd te geraken, wat voor Désiré Collen een probleem werd. ‘Tja, bij geneeskunde zeiden ze: “Hier kun je niet terecht, want je bent een scheikundige”, en bij de faculteit scheikunde zeiden ze: “Je bent een geneesheer, ga maar bij geneeskunde!”’ De vraag naar lesuren was vaak groter dan het aanbod. Een lesgever moest minstens vijf lesuren per week hebben om benoemd te kunnen worden. Lesuren waren dus een schaars goed, waar iedere faculteit angstvallig over waakte. Uiteindelijk was er een vacature voor een lesgever biochemie en scheikunde in de opleiding lichamelijke opvoeding en kinesithérapie, het zogenaamde ‘sportkot’. In die periode was dat een heel populaire opleiding, met gemiddeld driehonderdvijftig studenten in het eerste jaar. Het was ook nog de tijd dat er mondelinge examens werden afgenomen: dat betekende driehonderdvijftig à vijfhonderd studenten overhoren in minder dan twee maanden tijd. Zware dagen, maar Collen had zo zijn eigen systeem. Een van zijn studenten ziet hem nog in de aula arriveren: ‘Hij kwam dan binnen met zijn boekentas. Wij zaten telkens met zo’n vijftig studenten in de aula om het examen voor te bereiden. Redelijk over de aula verspreid, om spieken te vermijden. Het eerste wat hij zei, was: “Wie een F (*Failed* of gebuisd) wil, kan nu meteen zijn blad komen afgeven!”, en dat dunde de groep al wat

uit. Studenten die niet veel gestudeerd hadden, maar wel een examenbewijs nodig hadden om hun studiebeurs te behouden, waren er op die manier meteen mee klaar.’

Collen gaf de hele groep dezelfde vragen, die schreef hij op het bord, en wie klaar was met zijn voorbereiding, mocht zijn mondeling examen komen afleggen. ‘Doordat de hele groep dezelfde vragen had, kon ik meteen vergelijken. Na twee minuten wist ik al of ze het kenden of niet.’ In zijn carrière als docent heeft hij zo’n vijfduizend mondelinge examens afgenomen.

Dat lesgeven heeft hij volgehouden tot 1984. Vanaf 1980 werkte hij samen met het Amerikaanse Genentech en moest hij geregeld naar Californië, waardoor

*Na twee minuten wist ik al of ze het kenden*

zijn lesrooster telkens weer overhoop werd gehaald en er met zijn colleges moest worden geschoven. Tot de toenmalige Leuvense rector Roger Dillemans het welletjes vond en

besloot dat Collen geen les meer hoefde te geven. Collega Roger Lijnen volgde Collen op als lesgever.

## Ontdekking van $\alpha$ 2-antiplasmine

Toen Collen startte met zijn onderzoek naar fibrinolyse – het natuurlijk proces waarbij bloedklonters worden afgebroken – was er al vrij veel gekend over het ontstaan van bloedklonters en over de werking van plasmine, dat het proces in gang kan zetten om die bloedklonters op te lossen. Plasminogeen komt vrij in het bloedplasma voor. Streptokinase dat aan plasminogeen bindt, vormt hiermee een complex dat andere plasminogeenmoleculen activeert tot plasmine, dat op zijn beurt fibrinevezels en dus bloedklonters afbreekt.

Plasminogeen + streptokinase → Plasminogeen → Plasmine (dat fibrinevezels afbreekt)

Bloedklonters ontstaan waar een weefsel of bloedvat beschadigd is. Het lichaam heeft namelijk zelf een efficiënt mechanisme om dat probleem op te lossen. Het weefsel rond de wonde trekt samen om de opening kleiner te maken, bloedplaatjes rukken op om de wonde te dichten en het eiwit protrombine

wordt omgezet in trombine, dat op zijn beurt fibrinogeen omzet in fibrine. Fibrine is een handig netwerk van slierten dat het geheel netjes afsluit, samen met de rode bloedcellen en de bloedplaatjes.

Protrombine → Trombine → Fibrinogeen → Fibrine

Als de wonde genezen is, wordt het hele bouwsel op natuurlijke wijze weer afgebroken en wordt het stolsel opgeruimd, zoals boven beschreven. Dat proces heet fibrinolyse: het plasminogeen in het bloed wordt plasmine en dat knipt het fibrinenetwerk in stukjes. Klus geklaard.

Plasminogeen → Plasmine → Fibrine wordt opgeruimd

In 1933 had de Amerikaanse arts en microbioloog William S. Tillett (1892-1974), die als *assistant professor* aan de Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore, Maryland, werkte, ontdekt dat sommige stammen van de streptokokkenbacterie een eiwit produceren dat fibrineklonters kon oplossen. De streptokok is onder meer bekend als veroorzaker van keelontstekingen. Dat een bacterie ook kan gebruikt worden om bloedklonters op te lossen, is minder eigenaardig dan het lijkt. Normaal verdedigt het lichaam zich tegen bacteriën door het bloed rond de infectiehaard te laten stollen, en de bacterie als het ware op te sluiten. Maar daartegen heeft de bacterie zelf iets ontwikkeld: een eiwit dat het hele proces van trombolysen of klonterafbraak in gang zet en de bloedklonter oplost, zodat de bacterie kan uitbreken. Tillett noemde dat eiwit eerst fibrinolysine, maar later werd het als streptokinase bekend. Een tiental jaar later ontdekten wetenschappers, dankzij die streptokinase, ook hoe fibrinevezels precies werden afgebroken.<sup>22</sup>

In 1947 stelde de Brit Robert Gwyn MacFarlane (1907-1987) vast dat ook urine een stof bevat, urokinase, die bloedklonters kan oplossen. Het is een enzym dat plasminogeen doorknipt, waardoor plasmine vrijkomt. En plasmine knipt op zijn beurt de fibrineslierten in stukjes.<sup>23</sup> Datzelfde jaar ontdekten de Deense onderzoekers in de groep van Tage Astrup (1908-2006) dat sommige dierlijke weefsels een enzym bevatten met eigenschappen die erg leken op die van streptokinase. Zij noemden het fibrinokinase, maar nu wordt algemeen gesproken over weefselplasminogeenactivator of t-PA. Toen werd daar verder nauwelijks onderzoek naar gedaan.<sup>24 25</sup>

Maar intussen stond de wetenschap niet stil. Want als je plasmine kunt activeren om bloedklonters op te lossen, moet je het vooral ook kunnen stoppen. Het is niet de bedoeling dat alle fibrine in ons lichaam door plasmine wordt verknipt, want in dat geval worden bloedingen niet meer gestopt en zouden we doodbloeden. De natuur doet dat bij toevallige verwondingen vanzelf: als het probleem is opgelost, dan stopt de productie van plasmine en het hele klonteroplossend proces. Maar als er van buitenaf wordt ingegrepen met bijvoorbeeld streptokinase, waardoor het klonteroplossend mechanisme in overdrive gaat, dan moet je weten hoe je het kunt stoppen.

Over het neutraliseren van plasmine en over het verdwijnen van plasmine uit het bloed was nog niet veel bekend. Alleen was het duidelijk dat plasmine niet in zijn actieve vorm in het lichaam bleef.

Collen legde zich in eerste instantie toe op plasminogeen. Hij onderzocht de klaring van plasminogeen: hoe snel plasminogeen omgezet wordt in plasmine en hoe snel dat plasmine dan uit het lichaam verdwijnt. In 1970 besloot hij dat uit te testen op gezonde proefpersonen. Daarvoor had hij zuiver plasminogeen nodig, en dat vond hij bij Per Wallén (1927-1999) in het Karolinska Instituut in Zweden. Björn Wiman (°1942), die in het lab van Per Wallén werkte, was een biochemicus die met plasminogeen aan de slag was. Björn Wiman en Collen waren generatiegenoten. 'Wiman was eigenlijk een *highschool drop-out*, hij had zijn middelbaar niet afgemaakt, en was in het lab van Wallén begonnen met de vloeren te vegen en het glaswerk af te wassen', vertelt Collen. Maar Wallén had al snel door dat Wiman een verstandige kerel was, en hij hielp hem om zijn diploma geneesheer te halen. 'Wiman is dan klinisch bioloog geworden en naar de nieuwe universiteit van Umeå gegaan, om daar te doctoreren, want in het Karolinska Instituut kwam hij niet aan de bak. Later is Wiman naar het Karolinska Ziekenhuis teruggekeerd en is daar hoofd van het klinisch lab geworden. Maar hij vond dat hij te veel tijd moest besteden aan administratie en onderhandelingen met de vakbonden. Aan het einde van zijn carrière kwam hij zo toch weer in Umeå terecht, om opnieuw onderzoek te doen. Umeå is een mooi stadje trouwens, maar ijszig koud in de winter. Ik heb daar ooit in januari rondgelopen bij 27 graden onder nul. En in de zomer stikt het er van de muggen', zo weet Collen, die er enkele keren op werkbezoek ging.

In 1970 werkte Björn Wiman nog aan het Karolinska Instituut in Zweden. Collen trok zelf naar Stockholm met vijf liter ingevroren plasma van het Rode

Kruis, om dat daar te gaan zuiveren tot homogeen plasminogeen. Dat voor honderd procent zuivere plasminogeen werd gemerkt met radioactief jodium en ingespoten bij vrijwilligers. Vervolgens werd gekeken hoe snel de radioactiviteit en dus ook het plasminogeen uit het bloedplasma verdween en als afbraakproduct via de urine werd uitgescheiden. Bij D. Collen, een gezonde, mannelijke vrijwilliger van 27, bleek de radioactiviteit in het bloed gehalveerd in 2,2 dagen.<sup>26</sup>

In 1973 werden er in Leuven al trombosepatiënten behandeld met streptokinase. Samen met Jos Vermylen (°1937) onderzocht Collen ook de turn-over van radioactief gemerkt plasminogeen bij patiënten die behandeld waren met streptokinase. 'Jos Vermylen en ik werkten samen. Jos is een man met grote klasse, een fijne man. In 1989 volgden Jos en ik samen professor Verstraete op: Jos deed de kliniek en ik het lab. En die opvolging verliep *smooth and easy*.' Volgens Collen ging dat in andere departementen al eens minder vlot.

In het begin stonden ze voor een raadsel: streptokinase zette bij patiënten heel snel plasminogeen om in plasmine, waardoor de bloedklonter soms verdween. Maar die snelle omzetting was erg kortstondig. De radioactiviteit verdween dan weer veel trager uit het bloed. Er moest dus een andere stof zijn die de plasmine neutraliseerde: een inhibitor of remmer die zich vastzette op plasmine.<sup>27</sup>

'We moesten dus plasmine samen met zijn remmer afzonderen, om te weten wat die remmer was. Er werd gedacht dat het eiwit  $\alpha_1$ -antitrypsine of  $\alpha_2$ -macroglobuline betrokken was bij de neutralisatie van plasmine. Dat was de hypothese die toen in de tekstboeken stond. Het zou dus weleens een van die twee eiwitten kunnen zijn, dachten we. Nu,  $\alpha_1$ -antitrypsine had gekund, *Het bleek een nog onbekend eiwit te zijn!* maar  $\alpha_2$ -macroglobuline is veel, veel groter!' Het bleek een nog onbekend eiwit te zijn:  $\alpha_2$ -antiplasmine! 'Dat hebben we gepubliceerd in *The European Journal of Biochemistry* in 1975. En daarmee hebben we toch wat naam gemaakt, want ik heb een paar wetenschappelijke prijzen gekregen voor die ontdekking. Vervolgens zijn we dat eiwit beginnen bestuderen, en zijn biochemische en kinetische eigenschappen gaan identificeren.'<sup>28</sup>

De ontdekking van  $\alpha_2$ -antiplasmine leverde Collen onder meer de Prix Servier Lecture op in 1978 (samen met Björn Wiman) en de Edward Kowalski

Memorial Lecture in 1979. ‘Dat laatste was een bijzondere lezing. Je spreekt voor een publiek van drieduizend mensen! Achteraf krijg je een soort certificaat, een belangrijk document; het hangt in mijn bureau op Gasthuisberg aan de muur. De tekst van de Kowalski-lezing is trouwens meer dan duizend keer geciteerd’, vertelt Collen toch met enige trots.

Het pas ontdekte  $\alpha$ 2-antiplasmine bleek dus een erg goeie remmer van vrij circulerend plasmine, maar liet het plasmine dat gebonden is aan fibrine, dat met andere woorden ‘aan het werk is op een bloedklonter’, ongemoeid.<sup>29 30</sup>

Dat  $\alpha$ 2-antiplasmine was een wetenschappelijke ontdekking om u tegen te zeggen. De logische stap was dan ook om een octrooi aan te vragen. Mogelijke inkomsten door de commerciële exploitatie van  $\alpha$ 2-antiplasmine waren dan beschermd. Het octrooi kreeg als titel *Thrombosis test*. Het was een test die kon nagaan of het fibrinolysesysteem in het bloed van een patiënt actief was. Met andere woorden, of de man of vrouw in kwestie een trombose had gehad, of er op dat ogenblik een had.

Op 20 december 1972 had de universiteit een vzw voor *technology transfer* opgericht: Leuven Research and Development, LRD. Die zou zich bezighouden met de bescherming van octrooien of patenten, en met de toekenning van de gelden die onderzoekers daarmee verdienden. Het was een van de eerste instellingen in haar soort in Europa, en een initiatief van rector Pieter De Somer.

Een eerste versie van Collens octrooi voor de *Trombosis test* werd ingediend in Nederland op 19 september 1975, en een jaar later, op 13 september 1976, ook in de Verenigde Staten. Mocht een mogelijke test op basis van de beschermde enzymen geld opleveren, dan ging na aftrek van de overheadkosten, de helft naar de KU Leuven, een deel naar LRD en over het laatste gedeelte kon onderhandeld worden: dat ging naar het lab in kwestie, en naar de uitvinders of de medewerkers persoonlijk. Maar de raad van bestuur kon daar nog altijd anders over oordelen.

In 1976, kort na het indienen van zijn eerste octrooi, sloot Collen een overeenkomst met LRD:

*‘Dr. D. Collen en zijn medewerkers, tewerkgesteld aan de Katholieke Universiteit te Leuven, doen ten voordele van de vzw Leuven Research and Develop-*

*ment afstand van alle juridische, commerciële en financiële rechten en de uitoefening ervan, die verbonden zijn aan onderzoeksresultaten die zij rechtstreeks of onrechtstreeks bekomen hebben in het kader van hun onderwijs- en onderzoeksopdrachten aan de Katholieke Universiteit Leuven.*

*De concrete verdelingsmodaliteiten (van de opbrengsten, red.) zullen ten gepaster tijd in onderling overleg tussen LRD en dr. D. Collen bepaald worden en ter goedkeuring aan de raad van beheer van LRD worden voorgelegd. De raad van beheer van LRD kan te allen tijde zijn standpunt hierin aanpassen aan de omstandigheden.'*

De overeenkomst werd ondertekend door Désiré Collen, met de goedkeuring van zijn diensthoofd Marc Verstraete, en door Jos Bouckaert, de directeur van LRD en Guido Declercq, de toenmalige afgevaardigd beheerder van de KU Leuven. LRD zorgde dan voor de verdere afhandeling van de dossiers.

## In Winksele tussen de konijnen

Intussen was het gezin Collen verhuisd van het stadscentrum naar een van de groene deelgemeenten van Leuven. Terwijl Désiré Collen in 1976 in Denemarken verbleef, had Louisa Collen een huis gevonden met een mooie, grote living. Niet in de gebruikelijke 'professorengemeenten' Heverlee of Linden, maar in Winksele, ten westen van Leuven. Het had een behoorlijke tuin van vijftien are en daar werd korte tijd later nog een stuk weiland aan toegevoegd. Dat bleek goed van pas te komen.

Als kleinzoon van een boerenvrouw die leefde van haar melkkoeien en kippen, kon Désiré met dieren en kleinvee overweg. Vrij snel verrees er in de tuin in Winksele een respectabel konijnenhok. Konijnen waren nuttig voor het produceren van antiserum. Dat is een bloedserum dat immuun is geworden tegen eerder ingespoten ziekteverwekkers. De antilichamen uit antiserum zijn nodig om eiwitten te zuiveren, en het lab van Collen had een grote behoefte aan antiserum om de eiwitten te onderzoeken die bij bloedstolling en fibrinolyse betrokken waren. Voor proefdieren kon je bij het *animalium* van de universiteit terecht, maar dat was duur. Het *animalium* van de KU Leuven kweekte namelijk zelf geen dieren. Die moesten onderzoekers via de universiteit aankopen bij erkende leveranciers van proefdieren. De dieren mochten dan ver-

blijven in het animalium, maar daar moest ook voor worden betaald. Op die manier waren aankoop en huisvesting van proefdieren duurder dan wanneer een onderzoeker zelf op de markt konijnen ging kopen en ze in een hok of stal verder liet kweken. Daarom ging Collen aan de slag in zijn eigen tuin.

Konijnen zijn kleine dieren, maar leverden in die beginfase toch genoeg serum. ‘Je kunt veel bloed afnemen van een konijn, als je dat een beetje kent. Van zo’n Vlaamse reus bijvoorbeeld. Dat zijn flinke exemplaren die tot zeven kilo kunnen wegen en ze hebben lange oren’, herinnert de kenner zich. Door die oren loopt een arterie waar behoorlijk wat bloed uit te halen valt. De dieren werden ingespoten met eiwitten waartegen ze antilichamen opwekten. En enkele weken later werd bloed afgenomen en had het lab zijn antisera. Naarmate de nood aan antisera toenam, werd het dierenarsenaal in Winksele uitgebreid en werden er grotere dieren aangeschaft: geiten en een pony.

De antiserumproductie in Winksele was intussen ook wetenschappers van het Rega Instituut van rector Pieter De Somer ter ore gekomen. Daar zaten ze met hetzelfde probleem, Fons Billiau (°1937) en zijn medewerkers hadden ook grote hoeveelheden antisera nodig om een ander eiwit, interferon te zuiveren. Destijds werd aan het Rega Instituut druk op interferon gewerkt, als een mogelijk middel tegen virusinfecties zoals hepatitis of zelfs kanker.

‘Ook wij waren voor de bereiding van onze antisera aangewezen op de proefdieren in de animalia van de universiteit,’ vertelt Fons Billiau, ‘maar er was daar geen behuizing voor grote dieren. Wel voor konijnen, cavia’s, ratten en muizen. Wij hadden echter veel meer nodig dan die dieren konden leveren. Toen we begin jaren zeventig besloten om menselijk interferon te produceren en te zuiveren, zei mijn baas Pieter De Somer: “Zoek daar iemand voor die opgeleid is in biologische productietechnieken.”’ Een landbouwingenieur van

### *Louisa Collen zorgde voor de konijnen en geiten*

de universiteit van Gent bood zich aan, de latere professor Jo Van Damme (°1950), een zoon uit een familie van azaleakwekers. En zo werden bij Collen mettertijd een paar geiten voorbehouden voor het interferonproject van Billiau. Het was Van Damme die regelmatig naar de weide ten huize Collen trok, om de geiten te immuniseren of bloed voor antiserumbereiding af te tappen. De verzorging van de konijnen en het geitenhoederschap waren volgens Fons Billiau vooral taken voor Louisa Collen.

Geleidelijk aan waren er wel meer labs en bedrijven die nood hadden aan anti-sera en die een beroep deden op het bedrijfje van Collen. De antiseraproductie in Winksele werd een welgekomen bron van inkomsten. Dat eerste octrooi voor de *Thrombosis test* bracht namelijk weinig op. Integendeel, het kostte alleen maar geld. ‘Zo’n patent is een dure zaak. Je hebt de indieningskosten: als je een octrooi wilt beschermen voor Amerika, Australië, Canada, de Europese Unie, Japan en Zuid-Korea, en tegenwoordig komen daar ook Rusland en China bij, dan betaal je al gauw 100.000 euro. Je dient dat in bij de *patent office*, maar in eerste instantie krijg je dat bijna zeker terug met allerlei opmerkingen, en dan heb je een *patent agent* nodig om een *rebuttal* te doen – een weerlegging van die opmerkingen – en om de aanvraag opnieuw in te dienen. Dan krijg je het weer terug en mag je het nog eens aanpassen en weer indienen.’ Dat proces kan zich ettelijke keren herhalen en de hele procedure duurt soms jaren. En die *patent agents* zijn dure kerels, zo stelde Collen al snel vast. Dus al goed dat het antiseraproductiebedrijfje in Winksele na verloop van tijd enige naam en faam kreeg.

## HOOFDSTUK 2

# De ontwikkeling van t-PA

***Samenvatting:** Streptokinase als behandeling van hartinfarcten had gevaarlijke nevenwerkingen. Het ontregelde bij de patiënt het hele bloedstollingsmechanisme, zodat het medicijn vaak erger was dan de kwaal. Er was een beter middel nodig om klonters op te lossen en hartinfarcten te genezen. Maar Collen was op dat ogenblik met zijn collega Fons Billiau op zoek naar een nieuw middel tegen kanker. Daarvoor lieten ze kankercellen uit de VS overkomen en zo ontdekt hij bij toeval t-PA, een nieuw middel om bloedklonters op te lossen. Samen met Dick Rijken en Osamu Matsuo slaagt Collen erin om menselijk t-PA te zuiveren, en het trombus-oplossend vermogen ervan aan te tonen. Ze worden de uitvinders van een belangrijk octrooi.*

## De proeven van Björn Wiman

Collen en zijn collega's blijven zoeken hoe men bij het trombolyseproces, het oplossen van bloedklonters door plasmine, neveneffecten kan vermijden. Met  $\alpha_2$ -antiplasmine kenden ze al de belangrijkste 'inhibitor' of afremmer van plasmine, maar daar schoten ze eigenlijk niet veel mee op. Ze komen uit bij t-PA, *tissue type plasminogen activator*, een protease, een enzyme-ewit dat andere eiwitten knipt, in dit geval plasminogeen. Met het plasmine dat vrijkomt, wordt het trombolyseproces op gang gebracht: het plasmine rekt af met het fibrine in de klonters.

Aan de universiteit van Umeå in Zweden zuiverde Björn Wiman in 1975 met Per Wallén voor het eerst t-PA uit de ovaria van varkens.

Wiman zocht een manier om de activiteit van t-PA te meten. En dat probeerde hij te doen door t-PA te laten werken met plasminogeen en het zo gevormde plasmine te laten werken op caseïne, een eiwit dat in melk zit, en dat gemakkelijk kan gezuiverd worden. Met caseïne zou dat knippen ook wel lukken, dacht hij. Maar er gebeurde helemaal niets.<sup>1</sup>

Nu wist Wiman van medewerkers van de Deense onderzoeker Tage Astrup (1908-2006), die in 1952 t-PA al gedeeltelijk hadden geïsoleerd, dat ze dachten dat t-PA mogelijk een affiniteit had voor fibrine.<sup>2</sup> Ze konden dat toen niet echt bewijzen, omdat ze in die tijd geen gezuiverde componenten hadden. Dus probeerde Wiman het t-PA ook eens op caseïne, waaraan hij een beetje gezuiverd fibrine had toegevoegd. En als bij wonder werd caseïne zeer snel afgebroken.

Zijn conclusie was: t-PA moest gebonden zijn aan fibrine om plasminogeen te activeren, en het hele oplosmechanisme in gang te zetten. Toen Björn Wiman in augustus 1977 in het lab van professor Marc Verstraete arriveerde, was Collen nog altijd met het antiplasmineonderzoek bezig, maar de inzichten van Wiman bleken later cruciaal voor het verder onderzoek naar t-PA.

Er werd in die tijd al streptokinase toegediend bij patiënten met een hartinfarct. Sol Sherry, de wetenschapper die een tijdlang in het lab van de ontdekker van streptokinase, William S. Tillett, had gewerkt, gebruikte in 1958 al streptokinase in de Verenigde Staten, om patiënten met een hartinfarct te behandelen. En ook in Leuven had professor Marc Verstraete midden jaren zestig bij patiënten streptokinase gebruikt.<sup>3</sup>

Maar de behandeling met streptokinase had gevaarlijke nevenwerkingen. Ze kon hevige bloedingen veroorzaken. Als streptokinase bij een patiënt werd toegediend om een bloedklonter in een kransslagader op te lossen, werd niet alleen het plasminogeen in de klonter in kwestie geactiveerd, maar ook overal elders in het lichaam. Met andere woorden: het hele bloedstollingsmechanisme van de patiënt werd ontregeld. Als t-PA nu, zoals Wiman had vastgesteld, zich op fibrine vastzette en alleen dáár zijn klonteroplossend werk deed, dan zou dat een veel veiligere behandeling kunnen zijn.

## Dank aan mevrouw Bowes en Fons Billiau

Nu nog aan zuiver t-PA geraken om onderzoek mee te doen! Dat was geen eenvoudige opgave. Maar het researchteam van Fons Billiau in het Rega Instituut zou hier cruciaal blijken. Er was tussen beide onderzoeksgroepen samenwerking gegroeid om de gelijkenis te onderzoeken tussen natuurlijke fibrinolytische enzymen en fibrinesplitsende enzymen (proteasen) die afgescheiden worden door kankercellen. Ze gingen ervan uit dat dit een piste kon zijn naar een nieuw kankergeneesmiddel. Een Amerikaanse wetenschapper, Ed Reich van het Rockefeller Institute in New York had namelijk een jaar voordien al een verband gelegd tussen het kwaadaardige gedrag van tumoren in celkweek en de uitscheiding van een plasminogeenactivator.<sup>4</sup> Het bleek dat kwaadaardige

tumoren frequent plasminogeenactivator-activiteit uitscheidde, en dat de kwaadaardigheid van de tumoren correleerde met de hoeveelheid uitgescheiden 'kwaadaardig protease'.

'Wij kweekten kankercellen uit tumoren van muizen, maar ook van patiënten,' vertelt Fons Billiau, 'vooral in het kader van de hypothese dat zich kankerverwekkende virussen in deze cellen verborgen hielden. Kankercellen zwermen uit – metastase – en daarbij maken ze verschillende soorten proteasen. Collen werkte toen met remmers van proteasen, en we dachten dat onze gezamenlijke inspanningen wel tot iets konden leiden.' Ze hoopten dat de remmers antitumorale eigenschappen zouden hebben.<sup>5</sup>

Proeven met de muiscellijnen van het Rega Instituut waren wel positief, maar het duurde twee weken om één proef te doen, stelde Collen vast. 'Fons zegt tegen mij: "Tja, als je wilt dat we hier vooruitgang maken, dan ga je die kwaadaardige plasminogeenactivator moeten isoleren, zodat we daar rechtstreeks proeven op kunnen doen."' Collen kreeg van Billiau te horen dat hij beter op zoek zou gaan naar menselijke kwaadaardige cellijnen.

Heel toevallig zit Collen op een dag tijdens een congres in het buitenland naast Grant Barlow, die voor het Amerikaanse farmabedrijf Abbott werkte. Die firma produceerde destijds urokinase voor trombolysen, uit foetale niercellen. 'Ik vertel hem dat ik op zoek was naar een menselijke kankercellijn die veel plasminogeenactivator produceert. "Ah," zegt hij, "ik heb een kankercellijn gekregen van Ed Reich in New York."' Ed Reich had namelijk aan Abbott gesuggereerd om die kankercellijn te gebruiken voor de productie van urokinase in plaats van de niercellijn. De kankercellijn zou veel meer opleveren en veel langer meegaan dan de niercelcultuur waar Abbott mee werkte.

'Barlow zei me: "Tja, we hebben dat geprobeerd, die kankercellen gekweekt en daarmee gewerkt, maar eigenlijk ging dat niet beter dan met onze niercellen. Bovendien is onze productie uit niercellen gestandaardiseerd, dat procedé is helemaal ontwikkeld. Het loont niet om dat om te gooien.' Maar hij beloofde Collen wat kweekmedium van die kankercellijn te sturen. Een week of twee later arriveert in Leuven een pot met geconditioneerd medium van de Bowes-melanomacellijn. Dat was eind 1978. Dat medium was de vloeistof waarin de melanomacellen gekweekt waren, waaruit dus de cellen bouwstoffen hadden

geput om zich te vermenigvuldigen, maar waarin ze tegelijkertijd allerlei stoffen hadden afgescheiden, onder andere plasminogeenactivatoren.

Mevrouw Bowes was een patiënte die een paar jaar eerder was overleden aan de gevolgen van melanoma, een huidkanker, en de cellijn was afkomstig van de uitzaaiingen in haar longen. Daar bleek inderdaad heel wat plasminogeen-activator-activiteit in te zitten. Maar Collen had veel meer nodig dan de hoeveelheid die Barlow hem had gestuurd. Hij had eigenlijk de oorspronkelijke cellijn nodig om verder te kweken.

Rond dezelfde tijd krijgt Collen een bericht van Dan Rifkin (°1940) van het lab van Reich in New York: hij was in Nederland en wou eens langskomen. Rifkin was getrouwd met een Nederlandse, en kwam geregeld naar Europa om zijn schoonouders te bezoeken. 'Hij wou graag wat werken met  $\alpha$ 2-antiplasmine en dat antiserum, en toen hij tijdens onze gesprekken hoorde dat ik voor mijn onderzoek op zoek was naar de Bowescellijn, zei hij: "Ik bezorg u die!"'

Fons Billiau herinnert zich nog levendig de dag dat de Bowescellijn arriveerde. 'Désiré komt hier het lab binnengestormd: "Fons, ik heb hier een cellijn en die maakt proteasen! Kijk eens wat daarvan is!"' Dat binnenstormen moet destijds een kenmerkende eigenschap van Collen zijn geweest. Een Amerikaanse onderzoeker die Collen een tijdlang volgde, zei tegen Billiau: *'Working with Collen is like holding a bear by its tail!'*

In het lab van Collen hadden ze geen celkweekervaring, maar voor het Rega Instituut kwam het Bowesproject mooi op tijd. Hun interferon-onderzoek leverde niet veel op, Billiau was blij om te kunnen meewerken aan een nieuw project. Het Rega Instituut begon de Bowescellijn te kweken en bezorgde Collen een paar liter vloeistof. Het begin van een groots verhaal.

Collen trok met die vloeistof van Billiau naar zijn lab. 'Ik vroeg aan de laborante, Claire Vercruyse, om daar eens wat fibrine bij te doen en te kijken wat

***'Het plakte! Daar zit t-PA in!'***

dat deed. En klets! Het plakte! Ik zeg: "Daar

zit t-PA in!" Dat was 9 februari 1979.'

In een interview met *Het Belang van Limburg* van

20 april 2013 noemde hij dat de gelukkigste dag van zijn leven. Maar het moest ook allemaal nog wetenschappelijk worden bewezen: het eiwit moest worden

geïsoleerd en dan moest onderzocht worden of het dezelfde eigenschappen had als het natuurlijke t-PA en met dezelfde antisera reageerde.

De ontdekking van t-PA uit de Bowes-melanomacellijn bleek een uitzonderlijk lucky shot, maar dat leerden ze pas achteraf. Normaal produceren kanker cellijnen enkel urokinase, alleen melanoma's produceren héél soms t-PA, zoals de Bowes-celijn. 'Dat was *the big lottery ticket!*', geeft Collen toe. Een wetenschapper moet af en toe geluk hebben! En Collen was nog maar 35, toen Dame Fortuna haar oog een eerste keer op hem liet vallen!

**Een wetenschapper moet soms geluk hebben**

De Bowes-melanomacellijn was ook al in andere labs opgekweekt als bron van plasminogeenactivator, omdat ze zo productief was, maar blijkbaar was tot dan nog niemand op het idee gekomen om eens te onderzoeken over welk soort plasminogeenactivator het hier ging. Al had een Zuid-Afrikaanse onderzoekster die bij Reich werkte, intussen wel ontdekt dat er iets bijzonders mee aan de hand was. 'Linette Wilson was een pathologe, en zij onderzocht de pathologie van die kwaadaardige cellen. Ze had extracten gemaakt van de verschillende cellijnen en die op een gel gezet, om ze te scheiden volgens moleculaire grootte. Zo ontdekte Wilson dat als er fibrine werd opgelegd, er twee plaatsen waren waar fibrine oploste, ergens ter hoogte van moleculegewicht 54.000, maar dat is urokinase. En ook ter hoogte van moleculegewicht 70.000. Maar zij kende op dat ogenblik de kinetiek niet van de fibrine-specifieke plasminogeenactivatie, dus dat hadden wij voor op haar. Waarschijnlijk zou ze het zes maanden later ook wel hebben ontdekt', geeft Collen toe. Maar daarom moet je de eerste zijn, ook al is het niet met kilometers voorsprong. 'Kijk naar Charles Darwin en Alfred Russel Wallace, die ongeveer gelijktijdig het principe van de natuurlijke selectie ontwikkelden. Wallace werkte zijn theorie over de ontwikkeling van soorten door natuurlijke selectie uit tijdens zijn reis langs de Indonesische en Maleisische eilanden. Op 9 maart 1858 stuurde hij het essay over zijn theorie *On the tendency of varieties to depart indefinitely from the original type*, naar Darwin, die meteen zijn eigen bevindingen herkende. Darwin bleek een eerlijk en fair mens. Hij ging met het essay naar de Linnean Society, de voorloper van de Royal Society of England en legde uit dat hij na zijn reis met de Beagle al tot dezelfde conclusies was gekomen als zijn collega. Wat nu? De mensen van de Linnean Society besloten beide essays op de volgende vergadering te laten voorlezen, en ze samen te publiceren. Maar kijk, had Wallace

zijn essay niet naar Darwin gestuurd maar meteen laten publiceren, dan was Wallace de eerste geweest!', vertelt Collen, die gelijkaardige toestanden verwacht met CRISPR-cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), een revolutionaire methode voor genetic editing. 'Wie zal daar de octrooien op krijgen of de Nobelprijs voor ontvangen? Daar hebben al heel wat wetenschappers op gewerkt, en dingen ontdekt in verschillende stadia.'

Het succes heeft vele vaders, maar dat belet niet dat er in de wetenschap ook samengewerkt wordt. In het begin was het kweken van kleine hoeveelheden Bowescellen een karweitje dat als een vriendendienst in het Rega Instituut tussen de plooiën van het gewone werk viel. Want het ging aanvankelijk om een paar liter, maar geleidelijk aan had Collen véél meer nodig. 'Uiteindelijk had hij tientallen, honderdtallen liters nodig', herinnert Billiau zich. 'Dat ging toen niet meer, ik kon moeilijk verantwoorden dat we daar continu voor Collen aan het werken waren. Maar omdat we onze productie van interferon aan het verminderen waren, hadden we wel plaats, en Collen betaalde meteen een laborante om het werk te doen in ons lab.'

## Dick Rijken en Osamu Matsuo

Het is dan zes maanden sukkelen, want het t-PA uit de Bowescellijn blijkt een kleverig goedge dat moeilijk van het glazen of plastic labmateriaal is af te krijgen. Tot op de dag dat de Nederlandse onderzoeker Dick (Dingeman) Rijken (\*1952) in Leuven arriveert. Dick Rijken was na zijn master biochemie in Utrecht in 1974, naar Leiden getrokken en had zich daar voor zijn doctoraatsverhandeling toegelegd op de studie van t-PA. Collen en Rijken hadden elkaar ontmoet in september 1978 op een internationale fibrinolyseconferentie in Karlovy Vary (het vroegere Karlsbad) in Tsjechië, waar Collen en Björn Wiman de Prix Servier kregen voor hun ontdekking van  $\alpha$ 2-antiplasmine.

Tijdens zijn bezoek aan het lab van professor Verstraete in oktober 1978 krijgt Rijken het voorstel om verder onderzoek naar t-PA te doen in Leuven, zodra hij klaar is met zijn doctoraat in Leiden. Rijken heeft daar in eerste instantie niet zoveel zin in, omdat hij ervan uitging dat het meeste over t-PA geweten was en er nog weinig nieuws te ontdekken viel. Hij had immers in zijn eindverhandeling de hele werking van t-PA verklaard, zo vond hij. Dat onderzoek had hij

gedaan met t-PA uit menselijke baarmoeders. Maar Verstraete kan hem overtuigen en wanneer Rijken in september 1979 effectief in Leuven arriveert voor zijn postdoconderzoek, zijn ze in het lab van Collen bezig met het moeizaam zuiveren van kleverig t-PA uit de melanomacellijn.

In het lab van het Gaubius-instituut in Leiden had Dick Rijken al menselijk t-PA gezuiverd uit baarmoeders. Na zijn aankomst in Leuven werd meteen een systeem opgezet om menselijke baarmoeders te gaan ophalen in de verschillende ziekenhuizen. Ook al werd er intussen t-PA gekweekt uit de melanomacellijn, het t-PA uit de baarmoeders was nodig om het Bowes-t-PA, dat uit kwaadaardige kankercellen kwam, te kunnen vergelijken met normaal t-PA, en om te bewijzen dat de twee gelijk waren. Er werd een samenwerking opgezet met de Gynaecologische Vereniging, de wetenschappelijke beroepsvereniging voor gynaecologen. Als er ingrepen waren voor bijvoorbeeld een fibroom, een goedaardig gezwel in de baarmoeder, dan werden de operatiestukken voor Collen in de diepvries bewaard. Om de zes weken reed een van de medewerkers van het lab naar de verschillende ziekenhuizen, en onder andere Roger Lijnen (°1952) hield zich dan bezig met het vermalen van dat weefsel, om er menselijk t-PA uit te halen. Dat bleek eerst een omslachtig werkje. Zoals gezegd, t-PA bleef overal aan plakken; het minuscule beetje dat kon geproduceerd worden, kleefde grotendeels aan het gereedschap. Nu bleek dat Rijken al tijdens het onderzoek voor zijn eindverhandeling had ontdekt dat toevoeging van een detergent, Tween80, het hele kleefprobleem oploste. 'Dat was het! Met die Tween van Rijken hadden we zuiver t-PA in zes weken tijd!', aldus Collen.

Dick Rijken was dus de eerste die menselijk t-PA had gezuiverd. 'Goed, dat waren zéér kleine hoeveelheden, twee milligram, maar hij heeft wel het verschil gemaakt!', zegt Collen. 'Wij hebben nadien twee gram gemaakt, en later heeft Genentech kilo's en kilo's geproduceerd!'<sup>6</sup>

In datzelfde jaar 1979 kwam ook de eerste Japanner naar Leuven, Osamu Matsuo (°1942) uit Myasaki, een middelgrote stad op het eiland Kyushu. Hij had een beurs om een jaar in Europa onderzoek te doen naar het stollingsstelsel. In november 1979 had Dick Rijken voor zuiver t-PA gezorgd, maar nu was er verder onderzoek nodig: konden ze daarmee bloedklonters oplossen bij proefdieren? Matsuo had al een in-vitro-experiment uitgewerkt, met circulerend plasma en een klont in een proefbuisje. Maar er was ook in-vivobewijs nodig. De Japanner had een procedure klaar om het bij konijnen te proberen.

Hij spoot een radioactieve klonters van een bepaalde grootte in de halsvenen bij konijnen, die klonters gingen naar de rechterkamer van het hart en van daar naar de longen. Doordat de longadertjes (longcapillairen) veel fijner zijn, bleef de klonters daar steken. Dus je veroorzaakte een experimenteel longembolus. Met een geigerteller zag Matsuo waar het radioactief embolus precies zat, en hij wist ook hoe groot het was. Nadien diende hij t-PA toe in de achterpoot van een reeks konijnen, en urokinase in een controlegroep. 'Na een paar uur werd de grootte van de klonters gemeten en het was duidelijk: t-PA werkte beter dan urokinase. Bingo! Een artikel in *Nature!*'<sup>7</sup>

*'Tijdens het eten lagen de konijnen in de badkamer'*

Matsuo was een gedisciplineerde Japanner. 'Hij begon om een uur of negen met die konijnen, maar eer dat allemaal klaar was en omdat er ook op verschillende tijdstippen moest worden getest, was hij vaak bezig tot drie uur 's nachts. De man werd grauwer en grauwer, en ik werd redelijk bezorgd', vertelt Collen. 'Hij zat hier ook een heel jaar zonder zijn vrouw en kinderen, die in Japan waren achtergebleven. Op een dag zeg ik tegen Louisa: "Ik breng hem vanavond mee naar huis om te eten!" Maar omdat hij zijn konijnen constant in de gaten wou houden, namen we ze mee en legden ze thuis in de badkamer. De diertjes bleven stilliggen, want die waren onder anesthesie. En Matsuo kon tussendoor zijn bloedstalen nemen. Na het eten namen we ze terug mee naar het lab voor de rest van het onderzoek. En dat hebben we zo een aantal keer gedaan.' De flessen Old Smuggler ten huize Collen raakten in versneld tempo leeg, maar Matsuo zag er na verloop van tijd beter uit. Jaren later bleek er wel een probleem met zijn labnota's. Die waren voor een groot deel in het Japans en dus moeilijk consulteerbaar voor westerlingen.

Marc Hoylaerts onderzocht intussen de kinetiek van de plasminogeenactivatie door t-PA, en de rol van fibrine. 'Hij heeft daar ook een mooi artikel over gepubliceerd in de *Journal of Biological Chemistry*, dat meer dan duizend keer werd geciteerd', zegt medeauteur Collen.<sup>8</sup> Irène Juhan-Vague was in 1982 aan haar PhD-thesis begonnen bij Collen, en bestudeerde de pathofysiologische rol van de pas ontdekte PAI-1, de inhibitor van t-PA en urokinase. Ze stelde vast dat die enorm steeg bij ernstig zieke patiënten, of zieken die een zware operatie achter de rug hadden. Verhoogde PAI-1-niveaus bleken een risicofactor bij trombose.<sup>9</sup>

In het boek *Pathobiology of the Endothelial Cell*, dat in 1982 verscheen, verzorgde Collen het hoofdstuk 'Regulation of Fibrinolysis: Plasminogen Activator as a Thrombolytic Agent', waarin hij een overzicht gaf van de werking en eigenschappen van het t-PA uit de melanomacellijn en van de resultaten van het  $\alpha$ 2-antiplasmineonderzoek.<sup>10</sup>

In mei 1980, toen ook de resultaten van Matsuo's onderzoek klaar waren en een maand voor de octrooiaanvraag, ging Collen aan het Rega Instituut een stand van zaken geven van zijn t-PA-onderzoek. Zijn vriend Fons Billiau en de laboranten hadden hem daar per slot van rekening goed geholpen met het kweken van cellijnen. 'Na mijn uiteenzetting in Rega gingen we lunchen in de Faculty Club, en rector De Somer zegt tegen mij: "Je moet dat verkopen!" En hij stelde Bayer voor. En inderdaad, we hebben een tijd een onderzoekscontract gehad, Bayer heeft wat gefinancierd, maar ze hadden niet echt veel interesse. En ik had zelf ook niet veel ervaring in het aanprijzen en verkopen van mijn onderzoek. Bayer, dat was *big pharma*, die werden voor duizend verschillende projecten gesolliciteerd, en die waren ook niet bezig in dat domein.'

Een maand later wordt de octrooiaanvraag voor t-PA ingediend, alvast voor Nederland. Europa en de VS zouden later volgen. Het octrooi stond op naam van Collen, Rijken en Matsuo. 'Rijken had geholpen bij de zuivering, en Matsuo bij de eerste dierenproeven. Achteraf denk ik dat we Fons Billiau hier ook wat meer krediet hadden moeten geven', bekent Collen. De indiening gebeurde op 11 juni 1980, want op 12 juni zou Collen de resultaten van zijn t-PA-onderzoek publiek maken op het Fifth Congres on Fibrinolysis in het Zweedse Malmö.

## HOOFDSTUK 3

# Grenentech treedt aan

***Samenvatting:** Het Amerikaanse pioniersbedrijf Genentech stuurt de jonge wetenschapster Diane Pennica naar een congres, waar Collen zijn jongste ontdekking voorstelt. Genentech is dan een pionier in de biotechnologie en in het kloneren van genetisch materiaal. Het bedrijf stelt voor om het t-PA van Collen te kloneren. Hij aarzelt, maar sluit dan het belangrijkste contract van zijn leven! t-PA wordt getest en vergeleken met streptokinase en blijkt betere resultaten op te leveren. Ook enkele patiënten worden met succes behandeld. Na maanden intensief onderzoekswerk slaagt Pennica erin om t-PA te kloneren en de hele wereldpers wil haar spreken. Er komt wel een kink in de kabel, wanneer Genentech enkele jaren later verneemt dat ook Leuvense collega's van Collen t-PA hebben gekloneerd.*

## DNA vindt geld

De dag na de indiening van het octrooi vertrekt Collen naar het Fifth Congress on Fibrinolysis in Malmö. Daar zit hij op 12 juni 1980 met een twintigtal wetenschappers rond de tafel, die naar elkaars uiteenzettingen luisteren. Het Frans farmaceutisch bedrijf Servier organiseerde een satellietvergadering de dag voor het eigenlijke congres. Die vergadering ging over stanozolol, een synthetisch, anabool steroïde dat gewichtstoename en spiervorming bevordert, en dat al eens bij paarden werd toegediend om hun prestaties in de wedrennen te verbeteren. 'Servier dacht begin jaren tachtig dat stanozolol ook kon worden gebruikt om verminderde bloedcirculatie in de benen te behandelen. Dat is ook een tijd geprobeerd, maar het middel is intussen voorbijgestreefd en van de markt verdwenen', vertelt Collen.

In 1974 werd het door het Internationaal Olympisch Comité op de lijst van verboden producten voor sporters gezet. Maar toch werd de Canadese sprinter Ben Johnson jaren later nog betrapt op het gebruik van stanozolol. Voor de Olympische Spelen in Seoul in 1988 waren Ben Johnson en Carl Lewis beiden favoriet voor de titel, maar Johnson versloeg Lewis met een wereldrecordtijd van 9,79 seconden. Helaas, een paar dagen later bleek uit onderzoek van zijn urinestaal dat hij anabole steroïden had genomen, met name stanozolol. Johnson werd gediskwalificeerd, zijn record werd door de IAAF, de Internationale Associatie van Atletiekfederaties uit de boeken verwijderd en hij moest zijn gouden medaille afgeven. Het was hét grote dopingschandaal van de spelen in Seoul. Nadien zouden er nog veel volgen.

‘Het is de gewoonte dat tijdens een congres, de dag voordien of de dag erna, satellietvergaderingen worden gehouden – tegenwoordig zijn dat er wel vijf of zes – waar iemand het betreffende systeem, in dit geval fibrinolyse, komt uitleggen, zodanig dat de artsen die niet zo met onderzoek bezig zijn, wat biochemische achtergrond krijgen’, zegt Collen. Vermits hij zijn octrooi voor t-PA de dag voordien had ingediend, besloot hij in Malmö zijn t-PA-verhaal publiek te maken. En zo kwam hij in contact met Genentech, een Amerikaans bedrijf dat toen als een van de eerste recombinant (nieuw samengestelde)-DNA-technologie gebruikte, dat met andere woorden bezig was met ‘kloneren’.

Genentech was een paar jaar voordien, in april 1976, opgericht door Herbert W. Boyer, biochemicus, en Robert A. Swanson, een jonge econoom. Robert Swanson (1947-1999) was een ondernemende, jonge kerel, steevast in driedelig maatpak, alumnus van de Massachusetts Institute of Technology. Hij had een bachelor in chemie en een master in *business administration*. Na zijn studies in 1970 werkte hij als partner bij Kleiner & Perkins Venture Capital Partnership in San Francisco en nadien was hij *investment officer* bij Citicorp Venture Capital Limited, ook al een investeringsmaatschappij met durfkapitaal.

De biochemicus Herbert W. Boyer (°1936) was zowat zijn tegenbeeld: in jeans en T-shirt en met een typische jarenzeventigsnor dacht hij op dat ogenblik niet aan zakendoen. Hij was een gepassioneerde onderzoeker aan de University of California in San Francisco. Samen met Stanley N. Cohen (°1935) van Stanford University deed hij in 1973 de eerste succesvolle experimenten met genetische manipulatie. Cohen en Boyer hadden de recombinant-DNA-technologie ontwikkeld. Ze hadden bewezen dat genetisch gemanipuleerde DNA-moleculen in een vreemde cel konden gekloneerd worden. Ze waren erin geslaagd genen van het ene levende organisme naar een ander te transplanteren.

Twee postdocs van Boyer, Francisco Bolivar en Raymond Rodriguez hadden daarvoor een kloneervector gemaakt, pBR 322. De p stond voor *phage* of bacteriofaag, de B en de R stonden voor de initialen van de uitvinders Bolivar en Rodriguez. Zo’n kloneervector is het begin: het is de drager, of het vervoermiddel van het veranderd DNA dat gekloneerd moet worden, en moet worden overgebracht van de ene cel naar de andere.

Zakenman Bob Swanson was op zoek naar veelbelovende starters om in te investeren. Hij had al heel wat gelezen over de nieuwe technologie van het kloneren en had ook al onderzoekers aan verschillende universiteiten gecontacteerd. Zo belde hij op een dag ook met de biochemicus Herbert W. Boyer. Hij stelde zich voor als een *venture capitalist*, die gefascineerd was door deze nieuwe stap in de wetenschap. Of professor Boyer dacht dat die technologie al rijp was voor commercialisering? Boyer dacht van wel. En of ze eens konden afspreken? Daar hield professor Boyer de boot wat af. Hij had het erg druk, maar na veel aandringen door Swanson besloot hij om hem tien minuutjes van zijn tijd te geven in zijn lab in San Francisco. Er werd een afspraak gemaakt voor vrijdagavond, maar voor alle zekerheid zocht Boyer nog even op wat een *venture capitalist* precies was.

Verrassend genoeg klikte het meteen tussen die twee. De tien minuten in het lab werden een uur en ze besloten hun conversatie verder te zetten in Churchill's Bar, een zaak in de buurt. Nog vier uur later waren ze het eens: ze zouden een bedrijfje voor genetische manipulatie oprichten! Dat zou Genentech heten, afkorting voor *Genetic Engineering Technology*.<sup>1</sup>

Genetische manipulatie! Het idee werd niet overal enthousiast onthaald. Zowel in de zaken- als in de academische wereld waren er nogal wat twijfelaars, die niet veel toekomst zagen in die vreemde nieuwe technologie. Geldschieters stonden evenmin te dringen, want Boyer en Swanson hadden nog niets in handen waarmee ze konden bewijzen dat die techniek nieuwe geneesmiddelen zou opleveren en dus een rendabele investering kon zijn. Ze besloten om klein te beginnen, tot ze de techniek alvast beter onder de knie hadden. In een eerste fase zouden ze somatostatine kloneren, een onbetekenend klein eiwit van veertien aminozuren. Of liever, de wetenschapper Boyer besloot dat, want Swanson, de zakenman, wou meteen naar een gekloneerd eiwit gaan waar je commercieel iets mee kon doen. Hij dacht aan insuline, een veel groter eiwit, dat in die tijd uit dierlijke pancreassen werd gehaald, en waar in de medische sector veel nood aan was. De toen gangbare productie uit dierlijk materiaal kon de vraag nauwelijks bijhouden: er was drieduizendzeshonderd kilogram aan pancreassen nodig om een kleine halve kilo insuline te maken. Het farmaceutisch bedrijf Eli Lilly dat toen insuline produceerde, had per jaar het materiaal nodig uit de pancreassen van 56 miljoen varkens en runderen, om de vraag naar

**Biotechnologie stootte op veel twijfel**

insuline te kunnen bijhouden, en dan alleen nog maar voor patiënten in de VS. Er was dus een ongelooflijke markt voor gekloneerde insuline, argumenteerde Swanson. Maar op den duur legde hij zich neer bij de beslissing van de wetenschappers. In april 1978 hadden ze hun eerste bruikbare resultaten met somatostatine, en dat legde de grondslag voor de nieuwe wetenschap en industrie die voortaan 'biotechnologie' zou heten.<sup>2</sup>

In augustus 1978, dus nauwelijks een paar maanden later, slaagden ze erin om ook insuline te kloneren. Hun product bleek zelfs beter dan de insuline geproduceerd uit de dierlijke cellen, omdat het gekloneerde insuline minder allergieën veroorzaakte.<sup>3</sup>

## Het meisje in de roze trui

Toen de jonge wetenschapster Diane Pennica (°1951) door Genentech werd aangeworven in mei 1980, had het bedrijf al zestig mensen in dienst. Haar opdracht was om te trachten urokinase te kloneren voor het Duitse farmabedrijf Grünenthal, als medicijn tegen bloedklonters. Hartinfarcten waren ook toen al de nummer één van de doodsoorzaken in de VS en Europa. Ze was nog maar een maand in dienst, toen ze naar een fibrinolysecongres in Malmö werd gestuurd, want Genentech wilde weten of er al iets beters bekend was dan urokinase. Omdat Diane Pennica zich een idee wou vormen van de locatie van het congrescentrum en omdat ze zich nog wat wou voorbereiden, arriveerde ze een dag vóór het eigenlijke congres in Malmö. Toen ze bij het inchecken in haar hotel aan de receptioniste vroeg waar dat fibrinolysecongres precies plaatsvond, kreeg ze als antwoord dat die 'bijeenkomst van dokters al begonnen was'. Diane schrok zich rot en repte zich naar haar hotelkamer, gooide haar bagage in een hoek en vertrok spoorlags naar het congrescentrum. Haar eerste buitenlandse opdracht voor Genentech, en dan zou ze nog te laat komen!

Een paar minuten voor Collen rechtstond om het woord te nemen, ging de deur van het zaaltje open en sloop een jong meisje in roze trui naar binnen. Ze ging vlak bij de deur op een stoel zitten, haalde een notaboekje tevoorschijn en begon te schrijven. Eigenaardig, maar zoals dat gaat bij eigenaardige voorvallen met veel getuigen, zei niemand iets. Iedereen dacht dat de ander wel

zou weten wat er aan de hand was. ‘Dat was dus Diane Pennica, heel jong, en ik schat dat ze nog geen vijftig kilo woog’, zo herinnert Collen zich de frêle gestalte met het uitbundige haar.

Diane Pennica was een Amerikaanse onderzoekster, op dat ogenblik 29 jaar. ‘Toen Désiré het woord nam, was ik een en al oor. Hij vertelde dat hij een cellijn had, antilichamen en zuiver proteïne! En dat was precies waarvoor Genentech mij naar Malmö had gestuurd!’, herinnert Diane zich later.

Tijdens de pauze kwamen er toch wel wat vragende blikken haar richting uit, en iemand vroeg of ze haar konden helpen? ‘Ik stelde me voor en zei dat ik van Genentech kwam, en dat het me geweldig speet dat ik te laat was gekomen en blijkbaar de voormiddagzitting had gemist.’ ‘Ach, neen,’ kreeg ze te horen, ‘dit was niet het echte congres, dat zou pas ‘s anderendaags beginnen.’ ‘Ik zat dus bij een voorbereidende sessie met de top van het wetenschappelijk hartonderzoek. Ik hoorde daar helemaal niet te zijn! Ze hadden me laten zitten, omdat ze dachten dat ik de dochter was van een van de wetenschappers.’ Ze waren wel zo charmant haar uit te nodigen voor het diner die avond in een kasteel. Waar ze dus met Désiré Collen aan de praat raakte, en zij hem vertelde dat ze zijn t-PA wilde kloneren, want dat zou de enige manier zijn om voldoende hoeveelheden t-PA te maken voor de behandeling van patiënten.

Genentech had intussen al somatostatine, insuline én menselijk groeihormoon gekloneerd, maar Collen had zo zijn twijfels en verdacht Diane van naïeve overmoed. T-PA is een flink uit de kluiten gewassen proteïne, met een molecuulgewicht van 70.000 (ter vergelijking: somatostatine heeft een molecuulgewicht van 1640) en tot dan waren er bij zijn weten nog nooit zulke grote proteïnes gekloneerd. Diane hield in haar jeugdig enthousiasme echter vol dat het mogelijk was en dat zij het zeker zou kunnen, al gaf ze later toe dat ze tot die dag zelf nog helemaal niets had gekloneerd.

Collen bleef twijfelen. ‘We hadden het over dat kloneren al eens gehad met rector De Somer, maar waren tot de conclusie gekomen dat dat werk van jaren zou zijn. Maar goed, een week later krijg ik telefoon uit San Francisco van een Nederlander, een zekere Heyneker, die bij Genentech werkte: “Hey Désiré! Diane heeft je gezien op het congres. Kunnen wij samenwerken?” Daar moest ik toch nog even over nadenken, maar Heyneker bleef aandringen en dreigde zelfs een beetje, dat ze met anderen in zee zouden gaan, als we niet zouden

meewerken.' Collen besloot met Genentech samen te werken. LRD, de Leuvense vzw voor *technology transfer*, volgde.

In augustus trok Jos Bouckaert, de directeur van LRD, naar Genentech in San Francisco en hij kwam terug met een contractje van twee bladzijden. Leuven zou aan Genentech stalen van de Bowescellijn, zuiver t-PA en antiserum geven, en in ruil kregen ze gekloneerd t-PA voor farmacologisch en biochemisch onderzoek, erkenning in wetenschappelijke publicaties en één procent van de inkomsten uit de verkoop van t-PA dat gekloneerd was met het materiaal uit Leuven. Maar er stond ook in dat indien LRD patentrechten zou krijgen op menselijk t-PA, dat dan Genentech het '*right of first refusal*' zou hebben op een wereldwijde licentie. Als er dus overeenkomsten met andere partners zouden worden afgesloten, dan had Genentech het recht om die overeenkomsten zelf over te nemen.

'Eén procent van de inkomsten is relatief courant in die gevallen', zegt Collen. 'We hadden ook nog geen enkele "*proof of concept*": we hadden nog geen patiënt met t-PA behandeld en konden dus ook niet garanderen dat het werkte.' Het was een vrij naïef contractje, zo geeft hij toe, maar het waren de begindagen van de biotechnologie. Twee jaar later, toen Genentech erin geslaagd was om t-PA te kloneren, kwam er een écht contract, van achttien bladzijden, met drie procent op de verkoop tot het einde van het patent. Dat liep af halverwege 2006, en heeft alles samen 145 miljoen euro opgeleverd. Volgens het contract ging tien procent naar de universiteit, zeven procent naar LRD en na aftrek van de kosten ging vijftig procent naar het lab van Collen. De rest kon verdeeld worden tussen de uitvinders Collen, Rijken en Matsuo, en eventuele andere belangrijke medewerkers.

In Leuven werd dus verder t-PA geproduceerd uit de melanomacellijn, terwijl in de tuin van Collen de konijnen en geiten voor het antiserum zorgden.

**200.000 dollar, zoveel  
geld had ik nog nooit  
bijeengezien**

'Ook de pony, maar dat wisten mijn dochters niet, want die reden op dat dier rond!' Genentech betaalde 200.000 dollar voor tweehonderd milligram t-PA per jaar. '200.000 dollar, zoveel geld had ik nog nooit bijeen gezien! Wij hebben

dan ook die vier jaar in totaal twee gram gemaakt en dat ging almaar beter en beter.' Collen had zijn lab intussen uitgebreid tot dertig mensen.

De interesse en de verwachtingen in genetische manipulatie namen gestaag toe. Toen Genentech als allereerste biotechbedrijf op 14 oktober 1980 naar de beurs ging, waren investeerders door het dolle heen. Volgens de *Los Angeles Times* was de handel in Genentech-aandelen die eerste dag ‘a frenzy the likes of which hasn’t been seen on Wall Street since the go-go days of the 1960s’. Genentech bracht een miljoen aandelen naar de beurs aan een introductieprijs van 35 dollar, maar al binnen het uur steeg de koers naar 88 dollar per aandeel! Die eerste beursdag sloot Genentech aan 71,25 dollar per aandeel af. Het was het begin van een veelbelovende nieuwe wetenschap en industrie. ‘De kerels die daar in het begin bij waren – Heyneker, Boyer en David Goeddel – die zijn allemaal multimiljonair geworden’, zegt Collen. ‘Want Genentech had in het begin niet genoeg geld om zijn mensen te betalen. Iedereen, ook de *leveranciers*, werd deels betaald in warranten, waarmee tegen een lagere prijs aandelen konden worden gekocht zo gauw Genentech op de beurs kwam. Een postdoc die bij Genentech werkte, heeft op de beursdag zelf meteen al zijn aandelen verkocht. Die had in een klap een miljoen dollar verdiend. “En nu ga ik visen”, zei hij, en hij verdween! Maar vooral Goeddel heeft daar goed verdiend. Ze noemden hem Goldfinger, omdat hij werkelijk een uitzonderlijk talent had om te kloneren. Je moest daar in het begin echt feeling voor hebben, het was een secuur werk van lange adem. Tegenwoordig, als een student dat niet in één week klaarspeelt, dan is hij met twee linkerhanden geboren!’

David Goeddel was ook de man die insuline had gekloneerd, na dagen en nachten werk, en dat gedurende maanden. De onderzoekers bij Genentech sliepen zelfs vaak op hun werk. Hun enige vertier bestond erin om af en toe in de gang een soort petanque te spelen met muntstukken. Verder was de bedrijfscultuur bij Genentech in vergelijking met die van traditionele ondernemingen, erg rock-‘n-roll en studentikoos. Er werd nochtans wetenschap van het hoogste niveau bedreven. Het enige verschil met een universiteit was dat de onderzoekers financiële incentives kregen. Iedereen was ook erg jong. Het t-PA-comité waarvan Collen deel uitmaakte, bestond uit zeven of acht jonge mensen.

‘Genentech is begonnen in een warehouse, vlak bij de luchthaven van San Francisco, aan de Point San Bruno Boulevard. De straat is intussen van naam veranderd, en heet nu DNA Way. Het is nu een campus waar zo’n twaalfduizend mensen werken! En aan de ingang kun je lezen: “*This is where biotech was invented.*” Maar in de begintijden was dat niet meer dan een fabriekshal’, herinnert Collen zich. ‘Ze hadden daar zo’n half gebouw gehuurd; er waren

### *Genentech is begonnen in een fabriekshal met twee ramen*

maar twee ramen, dat was op de receptie en op het bureau van Swanson! Voor de rest was dat allemaal dicht. Diane Pennica wist soms niet of het dag of nacht was. Maar dat is snel gegroeid en er kwamen almaar buildings en personeel bij.' Op vrijdagnamiddag werden er daarom 'hoho's' gehouden in de cafeteria voor het hele personeel als een 'socializing event' met bier of Californische wijn en chips. En een keer per jaar was er een *powwow*. Dat is de naam van een Indiaans dansfeest, maar in dit geval waren er dozijnen slagroomtaarten in het spel. Daar mocht naar hartenlust mee gegooid worden, in ware slapstickstijl. 'Iedereen wist wanneer het weer eens zo laat was en kwam die vrijdag in oude kleren naar het werk', vertelt Collen die er zelf een paar heeft meegemaakt. Erg ontspannend allemaal, maar er werd van het personeel wel verwacht dat ze de volgende zaterdagochtend naar het bedrijf kwamen om de muren weer schoon te vegen.

Terwijl Collen geregeld in de VS zat, bleef zijn lab in Leuven probleemloos verder draaien, dankzij de vele toegewijde medewerkers, wetenschappers en laboranten. In het voorwoord bij zijn memoires uit 2009 schrijft hij: 'Ik heb het geluk gehad om met talrijke jonge Belgische en buitenlandse studenten, MD's en PhD's en met een trouwe schare zeer bekwame laboranten en technici te kunnen samenwerken.' Zonder de intense samenwerking met andere onderzoeksgroepen, zowel aan verschillende universiteiten als in de industrie, zou het Leuvense verhaal nooit zijn geschreven, beseft Collen.

## Kloneren van recombinant cDNA van t-PA

Het DNA vormt het hoofdbestanddeel van de chromosomen. Het bestaat uit reuzenmoleculen, die opgebouwd zijn uit lange ketens van nucleotiden, onderdelen die zich in een bepaalde volgorde herhalen. Die nucleotiden zitten op de zijkanten, de strengen, van wat op een gedraaide touwladder lijkt, de beroemde dubbele helix van Crick (1916-2004) en Watson (°1928).<sup>4</sup>

Het DNA in ons genoom codeert voor eiwitten die de functies in een organisme uitoefenen. Dit DNA wordt eerst overgeschreven (transcriptie) in boodschapper RNA (mRNA) dat dan vertaald wordt (translatie) in eiwitten.

Het coderend DNA van complexe eiwitten zoals t-PA ligt in stukken (exonen) verspreid, gescheiden door niet-coderende stukken (intronen) en is dus niet als dusdanig geschikt voor productie van recombinante eiwitten. Het mRNA dat van het genomische DNA overgeschreven wordt, ondergaat echter “rijping” (splicing) waardoor de niet-coderende RNA stukken verwijderd worden. Dit mature mRNA wordt dan door “reverse transcriptase” omgezet in cDNA (complementary DNA) dat de aaneensluitende code voor het gewenste eiwit bevat. Het is met dit cDNA (of recombinant DNA) dat recombinant t-PA geproduceerd wordt.

Om identieke kopieën te maken van een gen of van een stukje DNA, wordt dat bepaalde stukje DNA geïsoleerd of weggeknipt uit zijn oorspronkelijk organisme en vervolgens in een plasmide ingebracht, dat dan op zijn beurt in een gastcel van bijvoorbeeld de E. coli-bacterie wordt binnengebracht. Je krijgt dan nieuw samengesteld DNA of recombinant DNA. Door deling van de gastcel wordt het recombinant DNA vervolgens ontelbare keren vermeerderd.

Een specifiek gen vinden of een specifiek stukje DNA (een sequentie) is vergelijkbaar met het zoeken naar een speld in een hooiberg. Diane Pennica deed er een jaar over om de eerste sequentie van t-PA te ontdekken. Iedere menselijke cel heeft zo'n twee meter DNA. En in een klein stukje weefsel zitten al gauw vele kilometers DNA. Maar door recombinant-DNA-technologie werd het mogelijk één gen of een sequentie DNA te isoleren, en daarvan de nucleotidevolgorde te bepalen, de volgorde waarin de nucleotiden op de strengen DNA zitten.

Het begint met knippen: daarvoor zijn ‘restrictie-enzymen’ nodig, eigenlijk moleculaire schaarjes. Zo'n restrictie-enzym knipt niet om het even waar, maar zoekt de herkenningssequentie, een plaatsje op de DNA-sequentie dat het herkent. Ieder restrictie-enzym herkent een verschillende en heel specifieke herkenningssequentie. Het legt zich rond het DNA en knipt zo door de twee strengen van de DNA-molecule.

Maar restrictie-enzymen knippen niet altijd mooi recht in de dubbele helix, soms ook ongelijk, zodat er op de ene streng van de helix enkele nucleotiden meer zitten dan op de andere. Er is daar dan een overhangend stukje, of een ‘cohesief uiteinde’. Elk restrictie-enzym heeft behalve zijn voorkeurplaats op het DNA ook nog zijn favoriete methode van knippen: recht of ongelijk. Nu

zijn zo honderden restrictie-enzymen geïdentificeerd, maar in de beginjaren van Genentech waren er maar een handvol gekend.

Vervolgens wordt het geknipte stukje DNA in een plasmide geïntegreerd. De enzymen die het geknipte stukje DNA in het plasmide plakken, zijn *ligasen*, een soort natuurlijke DNA-lijm. Iedere dag zijn er trouwens meer dan een miljoen breukjes in het DNA van een menselijke cel, die op natuurlijke wijze met ligase worden hersteld. Denk aan de beschadiging van DNA door blootstelling aan uv (ultraviolette)-straling.

Vervolgens wordt het plasmide dat als vector dient, bij een gastcel binnengebracht, meestal een bacterie of gist. Dat proces heet transformatie. Door de celdeling van de gastcel wordt dan de vector DNA samen met het DNA van de gastcel gekopieerd, zodat er een hele voorraad identieke kopieën wordt gemaakt van het ingevoegde DNA.

In het hele proces spelen bacteriën een grote rol. Bacteriën zijn veelzijdige organismen: ze kunnen vreemd DNA opnemen en dat kopiëren. Dat geeft hen een evolutionair voordeel en helpt hen te overleven in een vijandige omgeving. Het probleem dat heel wat ziektes niet meer kunnen behandeld worden met antibiotica, omdat mensen er resistent tegen zijn, heeft ook met de veelzijdigheid van de bacteriën te maken: ze kunnen DNA opnemen dat hen resistent maakt tegen antibiotica.

Ook aan Vlaamse universiteiten werd intussen ingezet op de nieuwe technologie. In Gent werkten twee moleculaire biologen, Jozef Schell (1935-2003) en Marc Van Montagu (°1933) aan de genetische manipulatie van planten. Plant Genetic Systems, een spin-off van de Gentse universiteit, werd in 1982 opgericht met tien miljoen frank afkomstig van het Vlaamse durfkapitaalfonds Gimv (Gewestelijke Investeringsmaatschappij voor Vlaanderen). Het heeft Gimv trouwens geen windeieren gelegd. En dan was er nog Walter Fiers (°1931), die met kleine virussen werkte. Hij was de eerste die in 1976 het volledige genoom van een klein RNA-virus had bepaald, bacteriofaag MS2, en twee jaar later een DNA-virus SV40. Fiers was de stichter van het laboratorium voor moleculaire biologie aan de universiteit van Gent.

Aan het Rega Instituut in Leuven had rector Pieter De Somer ook een onderzoeksgroep opgezet voor recombinant-DNA-technologie. Guido Volckaert, de

onderzoeker die daarvoor in 1980 van de universiteit van Gent was overgekomen, en een student die aan zijn doctoraatsthesis werkte, Ghislain Opdenaker, waren aan de slag gegaan met gezuiverd t-PA en antilichamen uit het lab van Collen.

Eind 1980, kort na de ondertekening van het contract met Genentech, kreeg De Somer lucht van de overeenkomst. Hoezo, Collen had een contract met een Amerikaans bedrijf voor het kloneren van t-PA? En dat terwijl de rector die technologie in Leuven wou ontwikkelen? Het zorgde voor een kleine rel. 'De rector was woedend! Maar ons contract met Genentech was een paar maanden eerder, in september, getekend. We gingen er toen te goeder trouw van uit dat De Somer daar achterstond, want hij had ons nog in mei, dus een paar maanden voordien, gezegd dat we onze waar moesten zien te verkopen!' Het parallelle onderzoek aan het Rega Instituut zou later nog voor problemen zorgen.

## Een patiënte in Rotterdam

In april 1981 rijdt professor Fons Billiau van het Rega Instituut naar Rotterdam, voor een congres over interferon. 'Het was met gemengde gevoelens,' vertelt Billiau, 'want het werk in Leuven met interferon was niet zo veelbelovend.' De avond voor het congres was er een receptie, een *welcome party*, zoals dat heet. Daar ziet hij Huub Schellekens, een internist, en ook zijn collega-nierspecialist Willem Weimar. 'Wij hadden met hen al een paar testen gedaan met interferon bij patiënten in het Dijkzigt Ziekenhuis in Rotterdam. Na de social talk werd er gepraat over ons onderzoek met interferon en de weinig hoopgevende resultaten van onze proeven bij patiënten met hepatitis, kanker en MS. Maar, zeg ik, we zijn nu in Leuven bezig met nog iets anders en dat ziet er beter uit, en ik vertel hem over het t-PA van Désiré dat bloedklonters kon oplossen.' Weimar was onmiddellijk geïnteresseerd. Hij had namelijk een patiënte die net een niertransplantatie had ondergaan, maar ze had een bloedklonter gekregen in een ader in het bekken. Dat ging fataal worden voor de getransplanteerde nier, en dat zou de patiënte het leven kunnen kosten. 'Kon dat t-PA al toegevend worden?', wou Weimar weten. Billiau dacht van wel, reed de volgende ochtend naar Leuven en legde het probleem uit aan Collen. Die was onmiddellijk bereid om mee te werken en Billiau kreeg vijf milligram t-PA mee, de hele beschikbare voorraad van dat ogenblik. Weimar informeerde zijn patiënte

dat het om een experimenteel middel ging, maar ze gaf toestemming om het erop te wagen. Nog dezelfde dag werd de patiënte met t-PA behandeld en het effect was wonderbaarlijk: de bloedklonter was als bij toverslag verdwenen! De getransplanteerde nier werkte opnieuw perfect, en de patiënte leefde nog tientallen jaren. Korte tijd later werd nog een tweede nierpatiënt met succes behandeld met t-PA. Daarvoor was Dick Rijken heen en weer gereden van Leuven naar Rotterdam met 7,5 milligram. In het artikel dat Weimar naar het medisch tijdschrift *The Lancet* stuurde, werd het geval van die tweede patiënte nog in een voetnoot toegevoegd.<sup>5</sup>

‘Na die publicatie in *The Lancet* heeft hij nog een derde patiënt met t-PA behandeld’, vertelt Collen, ‘Maar die ingreep was niet geslaagd. Achteraf bleek dat de dosis t-PA in feite veel hoger moest zijn, en dat die eerste twee patiënten zo goed reageerden omdat ze allebei uremie hadden. Hun nieren werkten niet, waardoor ze een hoog gehalte aan ureum in hun bloed hadden, en ureum maakt bloedklonters fragiel. Maar dat wisten we toen nog niet.’ In ieder geval, het succes bij die twee patiënten zorgde bij Genentech voor lichte euforie, en Collen en zijn medewerkers waren nu ook gesterkt in hun overtuiging dat ze een fantastisch geneesmiddel hadden ontdekt.

In zijn bijdrage aan de bloemlezing die werd uitgegeven bij het emeritaat van Collen in 2008, schreef Weimar dat hij met nostalgie terugdacht aan die periode. Toen waren de dingen nog eenvoudig, zo zei hij. Veel berustte op vertrouwen tussen onderzoekers en artsen. En de administratieve formaliteiten behelsden de toestemming van de patiënt en het invullen van een paar eenvoudige formulieren. Tegenwoordig keek hij voor het toedienen van experimentele middelen telkens weer aan tegen een berg papierwerk: 32 verschillende documenten, achttien pagina’s informatie voor de patiënt, drie vragenlijsten voor het financieel departement van het ziekenhuis, overeenkomsten met advocaten van het ziekenhuis en onderaannemers, en allerlei data die in de computer moesten worden ingevoerd. De rock-‘n-rolljaren van het wetenschappelijk onderzoek waren voorbij, en experimenten waren aan banden gelegd en in strikte regels en procedures gegoten.

## Testen in Saint Louis

Terwijl Diane in San Francisco t-PA probeerde te kloneren, kreeg Collen van Genentech de opdracht om zo veel mogelijk t-PA te maken uit de melanomacel. ‘Wij denken dat we er gaan in slagen om recombinant t-PA te maken. Dat moeten we dan kunnen vergelijken met natuurlijk t-PA, dus zet maar wat proeven op’, zo liet Genentech weten. Het lab van Collen had intussen meer middelen, het team met Dick Rijken en Osamu Matsuo was uitgebreid met onder meer Irène Juhan-Vague, Christian Korninger, Marc Hoylaerts en Roger Lijnen. ‘Op een dag word ik uitgenodigd door de National Institutes of Health, de medische onderzoeksinstituten van de federale overheid in de VS, om een workshop te geven over trombolysen. Want na de studies van Rentrop en DeWood begon men er stilaan van overtuigd te raken dat hartinfarcten het gevolg waren van bloedklonters en niet de oorzaak, en dat er dringend nood was aan trombolytische geneesmiddelen.’

Net zoals bij het fibrinolyscongres in Malmö werd Collen gevraagd om over biochemie te komen spreken. ‘Ik dus naar Washington, ik was daar ’s ochtends de eerste spreker, maar er waren nog niet veel deelnemers gearriveerd, en sommigen dachten waarschijnlijk ook: ach, biochemie, we zullen straks wel naar het serieuze werk gaan luisteren.’ Collen begon dus over t-PA, over zijn konijnen en zijn studies. In het publiek zaten onder andere ook Eugene Braunwald (\*1929), een van de belangrijkste cardiologen in de VS, en Burton Sobel (1937-2013), toen diensthoofd cardiologie in Barnes Jewish Hospital in Saint Louis, in de Amerikaanse staat Missouri. ‘Ik doe mijn uitleg. Er komen een paar vragen, niet veel, want die dokters hadden daar niet zo veel interesse voor. Behalve Sobel, die komt naar mij en zegt: “Tiens, dat is interessant, en dat t-PA is fibrineselectief? En is dat beter dan urokinase in die konijnen?” “Ja,” zeg ik, “maar we zouden een model moeten hebben, waardoor we in proefdieren hartinfarcten kunnen veroorzaken.” En hij zegt: “*oh, we have it all!*”’

Sobel had een systeem waarbij hij met een katheter een klein koperen spiraaltje in de kransslagader bracht. Dat spiraaltje was erg trombogeen: het veroorzaakte steevast een klont die de arterie afsloot. ‘En bovendien hadden ze in Saint Louis een PET-scan.’ Een PET-scan (Positron Emission Tomografie) is een isotopisch onderzoek waarbij een zwak radioactieve stof (isotoop) wordt ingespoten. Daardoor konden ze het metabolisme zien en de levensvatbaar-

heid meten van de hartspier op de plaats waar het infarct was, en dat voor en na de behandeling met t-PA. ‘We konden zien welk deel van de hartspier en hoeveel daarvan was afgestorven. Nu staan er overal PET-scans, maar we spreken van begin jaren tachtig, dat was iets heel nieuw! En ja, dat werkte fantastisch.’

Er werd overleg gepleegd met Genentech. ‘Die zeiden: “Doe maar, hoe meer onderzoek, hoe liever!”’ En dus werden in Saint Louis proeven opgezet met 24 honden, die een behandeling met t-PA kregen of streptokinase. En er werd onderzocht wat sneller effect sorteerde: intraveneuze toediening of rechtstreeks via de coronaire slagader. De tweede methode was omslachtiger en duurde langer, omdat in zo’n geval de toediening via een arteriële katheter zou moeten gebeuren en de patiënt dus in een ziekenhuis met *kathlab* (een lab uitgerust voor katheterisatie) moest worden behandeld.

‘Steven Bergman was een postdoc, die deed het eigenlijke werk. Sobel, die diensthoofd was, en ik, wij stonden daar dan op te kijken en maakten de verslagen.’ De honden werden verdoofd, en dan werd via een katheter in de lies het koperen spiraaltje in de kransslagader aangebracht, waarna een klonter ontstond. Vervolgens kregen de honden streptokinase ingespoten of t-PA en werd er gekeken hoe snel de klonter verdween. We controleerden of de behandeling beter werkte bij intraveneuze toediening of bij inspuiting rechtstreeks in de kransslagader.’

Uit het onderzoek kwam t-PA als grote winnaar: zowel intraveneus als intracoronair toegediend verdween de klonter al na gemiddeld acht minuten! Strep-

***Uit het onderzoek kwam t-PA als de grote winnaar!***

tokinase deed er 31 minuten over als het intracoronair werd toegediend, en liefst 85 minuten bij intraveneuze toediening! En omdat t-PA alleen plasminogeen activeert daar waar het fibrine vindt – met andere woorden, waar een stolsel zit – waren

er ook geen bijkomende bloedingen elders in het lichaam. Dat was bij streptokinase wél vaker het geval. ‘Dat eerste onderzoek in Saint Louis heeft minder dan twee jaar geduurd, wat zeer snel was. En dat leverde een mooi artikel op in *Science!*’, merkt Collen tevreden op.<sup>6</sup>

‘Sobel en ik zijn goede vrienden gebleven tot aan zijn dood in 2013. Hij was een gecultiveerd man – hij was jazzmuzikant in zijn vrije tijd – maar ook erg geboeid door alles wat er in onze sector gebeurde. Telkens als ik in Saint Louis

kwam, had hij nieuwe vragen voor mij: “Vertel eens hoe dat zit met die kinetiek hier? En leg die tekening eens uit? En hoe kom je aan die conclusie?” Sobel was anders dan de meeste cardiologen, vond Collen.

Van 1983 tot 1988 was Burton Sobel ook hoofdredacteur van *Circulation*, een belangrijk internationaal wetenschappelijk tijdschrift van de American Heart Association, een non-profitorganisatie die zich bezighoudt met de preventie en behandeling van hart- en vaatziekten. Toen genetica, moleculaire biologie en beeldvorming ingang begonnen te vinden in cardiologie, was hij een van de eersten om zich in die technieken te verdiepen en de lezers van *Circulation* ermee vertrouwd te maken.

## De lege cirkeltjes van Diane

In San Francisco werkte Diane Pennica maanden aan een stuk, dag en nacht, om t-PA te kloneren. Dat ging gepaard met veel tegenslagen en frustratie, tot ze op een gegeven ogenblik, in oktober 1981, een ongewone deelsequentie van een van de klonen zag met een streng van vijf aminozuren W-E-Y-C-D, waarvan ze wist dat ze in die exacte volgorde deel uitmaakten van het t-PA-gen. Dat was een belangrijke doorbraak: een essentieel puzzelstuk was gevonden!

In mei 1982 was ze klaar. Er was intussen veel heen en weer gereisd, door Collen naar de VS, maar ook door mensen van Genentech naar Leuven. ‘Altijd low cost met Capitol Air in die tijd!’, zegt Collen. Capitol had toen rechtstreekse vluchten tussen Brussel en New York en

van daar twee aansluitingen, één naar San Francisco en één naar Puerto Rico.

*Hij vergat nooit pralines mee te brengen voor Pennica*

Transferpassagiers van Capitol zoals hijzelf moesten op hun aansluiting wachten in een aparte hoek van het oude Panamgebouw op Kennedy Airport in New York. ‘Het was nog altijd flowerpowertijd, en in die hoek met rugzaktoeristen hing al eens de bedwelmende geur van marihuanasigaretten’, herinnert hij zich. Maar hij vergat nooit voor Pennica een doosje Godivapralines uit België mee te brengen.

Collen had een appartementje gehuurd in San Mateo, even voorbij South San Francisco. ‘Ik zat daar vaak voor drie tot zes weken aan een stuk, soms met de familie erbij. Alles bij elkaar geteld heb ik wel een jaar in San Mateo gewoond.’

Tussendoor werden bedenkingen en resultaten uitgewisseld per telefoon. Computers waren in die tijd nog onwezenlijk grote dingen, van het wereldwijde web was nog lang geen sprake en op e-mail was het wachten tot midden jaren negentig. En ook genetische manipulatie stond nog in haar kinderschoenen.

Diane was dus klaar met haar kloneringswerk. De structuur van de complementaire recombinant-DNA-kopie van het t-PA was volledig ontrafeld. Ze had maandenlang aan een stuk gewerkt, vaak bleef ze slapen in haar lab. En dat terwijl ze oorspronkelijk niet eens van plan was geweest om wetenschapster te worden, maar na haar middelbaar aan een opleiding als lerares was begonnen. Het was dankzij een leraar in haar *college* in Fredonia, New York, dat ze was overgestapt naar wetenschappen en onderzoekster werd.

Veel vrouwen waren er in die tijd nog niet in de branche. 'Het werk van een onderzoeker is slavernij!', zegt Collen. Hij geeft toe dat zijn vrouw en kinderen hem in die tijd niet veel hebben gezien. Die constante monomane inzet ligt voor vrouwelijke onderzoekers vaak moeilijker, denkt hij. Maar zijn jaren als docent hebben hem wel geleerd dat vrouwen meer toegewijd zijn, gedisciplineerder en sowieso betere resultaten behalen dan hun mannelijke collega's. Maar het sloopt een mens. Diane Pennica besloot in 2010 om ermee te stoppen, ook al was ze nauwelijks zestig. 'Het was ongelooflijk hard werken, vijftien uur per dag. Ik had bij wijze van spreken nauwelijks tijd om mijn rekeningen te betalen en ik wilde eindelijk leven', zegt ze.

In mei 1982 wordt de patentaanvraag ingediend, net voordat Pennica met haar informatie naar het fibrinolysecongres in Lausanne, Zwitserland trekt. De concurrentie had immers ook niet stilgezeten, en het was dus kwestie de eerste te zijn. Pennica zou op de conferentie als laatste spreken, ze mocht vertellen dat ze erin geslaagd was t-PA te kloneren, maar de advocaten van Genentech hadden haar op het hart gedrukt ook niet méér dan dat prijs te geven. In Lausanne ging inmiddels het gerucht de ronde dat Pennica 'iets ophefmakends ging vertellen'. Toen ze uiteindelijk het podium beklom, was de spanning in de zaal voelbaar. Diane Pennica liet haar dia met de structuur van het t-PA-gen zien, de streng van kralen die de volgorde van de aminozuren voorstelde, maar de kralen waren leeg! Geen letters die de identiteit van aminozuren prijsgaven, om de concurrentie in Lausanne geen voortijdige informatie te geven. Op hetzelfde tijdstip gaf Genentech in de VS een communiqué uit met de mededeling dat ze het t-PA cDNA gekloneerd hadden. Na afloop kreeg Pennica

een staande ovatie en werd ze overvallen door journalisten. ‘Het leek wel de Oscar-uitreikingen’, herinnert Collen zich. ‘Er waren zeker vijftien of twintig camera-ploegen. Dat was werkelijk hét gloriemoment van Diane.’ Op 20 januari 1983 wordt de Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli* gepubliceerd in *Nature*, mét het hele kralensysteem en de lettercode voor de aminozuren.<sup>7</sup>

*Het leek wel de Oscaruitreikingen*

## De concurrentie zit niet stil

Kloneren was dé wetenschappelijke revelatie van het moment, en overal ter wereld werd er in onderzoeksinstituten gewerkt om nieuwe eiwitten te kloneren en om de technieken te verfijnen. Aan het Rega Instituut deed Opdenakker verder aan zijn onderzoek om zelf t-PA te kloneren. Hij publiceerde in 1982 zijn eerste bevindingen in de *European Journal of Biochemistry*.<sup>8</sup>

Bij dat eerste artikel was Collen nog coauteur, omdat dat onderzoek al opgestart was vóór zijn contract met Genentech, maar daarna onthield hij zich van verdere actieve medewerking aan het Leuvense project. In het Rega Instituut konden ze voor hun onderzoek wel verder beschikken over niet-confidentiële informatie uit het lab van Collen, maar zelf had hij eind 1980 zijn samenwerking met het Rega Instituut formeel beëindigd en overgedragen aan zijn collega Roger Lijnen. Op die manier hoopte hij problemen met Genentech te vermijden. Het speet hem wel dat hij zijn vruchtbare samenwerking met Fons Billiau moest afbreken.

Achteraf gezien toch een verstandige beslissing, want in 1985 kwam er heisa, toen Collen en Genentech vernamen dat het Rega Instituut een overeenkomst bleek te hebben met het Britse biotechbedrijf Celltech. De gezamenlijke publicatie van de Rega-onderzoekers en Celltech, over hoe ze t-PA gekloneerd hadden, en toevallig ook nog via dezelfde sequentie die Pennica in 1981 had ontdekt, zorgde voor gedonder in de glazen.<sup>9</sup>

‘Bij Genentech waren ze woest. Die dachten dat ik achter hun rug in Leuven voor eigen rekening bezig was geweest. Ik heb hemel en aarde moeten

bewegen om ze van mijn goede trouw te overtuigen. Roger Lijnen heeft dan een statement opgesteld waarin hij verklaarde dat hij de trypsinesplitsingen had gedaan en de peptides had afgezonderd, en die aan Wilfried Rombauts van biochemie had gegeven, die de sequentie bepaalde, waarbij dan toevallig datzelfde stuk uitkwam als hetgeen Diane Pennica eerder had ontdekt. Toen ben ik wel bang geweest, ik vreesde dat ze bij Genentech zouden denken dat ik alles had verklikt!' Het raakte uiteindelijk allemaal uitgeklaard, maar het verstoorde lange tijd de relaties tussen Collen en sommige medewerkers van het Rega Instituut.

***Bij Genentech waren ze woest***

## HOOFDSTUK 4

# De weg naar bevestiging

**Samenvatting:** Het door Genentech gekloneerde t-PA, dus rt-PA, gaat nu de klinische ontwikkeling in. Het wordt eindeloos getest en vergeleken. Op honden, maar stilaan ook op patiënten. Een eerste behandeling met melanoma t-PA bij een patiënt met acuut myocardinfarct in Leuven mislukt, maar de volgende vier behandelingen slagen. En in Saint Louis behandelt professor Sobel twee patiënten met succes. De Amerikaanse toezichthouder geeft drie ziekenhuizen toestemming om verdere testen uit te voeren met het recombinante t-PA. In een Europese studie onder leiding van professor Marc Verstraete haalt rt-PA het van de behandelingen met een placebo en met streptokinase. Ook de Amerikaanse TIMI-studie draait positief uit voor rt-PA. Telkens blijkt het belang van snel ingrijpen. Collen ontmoet in Boston Chip Gold, die een van zijn dierbaarste vrienden wordt.

## Testen met rt-PA in Leuven en Boston

Tijdens de samenwerking met Sobel, en nadat Pennica klaar was met het kloneren, verneemt Collen dat een Leuvense collega een gelijkaardig model had ontworpen om bloedklonters bij proefdieren te veroorzaken. Die collega was Frans Van de Werf (°1948), een jong stafflid dat op het lab experimentele cardiologie werkte. Eind jaren zeventig had Van de Werf een congres in het Duitse Hannover bijgewoond, waar K.P. Rentrop uitlegde hoe hij met streptokinase bloedklonters had opgelost bij patiënten met een hartinfarct. Dat was nog in de periode dat men onderzocht of bloedklonters oorzaak of gevolg waren van een hartinfarct. Terug in Leuven ontwikkelde Van de Werf een model om met een koperen spiraaltje gemonteerd op een geleidingsdraad een trombus te verwekken in de kroonslagader van proefdieren, in dit geval honden. En dat werkte goed, het bleek een goed model om nieuwe trombolytica op te testen. Na een toevallige ontmoeting aan het Sint-Rafaëlziekenhuis in Leuven besloten Collen en Van de Werf samen te werken. ‘Zo ben ik dan bij het t-PA-onderzoek betrokken’, zegt Van de Werf, want t-PA was toen al in ontwikkeling, en Collen wou het recombinant t-PA van Genentech testen met proefdiermodellen.

In de eerste experimenten werd rt-PA met urokinase vergeleken. En rt-PA scoorde beter dan urokinase. Bij de negen honden die behandeld werden met rt-PA werd de bloedstroom hersteld na gemiddeld 13,7 minuten. De tien honden die urokinase hadden gekregen, deden het minder goed: bij zeven verdween de bloedklonter pas na 19,3 minuten, twee honden kregen ernstige

bloedingen, en het stollingsbeeld bij alle urokinasehonden was ernstig verstoord. Het geloof in de gekloneerde versie van t-PA als mogelijke behandeling bij mensen met een hartinfarct, steeg met de dag.<sup>1</sup>

Urokinase en streptokinase waren een tijdlang beide in gebruik voor patiënten met een hartinfarct, maar urokinase kende ups en downs. ‘Wij gebruikten voor deze test urokinase’, zegt Collen, ‘omdat streptokinase bij honden minder goed werkt. Maar urokinase was duur en moeilijk te produceren. In China zuiverden ze dat uit de urine van het Chinese leger, en ik denk dat ze het daar nog zo doen, maar de firma Abbott haalde zijn urokinase uit niercelculturen. En die nieren kwamen van foetussen die geaborteerd waren. Ze haalden die in Zuid-Amerika, vooral in Colombia, maar daar is op een bepaald ogenblik een schandaal aan het licht gekomen, gevolgd door een *congressional investigation*, een onderzoek door het Amerikaans Congres’, weet Collen.

Volgens Public Citizen, een belangrijke Amerikaanse consumentenorganisatie, waren veel van die foetussen verkregen zonder toestemming van de ouders en waren ze ook niet voldoende gecontroleerd op besmettelijke ziektes. Eind jaren negentig waarschuwde ook de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor urokinase van Abbott, omdat sommige loten besmet konden zijn. In 1999 werd Abbokinase van de markt gehaald door de FDA als ontstoppingsmiddel bij arteriële trombose, maar nadat Abbott een aantal maatregelen had genomen, mocht het in oktober 2002 opnieuw worden gebruikt, zij het alleen voor longembolie.

In Boston werd dat jaar nog een bijkomend onderzoek gedaan. Collen was inmiddels een internationaal erkende autoriteit, en Genentech had zijn wereldreputatie als eerste beursgenoteerde biotechbedrijf, er was dus behoorlijk wat buzz rond dat rt-PA. Genentech had connecties met het Massachusetts General Hospital in Boston. En daar was dokter Chip Gold geïnteresseerd. Zijn echtgenote Barbara Nath, gastro-enterologe, bracht het artikel in *The Lancet* over de nierpatiënten van Weimar onder Chips aandacht. ‘Chip zelf las geen tijdschriften, daar had hij geen tijd voor’, zegt Collen, die gedurende jaren een vaste logeerkamer kreeg ten huize Gold.

Chip Gold (1940-2008) heette eigenlijk Herman Kalman Gold, maar was algemeen bekend als Chip. Sommigen beweren dat hij van naam veranderde omdat Herman te Duits klonk voor iemand van joodse afkomst. Zijn vader was

een rabbi, en veel van zijn familieleden waren in Auschwitz omgekomen. Chip Gold was geen onderzoeker pur sang, wel een gedreven arts en cardioloog. Hij was een pionier in translationeel onderzoek, de schakel tussen academische research en patiënten. En hij bleef constant op zoek naar nieuwe inzichten uit fundamenteel onderzoek, om die te vertalen naar een betere behandeling voor patiënten. Vandaar ook zijn interesse als cardioloog in het rt-PA van Genentech en Collen. ‘Gold had een drukke praktijk, het was een arts die zeven dagen op zeven, en 24 uur per dag beschikbaar was. Hij was een icoon van beschikbaarheid in de patiëntenzorg’, zegt Collen, die bij het overlijden van Chip in maart 2008 een van zijn beste vrienden verloor.

‘Het waren twee totaal verschillende persoonlijkheden’, vertelt Barbara Nath, Chips weduwe, over die vriendschap. Haar man was als arts continu met zijn patiënten in het ziekenhuis begaan, terwijl Collen zijn dagen in het lab doorbracht en zich op onderzoek toespitste. Maar tegelijkertijd waren ze complementair en waren ze geboeid door het werk van de ander. ‘Wat eigenlijk vrij ongewoon is, een wetenschappelijke onderzoeker en een arts die mekaar op die manier vinden. Bovendien was mijn man extrovert en is Désiré eerder gereserveerd. Maar mijn man herkende in Désiré een briljante wetenschapper, én een goeie zakenman! Désiré had het talent om aan de noodzakelijke fondsen te geraken en goeie deals te sluiten’, herinnert Barbara zich. ‘En als we

*Als we etentjes gaven, hing iedereen aan zijn lippen*

etentjes gaven, dan was Désiré de ster van de avond, iedereen hing aan zijn lippen. Hij kon even onderhoudend zijn over politiek als over economie.’ Barbara vergelijkt hem

zelfs met Thomas Jefferson (1743-1826), de derde president van de Verenigde Staten, een veelzijdig man. Behalve politicus was Jefferson ook filosoof, wetenschapper, architect, jurist, uitvinder en schrijver. Een lichte overdrijving, maar daaruit mag blijken dat het gezelschap van Collen door het echtpaar Gold erg op prijs werd gesteld. ‘Désiré was in ieder geval een heel dierbare vriend voor mijn echtgenoot. Toen bij Chip leukemie werd vastgesteld en hij naar Seattle moest voor een beenmergtransplantatie, vloog Désiré naar Seattle om bij hem te zijn en bracht hij een hele collectie Beethoven-cd’s mee. Later is hij speciaal uit Europa overgevlogen voor de begrafenis van mijn man. Dat waardeerden wij heel erg. Het was voor hem zeker een even groot verlies als voor ons. Trouwens, de kamer waar hij bij ons logeerde, heet nog altijd “Désiré’s room!”’

In die periode kwam Collen ook af en toe seminars geven aan de Harvard Medical School in Boston. 'Ik werd midden jaren tachtig tot begin jaren negentig regelmatig gevraagd in de VS, want ze kenden aanvankelijk nog niet zo veel van fibrinolyse, en ik legde dan uit hoe dat werkte, en hoe die onderzoeken op proefdiermodellen gebeurden.' Ook aan de University of Vermont in Burlington was hij tien jaar lang tijdens de zomer *visiting professor of biochemistry and medicine*, tot zijn kinderen, die de computerkampen en zomercursussen op die Amerikaanse campus beu waren, een vakantie eisten 'zoals die van normale mensen'.

Misschien had hij wel in Harvard kunnen blijven, en daar een mooie carrière uitbouwen? 'Daar was zeker plaats in het lab van Chip Gold, maar dan moest ik zelf voor de financiering zorgen.' En tegen die tijd was Collen al bezig aan nieuwe projecten, met stafylokinase en Thromb-X.

Met Chip Gold en Tsunehiro Yasuda (°1942) in Boston werd een derde preklinisch onderzoek bij honden opgezet, om te kijken welke de optimale dosis rt-PA was om de bloedstroom te herstellen. Er werd getest met dosissen van 5, 10, 15 en 25 microgram, telkens in verhouding tot het gewicht van de hond in kwestie. 'Deze keer waren het openhartoperaties,' verduidelijkt Collen, 'en de man die de chirurgie deed, was een laborant, Luis Guerero, een Mexicaanse autodidact die zijn stiel afgekeken had van chirurgen. Hij had nooit een doktersdiploma gehaald, maar hij wist heel precies wat hij deed. Hij staat trouwens vermeld in een aantal publicaties als coauteur.'<sup>2</sup>

Uit de vaststellingen bleek dat de klonter in alle gevallen verdween, maar hoe hoger de dosis rt-PA, hoe sneller de bloedstroom normaliseerde. Vervolgens werd er nog een vierde test opgezet, waarbij een aantal honden rt-PA zou krijgen en een andere groep een zoutoplossing als placebo. Het was een gerandomiseerde studie, wat betekende dat alleen Bob Holt, de techniker, wist welke hond welke behandeling kreeg. De proeven begonnen in maart 1983, en er werden twee tot drie honden per week behandeld. Terwijl Yasuda de proeven deed, volgde Collen alles nauwkeurig op, zo herinnerde Yasuda zich. Tijdens de viering van het emeritaat van Collen in 2008 vertelde hij onder meer dat Collen 's ochtends om zeven uur begon en de hele dag bleef doorwerken. 'Hij noteerde en maakte tabellen, maar 's avonds na het werk werd er Scotch gedronken bij dr. Gold thuis.' Yasuda wist ook nog dat Collen volhield dat die

Scotch een deugddoend effect had, zijn geest fris hield en ervoor zorgde dat hij de volgende dag met nieuwe energie weer aan de slag kon ...

Er moest trouwens doorgewerkt worden. Genentech had inmiddels een contract met onder andere het Japanse farmaceutisch bedrijf Mitsubishi Chemical Industries, dat de research voor rt-PA betaalde in ruil voor de licentierechten in Japan. De Japanners wilden resultaten zien voor het einde van het jaar. Eind december 1983 waren de conclusies dan ook klaar: bij de honden die rt-PA hadden gekregen, was de bloedklonter verdwenen en de bloedstroom hersteld, het slaagpercentage was honderd procent. Bij de honden die een zoutoplossing hadden gekregen, was het resultaat zero. Iedereen was verrast en verbaasd. Wat dr. Yasuda ook verbaasde, was de concentratie die Collen heel die tijd aan de dag had gelegd bij het noteren van alle gegevens, en vooral dat hij zo lang kon blijven stilzitten aan een bureau. 'Een kwaliteit die in de wetenschappelijke wereld uitzonderlijk succesvolle mensen onderscheidt van de succesvolle', zo concludeerde Yasuda met enig gevoel voor humor.

## De eerste Leuvense patiënt

Op 20 januari 1983 in de namiddag wordt in het universitair ziekenhuis in Leuven een 58-jarige patiënt binnengebracht met een acuut hartinfarct en een volledig afgesloten bloedvat. Deze hartpatiënt zou als eerste in de wereld behandeld worden met t-PA, en cardioloog Frans Van de Werf, die bij de testen met de honden betrokken was, zou de procedure leiden. Het ging nog om t-PA uit de Bowescellijn. Collen had daaruit net genoeg t-PA gemaakt voor één behandeling.

'Er waren geen contra-indicaties, alles stond klaar en de patiënt had zijn toestemming gegeven', vertelt Frans Van de Werf. 'Désiré werd verwittigd en nog een aantal mensen die aan het t-PA-project hadden meegewerkt, zoals Roger Lijnen en Dick Rijken.' Samen met het personeel dat nodig was voor de ingreep, stonden daar zeker twintig mensen toe te kijken. En er hing behoorlijk wat spanning in de lucht, geeft Van de Werf toe. 'Het was de eerste keer, en er was ook wat bekommernis van het diensthoofd, professor De Geest, omdat we een eiwit van een kankercellijn gingen toedienen. Maar dat is toen allemaal

besproken en we kregen de toelating van de ethische commissie om dat te doen.’

Of hij toch niet enigszins bevreesd was? ‘Neen, bang was ik niet’, vertelt Van de Werf. ‘Er waren intussen de geslaagde dierproeven bij ons geweest en de twee geslaagde nierpatiënten bij Weimar. En je hebt alles onder controle: je hebt het elektrocardiogram (EKG), je ziet de patiënt, je ziet de kransslagaders ... Het was een onderneming die ofwel kon lukken, ofwel het klassieke verloop zou kennen van een infarct dat evolueerde met een blijvende occlusie, zoals vaak het geval was bij de standaardbehandeling van hartinfarcten op dat ogenblik. Het was nog helemaal het begin van de reperfusie.’ Het openmaken van bloedvaten die verstopt waren door bloedklonters stond als techniek nog in zijn kinderschoenen.

De patiënt kreeg een intraveneuze inspuiting met t-PA. Dat was de meest logische aanpak, want als dat later in de praktijk zou worden toegepast, dan was snelheid belangrijk. Niet ieder ziekenhuis was uitgerust voor intracoronaire behandelingen. Maar er gebeurde niets. Het bloedvat bleef dicht! Dus werd t-PA intracoronair, dicht bij de klonters, toegediend. Weer niets! De occlusie verdween niet. Na ongeveer zestig minuten was de hele voorraad t-PA opgebruikt. Als laatste poging werd streptokinase intracoronair toegediend. Maar ook dat bleef zonder resultaat. Het experiment was afgelopen! De patiënt ontwikkelde een klassiek transmuraal voorwandinfarct: hij overleefde zijn hartaanval, weliswaar met een verminderde hartfunctie. Pas twintig jaar later had hij een pacemaker nodig. Uiteindelijk overleed hij in juli 2008, op 83-jarige leeftijd. ‘Dat betekent ook dat je na een mislukte reperfusiebehandeling van een hartinfarct nog 25 jaar kan verder leven’, zo besloot Frans Van de Werf tijdens zijn lezing in 2008.

Maar in eerste instantie was er onmiddellijk na die ingreep toch enige ongerustheid. En de teleurstelling bij Van de Werf en de hele ploeg was groot. Ook voor Collen: ‘Dat was een ongelooflijke tegenslag. Het was een pijnlijke ervaring. Van de Werf en ik zijn dan naar het diensthoofd, professor De Geest, gegaan en het was niet makkelijk om nog toelating te krijgen voor een tweede patiënt. Het was bijna het einde van onze experimenten.’ Maar in Saint Louis stonden ze ook klaar om patiënten met t-PA te behandelen, dus dat zette wel wat

*Die eerste hartpatiënt was een ongelooflijke tegenslag*

druk om in Leuven door te gaan. Van de Werf heeft dan nog vier patiënten met Bowes-t-PA behandeld. Gelukkig met succes. Sobel in Saint Louis was wat later begonnen, omdat hij eerst een goedkeuring van de FDA nodig had en dat papierwerk duurde daar even. Na die eerste patiënt in Leuven was alvast duidelijk geworden dat een hogere dosis t-PA nodig was. In de VS slaagde Sobel erin om zijn twee patiënten met succes te behandelen. Het verslag van de beide teams werd een artikel in *New England Journal of Medicine*, en het bezorgde Sobel en de Leuvense ploeg meteen wereldfaam.<sup>3</sup>

‘Dat heeft mijn carrière toen een geweldige boost gegeven’, geeft Van de Werf toe. Hij zette zijn testen op honden verder, met het inmiddels gekloonde rt-PA van Genentech. Genentech zelf had een nieuwe bron gevonden om rt-PA te produceren: cellen van eierstokken van Chinese hamsters (CHO, Chinese Hamster Ovary cells). Uit die cellen, die met het menselijk t-PA cDNA werden getransformeerd, kon honderden keren meer t-PA worden gehaald dan uit de Bowes-melanomacellijn. In het lab van Collen konden ze stilaan ophouden met de productie van t-PA.

Collen ontwikkelde dankzij de samenwerking met Van de Werf nog een nieuwe interesse. Tijdens een etentje bij Van de Werf thuis zat hij toevallig naast Urbain Boutelegier, een huisarts uit Assebroek. Dat bleek een gedreven wijnkenner, met een interessante lijst Franse kasteelheren in zijn adresboek. ‘Sindsdien zijn er heel wat reizen naar wijnkastelen geweest, waar onder andere ook voormalig rector Mark Waer aan deelnam’, vertelt Van de Werf. ‘En vanaf die tijd, telkens als Urbain Boutelegier zijn wijn bestelde, zei Collen keer op keer: “Koop voor mij maar hetzelfde, Urbain!”’ De wijnkelder van Désiré Collen had destijds een faam die tot ver buiten Leuven reikte.

In het lab van Frans Van de Werf maakte Collen ook kennis met Ik-Kyung Jang (°1954), een Zuid-Koreaanse beursstudent, die zijn artsdiploma had behaald aan de katholieke Kyung Hee Universiteit in Seoul en die in 1980 via een samenwerkingsakkoord tussen beide universiteiten in Leuven was gearriveerd voor zijn klinische opleiding. In Seoul had hij al wat Nederlands geleerd, maar na een paar jaar in Leuven sprak hij de taal behoorlijk vlot. Via zijn assistentschap bij Van de Werf kwam hij in contact met Désiré Collen. Tussen Jang en Collen klikte het meteen. ‘Dat was een intelligente, verstandige kerel. En een harde werker’, zegt Collen. Het respect was wederzijds. Toen Jang en zijn echtgenote, beiden diepgelovige katholieken, hun eerste zoon kregen, werd

aan Collen het peterschap aangeboden. Het werd aanvaard, hoewel Collen hen waarschuwde dat ze qua geloofsovertuiging bij hem aan het verkeerde adres waren. Toen Jang in 1987 begon uit te kijken naar een plaats om zijn postdoc te doen, introduceerde Collen hem bij Chip Gold in Boston. Zo bleven ze in de VS nog een tijdlang samenwerken aan verschillende t-PA-studies en trombolysen, en publiceerden ze samen een aantal artikels.<sup>4</sup> Jang werd een gerespecteerd cardioloog aan het Massachusetts General Hospital in Boston, en Collen kwam er nog regelmatig op bezoek. In 2010 werd Jang *full professor* aan de Harvard Medical School, en hij kreeg een *endowed chair* in 2015. Dat is een leeropdracht die onbeperkt in de tijd door een privéstichting wordt gefinancierd. Toen dat werd gevierd, vloog Collen speciaal naar Boston. ‘Het is niet dat we elkaar voortdurend brieven schrijven, maar we waarderen elkaar en houden toch wel contact. Hij heeft een kunstwerk van mijn zoon gekocht, dat in zijn living hangt, en zijn dochter is hier twee maanden op het lab komen werken. Ik heb in mijn leven het geluk gehad met veel fijne mensen samen te werken’, besluit Collen. Jang werkt nog altijd als interventioneel cardioloog in Massachusetts General Hospital en was ook een van de eersten om OCT (Optical Coherence Tomography) toe te passen bij patiënten, een methode om de binnenkant van de bloedvaten te bekijken en de graad van aderverkalking vast te stellen. Op zijn cv staat nog altijd Nederlands als tweede taal.

## FDA staat testen met rt-PA toe

De proeven met honden hadden aangetoond dat het gekloonde rt-PA even goed werkte als het natuurlijke t-PA. Maar dat moest nu ook op mensen worden getest. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) gaf aan drie Amerikaanse topziekenhuizen de toestemming om rt-PA te testen op maximaal vijftig patiënten. Dat waren de Washington University in Saint Louis, waar door Sobel al twee patiënten waren behandeld met het melanoma-t-PA; het Massachusetts General Hospital in Boston met Chip Gold, dat net als Saint Louis al aan de dierproeven had deelgenomen en als derde de Johns Hopkins University in Baltimore. Johns Hopkins behoorde tot de top van de academische ziekenhuizen in de VS, en daar was Myron L. Weisfelt hoofd van de afdeling cardiologie. Hij was door Genentech aangebracht voor deze test.

Het zou om een gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studie gaan. De patiënt weet niet wat hij krijgt: rt-PA of een placebo. Dat werd door het toeval bepaald. Er werd ook een eindpunt vastgesteld: na negentig minuten moest het stolsel opgelost zijn. Als het dan nog niet opgelost was, kreeg de placebo-patiënt sowieso rt-PA. Volgens het opzet zou twee derde van de patiënten rt-PA krijgen, een derde de placebo.

De eerste patiënt werd behandeld in Johns Hopkins in Baltimore door Eric Topol (°1954), een jonge specialist in opleiding bij Weisfelt. De volgende patiënten in Saint Louis en in Boston, al naargelang er patiënten binnenkwamen. Al gauw bleek het succes van rt-PA. Bij drie kwart van de patiënten die rt-PA hadden gekregen, was de bloedstroom hersteld nog voor de negentig minuten om waren. Bij de patiënten die een placebo hadden gekregen, was er slechts één bij wie de klonters vanzelf oploste. De anderen uit de placebogroep kregen na negentig minuten toch nog hun rt-PA-behandeling, en daarvan herstelde iets minder dan driekwart.

Er waren ook zes patiënten die helemaal niet reageerden op de behandeling met rt-PA. Die kregen vervolgens een behandeling met streptokinase, maar ook dat haalde bij hen niets uit. 'Waarschijnlijk omdat de occlusie of verstopping bij hen niet veroorzaakt werd door een bloedklonters, maar wel door losgekomen plaque of aderverkalking, een soort brij die de ader verstopt, en waar middelen die bloedklonters oplossen uiteraard geen effect op hebben', vermoedt Collen.

De studie was al bij al een succes: bij 75 procent van de rt-PA-patiënten herstelde de bloedstroom binnen de negentig minuten, bij de placebogroep was dat maar zeven procent. Rt-PA had deze eerste test goed doorstaan. Het was een opsteker voor de onderzoekers en voor Genentech, want door de band sneuvelen in deze fase nogal wat nieuwe geneesmiddelen.

De test had intussen ook al heel wat ruchtbaarheid gekregen in academische kringen. Na de succesvolle behandeling van de eerste patiënt kon de public-relationsafdeling van Johns Hopkins niet aan de verleiding weerstaan om als eerste een jubelend perscommuniqué de wereld in te sturen. Dat leidde tot enige wrevel bij de andere twee ziekenhuizen, die het maar matig konden appreciëren dat Topol en Johns Hopkins met de pluimen wilden gaan lopen. Toen er na afloop van de studie een verslag moest worden gepubliceerd in

*Circulation* was er opnieuw gekibbel over wiens naam eerst mocht staan. De twee andere ziekenhuizen hadden bezwaar tegen Topol als eerste, na die heisa over dat perscommuniqué. Uiteindelijk werd het geen enkele van de drie, maar Collen zelf. En dan was er ook nog discussie over de laatste naam, ook een belangrijke plaats in het rijtje. Dat is meestal de senior. Ze raakten het niet eens over wie dat mocht zijn: Gold, Sobel of Weisfelt. Er werd dan maar besloten Grossbard van Genentech de eer te gunnen. En dus werd die als laatste vermeld. Zelf had Collen geen patiënt gezien, maar hij had met Grossbard wel het artikel geschreven, de tabellen gemaakt en de data verwerkt. Topol mocht als tweede vermeld worden en dan ging het alternerend verder voor de drie ziekenhuizen. Zo telde het artikel zeventien auteurs.<sup>5</sup>

## Verstraete mobiliseert Europese cardiologen

Al in de jaren zestig, toen er in cardiologische kringen nog altijd getwijfeld werd of een bloedklonter oorzaak of gevolg was van een hartinfarct, deed de Leuvense professor Marc Verstraete samen met een aantal collega's een studie naar het effect van streptokinase. Aangemoedigd door de resultaten van t-PA en rt-PA bij honden én mensen, spreekt hij in 1984 zijn netwerk van cardiologen een tweede keer aan. Dit keer voor een studie naar het effect van rt-PA. Hij krijgt de medewerking van dertig cardiologische afdelingen van ziekenhuizen uit heel West-Europa voor zijn European Cooperative Study Group for rt-PA.

Het zou een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie worden bij 129 patiënten met een hartinfarct. Rt-PA zou vergeleken worden met een placebo. Het eindpunt is weer negentig minuten. Het bloedvat moet open zijn eer de negentig minuten om zijn. Dubbelblind betekent dat niet alleen de patiënt in het ongewisse verkeert of hij rt-PA krijgt of een placebo, maar dat ook de arts niet weet waarmee hij zijn patiënt behandelt. Weer wint rt-PA het van placebo, met 61 procent succesvolle interventies tegenover 21 procent bij de placebo-groep. Na negentig minuten krijgen ook de placebopatiënten een behandeling met rt-PA.<sup>6</sup>

In een volgende studie wordt rt-PA vergeleken met streptokinase, dat stilaan de standaardbehandeling bij hartinfarcten was. In 1982 had de Amerikaanse Food and Drug Administration de intracoronaire toediening van streptokinase bij hartinfarcten goedgekeurd. Voor de effectiviteit van intraveneus toegediend streptokinase was toen nog niet voldoende overtuigend bewijs geleverd. Dat kwam later. In deze studie krijgen 64 patiënten rt-PA en 65 streptokinase toegediend. Het is een blinde, gerandomiseerde studie. De communicatiemiddelen zijn dan nog niet wat ze nu zijn, dus dat gaat per telefoon.

‘Er werd een 24 uur-randomisatieschema opgemaakt’, vertelt Collen. ‘Als er in een van de ziekenhuizen een patiënt met hartinfarct binnenkwam, werd gekeken of hij voldeed aan alle criteria. Bijvoorbeeld of hij geen andere medische problemen had die de behandeling konden beïnvloeden, zoals diabetes of nierproblemen. De patiënt werd gevraagd of hij zijn toestemming gaf om deel te nemen aan de studie. En vervolgens werd er telefonisch contact opgenomen: we hebben hier patiënt nummer zoveel, welk flesje?’ Die flesjes stonden klaar, identieke flesjes met ofwel streptokinase of rt-PA, dus de artsen wisten zelf ook niet wat ze de patiënt gaven.

Rt-PA bleek beter te werken dan streptokinase. Nog voor de negentig minuten om waren, had 75 procent van de rt-PA-patiënten een open arterie, bij de streptokinasepatiënten was bij slechts 55 procent de klonter verdwenen. Maar het verschil was ‘statistisch niet significant’, er konden dus geen sluitende conclusies uit worden getrokken. De reden: 129 patiënten vormden een iets te kleine groep. Wel was het duidelijk dat rt-PA de stollingsfunctie van het bloed minder aantastte. Streptokinase hield immers nog altijd het risico in dat er elders in het lichaam bloedingen ontstonden, terwijl rt-PA alleen werkte op de bloedklonter zelf.<sup>7</sup>

Het consortium van Verstraete doet nadien nog drie studies, onder meer om te kijken of een langere behandeling met rt-PA het opnieuw verstopen van een bloedvat kon voorkomen. Er wordt onderzocht of de toediening van heparine of aspirine na de behandeling met rt-PA helpt om het bloedvat open te houden, en ook *angioplastie*, het openhouden van het bloedvat met een ballonnetje, wordt getest.

## Rt-PA wint van streptokinase

In de Verenigde Staten zitten de onderzoekers evenmin stil. The Advisory Council of the National Heart, Lung and Blood Institute begint in 1982 met een onderzoek naar streptokinase, dat geleid wordt door de gereputeerde cardioloog Eugene Braunwald van de Harvard University. Er nemen dertien ziekenhuizen in de VS aan deel, waaronder ook dat van Chip Gold in Boston.

De studie *Thrombolysis In Myocardial Infarction* of afgekort TIMI wilde in eerste instantie onderzoeken of er een verschil in effectiviteit was als streptokinase intraveneus of intracoronair werd toegediend, en dat in vergelijking met patiënten die een placebo kregen. Het eindpunt was weer het herstel van de bloedstroom binnen de negentig minuten na de start van de behandeling. Er namen 340 patiënten aan deel. Maar intussen was er ook rt-PA beschikbaar, en in de loop van 1983 werd beslist om ook de behandeling van rt-PA in de studie op te nemen. Dat was op aandringen van Kenneth G. Mann, een biochemicus die op dat ogenblik in de Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, werkte en die adviseur was van de National Institutes of Health, de medische onderzoeksinstelling van de federale overheid in de Verenigde Staten. Kenneth G. Mann en Collen werden later persoonlijke vrienden. Mann was verantwoordelijk voor de bloedstollingsanalyse van de *TIMI trials*. ‘Ze hadden daar met die testen niet zo veel ervaring, en toen hebben David Stump, die twee jaar in Leuven had gewerkt, en ik dat samen met Mann opgezet.’ Toen Mann in 1984 hoofd werd van de afdeling biochemie in Burlington, Vermont, kon hij Collen overhalen om zomerseminaries te geven in Vermont. Wat Collen acht jaar lang deed. ‘Ik had daar een “condominium” gekocht voor 210.000 dollar. In de VS koop en verkoop je huizen zoals hier auto’s. In de zomer gingen we dan twee maanden naar Vermont, en de rest van het jaar verhuurde ik dat. Uiteindelijk heb ik het acht jaar later verkocht met 10.000 dollar winst. Maar we hadden acht jaar een gratis zomerverblijf en inkomsten van de huur’, rekt Collen.

Zoals altijd moeten patiënten eerst geïnformeerd worden en hun akkoord geven om in de studie te worden opgenomen. Voor het Massachusetts General Hospital was dat de taak van de Japanse dokter Yasuda, die bij Chip Gold in Boston werkte. Hij sprak uitstekend Engels, maar beheerste de taal niet in al zijn nuances. Wat vaak een vrij directe manier van communiceren opleverde, die zijn collega’s maar vooral de patiënten soms deed schrikken: ‘Ah sir, you

*have a heart attack. We have a new drug. Will you take it? If you don't take the drug, you may die. Please sign here for consent!* Het zorgde niet altijd voor gerustgestelde, laat staan enthousiaste patiënten.

Bij deze studie was er in tussentijdse evaluaties voorzien, door de onafhankelijke groep van experts van de Data Monitoring and Safety Board. Indien zou blijken dat de effectiviteit van de ene behandeling véél groter was dan van de andere, dan zou het niet meer ethisch verantwoord zijn om het minder goede middel verder te blijven toedienen. Op 5 februari 1985 was het al zover. Van de 316 patiënten had zeventig procent van de rt-PA-groep een herstelde bloedstroom binnen de negentig minuten. Bij de streptokinasegroep was dat maar 43 procent. Ook al was de studie nog niet helemaal formeel beëindigd, de positieve uitkomst voor rt-PA werd in april 1985 meteen in de *New England Journal of Medicine* gepubliceerd. De resultaten van het gelijkaardige onderzoek in Europa door Marc Verstraete en zijn Study Group werden een week later gepubliceerd in *The Lancet*. De verschillen tussen streptokinase en rt-PA waren wat minder uitgesproken in het Europese onderzoek dan in de TIMI-studie, maar de cardiologische wereld raakte nu stilaan in de ban van rt-PA.<sup>8</sup>

Wel bleven er vragen bij de resultaten van het onderzoek. Als je zo'n bloedvat terug openkreeg, hoe zat het dan eigenlijk met de overlevingskansen van de patiënt nadien? Riskeerde hij of zij niet dat het bloedvat een paar weken of maanden later opnieuw dicht zou slibben door een klontor? En hoe was het hart eraan toe na de behandeling?

Er waren ook artsen die zich afvroegen of het eigenlijk wel ethisch verantwoord was om patiënten met een riskante aandoening zoals een hartinfarct, een placebo toe te dienen. Met andere woorden: om eigenlijk niets te doen? 'Nu zou dat niet meer mogelijk zijn', zegt Van de Werf, maar toen was nog niet voldoende bewezen dat je door het toedienen van streptokinase of rt-PA de hartfunctie verbeterde en de mortaliteit deed dalen. 'Op die manier was het ethisch verantwoord om tegenover placebo te testen. Als je nooit een vergelijking doet met patiënten zonder reperfusiebehandeling, hoe kun je dan bewijzen dat het ene gunstiger is, dat het levensreddend is? Als je denkt een beter medicijn te hebben, dan moet je dat vergelijken met de standaardbehandeling. En die behandeling was toen inderdaad: niets doen en afwachten of het lichaam zelf de klontor oploste.'

Salim Yusuf (°1952), een jonge Canadese arts en onderzoeker die in 1984 voor de Amerikaanse National Institutes of Health kwam werken, bundelde de intussen talrijke gepubliceerde studies waarbij intraveneus toegediende streptokinase vergeleken werd met placebo. Hij deed zijn onderzoek samen met Rory Collins en Richard Peto van de Oxfordgroep. Ze kwamen tot het besluit dat er bij patiënten die met streptokinase waren behandeld, 22 procent minder sterfgevallen waren dan in de placebogroep. Zijn rapport verscheen in het *European Heart Journal* in 1985.<sup>9</sup>

Een aantal opeenvolgende Italiaanse onderzoeken van de Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (of GISSI), waaraan de meeste Italiaanse Coronary Care Units (CCU's) meededen, wees op het belang van reperfusie en het gunstige effect van streptokinase. De GISSI-1-studie uit 1986 en 1987, onder het voorzitterschap van G. Tognoni, was de eerste belangrijke studie over het gunstig effect van reperfusie met streptokinase volgens Van de Werf. 'Die is in *The Lancet* verschenen. Dat was intraveneus streptokinase tegenover placebo bij 12.000 patiënten. Het was een vrij simpele studie: een groep patiënten kreeg streptokinase en de andere groep kreeg niets, noch aspirine, noch heparine. En op het einde werd geteld hoeveel patiënten er in beide groepen overleden waren na een week, na een maand en zo verder. Die studie toonde overtuigend aan dat er een mortaliteitsreductie was door streptokinase.'<sup>10 11 12</sup>

Eigenlijk had professor Marc Verstraete dat al eerder bewezen, met zijn European Cooperative Study Group. Hij publiceerde de resultaten van dat onderzoek in 1979 in de *New England Journal of Medicine*, maar er was toen relatief weinig belangstelling voor die studie.<sup>13</sup>

En dan waren er nog The International Studies of Infarct Survival, of ISIS-2, een studie van Oxford bij 20.000 patiënten, die aantoonde dat de levenskansen van de patiënt nog verbeterden als de behandeling binnen de vier uur na de eerste symptomen van een hartaanval kon gestart worden.<sup>14 15</sup> 'Dat was het concept "*Time is muscle*", zegt Van de Werf. 'Hoe sneller een patiënt kon behandeld worden, hoe minder schade de hartspier opliep. Dat waren relatief eenvoudige studies. Oxford was bekend als de academische researchgroep die grote studies deed, maar altijd volgens het concept: we gaan het eenvoudig houden, we gaan de *record form* – het aantal gegevens dat we nodig hebben – beperken, maar wel met grote aantallen werken en met harde eindpunten,

namelijk het aantal overlijdens tellen. Dat was een duidelijk eindpunt, daarover kon geen discussie ontstaan.’ Dat ze in Oxford nog altijd met streptokinase werkten en niet met rt-PA, kwam volgens Van de Werf ook omdat Oxford rt-PA eigenlijk veel te duur vond in vergelijking met streptokinase.

In het Leuvense Gasthuisberg ondernam Marc Verstraete met zijn consortium van Europese ziekenhuizen dan in mei 1986 zijn derde grote studie met rt-PA. Er zou gemeten worden in welke mate rt-PA invloed had op het herstel van de hartfunctie en op de overlevingskansen van de patiënt, en dat in vergelijking met een placebogroep. Intussen was al duidelijk geworden dat hoe sneller na het infarct met de behandeling werd gestart, hoe groter het effect van de behandeling was. Dus focuste de studie op patiënten die binnen de vier uur na de eerste symptomen konden behandeld worden. Zij kregen rt-PA intraveneus toegediend. Bovendien kregen ze bij hun rt-PA-behandeling nog eens tweehonderdvijftig milligram aspirine en vijfduizend eenheden heparine, en dat ook nog de eerste dagen na de behandeling. Aspirine en heparine zijn allebei bloedverdunners. Aspirine werkt op de bloedplaatjes die zich hebben vastgehecht aan de vaatwand, heparine beperkt de vorming van fibrineklonters die op de samengeklitte bloedplaatjes ontstaan. Die bijkomende heparine werd nodig geacht, omdat t-PA of rt-PA de fibrineklonter wel oplost, maar verder niets verandert aan het stollingssysteem van het bloed. Het risico dat er een nieuw stolsel zou ontstaan, was dus niet denkbeeldig. Dit in tegenstelling tot een behandeling met streptokinase, die de stollingskwaliteit van het bloed in het hele lichaam in het gedrang bracht, en daardoor vaak bloedingen als bijverschijnsel gaf.

Weer was het resultaat bemoedigend voor rt-PA: het aantal sterfgevallen bij patiënten uit de rt-PA-groep lag 36 procent lager. En voor patiënten die in minder dan drie uur na de eerste symptomen waren binnengebracht, waren de resultaten *nóg* beter. Bovendien bleek bij hen het herstel van de hartfunctie beter dan bij de placebogroep. Alleen was er een toegenomen risico van hersenbloedingen bij 1,4 procent van de patiënten.<sup>16</sup>

Er volgde in 1988 nog de ASSET-studie (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) in het Verenigd Koninkrijk, Noorwegen, Zweden en Denemarken. Daar waren 5011 patiënten bij betrokken, en werd de mortaliteit gemeten na een maand. In de placebogroep was 9,2 procent van de patiënten overleden, in de rt-PA groep 7,2 procent, maar in deze groep traden er iets meer bloedin-

gen op als complicatie. En verder waren er nog enkele kleinere studies in de VS en in Australië, waarbij de pompfunctie van het hart werd onderzocht. Die werd bepaald door de ejectiefractie, het percentage bloed dat bij elke hartslag uit het hart kon worden gepompt.

De superioriteit van rt-PA versus streptokinase is begin 1987 reëel en onbetwistbaar, maar op het eerste gezicht toch nipt. Met rt-PA overleeft iets meer dan één patiënt op de honderd meer dan met streptokinase. En de neveneffecten zijn ook beter onder controle. Niet verpletterend, maar ruim voldoende, vindt men bij Genentech. De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft nu genoeg materiaal in handen om rt-PA te erkennen als geneesmiddel, zo wordt gedacht.<sup>17</sup>

## HOOFDSTUK 5

# FDA keurt rt-PA goed

**Samenvatting:** Het is schrikken, wanneer de FDA in mei 1987 rt-PA tegen alle verwachtingen in, niet goedkeurt. Wanneer het bij de tweede zitting wel lukt, wordt er gevierd bij Genentech! Rt-PA kan worden verkocht onder de merknaam Activase. Aanvankelijk komt een deel van de royalty-stroom van Genentech bij de Vlaamse interuniversitaire instelling Innovi terecht. Onverdiend, vinden de KU Leuven en Collen, die besluiten de rechten op rt-PA van Innovi terug te kopen. De royalty's worden grotendeels ondergebracht in de Désiré Collen Research Foundation, die wetenschappelijk onderzoek ondersteunt. In 1988 moet Collen zijn rt-PA in de VS gaan verdedigen tegen concurrenten, een zaak die Genentech en Collen winnen. Cardiologen blijven intussen twijfelen tussen het goedkopere streptokinase en het duurdere rt-PA. Met de GUSTO-studie wordt overtuigend bewezen dat een patiënt met rt-PA en heparine in vergelijking met streptokinase en aspirine veertien procent minder gevaar loopt om binnen de dertig dagen te overlijden.

## Rt-PA wordt Activase

Bij Genentech vinden ze dat het na al die testen stilaan tijd wordt om rt-PA op de markt te brengen. De laatste horde die nog moet worden genomen, is de goedkeuring door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Die zetelt in Bethesda, ten noorden van Washington D.C. De zitting waarop dat zou gebeuren, was gepland op 29 mei 1987. Die dag zou de FDA oordelen of rt-PA een geschikt geneesmiddel was voor patiënten met hartinfarct en of ook streptokinase intraveneus als behandeling mocht toegepast worden. Het intracoronaire gebruik van streptokinase was al eerder goedgekeurd in 1982. De twee dossiers waren eerst voorgelegd aan de Biologics Division, maar werden nadien doorgeschoven naar het Cardio-Renal Advisory Committee. Dat zou zijn advies doorgeven aan de FDA, dat op basis daarvan zijn beslissing zou nemen.

Genentech had nu ook een commerciële naam voor rt-PA. Er was bij het personeel van Genentech een brainstorming gelanceerd voor een nieuwe merknaam en de winnaar zou duizend dollar krijgen. 'Er kwamen misschien wel vijfhonderd voorstellen binnen', zegt Collen. 'De winnende naam werd Activase, een samentrekking van "Activator" en "ase". "Ase" is een achtervoegsel dat het enzym aangeeft dat de genoemde stof omzet. En neen, zelf heb ik geen voorstel voor een naam ingediend.'

Die vrijdagochtend 29 mei zat het auditorium van de FDA in Bethesda volgepakt met geïnteresseerden en journalisten. Niet alleen wetenschapsjournalisten, maar ook de Wall Streetpers. Genentech was een mediageniek bedrijf én een steraandeel op de beurs. Als rt-PA op de markt kwam, konden aandeelhouders een interessant ritje maken.

De voormiddagzitting was aan streptokinase gewijd. Dat werd in tien punten behandeld en goedgekeurd. In de namiddag was rt-PA aan de beurt. Hier stonden zeven punten ter behandeling, zo schrijft Baruch Brody (°1943), professor biomedische ethiek en directeur van het Centre for Ethics, Medicine and Public Issues in een uitgebreid verslag van die dag in zijn boek *Ethical issues in drug testing, approval and pricing*.<sup>1</sup>

Collen zat ook in de zaal. ‘Ik denk dat er ongeveer tweehonderd mensen in dat auditorium zaten. De zitting verliep zoals een rechtszaak, met het Advisory Committee als jury. Elliott B. Grossbard, de Chief Medical Officer van Genentech, vertegenwoordigde het bedrijf. Hij legde de resultaten van de gevoerde studies voor en verdedigde op basis daarvan het dossier rt-PA. Iedereen verwachtte dat dit een “*walk in the park*” zou zijn. Maar het comité vond het dossier niet volledig genoeg en weigerde het licht op groen te zetten. Er was meer onderzoek nodig. Geen goedkeuring!’

‘Dat nieuws sloeg in als een bom’, vertelt Collen. ‘De journalisten vlogen allemaal tegelijk naar buiten, plooiden hun satellietssystemen open – er waren nog geen gsm’s in die tijd –, en belden met hun satelliet telefoons naar hun redacties: “*It’s a no!*”’

De reacties op de FDA-beslissing in de pers waren meestal negatief, en vooral dan in *The Wall Street Journal*. Er speelden natuurlijk grote economische belangen mee, maar de pers legde vooral de klemtoon op de ethische gevolgen. Het artikel in *The Washington Post* had als titel ‘T-PA foot-dragging costs 30 lives a day’ (‘Uitstel voor t-PA kost dertig levens per dag’). En ook het blad *Science* schuwde de zware dramatiek niet. Volgens de hoofdredacteur Daniel E. Koshland had de FDA bloed aan haar handen.

De beslissing was die vrijdag gevallen ná sluitingstijd op de beurs, maar op de ochtend van maandag 1 juni duikelde het aandeel Genentech op de New York Stock Exchange meteen na opening van 48,25 dollar naar 36,75 dollar. Voor

Genentech betekende dat een waardeverlies van 928 miljoen dollar. Een kwart van zijn beurskapitaal ging in rook op.

Ook Eugene Braunwald, de paus van de cardiologen in Amerika, was boos. Hij coördineerde de TIMI-studies, waarvan de tweede nog liep tijdens het onderzoek door de FDA, en waarvan de resultaten nog niet publiek waren.

‘Het hele punt was dat de FDA een klinisch eindpunt wilde voor de testen die afgerond waren, en dat hadden we op dat ogenblik nog niet formeel’, verduidelijkt Collen. ‘Wel een anatomisch eindpunt: de slagader ging open, er was opnieuw bloeddorstroming, maar de FDA wilde ook klinische bewijzen: de resultaten over de ejectionfracatie, de hoeveelheid bloed die bij elke hartslag wordt voortgestuwd, en die over de mortaliteit. De discussie over een bloedklonter als oorzaak of gevolg van een hartinfarct was ook nog altijd bezig, dat speelde ook mee. Nu was er inderdaad wel nóg een studie aan de gang, TIMI-2, maar die resultaten waren nog niet gepubliceerd. Bovendien had Genentech tijdens die studie de productie van rt-PA aangepast, waardoor ze veel meer konden produceren, maar waardoor het ook een enigszins andere molecuule was geworden. Het was een actiever rt-PA, en dus moest terwijl de studie liep, ook de dosis aangepast worden, want bij het nieuwe rt-PA waren er meer hersenbloedingen wanneer dezelfde dosis van honderdvijftig milligram werd aangehouden.’

In het kort kwam de conclusie van het FDA-comité hierop neer: we willen weten wat het effect is van een dosis van honderd milligram, en niet alleen of het bloedvat open is, maar ook in welke mate de ventriculaire functie, de werking van de hartkamers, verbetert, en of het aantal hersenbloedingen als bijwerking daalt bij die lagere dosis.

Bij Genentech waren ze not amused, want in het begin van de procedure hadden ze met een ander comité van de FDA, de Biologics Division, te maken gehad, en die had laten verstaan dat alles prima in orde was. De studies, die bewezen dat er reperfusie (bloeddorstroming) was, zouden voldoende zijn voor de FDA, hadden ze daar gezegd. Er zouden geen andere eindpunten gevraagd worden. Maar later bleek het Cardio-Renal Advisory Committee er dus anders over te denken. Dat twee verschillende comités zich opeenvolgend met het dossier hadden beziggehouden, had te maken met het feit dat rt-PA als molecuule zowel een biologisch actief eiwit was en dus onder de Biologics Divi-

sion viel, als een geneesmiddel voor hartfalen, waar het Cardio-Renal Advisory Committee over moest oordelen.

‘Tja, er is geen champagne gedronken na afloop, dat is duidelijk’, zegt Colleen. ‘Nochtans, Van de Werf, Sobel en ik, wij wisten dat rt-PA voor alles goede scores behaalde, ook bij honderd milligram, maar de FDA zei: “Waar is het bewijs?” Misschien hadden we wat langer moeten wachten eer we naar de FDA gingen, maar bij Genentech speelden zakelijke belangen mee. Die wilden beginnen verkopen, iedere maand uitstel was verlies van inkomsten.’

Er werd besloten op de uitslag van de aan gang zijnde studies te wachten, en opnieuw een dossier in te dienen. De volgende maanden zaten de FDA en Genentech samen, en kon het bedrijf de FDA overtuigen dat rt-PA als trombolytisch geneesmiddel effectief was, en dat de bijwerkingen bij honderd milligram aanvaardbaar waren. Zes maanden later, in november 1987 op een vrijdag de dertiende, werd rt-PA goedgekeurd. De FDA had inmiddels de resultaten van het TIMI-2-onderzoek, dat bij tweeduizend patiënten werd gevoerd, die een dosis van honderd milligram hadden gekregen. Ze hadden geen toegenomen risico op hersenbloedingen. En op basis van andere studies, onder meer de Guerci-studie van Johns Hopkins, was de FDA ook gerustgesteld over de verbeterde hartfunctie bij rt-PA.<sup>2</sup>

In Europa was rt-PA kort voordien al door Frankrijk goedgekeurd in juni 1987. Het agentschap van de Europese Unie, het European Medicines Evaluation Agency, het EMEA, bestond toen nog niet. Dat werd pas in 1995 opgericht, en heet intussen EMA of European Medicines Agency. Na goedkeuring door Frankrijk volgden al snel de meeste andere Europese landen bij middel van *mutual recognition*. Vermits de Europese landen hun goedkeuring op dezelfde studies baseren als het Amerikaanse FDA, is het meestal zo dat na groen licht van de ene, de andere al snel volgt. In Europa werd rt-PA door Boehringer Ingelheim op de markt gebracht onder de naam Actilyse.

## Vuurwerk in San Francisco

De goedkeuring door de FDA op 13 november 1987 zorgt voor feest in South San Francisco! Genentech heeft op de parking van het bedrijf een enorme

tent opgesteld, het personeel loopt trots rond in T-shirts met het opschrift 'Clotbuster' ('Klonterbreker'). Er wordt gedronken en gedanst, en boven de baai wordt een enorm vuurwerk afgestoken, waardoor het luchtverkeer op San Francisco International Airport een tijdlang moet worden stilgelegd.

Er stond dan ook veel op het spel. De *Los Angeles Times* schreef de volgende dag dat de goedkeuring door de FDA voor Genentech een gigantische sprong voorwaarts was in zijn ambitie om een grote farmaceutische speler te worden. Het artikel citeerde analisten die verwachtten dat het nieuwe middel Activase al gauw 500 miljoen tot een miljard dollar per jaar kon opbrengen! Kirk Raab, de voorzitter en CEO van Genentech zei dat de prijs 2500 dollar per dosis zou zijn, want het onderzoek, de vele studies en de productie hadden het bedrijf een investering van meer dan 200 miljoen dollar gekost.

De pr- en de marketingdienst van Genentech had alle zeilen bijstaan. Ziekenhuizen en cardiologen werden bewerkt, en in anderhalve maand tijd werd voor 58 miljoen dollar Activase verkocht. Genentech en Collen en co. hadden een 'blockbuster' gemaakt, bovendien in een recordtempo, zegt Collen. 'In juni 1980 sprak ik Diane voor de eerste keer, in 1982 is t-PA gekloond, in 1984 behandelden we al een eerste patiënt, en in 1987 is rt-PA goedgekeurd door de FDA en in Amerika op de markt gebracht als Activase. Heel die procedure in zeven jaar tijd, dat is volgens mij een wereldrecord!'

*Genentech, Collen en co. hadden een 'blockbuster' gemaakt*

Dokters hadden nu de keuze uit Activase of streptokinase om hun patiënten met hartinfarct te behandelen. Uit de eerste cijfers bleek dat in meer dan de helft van de Amerikaanse ziekenhuizen voor Activase werd gekozen. Nochtans kostte Activase tien keer meer dan streptokinase. Genentech had de prijs voor Activase uiteindelijk op 2200 dollar per dosis bepaald, terwijl streptokinase beschikbaar was voor slechts 200 dollar. Vandaar dat Activase ook vooral werd gebruikt in ziekenhuizen die de kost voor het medicijn konden recupereren via de verzekering van de patiënt. Maar er waren ook artsen die niet geloofden in de superioriteit van Activase en uit overtuiging voor streptokinase kozen.

Na die eerste grote aankoopgolf waarbij ziekenhuizen en artsen zich hadden bevoorraadt met Activase, zwakte de verkoop geleidelijk af. Genentech moest eind 1988 zijn productie van Activase zelfs een tijdlang stopzetten. In een

persbericht van 12 december liet Genentech weten dat het verkoopcijfer van het voorbije jaar 1988 op 150 miljoen dollar zou uitkomen. Maar het bedrijf ging zijn pr-machine extra laten draaien, nóg meer de nadruk leggen op de voordelen van trombolysen bij hartinfarcten, en voluit inzetten op marketing en verkoop om de schijnwerper te zetten op de superioriteit van Activase.<sup>3</sup>

Of Activase niet goedkoper kon? ‘De prijs van een geneesmiddel is *as high as you can and as low as you must*’, zegt Collen. ‘Het gaat niet om de zuivere productiekost, want die is minder dan tien procent van de verkoopprijs, maar een bedrijf als Genentech moest er zijn onderzoek mee financieren, zijn distributielijnen, patenten, studies enzovoort.

*As high as you can get and as low as you must*

Je kunt de prijs ook niet ongelooflijk hoog zetten, je wilt dat overheden het erkennen en hopelijk in staat zijn het terug te betalen, dus

meestal is die prijs een compromis.’ Het afwegen van de prijs van een behandeling met streptokinase tegenover Activase is dan weer een afweging van de kost en de voordelen. Hoe groot die voordelen mogen zijn? ‘Kijk, als je honderd patiënten binnen de vier uur behandelt met streptokinase, dan daalt de mortaliteit. Als je honderd patiënten binnen de vier uur behandelt met Activase, dan daalt de mortaliteit meer, op honderd patiënten gaat één Activasepatiënt méér blijven leven dan bij streptokinase. De prijs daarvoor is die 2000 dollar verschil tussen de prijzen van Activase en streptokinase, en dat maal honderd. Dus 200.000 dollar, spreid dat over een extra levensverwachting van twaalf jaar, dan heb je 16.666 dollar per jaar. En men aanvaardt nu algemeen een kost van 20.000 tot zelfs 50.000 dollar per *‘quality adjusted life year’* (QALY). Dus Activase was daarom een aanvaardbare meerkost.’

## Het mislukte Innovi-avontuur

Met de goedkeuring van rt-PA als geneesmiddel in de VS en Europa zou het manna van de royalty's binnenstromen. Een vooruitziende Collen had zijn oorspronkelijk contract met Genentech dan ook herzien. Op 18 maart 1983 werd een nieuwe overeenkomst getekend, waarbij de royalty's werden verhoogd.

Eigenlijk was dat opnieuw onderhandelen van het contract een taak voor het nieuw opgerichte Innovi, een privégefinancierd overheidsinitiatief, dat paste

in de DIRV-actie van de Vlaamse executieve, toen onder de leiding van CVP'er Gaston Geens (1931-2002). Hij lanceerde in 1982 de Derde Industriële Revolutie in Vlaanderen, kortweg DIRV. Staal, glas, kolen, scheepsbouw en textiel hadden het land groot gemaakt tot in het midden van de 20ste eeuw. Vlaanderen zou zich voortaan toeleggen op de sectoren van de toekomst: micro-elektronica en biotechnologie. Met LRD uit Leuven als voorbeeld, richt de Vlaamse overheid dan een gelijkaardige instelling op, Innovi, waarin waardevol onderzoek van alle Vlaamse universiteiten zou worden ondergebracht. Het Leuvense LRD met zijn verschillende divisies, waarvan de Protein Research Division van Collen de grootste was, zou er ook een onderdeel van worden. Innovi zou intellectuele-eigendomsrechten verwerven, en licentieovereenkomsten en contracten met de bedrijfswereld afsluiten voor alle Vlaamse universiteiten en onderzoekscentra. Innovi zou het academisch onderzoek in heel Vlaanderen economisch valoriseren. Op zich geen dwaas idee.

Er zat veel volk aan tafel bij Innovi. Zowat iedereen die industrieel meetelde in Vlaanderen deed mee, van de Generale Maatschappij tot Agfa-Gevaert, Bekaert, Janssen Pharmaceutica, AVEVE, Bell, Gimv en nog een paar anderen. Op 12 juli 1982 droeg LRD zijn t-PA-dossier formeel over aan Innovi. Innovi zou het management van de t-PA-contracten en -octrooien uitvoeren tegen een vergoeding van twaalf procent van de aan LRD toegewezen inkomsten uit de verkoop van t-PA. LRD stond zijn eigen zeven procent uit de oorspronkelijke overeenkomst van 1976 volledig af aan Innovi, en KU Leuven deed hetzelfde met de helft van de tien procent waarop ze oorspronkelijk recht had. Zo hield KU Leuven nog vijf procent over uit de opbrengst van rt-PA. In het licht van de latere ontwikkelingen was dat een uitstekende deal voor Innovi, en een veel minder goed plan voor Leuven. Maar Collen was gerustgesteld door Jos Bouckaert, de man die de eerste contracten met Genentech had onderhandeld en die dat bij Innovi verder zou blijven doen. Bouckaert verhuisde mee van LRD naar Innovi, waar hij afgevaardigd beheerder zou worden. Hij overtuigde Collen dat er bij Innovi meer managementexpertise zou worden ontwikkeld dan bij LRD. En rector Pieter De Somer lette kennelijk even niet op. De druk vanuit de Vlaamse regering was ook groot.

Leuven had snel spijt van die deal. In realiteit kwam het erop neer dat Innovi langs de kassa passeerde zonder daar veel tegenprestaties voor te leveren. Dat bleek al korte tijd later. Het opnieuw onderhandelen in 1983 van het eerste contract met Genentech werd vooral door Collen gedaan. Het zorgde ervoor

dat Genentech de exclusieve verkooprechten op rt-PA wereldwijd kreeg, en dat zolang het octrooi van LRD geldig was, tot halverwege 2005. In ruil verhoogde Genentech de royalty's waarop Leuven recht had: drie procent op de verkoop in de VS en twee procent op de verkoop in de rest van de wereld. Kort nadien, in 1984, besloot Genentech om zelf de verdediging van de t-PA-octrooien waar te nemen. Eigenlijk waren dat allemaal taken voor Innovi. Maar Collen en Genentech hielden de zaken liever zelf in handen, en bij Innovi vonden ze dat wel makkelijk zo.

In een jaar tijd had Innovi aan die overeenkomst al 78.000 dollar verdiend (twaalf procent van 650.000 dollar) voor wel heel erg weinig inspanningen, en na twee jaar kon Innovi al vijftig miljoen frank of meer dan een miljoen dollar bijschrijven op zijn rekening, allemaal verdiend met rt-PA-royalty's. 'Uiteindelijk moest Innovi niet meer doen dan om de drie maanden een factuur naar Genentech sturen', zegt Collen. 'En wat zou dat worden als rt-PA echt begon te renderen? Honderdduizenden dollars per jaar om wat administratie te doen?' Dat geld kon beter aan onderzoek worden besteed, vond hij. De twaalf procent van de inkomsten uit rt-PA die aan Innovi waren toegekend, werden in 1984 verminderd naar tien procent, de andere twee procent ging naar LRD. Maar dat was nog altijd een riante vergoeding, zeker in vergelijking met wat de andere instellingen en universiteiten binnenbrachten. Het octrooi van Collen was zowat de melkkoe van Innovi.

Tot dat besef kwamen ook LRD en KU Leuven, en op 30 september 1985 liet Jacques Vander Eecken, (1941-1995), voorzitter van de raad van bestuur van LRD, aan Innovi weten dat Leuven de lastgevingsovereenkomst met Innovi zou opzeggen. Met Jos Bouckaert, de man die Collen had overtuigd om in Innovi te stappen, boterde het intussen niet meer. Bouckaert hield het bij Innovi voor bekeken. Hij vertrok eind 1985 om zich in Californië toe te leggen op de genetische veredeling van druiven. Hij werd daar president en CEO van Vinifera, een biotechbedrijf in Petaluma, ten noorden van San Francisco.

De aandeelhouders van Innovi lieten hun kip met de gouden eieren echter niet zomaar gaan. Eerst was er een poging tot managementbuy-out door de CFO en CEO. Ze boden 35 miljoen frank, bijna het dubbele van de oorspronkelijke investering van de aandeelhouders. Maar Collen wilde zijn t-PA zelf terug. Hij probeerde de aandeelhouders te overtuigen tijdens een persoonlijk onderhoud met een aantal leden van de raad van bestuur van Innovi, zoals Robert

Stouthuysen van Janssen Pharmaceutica, Jan Hinnekens van de Boerenbond en Guido Declercq van de Kredietbank. Collen en LRD argumenteerden dat het akkoord met Innovati een lastgevingsovereenkomst was, een opdracht om een dossier te beheren, en dat de opbrengsten die Innovati daarvoor opstreek, veel te hoog waren. Maar de Innovati-aandeelhouders argumenteerden dat het om een overdracht in eigendom ging, ze hadden

weinig oren naar het verhaal van Leuven.

Ze vonden dat Collen en LRD hun rt-PA-dossier dan maar moesten terugkopen.

*Er zat voor Collen niets anders op dan te betalen*

Er kwam een arbitrage aan te pas in 1988, waarbij twee topadvocaten tegenover elkaar stonden: Carl Bevernage voor Innovati en Alfons Puelinckx voor LRD. De beslissing was in het nadeel van LRD: als Leuven het t-PA-dossier terug wou, zou LRD dat van Innovati moeten kopen. Er zat dus voor Collen niets anders op dan te betalen, én meer te bieden dan de managers.

Om die verkoop te laten doorgaan, bracht Innovati alle rechten en verbintenissen die betrekking hadden op t-PA onder in een aparte vennootschap, de 'nv t-PA'. De waarde van die vennootschap werd door een commissaris-revisor geschat op iets meer dan 32 miljoen frank, want rt-PA was intussen een goed verkopend geneesmiddel. Collen probeerde eerst nog de raad van bestuur van LRD te overtuigen om de nv t-PA over te nemen met centrale LRD-middelen, maar voorzitter Jacques Vander Eecken stond daar weigerachtig tegenover. Waarna Collen en zijn Protein Research Division dan maar zelf 38 miljoen frank op tafel legde voor de nv t-PA. Veel geld, maar een goede investering voor het lab van Collen, want de nv t-PA leverde jaar na jaar zijn tien procent op uit de royaltyinstroom, alles samen driehonderdvijftig miljoen frank, tot halverwege 2005 het patent afliep.

## Het manna van de Collen Research Foundation

Na het Innovati-debacle keek rector Roger Dillemans het oorspronkelijke contract van Collen met LRD uit 1976 nog eens na, met name de verdelingsmodaliteiten van de royalty's. Want in het contract met Innovati stond ook dat

die modaliteiten niet veranderd mochten worden, zonder de toestemming van Collen. Dat zag er zo uit:

KU Leuven	5%
LRD	2%
Nv t-PA	10%
Laboratoria Collen	41,50%
	→ 20,75% voor Trombose en Vasculair Onderzoek
	→ 20,75% D. Collen Research Foundation
Resterend deel	41,50%
	→ 20,75% D. Collen Research Foundation
	→ 20,75% uitvinders en medewerkers

‘Die 41,5 procent “resterend deel”, dat wordt toch een beetje veel’, argumenteerde Dillemans, die ook besepte over welke enorme sommen dat intussen begon te gaan. Het kon toch niet dat Collen met die royalty’s tien keer meer verdiende dan met zijn professorensalaris! Collen zag dat ook wel in. Trouwens, ook bij de collega’s aan de KU Leuven begon wat na-ijver te groeien voor de almaar rijker wordende afdeling van Désiré Collen. Samen met rector Roger Dillemans besluit Collen in 1988 het geld onder te brengen in een vzw met de naam Désiré Collen Research Foundation.

Van de twee delen van 41,5 procent wordt telkens de helft afgeleid naar de Foundation, zodat die over 41,50 procent van de royalty-inkomsten beschikt. In de raad van bestuur zitten naast Collen, die voorzitter is, rector Roger Dillemans (°1932); Karel Tavernier (1933-2015), de algemeen beheerder van de KU Leuven; Jacques Vander Eecken (1941-1995) voor LRD en een Amerikaan, Lawrence (Larry) Fouraker (1923-1998), die later vervangen wordt door Chip Gold. Fouraker was de voormalige decaan van de Harvard Business School, die met een hartinfarct in het ziekenhuis van Chip Gold was beland, en met rt-PA was behandeld. ‘Fouraker was een topfiguur, een voormalige adviseur ook van de Amerikaanse president. Hij was al redelijk bejaard toen we hem het voorstel deden, maar omdat we volgens hem zijn leven hadden gered, wou hij het toch wel doen. Na een paar jaar werd het hem wat te veel. Dan hebben we hem eervol ontslag verleend en werd hij vervangen door Chip Gold’, vertelt Collen. Van het stichtend gezelschap zijn alleen nog Collen en erector Dillemans in leven.

Met de Foundation wou Collen het wetenschappelijk onderzoek bevorderen door beurzen te betalen, symposia en congressen te financieren, en onderzoekstoelagen te geven. En de stichting kon onroerend goed verwerven als dat het hoofddoel, namelijk het bevorderen van de wetenschap, maar ten goede kwam.

Wetenschappelijk onderzoek is een internationale aangelegenheid. Het aantrekken van buitenlandse postdocs, en het uitsturen van Belgische studenten om aan buitenlandse universiteiten en onderzoeksinstituten bijkomende en vernieuwende kennis op te doen, is verrijkend voor de onderzoeker en voor de instelling. Dat wist Collen uit zijn eigen ervaringen in de VS en in Zweden. Beurzen voor Belgische postdocs leken hem dan ook een ideale besteding van de royalty's die intussen genereus binnenliepen. De eerste jaren financierde de Foundation vier beurzen per jaar, om veelbelovende, jonge wetenschappers naar de VS te sturen. Toen een paar jaar na het rectoraat van Roger Dillemans bleek dat de beurzen van zijn Foundation systematisch naar studenten gingen die overal elders uit de boot waren gevallen, besloot Collen in 1993 zijn beurzen aan de Belgian American Educational Foundation over te dragen. Op die manier kwamen ook studenten van andere universiteiten in aanmerking. En toen hij bestuurder werd bij het Francqui-fonds, verhuisde hij zijn beurzen naar daar. In 2013 zijn de beurzen gestopt. Alles samen heeft de Désiré Collen Research Foundation toch voor een honderdtal Belgische universitaireren een postdocjaar betaald, voornamelijk in de VS.

En verder deed en doet de Foundation ook eenmalige giften, soms als antwoord op een noodkreet van collega-professoren, zoals Maurits Sabbe (1924-2004), professor aan de faculteit Theologie. Sabbe wist destijds rector Pieter De Somer te overhalen om een bibliotheek te bouwen voor zijn faculteit. In 1974 was ze klaar, en ingewijd als de Sabbebibliotheek. Het is nu een van de belangrijkste theologische bibliotheken ter wereld, waar naast een aantal oude drukken, handschriften en incunabelen ook topstukken worden bewaard zoals de bijbel van Anjou. De bibliotheek herbergt eveneens de dagboeken van paus Adrianus VI die in de 16de eeuw, voor hij paus werd, rector was van de universiteit van Leuven. Begin jaren negentig zocht Sabbe fondsen om een ontvochtigingsinstallatie te kopen, want heel wat van die precieuze werken dreigden beschadigd te worden. Van de Foundation kreeg de Sabbebibliotheek toen een eenmalige storting van een half miljoen frank.

Ook het proefcentrum van de fruitteelt in Rillaar kreeg geld van de Foundation toen er financiële problemen waren. Professor Vic Goedseels, destijds decaan van de faculteit Landbouwwetenschappen (nu Bio-ingenieurswetenschappen) was een ondernemende academicus. Hij heeft volgens Collen de landbouwfaculteit naar een hoger niveau getild en de vakken biochemie en biotechnologie bij de faculteit ondergebracht. Zijn fruitteeltcentrum in Rillaar verdiende dus wat ondersteuning.

De Foundation sponsorde congressen, symposia, onderzoek en twee KU Leuven-leerstoelen van vijf miljoen frank elk, maar het geld werd natuurlijk vooral gebruikt voor onderzoeksactiviteiten, eerst aan het Centrum voor Trombose en Vasculair Onderzoek, en nadien aan het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie.

Zo zorgde de Foundation deels voor de financiering van de negende verdieping bovenop het Centraal Diensten Gebouw op de campus Gasthuisberg, met ook het state-of-the-art *muizenanimalium* van Peter Carmeliet, het *Marc Verstraete Specific Pathogen Free Animalium*. Daar vond het Centrum voor Transgene Technologie en Gentherapie, later omgedoopt tot het Vesalius Research Center en intussen het Center for Cancer Biology, onderdak. In 2005 veranderde de wet op vzw's, en veranderde de Foundation van statuten en naam. Het werd Life Sciences Research Partners (LSRP). Na het overlijden van Chip Gold in 2008 maakt Harvard University ook niet langer deel uit van de organisatie.

## Voor de rechtbank in Delaware

Het succes van Genentech bracht inmiddels ook andere bedrijven op ideeën, ook al was het rt-PA van Genentech beschermd door drie octrooien: het eerste van Collen, Rijken en Matsuo, dat LRD destijds had ingediend voor menselijk t-PA; de twee andere voor het gekloneerde rt-PA van Genentech, die op naam stonden van David Goeddel. Minstens twee farmaceutische bedrijven, Genetics Institute Inc. en Burroughs Wellcome Company, dachten dat daar wel een mouw aan te passen was, en wilden mits een kleine verandering hier en daar hun eigen rt-PA op de markt brengen.

Het kwam tot een rechtszaak tussen Genentech enerzijds en Burroughs Wellcome & Company en Genetics Institute Inc. anderzijds, in Wilmington, Delaware, waar de hoofdzetel van Genentech geregistreerd was. Genentech vond uiteraard dat zijn patenten geschonden werden, maar de tegenpartijen argumenteerden dat hun rt-PA niet hetzelfde was als dat van Genentech. Volgens hen waren er enkele DNA-basen verschil tussen de rt-PA-genen die zij gebruikten en die van de Bowes-cDNA-kloon waarmee Genentech zijn Activase had gemaakt. Genentech werd dan weer door zijn twee concurrenten gedagvaard, met als argument dat het bedrijf de markt voor trombolytische geneesmiddelen monopoliseerde. En zij dienden een *unfair competition claim* (Genetics Institute Inc.) en een *antitrust claim* (Burroughs Wellcome & Company).

De zaak werd behandeld in 1988 voor The United States District Court in Delaware. ‘Ik heb een hele namiddag en de volgende dag ‘s voormiddags in de *witness stand* gezeten’, herinnert Collen zich. ‘Na die zitting was ik doodop. Ik werd ondervraagd door de advocaten van Genentech en door die van de tegenpartij.’ Hij was voor het proces nochtans goed voorbereid door de advocaten van Genentech, Dennis D. Allegretti uit Boston en zijn assistenten. ‘Ze hadden een “*war room*” ingericht in een hotelkamer, met dozen vol dossiers die een hele muur van boven tot onder bedekten. Daar werd ik door hen op de rooster gelegd, zoals ze verwachtten dat de tegenpartij dat zou doen. Ze gaven me advies en allerlei tips. Ik had bijvoorbeeld de neiging om te antwoorden met: “*Yes, you are right.*” Laat dat “*You are right*” maar vallen, zeiden die advocaten. “*Yes*” is meer dan voldoende.’

In de jury zaten onder andere een brandweerman, twee huisvrouwen en twee kleuteronderwijzeressen. ‘Die kregen eerst vier dagen lang *tutorial witnesses* te horen, professoren die op een verstaanbare manier kwamen uitleggen hoe bloed stolde, wat trombolyse was, hoe t-PA werkte, maar ik weet niet of die mensen dat allemaal konden vatten. En vervolgens moest ik uitleggen: “Kijk, ik heb dat gedaan in Leuven en in Zweden, en op die manier.” We hebben voor dat proces al onze labnota’s in Leuven moeten kopiëren in negen exemplaren, een stapel papier van meer dan vijfduizend pagina’s! Ik had een uitstekende advocaat, die mij door de universiteit werd toegewezen, Alfons Puelinckx, de man die later betrokken was bij de Agusta-affaire. En Roger Dillemans, de rector die ook advocaat was, vloog speciaal met de Concorde naar de VS om te getuigen dat ik “*an employee of good standing*” was, en een van de prima donna’s van de Leuvense universiteit.’ De aantijgingen die op dat proces gelanceerd

*Ik kreeg te horen dat ik een “crook” was!*

werden, waren niet van de poes. ‘Ik kreeg te horen dat ik een “crook” was, en dat ik had gestolen. Ja, dat ging daar redelijk ver! De *court transcripts*, zo’n drieduizend pagina’s, liggen nog in mijn kelder. Ze probeerden ook ons lab in diskrediet te brengen: dat is toch allemaal doordeweeks werk wat jullie daar deden, zeiden ze. Dat kan toch iedereen!’

In Leuven heerste enige zenuwachtigheid. Als Genentech het proces zou verliezen, dan was het gedaan met de royalty’s. Maar Genentech kon uiteindelijk aantonen dat het rt-PA van Burroughs Wellcome & Company een kloon was van dat van Genentech, op één detail na, dat dan ook nog een fout aminozuur bleek te zijn. En ook het rt-PA van Genetics Institute Inc. was nauwelijks verschillend van dat van Genentech. Dus besloot de jury dat er wel degelijk sprake was van een inbreuk op de drie patenten.

Na de uitspraak van de rechter in april 1990 besloot Burroughs Wellcome & Company zijn productie stop te zetten. Genetics Institute Inc. is nadien nog een tijd verder gegaan met de productie van een verkorte versie van t-PA. De rechtszaak kostte elk van de drie bedrijven een miljoen dollar, en omdat de jury oordeelde dat Genentech geen economische schade had geleden – die andere producten waren immers nog niet op de markt – werd er aan Genentech geen schadevergoeding toegekend.

## Maar wat is nu het beste?

Nu de hele cardiologische wereld stilaan overtuigd was geraakt van de openarteriehypothese, dus dat een klonter de oorzaak is van een hartaanval, bleef de vraag hangen welke trombolytische therapie nu de beste was: rt-PA, streptokinase of APSAC (anistreplase), een nieuw geneesmiddel van het Britse Beecham. Een nieuwe twistappel nam de plaats in van de oude.

Boehringer Ingelheim dat van Genentech de Europese verkooprechten had gekocht, financierde in 1988 de Italiaanse GISSI 2-studie. Die zou de overlevingskansen bij zo’n 12.000 patiënten in Italië onderzoeken. Korte tijd na de start werd Frans Van de Werf verzocht daar een internationaal luik aan te breien, en daar nog 9000 patiënten uit andere Europese landen aan toe te

voegen. Alles samen 20.891 patiënten die ofwel rt-PA, ofwel streptokinase kregen, al of niet gecombineerd met heparine. De resultaten die drie jaar later op 8 maart 1990 in Firenze werden voorgesteld, deden het enthousiasme voor rt-PA fel bekoelen. De mortaliteit verschilde niet veel en lag zelfs lichtjes hoger bij rt-PA: 8,9 procent! Bij streptokinase was de mortaliteit 8,5 procent. De studie merkte ook op dat in beide gevallen bijwerkingen optraden: rt-PA had als bijwerking meer beroertes (1,3 tegenover 1,0), streptokinase gaf vaker bloedingen (0,9 procent tegenover 0,6 procent voor rt-PA).<sup>4,5</sup>

Volgens Frans Van de Werf was het teleurstellende resultaat mogelijk te wijten aan de manier van toediening van rt-PA. Hij verwijst naar een studie van Karl Neuhaus. Daarin werd aangetoond dat een versnelde toediening van rt-PA over negentig minuten (sneller in de eerste dertig minuten en dan trager over de volgende zestig minuten) voor een sneller en beter herstel van de bloeddorstrooming zou gezorgd hebben. Nu was de toediening gespreid over drie uur.<sup>6</sup>

Genentech argumenteerde dat ook de manier waarop heparine werd toegediend in de GISSI 2/International-studie, namelijk pas twaalf uur ná de rt-PA-behandeling, een mogelijke verklaring kon zijn.<sup>7</sup> Nu was de rol van heparine nog niet zo duidelijk gekend toen de GISSI 2/International-studie in 1987 werd opgezet. Uit kleinere studies was gebleken dat Activase (merknaam van rt-PA in de VS) weliswaar de klonters oploste en de bloeddorstrooming herstelde, maar dat er nadien opnieuw klonters konden ontstaan. Rt-PA werkt alleen lokaal op de klonters en verdwijnt dan, terwijl streptokinase het bloedstollingssysteem in het hele lichaam verandert en langer in het bloed blijft. Dat kon een bijkomende verklaring bieden voor de resultaten van de GISSI 2/International-studie. Door onmiddellijk en dus samen met rt-PA de bloedverdunner heparine te geven, zou het opnieuw klonters drastisch verminderd kunnen worden. Genentech drong dan ook aan op een nieuwe studie.

Intussen liep er nog een studie: de International Studies of Infarct Survival of ISIS-3, gecoördineerd door Oxford bij 41.299 patiënten in duizend ziekenhuizen. Dat was meteen het grootste klinische onderzoek in de wereld. Deze studie had mortaliteit op 35 dagen als eindpunt, en zou de effectiviteit in dat verband vergelijken tussen streptokinase, rt-PA en anistreplase (APSAC), met aspirine, of in combinatie met aspirine en heparine. Die resultaten werden in 1992 bekendgemaakt en waren weer niet gunstig voor rt-PA: de mortaliteit bij streptokinase was 10,6, bij APSAC 10,5 en 10,3 voor rt-PA. En weer waren de

verschillen niet significant genoeg om te concluderen dat het ene beter was dan het andere. Dus, was de redenering bij cardiologen, dan kun je beter het goedkope streptokinase gebruiken.<sup>8</sup>

In Oxford waren ze volgens Collen sowieso meer streptokinase-gezind. 'Dat waren Richard Peto en Rory Collins die daar achterstonden.' Maar bij Genentech argumenteerden ze opnieuw dat rt-PA in deze studie niet op de juiste manier was toegediend. De helft van de patiënten kreeg geen heparine, en de andere helft kreeg heparine onderhuids toegediend en niet intraveneus, én veel later dan gebruikelijk was bij behandelingen in de VS. Bovendien was er een ander soort rt-PA gebruikt (duteplase), een experimentele variant van Burroughs & Wellcome Company, zegt ook Frans Van de Werf. In zijn persbericht citeerde Genentech de Leuvense professor Désiré Collen: dat de dosissen duteplase die de patiënten in de ISIS-3-studie kregen niet vergeleken konden worden met de dosis van Activase, en dat de resultaten voor duteplase dus niet konden worden geëxtrapoleerd voor Activase.<sup>9</sup> Bovendien zou ook volgens Frans Van de Werf duteplase niet snel genoeg zijn toegediend bij het begin van de behandeling, maar werd de toediening gespreid over vier uur.

Genentech adviseerde Amerikaanse cardiologen om zich niet te laten leiden door deze studie, want er was nog een andere en minstens even grote studie bezig, die wel de superioriteit van rt-PA zou aantonen, zo werd aangekondigd door Kirk Raab, de CEO van Genentech. Dat was de GUSTO-studie (Global Utilization of Streptokinase and t-PA in Occluded Coronary Arteries) opgezet in 1989 en gestart in 1990, bij meer dan 40.000 patiënten over de hele wereld, onder leiding van cardioloog Eric Topol. Dat was de man die in Johns Hopkins in Baltimore, Maryland, de eerste patiënt in de VS met rt-PA had behandeld, en die toen al blijk had gegeven van veel ambitie. Topol was intussen verhuisd naar de Cleveland Clinic in Cleveland, Ohio, waar hij hoofd was van de cardiovasculaire afdeling. Hij zorgde er later voor dat de Cleveland Clinic in de VS een referentieziekenhuis voor hart- en vaatziekten werd.

De coördinatie van de studie gebeurde door cardioloog-biostatisticus Robert Califf van het Duke University Medical Center in Durham, North Carolina, in de VS en door professor Frans Van de Werf van de KU Leuven. Zij fungeerden als klinische directeurs. Robert Califf deed de statistische analyses van de studie in de VS. Van de Werf werkte in Leuven met zijn Leuven Coordinating Centre (LCC), dat later nog tientallen studies zou verrichten in het domein

van acuut myocardinfarct en instabiele angina pectoris. Hij had het LCC opgericht ten tijde van de GISSI 2/International-studie, toen hem gevraagd werd de Italiaanse studie uit te breiden naar patiënten uit andere Europese landen. Daarnaast was er nog een Data Monitoring and Safety Board en een Stroke Review Committee. En verder hield ook David Stump, toen directeur klinische research bij Genentech een oogje in het zeil.

David Stump (°1951) was een specialist in hematologie en oncologie, maar raakte tijdens zijn postdocjaren gefascineerd door hemostase en trombose. Toen hij hoorde wat er in Leuven op dat vlak werd gepresteerd, kwam hij in 1983 op verkennend bezoek en besloot hij met Collen samen te werken. In de zomer van 1984 verhuisde hij met zijn gezin naar een van de huisjes voor gastprofessoren en postdocs in het Groot Begijnhof in Leuven en deed hij in het lab van Collen onder meer onderzoek naar de fibrinolytische en trombolytische kwaliteiten van urokinase. Het beviel hem in die mate dat hij zelfs overwoog om Nederlands te leren. 'Als je zoveel energie op overschot hebt, steek je ze beter in de studie van biochemie', zou Collen daarop geantwoord hebben. Waarschijnlijk nuttig advies, want in 1986 vertrok Stump alweer naar de VS, als *associate professor medicine and biochemistry* aan de universiteit van Vermont, waar hij in het hemostase-lab werkte en onder meer de bloedanalyses deed voor de TIMI-studies van Eugene Braunwald. In 1989 werd Stump door Genentech aangeworven om de afdeling klinische research van rt-PA te leiden. Hij en David Goeddel zijn de twee enige wetenschappers die zich '*Genentech Fellow*' mogen noemen. Nadien werd hij vicepresident bij Human Genome Sciences Inc.

## Roche neemt Genentech over

De GUSTO-studie moest de hypothese testen dat snel ingrijpen bij hartinfarct cruciaal was om de overlevingskansen te vergroten. De 41.021 patiënten die deelnamen, werden in vier groepen verdeeld. Eén groep kreeg streptokinase met subcutane heparine (onderhuids toegediend), een tweede groep kreeg streptokinase en intraveneus heparine, de derde groep patiënten kreeg een versnelde dosis rt-PA en intraveneus heparine tijdens de rt-PA-behandeling, en groep vier een combinatie van streptokinase en rt-PA. Het klinisch eindpunt was de mortaliteit op dertig dagen. Er werd ook strenger dan in vorige studies

toegezien op de medische toestand van de patiënt die binnenkwam. Mensen die al eerder een hartinfarct hadden gehad, of die al eens behandeld waren met streptokinase of anistreplase, waren uitgesloten, net zoals patiënten die een recent trauma of een zware operatie hadden ondergaan, of die een onbeheersbare hoge bloeddruk hadden.

Bij een subgroep van 2431 patiënten zou het belang van het tijdsverloop tussen het begin van de symptomen en de toediening van de fibrinolytische behandeling bekeken worden. Via coronaire angiografie zou de doorstroming van het infarctbloedvat geëvalueerd worden in de vier groepen. Men hoopte een verband te kunnen vaststellen tussen een open bloedvat en een lagere mortaliteit. Dat was de GUSTO Angiographic Study.

Bayer, CIBA-Corning, Genentech, ICI Pharmaceuticals en Sanofi Pharmaceuticals sponsorden de studie. Alle leden van de stuurgroep, de Data Monitoring and Safety Board en het Stroke Review Committee moesten schriftelijk verklaren dat zij noch hun familieleden enig financieel belang hadden bij een van de sponsors. Want waar makkelijk geld te verdienen valt, is de verleiding soms groot, getuige de volgende anekdote. CEO Kirk Raab van Genentech, die blijkbaar toch niet heel zeker was van de uitslag van die GUSTO-studie, verkocht in februari 1990 zestig procent van Genentech aan het Zwitserse familiebedrijf Roche voor 2,1 miljard dollar. In november van dat jaar kreeg mevrouw Raab van de Securities and Exchange Commission, de Amerikaanse toezichthouder van de verschillende effectenbeurzen, een boete van meer dan 160.000 dollar, omdat ze informatie over de deal had doorgegeven aan haar broer en diens vriend. Die hadden van die informatie gebruikgemaakt om nog snel vóór de deal optiecontracten in te slaan, die ze de volgende dag met grote winst verkochten. Die winst, 127.400 dollar, veranderde echter in een groter verlies ten gevolge van de boete die ze kregen, in totaal 197.400 dollar. En daar was de boete voor mevrouw Raab niet eens bij gerekend.<sup>10</sup>

Of die verkoop aan Roche nodig was? ‘Raab wilde Genentech indekken tegen de mogelijkheid dat GUSTO negatief zou uitdraaien voor het bedrijf’, zegt Collen. ‘Voor Roche was die deal misschien een risico, maar Roche had ook nog een optie gekregen om de overige veertig procent te kopen. Die optie is een zestal jaar later uitgeoefend. Toen hebben ze alles gekocht en twintig procent weer op de beurs gebracht. In 2009 ging Genentech opnieuw helemaal op in Roche en dat is nog altijd zo. Met die operaties verdiende Roche meer dan

ze voor de hele deal hadden betaald! De CFO, de Chief Financial Officer, van Roche was een handige kerel. Het bedrijf heeft miljarden verdiend aan onder andere valium, maar nog veel meer aan zijn financiële transacties!<sup>11</sup>

De CFO van Roche had goed gegokt. Uit de resultaten van de GUSTO-studie bleek in 1993 dat patiënten die rt-PA hadden gekregen mét heparine in relatieve cijfers veertien procent minder kans hadden om binnen de dertig dagen te overlijden, dan de patiënten die een van de andere trombolytische behandelingen hadden gekregen.<sup>12</sup> De studie had honderden miljoenen dollars gekost, maar was haar geld waard geweest. De verkoop van Activase ging opnieuw in stijgende lijn. Genentech deelde champagneflessen uit met een speciaal etiket: 'Activase, Cuvée Gusto 1993 van Chateau Genentech'. 'Ik heb er ook zo eentje gekregen, ze staat in mijn kelder, maar dat zal niet meer te drinken zijn', vermoedt Collen.

De verkoopcijfers van Activase stegen zienderogen. 'Toch in de VS en in West-Europa, waar het door Boehringer Ingelheim verkocht werd onder de naam Actilyse. In de rest van de wereld, in India en Zuid-Amerika, overal waar ze het niet konden betalen, werd streptokinase verder gebruikt. In 1993 werd voor 236,3 miljoen dollar verkocht, in 1995 voor 301 miljoen dollar, en wij zagen in Leuven de royalty's stijgen!'

Maar Collen was intussen al met andere dingen bezig. 'We werkten hier toen aan varianten van dat t-PA, chimeren en zo, om te proberen dat meer klonter-specifiek te maken, meer actief. Daar zijn tien tot vijftien mensen jarenlang continu mee bezig geweest. Dat waren allemaal preklinische studies. Daar zijn mooie artikels uitgekomen, waarvan Roger Lijnen en ik een overzicht hebben gemaakt in 1991.<sup>13</sup> Ik ben nog een paar keer bij Genentech gaan kijken, toen ze met die mutanten bezig waren om onder andere die TNK t-PA of tenecteplase te maken. Dat was een stabielere eiwit, en nog fibrinespecifieker, en bovendien, dat kon met één injectie meteen worden toegediend, terwijl Activase, dat gebeurde met een eerste injectie, dan een infuus gedurende dertig minuten en nog een infuus gedurende zestig minuten.' Vanaf 1993 reist Collen veel minder naar de VS. In Leuven was hij aan een nieuw project begonnen, zijn 'poor man's t-PA'.

## Oxford laat nog eens van zich horen

De GUSTO-onderzoekers publiceerden de resultaten van hun vergelijkende studie tussen rt-PA en streptokinase in de *New England Journal of Medicine* in 1993.<sup>13</sup> Daaruit bleek dat de versnelde toediening van rt-PA, gecombineerd met intraveneuze toediening van heparine, de beste therapie was bij hartinfarcten. Die behandeling zorgde immers voor de beste resultaten inzake overlevingskansen en het welbevinden van de patiënt. Er traden ook minder allergische reacties op en andere complicaties. De onderzoekers besloten hun artikel nederig met de conclusie dat dit resultaat niet tot gemakzucht mocht leiden, uiteindelijk was de mortaliteit bij de behandeling toch nog altijd 6,3 procent, en had 0,72 procent van de patiënten een Cerebrovasculair Accident (CVA) of beroerte. Er was nog altijd verbetering mogelijk.

Maar er zijn ook dan nog altijd achterhoedegevechten. Vier jaar later publiceren de wetenschappers van Oxford een zogenaamde meta-analyse, waarbij ze alle onderzoeken en studies naar behandelingen van hartinfarcten naast elkaar leggen.<sup>14</sup> Dat review-artikel in de *New England Journal of Medicine* (NEJM) maakte Désiré Collen behoorlijk boos. *‘On the basis of all the evidence from large trials, the true difference in stroke-free survival between one fibrinolytic regimen and another is likely to be at the most only a very few events per thousand patients treated’*, leest hij voor. ‘Ze hebben het hier over “events”, dat is dus niet mortaliteit bij hartinfarct; neen, ze tellen dat allemaal samen. Ze doen iets wat wetenschappelijk niet correct is. Patiënten die een beroerte hadden, worden door hen bij de overlijdens geteld, maar een derde van die mensen geneest volledig! Een derde van die patiënten sterft, maar het is niet duidelijk of die niet nóg eens worden geteld. En zo zijn er nog manipulaties gebeurd met de cijfers, om hun theorie te doen uitkomen dat rt-PA niet beter was dan streptokinase.’

‘Ze hebben geprobeerd de gunstige resultaten van de behandeling met Alteplase (rt-PA) zoals die uit de GUSTO 1-studie bleken, te relativeren’, zegt Frans Van de Werf. ‘In hun review-artikel voegen ze alle resultaten samen van een aantal verschillende toedieningswijzen én met verschillende vormen van de rt-PA-molecule, en dan komen ze tot de conclusie dat een behandeling met rt-PA niet significant beter is dan een behandeling met streptokinase. Dat is een statistisch hoogst bedenkelijke techniek’, vindt ook Van de Werf.

De Oxford-onderzoekers legden bovendien de nadruk op het risico van een beroerte bij een rt-PA-behandeling. Hun conclusie was dan ook dat streptokinase met aspirine de voorkeur genoot bij de behandeling van hartinfarcten, want streptokinase was veel goedkoper dan rt-PA.

Dat zorgt een hele tijd voor spanning tussen enerzijds de Oxfordgroep van Collins, Peto, Baigent en Sleight, en aan de andere kant de verdedigers van rt-PA: Collen, Van de Werf, Califf en Topol. ‘Er werd al eens onder de gordel gemikt’, herinnert Van de Werf zich. Zo zou Peter Sleight, toch een respectabele en internationaal gereputeerde cardioloog met meer dan vijfhonderd publicaties op zijn naam, zich tijdens een meeting hebben laten ontvallen, ‘dat Topol een lavement met rt-PA nodig had’.

*Er werd onder de gordel gemikt*

Op het review-artikel van de Oxfordgroep kwamen geen *‘letters to the editor’*, zegt Van de Werf na consultatie van het internet. Ook niet van Collen? ‘Ik heb indertijd niet kunnen of mogen reageren op het NEJM-artikel van Oxford, omdat ik als medebegunstigde van de t-PA-royalty’s een *“conflict of interest”* had’, zegt Collen. Hij reageerde wel een paar jaar later, in 1999, met een uiteenzetting bij de viering van de 75ste verjaardag van *The Journal of Clinical Investigation*. ‘Daar zat toen tweehonderd man in de zaal, en ik heb daar toen uitgelegd, met de grafieken en statistieken van dat Oxford-artikel, waar ze overall fouten hadden gemaakt, doordat ze de cijfers manipuleerden. Een van de aanwezigen was dr. Ingelfinger, die *editor in chief* van de NEJM was toen het Oxfordartikel verscheen, maar de man gaf geen krimp.’

Vanuit de Oxfordgroep is er toen ook niet meer gereageerd. ‘Tja, die mannen waren ondertussen met andere dingen bezig’, zegt Collen. ‘Peto werd in 1999 geridderd door de Britse queen, Collins op 31 december 2010. Voor hun verdiensten.’ Collen vermoedt dat het promoten van het goedkopere streptokinase in de Britse gezondheidszorg tot die verdiensten behoorde, gezien de precare financiële toestand van de National Health Service (NHS), het Britse openbare gezondheidszorgstelsel. ‘Maar uiteindelijk heeft de Oxford-groep de NHS geld gekost, door onder meer zo lang de open-arteriehypothese tegen te werken. Terwijl ze elders al met dotteren en stenten bezig waren, zorgde Oxford ervoor dat in Groot-Brittannië de NHS voor die behandeling een achterstand van minstens vijf jaar opliep’, besluit Collen.

## De eindbalans van rt-PA

Wat is uiteindelijk in mensenlevens de balans van zoveel geneeskundige nijverheid? Wat bracht rt-PA bij? Heel precieze statistieken zijn niet beschikbaar, maar om een lang verhaal kort te maken, er werden met rt-PA enkele honderdduizenden levens gered. Met rt-PA onder de merknamen Activase (Genentech-Roche) en Actilyse (Boehringer Ingelheim) werden er sinds de marktintroductie eind jaren tachtig ongeveer acht miljoen patiënten behandeld. Daarin zijn ook 1,5 miljoen patiënten begrepen die TNK-tPA kregen, een variant van het oorspronkelijke rt-PA. Er werd echter geen rekening gehouden met de patiënten die rt-PA kregen en nog steeds krijgen bij hersentrombose.

Om na te gaan hoeveel procent van deze patiënten dankzij rt-PA overleefden, moeten we afgaan op de resultaten van de verschillende *megatrials*, dus studies met vele duizenden patiënten die hier al uitvoerig werden toegelicht. Een probleem daarbij is dat in de vroegere studies streptokinase (al of niet met aspirine) werd vergeleken met placebo en dat in de daaropvolgende vergelijking van streptokinase en aspirine met rt-PA en heparine een verdere vergelijking met placebo niet langer ethisch aanvaardbaar was. De mortaliteit in de groep met een placebo zou onverantwoord veel hoger zijn geweest. Het gaat wel over leven en dood.

We weten dat in de megatrials (GISSI en ISIS-2) de mortaliteit in de placebogroepen, een maand na de behandeling, rond 12,5 procent lag. Met streptokinase en aspirine was de mortaliteit gedaald met ongeveer een derde (tot rond acht procent). In de latere GUSTO-trial, de enige grote vergelijking van streptokinase en aspirine enerzijds met rt-PA en intraveneuze heparine anderzijds, was er een verdere daling van de dertigdagenmortaliteit in de rt-PA-groep met een op de honderd patiënten (van 7,3 naar 6,3 procent).

Extrapoleren we naar de verbetering met rt-PA tegenover placebo, dan hebben we te maken met 6,2 procent (namelijk van 12,5 naar 6,3 procent) van acht miljoen, dus een half miljoen minder overlijdens. Wanneer we vanuit de GUSTO-megatrial de vergelijking maken tussen streptokinase en aspirine enerzijds met rt-PA en intraveneuze heparine anderzijds, gaat het om 80.000 additioneel geredde levens met rt-PA (acht miljoen

*rt-PA redde 400.000 levens*

maal één procent). Wanneer men op een statistisch verdedigbare manier de twee studies combineert, dan komt men aan zo'n 400.000 patiënten die hun leven danken aan rt-PA. We houden dan geen rekening met de neveneffecten, de bloedingen enerzijds, maar ook de verbeterde hartfunctie bij sneller herstel van de coronaire bloedstroom met rt-PA. Artsen moeten daar vanzelfsprekend wel rekening mee houden.

Loonde dat de moeite? 'Dat denk ik wel', zegt Désiré Collen. 'Er is wetenschappelijke evidentie dat de overlevende patiënten dankzij de ingreep met rt-PA gemiddeld twaalf "gezonde" jaren, dus qaly's of quality-adjusted life years, aan hun leven konden toevoegen. De rekening van rt-PA klopt dus behoorlijk. De redenering zou veel eenvoudiger zijn, mocht men die ene patiënt (op de honderd) die overleeft met rt-PA en heparine maar niet met streptokinase en aspirine, vooraf kunnen identificeren. Dat is helaas niet mogelijk. Het is ofwel het ene behandelingsschema ofwel het andere voor alle patiënten.'

## Rt-PA nog standaard bij hersentrombose

Wat stelt t-PA vandaag nog voor in de medische praktijk? Dottering en stenting zijn als behandeling van hartinfarcten standaard geworden, maar t-PA wordt nog altijd gebruikt bij hersentromboses. In een artikel in *Stroke* uit 2015<sup>15</sup> leggen een aantal onderzoekers uit dat twintig jaar na de publicatie van een onderzoek door het Amerikaanse NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)<sup>16</sup> over het gebruik van t-PA bij acute hersentromboses, t-PA nog altijd de standaardbehandeling is voor patiënten die tijdig in het ziekenhuis belanden. Het succes van de studie uit 1995 berustte op het feit dat een markant aantal ('a remarkable number') patiënten met succes kon behandeld worden met t-PA binnen de negentig minuten na de eerste symptomen van een hersentrombose. En hoewel er volgens het artikel in *Stroke*, hier en daar nog altijd tegenstanders van t-PA zijn, wijzen de auteurs erop dat voor patiënten met een hersentrombose, die binnen de 4,5 uur na de eerste symptomen behandeld kunnen worden, de toediening van t-PA nog altijd de standaardbehandeling moet zijn, als er natuurlijk geen tegenindicaties zijn.



# DEEL 2

## TROMBOLYSE VOOR DE ARMEN

DÉSIRÉ biotechpionier  
COLLEN

## HOOFDSTUK 1

# Ondernemen met Thromb-X

**Samenvatting:** Collen is eind jaren tachtig nog geen vijftig en in Leuven stromen de dollars toe. De relatief hoge prijs die Genentech en Boehringer Ingelheim voor rt-PA aanrekenden, zit Collen echter dwars. Zijn rt-PA blijkt een rijke-mensenmedicament. Er is wel het veel goedkopere streptokinase, maar met stafylokinase denkt Collen pas echt een evenwaardig en goedkoop geneesmiddel in huis te hebben. De piloot-studies zijn positief, maar stafylokinase moet dan nog grootschalige vergelijkende testen doorstaan met de bestaande trombolytische behandelingen. En dat vergt veel geld. Collen richt hiervoor de naamloze vennootschap Thromb-X op, en later in Ierland ThromboGenics Ltd. Er komt echter een kink in de kabel. De Canadese cardiologen zijn niet langer tevreden met een vergelijking tussen stafylokinase en streptokinase, en willen ook het dure rt-PA in de studie betrekken. Dat maakt een fase III studie onbetaalbaar. Exit stafylokinase?

## Met de hulp van Yakult

Op een congres van de International Society on Thrombosis and Haemostasis in de zomer van 1989 in de Japanse hoofdstad Tokyo ontmoet Collen zijn vroegere collega Osamu Matsuo, de man die eind jaren zeventig in Leuven de proeven had gedaan met konijnen, en met wie hij samen het eerste octrooi had gekregen voor de ontdekking van t-PA als trombolytisch middel. 'En hij vertelt me dat hij bezig was met stafylokinase, een bacterieel eiwit uit de *Staphylococcus aureus*-bacterie. Hij had dat gekregen van een Japanse firma. Naar zijn aanvoelen zag dat eruit als t-PA. "Stuur me eens wat op," zeg ik, "ik ga er eens naar kijken." En zo is dat stafylokinaseverhaal begonnen.'

Die Japanse firma was Yakult Honsha. In 1935 had de Japanse dokter Minora Shirota ontdekt dat de *Lactobacillus casei*, een darmbacterie, kon bijdragen tot de gezondheid. Hij maakte er een drankje mee dat hij Yakult noemde. Yakult is gefermenteerde melk die is aangerijkt met genoemde bacterie. Deze bacterie behoort tot de zogenaamde probiotica, bacteriën die in het algemeen nuttig werk doen in de darmen. In 1955 werd Yakult Honsha Ltd. opgericht in Tokyo, om de uitvinding van dokter Minora Shirota verder te commercialiseren. Yakult Honsha zette een verkoopsysteem op à la Tupperware, The Yakult Lady Home Delivery System, en deed uitstekende zaken. Yakult wordt intussen trouwens wereldwijd verkocht.

Stafylokinase was een bijproduct dat ze bij Yakult Honsha uit een fermentatie hadden geïsoleerd, en waar het bedrijf op dat ogenblik geen andere aanwending voor had. Matsuo en zijn Japanse collega's hadden al een paar experimenten met stafylokinase gedaan, waarover ze in 1990 een artikel in *Blood* publiceerden. Ze hadden stafylokinase in vitro vergeleken met streptokinase en t-PA, en stelden vast dat stafylokinase voor verhoogde plasminogeenactivatie zorgde, én fibrinespecifiek was.<sup>1</sup>

Hier zat Collen op te wachten! Met stafylokinase kon hij trombolysen toegankelijk maken voor ieders beurs, ook in minder welvarende landen. Die queeste zal twintig jaar van zijn leven in beslag nemen. Met zo veel mogelijk royalty-inkomsten uit rt-PA wil Collen proberen om stafylokinase op de markt te brengen als evenwaardig en veel goedkoper medicament. Om de royalty's in één hand te bundelen, koopt Collen geleidelijk aan de andere begunstigden uit. Samen met de universiteit richt Collen daarvoor de naamloze vennootschap Thromb-X op en krijgt de fiscus het nakijken.

De missie van Thromb-X is van bij de aanvang duidelijk: stafylokinase helemaal zelf ontwikkelen, van biochemische karakterisering tot klinisch onderzoek, en het op de markt brengen als een nieuw en goedkoop trombolyticum. Ambitie zat dus! Genentech was op de hoogte van de plannen, maar zij zagen dat niet als mogelijke concurrentie. 'Integendeel, ze waren er tamelijk gerust op en dachten vermoedelijk: dat gaat tien jaar duren om dat te ontwikkelen, tegen dan is t-PA voorbij. En volgens mij dachten ze ook: die gaan dat toch niet kunnen', lacht Collen. Gedelegeerd bestuurder van Thromb-X werd Hans Claes, een econoom en directeur van LRD. Voorzitter van LRD was professor Jacques Vander Eecken, die slechts enkele jaren later in 1995 overleed, en toen werd opgevolgd door professor Raymond De Bondt (°1944).

*Ze dachten: die gaat dat niet kunnen*

op en dachten vermoedelijk: dat gaat tien jaar duren om dat te ontwikkelen, tegen dan is t-PA voorbij. En volgens mij dachten ze ook: die gaan dat toch niet kunnen', lacht

## Ierland en de Kaaimaneilanden

Om zo veel mogelijk royalty-inkomsten voor stafylokinase te kunnen mobiliseren, waren er nog wel wat herschikkingen en structurele stappen nodig. De royalty's zaten na de laatste herschikking in 1988 verdeeld over verschillende

partijen. Via allerlei kanalen kwam een behoorlijk deel van die gelden uiteindelijk wel terecht bij onderzoek en projecten van het lab van Collen: zijn Centrum voor Trombose en Vasculair Onderzoek.

Na een paar jaar viel de fiscus echter over de transfert van royalty's van de nv t-PA naar Collens divisie bij de vzw LRD. 'Tja, zegt de fiscus, dat is hier een papieren constructie om geen belastingen te moeten betalen!', vertelt Collen. Het klopte dat er in de nv t-PA eigenlijk niets anders gebeurde dan het doorstorten van gelden naar een vzw. Het was een soort postbus. 'Gelukkig hebben we geen boete moeten betalen, maar de controleur liet ons wel weten dat dat niet meer zou aanvaard worden. Als een nv, in dit geval de nv t-PA, maar ook Genentech Incorporated, geld stort voor een vzw, is daar belasting op verschuldigd, toen 25 procent op 85 procent van de ontvangen som!' Dat was geld dat zowel Collen als de universiteit liever naar wetenschappelijk onderzoek zagen gaan. Zeker nu er veel geld nodig was voor de ontwikkeling van stafylokinase. Geld van een nv naar een andere nv zou al fiscaal interessanter zijn, maar de beste oplossing bestond erin de royalty's te laten toekomen in een nv met reële activiteiten. Die ontvangende nv kon dan allerlei uitgaven plaatsen tegenover de royalty-inkomsten, zodat er geen belastbare winst overbleef en er dus geen belastingen moesten worden betaald. Zo gezegd, zo gedaan!

Om stafylokinase verder te ontwikkelen, was er in 1991 al een nieuwe nv, Thromb-X, opgericht, met twee partners: enerzijds Collen als privépersoon en anderzijds de Protein Research Division, zijn afdeling bij LRD. Beide partijen brachten elk 12,5 miljoen frank in en hadden elk de helft van de aandelen. Collen investeerde een deel van zijn eigen royalty's in Thromb-X. De naam Thromb-X bedacht Collen zelf. De X moest aangeven dat dankzij t-PA (en stafylokinase) er in veel gevallen een kruis kon gemaakt worden over de trombus of bloedklonter. Hij had er zelfs een logo bij bedacht met de Griekse hoofdletters thèta en xi: Θ Ξ. De thèta (de achtste letter van het Griekse alfabet) of 'Th' van Thromb, en de xi (de veertiende letter van het Griekse alfabet) of een hoofdletter 'X' voor het tweede deel van de naam. De thèta wordt in geneeskunde ook gebruikt als symbool voor therapie, dat was ook meegenomen. Collen ontwierp zelf het logo met de Griekse letters. 'Maar Randall Moreadith, onze latere Chief Medical Officer, was geen fan', bekent Collen. 'Het leek wel of het bedrijf niet meer was dan een studentenclubje, vond hij.' In de VS krijgen fraterniteiten of studentenclubs namelijk meestal een naam, bestaande uit twee of drie Griekse letters. Het logo werd dan maar afgevoerd. Collen had grootse ambities met

Thromb-X. Hij wilde niets minder dan zijn eigen Genentechverhaal schrijven. Hij zou een onderneming opzetten die stafylokinase, zijn *poor man's* t-PA, als goedkoop alternatief voor rt-PA zou ontwikkelen tot medicijn. 'Ik was toen nog in mijn volle sturm-und-drangperiode. Ik dacht, ik ga hier een nieuw Janssen Pharmaceutica stichten!', lacht Collen.

Om het fiscaal probleem op te lossen, werd de nv t-PA in november 1993 gefuseerd met Thromb-X. Tegenover tien procent royalty's stond voortaan echte bedrijvigheid. Geleidelijk aan kocht Collen ook de aandelen over van zijn universitaire partner LRD in Thromb-X. Dit gebeurde tegen drie tot zes keer de oorspronkelijke waarde, tot hij volledig eigenaar werd van Thromb-X. LRD was blij met de contanten die het voor zijn aandelen kreeg, Collen met de zeggenschap over zijn nieuw bedrijf.

Hij had daarmee wel de aandelen van zijn partner in Thromb-X in handen en meteen tien procent van de royalty's, maar nog niet de negentig procent andere rechten op de toekomstige royalty's. Daar werden nog altijd belastingen op betaald. Dat vergde een nieuwe operatie. Hij besloot met Thromb-X alle door LRD gecontroleerde royaltyrechten te kopen. Thromb-X betaalde de universiteit (LRD in dit geval) 675 miljoen frank, wat overeenkwam met de waarde van de verwachte inkomsten uit die royalty's. Opnieuw rinkelde de kassa van de Leuvense universiteit. Thromb-X betaalde grotendeels met een lening van vierhonderd miljoen frank en voor tweehonderd miljoen met aandelen van het nieuwe in Ierland opgerichte ThromboGenics Ltd. Die aandelen kocht Collen later over. Zo kreeg hij 54,5 procent van de royalty's in handen, zijnde 41,5 procent van de universitaire vzw Désiré Collen Research Foundation, vijf procent van Dick Rijken, één procent van Matsuo, vijf procent van de KU Leuven en twee procent van LRD.

Dan volgt een tweede operatie, los van de universiteit. Collen zelf doet afstand van de door hem persoonlijk gecontroleerde royalty's (35,5 procent) aan de Collen Charitable Trust met Biggar Ltd. als uitvoerend vehikel. En Biggar verkocht vervolgens deze royalty's aan het nieuw opgerichte Ierse ThromboGenics Ltd. voor zeshonderd miljoen frank. Die werden omgezet in ThromboGenics-aandelen. Biggar zal later ook de ThromboGenics-aandelen overnemen die de universiteit in de eerdere deal kreeg. Tegen contanten die de universiteit andermaal vrij kon inzetten.

Boven de operationele vennootschap Biggar staat op de Kaaimaneilanden de Collen Charitable Trust, een volledig discretionaire trust, die wordt beheerd door trustees in Genève, Zwitserland. Om een flink deel van de royalty's definitief en onherroepelijk te bestemmen voor wetenschappelijk onderzoek, bleek een buitengaatse trust de meest aangewezen constructie. In België bestond die rechtsfiguur niet, maar dat was geen reden om er elders geen gebruik van te maken, besloot Collen.

Collen is noch eigenaar van de Collen Charitable Trust, noch directeur. Hij mag wel projecten indienen, maar die worden door de trustees in alle onafhankelijkheid getoetst aan de missie van de trust. In de trust behoudt Collen alleen de functie van *'enforcer'*, hij heeft onder meer de macht om trustees aan te stellen of te verwijderen. Als de investeringen in onderzoeksprojecten goed lopen, komen er meer middelen ter beschikking, maar Collen zelf wordt daar niet beter van. Deze schenking heeft verregaande consequenties voor de familie Collen. De Belgische wet verbiedt dat ouders het *'voorbehouden deel'* van hun erfenis wegschenken. Collen zit met zijn Charitable Trust ruim boven het percentage dat de wetgever toelaat. Er zat voor hem en Louisa niets anders op dan te verhuizen naar Londen, waar erflaters veel vrijer kunnen beschikken over de bestemming van hun bezittingen. Inmiddels werden ze in mei 2017 permanent resident van het Verenigd Koninkrijk, met domicilie in Londen.

Vanuit de Trust en Biggar Ltd. richtte Collen met enkele partners in datzelfde jaar 1998 in Ierland de vennootschap ThromboGenics Ltd. op. 'In 1997 had ik al ten persoonlijken titel meer dan honderdzig miljoen frank belastingen betaald, de universiteit meer dan driehonderd miljoen, en we zaten nog maar goed halfweg!' Collen besloot verder te gaan met het optimaliseren van de royalty-inkomsten. Aan de vooravond van de invoering van de euro, was Ierland de place to be voor start-ups en investeerders. Om de grotere economieën van de euro bij te benen, rolde het land een bijzonder gunstig investeringsklimaat uit. Van het risicokapitaal dat zijn weg naar het eiland zocht, hoopte het nieuwe ThromboGenics een graantje te kunnen meepikken.

Dat zag er allemaal goed uit, ware het niet dat de overname van de royalty-rechten van de universiteit in 1997, op uitdrukkelijke wens van de toenmalige onderzoekscoördinator van de KU Leuven, slechts gold voor een periode van vijf jaar. Daarna wou de universiteit ze terug voor één euro. Dit tegen het advies van Collen in, die zich persoonlijk garant wilde stellen om eventuele

netto meeropbrengsten na die vijf jaar te compenseren. Maar daar wilden de Leuvense bestuurders niet van weten. ‘Ik had toen niet veel keuze, het was te nemen of te laten, ik moest wel akkoord gaan’, zegt Collen. ‘Maar vijf jaar later, in 2001, zaten we in een andere situatie. Wij zaten toen al in Ierland, met Ken Freeman als Chief Financial Officer en Randall Moreadith als Chief Medical Officer. Die wilden wel geld ophalen voor ons stafylokinaseproject, maar niet als er geen zekerheid bestond dat er na 2001 nog royaltymiddelen zouden komen. “Wel,” zei Freeman, “ik ben hier de Chief Financial Officer, wij zullen dat opnieuw negociëren!” En ze stapten dus naar de KU Leuven. Ken Freeman begon dan uit te leggen: “Kijk, eigenlijk is dat recht niet zo veel meer waard, want er komt concurrentie voor rt-PA. Het dotteren en stenten wordt steeds belangrijker.” En ze boden Leuven 150.000 aandelen van het inmiddels opgerichte ThromboGenics Ltd. aan 5,6 euro, wat neerkwam op 840.000 euro. Dat was goed onderhandeld, want uiteindelijk bleken die royalty’s veel meer waard te zijn! De universiteit heeft daar een kleine tien miljoen euro laten liggen ten voordele van ThromboGenics Ltd., waarvoor ze destijds niet wilden dat ik mij verantwoordelijk stelde!’, besluit Collen.

ThromboGenics Ltd. zal tussen 2000 en 2005 de controle over de nv Thromb-X verwerven. Het resultaat van deze complexe maar daarom niet schimmige herschikkingen was dat de meeste royalty’s van rt-PA voortaan door Collen zelf konden worden ingezet om met stafylokinase het verhaal van rt-PA over te doen. Of dat echt te proberen, tenminste.

## De bavianen helpen de mens

Roger Lijnen, die al sinds 1978 de vaste medewerker was van Désiré Collen, zou met zijn team in Leuven met stafylokinase aan de slag gaan. ‘Het gebeurde wel vaker dat wij van farmaceutische bedrijven trombolytica kregen, met de vraag of wij die eens wilden uittesten voor hen’, vertelt Roger Lijnen. ‘En Désiré had de indruk dat stafylokinase iets voor ons kon zijn. We zijn gestart met 25 milligram stafylokinase die ons was geleverd door Matsuo. Daarmee zijn we begonnen werken volgens onze klassieke systemen. Dat was op een paar maanden gebeurd. Vervolgens is Désiré in het klinisch lab van de afdeling bacteriologie in het ziekenhuis zelf op zoek gegaan naar andere culturen van stafylokokken

die veel stafylokinase produceerden. We hebben dat gekloneerd, recombinant gemaakt en gezuiverd. En dan zijn we met onze testen begonnen.’

Stafylokinase was al eens eerder getest door Jessica Lewis en John Wilson in 1964. Zij hadden proeven gedaan op honden, maar de behandelde dieren kregen ernstige bloedingen. Daaruit concludeerden ze toen dat het product als toxisch moest worden beschouwd. Men ging ervan uit dat het effect op mensen hetzelfde zou zijn.<sup>2,3</sup> ‘Maar Matsuo had bij zijn in-vitroproeven al ontdekt dat het bij menselijk bloed wel werkte, dus daar waren we gerust op’, zegt Roger Lijnen. ‘Bij onze in-vitroproeven ontdekten we ook dat bij honden de reactie op stafylokinase totaal tegenovergesteld was aan die bij mensen.’

Stafylokinase werkt volgens een mechanisme dat vergelijkbaar is met dat van streptokinase: het activeert plasminogeen door te binden met plasmine en zo een complex te vormen dat het plasminogeen op de bloedklonter knipt, en alleen daar. Daardoor is stafylokinase net zoals rt-PA fibrinespecifiek. Het gooit dus niet het hele bloedstollingssysteem van een patiënt overhoop, maar wordt alleen actief waar er een klont is. Als er geen bloedklonters zijn, dan wordt dat complex stafylokinase/plasmine gewoon geneutraliseerd door  $\alpha$ 2-antiplasmine. Net zoals bij vrij plasmine. ‘Maar bij honden schiet dat antiplasmine niet in werking, en de hond riskeert dood te bloeden. Dus Lewis en Wilson hadden gewoon de verkeerde diersoort genomen voor hun testen’, concludeert Lijnen.

Het onderzoek bij Roger Lijnen werkte als een geoliede machine. ‘Wij werkten hier met een stuk of zeven, acht mensen: Paul Holvoet deed het klonerwerk, Eddy Demarsin produceerde het in celculturen en zuiverde de molecule, en dan kwam dat bij mij terecht voor biochemische karakterisering en voor de dierproeven. Berthe Van Hoef deed de kinetica, Frans De Cock deed in vitro-testen en Jean-Marie Stassen deed de dierproeven. En dat liep als een trein. Wij volgden traditioneel hetzelfde schema, wij hadden hier een pool met plasma van een reeks verschillende dieren: ratten, muizen, konijnen, cavia’s en bavianen. Wij maakten bloedklonters in vitro en keken dan of het product werkte. Zo konden we al een aantal diersoorten uitsluiten.’ Bij ratten bijvoorbeeld werkte het niet. Op basis van de in-vitroresultaten werden dan de diermodellen geselecteerd. Ze begonnen met hamsters, dan volgden konijnen en bavianen. Want voor dat doel had Collen destijds een bavianekolonie in Leuven.

Maar de opvattingen over dierenrechten waren aan het veranderen, en die bavianenkolonie werd stilaan controversieel. Dierenactivist en oprichter van dierenrechtenvereniging Gaia (Global Action in the Interest of Animals), Michel Vandenbosch voerde al jaren campagne tegen dierenproeven, en had de belangstelling van de overheid weten te wekken. Collen werd op het ministerie van Landbouw gesommeerd om uitleg te geven. ‘Michel Vandenbosch had een Engelse pathologe meegebracht, en ik zat daar met Guy Mannaerts van de algemene directie van het UZ. “Wat is uw verantwoording om met primaten te werken?”’, werd ons gevraagd. Ik heb dat dan in het lang en het breed uitgelegd, maar Vandenbosch bestreed uiteraard de noodzaak van dierenproeven.’ Daarna nam de Engelse pathologe het woord. Collen werd lichtjes boos: ‘Wat zijn uw kwalificaties, mevrouw? Hebt u zelf ooit dierenproeven gedaan? Hebt u ooit onderzoek gedaan?’ Het gesprek riskeerde de verkeerde kant uit te gaan, waarop Guy Mannaerts ingreep, de boze Collen aan zijn mouw trok en fluisterde: ‘Zwijg liever, en laat mij de uitleg doen, dan komen we er wel uit.’ Het einde van het verhaal was echter dat de bavianenkolonie moest worden afgebouwd. De proeven op bavianen verhuisden naar Zuid-Afrika, en werden daar verder opgevolgd door Jean-Marie Stassen, die geregeld heen en weer reisde tussen Leuven en Bloemfontein.

Al gauw werd duidelijk dat stafylokinase even goed zou werken als rt-PA en dat het bijkomende voordelen had. Het was vrij makkelijk te kloneren, en daarvoor had Leuven intussen genoeg expertise in huis. ‘Het is een relatief eenvoudig eiwit met maar 136 aminozuren, zonder zwavelbruggen’, legt Roger Lijnen uit. ‘Het is ook een stabiel eiwit, je kunt dat twee weken op kamertemperatuur laten staan, en dat blijft actief.’ Stafylokinase produceren was bovendien veel goedkoper dan rt-PA, omdat het een bacterieel eiwit was en niet, zoals rt-PA, een zeer complex menselijk eiwit dat in zoogdiercellen moest worden aangeemaakt. Stafylokinase kon in bacteriën worden gekloond en dat scheelde een flinke slok op de borrel.

Een nadeel was dat stafylokinase, precies zoals streptokinase, lichaamsvreemd was en dus ook immunogeen: patiënten die ermee behandeld werden, ontwikkelden antistoffen tegen stafylokinase, dus een volgende behandeling had meteen minder kans op slagen. ‘We hebben nog een tijdje geprobeerd om de aminozuren die de antistoffen veroorzaakten te vervangen door alanine, een neutraal aminozuur, maar achteraf gezien heeft dat weinig bijgebracht. Uitein-

delijk is dat een les in nederigheid: beter doen dan de natuur is niet evident', concludeert Roger Lijnen.

Er werden ook nog tientallen mutanten gemaakt om het halfleven (de tijd waarin de helft van het product uit het lichaam verdwenen is) te verlengen. Want stafylokinase heeft net zoals rt-PA een halfleven van zes minuten. Na zes minuten is de helft van het product uit het lichaam verdwenen door klaring via de lever. Vandaar dat het via een infuus geleidelijk aan moest worden toegediend. Met een langer halfleven zou dat met één injectie ineens kunnen gebeuren.

Volgens Désiré Collen zijn er toen door Roger Lijnen en zijn team veel uren geklopt: 'We hebben daar alles samen toch vijftig manjaren aan gewerkt. We hebben hier grammen en grammen stafylokinase gemaakt', herinnert hij zich. De studies over onder andere het mechanisme, de biochemische eigenschappen, de genstructuur en de interactie met plasminogeen en  $\alpha_2$ -antiplasmine leidden tot 72 publicaties. Meer dan de helft van de bestaande literatuur over stafylokinase als tromboliticum zijn publicaties op naam van Collen, Lijnen en collega's.<sup>4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15</sup>

## Na-ijver onder professoren

Leuven vaart dus wel bij het t-PA-octrooi. Maar wie veel geld krijgt, moet natuurlijk geen geld meer vragen. Die moet zijn eigen boontjes doppen. Op de schaarse overheidssubsidies waarmee academische research wordt gefinancierd, moest Collen dus niet meer rekenen. Dat werd hem in de jaren negentig herhaaldelijk ingepeperd. Collen: 'Het vooroordeel van de "rijke prof" heeft mij en mijn medewerkers ongetwijfeld geschaad.' Er werd immers vaak gesteld dat Collen en zijn onderzoeksgroep geld genoeg hadden en dat ze dus niet moesten meedingen naar onderzoeksfondsen van de universiteit, de Vlaamse gemeenschap of de federale overheid. 'Sommigen lieten zich zelfs ontvallen dat ik beschaamd moest zijn om me nog in de competitie voor die schaarse onderzoekskredieten te mengen! Die ondubbelzinnige boodschap kreeg ik van verschillende collega's te horen!'

Dat hij en zijn medewerkers geen subsidiëring meer behoeften, daar was Collen het absoluut niet mee eens. Het leidde herhaaldelijk tot conflicten. De rectoren en diensthoofden moesten dan arbitrereren tussen de kemphanen die talentvolle mensen nu eenmaal vaak zijn. Collen argumenteerde dat competitief onderzoek nu nodig was, omdat de royalty's uit rt-PA ooit zouden opdrogen. De bescherming door het octrooi was eindig in de tijd. Dat beschouwden velen in de jaren negentig natuurlijk als een probleem voor de volgende eeuw. Maar echt talentvolle onderzoekers kosten veel geld, wist Collen. Niet zozeer de wedde van de onderzoeker zelf, maar wel de omgeving waarin die onderzoeker terecht komt. Topwetenschap, tenminste in *life sciences*, gedijt alleen in de best mogelijke omgeving met ervaren en getrainde technici. Bovendien is wetenschap niet langer het werk van geniale professoren Zonnebloem maar van gedreven teams, met qua polyvalente kennis 'kritische massa'. Collen was zelf chemicus én arts, maar die combinatie in één persoon is uiterst zeldzaam.

Het aanvragen van onderzoekskredieten draait vooral om geld, maar niet alleen om geld. Het is ook een kwestie van erkenning, een kwaliteitslabel met toegang tot netwerken. Collen: 'Laat me als voorbeeld de Interuniversitaire Attractiepolen (IUAP's) geven die worden opgezet door het Federaal Wetenschapsbeleid. Het doel van deze programma's is steun verlenen aan excellente onderzoeksteams uit de verschillende gemeenschappen van ons land. De voorwaarde is wel dat deze groepen fundamenteel onderzoek verrichten in netwerkverband. In de periode 2007 tot 2011 werden er 44 van die netwerken ondersteund in de gebieden biologie, geneeskunde, scheikunde, fysica, toegepaste wetenschappen, historische wetenschappen, sociale wetenschappen en menswetenschappen. Stel even dat "Bloedvatvorming en vaatwandbiologie in pathologie en geneeskunde" (netwerk P6/30) het zonder de expertise van Peter Carmeliet en zijn team moet stellen. Dat hij onder het mom van "toch al voldoende geld te hebben" zou uitgesloten worden uit dit netwerk. Dat zou internationaal tot wenkbrauwgefrons leiden en België als onderzoeksland een merkwaardige reputatie bezorgen!'

Voor Collen zat er verschillende keren niets anders op dan toch zelf met eigen fondsen onderzoek te financieren. De rijke professor speelde dan mecenas, soms tot ergernis van de KU Leuven, die geen greep kreeg op de onafhankelijke Collen. 'Mijn koppigheid had ook een keerzijde, ik besefte dat wel. Sommige verdienstelijke onderzoekers van de KU Leuven vielen uit de boot. Ik heb dan ook een paar keer uit eigen buidel de kas van het "IUAP-solidariteitsfonds"

van de KU Leuven gespijsd. In een geval ging het om vijf keer zeven miljoen frank. Een andere keer om 25 miljoen frank.’

Zo werd in 2004 een onderzoeksvorstel opgesteld rond professor Peter Carmeliet in het domein van de angiogenese (bloedvatvorming) door de Leuvense universitaire overheid gekelderd, alleen omdat Collen erbij betrokken was. Van zijn partners van de Luikse universiteit hoorde hij dat Leuven – toen onder rector André Oosterlinck – niet meer in Collen wou investeren ‘omdat hij publieke, universitaire middelen devieerde naar industriële privéactiviteiten’. Collen: ‘Dat herinner ik mij nog levendig! Ik zat in de wachtzaal van de luchthaven van Rome op een terugvlucht te wachten. De Luikse deelnemer Jean-Michel Foidart belde mij en vertelde wat hij van zijn rector had vernomen. Ik kon mijn oren niet geloven!’ Maar er was voor Luik intussen een oplossing gevonden: in het onderzoeksproject werd gewoon een andere Leuvense professor geschoven. Collen: ‘Toen heb ik geweigerd nog langer woordvoerder voor de volgende IUAP te zijn en heb ik mijn jas aan de haak gehangen met de bedenking “trop is te veel en te veel c’est trop”.’

“Uit al het voorgaande mag duidelijk zijn dat ik in de periode 1995-2005 in een soort lat (*living apart together*)-relatie heb geleefd met sommige bestuurders van de universiteit’, zegt een monkelende Collen. ‘Maar ik stond aan het hoofd van het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie en was directeur van het Centrum voor Transgene Technologie en Gentechnologie (nadien het Vesalius Research Center en inmiddels het Center for Cancer Biology) van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie. Dat waren genoeg verantwoordelijkheden – vooral ten opzichte van al mijn medewerkers, die mij duidelijk liever zagen blijven dan gaan – om toch in Leuven te blijven.’

## Productie in het Oost-Duitse Jena

Hoewel ze intern een huzarenstukje hadden geleverd, moesten ze hulp van buitenaf halen om stafylokinase verder te ontwikkelen, zo beseftte Collen. ‘We liepen immers tegen de limieten van onze eigen mogelijkheden aan: onze methode voor de aanmaak van recombinant stafylokinase was niet robuust genoeg om voldoende eiwit te produceren voor de klinische studies die op het programma stonden.’

Collens team ging dan op zoek naar een instelling waar ze echt grote hoeveelheden stafylokinase konden aanmaken, onder G.M.P. (Good Manufacturing Practices)-condities. Na een *patent search* kwamen ze uit bij het Instituut voor Moleculaire Biologie (I.M.B.) in Jena, in het oosten van Duitsland. Het I.M.B. in Jena had net als Yakult Honsha een octrooi voor stafylokinase. Dat van het I.M.B. was ingediend in de jaren tachtig, dus vóór de eenmaking van Duitsland en was alleen geldig voor Oost-Duitsland. Maar het octrooi van Yakult was internationaal én eerder ingediend. Als het tot een conflict zou zijn gekomen tussen Jena en Japan, had Jena sowieso aan het kortste eind getrokken, volgens Collen. Hij nam contact op met I.M.B., en kreeg te horen dat stafylokinase in licentie was gegeven aan Medac GmbH, een klein farmabedrijf in Hamburg, met een pied-à-terre in Jena.

In Hamburg werkte ook de Oost-Duitse microbioloog Detlev Behnke uit Jena. Hij had de stafylokinase-licentie destijds voor een peulschil aan Medac verkocht, maar bij de eenmaking van Duitsland was hij zijn job in Jena kwijtgeraakt. 'Vóór de val van de muur werkte hij nog aan het I.M.B. in Jena. En in

***Behnke leek mij een correcte kerel te zijn***

die tijd had hij uitstekende relaties met de Oost-Duitse overheid. Daarom werd gefluisterd dat hij voor de Staatssicherheit, de Stasi, zou hebben gewerkt, wat mij deed aarzelen.

Maar zijn vroegere medewerkers verzekerden mij dat Behnke zich alleen maar had voorgedaan als volgzame Oost-Duitse onderzoeker, om van de autoriteiten visa te krijgen, zodat hij naar congressen in het buitenland kon gaan. En ik denk dat dat waar was, hij leek mij in ieder geval een correcte kerel te zijn.'

Collen sloot in december 1992 een overeenkomst met Medac. Het Duitse bedrijf droeg al zijn patentenrechten op stafylokinase over aan Thromb-X en kreeg in ruil voor vijf miljoen frank aan aandelen in Thromb-X en het exclusieve marketing- en distributierecht in Duitsland, plus drie procent op de toekomstige omzet in Duitsland. Een hele tijd verliep alles naar wens. 'Medac was een relatief klein bedrijf dat dingen inkocht, zoiets als Omega Pharma in zijn beginperiode. De productie van stafylokinase gebeurde nog altijd in Jena, waar ik geregeld kwam. Dat waren daar trouwens uitstekende onderzoekers.' Collen heeft met hen heel wat studies gedaan en artikels gepubliceerd.<sup>16 17 18 19 20</sup>

Even later zal blijken dat Collen door de Duitsers werd bedrogen. Ook in de wetenschap lopen niet alleen heiligen rond. In die periode verbleef er ook een

Chinese postdoc in het lab van Collen. ‘Hij heette Ding. Op een dag kom ik op het lab,’ vertelt Collen, ‘en ik zie daar op de faxmachine zijn teksten liggen in het Chinees, met twee keer het woord stafylokinase in herkenbaar Latijns schrift. Dat was vreemd, want hij werkte op iets totaal anders. Maar zijn diensthoofd in China, mevrouw Song, dié was bezig met stafylokinase. Die kerel had in de gaten wat wij deden, en hij zat ook op de wekelijkse labvergaderingen, waar de vorderingen en plannen werden besproken. Hij had dus heel wat informatie over ons onderzoek. En dan is mevrouw Song ons eens komen bezoeken, een beleefdheidsbezoek zogenaamd, maar ze was duidelijk zeer nieuwsgierig naar ons werk met stafylokinase. Wij vermoedden dat Ding hier een beetje spioneerde in opdracht van zijn Chinese diensthoofd. Op het einde van zijn contract moest hij terug naar China, maar hij is dan naar Canada vertrokken en daar zit hij nu nog, denk ik!’

Het gebeurde wel vaker dat Chinese postdocstudenten na hun jaar in Leuven, waarvoor ze een EU-beurs kregen, verdwenen naar de VS of Canada. ‘Ze moesten de helft van hun beurs van duizend euro afgeven aan de Chinese ambassade, en met vijfhonderd euro per maand zien rond te komen. De meesten hielden echter de volledige som voor zichzelf, maar konden nadien natuurlijk niet terug naar China. Die verdwenen dan naar Amerika.’ Sommigen deden zelfs hun postdocjaar niet eens uit. ‘Eentje is hier eens gearriveerd terwijl haar man al in de VS was. Ik geef haar de eerste dag een rondleiding en zeg: “Kom morgen maar terug als je uitgerust bent.” Ze belt de volgende dag dat ze ziek is. De dag nadien belt ze met de mededeling dat haar man verongelukt is in de VS en in coma ligt en of ze hem mag gaan bezoeken. Ik vond dat een ietwat eigenaardig verhaal, maar ik heb niet naar bewijzen gevraagd, en gezegd: “Ja, ga maar.” En ze is vertrokken. Ik heb nooit nog iets van haar gehoord. Ik denk dat ik zelfs haar reis nog heb betaald!’ Maar de EU-instanties werden door Collen wel verwittigd dat ze de beurs mochten stopzetten.

## Het werkt ook bij patiënten!

In Collens laboratorium slaagde Jean-Marie Stassen erin om de in vivo trombolytische eigenschappen van stafylokinase in diverse proefdiermodellen aan te tonen. In hamsters met longembolie was de trombolytische activiteit van stafylokinase vergelijkbaar met die van streptokinase. Wanneer bloedstolsels

gebruikt werden die verrijkt waren met bloedplaatjes, was stafylokinase zelfs vijf keer actiever. Dat is belangrijk, want trombi die een hartslagader blokkeren, bevatten meestal veel bloedplaatjes. Ook bij bavianen kon Jean-Marie Stassen aantonen dat intraveneus toegediende stafylokinase minstens even goed bloedklonters oploste als streptokinase. Ook nu weer werden klonters rijk aan bloedplaatjes beter opgelost door stafylokinase dan door streptokinase. En stafylokinase wekte minder snel antilichamen op en lokte minder allergische reacties uit. Bovendien was stafylokinase veel fibrinespecifieker dan streptokinase. Met andere woorden, het veroorzaakte veel minder bloedingen als nevenwerking.

Het onderzoek was intussen ver genoeg gevorderd om op patiënten te testen. In 1992 werden de eerste patiënten met recombinant stafylokinase behandeld. Het product had intussen ook een naam: STAR of SakSTAR. Sak is de afkorting van stafylokinase. De stafylokinase die in Jena werd gemaakt, 'sak 42 D', verschilde lichtjes van het Leuvense product SakSTAR, dat iets stabielere was.

Op 25 juni 1992 behandelde Frans Van de Werf een eerste hartpatiënt met tien milligram stafylokinase, middels een infuus dat dertig minuten liep. En korte tijd nadien kregen nog vier patiënten een behandeling. Na veertig minuten was bij vier van de vijf patiënten de bloedklonter geheel of gedeeltelijk opgelost. Mocht er nadien echter een tweede behandeling met stafylokinase nodig zijn geweest, dan zou die waarschijnlijk minder effectief zijn.<sup>21</sup> Omdat stafylokinase lichaamsvreemd is, reageert het menselijk lichaam na een eerste toediening door het maken van antilichamen. Zelfs mensen die nooit behandeld werden met stafylokinase, hebben soms antilichamen aangemaakt, omdat ze ooit een infectie met *Staphylococcus aureus* hebben overwonnen. Medici spreken dan van *staph*-infecties. Zo'n infectie kan zich in allerlei vormen voordoen. MRSA, de ziekenhuisbacterie, is een gevaarlijke en moeilijk met antibiotica te bestrijden *staph*.

Mocht een hartpatiënt zo'n *staph*-infectie hebben doorgemaakt, dan zou het kunnen dat hij of zij allergisch reageert op een behandeling met stafylokinase of dat de toegediende stafylokinase wordt geneutraliseerd. Op zich is het voorkomen van dergelijke antilichamen niet onoverkomelijk, want hetzelfde fenomeen doet zich voor met streptokinase, terwijl dat als trombolytisch geneesmiddel al aan honderdduizenden patiënten is gegeven.

Toch zette Collen, parallel met het biochemisch, preklinisch en klinisch onderzoek, ook een onderzoekslijn op die het immunogene karakter van stafylokinase onder de loep nam.

Collen: ‘We zagen dat antilichamen tegen stafylokinase in het algemeen minder vaak voorkwamen dan die tegen streptokinase. Bovendien waren we uit het klinisch onderzoek bij driehonderd patiënten te weten gekomen dat ernstige allergische reacties tegen recombinant stafylokinase niet voorkwamen of tenminste zeer zeldzaam waren. Maar er was wel aangetoond dat de meeste behandelde patiënten neutraliserende antilichamen aanmaakten, zodat “herbehandeling” bij een tweede of derde infarct minder efficiënt zou verlopen. We hebben dan geprobeerd om het immunogene karakter van stafylokinase te onderdrukken via “*site-directed mutagenesis*”, het plaatsgericht aanbrengen van mutaties in het stafylokinasegen. En we zijn erin geslaagd om verscheidene varianten van SakSTAR te genereren, die veel minder snel antilichamen opwekten maar toch eenzelfde activiteitsprofiel behielden.’

Het werd tijd voor een grootschaliger patiëntenonderzoek. Aan fase II, een gerandomiseerde studie met stafylokinase bij acuut hartinfarct, deden zeven Belgische ziekenhuizen mee: UZ Gasthuisberg in Leuven, AZ Middelheim in Antwerpen, AZ Imelda in Bonheiden, AZ Sint-Jan in Gent, AZ Sint-Jan in Brugge, AZ Virga Jesse in Hasselt en AZ Sint-Elizabeth in Ukkel.

Er werden honderd patiënten behandeld: 52 kregen rt-PA, zij waren de controlegroep; 25 patiënten kregen tien milligram STAR via een infuus, 23 patiënten kregen twintig milligram STAR. Uit die studie bleek al gauw dat STAR even goed werkte als rt-PA: de bloeddorstrooming werd snel hersteld. En toen later nog eens vijf patiënten werden behandeld met veertig milligram, bleken de resultaten nog beter.<sup>22</sup> Nadien werd nog een pilootstudie gedaan bij negentien patiënten, met twintig milligram stafylokinase, via een bolus-injectie: de stafylokinase werd in één keer ingespoten, of als dubbele bolus in twee keer, in plaats van de geleidelijke toediening via een infuus.<sup>23</sup> Kortom, stafylokinase loste alle verwachtingen in.

## Lijken uit de Duitse kast

Collen: ‘We hadden dus mogelijk een alternatief voor t-PA, drie jaar na het eerste gesprek met Matsuo hierover! Op drie jaar tijd hadden we in ons eigen laboratorium het actiemechanisme van stafylokinase volledig ontrafeld, de biochemische karakteristieken van stafylokinase met al zijn bindingspartners – fibrine, plasminogeen, plasmine,  $\alpha$ 2-antiplasmine – in kaart gebracht, het gen gekloneerd en tot expressie gebracht, een reeks preklinische studies uitgevoerd én zuiver recombinant eiwit geproduceerd dat gebruikt kon worden in klinische studies. Dat was een prestatie die mocht gezien worden.’

De eerste studies werden gefinancierd met rt-PA-royalty's, maar voor de fase III-studies was meer geld nodig. Toen hierover in maart 1996 met het Duitse farmabedrijf Boehringer Ingelheim werd onderhandeld, vielen er plots lijen uit de Duitse kast. Er bleek een akkoord te bestaan tussen de uitvinders in Jena en Medac waarover Collen nooit was geïnformeerd. Medac had Jena namelijk royalty's van vier procent op de verkoop beloofd. En bij overdracht van de patentrechten naar een derde partij, in dit geval naar Thromb-X, moest ook die verplichting om vier procent royalty's te betalen overgenomen worden door de nieuwe partij. ‘Dat wisten wij niet. Daar was destijds niet over gesproken, maar toen het stafylokinaseproject potentieel begon te krijgen, kwam die overeenkomst plots tevoorschijn en zei Jena: “Jullie moeten dat honoreren!” En wij hadden hen verdorie al voor vijf miljoen frank aandelen in Thromb-X gegeven, bovenop de vijf miljoen frank van Medac!’

Om het hele stafylokinaseproject alsnog te redden, kocht Collen dan maar alle royaltyrechten en Thromb-X-aandelen van de Jena-uitvinders terug. Hoewel hij naar eigen zeggen door hen was misleid en bedrogen, betaalde hij hen hiervoor 26 miljoen frank. Collen probeerde dit bedrag nog van Medac terug te vorderen, via arbitrage en rechtbanken, maar dat lukte niet en Collen staakte die strijd. Hij was 26 miljoen frank armer, maar Medac verdween uit het verhaal, zij het na nog een nieuwe aderlating voor Thromb-X. In augustus 1999 kocht Thromb-X alle rechten van Medac terug voor een miljoen dollar en de Désiré Collen Research Foundation kocht al haar aandelen in Thromb-X terug voor 14,8 miljoen frank. De advocaten stelden nu wel sluitende contracten op. ‘Ja,’ zucht Collen, ‘ik ben eigenlijk geen businessman, ik ben een verloren gelopen academicus. Ik heb me hier en daar laten pluimen.’

Collen moest de boer opgaan voor extra geld. Ken Freeman, een Amerikaan die in Engeland woonde en waarmee Thromb-X-directeur Hans Claes bevriend was, bleek de weg te kennen. Hij schreef een aantal *venture capitalists* aan, bedrijven of personen die risicokapitaal wilden investeren. Maar dat leverde weinig op. De meesten haakten meteen af, toen ze hoorden dat het om een investering ging in slechts één medicijn. Dat vonden ze te riskant. Of ze twijfelden hard aan de winstgevendheid van iets dat als ‘*poor man’s t-PA*’ moest dienen.

Uiteindelijk, in 1999, vonden ze een investeerder in Boston: Landon Clay. Volgens een editie van *Boston Magazine* in 2006, was Clay nummer 43 op de lijst van rijkste inwoners van Boston, met een persoonlijk fortuin van 316 miljoen dollar. ‘Maar dat kan intussen al heel wat meer zijn’, meent Collen.<sup>24</sup>

Landon T. Clay (1926-2017) stamde uit een gerespecteerde Amerikaanse familie. Zijn grootvader Cassius Marcellus Clay was een medestander van president Lincoln in zijn campagne om de slavernij af te schaffen, en later werd hij door Lincoln benoemd tot ambassadeur in Rusland. Kleinzoon Landon Clay was een uitstekende student, studeerde cum laude af in de letteren aan Harvard, maar begon zijn carrière als financieel analist bij de Bank of New York in 1949. Later werd hij zelf investeerder, als voorzitter van Eaton Vance, een van de oudste investeringsfirma’s in Boston. Toen hij Eaton Vance uiteindelijk verkocht, richtte hij East Hill Management Company op.

Clay had een grote interesse voor wetenschap en doneerde aan allerlei instanties, van scholen tot het observatorium van Harvard en de VLT (Very Large Telescope) in de Atacamawoestijn in Chili. Hij schonk ook een collectie precolumbiaanse kunst aan het museum in Boston. In 1999 richtte hij het Clay Mathematics Institute op in Cambridge, Massachusetts, dat beurzen en conferenties over wiskunde financiert, en dat een miljoen dollar schenkt aan wie een van de zeven grote wiskundige problemen van de eeuw kan oplossen. Eén, ‘het vermoeden van Poincaré’ (*the conjecture of Poincaré*), werd in 2010 ontrafeld door de Russische wiskundige Grigori Perelman, die overigens de prijs weigerde omdat hij het niet eerlijk vond. Hij had het probleem niet kunnen oplossen zonder al het werk dat andere wiskundigen vóór hem hadden gedaan, vond hij.

Ken Freeman bracht Collen in contact met Landon Clay en diens East Hill Management Company. In tegenstelling tot alle andere investeerders die negatief reageerden, omdat ze een *'poor man's t-PA'* geen interessante investering vonden, was Landon Clay meteen gecharmeerd door het idee. 'Het klikte tussen ons en we zijn eigenlijk redelijk goeie vrienden geworden', zegt Collen.

## Fase III-studies onbetaalbaar

Collen en Frans Van de Werf werkten in de aanloop naar fase III nauw samen met enkele Canadese cardiologen. Dat liep goed. Twee in Canada opgezette fase II-studies met stafylokinase tegenover streptokinase leverden beloftevolle resultaten op. In Canada was rt-PA toen nog niet ingeburgerd. In de CAPTORS-studie (Collaborative Angiographic Patency Trial of Recombinant Stafylokinase) van Frans Van de Werf en Paul W. Armstrong, cardioloog aan de universiteit van Alberta in het Canadese Edmonton, werd de optimale dosis vastgelegd.<sup>25</sup> Maar voor fase III moest de werking van stafylokinase vergeleken worden met een vergelijkbaar product en bij een groot aantal patiënten. Collen dacht aan streptokinase als vergelijkingsbasis. Met Frans Van de Werf probeert hij een studie op te zetten waarin stafylokinase grootschalig zou worden vergeleken met streptokinase. Ze zouden dat weer samen met de Canadezen doen: een groep van zes instellingen rond Paul Armstrong.

Om voldoende statistische power te hebben, moeten ze in elke groep, de behandelde en de controlegroep, 7500 patiënten hebben. Dat wordt dan een fase III-studie met 15.000 patiënten. En dat heeft natuurlijk een kostprijs: tussen de dertig en veertig miljoen dollar! Wanneer dat protocol klaar en de financiering rond is, verhuist Collen in 1998 met zijn project naar Ierland. Daar richt hij in 1998 ThromboGenics Limited op. Dat maakt het makkelijker om overeenkomsten te sluiten met klinische researchbedrijven. Landon Clay investeert met zijn East Hill University Spinouts Fund 12,8 miljoen dollar in ThromboGenics Ltd. Ook de door Collen opgerichte offshore trust, de Collen Charitable Trust, met Biggar Ltd. als operationeel vehikel, en de Leuvense vzw Désiré Collen Research Foundation doen mee.

'Maar plots wilden de Canadese cardiologen dat we een vergelijking maakten met rt-PA in plaats van met streptokinase! Dat zou betekenen dat we 7500

dosissen rt-PA aan 2200 dollar per stuk zouden nodig hebben! Dat konden we niet betalen. Genentech ging ze ons niet gratis schenken natuurlijk, want stafylokinase kon een concurrent worden van hun product. Met onze dertig miljoen dollar zouden we er niet komen. Alles samengeteld, zou het ons inmiddels honderd miljoen kosten om een wellicht even efficiënt maar veel goedkoper geneesmiddel dan rt-PA in de markt te zetten. Om dat bedrag terug te verdienen, zouden we ons goedkoop geneesmiddel dan weer veel duurder moeten verkopen, wat in tegenstelling was met het hele opzet.' Collen stond voor een catch 22-situatie. Het plan viel in duigen. ThromboGenics Ltd. werd weggezet als een onetrickpony met maar één troef, en ook als een bedrijf dat op zoek was naar een geneesmiddel dat al bestond, tenminste voor wie Activase van Genentech kon betalen.

Het stafylokinaseavontuur zat op een dood spoor en naarmate de jaren vorderden, maakte het in de westerse ziekenhuizen ook steeds minder kans. Het werd voorbijgestreefd door alternatieve infarctbehandelingen als ballondilataties en stents, en zou dus nooit een succes kunnen worden zoals rt-PA. Maar in minder welvarende gebieden was er wel nog potentieel voor stafylokinase als goedkoop alternatief voor rt-PA. Collen gaf stafylokinase dan ook niet helemaal op. Hij zou het inpassen in een bredere researchportefeuille en dan kijken of er in opkomende landen belangstelling voor kon worden gewekt. Anders ging twintig jaar werk verloren.

Collen: 'We beseften rond de eeuwwisseling dat we voor ThromboGenics moesten werken aan een bredere researchportefeuille. Anders was het einde verhaal.' Aan nieuwe uitdagingen was er in de wereld en de wetenschap gelukkig geen gebrek en Collen was intussen vertrouwd met de moderne genetica, waarmee eerst t-PA en nadien stafylokinase werden gekloneerd. De kennis van die genetica ging met reuzensprongen vooruit, dat merkte de inmiddels zestigjarige Désiré Collen ook. Hij zou nogmaals de steven wenden.

## HOOFDSTUK 2

# De muizen van Carmeliet

***Samenvatting:** Dankzij Peter Carmeliet ontdekt Collen intussen de nieuwste ontwikkelingen in het manipuleren en reproducere van genen. Voor hem smokkelt Collen transgene muizen uit de VS naar Leuven. En, meer anekdotisch, Collen is intussen ook een enthousiast piloot geworden. Wel geen rector van de KU Leuven. Daar was hij, vindt hij achteraf, beter niet aan begonnen.*

## Carmeliet, een volbloed onderzoeker

Eind jaren 1980 begon Collen Amerikaanse wetenschappers die aan top-onderzoek deden, uit te nodigen om in Leuven een lezing en een paar seminaries voor de studenten te geven. Nu gebeurt dat in het kader van de Francqui-leerstoel, maar die bestond toen nog niet. Een van de eerste genodigden was Howard Goodman, een microbioloog van Harvard. Hij was er in 1977 in geslaagd insuline te kloneren, waar Genentech toen verder op werkte. Tijdens die lezing was ook een jonge postdocstudent, Peter Carmeliet (°1959) aanwezig. Peter Carmeliet bleek een van de weinigen die het na die lezing aandurfde om een vraag te stellen. ‘In die tijd werden er inderdaad niet veel grote lezingen gegeven, en ik had een goede vraag. Dat had Collen ook opgemerkt en na afloop liepen we toevallig naast elkaar de trap op. Zo zijn we aan de praat geraakt’, herinnert Carmeliet zich.

Toen Carmeliet aan Collen vroeg of hij niet bij Goodman in Boston aan de slag kon, kreeg hij uit de Désiré Collen Research Foundation een beurs voor een postdoctoraat aan de Harvard Medical School. Carmeliet had net twee jaar algemeen inwendige als specialisatie achter de rug, maar volgens Collen was hij een onderzoeker pur sang. ‘Zoiets heb ik redelijk rap door’, zegt Collen.

Mieke Dewerchin, een collega van Carmeliet, verbaasde zich ook over de snelheid waarmee ze een jaar eerder, in 1988 werd aangeworven. Haar sollicitatiegesprek duurde geen vijftien minuten. Collen wou weten wat ze kon? ‘Ik had als postdoc aan de Kortrijkse KULAK gewerkt en daar technieken geleerd om twee eiwitten aan mekaar te koppelen door chemische reacties. Ik had dat gedaan met eiwitten die te maken hadden met kankerbestrijding. Désiré had interesse om iets gelijkaardigs te doen met eiwitten die bloedklonters konden oplossen. Na een kwartier zei Désiré: “Je kunt maandag beginnen!”’ Nog verbaasder was Mieke Dewerchin toen ze die eerste week al meteen mee mocht

op uitstap naar de Hoge Venen. ‘Het was maart en het sneeuwde, en Désiré had een bus georganiseerd. Het lab, Désiré inclus, ging langlaufen!’

### *Het lab, Désiré inclus, ging langlaufen*

Het langlaufen heeft Carmeliet net gemist. Hij vervoegde het lab van Collen een jaar later, toen hij zijn beurs kreeg voor een postdocjaar (1989-1990) bij Goodman in Harvard. Maar dat bleek volgens Collen niet te beantwoorden aan de verwachtingen: ‘Hij kon daar geen publicatie uithalen. Op het einde van zijn jaar in Boston zegt hij me: “Aan het Whitehead Institute for Biological Research, een onderdeel van het MIT in Massachusetts, doet Richard Mulligan innoverend werk met *gene-targeting*. Dat lijkt me interessanter, kan ik daar niet naartoe?”’ Goed idee, vond Collen, want gentechnologie was de toekomst. En zo deed Carmeliet van 1990 tot 1991 zijn tweede postdoctoraat aan het Whitehead Institute. Dat kostte Collen ongeveer een miljoen dollar. Want behalve de postdocbeurs voor Carmeliet betaalde hij ook de werkingsmiddelen én het salaris van twee laboranten die Carmeliet moesten helpen bij zijn project.

Carmeliet zelf vond zijn eerste jaar aan Harvard toch geen verloren jaar. ‘Ik heb daar bij Goodman van Steven Hyman de stiel geleerd, hoe je RNA en DNA moest hanteren en hoe je moest kloneren. De basics kortom, want destijds werd hier in Leuven weinig of geen moleculaire biologie gedoceerd. Maar ik was daar niet echt gelukkig en voelde ook wel dat er niets van ging komen. Aan het Whitehead Institute daarentegen, wat daar gebeurde, dat was heel vernieuwend. Professor Rudolf Jaenisch, een van de stichters van het Whitehead Institute, was een pionier in de transgene wetenschap. Wat ze daar deden, dat was meer een kunst dan een kunde.’

Aan het Whitehead Institute werd met knock-outmuizen gewerkt, muizen waarbij één gen wordt veranderd of uitgeschakeld. Ook al is het DNA van de mens volledig ontrafeld, van de meeste genen is nog niet gekend wat ze precies doen. Door het uitschakelen van een bepaald gen kunnen wetenschappers ontdekken wat de precieze functie ervan is.

Peter Carmeliet vertrok met twee laboranten naar Whitehead in Boston. ‘Die laboranten, dat was op vraag van Mulligan. Hij vond tijdens ons gesprek dat er voldoende middelen moesten zijn om mij een productief verblijf in zijn lab te garanderen. Ik zie hem nog zitten in zijn kantoor, met zijn sportschoenen op

zijn bureau, terwijl hij dat voorstel deed.' Collen, wetenschapper én ondernemer, beseftte dat er bij Mulligan waardevolle inzichten te rapen vielen, en dus kreeg Mulligan zijn twee extra laboranten plus nog een microscoop erbovenop! En toen Carmeliet terug naar Leuven kwam, mocht collega Mieke Dewerchin op haar beurt met een beurs van Collen naar Whitehead, zodat er in Leuven vrij snel een volwaardig team met *gene-targeting* aan de slag zou kunnen.

Carmeliet slaagde er tijdens zijn verblijf bij Mulligan in om drie knock-out-muismodellen te maken. Een t-PA-muis, een urokinase-muis en een PAI-1-muis (PAI = Plasminogeen Activator Inhibitor 1). Bij die laatste muizen konden ze een trombose induceren en dan onderzoeken of die trombose makkelijker oploste bij muizen zonder inhibitor. Het enthousiasme van Carmeliet sprak Collen duidelijk aan. Hij was blij verrast toen Peter Carmeliet tijdens de kerstdagen naar België kwam en vroeg of de verwarming niet aankon in het lab. Tijdens de kerstvakantie werd normaal de verwarming uitgezet, omdat iedereen collectief vrij nam, maar Carmeliet wou graag doorwerken.

Ook voor Collen moest het vooruitgaan. Hij wilde zo snel mogelijk knock-outmuizen in Leuven hebben. Hij besloot ze zelf maar te gaan halen, want langs de officiële weg zou dat te lang duren. Te veel paperassen! En dus stak Collen vier transgene muizen in zijn handbagage en stapte hij in de VS op het vliegtuig. 'In mijn boekentas had ik een Tupperwaredoos met een paar gaten in voor lucht en wat appels, zodat die muizen wat vocht hadden. Gescand? Die mannen aan de scanners zijn op zoek naar metalen voorwerpen, die denken niet aan muizen. En Carmeliet bleef in de vertrekhal wachten. Als ze iets zouden ontdekken, dan zou ik zeggen: "Och, ik ben dat vergeten." Daar staat de man van wie die muizen zijn. Dat was ons scenario.'

## Muizen krijgen eigen animalium

De muizen werden niet ontdekt. Collen installeerde zich in businessclass, met de boekentas onder zijn zetel. In Leuven aangekomen stelde zich een nieuw probleem. 'Ik wou die muizen in het animalium onderbrengen, maar daarvoor golden een aantal regels: die beestjes moesten in quarantaine en ze moesten een *health certificate* hebben, en dat had ik natuurlijk niet. Dus heb ik die muizen thuis in de kelder geïnstalleerd en daarmee verder gekweekt tot ik een

kolonie had. Ik had twee mannetjes en twee vrouwtjes om mee te beginnen. Vier of vijf maanden lang heb ik met muizen uit onze kelder proeven gedaan in het lab. Tot Louisa de stank thuis niet meer te harden vond en mijn kolonie weg moest.’ Intussen waren ook de officiële knock-outmuizen uit Boston gearriveerd, mét een *health certificate* en helemaal volgens de regels.

Toen Peter Carmeliet klaar was met zijn postdoc aan het Whitehead Institute, zorgde Collen dat er in geen tijd een pathogeenvrije muizenfaciliteit werd uitgebouwd in Leuven. Het ministerie voor Volksgezondheid zou een nieuw gebouw zetten op Gasthuisberg: de plannen voor het Centraal Dienstengebouw waren klaar. Toen Collen hoorde dat de mogelijkheid bestond om er, mits betaling, voor zijn lab nog een extra negende verdieping bovenop te zetten, legde zijn Désiré Collen Research Foundation meteen 75 miljoen frank op tafel. En voor de constructie van een specifiek pathogeenvrije afdeling nog eens 150 miljoen frank. Maar dat was nog 50 miljoen frank te weinig.

Collen herinnerde zich dat professor Marc Verstraete nog reserves had. ‘Marc Verstraete was een erg spaarzame man, die gaf niet graag geld uit. In 1986 had hij een groot internationaal congres georganiseerd op de Heizel. Iedereen in het lab had als “vrijwilliger” moeten meehelpen aan de voorbereiding daarvan. Vooral Jef Arnout heeft dat hele jaar bijna niets anders kunnen doen. Ikzelf kon niet, ik was in die periode volop bezig met Genentech’, excuseert Collen zich. ‘Aan dat congres had Verstraete een flinke som overgehouden, die hij kon gebruiken voor zijn lab en onderzoek. Ik wist dat er nog geld over was. Ik heb dan mijn stoute schoenen aangetrokken en ben naar mijn vroegere mentor getrokken om hem te overhalen. Ik zei: “Allee, Marc, hier zou toch een steen moeten komen, ‘Specifiek Pathogeenvrije Afdeling Marc Verstraete?’” Uiteindelijk kon ik hem overhalen en van hem heb ik 52 miljoen frank gekregen voor dat animalium’, vertelt Collen met enige binnenpret.

Die afdeling, het muizenanimalium, kon Carmeliet overtuigen om de aantrekkelijke voorstellen van Amerikaanse universiteiten naast zich neer te leggen, en terug naar Leuven te komen. Carmeliet werkte zelf de plannen uit voor de muizenfaciliteit. Maar er moest een specialist uit de VS komen om de architecten in Leuven te assisteren, zodat het animalium state of the art werd, met onder andere perfecte ventilatie. Eén infectie kon immers de hele muizenkolonie vernietigen, wat een financieel en wetenschappelijk drama zou zijn. Professor Marc Verstraete kreeg erkenning voor zijn financiële bijdrage, de faciliteit

kreeg de naam Marc Verstraete Pathogeenvrije Afdeling. In 1992 verhuisde het lab van Collen naar de nieuwe verdieping. De lokalen werden ingewijd door Luc Van den Brande, toen Vlaams minister-president. Collen: ‘We wilden voor gentechnologie aan de frontlinie staan. We hebben in Leuven de allereerste knock-outs in België gemaakt. Peter heeft hier nog een stuk of acht knock-outs gerealiseerd: een plasminogeen knock-out, een antiplasmineknock-out, een anti-trombine 3-knock-out, een *tissue-factor*-knock-out, een factor 7-knock-out, een factor 10-knock-out en daarmee is zijn carrière begonnen.’<sup>23</sup>

‘In eerste instantie werkten we aan knock-outs die aansloten bij het t-PA-onderzoek’, zegt Carmeliet. ‘Ik weet nog dat iedereen dacht dat een muis zonder t-PA-eiwit niet kon overleven, maar dat was omdat t-PA klinisch zo belangrijk was, het had immers al zo veel levens gered! Dus iedereen was ervan overtuigd dat die muizen zonder het t-PA-gen meteen tromboses zouden hebben, en dat die diertjes dat niet zouden overleven. Dat was bijna een dogma. Maar die muizen gingen dus niet dood. Dat veroorzaakte nogal wat ophef, dat was groot nieuws! En er volgde nog meer, want er is ook nog een aanverwant eiwit, u-PA (urokinase), een broertje van t-PA, en daar werd ook van gezegd: “We kunnen niet leven zonder u-PA.” We zijn dan muizen beginnen inkruisen, zodat ze geen t-PA of u-PA meer hadden, en pas dan werden ze ernstig ziek. Maar ze bleven nog leven. Onze ontdekking heeft dat onderzoeksveld op zijn kop gezet.’<sup>45</sup>

Het muizenproject kon op het onverdeeld enthousiasme van Collen rekenen. Toen Carmeliet een paper had ingediend bij *Nature*, zaten ze met z’n tweeën, Collen en Carmeliet, op een vrije dag in mei in een leeg lab in Leuven uren gespannen naar het faxtoestel te staren. ‘Die dag zou bericht komen of ons artikel was goedgekeurd’, herinnert Carmeliet zich. ‘Het was een paper over de *tissue-factor*-knock-out. *Tissue factor* of weefselfactor is een van de belangrijkste elementen in de bloedstolling. Het activeert stollingsfactor VII. Wij hadden bewezen dat inactivatie van het Tissue Factor Gen (TF) embryo’s deed afsterven, doordat hun bloedvaatjes onderontwikkeld waren. Dat TF een rol speelde in de ontwikkeling van bloedvaten, was nog nooit eerder aangetoond. Voor deze paper hadden we heel wat competitie, en het was dus erop of eronder. Het was mooi weer buiten, maar wij konden onze ogen niet van die fax afhouden, tot opeens het bericht binnenrolde, en de eerste woorden die Collen las waren: “Dear professor Collen, we are very sorry ...” Collen liet een zucht van teleurstel-

ling horen, tot hij de rest van de tekst zag: “*We are very sorry ... for the delay.*” Het artikel was aanvaard!<sup>6</sup>

## Het ontstaan van bloedvaten

Toen Carmeliet na een paar jaar vaststelde dat het t-PA-onderzoek over zijn hoogtepunt heen was, besloot hij zich op bloedvatvorming of angiogenese toe te leggen. Hij ging met zijn voorstel naar Collen en de reactie was: ‘Schrijf eens op een halve bladzijde wat je precies wilt doen.’ ‘Ik ben terug naar mijn kantoor gelopen, heb me aan mijn computer gezet, en Désiré meteen een half A4’tje bezorgd. Hij las dat en zei: “Dat is goed, doe maar.” Carmeliet wou knock-outs maken voor de Vasculaire Endotheliale Groeifactor, kortweg VEGF. ‘Angiogenese was voor ons laboratorium een totaal nieuwe onderzoeksrichting,’ geeft Collen toe, ‘maar Carmeliet was nu een onafhankelijke onderzoeker geworden.’

Carmeliet vermoedde dat deze groeifactor belangrijk was voor de vorming van endotheelcellen, die de binnenwand van de bloedvaten vormen. Om de exacte functie van dat gen te bepalen, probeerde hij bij muizen dat gen op een van de twee chromosomen uit te schakelen. Maar zijn pogingen om muizen te kweken met één VEGF-gen bleken vruchteloos. Bij de experimenten stierven zijn proefdieren al in de baarmoeder. Er zat niets anders op dan de embryo’s uit de zwangere muizen te halen en daar telkens het genotype van te bepalen, dus te kijken of het VEGF-gen correct was uitgeschakeld. Het gen was uitgeschakeld, maar het resultaat was dat de embryo’s ernstige afwijkingen hadden aan hun bloedvaten, waardoor ze zich niet verder konden ontwikkelen.

Zijn conclusie was dat één VEGF-gen niet voldoende was om als embryo te overleven. Om de embryonale fase door te komen, zijn twee gezonde VEGF-genen nodig, op elk chromosoom één. Het resultaat van zijn onderzoek was vrij spectaculair en leverde een nieuw inzicht op: geen enkel ander gen is zo belangrijk tijdens de embryonale fase als het VEGF-gen. ‘Dat heeft een mooi artikel in *Nature* opgeleverd, destijds het meest geciteerde artikel ooit voor ons lab’, besluit Collen niet zonder trots.<sup>7</sup>

Bij Genentech waren ze ook bezig geweest met VEGF-knock-outmuizen, wist Collen. ‘Op een dag ergens in mei 1995 ontmoet ik hier dr. Simon, het toenmalige hoofd van het Research Department bij Genentech. Daar hadden ze dezelfde problemen met hun VEGF-knock-outmuizen: hun muizen stierven ook in de baarmoeder. En dus hadden ze het hele project opgegeven. “Jamaar,” zeg ik, “Carmeliet heeft bij ons ontdekt dat het VEGF-gen uitschakelen in utero lethaal is. Die muizenembryo’s kunnen met één gen geen bloedvatensysteem vormen en sterven af!” Volgens mij heeft dr. Simon dezelfde dag nog naar San Francisco gebeld. Ze hebben toen hun VEGF-project opnieuw opgestart en zijn tot dezelfde conclusie gekomen. Het artikel van Carmeliet, en dat van Ferrara, die bij Genentech aan VEGF werkte, werden met een paar weken verschil bij *Nature* ingediend, en beide zijn *back to back* gepubliceerd, zodanig dat Carmeliet en Ferrara beiden prioriteit kunnen claimen.’

Carmeliet was intussen hoofd van zijn eigen onderzoeksgroep, het Centrum voor Transgene Technologie en Gentherapie, een divisie van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie aan de KU Leuven. ‘Dat was een beetje vreemd in het begin,’ vindt hijzelf, ‘want ik werd dan baas van mensen die veel ouder waren dan ik. Maar Collen zei: “We kijken hier niet naar leeftijd of gender of opleiding, alleen naar talent en excellentie.”’

Het onderzoek naar de vorming van bloedvaten of angiogenese, en de ontdekking van het VEGF-eiwit, dat zo belangrijk is voor de bloedvatgroei, bezorgden het centrum internationale faam. Later ontdekte Carmeliet dat de Placentaire Groeifactor of PlGF, net zoals VEGF, betrokken is bij de groei van bloedvaten. En net als VEGF speelt ook PlGF een belangrijke rol in de vorming van bloedvaten in kwaadaardig tumorweefsel. Remming van bloedvatvorming, dus met antilichamen tegen VEGF, is dan een strategie om kanker te bestrijden.<sup>8 9 10</sup>

Genentech, intussen onderdeel van de Zwitserse farmagroep Roche, bracht in 2008 Avastin op de markt, een antistof tegen VEGF. Avastin onderdrukt de aanmaak van nieuwe bloedvaten en wordt gebruikt bij de behandeling van kanker. Maar terwijl er bij anti-VEGF-behandelingen belangrijke nevenwerkingen kunnen zijn, zoals tromboses, hoge bloeddruk en bloedingen, is dat minder het geval bij anti-PlGF-therapieën.<sup>11</sup>

## Nieuwe moleculen komen eraan

PlGF en anti-PlGF werden zo twee nieuwe moleculen in de stal van ThromboGenics. De licentie voor anti-PlGF of TB-403 werd in 2008 door ThromboGenics verkocht aan Roche, voor vijftig miljoen euro. Maar Roche stopte de verdere ontwikkeling na twee jaar en gaf alle resultaten en materiaal terug aan ThromboGenics. Momenteel wordt door Oncurious, een spin-off van ThromboGenics en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB), een anti-PlGF-therapie getest bij patiëntjes met medulloblastomen, een zeer gevaarlijke hersentumor bij kinderen. En anti-PlGF wordt ook uitgetest op diabetespatiënten die kampen met oogziekten die tot blindheid leiden. Patiënten met diabetes vertonen op hun netvlies overdreven bloedvatvorming, waardoor hun zicht sterk achteruitgaat. Hier kan dus een bloedvatremmer zoals PlGF een valabele therapie blijken. En PlGF zit vandaag in de portefeuille van CoBioRes, het jongste initiatief van Collen (zie verder). Onderzocht wordt of het de hartspier kan helpen herstellen na een infarct.

Collen was intussen directeur van twee labs. TB-403 was een ontwikkeling van het VIB-KU-Leuvenlab van Carmeliet, en in het tweede lab, het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie (CMVB) van de KU Leuven, werkten Roger Lijnen, Jean-Marie Saint-Rémy en Marc Jacquemin op een andere interessante piste, TB-402.<sup>12</sup> Dat is een antistof tegen stollingsfactor VIII, met een halveringstijd in het bloed van twintig dagen. Het zorgt voor een lichte vorm van hemofilie; het veroorzaakt geen bloedingen, maar ook geen tromboses. Het zou een ideaal geneesmiddel zijn voor patiënten die risico lopen op een diepe veneuze trombose na een knie- of heupoperatie. Een diepe veneuze trombose is een bloedklonter die ontstaat in een diepe ader, meestal in het been. Een dergelijke klontor kan loskomen en tot in de longen emboliseren. Bij knie- en heupoperaties zonder antistollingsbehandeling, kan het risico op zulke tromboses oplopen tot veertig procent. 'We hebben fase I-studies gedaan bij gezonde proefpersonen,' vertelt Collen, 'en dan fase II bij knieprothesepatiënten. En die studie was zeer positief. Maar dan zijn we te snel willen gaan. Men wilde meteen een studie bij heupprothesepatiënten, en onze TB-402 vergelijken met de kampioen die toen op de markt was, het nieuwe antitromboticum van Bayer. Maar in de plaats van die patiënten eerst een beetje heparine te geven, en dan na 24 uur een shot TB-402, werd TB-402 al een paar uur na de operatie gegeven, met een aantal ernstige bloedingen tot gevolg. Exit TB-402.'

In het lab van Carmeliet werden ook transgene muizen gemaakt, die minder VEGF produceerden, en die muizen vertoonden een progressieve vorm van motorneurondegeneratie dat ziektes zoals ALS kan veroorzaken. Patiënten met ALS (Amyotrofe Laterale Sclerose) produceren ook minder VEGF. Een behandeling met VEGF zou dus mogelijk ALS-patiënten kunnen helpen.<sup>13 14</sup> Dat onderzoek werd gevoerd samen met NeuroNova, een farmaceutisch bedrijf in Stockholm, aan wie de licentie werd verkocht. NeuroNova werd in december 2012 overgenomen door het Italiaanse Newron Pharmaceuticals maar omwille van andere prioriteiten ligt het klinisch onderzoek sindsdien stil. Carmeliet: ‘We kunnen de licentie ook niet meer terugkopen, en het is moeilijk om daar nu nog een andere partner voor te vinden, omdat het patent al een hele tijd loopt. Dus die mogelijke therapie sterft waarschijnlijk een stille dood. Helaas.’

Wat kankertherapie en angiogenese betreft, worden sinds enkele jaren nieuwe inzichten onderzocht, waar Collen veel van verwacht. De vigerende theorie is dat kankercellen voedsel nodig hebben om te groeien, en daarvoor VEGF aanmaken, zodat er meer bloedvaten bijkomen, die zuurstof en suikers als voeding naar de tumoren kunnen brengen. De behandeling bestaat er dan in om die voedselaanvoer af te sluiten door een VEGF-remmer toe te dienen. ‘Maar eigenlijk zijn die nieuwe bloedvaten, die zo gevormd worden, niet van de beste kwaliteit. Die lekken, die zijn abnormaal en onregelmatig,’ legt Carmeliet uit, ‘waardoor de suikers en zuurstof nauwelijks tot bij de tumor geraken. De hongerige kankercellen zoeken zich via die bloedvaten een weg naar andere organen met een betere doorbloeding. Je krijgt dus uitzaaiing of metastase, en dat is waar 95 procent van de kankerpatiënten aan overlijdt. Wij bekijken nu wat het effect is als je wél voor goeie bloedvaten zorgt, zodat de tumor geen reden heeft om uit te zaaien en op zijn plaats blijft, en de chemo via die goeie bloedvaten ook veel beter bij de kankercellen geraakt. Het is een ander concept, maar het is nog niet klinisch gevalideerd.’<sup>15</sup>

Het Centrum voor Transgene Technologie en Gentherapie was stilaan op zo veel verschillende vlakken actief dat een nieuwe naam zich opdrong: het werd in 2008 omgedoopt tot het Vesalius Research Center (inmiddels het Center for Cancer Biology). Een Leuvens academisch icoon werd zo weer tot leven gewekt. ‘Ik vond dat de oude naam niet langer de lading dekte’, zegt Carmeliet. ‘In het begin was die knock-outtechnologie echt nieuw, en onze groep was samen met Désiré Collen de eerste in België en in Europa om daarin te excelleren, maar in 2008 werd ons onderzoeksdomein veel breder, die transgene technologie

werd gewoon een techniek. En wij hadden andere interesses: bloedvaten en zenuwen. Als je kijkt naar de tekeningen van Vesalius, dan zie je dat Andreas Vesalius in de 16de eeuw al de opvallende anatomische parallellen had vastgesteld tussen het bloedvatenstelsel en het stelsel van de zenuwbanen, wat we nu de neurovasculaire link noemen. Bovendien was Vesalius een wetenschapper van de Leuvense universiteit, hij was een vrijdenkende pionier, en hij is over de hele wereld bekend. Dus dat leek ons een ideale naam voor het centrum. Het was trouwens in de buurt van Gasthuisberg, waar ons lab nu staat, dat Vesalius zijn onderzoeksobjecten van de galg kwam halen!

## Collen krijgt vleugels

Wie Collen in die tijd vroeg naar zijn hobby's, kreeg als antwoord: gastronomie en oenologie. Maar hij koesterde ook nog een jongensdroom. In de zomer van 1992 kreeg hij van zijn echtgenote voor zijn vijftigste verjaardag een gastronomische cruise cadeau, weliswaar een jaar te vroeg, maar er waren dat jaar Olympische zomerspelen in Barcelona. Het was ook niet zomaar een cruise, maar een tocht op de Star Clipper, een luxezeilschip met vier masten. De tocht ging van Cadiz via Gibraltar en een overnachting op het party-eiland Ibiza naar Barcelona, voor de opening van de Olympische zomerspelen op 25 juli. 'In die periode was ik bezig met die bavianen in Zuid-Afrika, en mijn medewerker Jean-Marie Stassen moest geregeld naar ginder voor ons onderzoek. Telkens als het schip in een haven aanlegde, ging ik op zoek naar een telefooncel om te informeren hoe de zaken in Bloemfontein liepen. Terwijl ik sta te bellen, staat er een echtpaar in de telefooncel naast mij, en de dame hoort in mijn conversatie met Jean-

*Kijk, Guy, dat is de man van t-PA*

Marie een paar keer het woord t-PA vallen. "Ah," zegt ze even later, "ik hoor dat u van t-PA spreekt?" Ik heel verbaasd: "Ja, kent u dat?" "Ik niet," zegt ze, "maar mijn man wel", en ze haalt haar echtgenoot erbij: "Kijk, Guy, dat is de man van t-PA!"

De man in kwestie was groothandelaar in schoenen Guy Bodson, die tijdens een reis in Hong Kong een hartinfarct had gekregen en daar was behandeld met t-PA. De cardioloog had hem toen verteld dat het medicijn een Belgische uitvinding was. 'De volgende dagen komt het echtpaar Bodson bij ons aan tafel

zitten, en op een gegeven ogenblik vraagt mevrouw Bodson: “Professor, wat zijn uw hobby’s?” Wel, sporten heb ik nooit gedaan, dus ik zeg: “Gastronomie en oenologie, en ach, ik droomde er vroeger weleens van om piloot te worden, maar dat is er nooit van gekomen.” “Oh maar,” zegt Guy Bodson, “dan bent u bij ons aan het goede adres, onze zoon heeft een sportvliegtuig in Zwartberg, en hij komt ons ophalen in Zaventem, dan kunt u meteen met hem afspreken.”

Bij aankomst in Zaventem werd Collen voorgesteld aan zoon Bodson als de man die het leven van zijn vader had gered en graag wou vliegen. Er werd een afspraak gemaakt en een week later stond Collen in Zwartberg om een tochtje te maken met de Piper van Philippe Bodson. ‘We vliegen naar Luik, hij toont me hoe je moet landen op instrumenten, hij geeft me wat uitleg en we vliegen terug. “Wel, wat vind je ervan?” “Tja,” zeg ik, “dat boeit me wel.”’ Collen maakt kennis met instructeur Albert Hermans, volgt lessen, studeert de tweehonderdvijftig bladzijden vlieg instructies voor zichtvlucht, en legt zijn theoretisch en praktisch vliegexamen af. Daarop belooft Maurice Smets van Smets Aviation Service in Zwartberg op zoek te gaan naar een betaalbaar toestel.

Via zijn relaties in het wereldje ontdekte Smets een koopje in Kalamazoo, Michigan: een tweedehandse Cessna 210 Centurion uit 1982. Te koop voor 172.000 dollar. ‘Mijn instructeur Michel Notelaers, die voorzitter was van de vliegclub Limburgse Vleugels, en ik zijn dan met Sabena naar de VS gevlogen, naar Kalamazoo. We hebben die Cessna goedgekeurd en gekocht, en zijn ermee naar het Amerikaanse Syracuse gevlogen.’ Daar werd bijgetankt, en in Bangor in Maine lieten ze een extra benzinetank in het vliegtuig installeren. ‘De volgende dag zijn we naar Goose Bay in Canada gevlogen, de dag nadien naar Keflavik Airport, op zo’n zestig kilometer van Reykjavik, en van daar naar Zwartberg.’ Van die overtocht herinnert Collen zich niet veel. ‘In het begin heb je wel wat last van adrenaline, maar na verloop van tijd zit je daar ook maar te zitten, de automatische piloot staat op, je kunt nauwelijks bewegen in zo’n klein vliegtuig, en ik ben dus geregeld in slaap gesukkeld.’

Collen had de smaak te pakken, hij doopte zijn vliegtuigje OO-TPA. OO zijn de kenletters voor België, en t-PA is de geldschieter. Echtgenote Louisa was al snel medepassagier. ‘Louisa ging mee mosselen eten in Zeeland. En ze was erbij toen ik in 1997 samen met Albert Degens en zijn echtgenote deelnam aan de International Air Rally of Malta. Waar we trouwens als eerste eindigden in de

tijdvlucht. Je moest dan inschatten hoeveel tijd je ging doen over een tocht van het vliegbaken in Gozo tot de landing in Malta. De kruissnelheid van de Cessna is 145 knopen, maar doordat er *headwind* was had ik met maar 120 knopen gerekend. Dat bleek dus correct, en wij wonnen.'

Ook collega's mochten al eens meevliegen. In een interview met *De Tijd* in 2015 haalt ook zoon Peter Collen herinneringen op aan vluchten met zijn vader. Meer bepaald toen er een noodweer heerste boven Zwartberg, en Collen de raad kreeg om op een ander vliegveld te landen. Maar daar had Collen geen oren naar en koppig zette hij het vliegtuig aan de grond in Zwartberg. Na die landing moesten vader, zoon en de vlieginstructeur wel even bekomen in de bar van het vliegveld.

Alles samen heeft hij zo'n zevenhonderd vliegreizen in zijn Cessna doorgebracht, maar door omstandigheden werd dat vliegen een ingewikkelde zaak. Toen Landon Clay besloot om 12,8 miljoen dollar te investeren in ThromboGenics Ltd., de opvolger van Thromb-X, was een van de voorwaarden dat er een verzekering van tien miljoen dollar werd afgesloten voor Collen als sleutelfiguur van de onderneming, een *Key Man Insurance*. Als Collen iets zou overkomen, dan was er tien miljoen dollar beschikbaar om iemand van zijn kaliber te zoeken als vervanging. Om de premie te kunnen beperken tot 100.000 dollar per jaar, werd Collen verplicht om voortaan met een copiloot te vliegen. 'Maar dat was op den duur niet meer werkbaar. Als ik al eens tijd had om te vliegen, moest ik eerst naar Zwartberg bellen om te horen of er iemand beschikbaar was. Op die manier kwam ik aan nog geen vijftien vliegreizen op een jaar. Dan ben je je reflexen kwijt en is het eigenlijk niet meer verantwoord. Ik besloot dan maar het vliegtuig van de hand te doen en het weg te schenken.' Artsen Zonder Grenzen bedankte beleefd. Ze hadden daar de infrastructuur en het personeel niet voor. Het Virungapark in Oost-Congo sloeg het aanbod af, omdat het intrekbaar landingsgestel niet bruikbaar was in de jungle. Uiteindelijk werd de Cessna verkocht aan een Braziliaan voor 85.000 euro, en schoof Collen een derde van de opbrengst door naar het Virungapark, waar ze dan een beter aangepast vliegtuigje met vast landingsgestel konden kopen om onder andere stropers mee op te sporen.

## Afscheid van de universiteit

In 2008 werd Collen 65, en dat betekende verplicht afscheid van de universiteit. Peter Carmeliet nam het grootste lab over, het Vesalius Research Center (nu het Center for Cancer Biology) van KU Leuven/VIB, en Roger Lijnen het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie (CMVB). Het lab van Carmeliet werd later ondergebracht bij Oncologie, het CMVB valt nu onder Cardiologie. Zelf had Collen intussen zijn handen vol met ThromboGenics. Dus in een zwart gat vallen deed hij niet. En hij woonde ook nog wel af en toe labvergaderingen bij. Hij bleef zijn kantoor houden op Gasthuisberg, op de verdieping die hijzelf had meegefinancierd en waar ook LSRP, Life Sciences Research Partners, de voormalige Désiré Collen Research Foundation, ruimte mocht huren. Intussen heeft Collen zijn verdieping afgestaan aan de universiteit, met uitzondering van drie lokalen die hij nog tot 2036 mag gebruiken. Daar heeft hij zijn jongste telg CoBioRes geïnstalleerd, een bedrijfje dat een aantal programma's heeft opgepikt die eerder in licentie waren gegeven, maar die nooit zijn doorgebroken.

Voor zijn 65ste verjaardag in 2008 organiseerden de KU Leuven en het VIB op 6 oktober in het auditorium Pieter De Somer in Leuven een groot symposium, Heart For the Future, met gerenommeerde internationale topwetenschappers. 'Désiré moest daar eerst allemaal niet van weten', zegt Jo Bury, CEO van het VIB. "Al dat gedoe", zei hij, want Désiré stond niet graag in de schijnwerpers. *Désiré moest daar eerst allemaal niet van weten* Wij, Peter Carmeliet, Rudy Dekeyser en ikzelf, hebben hem dan tijdens een diner in restaurant Arenberg proberen overhalen, met het argument dat we dat in 1999 ook gedaan hadden bij het emeritaat van Marc Van Montagu in Gent. Voor Van Montagu hadden we een afscheidssymposium opgezet met als thema "Plants for the future", en we zouden voor Désiré hetzelfde doen met als thema "Heart for the future". In het eerste gedeelte zouden een aantal sprekers aan bod komen die de toekomst van het hart- en vaatonderzoek zouden bepalen, en daarna zou het t-PA-verhaal worden verteld door de belangrijkste sleutelfiguren in dat onderzoek. Op de affiche dus de fine fleur uit de medische wetenschap en biotechnologie, zoals de Brits-Hondurese professor sir Salvador Moncada (°1944), de echtgenoot van prinses Esmeralda. 'Een van onze los-vaste medewerkers hier', zegt Roger Lijnen, verwijzend naar de regelma-

tige bezoeken die Moncada nog aan het lab in Leuven brengt. Een andere spreker was neuroloog Kári Stefánsson (°1949) uit Reykjavik, de medestichter van deCODE Genetics. Zijn bedrijf verzamelde gegevens bij de IJslandse bevolking en identificeerde zo genen die betrokken zijn bij onder meer cardiovasculaire aandoeningen, kanker en schizofrenie. Het bedrijf en zijn database zijn intussen eigendom van het Chinese WuXi PharmaTech. Verder kwamen aan het woord: de Nederlandse geneticus Hans Clevers (°1975) van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht, toen directeur van het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek; de Amerikaanse kankerspecialist Ronald A. DePinho (°1955) van het Dana Farber Cancer Institute in Boston en de in Polen geboren Australiër Marc Feldmann van het Imperial College, een onderzoeksuniversiteit in Londen. Toen een van de sprekers, Stefánsson, het op het laatste ogenblik liet afweten, sprong Peter Carmeliet in met een uiteenzetting over de projecten waar zijn lab op dat ogenblik aan werkte: anti-PlGF voor kankerbehandeling, de rol van *oxygen sensing in tumor angiogenesis*, en de rol van VEGF in neurobiologie en -pathologie.

Collen ging akkoord en beloofde als tegenprestatie een wijnproeverij te organiseren bij hem thuis, de avond voor het symposium. Dat was voor een select gezelschap, onder leiding van zijn goede vriend en wijnkenner Urbain Boutelegier en de Franse wijncriticus Michel Bettane (°1952), auteur van onder meer de *Guide Bettane et Desseauve des vins de France*. Uitgenodigd waren een dertigtal mensen: de wetenschappers die van doorslaggevende betekenis waren geweest in het t-PA-verhaal en die de volgende dag op het symposium zouden spreken, zijn naaste medewerkers bij ThromboGenics en een aantal vrienden. De flessen die Collen uit zijn wijnkelder tevoorschijn toverde, sloegen

### *Vijf grand crus van tweede categorie*

de Franse wijncriticus Bettane met verbazing. Bij geen enkele wijnliefhebber had hij ooit zoveel opeenvolgende jaargangen gezien van de Château Haut-Bailly, Château Léoville Poyferré, Château Léoville-Las Cases, Château Pichon Comtesse de Lalande en Château Cos d'Estournel. Allemaal *grands crus classés* van de tweede categorie, die volgens kenner Boutelegier vaak beter zijn dan de vijf erkende grand crus van eerste categorie. Jo Bury herinnert zich dat er verder zeker nog een Château D'Yquem en een Cheval Blanc in het assortiment zaten.

Het symposium 's anderendaags kende grote bijval. Na het hoofdprogramma was er in de latere namiddag nog een onderdeel over de t-PA-story, waar de

medewerkers hun aandeel in dat verhaal uit de doeken kwamen doen. Roger Lijnen fungeerde als *master of ceremony*. Hij en Diane De Wyngaert, de secretaresse van Collen, waren dagen in de weer geweest om alle vroegere sleutelfiguren te contacteren. Sommigen waren snel te vinden, maar waren niet meteen vrij, zoals Diane Pennica, die dan haar reis naar Australië maar omgooide om erbij te zijn. ‘Iedereen die we gevraagd hadden, heeft toegezegd,’ vertelt Lijnen, ‘behalve Bill Holmes (°1953), die we niet konden vinden, en de Spaanse Conchita Zamaron, waarvan we ook geen contactgegevens meer hadden. Wie er zeker had moeten zijn, was Chip Gold, maar die was toen net overleden.’ Maar dokter Tsunehiro Yasuda, die met Collen en Chip Gold in Boston had gewerkt, was er wel. David Stump arriveerde uit Rockville MD in de Verenigde Staten, Osamu Matsuo vloog over uit Japan, Irène Juhan-Vague kwam uit Marseille, Björn Wiman uit Stockholm en Dick Rijken uit Nederland. En uiteraard ook de Leuvense hoofdfiguren uit het t-PA-verhaal, zoals Fons Billiau, Frans Van de Werf en Marc Verstraete waren bij de sprekers. Ieder vertelde over zijn specifieke bijdrage aan de t-PA-story, verhalen waar de vastberadenheid, de sense of urgency en de aanmoedigingen van Désiré Collen als rode draden doorheen liepen. Ze loofden Collen als een integere wetenschapper – zijn mentor Marc Verstraete besloot zelfs met de suggestie dat ze Collen maar moesten klonen – en als snelle beslisser, in alle omstandigheden. Dick Rijken herinnerde zich de ontsteltenis van de jonge Collen, toen ze voor hem op basis van zijn voornaam, een kamer in een *girls dormitory* op de campus van Toronto hadden gereserveerd. Collen moest zijn koffers pakken, wat hem enigszins speet. Hij trok prompt de stad in om een ander onderkomen te zoeken. Ook zijn uniek talent om wetenschappelijke publicaties te schrijven werd meermaals aangehaald. En blijkbaar was ook de wijnkelder van Collen velen niet onbekend. Aan het einde presenteerde Jo Bury de emeritus trouwens een enorme fles Château Léoville Poyferré 1999, een medoc van het wijndomein in Saint-Julien.

’s Avonds, na afloop van het symposium, was er dan nog een diner voor een honderddertigtal mensen in de Faculty Club, waar sint-jakobsvruchten, mousse van kwartel en hertenkalf op het menu stonden. En als wijnen een Bordeaux Château Bel-Air uit 2007 en een Italiaanse Tenuta de Angelis Rosso Piceno Superiore uit 2005. Het eten vond Collen oké, de wijnen iets minder. ‘Die vielen tegen, ik was vergeten de wijn op voorhand te proeven, een stomiteit van mij’, zegt hij. Behalve de sprekers op het symposium had hij ook al zijn medewerkers en vrienden uitgenodigd. In het fotoalbum dat Roger Lijnen

van die gelegenheid bewaart, zagen we onder meer professor Roger Blanpain tafelen met culinair expert Herwig Van Hove, of voormalig rector Dillemans met politica Patricia Ceysens, op dat ogenblik minister van Economie in de Vlaamse regering.

Naar aanleiding van het symposium en ter gelegenheid van zijn 65ste verjaardag werd ook nog een *Anthology of Scientific Collaborations*, een liber amicorum, uitgegeven, waarin een veertigtal Belgische en internationale wetenschappers hun verhaal deden over hun samenwerking met Collen. De auteurs werden geselecteerd op basis van hun geciteerde publicaties met Collen. In het liber amicorum beschreven ze hoe ze bij Collen waren terechtgekomen en waaruit hun wetenschappelijke bijdrage had bestaan, maar allemaal hadden ze het ook over de stimulans die Collen voor hen was geweest. En ze haalden met veel waardering herinneringen op aan hun tijd in zijn lab. Sommigen beschreven smakelijke anekdotes, of de manier waarop Collen soms hielp culturele verschillen te overbruggen, zoals de Japanse medewerker Nobuo Nagai mocht ervaren. Die kreeg van Collen te horen dat hij, naar zijn mening gevraagd, niet telkens op zijn Japans rond de pot moest draaien, maar met een duidelijk 'ja' of 'neen' moest antwoorden en zijn positie moest houden 'zoals een sumo-worstelaar'. Ook het niet te onderschatten belang van Louisa Collen werd door menig wetenschapper vermeld, die doorheen de jaren in Winksele mee aan tafel mocht schuiven. En vrijwel allemaal beschouwden ze hun samenwerking met Collen als een beslissend moment in hun carrière.

## Ere wie ere toekomt

De Truienaar van bescheiden afkomst, Désiré Collen, groeide in zijn leven uit tot een uitzonderlijk wetenschapper. Als een van de meest geciteerde wetenschappelijke auteurs in België, in de jaren tachtig en negentig. Met zo'n zeshonderdvijftig *peer-reviewed research papers* en honderdzeventig overzichtsartikels is Collen niet alleen een erg succesvolle, maar ook een bijzonder productieve onderzoeker. Begin jaren negentig verscheen prof. Collen in de *ISI Top 100 Ranking* van biomedische wetenschappers op de vijftigste plaats en als enige in de subcategorie hematologie. ISI staat voor International Science Indexing, de organisatie meet jaarlijks de impact van wetenschappelijke publicaties.

Al in de jaren tachtig ontving hij een aantal prijzen en onderscheidingen. In 1984 kreeg hij de belangrijkste Belgische wetenschappelijke erkenning: de Francqui-prijs. Twee jaar later, in 1986, de Prix Louis Jeantet de Médecine van de Fondation Louis Jeantet in Genève. Zijn eerste titel als doctor honoris causa kreeg hij in 1988 van de Erasmus Universiteit in Rotterdam. Dat eerste eredoctoraat deed hem plezier. 'Het betekent dat er waardering is voor je werk. Rotterdam deed toen mee aan die rt-PA-studies, en toen ze mij een eredoctoraat voorstelden, heb ik dat meteen aanvaard.' Nadien volgden nog eredoctoraats-titels van de VUB in 1994 en van de universiteit van Notre Dame in Indiana in 1995, de tweede grootste katholieke universiteit in de VS, waar hij in volle t-PA-periode een aantal keer was komen spreken op een symposium. En in 1999 kreeg hij een eredoctoraat van de Université de la Méditerranée in Marseille, waar professor Irène Juhan-Vague actief was. Zij was begin jaren tachtig in Leuven aan haar doctoraatsthesis komen werken. 'Maar ik ben nooit actief op zoek geweest naar eredoctoraten of titels', zegt Collen. 'Er zijn er anderen die daar meer open voor staan.'

Ook het feit dat zijn naam destijds herhaaldelijk werd genoemd als mogelijke Nobelprijswinnaar, relateert hij. 'Ik ben enkele keren op de lijst gezet, dat weet ik. De eerste keer door mensen van Genentech, en ik ben ook nog eens voorgedragen door Eugene Braunwald, de belangrijkste cardioloog in de VS. Hij heeft me toen een brief geschreven, om te vragen of ik ermee akkoord ging. Maar de Nobelprijs, dat is zoals de Ronde van Frankrijk hè. Er zijn er ieder jaar honderdvijftig die meedoen, maar er is er maar één die wint. Het verschil tussen de eerste en de tweede is soms maar een bandbreedte groot. Bij de Nobelprijs gaat het ook telkens weer om een selectie van wetenschappers waarvan velen van een vergelijkbaar niveau zijn. Ik zou de prijs zeker aanvaard hebben, maar gezien dit niet het geval is, voel ik mij toch niet tekortgedaan.'

Op de lijst van wetenschappelijke prijzen en onderscheidingen staan verder nog: de Vijfjaarlijkse Regeringsprijs der Geneeskundige Wetenschappen, in 1990 uitgereikt door de Koninklijke Academie voor Geneeskunde in België; de Bristol-Myers Squibbprijs voor Cardiovasculair Onderzoek, die hij samen met professor Verstraete kreeg in 1994 in New York; de Interbrew-Baillet Latour Gezondheidsprijs, die hij in 2005 samen met Peter Carmeliet in ontvangst mocht nemen; de Harvard Leadership Prize in 2007, de INSEAD Innovator Prize in 2009, en verder nog een nominatie voor The European Inventor Award 2010, een Life Time Achievement-award van het European Patent

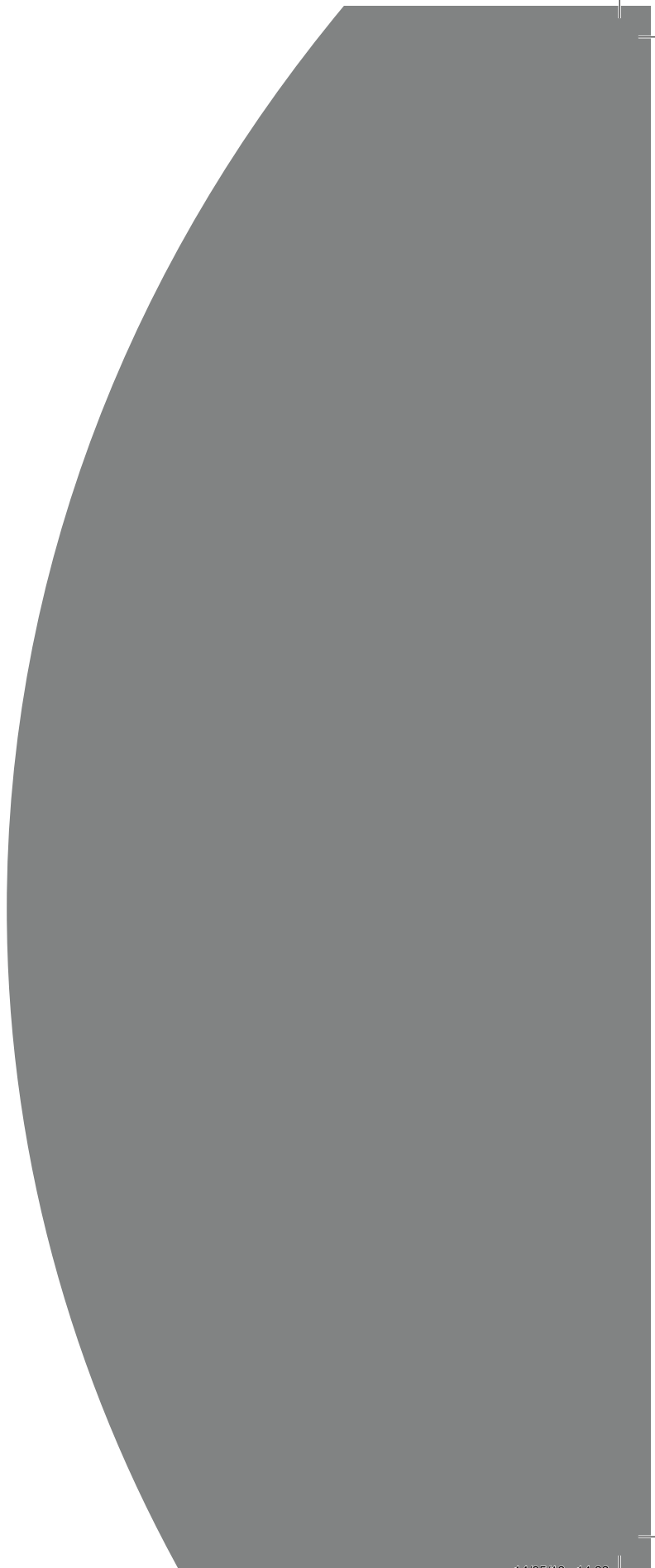
Office, en eind 2010 was hij een van de genomineerden van *Trends* voor de titel 'Manager van het Jaar'. In 2013 werd hij ereburger van zijn geboortestad Sint-Truiden. Dat had hij naar eigen zeggen te danken aan jeugdvrienden waarmee hij jaren achter de Sint-Jacobskerk in de Sint-Truidense wijk Schurhoven speelde. Datzelfde jaar ontving hij in de Harvard Club in New York de Lifetime Achievement Award van de Belgisch-Amerikaanse Kamer van Koophandel.

Of het rectorschap hem zou bevallen hebben? 'Ik heb dat geprobeerd in 1995, maar dat was eigenlijk een vergissing van mij. Achteraf gezien maar goed dat het niets is geworden. Ik wou de Leuvense universiteit meer onderzoeksgericht maken. Ik spendeerde in die periode nogal wat tijd in Harvard en zag hoe het er daar veel efficiënter en professioneler aan toeling. Intussen zijn de zaken hier ook erg verbeterd. Maar ik vond toen dat er in Leuven veel meer moest ingezet worden op creatief onderzoek.' Om zich destijds voor te bereiden op de verkiezingsdebatten, kreeg hij steun van een groepje collega's. 'Ik had een kleine raad, met daarin professor Mark Waer (de latere rector, red.), professor Roger Blanpain en professor Herman De Dijn. Dat was mijn adviserend team. Ik nodigde hen geregeld thuis uit. Dan dineerden we, ik trok een paar flessen wijn open, en we discussieerden en bereidden mijn campagne voor.'

Maar zijn plannen vonden weinig genade bij het gros van de studenten. In het studentenblad *VETO* van 16 januari 1995 werd zijn gebrek aan voorstellen voor de sociale sector in zijn beleidsnota bekritiseerd, wat hem meteen heel wat populariteit kostte bij de studenten. Toen hij in een debat naar aanleiding van de verkiezing liet vallen dat er in Leuven zeker zeventuizend studenten niet voldoende niveau hadden voor een universitaire studie, kon hij op nog minder bijval rekenen. De KU Leuven wou de universiteit zijn van Jan en alleman, ze wou democratisch zijn, maar zo kon je geen excellent onderzoek voeren, was zijn stelling. Topinstituten zoals Harvard waren niet democratisch. En in Kortrijk werd geschrokken gereageerd toen hij liet verstaan dat die West-Vlaamse campus beter zo snel mogelijk kon opgedoekt worden. Dat decentraliseren had geen enkele zin, vond hij. Het was een verspilling van de schaarse middelen voor onderzoek. Zijn collega's uit de humane sector vonden zijn idee om van het Universitair Ziekenhuis de economische motor van de universiteit te maken, dan weer een erg eenzijdige visie. Kortom, het werd niets met die rectorverkiezingen. Campagne voeren met populaire slogans en loze beloftes om iedereen te plezieren, het was zijn stijl niet. Ingenieur André Oosterlinck won in 1995 de rectorverkiezingen. Collen bleef zijn elitaire opvattingen wel

trouw, ook als hij ermee op de gevoelige tenen van zijn provincie Limburg trapte. Op 6 oktober 2008 zegt hij in *Het Belang van Limburg*: ‘Ik zeg niet dat de Limburgers geen universiteit mogen hebben. Ik zeg alleen dat Limburgers niet aan een Limburgse universiteit mogen studeren.’

Het devies van Collen is ‘*Frankness without pretence*’ (‘Rechttoe, rechtuit’). Dat staat op zijn wapenschild. Sinds juli 2012 is Désiré Collen opgenomen in de erfelijke adel met de persoonlijke titel van baron. ‘Jacques van Ypersele, de kabinetschef van koning Albert, liet mij bellen, of ik niet eens wilde langskomen op zijn kantoor in het paleis in Brussel? Ik had geen idee waarover dat kon gaan. Ik ga daar naartoe, en blijkbaar had hij heel mijn curriculum zorgvuldig doorgenomen. Hij wist beter wat ik allemaal had gedaan en waar ik overal had gezeten dan ikzelf. En hij sprak dan letterlijk de standaardzin uit: “Het heeft Zijne Majesteit behaagd u de titel van baron toe te kennen, wilt u dat aanvaarden?” Het Paleis wil namelijk niet het risico lopen de titel uit te reiken aan iemand die hem dan weigert. “Tja, wat moet ik daarvoor doen?”, heb ik gevraagd. “Niets, alleen aanvaarden”, was het antwoord. “En wat zijn de plichten?” “Geen, alleen uzelf blijven.” “En de rechten?” “Ook geen.” Ik heb gezegd: “Oké dan.” En ik heb een wapenschild laten ontwerpen, met een hart zoals op speelkaarten, met daarin een soort krukje, een letter T voor trombo-lyse. Daarboven een kroon met zeven parels, een helm en de aesculaap. Ik ben daarvoor naar de griffier van de adel geweest.’ Een artieste maakte het ontwerp, en er moest een begeleidende tekst opgesteld worden in het Nederlands en het Frans. Dat bleek allemaal wel wat geld te kosten. Maar verdere verplichtingen waren er niet. Collen betaalde de zevenhonderdvijftig euro registratierechten en de kosten voor het ontwerp van het diploma met wapenschild. Dat bewaart hij thuis, en dat is het. Hij hoort nu bij de *noblesse de mérite*. ‘Och, ik ben daar best gelukkig mee,’ geeft hij toe, ‘het betekent toch dat er ook buiten mijn professionele omgeving gezegd wordt: “Kijk, die man heeft iets gedaan dat de moeite waard is.”’



# DEEL 3

DE

ONDERNEMENDE

UNIVERSITEIT

DÉSIRÉ biotechpionier  
COLLEN

## HOOFDSTUK 1

# Ons nieuw Kilo-Moto

***Samenvatting:** Leven en werk van professor Désiré Collen zijn een afspiegeling van wat er de jongste vijftig jaar aan de KU Leuven en aan andere universiteiten gebeurde. Die vijftig jaar staan voor een bepaald indrukwekkende opmars van universitair onderzoek en ontwikkeling, én van de valorisatie daarvan. Academische kennis werd en wordt voortaan structureel omgezet in economische activiteit, in financiële waarde en in levenskwaliteit. De universiteiten worden als economische aanjager, alle verhoudingen in acht genomen, opvolgers van de kolonie die België in 1960 opgaf. Ze worden een nieuw Kilo-Moto, de Congolese mijnstreek waar België in zijn goudvoorraad vandaan haalde. Kennis treedt in de plaats van kolonisatie.*

## Royalty's als twistappel

Activase, de merknaam waaronder rt-PA door het Amerikaanse farmabedrijf Genentech naar de markt werd gebracht, was veel meer dan een geneesmiddel. De grote bedragen aan royalty's die van 1988 tot 2006 richting Leuven kwamen, maakten Activase tot een heuse twistappel. Het ging in totaal om 145 miljoen euro of pakweg 5,8 miljard frank, want in die munteenheid werd tot 2002 gerekend. Dat bedrag kwam uiteindelijk wel goed terecht, maar niet zonder perikelen. Wie had er recht op die royalty's? Allicht Désiré Collen zelf als mede-uitvinder. Maar het eigendomsrecht op het patent berustte bij de KU Leuven, de bakermat van de uitvinding. De vraag was of Leuven met zijn vele kamers en gegadigden daar klaar voor was. En natuurlijk lag ook de fiscus op de loer.

Een universiteit is een instelling met overweldigend veel kennis, maar daarom niet altijd evenveel wijsheid. Vooral als het om geld gaat, loopt het bij academicus niet minder uit de hand dan elders. Désiré Collen werd in Leuven een *'man one hates to love'*. Zeker toen hij ook de eigenaar bleek van een sportvliegtuig. De rijd en roddel liepen uit de hand, zodat Collen het in 2009 nodig achtte om in *Collen, a man one hates to love* een boek van naaldje tot draadje uit te leggen wat er met dat geld van Genentech was gebeurd. En vooral hoe goed de Leuvense universiteit én de Vlaamse biotechnologie bij dat manna hadden gevaren. 'Sommigen beweerden dat ik een straaljager had gekocht! Daarom nam ik een foto van mijn vliegtuigje op in mijn boek', lacht Collen. Veel critici krabbelden terug. De cijfers logen

niet: t-PA stimuleerde wel degelijk de Leuvense en Vlaamse bloedsomloop. Dat was helemaal het geval toen Collens bedrijfskind ThromboGenics in juni 2006 naar de Brusselse beurs trok en veel knowhow en gelden die in Ierland en elders waren verzeild geraakt, terug naar België kwamen. Collen kreeg de waardering die hij verdiende en op 16 juli 2012 verleende koning Albert II hem de titel van baron. 'Ik heb in mijn leven gelukkig altijd veel meer vrienden dan vijanden gehad', besluit Collen. 'Ik heb ook altijd geprobeerd om iedereen een plaats onder de zon te gunnen.'

## De Somer drukt zijn stempel

Wat gebeurt er wanneer een universiteit iets waardevols uitvindt? Daar hadden ze in de jaren zeventig in Vlaanderen nog niet over nagedacht. Wie is er dan eigenaar? De betrokken uitvinder of de universiteit? Aan wie komt het inkomen toe dat voortvloeit uit de commerciële exploitatie van een academisch idee, zoals een wonderbaarlijk geneesmiddel of een uniek materiaal?

Die academische vindingrijkheid zat lange tijd – eeuwenlang in het Leuvense geval – in een grijze zone. Na de linkse contestatiebeweging van mei 1968 werd die onduidelijkheid maatschappelijk niet meer aanvaard. Sommigen betwistten zelfs dat een universiteit buiten 'de vrije en belangeloze queeste naar kennis' ook iets nuttigs mocht afleveren. Laat staan door samenwerking

*Winst was beneden de  
academische waardigheid!*

met de privésector, iets lucratiefs. Moesten de universiteiten de economie wel bevruchten? Universiteiten waren toch geroepen om, ver van de morsige wereld, in een 'ivo-

ren toren', aan kennisoverdracht te doen, ongeacht het economische nut daarvan? Winst was beneden de academische waardigheid! En als er winst was, dan kwam die de overheid, de belastingbetaler toe, want die overheid financiert de universiteiten.

In de woelige jaren zestig en zeventig spitste dat debat zich in Leuven toe op de inderdaad onduidelijke én lucratieve activiteiten van de topman van de universiteit, professor Pieter De Somer, rector van de in 1968 vervlaamste KU Leuven. In dat jaar kregen de Franstaligen met Louvain-la-Neuve een eigen 'Leuvense' universiteit, vlak bij Leuven, net over de nabije Belgische taalgrens.

De studentenbeweging die eerst Vlaams-nationalistisch was, werd na de ‘splitting’ van Leuven enkele jaren gedomineerd door extreemlinks. Tegen die radicale stroom in roeide of laveerde de briljante academicus en zakenman De Somer, de eerste ‘Vlaamse’ rector, tot aan zijn overlijden in 1985. Met succes. De Somer legde in Leuven en Vlaanderen de grondslagen van wat de ‘*entrepreneurial university*’ zou worden, de ondernemende universiteit. Hij was al die tijd ook een vooraanstaand professor microbiologie en immunologie.

### *Mei 1968 verloor van de ondernemende universiteit*

Pieter De Somer (1917-1985) wordt in *De stad op de berg*, het lijvige boek over de KU Leuven dat twee historici in 2005 publiceerden, omschreven als ‘een voortreffelijk strateeg en diplomaat, en een enthousiast kunstminnaar’. In Brusselse kringen werd hij wegens zijn imposant optreden – dat herinnerde aan de grandezza van de Medici’s – ‘*le Florentin de Louvain*’ genoemd.<sup>1</sup>

Als wetenschapper pionierde hij in de uitbouw van het in 1928 door de Brit Alexander Fleming ontdekte penicilline. Dat was het eerste antibioticum. Uit *De stad op de berg*: ‘Berichten over de toepassing van penicilline in het geallieerde oorlogskamp deden De Somer vanaf 1944 als navorser van het Francquifonds, een stap verderzetten. Daartoe aangezet door de jonge industrieel Jacques Lannoye en met diens financiële hulp begon hij samen met zijn vriend Christian de Duve (de latere Nobelprijswinnaar) in een bescheiden farmaceutisch laboratorium in het Waals-Brabantse Genval penicilline af te zonderen. In 1946-1947 verbleef hij in Canada om industriële extractiemethoden te leren kennen en zo de opbrengst van zijn werk te vergroten.’ Samen met Jacques Lannoye bouwde De Somer in Genval het RIT (Recherche et Industrie Therapeutiques) uit, dat hij ook leidde. In dat bedrijfje werden nieuwe antibiotica en antivirale vaccins geproduceerd. In 1950 werd het bescheiden lab vervangen door een moderne fabriek. Zijn RIT lag in 1954 aan de basis van het Rega Instituut (toen nog Rega Stichting, genoemd naar de achttiende-eeuwse Leuvense hoogleraar Joseph Rega), tot in 2017 gevestigd in de Minderbroedersstraat in Leuven. Hij betaalde jarenlang de salarissen van het wetenschappelijk personeel. Het Rega Instituut fungeerde eigenlijk als het onderzoekscentrum van het bedrijf in Genval.

De Somer lag ook aan de basis van het onderzoekscentrum voor virologie. Bij wijze van testcase besloot hij een productielijn van het poliovaccin Salk op te

zetten. Jonas Edward Salk (1914-1995) was een Amerikaanse arts en uitvinder van het naar hem vernoemde salkvaccin. Dit was een van de eerste succesvolle pogingen om tegen een virus, en specifiek het poliomyelitisvirus, te vaccineren. Na de ontdekking van dit vaccin vroeg hij geen patent aan, maar gaf hij het, zoals hij zelf zei, aan het volk. Dit vaccin had tot gevolg dat de zeer gevreesde ziekte polio praktisch werd uitgeroeid. Het is een van de grote successen van de geneeskunde. Dat succes bleek ook in België, dat in 1958 een van de eerste landen was om in zijn eigen vaccinbehoefte te voorzien en een grote vaccinatiecampagne op te zetten.

Toen De Somer in 1968 de eerste rector van de Nederlandstalige Leuvense universiteit werd en de eerste lekenrector, was al duidelijk hoe hij over universiteiten dacht: een universiteit was niet alleen een onderwijsinstelling, maar ook een instituut voor wetenschappelijk onderzoek. Hij combineerde de visie van een bedrijfsleider met die van een academicus. Industrie en wetenschap

### *Leuven is gemaakt naar de maat van De Somer*

moesten in zijn ogen samenwerken, ook al verliep dat niet altijd rimpelloos. Zo gunde De Somer ‘universitaire collega’s niet altijd hun wetenschappelijke en commerciële successen’, weten de auteurs van *De stad op de berg*. Désiré Collen zou dat even ondervinden. Maar de Nederlandstalige katholieke Leuvense universiteit werd wel degelijk ‘naar zijn maat gemaakt’, zoals toenmalig vicerector Karel Tavernier op de uitvaartplechtigheid van Pieter De Somer zei.

## Erik De Clercq temt hiv

Het Rega Instituut bestaat niet alleen nog altijd, het noemt zichzelf als ‘echt interdisciplinair onderzoeksinstituut’ niet onterecht een ‘parel aan de kroon van de KU Leuven’. Als Division Rega ressorteert het Rega Instituut vandaag helemaal onder KU Leuven Research & Development, KU LRD, samen met nog een zeventigtal andere divisies. Een uitzonderlijk succes van het Rega Instituut was de ontdekking in de jaren negentig van *tenofovir*, een antiviraal *phosphonaat* (een verbinding van *phosphon*-zuur) dat door het Amerikaanse farmabedrijf Gilead werd geïntegreerd in geneesmiddelen, vooral tegen hiv en zelfs hepatitis B. Vanaf de jaren zeventig, dus in volle Koude Oorlog, werkte KU Leuven-professor Erik De Clercq vanuit het Rega Instituut hiervoor samen

met de Tsjechische professor Antonin Holy en de Amerikaan John C. Martin, die nu als CEO Gilead leidt.<sup>2</sup>

Tenofovir en het verwante *adefovir* zijn bijzonder gewiekste geneesmiddelen tegen haast ongrijpbare, want muterende virussen. Het hiv-virus en de afbrokkeling van het immuunsysteem dat als AIDS wordt beschreven, is dodelijk. Het trof in het Westen aanvankelijk vooral homoseksuele mannen en naar schatting werden wereldwijd zo'n 35 miljoen mensen slachtoffer. Twintig jaar na de ontdekking van het virus was de kwaal bij het grootste deel van de besmette patiënten onder controle. Bij velen is de aanwezigheid van hiv in het bloed zelfs niet meer meetbaar. De geneesmiddelen Truvada en Atripla van Gilead werden in medische kringen bejubeld als 'een mirakelmedicijn, ja, de steen der wijzen'.

Dit deels Leuvense en Belgische verhaal houdt hier niet op. Sinds 2011 zijn Complera en Eviplera als anti-hiv-medicijnen beschikbaar. Het gaat hier om een combinatie van tenofovir met rilpivirine, een stof die nog werd ontdekt door Paul Janssen, die in 2003 overleed, en zijn Janssen Pharmaceutica, dat sinds 1961 deel uitmaakt van het Amerikaanse Johnson & Johnson. Het middel werd verder ontwikkeld door het Mechelse bedrijf Tibotec, een dochterbedrijf van Johnson & Johnson. Dat gebeurde onder de leiding van Rudi Pauwels, een student van Erik De Clercq. Rudi Pauwels richtte later het diagnosebedrijf Biocartis op, dat sinds 2015 via de beurs wordt gefinancierd. En nog is het verhaal niet ten einde. De Leuvense professor Erwin Blomsma integreerde tenofovir in een dierengeneesmiddel dat terechtkwam bij het Amerikaanse Aratana Therapeutics. En tenofovir mag dan al een echte *success story* zijn, het is maar een van de vele Leuvense verhalen die om allerlei redenen qua visibiliteit onder de korenmaat bleven.<sup>3</sup>

'Erik De Clercq heeft zeker meer verdiend met zijn anti-hiv-patenten dan ik met t-PA', stelt Collen vast. 'Maar het Rega Instituut praatte daar niet over, de buitenwereld wist dat niet, terwijl ik nooit geheimen heb gehad. Het Rega Instituut kreeg zopas een uitzonderlijk goed uitgerust nieuw lab in een streng beveiligde nieuwbouw op de Gasthuisbergcampus. Daar kunnen voortaan de gevaarlijkste bacteriën en virussen worden onderzocht. Dankzij Erik De Clercq en zijn medewerkers hebben ze daar ook de centen voor. En ze pakken er nu ook mee uit. De buitenwereld mag het weten.' Het octrooi op tenofovir liep in

mei 2017 af, wat leidde tot een daling van de inkomsten van KU LRD met meer dan 40 miljoen euro.

## De volgelingen van De Somer

De successen van het Rega Instituut waren misschien niet allemaal het werk van Pieter De Somer, maar hij was wel de wegbereider, de visionair, ook al was hij in zijn tijd bepaald niet orthodox. De combinatie van academicus, rector én zakenman werd voor De Somer in de jaren zeventig onverdedigbaar. In 1977 maakte hij zijn Rega Stichting als non-profitinstelling bij de KU Leuven los van de oorspronkelijke privéfinancier RIT. De KU Leuven had inmiddels onder De Somer in 1972 LRD, Leuven Research & Development, als vereniging zonder winstdoel opgericht. Vier jaar dus voor het echt mocht, want pas in april 1976 kregen alle Belgische universiteiten van de overheid de toelating om 'in het kader van een jaarlijkse overeenkomst deel te nemen aan derden'. Derden, zoals LRD.

Men wilde op een transparante manier aan *technology transfer* gaan doen. LRD zou 'zonder enige materiële winst na te streven, bijdragen tot het onderzoek, zowel in humane als in exacte wetenschappen'. Daartoe moesten 'vindingen' worden beschermd en onderzoeken worden gevaloriseerd, zodat met de opbrengsten verder researchwerk kon worden gefinancierd. Eerste voorzitter was de topman van Kredietbank, bankier Fernand Collin sr. Uiteraard was ook rector Pieter De Somer lid van de raad van bestuur. Als de octrooien van LRD op 'vindingen' tot commerciële producten zouden leiden, dan moest LRD bepalen wie er recht had op welk percentage van de royalty's. Geen makkelijke opdracht. De dagelijkse leiding van LRD berustte bij Guido Declercq, toen algemeen beheerder van de universiteit, en Jos Bouckaert, een man met ervaring in het landelijk wetenschapsbeleid. In Haasrode nabij Leuven werd in die jaren zeventig mede door LRD het eerste researchpark van België uitgebouwd.

LRD richtte in 1973 zijn eerste twee divisies op: ingenieur prof. Roger Van Overstraeten bracht ontdekkingen in micro-elektronica aan en ook de ingenieurs van metaalkunde en materialen kregen een eigen LRD-poot. Van Overstraeten zou later Leuven inzake micro-elektronica op de wereldkaart zetten met het onderzoekscentrum Imec. In de geneeskundige faculteiten was Désiré Collen

in september 1975 de eerste om via LRD een patent aan te vragen. Wegens hun historische verdienste werd het plein waar het nieuwe Leuvense stadhuis werd gebouwd, genoemd naar professor Van Overstraeten en het voormalige centrale Maarschalk Fochplein omgedoopt tot het Rector De Somerplein.

LRD, vandaag KU LRD, wordt sinds 1998 geleid door de Gentse ingenieur Koen Debackere. ‘Natuurlijk was De Somer als rector zeer belangrijk,’ getuigt hij, ‘maar hij was niet alleen. LRD werd in 1972 als vzw opgericht op initiatief van een aantal ingenieurs: André Deruyttere, Roger Van Overstraeten en later Jef Roos. Stuk voor stuk mensen die onderzoek deden en terzelfder tijd als ingenieur sterk met het bedrijfsleven samenwerkten. De filosofie daarachter was een beetje: de dokters hebben hun ziekenhuis, wij hebben onze fabrieken, om het zo lapidair te stellen. De dokters hebben met het ziekenhuis een structuur waarin ze zich kunnen uitleven. Wij hebben dat niet, wij hebben dus een soort interface nodig die ons ondersteunt bij onze interacties met het bedrijfsleven. Zoals een ziekenhuis de dokters ondersteunt bij hun patiëntenzorg. LRD is dus ontstaan als het ziekenhuis van de ingenieurs.’

## Lusten en lasten

Vandaag is LRD geen vzw meer maar een afdeling, noem het de ‘businessunit’ van de KU Leuven. De bijdrage van R&D tot de universiteit nam spectaculair toe. Het initiatief van de ingenieurs en de stap van De Somer met het Rega Instituut werkten zelfversterkend, maar het duurde wel tot in 1985 eer de mist echt optrok die rond veel academisch privé-initiatief hing. Debackere: ‘Rond de universiteiten hebben altijd veel vzw’s gezworven, dat is qua aantal vandaag nog het geval, nu honderdveertig in Leuven. Maar in die jaren zeventig-tachtig werden die vzw’s soms oneigenlijk ingezet. De lusten kwamen bij de vzw terecht en de lasten bleven bij de universiteit. De vzw’s gebruikten labinfrastructuur van de universiteit voor eigen ontwikkelingen.’

‘Toen de overheid die praktijken onder andere bij haar toenmalige Rijksuniversiteit Gent stilaan welletjes vond, had dat ook gevolgen voor Leuven’, zegt Debackere. ‘LRD is in dat kader eigenlijk gestopt als vzw. Het werd in 1985 KU LRD en geïntegreerd in de universiteit. Maar er liepen toen natuurlijk al een aantal activiteiten.’ Het octrooi van Collen met Genentech zat in de vzw LRD,

en er liepen onder andere ook een aantal contracten met materiaalkunde. ‘Het was voor de universiteit lastig om die contracten over te nemen. Het is altijd moeilijk om een octrooi met licenties over te dragen aan een andere rechtspersoon. De licentienemer doet dan vaak moeilijk en dat was ook het geval met Genentech. Er is dan “*change of control*” en dat leidt tot betwistingen’, legt Debackere uit. ‘Vandaar dat Guido Declercq, die toen algemeen beheerder van de universiteit was, vzw LRD als een slapend vehikel heeft laten uitdoven. Overigens, de vzw bestaat nog altijd onder de naam Leuven Innovatie vzw, een lege doos vandaag. Tot 2005-2006 zaten daar uitdovende contracten in, zoals Collens t-PA-contract. Bij die honderdveertig vzw’s van vandaag wil ik wel aanstippen dat de overheid zelf soms vraagt om bepaalde activiteiten als vzw op te zetten; het Vlaams Instituut voor Biotechnologie is een vzw. Zoals Imec, Flanders Make en de speerpuntclusters een vzw zijn. En de studentenrestaurants Alma. Maar het gebruik van die vzw’s is vandaag anders dan in de jaren zeventig.’

## Leuven flirt met Silicon Valley

Uit de woelige en linkse tijd rond 1968 is geen politieke revolutie voortgekomen, wel een bloeiende symbiose tussen de KU Leuven en de ondernemerswereld. Voor de nostalgici van de opstandige dagen van ‘mei 1968’ is dat allicht wrang, voor Leuven en Vlaanderen toch een zegen. Debackere: ‘Dat was de tijd (1968-1972) toen André Vlerick Belgisch staatssecretaris voor Economie was. Vlerick had veel contacten in de Verenigde Staten. Hij speelde nog een coördinerende rol in het naoorlogse Marshallplan. Hij zag dat in de VS dingen bezig waren zoals *science parks* en *tech transfer*. In Noorwegen was de universiteit van Trondheim betrokken bij Sintef, vandaag een grote onafhankelijke researchorganisatie in de Scandinavische landen’, vertelt Debackere. Vlerick trok met de rectoren van de Belgische universiteiten naar de Boston Area, North-Carolina en Stanford University, met dan de eerste bouwstenen van Silicon Valley. ‘En Vlerick overtuigde de Belgische regering om aan alle Belgische universiteiten een stuk grond te schenken waarop ze researchparken konden beginnen. We zijn dan 1976.’ Op dat ogenblik gingen maar drie universiteiten op het voorstel van Vlerick in: Leuven met LRD, Luik met Sart-Tilman en de UCL in Louvain-la-Neuve. ‘Gent heeft vandaag een bloeiende activiteit in Zwijnaarde, maar tijdens mijn studies in Gent begin jaren tachtig moest Zwijnaarde nog verder worden ontwikkeld als wetenschapspark. Ook de ULB deed aanvankelijk niet

veel met het voorstel van Vlerick. Gent is maar in de jaren negentig pas echt geprofessionaliseerde techtransfer gaan doen. Lange tijd bleef het beperkt tot een soort “interface” van de facto één persoon nabij het rectoraat.’

Leuven was al voorloper met LRD en miste ook de kans niet die Vlerick bood. ‘Wij hadden het geluk dat we hier Pieter De Somer hadden’, zegt Debackere. ‘Hij wist hoe je research moest valoriseren. Dat kreeg toen kritiek, maar hij wist waar het over ging. En hij zorgde ervoor dat Leuven de geboden kansen aangreep. Er ontstond dan wat wildgroei rond de universiteiten en in 1985 werden alle universiteiten door de overheid gedwongen om de nevenactiviteiten te stroomlijnen. In die schoonmaakoperatie is LRD dan opgegaan in KU LRD, een divisie van de universiteit.’

Debackere onderstreept dat het belang van professor De Somer niet mag worden onderschat. ‘Nog een voorbeeld. Hij stuurde de Leuvense “high potentials”, de beste studenten die professor konden worden, allemaal naar de Verenigde Staten, naar Stanford – dat was het geval voor Roger Van Overstraeten – of naar Berkeley – Willy Sansen is daar een voorbeeld van. Daar hebben ze het geleerd! Roger Van Overstraeten is naar Gaston Geens gegaan met zijn Imec-plan, omdat hij wist wat er in de “Valley”, nu Silicon Valley, aan het gebeuren was. Het is ook daaruit dat

in 1981 Silvar-Lisco is ontstaan, als een samenwerking tussen Leuven en Silicon Valley. Lisco was eigenlijk de eerste echte spin-off van LRD. Silvar-Lisco stond voor Silicon Valley Research Association – Leuven Industrial Software Company. En die combinatie van Silvar en Lisco ontwierp de eerste driedimensionele software die CAD, Computer-Aided Design, mogelijk maakte. Auto’s, vliegtuigen en prothesen worden daarmee ontworpen. CAD is dus een kind van Leuven en Silicon Valley’, vertelt een enthousiaste Debackere.

### *Leuven en Silicon Valley werken al in 1981 samen*

En er is nog meer om trots op te zijn. ‘Als je in Berkely rondwandelt waar de halfgeleidersindustrie is ontstaan, dan zie je in de Hall of Fame dat de derde geëtaleerde chip ontworpen is door de Leuenaar Willy Sansen. Dat was de derde mijlpaal in de geschiedenis van de halfgeleiders. Ik moet je niet vertellen wat een vlucht die industrie heeft genomen! Nog een voorbeeld. Een dik jaar geleden heeft een van onze spin-offs Cartagenia een software ontwikkeld om op basis van genetische informatie voorspellingen te doen over bepaalde

erfelijke ziekten of afwijkingen. Dat was zo'n doorbraak dat Agilent Technologies, de medische spin-off van Hewlett-Packard, het bedrijf overnam! Herman Verrelst, die Cartagenia mee heeft opgericht, werd hoofd van de divisie *medical diagnostics* van Agilent en staat vandaag aan het hoofd van Biocartis, een succesvolle groeier opgericht door KU Leuven-alumnus Rudi Pauwels. Kortom, 3D-CAD, de eerste semiconductors en de jongste biomedische en genetische diagnosetechnieken zijn drie voorbeelden van ontwikkelingen waarbij KU LRD-bedrijven bij de wereldtop zaten.'

## Leuven leert grenzen stellen

In de rand van LRD en de universiteit werd inderdaad op grote schaal waarde gecreëerd. Niet alleen door Désiré Collen. En soms in de marge van de Leuvense kennisbiotoop. LMS, Leuven Measurement and Systems, werd in 1980 door ingenieur Urbain Vandeurzen opgericht en in 2012 door het Duitse Siemens overgenomen voor zeshonderdveertig miljoen euro, grotendeels meerwaarde. Ook Krypton en Metris, intussen overgenomen door het Japanse Nikon, zijn Leuvense verhalen waarvoor de universiteit specialistische kennis leverde. Daar is niets mis mee, zolang het bedrijf maar geen faciliteiten van de universiteit gebruikt. En soms mislukt het ook, getuige het technologisch bedrijf Option en natuurlijk Collens onfortuinlijke geesteskind ThromboGenics. AB Inbev is zo'n gigant dat het in geen lokaal rijtje meer past, maar nieuwe gisten en smaken ontstaan wel in het Leuvense lab van de grootste brouwer ter wereld.

ICOS is een verhaal met een heel belangrijke universitaire dimensie. Image Computer Systems, ICOS, werd in 1982 opgericht om zakelijke toepassingen te ontwikkelen voor het algoritme waarmee de latere rector André Oosterlinck doctoreerde. Bedoeling was met geautomatiseerde beeldvorming chromosomen te gaan herkennen. Dat onderzoek was uitgevoerd in samenwerking met het Centrum Menselijke Erfelijkheid, toen geleid door professor Herman Vanden Berghe. ICOS startte als een fiftyfiftysamenwerking tussen LRD en ondernemer-ingenieur Paul Devrée. In 1984 gooide de nieuwe directeur Jos Verjans het roer bij ICOS om. Exit herkenning van chromosomen, ICOS Vision Systems werd een specialist in inspectiesystemen voor micro-elektronica. Vooral vanaf 1988 ging het dan hard. Allerlei kapitaalverrichtingen boden

de kans om meerwaarden te realiseren. Dat was helemaal het geval toen ICOS in 1997 op de Amerikaanse Nasdaq-beurs ging noteren. De koers steeg van een initiële vork van twaalf à veertien dollar met op zich al grote latente meerwaarden, naar 32 dollar in 2000. De kassa rinkelde in die jaren bij enkele ingewijden, maar nauwelijks bij LRD, eigenlijk ten koste van LRD.

Désiré Collen verzette zich als enige bestuurder van LRD tegen die gang van zaken. Zijn verzet tegen bepaalde dubieuze transacties brak hem echter zuur op. Op 20 juni 2001 verhuisden de Pro-

teïne Research-divisie van Collen en het gezamenlijk dochterbedrijf Thromb-X van LRD naar de in 1988 opgerichte

*Zijn verzet tegen dubieuze transacties brak Collen zuur op*

Désiré Collen Research Foundation en Collen moest het bestuur van LRD verlaten. Dit ‘concilium abeundi’, de maatregel waarmee in Leuven balorige studenten van de universiteit worden weggestuurd, verwachtte Collen eigenlijk niet. Vooral omdat hij toch had aangestuurd op behoorlijk bestuur en respect voor de patrimoniale rechten van de universiteit!

Collens protest werkte wel na. *Good governance* trad aan. De Vlaamse overheid verduidelijkte in haar decreten dat de rechten op vindingen ondubbelzinnig aan de universiteit toebehoren, maar met een billijke erkenning van en vergoeding voor de vinders. Daardoor kreeg LRD greep op de twilightzone tussen de universiteit en de kassa. Er zijn destijds dingen gebeurd die vandaag niet meer kunnen, maar zolang er geen heldere regels zijn, kun je ze ook niet doen respecteren, hoor je bij ingewijden. Niemand echter wil die oude koeien nog uit de gracht halen, ook Désiré Collen niet. Wat toen kon, kan vandaag niet meer, dat is het belangrijkste. En voor Collen pakte het allemaal finaal goed uit. In een latrelatie (living apart together) met de KU Leuven kon hij voortaan zijn eigen weg gaan, en dat is ook wel de aard van het beestje.

Met ICOS ging het verder schitterend. ICOS Vision Systems werd in 2008 overgenomen door het Amerikaanse KLA-Tencor tegen 316,9 miljoen dollar of 36,5 euro per aandeel. Euro, want ICOS Vision Systems noteerde sinds 2003 ook op Euronext Brussel. Tussen 1997 en 2003 spartelde ICOS door de zware technologiecrisis van 2001 en 2002. De winst daalde van 22,4 miljoen in 2000 naar een verlies van 8,7 miljoen in 2001. De omzet nam een duik van 75 procent! De beurskoers viel terug van 44 dollar in 2000 naar 4 dollar in 2003, dus naar minder dan de helft van de introductieprijs op de Nasdaq in 1997.

ICOS Vision vroeg dan in 2003 een tweede notering aan op Euronext Brussel. De eerste koers bedroeg 6,8 euro. De hoofdaandeelhouders en ook veel personeelsleden profiteerden nadien van de haast miraculeuze verrijzenis van hun bedrijf. In 2008 werd ICOS Vision door de Amerikanen overgenomen tegen bijna een achtvoud van de laagste koersen in 2003. Het kan in technologie onvoorstelbaar hard gaan! Nogal wat betrokkenen hielden aan dit succesverhaal enkele miljoenen euro over. De KU Leuven en LRD visten achter het net. Na deze minder stichtende episode ging LRD wel op zijn strepen staan. Een herhaling van zo'n financieel bonanza is vandaag niet meer mogelijk zonder evenwaardige return voor de universiteit.

### *ICOS was een financieel bonanza*

## KU LRD als businessunit

‘Toen ik eind jaren negentig bij LRD begon,’ vertelt Koen Debackere, hoofd van het huidige KU LRD, ‘waren wij eerder perifeer. LRD was toen goed voor achttien à twintig miljoen euro, iets meer dan een voetnoot. De opvolger, KU LRD is dan sterk gegroeid. In die mate dat onder rector Mark Waer (2009-2013) de idee rijpte om LRD in het organiek kader van de universiteit de plaats te geven waar het, gezien zijn omvang, aanspraak op kon maken. Zo kreeg KU LRD in het organiek reglement van de KU Leuven hetzelfde statuut als de universitaire ziekenhuizen. En dan zijn we terug bij het begin. Zoals het ziekenhuis de businessunit is – ik mag dat woord wel niet te vaak gebruiken – die zich bezighoudt met patiënten, zo houdt KU LRD zich bezig met de valorisatie van ideeën.’

De verschillende businessunits van de universiteit kregen toen ook een eigen bestuur en directie. ‘Je kunt zeggen dat de raad van bestuur van de KU Leuven vandaag onze algemene vergadering is, waaraan we als management en bestuur rapporteren’, zo vergelijkt Debackere. ‘In ons KU LRD-bestuur zitten trouwens ook externe, onafhankelijke experts, zoals het hoort in een decente raad van bestuur. Daar wordt de strategie van de businessunit uitgetekend. De directie bereidt die voor en voert ze uit. Alle valorisatie van research aan de universiteit hoort in principe bij KU LRD, met uitzonderingen die dan gebeuren

binnen het kader van de externe vzw VIB, het Vlaams Instituut voor Biotechnologie.’

Dat leidde in de late jaren negentig tot veel spanningen. VIB werd ervaren als een ‘amputatie’ van de KU Leuven. ‘Intussen is dat verteerd en zijn de andere activiteiten van de universiteit sterk gegroeid,’ zegt Debackere, ‘zodat het VIB niet langer als problematisch wordt ervaren. Het angiogeneseonderzoek van professor Peter Carmeliet zat zo bij het VIB. Daarenboven, het VIB mag dan verantwoordelijk zijn voor de valorisatie, de Leuvense universiteit blijft mede-eigenaar. Slechts tien procent van de opbrengsten gaat naar het VIB, naast tien procent naar de betrokken universiteit, veertig procent naar het betrokken universiteitsdepartement en veertig procent naar de VIB-groep in de universiteit die de inkomsten genereerde. Het grootste deel van onze medische research blijft trouwens bij KU LRD. Het Rega Instituut met professor Erik De Clercq, het Leuvense Kankerinstituut, het onderzoek rond diabetes: dat is allemaal KU LRD.’

## De geldstromen van de universiteit

De financiële resultaten van een succesrijke *‘entrepreneurial university’* staan niet in de krant. De KU Leuven pakt daar niet mee uit. Daarom zijn ze nog niet geheim, al sinds 1992 niet meer, maar als niemand erom vraagt, hoeft er ook niets over te worden gezegd. *Pour vivre heureux, vivons cachés!* De KU Leuven en haar onderzoeksgroepen zijn namelijk rijk en *‘wealth whispers’*, rijken roepen niet en christenen mijden de zonde van de hoogmoed.

<b>De weelde van Leuven</b>				
<i>miljoen euro</i>	<b>2017</b>	<b>2016</b>	<b>2012</b>	<b>% groei in 5 jaar</b>
<b>BALANS KU Leuven (incl. Associatie)</b>				
Balanstotaal	2 016	1 932	1 442	39,8
Eigen vermogen	1 492	1 406	1 134	31,6
Vaste activa	605	592	485	24,7
Financiële activa	1 441	1 339	948	52,0
waarvan geldbeleggingen	1 278	1 192	813	57,2
<b>RESULTATENREKENING KU Leuven</b>				
Bedrijfskosten	933	955	744	25,4
Bedrijfsopbrengsten	980	1 001	771	27,1
waarvan				
<b>1e geldstroom</b>	398	379	296	34,5
<b>2e geldstroom</b>	133	124	123	8,1
<b>3e geldstroom</b>	136	136	118	15,3
waarvan KU LRD (ongeveer 50%)	68	68	59	15,3
<b>4e geldstroom (KU LRD)</b>	149	196	124	20,2
waarvan contractonderzoek	72	68	49	46,9
waarvan valorisatie-onderzoek	72	123	71	1,4
<i>Belgisch BBP (jaarverslag NBB, 2017)</i>	438 713	423 048	387 500	13,2

*Deze balans en resultatenrekening mogen niet worden vergeleken met de jaarrapportering van een privébedrijf. Als er meer inkomsten dan uitgaven zijn, is er natuurlijk 'winst', maar dit is boekhoudkundig gezichtsbedrog, want er staat geen vrije beleidsruimte tegenover. De boekhoudkundige winst is namelijk al toegewezen aan geplande en goedgekeurde investeringen en lopend, nog uit te voeren wetenschappelijk onderzoek. De sterke groei van enkele parameters heeft te maken met de integratie van de hogescholen, maar vooral toch met het dynamisme van de Leuvense onderzoeksgroepen. De eerste geldstroom bedraagt slechts 37 procent, de rest is eigenlijk competitief verworven.*

*In deze cijfers is het ziekenhuis UZ KU Leuven niet begrepen. Men mag aannemen dat de balanspost geldbeleggingen daar ongeveer even groot is, zodat Leuven permanent voor een financiële beheersopdracht staat van zo'n twee miljard euro.*

*Opvallend in 2017 was de sterke achteruitgang tegenover 2016 van de inkomsten van KU LRD uit valorisatie. Dat heeft alles te maken met de gekende afloop van de octrooibescherming op tenofovir op 17 mei 2017 en de nieuwe, lagere licentiebetalings vanwege Gilead Sciences voor de actieve stof TAF (een verdere ontwikkeling van tenofovir).*

Koen Debackere: ‘We onderscheiden bij de KU Leuven vier geldstromen. Voor 2016 hebben we het over een totaal aan bedrijfsopbrengsten van ongeveer een miljard euro. De eerste geldstroom is de publieke basisfinanciering voor onderwijs en onderzoek. De tweede geldstroom is alles wat te maken heeft met fundamenteel onderzoek. Daar zit het bijzonder onderzoeksfonds in, net als het FWO of het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek, dus echt *“curiosity driven research”*. De derde geldstroom is wat we vandaag toepassingsgericht onderzoek noemen. Ook die geldstroom is overheidsgedreven.’

‘De Vlaamse overheid is daar vanuit Europees perspectief een absolute voorloper in. Dat doen we in Vlaanderen goed!’, zegt Debackere tevreden. ‘De staats-hervormingen waren op dit gebied een zegen. Kijk naar de oprichting van het IWT, vandaag het VLAIO, het Vlaams Agentschap Innoveren en Ondernemen. De periode onder minister-president Luc Van den Brande, dus van 1992 tot 1999, was een heel creatieve en vooruitziende periode. Vlaanderen ontwikkelde toen structuren voor niet alleen fundamenteel onderzoek, maar ook voor innovatie en voor toepassingsgericht onderzoek, die op dat ogenblik in Europa hun gelijke echt niet kenden. Vooral de activiteiten die men heeft gecentraliseerd rond het huidige VLAIO werden de derde geldstroom van de universiteiten. Dat is dus een geldstroom gericht op toepassingen, vaak met een grote betrokkenheid van het bedrijfsleven. Activiteiten zoals samenwerking via Imec zitten in de derde geldstroom, maar ook Europese valorisatieprogramma’s, en daar zijn vaak ook bedrijven bij betrokken. Voor Leuven gaat het om dertien procent van onze bedrijfsopbrengsten, dus ongeveer honderddertig miljoen’, rekent hij voor.

‘De vierde geldstroom is dan de pure marktgeldstroom. Dus ontwikkelingen en toepassingen in samenwerking met het bedrijfsleven, zonder enige overheids-subsidie, al kan de overheid wel een klant zijn. Soms bestelt een overheidsinstelling een onderzoek en dan doen wij mee als uitvoerder. We zijn daar dan een concurrent van andere, al dan niet privébedrijven. De geluidsmetingen rond de luchthaven in Zaventem hebben wij bijvoorbeeld vaak gedaan, en dat loopt via KU LRD. Ons akoestisch lab voert dan die metingen uit in opdracht

van Brussels Airport. Zo deden onderzoekers ooit voor het SMAK-museum in Gent een studie naar het museumbezoek en het bereik van de verschillende doelgroepen. Die vierde geldstroom vertegenwoordigde in 2016, 19,6 procent, dus 196 miljoen euro, en zit volledig binnen het huidige KU LRD. Maar een stuk van de derde geldstroom ook. Bijvoorbeeld activiteiten met het Strategisch Onderzoekscentrum iMinds dat fuseerde met Imec, ressorteren onder KU LRD, omdat het onderzoeksprojecten betreft die heel dicht bij toepassingen zitten en die een duidelijke valorisatiefinaliteit hebben. Als je dat deel van de derde geldstroom telt bij de vierde geldstroom, kom je aan 265 miljoen euro bedrijfsopbrengsten voor KU LRD. Dat is dus 26 procent van de universitaire opbrengsten! Daarover wordt gerapporteerd. Er is een jaarverslag dat naar het bestuur van de KU Leuven gaat, samen met een begroting. De Vlaamse overheid geeft sinds Van den Brande eind jaren negentig ongeveer drie miljoen per jaar aan de universiteiten om die valorisatieactiviteiten te professionaliseren. We rapporteren daarom ook elk jaar aan het Vlaams onderwijsdepartement hoe onze octrooiportefeuille eruitziet, hoeveel industriële inkomsten we boeken, hoe onze spin-offs het doen, enzovoort. Die rapportering dient dan weer als criterium voor de verdeling van publieke onderzoeksfondsen. Er is dus volledige transparantie, en dat is al sinds 2004-2005 het geval. Iedereen die dat wil volgen, kan dat volgen.' KU LRD staat blijkens de jaarrekeningen van 2017 wel voor de moeilijke opdracht om het einde van de octrooibescherming van tenofovir op te vangen.

## KU LRD int nu elk jaar een 'Collen'

Met 196 miljoen euro haalde KU LRD in 2016 dus ruim meer uit de markt dan Désiré Collen met zijn t-PA-octrooi deed in de twintig jaar dat het bescherming bood. Het bedrag dat KU LRD uit valorisatie van onderzoek beurt, verdubbelde in de jongste vijf jaar tot nu tachtig procent van de privé-inkomsten van alle Vlaamse universiteiten samen. Dat zijn stilaan Bijbelse proporties, hoewel een flink deel afkomstig was van tenofovir, waarvan de octrooibescherming in 2017 afliep.

Dat is het resultaat van kritische massa en uitzonderlijk management gekoppeld aan de wetten van de samengestelde intrest. KU LRD werkt inderdaad als een over de generaties heen kapitaliserend fonds dat geen dividenden uit-

keert, maar alle middelen inploegt in nieuwe, oordeelkundig geselecteerde onderzoeksprojecten. Dat resulteerde in de vijf jaar tot 2016 in een return, een interne groei, van bijna veertien procent per jaar. Nu nog een nieuwe goudmijn aanboren, zoals tenofovir er een was.

Leuven slaagt daarin door al 25 jaar pragmatisch te kijken naar wat er werkt en wat niet werkt. En door wat werkt, in soepele structuren te gieten. KU LRD doet centraal wat best centraal gebeurt – met negentig medewerkers intussen – en geeft verder veel autonomie aan zijn divisies. In 2000 waren er dat 32, vandaag 76. Die divisies vallen niet samen met de faculteiten, die het ‘vrijblijvend’ fundamenteel onderzoek blijven coördineren. Het zijn vaak samenwerkingsverbanden tussen faculteiten. De divisies beginnen waar onderzoek toepassingsgericht wordt, waar contracten moeten worden opgezet, vindingen moeten worden gepatenteerd, waar geldstromen moeten worden verdeeld. Die divisies beheren dan zelf een groot deel van de inkomsten die ze via hun ISL's, Industry Science Links, genereren. Ze kunnen die inkomsten opsparen en ze spenderen wanneer ze dat wenselijk achten. De divisies mogen ook participeren, intellectueel én financieel, in de spin-offbedrijven die uit hun onderzoek voortkomen. En ten slotte krijgen ook de individuele researchers loon naar werken. Er bestaan voor hen drie soorten incentives. Voor contractonderzoek en consultancy ontvangen de betrokken onderzoekers een supplementair loon. Van de royalty's krijgen de onderzoekers een degressief bepaald percentage, na aftrek van alle kosten. En inzake spin-offs kunnen de onderzoekers intekenen op veertig procent van wat men de IP-aandelen noemt, de aandelen waaraan intellectuele eigendom beantwoordt. Ze kunnen ook financieel participeren in het nieuwe bedrijf.

KU LRD rolt zo voor alle geledingen van de universiteit de loper uit naar toepassingsgericht onderzoek, naar de oprichting van nieuwe ondernemingen en de erkenning die daarbij hoort. Op die manier moedigt de KU Leuven natuurlijk ook fundamentele – zij het dan nog vrijblijvende – research aan in de faculteiten en hun soms talrijke departementen. Er is voor dat fundamenteel onderzoek een aantrekkelijke finaliteit, een wortel aan een stok. Een universiteit biedt het beste van twee werelden: bovenop de vaste benoeming die bij academische beroepen hoort – en het fraaie pensioen – is er uitzicht op ondernemingssucces. Nieuwe start-ups kunnen voor hun patentbescherming en businessplannen rekenen op de intussen ervaren begeleiding van KU LRD. De universiteit wordt zo een grote incubator, een broedmachine, van economische

activiteit. Op de website van KU LRD staan de namen van 97 spin-offs en er komen er elk jaar vier tot negen bij. Een Kilo-Moto-mijn, maar dan mits goed beheer, onuitputtelijk.

Deze toverformule werkt om evidente redenen wel het best bij exacte wetenschappen. Van de 76 KU LRD-divisies komen er 46 uit wetenschappen en technologie, 21 uit biomedische wetenschappen en 9 uit humane wetenschappen. De humane wetenschappen blijven dus wat achter, maar zijn allicht blij dat hun universiteit over een industrieel ezeltje beschikt.

## Techtransfer is nu mainstream

De ondernemende universiteit en de wetenschappelijke kennis zijn economisch wel degelijk echte turbo's. Tegenover de universitaire oogst staat een veelvoud aan privébaten. Economisten kunnen een multiplicator berekenen van de publieke uitgaven voor wetenschappelijk onderzoek. In opdracht van de vijf Vlaamse universiteiten berekende het Schotse adviesbureau BiGGAR Economics eind 2017 dat de 1,5 miljard euro die de Vlaamse overheid aan de universiteiten uitkeert, de economie bijna tien miljard oplevert.<sup>4</sup> Ook de League of European Research Universities, waarin uit België alleen de KU Leuven is opgenomen, vroeg BiGGAR om de toegevoegde waarde te berekenen van de 23 universiteiten die lid zijn van de organisatie. Per euro input is er een output van vijf euro, zo bleek. De toegevoegde waarde van de ondernemende universiteiten in Europa is met vierhonderd miljard euro bijna zo groot als het Belgisch nationaal product.<sup>5</sup> Kennis is naast arbeid en kapitaal een belangrijke productiefactor geworden. De *'triple helix'* van overheid, universiteiten en industrie, die werd bedacht in de jaren negentig, is een vruchtbaar model gebleken. In wat men toen de *'European paradox'*<sup>6</sup> noemde, werd vastgesteld dat Europa veel minder ISL's, Industry Science Links, had dan de VS. De vraag is of dat wel ooit voor Leuven klopte. De Leuvense TTO, Technological Transfer Organisation, inspireerde toen al de interuniversitaire Vlaamse instellingen (imec, VIB, VITO) en nadien veel andere universiteiten. Denken is intussen overal doen geworden. Het academisch woord is industrieel vlees geworden.

'Ja,' constateert Debackere, 'het ganse techtransfergebeuren is van perifeer mainstream geworden. Niet alleen mainstream binnen deze universiteit, maar

ook mainstream in het innovatiebeleid op Vlaams én Europees niveau. We zitten daarmee in een veel complexere, veel meer hybride omgeving. Pioniers van vzw LRD hebben het daar soms nog moeilijk mee. Vroeger onderhandelden we met een bedrijf, we maakten een akkoord en we konden starten. Nu zit je in een Europees consortium van universiteiten en maak je afspraken met verschillende bedrijven die samenwerken. Dat zijn moeilijke onderhandelingen. Wie krijgt welke return, *if ever there is return*, natuurlijk. Enkele jaren geleden sprak men inderdaad van de *triple helix*, de drievoudige helix, met de academische wereld, de overheid en het bedrijfsleven. Vandaag spreken we over de *quadruple helix* of zelfs de *multiple helix*. De vierde partij is dan de civil society, bijvoorbeeld patiëntenorganisaties. In de VS zie je dat die organisaties vaak de leiding nemen in het legitimeren van bepaalde handelingen. Dus het landschap is complex en wordt nog complexer. KU LRD, innovatie en valorisatie zijn een mainstreamactiviteit geworden op verschillende niveaus. Dat is beleidsmatig binnen de universiteit het geval, en zelfs naar opleiding toe. In de “*doctoral schools*” bijvoorbeeld, de voorbereiding van onze talrijke doctoraten, verzorgt KU LRD een opleidingsmodule waarin de vraag wordt gesteld: wat zou een exploitatiemodel van mijn doctoraat kunnen zijn? Zo zie je dat KU LRD vandaag al wordt ingebed in onze onderwijsactiviteiten’, besluit Debackere.

KU LRD is als businessunit van de universiteit ook betrokken bij het regionaal beleid. Wie langs de Leuvense Boudewijnlaan rijdt, komt voorbij het gebouw van de Bio-Incubator, een naamloze vennootschap met een twintigtal startende bedrijfjes. Dat is het werk van KU LRD, van het VIB, van de vroegere Désiré Collen Research Foundation, nu LSRP, en van AVEVE, dus de Boerenbond. ‘We brengen niet alleen valoriseerbare ideeën aan, we zijn ook betrokken bij de infrastructuur om daar iets mee te gaan doen’, legt Debackere uit. ‘Een van de jongste realisaties is CD3, het Center for Drug Design and Discovery, dat als platform is gespecialiseerd in toxiciteitstesten, preklinische testen enzovoort. Dat doet KU LRD samen met het Europees Investeringsfonds. We hebben het over een investering van meer dan zestig miljoen euro. Daar zitten een dertigtal projecten in de pipeline.’

# Leuven is uniek in Europa

Buitenstaanders zetten bij dit Leuvens verhaal grote ogen op. Maar misschien doen anderen het nog beter. Of is Leuven uitzonderlijk? Het nieuwsagentschap Thomson Reuters gaf in mei 2018 het antwoord. Uit een grondig onderzoek met tien maatstaven, vooral het aantal publicaties en het aantal patenten, kwam Leuven voor de derde keer als primus naar voren uit een groep van honderd onderzochte Europese onderwijs- en researchinstellingen. Nog vóór het Imperial College in Londen en de universiteit van Cambridge! De Brusselse ULB was 38ste, de UGent 19de, de VUB 48ste, de UCL 52ste en Luik 80ste. De oudste katholieke universiteit ter wereld is bijna zeshonderd jaar na haar stichting bepaald springlevend, en dit ondanks de splitsing in 1968. Of dankzij die splitsing.

Met de KU Leuven als innoverende universiteit, voor de derde keer op het hoogste Europese schavotje, en de UCL als sterke stijger (van plaats 61 naar 52) kun je na vijftig jaar wel concluderen dat de splitsing van de Leuvense Universiteit in 1968 slim **was, dus** ‘the decision to expel us from Leuven,

*One of the wisest decisions in the history of the country*

was one of the wisest in the history of the country. Had this difficult decision not been made, the province of Brabant wallon (where Louvain-la-Neuve is located) would not have

joined Vlaams-Brabant (where Leuven is located) as one of Belgium’s two most prosperous provinces and the only thriving one in Wallonia. Moreover, after a difficult, tense period, the Universities of Leuven and Louvain survived their split quite happily. They are today the largest universities on their respective sides of the linguistic border. Thanks to what happened in 1968, they also collaborate far more smoothly than they ever did before and — certainly — than they would have done had Louvain managed to keep imposing its presence in Leuven.’ Aldus de gerenommeerde Franstalige politiek filosoof en economist Philippe Van Parijs in The Brussels Times van 20 april 2018.

Debackere: ‘Ik durf zeggen dat wij naar omvang met KU LRD uniek zijn in Europa. Er zijn nog gelijkaardige trajecten, zoals het Imperial College, een onderzoeksuniversiteit in Londen met, schat ik, een half miljard pond in beheer, maar er zijn maar weinig organisaties die alles onder één dak brachten zoals wij. De samenwerking met de industrie, de octrooiportefeuille, de

spin-offs: dit zit allemaal in één hand. Elders hebben ze daarvoor vaak verschillende “offices”, terwijl spin-offs aan een externe partij worden toevertrouwd. Wij hebben dat in één hand gecentraliseerd en daarin zijn we wel uniek. En als je succesrijk bent, dan beschik je over middelen om opnieuw te investeren en nieuwe successen te boeken, tot je de schaal bereikt die wij nu hebben. We doen dat intussen met negentig mensen.’

De gedelegeerd bestuurder van KU Leuven Research and Development is trots op de groei en ontwikkeling van Imec en op de groei en het succes van zijn spin-offportefeuille. ‘Imec heeft ook zijn gelijke niet in de wereld’, stelt Debackere. ‘Imec biedt een sterk voorbeeld van “gap filling” op mondiaal niveau, het verbinden van kennis en bedrijfsleven. En van onze meer dan honderdtwintig spin-offbedrijven, zijn we vandaag in 49 nog aandeelhouder. U moet dan weten dat de universiteit in die bedrijven ongeveer tien miljoen rechtstreeks heeft geïnvesteerd, terwijl er bij externe investeerders 874 miljoen werd opgehaald.’ Met tien miljoen zaaigeld van KU LRD en twintig miljoen van het ook Leuvense Gemma Frisius Fonds werd dus een spectaculaire hefboom van investeringen opgezet en werd 874 miljoen Vlaams en buitenlands risicokapitaal opgehaald. ‘Dat zijn allemaal bedrijven die tot hoogwaardige tewerkstelling van duizenden werknemers leiden,’ zegt Debackere, ‘en die op hun beurt waarde creëren en groei. Dan ben je echt iets aan het doen voor deze regio. Het resultaat van valorisatie is impact. Niet alleen qua economische impact, maar ook qua maatschappelijke. *That’s why we do it.* En dat moet je dus doen vanuit een aparte businessunit zoals KU LRD, want die ontsnapt natuurlijk aan de klassieke academische besluitvorming.’

Leuven pakt maar sinds kort actief uit met zijn merites. Het draagvlak van de ondernemende universiteit bij de publieke opinie wordt eindelijk bewust versterkt. Een nieuwe appelsoort, een prothese via 3D-printing, een verrassende ontdekking in ons DNA: het komt in de media. Tienduizenden jonge mensen opleiden blijft de hoofdtaak voor universiteiten, maar even belangrijk is enkele tientallen studenten laten doorgroeien tot de wereldelite in hun vak. Universitair onderwijs moet worden wat de jeugdopleiding is in de Premier League. Dat was ook wat Collen voor ogen had, toen hij zich in 1995 vruchteloos kandidaat stelde voor de functie van rector. Hij haalde het niet, maar zijn programma werd wel gerealiseerd.

‘Wij toeteren dat niet van de daken’, zegt een bescheiden Debackere. ‘Wij kloppen ons niet op de borst, maar werken hard verder, want morgen kan het anders zijn. Niets is ooit verworven. We hebben trouwens met de techtransferactiviteiten aan de andere Belgische universiteiten heel goede relaties. Ook met het VIB en de andere instellingen hebben wij veel knowhow ontwikkeld en overgedragen. En aan Waalse kant onderhouden we evenzeer een goede relatie. Ik zie daar allemaal niet echt problemen. En we gaan dat zo houden.’

*Ik streef naar de werkzame  
doorsnede*

Al geeft Debackere toe dat er af en toe wat spanning is of wrijving en dat kan zelfs pittig zijn. ‘Dat is een stuk van de KU LRD-geschiedenis. Weet u, ik heb uit mijn cursus kernfysica onthouden dat je naar een “werkzame doorsnede” moet streven. De werkzame doorsnede is de waarschijnlijkheid dat een bepaalde wisselwerking tussen deeltjes plaatsvindt. We brengen de vele componenten samen en creëren de omstandigheden waarin de kans op succes het grootst is. Met die bril kijken we naar onze initiatieven en op die manier helpt een wet uit de fysica om een universiteit te positioneren.’

En zo werd dat destijds gelukkig ook al gedaan met Désiré Collen. ‘Hij heeft in alles gepioneerd, *he has gone all the way*. Hij ontdekte een molecule, maakte er een geneesmiddel van, zorgde ervoor dat de eigendom ervan beschermd was, hij richtte met de opbrengst een nieuw bedrijf op, ThromboGenics en nu financiert hij met Fund+ startende bedrijven. Zonder ooit het fundament van alles uit het oog te verliezen: excellente wetenschap, compromisloos en absoluut grensverleggend. Hij verdient een standbeeld. Ook omdat het een mens uit één stuk is!’

## HOOFDSTUK 2

# De visionair Van den Brande

**Samenvatting:** Van Imec, het Vlaams onderzoekscentrum voor micro-elektronica en digitale technologieën, mag Gaston Geens het vaderschap opeisen, toen als voorzitter van de Vlaamse executieve. Zijn opvolger, Vlaams minister-president Luc Van den Brande zette begin jaren negentig het VITO, het Vlaams Instituut voor Technologisch Onderzoek, en het VIB, het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, in de steigers. Met deze instrumenten begeleidt de overheid actief het proces van innovatie. De samenwerking van Désiré Collen met LRD en de opvolger KU LRD liep niet altijd over rozen, maar dankzij het VIB kon Collens energie en kennis voor Vlaanderen voluit renderen. Jo Bury, CEO van het VIB, was een bevoorrechte getuige.

## Op studiereis in de VS

Désiré Collen was een van de wegbereiders van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, het VIB, een instelling die velen Vlaanderen benijden. In het nieuws komt het VIB vaak wanneer er weer eens protest is tegen plantenveredeling en zeker tegen de genetische modificatie van planten. Om het tij te keren schreef VIB-topman Jo Bury samen met Wim Grunewald in 2014 een toegankelijk en genuanceerd boek, *De GMO-revolutie*. Maar de tegenstanders van het VIB bleven vaak beter hun weg naar de media vinden dan het VIB zelf. De politici, uitvoerend en wetgevend, begrepen gelukkig altijd wel wat het VIB voor Vlaanderen betekent. In 2017 werd de jaarlijkse overheidsdotatie voor de volgende vijf jaar met vijftien miljoen verhoogd, naar 59 miljoen euro per jaar. En ook in de media groeit het respect voor de wetenschap.

Collen was al een succesrijk onderzoeker én ondernemer voor er van het VIB sprake was. De Amerikaanse Food and Drug Administration keurde in 1987 zijn t-PA als trombolytisch middel goed. En in 1991 was Collen met de opbrengsten van zijn eerste succes al opnieuw aan het ondernemen in zijn nv Thromb-X. Dat zou later ThromboGenics worden in Ierland en in België. Professor Collen werd een rolmodel. Zo moesten er meer zijn! Rond 1992 groeide het idee dat Vlaanderen zijn troeven in *life sciences* beter moest gaan waarderen en valoriseren. Er moest continuïteit worden gebracht in het werk van Collen en nog drie andere topwetenschappers. Jo Bury leidde het VIB van bij de aanvang tot in 2012, samen met Rudy Dekeyser.

‘De eerste naam die we in onze geschiedenis moeten vernoemen, is Luc Van den Brande, minister-president van de Vlaamse regering van 1992 tot 1999’, zegt Jo Bury. ‘In die periode is het idee gerijpt. We hadden als minister-president eerder Gaston Geens, die Flanders Technology lanceerde, maar we misten nog de instellingen om technologische vernieuwing op lange termijn op peil te houden.’ Van den Brande had voor zichzelf ook de bevoegdheid gereserveerd voor Economie en Innovatie. Wivina De Meester had toen Begroting en die twee konden elkaar wel vinden.

In november 1993 ondernam Van den Brande een studiereis naar de VS. Hij bezocht daar de groten der aarde: Harvard, Stanford, MIT in Boston, en ook een instelling in Canada. Professor Marc Van Montagu, de Gentse plantengeneticus, vergezelde hem in Stanford. Bij de terugvlucht nam de Leuvense vicerector Herman Vanden Berghe, toen hoofd van het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, de gelegenheid te baat om wat lobbywerk te verrichten bij de minister-president. Professor Vanden Berghe wees de minister erop dat de overheidssteun voor het Vlaamse genetische onderzoek eigenlijk niets voorstelde. Het was minder dan wat het Mechels Miniatuurtheater kreeg! Dat kwam aan bij de Mechelaar Van den Brande, want hij was er tot dan van overtuigd dat het bestaand Vlaams actieprogramma voor biotechnologie, het VLAB, tegemoetkwam aan de noden.

‘Dat VLAB was gestart in 1990’, zegt Bury. ‘Ik was als adviseur van het IWT directeur van dat VLAB-programma. Het IWT was het Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie en heet nu VLAIO, Vlaams Instituut voor Innovatie en Ondernemen. Zowel Vanden Berghe als Collen kregen wat steun van ons. Maar het ging inderdaad om marginale bedragen, vier of vijf procent van wat een lab jaarlijks aan kosten met zich meebrengt. Daarmee konden we nooit echt impact hebben. Van den Brande begreep dat Vlaanderen meer en meteen selectiever moest gaan investeren. De beschikbare middelen moesten flink hoger, maar vooral de selectiviteit waarmee ze werden toegekend, moest beter. Wie centen kreeg, moest bereid zijn om getoetst te worden. En die centen desgevallend kwijt te spelen. Dat lijkt evident, maar het heeft jaren geduurd eer de academische wereld dit aanvaardde en zelfs normaal begon te vinden.’

# De Bayh-Dole Act

Dat verzet tegen toezicht en controle had niet alleen te maken met de gehechtheid van de universiteiten aan een haast onbeperkte academische vrijheid. Rond de universiteiten bestonden altijd al privé-initiatieven, vaak in de vorm

*Subsidies waren welkom, pottenkijkers niet*

van verenigingen zonder winstdoel. Subsidies waren daar welkom, het gebruik van universitaire infrastructuur ook, maar pottenkijkers niet. LRD is op dit spanningsveld

gebouwd. Zakelijk gingen en gaan de meeste betwistingen over het intellectuele-eigendomsrecht. Aan wie behoort een uitvinding toe, die met de hulp van de universiteit en de overheid tot stand is gekomen?

‘Ook die verandering kwam overgewaaid uit de Angelsaksische wereld’, zegt Bury. ‘In 1980 keurde de Amerikaanse volksvertegenwoordiging de Bayh-Dole Act goed, genoemd naar de senatoren Birch Bayh en Bob Dole. Er bestonden al eerder “*patent acts*”, maar ook in de VS was er geen echt werkzame regeling voor de intellectuele eigendom van uitvindingen met publieke subsidies. Die Bayh-Dole Act heeft Europa en België geïnspireerd en vandaag is dat netjes geregeld. Maar in 1993 stonden we in Vlaanderen nergens. Nu zijn de universiteiten intellectuele eigenaar en ze kunnen licenties verkopen voor die eigendom. Voor uitvindingen in de VIB-labs zijn het VIB en de partneruniversiteit co-eigenaar. Ook bij publicaties van de VIB-labs moeten telkens de universiteit en het VIB worden vermeld. Over de opbrengst van de licenties worden afspraken gemaakt met de uitvinders en de betrokken partneruniversiteit. De regel is dat tachtig procent van de inkomsten teruggaat naar het departement van de universiteit waar de intellectuele eigendom is ontstaan. De subsidiërende overheden worden dus gerespecteerd, en de universiteiten en de uitvinders blijven toch gemotiveerd. Wij zijn een vzw en moeten onze winst dus herinvesteren. Dat kan het best in het departement dat succesrijk is geweest. KU LRD in Leuven had daar voor ons al veel ervaring mee, maar ook het VIB heeft dat voor zijn intussen vijfhonderdveertig patentaanvragen en achttien spin-offs goed geregeld.’

In het vliegtuig boven de oceaan begreep Van den Brande dat er voor biotechnologie moest gebeuren wat er al met Imec voor micro-elektronica was opgezet. Hij ging korte tijd later over tot actie: ‘Ergens eind 1993 belde Van

den Brande Christine Claus, de directeur-generaal van het IWT’, vertelt Bury. ‘Mevrouw Claus stuurde mezelf en mijn collega Rudy Dekeyser naar Van den Brande. Hij wilde meer doen dan het bestaande actieprogramma, zo zei hij. Hij wilde op topniveau kennis opbouwen in Vlaanderen, daar gericht in investeren, maar die kennis moest wel via het proces van innovatie worden vertaald naar werkgelegenheid, naar nuttige producten, naar maatschappelijke meerwaarde. We zijn dan gestart met een blanco blad. We hebben een kort document gemaakt met wat hoofdpunten, gekeken naar technologieoverdracht in de VS. Wat is belangrijk? Wat is er bijkomstig enzovoort? Een paar weken later zijn we daarmee terug naar Van den Brande gestapt en die zei snel: “Dat is wat we gaan doen!” We hebben hem moeten overtuigen om breder te gaan dan plantengenetica, dus dan wat Marc Van Montagu hem had verteld. We hebben er ook biomedische wetenschappen in opgenomen. Na felle discussies tussen april 1994 en juli 1995 is daar het concept “interuniversitair onderzoeksinstituut” uitgekomen, rond basisconcepten zoals excellentie, selectiviteit, kritische massa en gerichtheid op innovaties en toepassingen. Met voldoende middelen van 1996 tot 2000 en verder vijfjaarlijkse evaluaties.’

Luc Van den Brande in *Knack*, 29 juni 1994: ‘Ik moet nog altijd het eerste voordeel vernemen van de verdeling van onze financiële middelen over een los netwerk van onderzoeksgroepen die in verspreide slagorde werken. Ik wou geen extra loket openen, waar iedereen nog maar eens langs zou kunnen komen om mid- *Ik wou geen extra loket openen* delen op te halen waarmee hij zijn zin kon doen. Ik wilde een extra dimensie, onder meer om de aandacht van de bedrijven en de investeerders te trekken. De concentratie van mensen en middelen in een kritische massa is essentieel, omdat het kennispotentieel dat zo wordt verzameld, meer zichtbaar wordt voor Europa en de wereld. Elke groep, ook de vier coryfeeën waarmee we starten, zal een vijfjarenproject moeten indienen dat geëvalueerd zal worden door een wetenschappelijke raad. Als blijkt dat een project niet rendeert, gaat het eruit.’

## Het manna uit de hemel

Deze beleidslijn van Van den Brande, de nadruk op kritische massa, op de bundeling van kennis en middelen, op samenwerking tussen de universitei-

ten werd nog belangrijker toen de politici eind jaren negentig de universiteiten gingen decentraliseren en elke provincie haar universiteit gunden. Later werden de hogescholen ook nog ‘geacademiseerd’, met de docenten die een statuut van geaffilieerd onderzoeker of geassocieerd hoogleraar kregen. Het aantal professoren nam spectaculair toe! Dat democratiseert mooi, maar voor

### *Het is in de wetenschap zoals in het voetbal*

een wereldploeg heb je elitespelers nodig. Het is in de wetenschap zoals in het voetbal. Collen had het nooit begrepen op de tendens om zo veel mogelijk diploma’s af te leveren

en elk jaar vijfhonderd doctoraten, met nauwelijks doorstroming naar het bedrijfsleven. Een van de columns die hij hierover schreef voor *Trends*, op 4 november 2010, kreeg als schertsende titel ‘Iedereen professor!’. ‘De schaarse middelen ook nog toegankelijk stellen voor niet-universitair onderwijs kan alleen maar leiden tot nivellering naar beneden’, schreef Collen. Hij denkt er nog altijd zo over.

Hoe het ook zij, met Imec in micro-elektronica, het VITO in technologie en het VIB in bio-engineering nam Vlaanderen in die jaren negentig wel drie visionaire beslissingen. En Désiré Collen speelde een actieve rol in het prille VIB. ‘We hadden toen vier wetenschappers in Vlaanderen die met kop en schouders boven de anderen uitstaken’, vertelt Jo Bury. ‘Dat waren de plantengeneticus Marc Van Montagu, de moleculair bioloog Walter Fiers, de erfelijkheidsspecialist Herman Vanden Berghe van Leuven en natuurlijk Désiré Collen. We hebben die vier tenoren van in het begin geïnformeerd. We wilden ons verzekeren van hun bereidheid om mee te werken. Ik herinner me dat we als eerste Herman Vanden Berghe zagen. Er was ook helemaal in het begin een vergadering met Christine Claus, Herman Vanden Berghe, de adjunct-kabinetschef van Van den Brande en wijzelf, dus Rudy Dekeyser en ik. Herman zei, en dat is bij mij blijven hangen: “Dat is het manna uit de hemel!” We hadden ons project ook goed gedefinieerd: het moest om genetische engineering gaan, moleculaire biologie; geen kliniek, geen fysiologie, echt biotechnologie. En de inspanning van de universiteiten moest evenwaardig zijn aan wat we als subsidiërende instelling inbrachten. Enkele dagen nadien hadden we een gesprek met Désiré Collen. En ook met Walter Fiers en Marc Van Montagu.’

Die professoren waren vijftigers – Désiré was met 52 de jongste – en ze zagen in het VIB de mogelijkheid om in Vlaanderen op hoog niveau voort te zetten wat zij waren begonnen. Het alternatief was immers dat Vlaanderen in levens-

wetenschappen structureel achter zou blijven. Vlaanderen zou in de wereld nooit kunnen volgen, als het niets aan zijn academische verkaveling deed. Het VIB werd de springplank voor een volgende generatie uitblinkers op wereldvlak.

‘Met die vier is het dus begonnen, maar we hebben het dan naar negen verbreed’, zegt Jo Bury. ‘Bij de vier centra zijn vijf geassocieerde centra gekomen, zodat we negen programma’s hadden: drie VIB-centra in Gent, drie in Leuven, één in Antwerpen en twee in Brussel. Bij de eerste review is een departement van de universiteit van Brussel gesneuveld en werd een nieuw departement geselecteerd op basis van een brede oproep. De volgende regering zonder Van den Brande heeft dan overwogen om de VIB-subsidies weer rechtstreeks aan de universiteiten te geven, maar onze resultaten waren toen al te sterk. Weet je, het heeft nog geduurd tot 2002, zeven jaar dus, eer de twee rectoren van Leuven en Gent, André Oosterlinck en André De Leenheer, op onze algemene vergadering toegaven dat onze resultaten nooit zouden zijn behaald als de middelen rechtstreeks naar de universiteiten waren gegaan. Désiré Collen was toen binnen het directiecomité woordvoerder van de wetenschappelijke directeurs. Hij vertegenwoordigde hen in de raad van bestuur. Na wat aarzeling is hij een voorvechter geworden van het VIB-model. We hebben nu 75 onderzoeksgroepen en het enige selectie criterium is kwaliteit!’ Zo ontstond in Leuven in 1995 het Centrum voor Transgene Technologie en Gentherapie of VIB-3, dat door Désiré Collen werd geleid. Collen hield, ook met sponsoring vanuit zijn eigen stichting, de beloftevolle Peter Carmeliet in Vlaanderen. Na het emeritaat van Collen nam professor Carmeliet de leiding over van dat centrum, dat later werd herdoopt tot Vesalius Research Center (inmiddels het Center for Cancer Biology).

Maar midden jaren negentig zat Leuven eigenlijk niet op het VIB te wachten. Leuven had zijn Rega Instituut, toen nog Rega Stichting, die niet eens een erkenning had aangevraagd bij het VLAB en op het nieuwe initiatief neerkeek. Toen het VIB er toch kwam, wilde Rega wel een deel van de centen. Rector Dillemans stelde als compromis voor dat Vanden Berghe en Collen een deel van hun VIB-subsidies zouden doorschuiven naar Rega. Dat plan werd afgeblazen, toen Rega dit ook nog eens met een bankwaarborg wilde laten garanderen. Het VIB zou dit allicht ook nooit hebben aanvaard. Intussen zijn volgens Bury de plooiën gladgestreken en verschillende Rega-projecten worden vandaag door het VIB ondersteund.

## Leuven had ons niet nodig

‘Leuven had ons niet nodig om te weten hoe het allemaal moest gebeuren’, zegt Jo Bury. ‘Maar we kwamen met heel wat middelen over de brug. We gingen van start met 920 miljoen frank per jaar voor een periode van vijf jaar, 23 miljoen euro, dat is niet niets. Aan onze geloofwaardigheid was op dat moment nog wel werk. Vergeet niet dat Rudy en ik ambtenaren waren, die professoren op de vingers moesten kijken. We stelden een directiecomité samen, met Collen, Fiers, Van Montagu, Vanden Berghe, de Antwerpse alzheimerspecialiste Christine Van Broeckhoven, de Brusselse bioloog Raymond Hamers, de Gentse biochemicus Joël Vandekerckhove, de Brusselse microbioloog Nicolas Glansdorff en de Leuvense ontwikkelingsbioloog Danny Huylebroeck. Zo legden we de belangrijke beslissingen bij hen. Rudy en ik zouden dan op de uitvoering toezien. We beseften ook dat we over vijf jaar beschikten om het waar te maken. Als we niet opleverden, was het gedaan. Zo hebben we een systeem ontwikkeld waardoor we elke vijf jaar opnieuw het kaf van het koren kunnen scheiden en alleen wereldtop overhouden. We hebben professionele knowhow inzake overdracht van technologie uitgebouwd met alles wat erbij hoort: intellectuele eigendom, licenties, start-ups. En kijk waar we nu na twintig jaar staan!’

‘Maar gemakkelijk was het niet’, geeft Bury toe, ‘we hebben soms ook de kraan dichtgedraaid. Het departement van Marc Van Montagu ging in het eerste jaar meteen dertig miljoen frank, driekwart miljoen euro, in het rood. Dat kon niet. Onze neen’s werden niet zomaar aanvaard, maar met de nieuwe generatie wetenschappers ging dat gemakkelijker.’

Wat opvalt is dat Collen de VIB-middelen niet inzette voor hart- en vaatziekten, maar voor genetica. ‘Het sloot toch wel aan bij hart- en vaatziekten’, zegt Collen. ‘Het had te maken met de genetica van hart- en bloedvaten. Vroeger deden we biochemie en fysiologie, maar ik zag in dat genetische manipulatie en gentherapie de toekomst waren. De naam van het lab werd ook veranderd in Centrum voor Transgene Technologie en Gentherapie. Vroeger was dat Trombose en Vasculair Onderzoek.’

‘Désiré greep de grote kans die het VIB hem bood’, beaamt Bury. ‘Hij bracht als nieuw traject het angiogeneseproject van Carmeliet in. Dat zat trouwens al bij het vroegere VLAB. Désiré verliet de specialisatie waarmee hij als geen

andere vertrouwd was, om met de steun van het VIB en met de royalty's van Genentech een ontwikkeling op te zetten die hier anders gewoon niet zou hebben bestaan. Hij kon dat doen. Hij had er de middelen voor en het gezag. Hij is zeker goed gevaren met zijn trombolyticum, maar hij gaf ook veel terug aan de universiteit. Het eerste *specific pathogen free* animalium in het Leuvense Gasthuisberg heeft Désiré veel geld gekost, maar hij zorgde er telkens contractueel voor dat hij er ook gebruik van kon maken.'

Het VIB realiseerde eigenlijk interuniversitair de droom, de '*entrepreneurial university*', waarmee Collen in 1995, toen het VIB werd opgericht, probeerde rector van de KU Leuven te worden. Désiré Collen: 'In belangrijke mate mede door het VIB is er in Vlaanderen eindelijk een structurele brug ontstaan tussen academisch onderzoek in levenswetenschappen en de bedrijfswereld. De beloftevolle uitvindingen van de VIB-onderzoekers worden nu tijdig gespot en komen via een weloverwogen strategie ter beschikking te staan van de samenleving. Kijk naar DevGen, overgenomen door Syngenta; kijk naar CropDesign, overgenomen door BASF; kijk naar Ablynx overgenomen door Sanofi Pharmaceuticals enzovoort. Proficiat aan de politici die dit hebben mogelijk gemaakt en blijven mogelijk maken.'

De belangrijkste samenwerking tussen het VIB en Collen had te maken met PlGF en anti-PlGF, twee stoffen die de celgroei bevorderen of afremmen. Professor Carmeliet was daarmee bezig. Het VIB was intellectueel eigenaar samen met Collens vzw Désiré Collen Research Foundation (nu Life Sciences Research Partners), maar Thromb-X en later ThromboGenics werd licentiehouders. Toen Roche het ontwikkelingstraject in 2008 van ThromboGenics overnam en vijftig miljoen euro vooraf betaalde, moet dan ook bij het VIB de kassa hebben gerinkeld. 'Er is toen 4,5 miljoen euro binnengekomen', beaamt Jo Bury. 'Dat was een belangrijke mijlpaal. Maar Roche nam even later Genentech over, waar een gelijkaardig onderzoek liep, en in 2012 hebben ze alles gewoon teruggegeven. ThromboGenics besliste dan alles op zijn oftalmologische ontwikkelingen (oogheelkunde, red.) te zetten. Wij vonden dat natuurlijk jammer, want het was een zeer beloftevol traject. Om een lang verhaal kort te maken, we hebben dan samen met ThromboGenics een bedrijf opgezet, Oncurious, dat de relevantie onderzoekt van anti-PlGF voor een zeldzame hersenkanker bij kinderen. Er kan een weesgeneesmiddel uit voortkomen.'

## De top van Europa

In zijn memoires zegt Désiré Collen in 2009: 'Zonder het VIB zou ik mijn emeritaat aan de KU Leuven wellicht niet hebben bereikt.' Jo Bury: 'Dat geldt voor nog mensen. Dat geldt, denk ik, ook voor Christine Van Broeckhoven. Dat geldt ook voor Peter Carmeliet, voor alzheimerspecialist Bart De Strooper, voor bioloog Dirk Inzé en nog anderen. Ik denk dat we met het VIB de omgeving hebben gecreëerd waarin die mensen op wereldniveau konden meespelen en op dat niveau mensen konden aantrekken. Wij konden in hun vakgebied de kaart van de excellentie trekken, los van de beperkingen die er aan een universiteit altijd wel bestaan.

### *Wie niet tot de wereldtop behoort, gaat eruit*

En het is een concurrentiële omgeving. Elke vijf jaar worden alle VIB-onderzoeksgroepen, of de PI's ervan, de Principal Investigators, gereviewd, en wie niet tot de wereldtop behoort, krijgt geen VIB-subsidie meer. Het is echt investeren in raspaarden. Dat is wat die mensen willen, in competitie gaan met Harvard, met Stanford, met Max Planck.'

Om die kwaliteit te bewaken, wordt het management aangestuurd door een directie. Dat zijn de directeurs van de verschillende onderzoekscentra en vier leden van het management, het directiecomité. 'Dan is er de raad van bestuur met dertien leden, waarvan zes van de universiteiten, rectoren of vicerectoren dus, vier van de industrie, allen topniveau in de biotech, en drie bestuurders aangeduid door de overheid', legt Bury uit. 'Allen actoren in innovatie, met kennis van zaken. En verder hebben we een institutionele adviesraad, onze IAB, en dat zijn allemaal buitenlanders. Het gaat om echte topwetenschappers die vaak zelf onderzoeksinstituten leiden. Zij zijn hier één keer per jaar en zij adviseren ons over onze strategie, dus over de richting die we uitgaan. In elk van de onderzoekscentra hebben wij ook nog een wetenschappelijke adviesraad, die minstens een keer om de twee jaar samenkomt en weer bestaat uit toplui van Harvard, Stanford, Max Planck enzovoort. Zij bereiden samen met ons de vijfjaarlijkse reviews voor, die ook gebeuren door panels die we vanuit de ganse wereld laten invliegen. Zij breken dan de staf over wat er wereldniveau is en wat niet. We hebben het dan over acht panels met tussen vijf en tien specialisten, samen zo'n vijftig deelnemers. Dat is voor Vlaanderen altijd wel indrukwekkend, maar zo'n peerreview wordt bij alle gelijkaardige instellingen toegepast. Ere wie ere toekomt, Désiré Collen heeft dat ingevoerd en

doorgezet. Zijn uitgangspunt was: zeg het mij als het niet goed is, dan ga ik het zelf stopzetten. De raad van bestuur neemt dan op basis van die adviezen beslissingen.’ Collen zelf vindt desgevraagd dat de selectiviteit wat strenger mag. ‘Het was de bedoeling,’ zegt hij, ‘dat om de vijf jaar twintig procent zou worden vernieuwd, maar dat gebeurt niet.’ En dat leidt tot frustraties bij sommige beloftevolle onderzoekers, waar Collen wel begrip voor heeft. Er komt te weinig vers bloed aan bod.

*Zeg mij als het niet goed is, ik stop het*

Kan de techtransfer van het VIB zich meten met het Leuvense KU LRD? Jo Bury: ‘Wij zijn qua omvang nog het kleine broertje van het Leuvense KU LRD, maar we halen intussen jaarlijks tien tot vijftien miljoen euro uit samenwerkingen met de industrie, dat is tien à vijftien procent van ons totaal onderzoeksbudget. Inkomsten uit royalty’s zijn nog beperkt. Maar we hebben een twintigtal bedrijven opgericht, *early stage*, kapitaalintensief, met nu zevenhonderd zestig werknemers. Die start-ups hebben 930 miljoen euro privékapitaal opgehaald, dat is ongeveer evenveel als de honderd twintig start-ups van KU LRD. Daar zijn we wel trots op. Wij hebben maar twee echte mislukkingen, ook omdat we het roer durven omgooien. We hebben DevGen gehad, ook op de beurs, en intussen overgenomen door Syngenta. Dat begon met een farmafocus. Maar toen bleek dat er met de betrokken technologie meer muziek zat in de landbouwsector, zijn ze vooral daarin doorgedaan. Bij Ablynx hebben we met oorspronkelijk Brusselse technologie nu verschillende geneesmiddelen in ontwikkeling in klinische fasen I, II en zelfs III. We hebben in Antwerpen het bedrijf Multiplicon opgericht dat recent tegen 68 miljoen euro is overgenomen door het Amerikaanse Agilent. Dat bedrijf is gespecialiseerd in diagnostische testen voor genetische aandoeningen. U moet gehoord hebben van hun nieuwe niet-invasieve prenatale test voor het opsporen van het downsyndroom. En er komen nog bedrijven aan.’

Ook in vergelijking met gelijkaardige instellingen in het buitenland doet het VIB het goed. ‘In de *High Education Times* stonden we ex aequo op de eerste plaats als meest innovatieve instelling, samen met Cancer Research uit het Verenigd Koninkrijk en Scripps Research Institute uit San Diego’, vertelt een trotse Bury. ‘Hun parameter is de citatiefrequentie in octrooiaanvragen. En als we kijken naar techtransferperformantie in Europa en het creëren van start-ups uit het basisonderzoek, dan durf ik zeggen dat we tot de top van Europa beho-

ren! Ik denk dat we het beter doen dan de Londense onderzoeksuniversiteit Imperial College, en ook het European Molecular Biology Lab in Heidelberg hebben we achter ons gelaten. Dat EMBL was voor ons in 1995 de grote toetssteen. Toen we begonnen, kozen we twee benchmarks: dat EMBL en, omdat Heidelberg geen planten doet, het Britse John Innes Center in Cambridge, de Europese nummer één in plantentechnologie. Toeval of niet, de directeurs van die twee centra zaten in de evaluatieraad die ons in 2016 in opdracht van de Vlaamse overheid beoordeelde. Ze waren onder de indruk van onze resultaten en concludeerden dat we hen hebben bijgebeend. Dat was een mooi moment, maar er is nog veel werk aan de winkel. In onze belangrijkste focusdomeinen is er nog een grote nood: neurodegeneratie, ontstekingsziekten, kanker, duurzame landbouw. Ons basisonderzoek moet leiden tot nieuwe kennis die ons handvatten geeft om in te grijpen. Nu we op wereldniveau kunnen meespelen, zijn we des te meer gemotiveerd om de bakens te verzetten.'

Désiré Collen is voorzichtiger in zijn vergelijkingen. 'Ik woon vlak bij het Imperial College in Londen. Daarmee vergeleken blijft er nog werk te doen. Maar goed, er is behoorlijk gepresteerd en dat heeft onze generatie wetenschappers, ambtenaren en politici goed gedaan. We mogen daar met trots op terugkijken. Het geheel is overwegend heel positief.'





# DEEL 4

## DE ROETSJBAAN VAN THROMBOGENICS

DÉSIRÉ biotechpionier  
COLLEN

## HOOFDSTUK 1

# Van zelfvertrouwen naar overmoed

**Samenvatting:** Wanneer de fase III-studies met stafylokinase onbetaalbaar blijken, strandt het Iers ThromboGenics-avontuur van Désiré Collen. In 2006 verhuist hij het bedrijf naar Leuven en tankt hij kapitaal bij op de Belgische beurs. Maar dat nieuwe ThromboGenics heeft al snel minder met trombose te maken. Midden 2012 lijkt Jetrea®, een middel tegen problemen aan de achterkant van het oog, een beloftevol geneesmiddel te zullen worden. ThromboGenics zet alles in op deze vermeende oppergaai en draait zijn andere onderzoeksprojecten terug. Het gaat niet langer over trombose, het is al oogheelkunde. En winst! Dat leidt tot euforie op de beurs.

Voorbehoud: de CEO van ThromboGenics weigerde na lectuur van dit hoofdstuk, eind 2017, elke medewerking. We hebben als auteurs constructief om verbetering en aanvulling verzocht, maar dat jammer genoeg niet verkregen. Het hierna volgend verhaal bevat hierdoor mogelijk niet ieders waarheid.

## Een gevaarlijke reis

Columbus zou nooit zijn uitgevaren, mochten de huidige regelgevers van de financiële markten het in 1492 voor het zeggen hebben gehad. Alleen voor een meteoroorinslag wordt niet gewaarschuwd in het 143 bladzijden lijvige prospectus, waarmee ThromboGenics in 2006 naar de Brusselse beurs trekt. Het moest een voorspoedig huwelijk worden tussen enkele tientallen miljoenen euro van ondernemende Vlamingen en de kennis, de ervaring, het netwerk en royalty's van Désiré Collen. Met die royalty's van Genentech sloeg Collen al in 1991 aan het ondernemen. Hij deed dat eerst met Thromb-X in België, en vanaf 1998 vanuit Ierland met ThromboGenics Limited. In 2006 houdt hij het daar voor bekeken en komt hij terug naar België. Hij heeft meer geld nodig dan hij en zijn Amerikaanse kompaan Landon Clay kunnen ophoesten. Hij zet daarvoor de Ierse vennootschap om in een Belgische nv en tankt kapitaal via de Brusselse beurs.

In het prospectus waarmee Collen naar de markt trekt, brengt begeleider KBC Securities over acht bladzijden *small print* alle denkbare risico's in kaart. En de bestuurders bevestigen collegiaal dat ze de beleggers uitnodigen voor een zeer gewaagde reis. De vele *caveats* uit het prospectus worden nadien ook elk jaar in het jaarverslag herhaald. Die voorzichtigheid heeft ook te maken met de uitdrukkelijke intentie om kleine beleggers actief bij de beursintroductie te

betrekken. Tenminste twintig procent van de aangeboden aandelen moet naar 'retail' gaan, en 'dat kan worden verhoogd; ja, zelfs substantieel'. Er zit dus volkskapitalisme achter de beursnotering, een later ondergesneeuwd, maar daarom niet minder nobel ideaal. Moet niet iedere burger die tegen een stootje kan, ondernemen, desgevallend indirect via de beurs?

Désiré Collen: 'In Ierland hadden we een goede fiscale regeling. Alles verliep daar prima, behalve dat ik daar met Ryanair naartoe moest vliegen. Ik heb dat een veertigtal keer gedaan, 's ochtends vroeg vertrekken en 's avonds terugkeren. Telkens twee uur vliegen, vanuit Charleroi. Dat waren dagen van 6 tot 23 uur. Ik was voorzitter én CEO, vergeet dat niet. Goed, er waren maar vijf medewerkers om de klinische testen te organiseren, dat was wel beheersbaar. Maar toen we geld nodig hadden, hebben we beslist om dat in België op te halen. Nostalgie kan ik dat niet noemen, maar wat zeker meespeelde, was dat de Vlaamse overheid inmiddels het belang van innovatie had ontdekt en dat het klimaat hier vriendelijker was geworden. Fientje Moerman en Patricia Ceysens waren rond die tijd de Vlaamse ministers voor Economie en Innovatie en zij zagen ons graag komen. En als we dan toch de stap naar de beurs zouden zetten, was een Vlaams Genentech stiekem wel mijn droom.'

'Ik was er toen zelf nog niet bij, maar ik neem aan dat Collen ook wel oog had voor een aantal fiscale voordelen die België voor innovatieve bedrijven ging bieden', zegt Collens financiële rechterhand Chris Buyse. 'Ik denk niet dat die beschikkingen in 2006 al bestonden en ze kunnen dus ook niet echt beslissend zijn geweest voor de oprichting van ThromboGenics in België. Maar ze werden wel al voorbereid. De belangrijkste voordelen zijn de octrooiaftek en de vrijstelling van bedrijfsvoorheffing voor onderzoekers. Ik bespaar u de complexiteit ervan. Voor octrooien bestaan vandaag twee wetgevingen naast elkaar, maar het komt hierop neer dat je maar 6,8 procent in plaats van 34 procent vennootschapsbelasting moet betalen op octrooi-inkomsten. Slechts twintig procent van je belastbaar inkomen, dus na aftrek van kosten, wordt belast. De octrooiaftek bestaat ook in andere landen, maar het Belgische regime blijft aantrekkelijk. Nu, de fiscale ruling die ThromboGenics hierover had, als allereerste aanvrager trouwens, heeft ons bijna niets opgebracht, omdat je natuurlijk belastbaar inkomen moet hebben', spreekt Buyse uit eigen ervaring.

En er waren volgens Buyse nog voordelen: 'Daarnaast levert de federale staat een grote financiële inspanning met de tachtigprocentvrijstelling van bedrijfs-

voorheffing voor R&D-kaderleden, dus onderzoekers. Dat is ook geïnspireerd door het streven van de overheid om drie procent van ons nationaal product aan R&D te besteden. Dat percentage steeg van toen ruim minder dan 2 procent naar intussen al 2,49 procent. En er zijn nog maatregelen die het rond en na 2006 aantrekkelijk maakten voor jonge ondernemingen zoals ThromboGenics, om naar België te komen. Zo is de fiscale vrijstelling van een deel van het inkomen van buitenlandse kaderleden en onderzoekers nog belangrijk. Het gaat toch om een kleine 30.000 euro per jaar, naast enkele andere voordelen. Ook de versnelde afschrijving van investeringen kan interessant zijn. Enzovoort.’

## Je zoekt India ...

Als je de 26 verschillende risicofactoren uit het lijvige prospectus toepast op de zeven ontwikkelingstrajecten waarmee ThromboGenics van start ging, dan kom je aan liefst 182 bedreigingen. En dan nog op voorwaarde dat de omgeving en de toekomst niet voor negatieve verrassingen zorgen, die de redacteurs van het prospectus in al hun ijver over het hoofd zagen. Zoals ze node de wonderen van het toeval onbesproken laten, de serendipiteit of het vinden van dingen waar je niet eens naar zoekt. Columbus was met zijn Santa Maria op zoek naar India, maar kwam uit in Amerika. In biotechnologie is serendipiteit haast de regel.

*In biotechnologie is serendipiteit haast de regel*

‘Biotechondernemingen moeten zichzelf durven heruitvinden’, zegt Collen. ‘Wie dat niet kan, redt het vaak niet. Je moet nieuwe wegen durven inslaan. Kijk in België naar DevGen, dat van een spastische worm naar rijstzaden overstapte; kijk naar Celyad, dat van hart naar kanker ging; kijk naar Tigenix, dat als eerste een revolutionaire maar niet-lucratieve kniekraakbeenbehandeling op de markt zette, om later beloftevol te worden in anale fistels. Eigenlijk had ThromboGenics dat ook moeten doen. Nu is het wellicht te laat. CEO Patrik De Haes en de raad van bestuur zaten echter vast in hun “*advancing science, enhancing vision*” strategie. ThromboGenics moest en zou een oftalmologisch bedrijf worden en Collen met zijn cardiovasculaire folklore moest eruit. Maar

kijk waar ze zijn uitgekomen! Ze hebben een product dat werkt – daar bestaat geen twijfel over – maar het verkoopt niet!

En de wereld staat niet stil, meer nog, hij verandert almaar sneller. ‘Een onderzoeker moet zich voortdurend heroriënteren’, vindt Collen. ‘Daarom is mijn opvolger Peter Carmeliet zo’n succesrijk onderzoeker. Hij is al drie keer van richting veranderd. Eerst was dat bij mij met knock-outmuizen voor het stollingssysteem. Dan legde hij zich toe op angiogenese, met endotheliale groeifactoren.’ Angiogenese (bloedvatvorming) ontstaat door de afscheiding van zogenaamde angiogene factoren. Dit zijn groeifactoren die worden aangemaakt door omliggende cellen. Een belangrijke proangiogene factor is VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). De groeifactoren stimuleren endotheelcellen, de cellen aan de binnenkant van de bloedvaten. Enkele oftalmologische geneesmiddelen zijn gebaseerd op anti-VEGF-factoren. ‘En nu is hij bezig met metabolomen,’ vertelt Collen, ‘het geheel van chemische bestanddelen die betrokken zijn bij het metabolisme van een orgaan. Het metabolisme beschrijft alle chemische reacties die bijdragen tot het handhaven van de levende staat van de cellen en het organisme. Zijn laatste hypothese is dat je de bloedtoevoer naar een kankercel niet moet afsluiten, maar dat je eerder moet zorgen voor een goede bloedtoevoer. Dan hebben de kankercellen minder neiging om uit te zaaien en kun je ze met chemotherapie beter uitschakelen. Als zijn theorie klopt, dan hebben we te maken met een revolutionair nieuw inzicht, en dan mag hij misschien naar Stockholm voor een Nobelprijs!’, hoopt Collen. Weliswaar pas over een jaar of acht, denkt hij. ‘Peter Carmeliet gebruikt een oneliner die mij wel ligt: *“Follow the phenotype.”* Als je verbanden ziet, genetische combinaties in een omgeving, moet je erachteraan. Hij is begonnen als biotechno-onderzoeker; maar werkt nu met neurologen, bio-informatici en cardiologen. In die man heb ik mij zeker niet vergist.’

En vanzelfsprekend beantwoordt aan elk risico een opportuniteit. Het kan ook 182 keer goed gaan, hoewel dat niet van deze wereld is. Maar zelfs als het maar één keer goed gaat, kan dat ruim opwegen tegen 181 tegenslagen. Dat optimisme moet je echter met een vergrootglas in het prospectus zoeken. Of je moest het in 2006 persoonlijk vernemen van een gedreven Désiré Collen zelf, de Columbus van deze Santa Maria. Het in Europa diep ingebakken ‘voorzorgsbeginsel’ wil de risico’s van ontdekkingsreizigers nooit meer lopen. En mocht iemand de absolute veiligheid uit het oog verliezen, dan staan er advo-

caten klaar om ze daar met rechtszaken aan te herinneren. En media of politici om schuldigen op te voeren.

Een geneesmiddel is ook maar geneesmiddel als het voorbij de toezichthouders geraakt. In de VS is dat de FDA, Food and Drug Administration, en in de Europese Unie de EMA, European Medicines Agency. Die goedkeuringen kunnen lang op zich laten wachten en de procedures zijn zeer duur. En zelfs als een geneesmiddel erkend is, wordt het nog niet altijd terugbetaald door de ziekteverzekeringen in de verschillende landen, met evenveel overheden. Die willen als grootafnemers meestal ook hun zeg over de prijs die de ontwikkelaar voor het geneesmiddel aanrekent. Kortom, zelfs als je een wondermiddel hebt, sta je nog voor een administratieve calvarie.

**TABEL: de kaarten van ThromboGenics**

	NAAM	ZIEKTEBEELD	FASE	EIGENAAR
1	Microplasmine	Verkleving achterkant oog (vitrectomie, diabetische retinopathie). Ook trombose (in slagader) (perifeer of in de hersenen).	Fase II	TX/LRD
2	Stafylokinase	Acuut hartinfarct	Fase II voltooid	LRD en Collen
3	Anti-Factor VIII (TB-402)	Diepe veneuze trombose	Fase I in 2006	DCRF (LSRP)
4	Anti-PLGF (TB-403)	Kankers en metastase Ouderdomsgebonden maculaire degeneratie	Preklinisch	VIB en LSRP
5	PIGF	Kransslagaderziekte (CAD). Hartfalen.	Preklinisch	VIB en LSRP
6	Anti-GPIb (6B4)	Acuut Coronair Syndroom (ACS) e.a.	Preklinisch	KU LRD
7	Anti-VPAC	Thrombocytopenia	Preklinisch	DCRF (LSRP)

*ThromboGenics verscheen in juni 2006 met bovenstaande componenten aan de start. De geneeskundige werking van een stof wordt vastgesteld doorheen verschillende fases. In de 'early' preklinische fase vermoedt men dat een stof de moeite waard kan zijn. Dan volgt de preklinische fase, waarin de chemische samenstelling, de stabiliteit, de activiteit en de toxiciteit worden onderzocht, vooral bij proefdieren. Ook dat gebeurt al onder toezicht en met rapportering. In België worden daarvoor jaarlijks zo'n zeventienduizend proefdieren ingezet, meestal knaagdieren. In de klinische fase kan een middel al in fase I ook beperkt bij mensen worden getest, zij het na goedkeuring van een ethisch toezichtscomit e en van de regelgever. Met die toestemmingen kan in fase II bij een beperkt aantal patiënten worden*

gezocht naar de optimale dosering en naar de veiligheid, waaronder uiteraard de mogelijke nevenwerkingen. Fase III betreft dan onderzoeken bij grote groepen patiënten, waarbij het nieuwe middel wordt afgezet tegen een placebo of tegen een bestaand middel. Omwille van de wetenschappelijke betrouwbaarheid wordt de selectie van de patiënten aan het toeval overgelaten, zij het zonder levens in gevaar te brengen. Met de resultaten van die testen kan dan een toelating worden gevraagd om het middel op de markt te brengen. Eens goedgekeurd, volgen geregelde controles op productie en distributie.

De hierboven aangegeven eigendomsstructuren zijn complexer dan de letterwoorden aangeven. De vzw Désiré Collen Research Foundation (DCRF) werd intussen omgedoopt tot vzw LSRP, Life Sciences Research Partners. Désiré Collen stopte daarin een groot deel van de Genentechroyalty's.

## Kijk uit voor Eroom's Law

Zo was de boot van Columbus Collen dus opgetuigd. Wie er centen in wilde stoppen, werd in het prospectus gewaarschuwd voor de inderdaad realistische vaststelling dat velen geroepen zijn, maar weinigen uitverkoren. 'Het sectorgemiddelde', zegt Antje Witte van het Belgisch farmabedrijf UCB, 'is dat van vijftien tot twintig procent van de vijfduizend samenstellingen of moleculen die preklinisch starten, slechts één de eindmeet haalt. In fase I heb je tien procent kans op slagen, in fase II is dat dertig tot vijftig procent, in fase III wordt dat zeventig procent. Na de officiële aanvraag valt er nog eens tien tot vijftien procent uit.'<sup>1</sup> Research is een genadeloze afvallingswedstrijd, vooral wanneer het om middelen gaat tegen trombose en hartfalen, waarvoor nauwelijks moleculen de apotheek halen.

### Research is een genadeloze afvallingswedstrijd

Men spreekt hier van *Eroom's Law*, het omgekeerde van *Moore's law*.<sup>2,3</sup> Die laatste wet, genoemd naar de Amerikaanse computeringenieur Gordon Moore (Intel Corporation), stelt dat het aantal transistors in een geïntegreerde schakeling door de technologische vooruitgang elke twee jaar verdubbelt. De reken capaciteit vormt dus een exponentiële curve. In het geneesmiddelenonderzoek speelt zich het tegenovergestelde af. Het laaghangend fruit is daar geplukt. De jongste tien jaar werden er gemiddeld 25 procent minder geneesmiddelen goedgekeurd dan in de jaren negentig. En dit ondanks het feit dat de R&D-uitgaven verdubbelden en er 62 procent meer stoffen of compounds werden onderzocht.

Onderzoekers kampen volgens *Eroom's Law* met vier problemen. Met het *'better than The Beatles'*-probleem wordt aangegeven dat het zeer moeilijk is om betere geneesmiddelen te ontwerpen dan wat er al bestaat. Er is ook het *'cautious regulator'*-probleem, de voorzichtigheid en terughoudendheid van de controlerende overheidsdiensten. De *'throw more money at it'*-tendens wijst op de neiging om onderzoek dat ontgoochelt, toch hardnekkig voort te zetten. Om allerlei redenen trekt niemand de stekker eruit. En met het *'basic research-brute force'*-optreden neemt men tijdens het onderzoek de kortste weg, daarbij de latere mislukking inbouwend.

Volgens de Londense Office of Health Economics moet je uitgaan van een gemiddelde ontwikkelingskost van 1,2 miljard dollar per geneesmiddel. Dat is in constante prijzen zes keer meer dan in de jaren zeventig, en dat is bovendien een gemiddelde. Tegenover die kosten staat wel een enorm winstpotentieel. Neem de mogelijke winst van een effectieve remedie tegen een ziekte zoals Alzheimer. Volgens het economisch maandblad *Forbes* bedragen de totale Alzheimerkosten alleen in de VS nu al 259 miljard dollar per jaar.<sup>4</sup> Een geneesmiddel dat deze kosten vermindert, is al snel tientallen miljarden waard.

De torenhoge R&D-kosten verklaren mee de soms erg hoge eenheidsprijzen van een nieuw geneesmiddel. Wanneer tegenover een geneesmiddel geen besparingen in zorg staan, stoot de farmasector met die hoge R&D-kosten op de grenzen van de betaalbaarheid en de terugbetaalbaarheid. Vraag is daarbij steeds vaker wat een verlenging van een mensenleven dan wel waard is: wat mag een jaartje extra kosten, ongeacht de instantie die betaalt? En zeker als betaling wordt verwacht van de overheid en de sociale zekerheid. De Britse overheidsdienst NICE, National Institute for Health and Care Excellence, hanteert een drempel van 20.000 tot 30.000 pond per qaly.<sup>5</sup> Een qaly staat voor een bijkomend kwalitatief levensjaar, een *quality-adjusted life year*. Maar hoe definieer je kwaliteit? En vanaf welke leeftijd beginnen die qaly's te tellen? De grens van de betaalbaarheid door patiënten en/of verzekeraars kan als vijfde probleem worden opgenomen in de wet van Eroom.

'Ik kende die *Eroom's Law* niet,' bekennt Collen, 'maar je kunt voor de vier of vijf handicaps natuurlijk veel voorbeelden aanhalen. Neem nu het hoeken afrijden, dus te snel willen gaan. Onze Anti-Factor VIII, dus TB-402, hebben we volgens mij zo verknoeid. Dat zag er goed uit na knieoperaties, in vergelijking met heparine, met toediening na 24 uur. Maar ze hebben dat dan in heup-

operaties getest, met toediening in de eerste uren na de operatie. Met bloedingen tot gevolg. In dat onderzoek kwamen eigenlijk drie wetten van Eroom samen. Men ging met *brute force*, onmiddellijke toediening, naar *better than the Beatles*, dus tegen het beste bestaande geneesmiddel Xarelto, en weigerde vervolgens *to throw more money at it*. Het medisch probleem lijkt intussen met de nieuwe middelen (onder meer Xarelto) te zijn opgelost, maar voor patiënten met een metalen kunstklep werkte het medicament van Bayer niet. Neem kinderen met reumatoïde artritis, waarvan de hartklep stukgaat. Je kunt daar geen biologische klep inzetten, want die moet vijftig of zestig jaar meegaan en een biologische klep is goed voor dertig jaar. Kortom, als dat medicament er

### Onderzoek moet je stap voor stap doen

gekomen was, was dat misschien een groot succes geworden. Klinisch onderzoek moet je stap voor stap doen. Als je te veel risico's op elkaar stapelt, verlies je inzicht en raken

je conclusies kant noch wal. Dat was met t-PA op een zeker moment ook een probleem', geeft Collen toe. 'Ik dacht dat t-PA ook moest werken bij hersentrombose. De mensen van Genentech hebben mij dan tot voorzichtigheid aangemaand. Een klontje op de ene plaats is niet gelijk aan een klontje elders in het lichaam. Ze gebruiken het nu nog bij hersentrombose, maar ze hebben wel twee tot vijf procent hersenbloedingen. Als we zo kort door de bocht waren gegaan toen t-PA bij hartinfarcten werd uitgetest, dan was er nooit een t-PA geweest.'

*Eroom's Law* is dus best een interessante benadering, maar moet toch genuanceerd worden. De medische wetenschap gaat wel degelijk vooruit, misschien niet exponentieel zoals ICT, maar in de EMA-zone toch met een respectabel ritme van 57 nieuwe geneesmiddelen of combinaties in 2012, 79 in 2013, 81 in 2014, 93 in 2015, 81 in 2016 en 92 in 2017, generische middelen inbegrepen. Bij de Amerikaanse FDA liggen de cijfers met 45 in 2015, 22 in 2016 en 46 in 2017 veel lager, maar dat heeft te maken met de ruimere bevoegdheid van het Europese EMA.<sup>6789</sup>

'Onze stijgende levensverwachting heeft veel met hygiëne te maken,' zegt Collen, 'maar de medische vooruitgang heeft daar toch ook een groot aandeel in. De mortaliteit bij een hartinfarct was dertig procent toen ik assistent was. Nu is die minder dan tien procent. Wie de wetenschappelijke vooruitgang negeert of focust op de missers of de eventuele uitwassen, is intellectueel oneerlijk, maar je komt daar wel mee in de media! De almaar strengere toezichthouders

en de risicoschuwheid van veel partijen maken het wetenschappelijk onderzoek veel moeilijker dan vroeger. Iedereen wil een paraplu voor als het mocht misgaan. Het wordt dan ook altijd maar duurder. Kijk, als ik nu nog zou doen wat ik indertijd met t-PA en met stafylokinase deed, dan zou ik grote problemen hebben. En we hadden toen al een ethische commissie die toekeek, en de patiënten werden toen al goed geïnformeerd. Wie nu met de beste bedoelingen in hopeloze gevallen, zeker bij kinderen, durft experimenteren en de lettertjes dus niet volgt, die hangt. Dat mag niet meer. Ik kan daar voorbeelden van geven.

*Iedereen wil een paraplu voor mocht het misgaan*

Ogeda, waarin we met Fund<sup>+</sup> participeren, heeft een middel tegen warmteopwellingen, vapeurs. De echtgenote van iemand uit het onderzoeksteam had daar enorm last van, ze kon bijna niet meer uit haar bed. Welnu, we mogen die dame niet helpen, zolang het geneesmiddel niet is goedgekeurd. “*Compassionate treatment*” voor niet-levensbedreigende aandoeningen is niet meer mogelijk.’

## Afscheid van een paradepaardje

Van de zeven trajecten van ThromboGenics zijn er twee bijzonder belangrijk, zo wordt bij de risicofactoren in het prospectus meteen onderstreept. Met microplasmine hoopt ThromboGenics een verkleefingsprobleem in het oog te kunnen genezen. Daarover was er al overleg met de FDA in het kader van een pre-IND, dus een *investigational new drug application*. De ontvankelijkheid die daaruit bleek, zette Collen ertoe aan door te gaan van fase IIb naar fase III, met testen op patiënten. Daarvoor was wel opnieuw een IND van de FDA nodig, maar microplasmine kon daar dus op goodwill rekenen.

Stafylokinase, het trombolysemiddel voor arme mensen, zit ook nog in de portefeuille van het nieuwe ThromboGenics. Maar het prospectus leert meteen dat het bedrijf zelf niet aan fase III wil beginnen. Te duur, zo is intussen gebleken. Genentech had geen zin om zijn eigen Activase te laten ondermijnen en was niet bereid om enkele duizenden dosissen rt-PA goedkoop ter beschikking te stellen. Zo kon geen grootschalige vergelijking met rt-PA worden opgezet. Een studie bij 15.000 patiënten zou volgens Collen honderd miljoen dollar hebben gekost! Voor *stafylo* werd dus een partner gezocht. Van het lers parade-

paardje waar het allemaal mee was begonnen, zou afscheid worden genomen. De investeringsvraag was wat dat uitwinnen nog kon opbrengen.

Collen had van Angelsaksische investeerders geleerd dat zijn nieuwe Belgische bedrijf geen onetrickpony mocht zijn en dat het verschillende pijlen op zijn boog moest hebben. Stafylokinase en microplasmine volstonden dus niet. ThromboGenics startte daarom met zeven componenten en het was uitdrukkelijk de bedoeling het daar niet bij te laten. In het prospectus wordt beloofd dat men er alles aan zou doen om nieuwe stoffen aan te trekken bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, het VIB dus, en bij de KU Leuven. Maar deze formele belofte negeerden de bestuurders van ThromboGenics, toen ze in 2012 dachten met Jetrea® een wereldsucces in huis te hebben.

Stel dat ThromboGenics met een van de verst gevorderde stoffen toch alle klippen kan omzeilen, dan kunnen allerlei partners nog roet in het eten gooien. Bij de derde partijen die voor ThromboGenics deelopdrachten uitvoeren, kan veel mislopen en dat kan afstralen op de opdrachtgever. Ook daar waarschuwt het prospectus voor. De stafylokinase en de microplasmine waarmee werd gewerkt, werden bij derden betrokken. Dat zijn CMO's, Contract Manufacturing Organizations. Voor microplasmine en voor PIGF werd gewerkt met het Luikse Eurogentec, maar Thrombo wilde daar weg. Het Amerikaanse Avecia Biotechnology, intussen een onderdeel van het Japanse Nitto, stond klaar om te leveren. Voor Anti-Factor VIII (TB 402) en anti-PIGF (TB 403) stelde het probleem zich niet, want BioInvent International was een trouwe partner.

Niet alleen stroomopwaarts maar ook stroomafwaarts had ThromboGenics partners nodig. Zoals Collens t-PA wellicht nooit een geneesmiddel zou zijn geworden zonder het kloneringswerk van Diane Pennica en zonder Genentech, zo was ook te verwachten dat ThromboGenics een of meer ontwikkelingen zou moeten delen met veel grotere partijen. Onder allerlei voorwaarden. Misschien wou zo'n partner wel een potentiële concurrent uitschakelen en daarom het betrokken Thrombo-kindje al in de wieg smoren. In het prospectus wordt dat gevaar minder plastisch beschreven, maar partners hebben niet altijd goede bedoelingen. De geneesmiddelenindustrie is niet voor doetjes.

## Als de artsen het vertikken

Bijna profetisch is de vaststelling in het prospectus dat een goed geneesmiddel soms niet wordt aanvaard door de betrokken patiënten of artsen. Een gebrek aan ‘*market acceptance*’ kon voor een later geneesmiddel van ThromboGenics fataal worden. In het prospectus worden allerlei redenen aangehaald waarom artsen zich tegen een beter geneesmiddel kunnen kanten. Voorschrijvende artsen kunnen twijfelen aan de veiligheid, de doelmatigheid, de administratieve afwikkeling, kortom: de geschiktheid van een nieuw middel. In het prospectus wordt niet aangegeven dat medische vooruitgang soms een achteruitgang van het inkomen van de artsen meebrengt. Dat kan het geval zijn als een dure chirurgische ingreep door een pil of spuitje overbodig wordt gemaakt. Dan is een voorwendsel gauw gevonden. Dat wordt later nog bijzonder relevant.

Mocht het bestuur van ThromboGenics zich ooit onvoldoende bewust zijn van de weerstand die verandering ook bij artsen oproept, dan kon dat bestuur zelf een risico worden. Inschattingsfouten van een falend bestuur worden in het prospectus wel degelijk ook als een risico aangemerkt. ‘Het bestuur zal de ingezamelde gelden vrijelijk kunnen besteden’, zo heet het, en ‘*if the proceeds are not wisely allocated*’, als er geknoeid wordt, ja, dan is dat jammer voor de beleggers. Een *If the proceeds are not wisely allocated...* doorgewinterd management is wellicht de belangrijkste troef van om het even welk bedrijf, en a fortiori voor een start-up. Het komt er in een vrije markt nog altijd op aan met het juiste product, op de juiste plaats, op het juiste moment, tegen de juiste prijs uit te pakken. Daar wijzen de auteurs van het prospectus in de ‘kleine lettertjes’ wel degelijk op. Meteen kan niemand later beweren dat hij niet was gewaarschuwd voor een ontgoochelende bedrijfsvoering.

Het risico dat de vis misschien niet bijt, dat artsen of patiënten het nieuwe middel links laten liggen, hangt samen met de nietsontziende marktomgeving waarin elk farmabedrijf opereert. De kwalen waar ThromboGenics remedies voor zoekt, zitten natuurlijk ook in het vizier van tientallen andere biotechbedrijven, zo waarschuwt het prospectus. De zoektocht naar medicamenten is ‘*highly competitive*’. Er wordt onder bedrijven gevochten! Daar is niets mis mee. Daar danken we allemaal ten dele de twintig jaar langere levensduur aan die een gemiddelde boreling er vandaag bij krijgt, in vergelijking met zijn grootou-

ders. Maar de weg naar schaars succes en een langer gezond leven is bezaaid met wrakken van bedrijven en met investeerders die hun centen kwijt zijn.

En dan zijn er de dieven. Bedrijfsgeheimen kunnen niet altijd worden beschermd. Soms belichamen medewerkers persoonlijk cruciale knowhow en de verleiding kan groot zijn om daarmee naar een concurrent te stappen. Het patentrecht biedt ook niet altijd bescherming. Het is vaak moeilijk om precies aan te geven waar het ene patent eindigt en een ander patent begint. Ook ThromboGenics was niet zeker dat het immuun was voor beschuldigingen allerhande. Daar spelen dure advocaten graag op in, al was het maar om een ontwikkeling te vertragen. Of om een zwakkere concurrent op kosten te jagen en zijn reputatie te ondermijnen. Ook dankzij de ervaring die LRD intussen had opgebouwd, was de intellectuele eigendom van de activa van ThromboGenics wel vakkundig beschreven en beschermd. Maar waterdicht krijg je dat niet. Kennis is afhankelijk van andere kennis. Zoals Newton zei, een reus die wat verder kijkt, staat altijd op de schouders van eerdere reuzen.

## Mensen zijn pas een risico!

Een geneesmiddel moet in fase III ook worden getest op mensen. Geschikte patiënten zijn vaak schaars en ook onberekenbaar. Ze moeten instemmen en ze worden goed beschermd door ethische toezichthouders. Bij misstappen of betwistingen staan er advocaten klaar, rechtbanken en de media. Liefst een op de tien Amerikaanse biotechbedrijven krijgt te maken met eisen tot schadevergoeding, met *litigation*.<sup>10</sup> Dit is een zeer belangrijk aandachtspunt, want de reputatieschade ontstaat bij het uitbreken van een 'schandaal', niet zozeer na een veroordeling.

En wat als het niet bij de testen op mensen misloopt, maar later bij het gebruik door patiënten van het erkende geneesmiddel? *Product liability claims*, schade-eisen, zijn de nachtmerrie van alle kleine biotechbedrijven en een van de verklaringen voor de grote omvang van veel farmabedrijven. Goliaths zijn toch robuuster dan Davids! De financiële schade kan enorm zijn en ook de reputatieschade kan een bedrijf ten gronde richten. In de VS zijn de voorbeelden legio. Vaak gaan de bedrijven zelf ook niet vrijuit. Als je tientallen miljoenen hebt geïnvesteerd, is de verleiding groot om de resultaten wat op te smukken.

Je kunt je tegen claims proberen te verzekeren, maar de premies overtreffen de draagkracht van een klein bedrijf. En tegen reputatieschade is geen verzekering mogelijk. Dan is het einde verhaal.

‘ThromboGenics is, in tegenstelling tot Genentech met t-PA, gespaard gebleven van betwistingen’, bedenkt Collen tevreden. ‘Er is wel wat onderhandeld met het Amerikaans ziekenhuis NewView Eye Center, maar echt zware betwistingen zijn er niet geweest. Wat we in licentie hadden genomen, kwam van de universiteit en van het VIB, en dat waren standaardovereenkomsten. De Spanjaarden van Grifols hebben ons patent op microplasmine wel betwist, maar ze hadden geen poot om op te staan. Waar zij mee afkwamen, was wetenschap uit de jaren vijftig! Dat heeft niet belet dat het ons relatief veel geld heeft gekost. Om de intellectuele-eigendomsrechten op Jetrea® tegenover Novartis echt te kunnen garanderen, hebben we ze negen miljoen euro betaald. En bij succes had dat veel meer kunnen worden. Zonder rechtszaak hebben we om dezelfde reden ook tien miljoen dollar betaald aan de Amerikanen Tracey en Williams, de eersten die plasmine afzonderden.’

En dan is er nog de mogelijkheid dat het misloopt met de mensen van ThromboGenics zelf, de veertig bedienden en kaderleden waarmee het bedrijf in België en de VS van start ging. Wat als er onenigheid ontstaat aan de top? Het opstappen of verdwijnen van sleutelfiguren of teams met specialistische kennis kan voor een klein bedrijf fataal zijn. In het verleden, zo leert het prospectus, waren er op dat vlak nooit problemen, maar ThromboGenics begon natuurlijk pas. Verder in het prospectus wordt aangegeven dat het personeel warrants op aandelen zal krijgen, die pas na een bepaalde tijd tegen een vastgestelde prijs in aandelen kunnen worden omgezet. Zo hebben ze er alle belang bij werknemer of consultant te blijven en, vooral, ervoor te zorgen dat de koers van de aandelen uitstijgt boven de prijs waartegen ze hun warrants kunnen lichten. Het verschil tussen de beurskoers en de intekenprijs van die warrants is een nagenoeg belastingvrije bonus. De mogelijkheid om de loyaliteit van personeelsleden met warrants financieel te verankeren, is een belangrijk motief voor een beursnotering.

# Het oog en het hart

Stel dat ThromboGenics een of meer geneesmiddelen ontdekt, op welke markten komen die dan terecht? Wat zit er, op welke termijn, mogelijk aan te komen en op welke concurrentie zal die innovatie dan stoten? De auteurs van het prospectus doen over tien bladzijden in kleine lettertjes hun best om op deze vragen te antwoorden. Opvallend is dat veruit de meeste aandacht gaat naar hart- en vaatziekten, naar de trombose in drie gedaanten (slagader, ader, hart), naar de hartaanval in zijn verschijningsvormen (trombose, embolie of een obstructie door een wandverkalking), en naar nog zes verschillende andere ziektebeelden waarvan specialisten onder elkaar alleen de letterwoorden gebruiken. Vijftig miljoen mensen in de ontwikkelde landen krijgen met een vorm van trombose te maken en in de VS alleen sterven er twee miljoen per jaar. De sterftcijfers voor hartaanvallen zijn vergelijkbaar, met dien verstande dat heel wat slachtoffers die een hartaanval overleven, nadien gehandicapt zijn. Met deze nadruk op hart- en vaatziekten doet ThromboGenics in het prospectus zijn bedrijfsnaam alle eer aan. Stafylokinase kon misschien in de etalage staan, maar een andere stof van ThromboGenics, microplasmine, had op dit gebied ook mogelijk potentieel.<sup>11</sup>

Bij de beschikbare medicatie voor trombose wordt, zij het in één enkel zinnetje, gewezen op de verdringing van medicatie door chirurgie. Trombolytica zoals t-PA, ‘clotbusters’ in populair Amerikaans, moeten meer en meer de plaats ruimen voor *dottering* en *stenting*. De chirurg herstelt dan de bloedstroom middels een katheter in de bloedbaan. Eerst wordt met een ballonnetje, een *dotter*, de problematische verstopping geopend. Vervolgens wordt de slagader versterkt met een stent, een nieuwe, metalen ondersteuning van de slagaderwand, die voortaan de doorstroming verzekert. De katheter en het ballonnetje verdwijnen en de stent blijft. Deze behandeling gaat terug tot de jaren vijftig, toen de Amerikaanse radioloog Charles Theodore Dotter de probleemslagaders wist te lokaliseren en meteen te bereiken, maar werd vanaf 2002 steeds belangrijker. Vaak worden stents gecombineerd met bloedverdunners, vooral gewoon aspirine. Het prospectus van ThromboGenics geeft toe dat deze ontwikkeling ‘leidde tot een verzadiging van de markt van de trombolytica’. Dat was misschien een understatement.

Het dotteren en stenten is opgekomen na t-PA. ‘Ons middel werkte maar in 75 procent van de gevallen’, zegt Collen. ‘Er is dan een tijdlang competitie geweest tussen stenting en t-PA, maar de slaagkansen van een mechanische interventie waren beter. Op voorwaarde wel dat je over de infrastructuur beschikte om dit soort van interventies te doen, en die was er alleen in dichtbevolkte regio’s met voldoende patiënten. In het Leuvense Gasthuisberg hebben ze nu acht of negen katherisatiezalen. Dan is “dottering” beter, dat is duidelijk.’ T-PA is intussen praktisch uitgedoofd als tromboliticum bij hartinfarct, het wordt alleen nog voor hersentrombose gebruikt. ‘Er is een tijd van komen en een tijd van gaan’, zegt Collen filosofisch. ‘Maar t-PA heeft veel bijgedragen tot de kennis van het trombolyseproces en het heeft mee van Genentech een groot bedrijf gemaakt. Het heeft de financiële basis gelegd voor hun groei. Nu hebben ze meer dan vijf medicamenten met elk een omzet die een veelvoud is van de omzet van t-PA. Maar het is met t-PA begonnen. Zij hebben die inkomstestroom nadien spectaculair verbreed en dat had ThromboGenics misschien ook gekund’, besluit hij.

In het prospectus valt één keer het begrip ‘blockbuster’, oppergaai. Het gaat om een begrip uit de filmwereld, maar het staat hier voor een geneesmiddel met een omzetspotentieel van meer dan een miljard dollar. Zo’n mogelijke hoofdvogel is anti-PIGF (TB-403), een stof die door ThromboGenics in licentie werd genomen bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie en de Désiré Collen Research Foundation, nu de vzw LSRP. Omdat anti-PIGF de groei van cellen, de angiogenese, afremt of stopt, zou het een doorbraak kunnen betekenen in de strijd tegen kanker en ook weer tegen sommige kwalen achter aan het oog. Een heilige graal dus, maar misschien ook een luchtkasteel. Geen wonder dat ThromboGenics hier in een race terechtkomt met een twintigtal concurrenten, die trouwens al een vijftal geneesmiddelen op de markt hebben.

Dat geldt minder voor de andere stoffen in de portefeuille. Anti-Factor VIII (TB-402) zit in fase I. Nog in de preklinische fase zitten PIGF, anti-GPIIb (6B4), een potentieel weesgeneesmiddel, dus met gering commercieel potentieel, en anti-VPAC, allemaal stoffen die mogelijk kunnen worden ingezet bij problemen met de bloedsomloop.

# Microplasmine doet wonderen

Microplasmine is een verkorte, stabiele vorm van het proteolytisch eiwit plasmine. Proteolyse kan worden samengevat als de afbraak van eiwitten door andere eiwitten, enzymen genaamd, een proces dat zich op grote schaal afspeelt in onze spijsvertering. Microplasmine, dat later ocriplasmine en nog later Jetrea® zou worden genoemd, werd vanaf 1998 ontdekt, beschermd en gereproduceerd door het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie, het CMVB, van de KU Leuven. De productie ervan was relatief gemakkelijk. De eigendomsrechten zaten bij de Désiré Collen Research Foundation en bij nv Thromb-X.

Met microplasmine is het mogelijk klonters op te lossen zonder aanwezigheid van plasminogeen, dus zonder t-PA, de stof die plasminogeen omzet in plasmine, die dan de fibrine aanvalt waaruit de klonters bestaan. Het is vooral nuttig bij oudere bloedklonters en werkzaam tot tien uur na de trombose. Ook allerlei neveneffecten van t-PA, met name in de hersenen, kunnen met microplasmine worden vermeden. Er gebeurde al flink wat fase I- en II-onderzoek met vrijwilligers en de resultaten zijn beloftevol, vooral voor perifere klonters in het been bijvoorbeeld, in het medisch jargon PAOD, levensbedreigende welvaarts kwalen die miljoenen Amerikanen treffen.

Vanaf 2004 werd duidelijk dat deze stof niet alleen tegen hersentromboses kon worden ingezet, maar ook tegen een vaak voorkomende oogkwaal. Die ontdekkingen waren vooral het werk van Collens medewerkers Nobuo Nagai enerzijds en Steve Pakola anderzijds. Die laatste is vandaag CMO, Chief Medical Officer, van het Amerikaanse Aerpio Pharmaceuticals dat, zoals ThromboGenics vandaag, een geneesmiddel ontwikkelt tegen diabetische retinopathie, een verkleefing van het netvlies ten gevolge van suikerziekte.

Steve Pakola kwam in mei 2000 bij Thromb-X en Désiré Collen terecht als hart- en vaatspecialist. 'Ik had echter ook een jaar oftamologische vorming achter de rug. Die combinatie bleek ideaal toen ik Chief Medical Officer werd van Thromb-X', vertelt Pakola. Désiré Collen was hem aanbevolen door zijn leermeester Randall Moreadith, een vriend van Collen.

‘Collen was een bezielend leider, zoals ik er later nooit meer ben tegengekomen’, aldus Pakola. *‘The greatest leader I ever worked with’*, zegt hij letterlijk. ‘Ik kwam uit enkele grote bedrijven en het kleine Thromb-X bestond uit Collen zelf en een kleine schare medewerkers. Ik werkte meestal in de VS en kwam alleen nu en dan naar Leuven, maar hij gaf me zijn vertrouwen. Weet je, vertrouwen is alles. In een klimaat van vertrouwen kan een klein team van goede mensen met een duidelijke opdracht wonderen doen.’

Collen was in die tijd niet te spreken over de prijs die Genentech voor t-PA vroeg. Hij wilde met stafylokinase een veel goedkoper alternatief ontwikkelen. ‘Ik kon mij in die opdracht vinden’, zegt Pakola. ‘Naast stafylokinase beschikten we in Leuven nog over microplasmine, dat ook voor trombose werd getest, maar geneesmiddelen voor hart- en vaatziekten zijn een kerkhof. Je test op dieren en dat is een redelijk homogene omgeving, maar eens je bij mensen terechtkomt, wordt alles veel heterogener, complexer.’ Toen kwam de vraag van de Amsterdamse oogheekundige Marc de Smet of microplasmine mogelijk ook kon worden gebruikt bij vitreomaculaire adhesie, verkleefing van het oogvocht. ‘Dat paste bij mijn tweede specialisatie’, zegt Pakola. ‘Ik vernam dat ook Arnd Gandorfer in Duitsland daarmee bezig was en in de literatuur vond ik de resultaten van testen met plasmine van twee Amerikaanse vorsers, Mike Tracy en George Williams. Er was dus een *proof of concept*. Probleem was dat zij plasmine moesten maken uit het bloed van de patiënt, wat dus duur en omslachtig was, terwijl wij over makkelijk te produceren microplasmine beschikten. Ik mocht dan van Collen microplasmine voor hart- en vaatziekten op een lager pitje zetten en in oftalmologie (oogheekunde, red.) doorgaan. Die hele ontwikkeling heb ik dan begeleid tot in 2012, toen ik ThromboGenics verliet.’<sup>12</sup>

Professor Marc de Smet, waarvan sprake, was eind jaren negentig diensthoofd oftalmologie aan de universiteit van Amsterdam. Vandaag leidt hij het oftalmologisch bedrijf Mios in Zwitserland. ‘In 1998 en 1999 had ik enkele jonge patiënten met een vitreomaculaire adhesie geopereerd’, vertelt Marc de Smet. ‘De resultaten waren niet bevredigend. Ik zocht iets beters. Ik had tijdens een congres in Amerika gehoord over plasmine en hoe dit in Detroit werd gebruikt voor baby’s. Terug in Amsterdam vroeg ik de afdeling hematologie om voor mij plasmine te maken. Dat kon niet. Gelukkig vertelde een hoogleraar me dat een groep in Leuven bezig was met het ontwikkelen van een middel dat zou

werken zoals plasmine. Zo kwam ik in contact met Désiré Collen. Hij werkte toen vooral op stafylokinase. Dat was echter veel te toxisch voor mijn indicatie en ik dacht dat het daarmee einde verhaal was. Een jaar later vertelde diezelfde hoogleraar me dat hij tijdens een bezoek aan Leuven iets had gehoord over een nieuwe stof: microplasmine. Ik nam weer contact op. Deze keer was Steve Pakola aanwezig. Hij had een jaar opleiding in oogheelkunde gehad in Philadelphia en beschikte dus over kennis van oogproblemen. Hij begreep het belang van mijn vraag. Kort daarna kreeg ik wat microplasmine. Wij hebben dat getest in een varkensoog en aangetoond dat het glasvocht kon losweken. We vonden zelfs wat ongeveer de effectieve dosering was. Met Steve, en de hulp van Jean-Marie Stassen en Geraldine Cahillane, werd het fase IIa-protocol ontworpen. Maar ik ben dan weggegaan in Amsterdam en zo is er aan de samenwerking een eind gekomen.’<sup>13</sup>

De oogziekten waartegen microplasmine wellicht een remedie kon worden, worden in het prospectus toegankelijk belicht. Vooral voor enkele kwalen aan de achterkant van het oog, vitreomaculaire tractie, bestaat er nog geen geneesmiddel. Het gaat om een verkleving van het oogvocht aan het netvlies en niet om een aan ouderdom gebonden degeneratie van het netvlies. Wanneer het probleem niet kan worden opgelost met laserchirurgie, wordt een vitrectomie uitgevoerd. Vitrectomie of PVD, een Posterior Vitreous Detachment, komt neer op het wegzuigen van het gelachtig glasvocht uit het oog, waarna het netvlies wordt bevrijd. Dat is een behoorlijk complexe ingreep waarbij de patiënt enkele dagen op zijn buik moet blijven liggen. Volgens het prospectus waren er in 2006 wereldwijd naar schatting zo’n 600.000 patiënten, waarvan veertig procent in de VS. Het gaat om een miljard dollar omzet met een groei van zes à acht procent per jaar. Mocht dit met een spuitje in het oogvocht kunnen worden opgelost, dan zou dat duidelijk een grote vooruitgang zijn. Maar dat wist men nog niet, misschien moest het in combinatie met chirurgie worden ingezet.

En misschien helpt microplasmine ook tegen een degeneratie van de kleine bloedvaatjes in het netvlies. Mocht dat het geval zijn, dan zou het werkterrein van microplasmine pas echt heel groot kunnen worden. Diabetes is een welvaartsziekte die sinds 1988 met bijna vierhonderd procent toenam en intussen al 26 procent van de 65-plussers treft. De topman van het Deense farmabedrijf Novo Nordisk schat dat de ziekte in 2045 een op de negen aardbewoners, 736 miljoen mensen, kan treffen.<sup>14</sup> De ziekte tast ook het zicht aan. Voor de

gewone vitrectomie zat ThromboGenics in 2006 in fase IIa en voor diabetische retinopathie, in het begin van fase II. De resultaten bij enkele tientallen patiënten waren wel beloftevol.

## Vijf voor twaalf in Ierland

En ten slotte is er het risico van de effectenbeurs. Beurskoersen kunnen alle kanten uit, zo onderstreept het prospectus, ten gevolge van een veelvoud van oorzaken, inclusief *'other external factors'*. Vaak kan een bedrijf het gewoon niet helpen dat zijn beurskoers zakt.

Die beurswaarde zal, zo gaat het prospectus verder, gedurende lange tijd uit verwachtingswaarde bestaan, verzilverbare hoop dus, bovenop een onvermijdelijk slinkende kasvoorraad. Die verwachtingswaarde wordt door de markt, of beter de analisten in de markt, berekend

als de huidige waarde van hypothetische, toekomstige inkomsten. Dat is eigenlijk nattevingerwerk, zeker voor het Throm-

*De waardering van biotech is nattevingerwerk*

boGenics van midden 2006. Sinds het bedrijf in 1998 in Ierland van start ging, maakte het alleen verlies, tot 2006 jaarlijks ruim vier miljoen euro. Dat verteren van cash zal in België doorgaan en misschien wordt het bedrijf zelfs nooit winstgevend. En zelfs als het al eens een jaar winst zou maken, dan is dat mogelijk uitzonderlijk.

Hoelang de kost nog voor de baat zal uitgaan, weet eigenlijk niemand. ThromboGenics zal het kapitaal dat het met de beursintroductie ophaalt, allicht in enkele jaren 'opbranden'. Er kan ook extra kapitaal nodig zijn, waarschuwt het prospectus. Als de bestaande aandeelhouders dan niet volgen of kunnen volgen, omdat ze gewoon niet worden aangesproken (*'private placement'*), dan worden ze verwaterd. Hun aandeel in het bedrijf verkleint dus en ze kunnen dat niet beletten.

De draagwijdte van het al uiterst voorzichtig woordgebruik in het prospectus wordt ten slotte juridisch helemaal dichtgetimmerd, zodat geen belegger of advocaat later kan komen aandraven met enige vermeende bewering uit het prospectus. De beleggers moeten zelf in geweten uitmaken of ze ingaan op het

voorstel om aandeelhouder te worden, *'including the risks and merits involved'*. Eindelijk ook *'merits'*, potentieel.

De beursintroductie van ThromboGenics wordt een financieel-technisch hoogstandje over de Europese landsgrenzen heen. Ook de waarderingstechniek is bepaald innovatief. Het Ierse ThromboGenics Limited wordt namelijk opgeslorpt door de nieuwe Belgische vennootschap ThromboGenics nv. En de waardering van de Ierse aandelen wordt een-op-een gelijkgesteld met de waarde van de nieuwe aandelen waarmee het Belgische ThromboGenics zijn minimumkapitaal verhoogt. De waarde van de Ierse aandelen hangt dus af van wat de nieuwe aandeelhouders bereid zijn te betalen voor de nieuwe Belgische aandelen. Na de Belgische kapitaalverhoging wordt ThromboGenics Ierland ingebracht in ThromboGenics België, waarbij de bezitters van de Ierse aandelen per aandeel één Belgisch ThromboGenics-aandeel verwerven.

Eigenlijk is het in 2006 in Ierland vijf voor twaalf. De bestuurders van de Ierse vennootschap beweren wel in het prospectus dat de vennootschap nog over voldoende middelen beschikt om twaalf maanden verder te werken, maar op de balans staan voor 31,6 miljoen euro overgedragen verliezen en er blijft maar 11,6 miljoen kapitaal over. Bij een jaarlijks verlies van meer dan vier miljoen, zou er begin 2007 een alarm zijn afgegaan. De uitgiftepremie op de balans was opgegaan in de verliezen en ThromboGenics verteerde zijn kapitaal in de enge zin. Op banken moet dit soort bedrijven niet rekenen. Daarenboven had het allicht geen zin om die laatste eigen middelen erdoor te jagen, want ze zouden hoe dan ook niet volstaan. Niet voor stafylokinase en niet voor microplasmine. En er zat niet meteen vers kapitaal aan te komen. In het prospectus wordt duidelijk aangegeven dat ThromboGenics vanaf 2007 niet meer moest rekenen op de royalty's van Genentech, die tot dan, via de Collen Trust en Biggar, jaarlijks voor ongeveer vijf miljoen euro extra middelen zorgden. Van de 145 miljoen euro die t-PA tussen 1988 en 2005 opbracht, ging ongeveer 71 miljoen naar Thromb-X, ThromboGenics Ltd en later ThromboGenics nv. Maar die bron droogde dus op.

Microplasmine tegen oogkwalen wil ThromboGenics liefst op eigen kracht, zonder partner, voorbij fase II brengen. Daarna kan een partner aantreden. Stafylokinase en anti-PIGF komen in aanmerking voor *co-development* met een partner. Maar ThromboGenics is optimistisch, en 'het bedrijf verwacht betekenisvolle licentie- en co-developmentdeals te kunnen ondertekenen voor

een of meer trajecten voor of in de loop van 2007.' Stafylokinase is mogelijk evenwaardig aan t-PA, zo is eigenlijk bewezen, en de kostprijs moet in de buurt kunnen liggen van tweehonderd euro per dosis voor streptokinase, dus tien keer goedkoper dan t-PA. In ontwikkelingslanden zou daar zeker belangstelling voor bestaan! Maar naar stafylokinase gaan de extra middelen van de kapitaalverhoging dus niet. Met het nieuwe kapitaal moet men voor microplasmine wel dicht bij fase III kunnen geraken en dat voor twee indicaties. Met een investering van acht miljoen euro moet fase IIb in 2007 haalbaar zijn voor verkleving in het oog (vitrectomie) en in 2008 voor een trombotische aandoening, namelijk een bloedklonter in een perifere lichaamsdeel, zoals een been, in het jargon PAOD, Peripheral Arterial Occlusive Disease.

De aandeelhouders van het Ierse vehikel willen daarom doorzetten. Twee spilfiguren beslissen hierover. Désiré Collen zelf in de eerste plaats, en de Amerikaan Landon Clay, die Collen in 2002 als investeerder aan boord had gehaald. Voor notaris Liesse in Antwerpen wordt op 30 juni 2006 ThromboGenics nv opgericht met het minimumkapitaal van 62.000 euro. Bij de oprichters uiteraard Collen zelf en ook Biggar, de vennootschap waarmee Collen royalty's van Genentech aan de wetenschap schonk. De Désiré Collen Research Foundation wordt vertegenwoordigd door de Leuvense economieprofessoren Karel Tavernier en Raymond De Bondt. Verder ondertekenen de Amerikanen Landon Clay, Randall Moreadith, een Texaanse kompaan van Collen en medeoprichter van het Ierse bedrijf, de Amerikaanse professor Burton Sobel, de Brit Patrick J. Gaffney en drie Belgen, waaronder professor Peter Carmeliet. Bestuurders van deze overgangsvennootschap worden Désiré Collen en de Amerikanen Andrew Guise, de nieuwe CFO, en Landon Clay. Doel was de opslorping van het Ierse ThromboGenics, wat meteen virtueel bleek uit de aandeelhouderskring op de vooravond van de beursgang. Collen bezat als 'enforcer' van de Collen Trust en de buitengaatsse vennootschap Biggar 8,4 miljoen aandelen of 58,5 procent van het totaal. De Leuvense vzw Collen Research Foundation had 8,7 procent, Désiré Collen als privépersoon 7,8 procent en nog zeven kleine aandeelhouders 1,3 procent. East Hill van Landon Clay bezat met twee fondsen 23,6 procent. En er stonden bij ThromboGenics Ierland ook nog 500.000 warranten uit die straks zouden worden uitgeoefend in aandelen van ThromboGenics België.

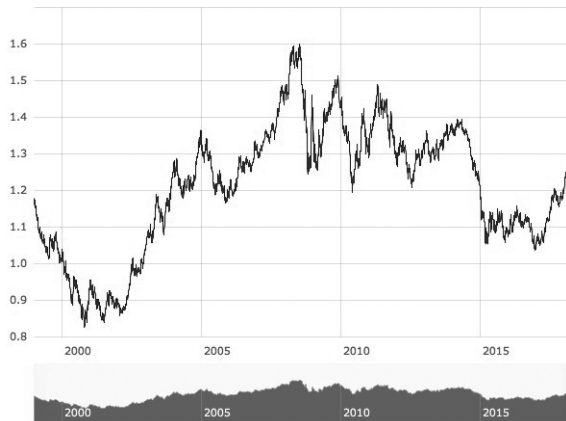
'We hadden geld nodig', zegt Collen. 'De royalty's van Genentech liepen af, dus ik had mijn bijdrage geleverd, en Landon Clay natuurlijk ook. Hij had de *sprin-*

*ging warranten* uitgeoefend, die hij bij zijn aantreden had bedongen. Landon Clay wilde in 2002 wel in “*a poor man's t-PA*” investeren, maar eiste een pak extra aandelen tegen de spotprijs van 0,05 euro, als we voor stafylokinase niet binnen de drie jaar aan fase III toe waren. Dat lukte niet en hij maakte met zijn *springing warranten* dus een sprong in het kapitaal. Ik heb dan mijn positie als aandeelhouder hersteld door zelf 540.000 warranten uit te oefenen tegen 6,35 euro. We moesten samen verder.’

Collen en Clay beslisten om, middels een beursgang in Brussel, bij vooral Belgische investeerders extra kapitaal te zoeken. En misschien bood die beursgang ook de mogelijkheid om het eigen engagement wat te verlichten. Biggar en East Hill wilden namelijk ook wat bestaande aandelen slijten. KBC Securities was bereid om als *lead manager* het hele proces te begeleiden en KBC Bank maakte zich als enige *selling agent* sterk dat de kapitaalverhoging ook zou lukken, een bepaald gedurfde opstelling van de Vlaamse bank. Meestal wordt dit soort risico's door zakenbanken gedeeld en vandaag zou zeker een Angelsaksische grootbank bij zo'n plaatsing worden betrokken.

## Beleggers kopen Collen en Dehaene

De ambities van ThromboGenics zijn in juni 2006 relatief beperkt. Het bedrijf hoopt 35 miljoen euro vers kapitaal op te halen en verwacht dat het daarmee twintig maanden kan toekomen. Tenminste als de wisselkoersen waarmee het bedrijf te maken heeft, geen gekke dingen doen. De koopkracht van de euro mag sinds zijn ontstaan hebben gefluctueerd van 1,2 dollar voor een euro in 2006, over 1,5 dollar in 2008 en 2009 naar vandaag weer 1,2 dollar, in 2006 waren die behoorlijk spectaculaire bewegingen natuurlijk niet voorspelbaar. En veel kosten van het bedrijf luidden in dollars.



1 euro = x dollar zie grafiek (bron: ECB)

Mocht de belangstelling van de beleggers zo groot zijn dat er voor 45 miljoen euro op nieuwe aandelen wordt ingetekend, dan zijn er genoeg middelen voor 26 maanden. En mocht de 35 miljoen te hoog gegrepen zijn, dan kan het bestuur ook met een lager bedrag vrede nemen. En in elk geval, zo waarschuwt het prospectus, ‘het bedrijf kan behoefte hebben aan nog bijkomende middelen die dan eventueel niet beschikbaar zullen zijn.’

De beleggers kopen dus een kans op rendement in goed twee jaar, een ‘mission impossible’. Eigenlijk kopen ze Désiré Collen, de man die het als medisch ontdekkingsreiziger al één keer waarmaakte en dus vertrouwen verdient. Hij belichaamt persoonlijk ‘de wereldwijd erkende expertise in bloedvatengeneeskunde’ van ThromboGenics. En de beleggers kopen ook een opmerkelijke raad van bestuur, met als onafhankelijk bestuurder niemand minder dan Jean-Luc Dehaene, van 1992 tot 1999 Belgisch eerste minister. In zijn *Memoires* zegt de in 2014 overleden Dehaene dat hij werd aangezocht door bedrijfsleider Luc Van Steenkiste, een vriend van Collen. ‘Ik had professor Collen een paar keer ontmoet bij Urbain Boutelegier, een man waarmee hij een passie voor wijn deelde’, aldus Dehaene. ‘Ik kende hem echter vooral als jonge assistent en later opvolger aan de KU Leuven van mijn oom, professor Marc Verstraete, die vol lof was over zijn werk. De beursgang was hoofdzakelijk op het geloof in het succes van het wetenschappelijk onderzoek van Collen gebaseerd.’<sup>15</sup>

Collen wist ook Staf Van Reet als bestuurder aan te trekken, een man met vijftien jaar leidinggevende ervaring bij Janssen Pharmaceutica, een Bel-

gisch dochterbedrijf van het Amerikaanse Johnson & Johnson. Ook professor Herman Daems werd even onafhankelijk bestuurder, maar nam ontslag nadat Gimv, de investeringsmaatschappij die hij voorzat, had ingetekend op de emissie van ThromboGenics en hij dus niet langer onafhankelijk bestuurder kon zijn. Zijn plaats werd ingenomen door Luc Philips, ex-CFO van KBC Bank. Collen zelf werd voorzitter en CEO tot hij in 2008 als CEO werd opgevolgd door Patrik De Haes.

Staf Van Reet is een Belgisch zakenman met een opleiding als toegepast bioloog en jurist. Hij leidt zijn eigen biotechbedrijf Viziphar Biosciences in het Belgische Kasterlee en het Indiase Bangalore. Hij bekleedde diverse functies bij Janssen Pharmaceutica en Johnson & Johnson van 1991 tot 2004. Hij was nadien vanaf 2007 oprichter en voorzitter van het beursgenoteerde Movetis dat in 2010 werd overgenomen door het Ierse Shire. Hij was voorzitter van de raad van bestuur van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, het VIB.

## Met de hakken over de sloot

Maar hoeveel kost een aandeel van ThromboGenics? De *lead manager* van de IPO, de Initial Public Offering of de beursintroductie, namelijk KBC Securities, vraagt daarvoor aan institutionele beleggers tegen welke prijs ze aandelen willen kopen. Tegen die prijs kunnen alle beleggers dan intekenen op de aandelen, waarnaar er dus virtueel al institutionele vraag is. De aanbidding loopt van 22 juni tot 5 juli 2006.

De waarschuwingen in het prospectus deden hun werk. De minimale 35 miljoen werd met de hakken over de sloot gehaald. 'De kapitaalverhoging is gedeeltelijk tot stand gekomen', heet het in het verslag van de raad van bestuur. Dus geen 45 miljoen en van de mogelijkheid om bestaande aandelen te kopen, wordt maar voor drie miljoen gebruikgemaakt. De intekenprijs is 4,5 euro, lager dan de fractiewaarde (5,58 euro) van de startvennootschap ThromboGenics nv. En ook substantieel lager dan de 6,5 euro waarvan het prospectus in een tweetal simulaties uitging. Het publiek, particulier en vooral institutioneel, tekent dan in op 31 procent van de aandelen, na conversie van de Ierse aandelen in Belgische aandelen. ThromboGenics gaat zo van start met een kapitaal

van 99.643.314,5 euro, vertegenwoordigd door 22.140.305 aandelen. Minder dan de helft is echt beschikbare cash.

‘Pieter Hofman en Koen Hoffman waren de spilfiguren bij KBC, die alles deden’, vertelt Collen. ‘Zij hebben mij, Landon Clay en onze nieuwste aanwinsten Stuart Laermer en Steve Pakola dan tot op het bot uitgevraagd en alles in het prospectus neergeschreven. Daarmee stapten ze naar allerlei institutionele investeerders. Als we 35 miljoen euro wilden ophalen, moesten we de prijs laten zakken tot 4,5 euro, zo was hun conclusie. Daar kwam dan nog een “green shoe” bij van drie miljoen, dus bestaande aandelen die werden verkocht. Nee, die lage prijs werd niet als een mislukking ervaren, want je moet er rekening mee houden dat de wisselkoersen de waardering doorkruisten. En de goede tijd voor dit soort van IPO’s was in 2006 bijna voorbij. We gaan midden 2006 richting rampjaren 2007-2009. Een paar maanden na ons heeft Diatos geprobeerd om naar de beurs te gaan en dat is mislukt. Diatos was een bedrijf van de intussen overleden professor André Trouet van de UCL, een leerling van Nobelprijswinnaar Christian de Duve. We hebben recent nog een programma van hem opgevist in ons nieuw biotechbedrijfje CoBioRes. Maar relatief was onze IPO dus nog een succes.’

De beursintroductie was bij KBC Securities het werk van Pieter Hofman, Koen Dejonckheere (nu CEO van de investeringsmaatschappij Gimv) en Koen Hoffman. Koen Hoffman was achttien jaar lang directeur en CEO van KBC Securities en werd in 2016 CEO en mede-eigenaar van de Gentse vermogensbeheerder Value Square. Hij herinnert zich de IPO van ThromboGenics zeer goed en toont trots twee herdenkingsplaquettes voor de IPO en voor de kapitaalverhoging nadien. ‘Wij hebben Désiré Collen leren kennen via de universiteit, in een periode die beursmatig heel moeilijk was. De beurzen verteerden nog de technologiebubble waarmee deze eeuw begon. In maart 2004 was Belgacom naar de beurs gegaan en in 2006 was ThromboGenics het eerste nieuwe zeg maar “technologische” dossier. Aanvankelijk gingen we dat samendoen met een Japanner, ik denk Nomura Securities, maar die haakte af’, vertelt Koen Hoffman, die duidelijk meteen waardering koesterde voor Collen. ‘Wij hadden Désiré uitvoerig gesproken en er speelde nadien iets dat normaal niet relevant mag zijn: wij hadden sympathie voor die man. We hadden een wat vaderlijk gevoel bij hem en de geschiedenis van zijn vorig geneesmiddel was natuurlijk ook impressionant. We trokken dan naar Yvan Huybrechts die het KBC-beleggingsfonds Pricos leidde, met de vraag of er institutionele belangstelling

zou zijn voor zo'n IPO. Het antwoord was voorzichtig positief. En dan, totaal onverwacht, trok Nomura zich terug. Ik zat op weg naar huis in mijn auto vlak bij KBC in de Brusselse Havenlaan, toen mijn medewerker Pieter Hofman me belde. "Koen," zei hij, "Nomura ziet het niet zitten en we staan er alleen voor. We moeten wel vandaag nog beslissen of we doorgaan." Koen Hoffman maakte meteen rechtsomkeer, maar de opwinding en de adrenaline speelden hem parten. 'Ik botste achteraan tegen een auto met een Marokkaanse chauffeur. Ik werd in die allochtone buurt meteen

### *Ik doe het ook voor de goede zaak*

door een hoop mensen omringd, maar we hebben dat netjes opgelost. Ik betwistte ook niet dat het mijn schuld was. Bij KBC hebben we dan beslist om alleen door te gaan. Désiré overtuigde zelf onze commerciële medewerkers. "Ik kan misschien ook wel op andere manieren aan geld geraken," zei Désiré, "maar ik wil het bij het publiek ophalen. Ik wil daar particuliere investeerders bij betrekken. Mijn vrouw verklaart me gek, maar ik wil dat doen. Zelf heb ik het geld niet nodig, maar ik doe het ook voor de goede zaak." Hij legde in vijf minuten, op een aanschouwelijke en begrijpelijke manier, uit welk probleem hij aan de achterkant van het oog ging proberen oplossen. Wij wisten waarover het ging, we konden dat zelf verder vertellen. We hadden alleen een probleem met de Engelse CFO van ThromboGenics, maar we hebben nadien Désiré geholpen om dat op te lossen."<sup>16</sup>

ThromboGenics moest de wijn wel met veel water aanlengen om 35 miljoen op te halen. Het bedrag werd verlaagd, de prijs werd verlaagd en de verkoop van bestaande aandelen, de *'green shoe'*, bleef beperkt. 'Die IPO is eigenlijk nog redelijk goed gelukt,' zegt Koen Hoffman, 'want de beurs zat toen echt tegen. Goed, we haalden maar 35 miljoen euro op – opgepast, dat is ruim meer dan een miljard Belgische frank – er raakten maar voor drie miljoen euro bestaande aandelen geplaatst. De prijs was zeker aan de lage kant, maar we hebben daar bewezen dat er ook in Vlaanderen geld kon worden gevonden voor toch een zeer risicovol initiatief. Voor een bedrijf dat bijna op droog zaad zat en nog lang geen product had. Veruit de meeste aandelen zijn naar Vlaamse investeerders gegaan, niet zozeer naar kleine particuliere beleggers – dat viel zelfs wat tegen – maar KBC Asset Management, andere fondsen, tientallen Vlaamse families en vermogensbeheerders tekenden in op het grootste deel van die 35 miljoen. We zochten vermogende partijen op en velen investeerden 0,5 miljoen tot een miljoen. Pieter Hofman mobiliseerde daar zijn medewerkers en zijn netwerk echt voor. En met "opa" Collen op de achtergrond was dat ook niet zo moeilijk.

Geloof me, ThromboGenics op Euronext was echt een iconische transactie. Vandaag, na het zomerakkoord van de regering-Michel, zou dat niet meer mogelijk zijn. Als men meerwaarden in een vennootschap gaat belasten, is niemand nog bereid om het risico van minwaarden te nemen. Michel zaagt de poten onder dit soort financiering uit', besluit Hoffman.

*ThromboGenics was een iconische IPO*

Collen getrouw werd de IPO ook op gepaste wijze gevierd. 'De dag na de plaatsing komt Désiré Collen totaal onverwacht in de Brusselse Havenlaan aan met een frigobox vol champagne, dus ijsgekoeld, voor de medewerkers van KBC Securities', vertelt Hoffman. Dat hadden ze nog nooit meegemaakt. En de *closing diner*, het feestje na elke IPO, werd in het Rockoxhuis in Antwerpen gehouden. 'Ik had uit de kelders van KBC wat flessen Léoville-las Cases laten aanrukken, een van de beste rode bordeauxwijnen', herinnert Hoffman zich. 'Die stonden geopend en ademend op tafel, toen ik plots Désiré zag aankomen met twee magnums topwijn. Alles is die avond uitgedronken, wat misschien niet helemaal verantwoord was. Ik heb veel beursintroductions gedaan, veel kapitaalverhogingen begeleid, maar ik heb nooit meegemaakt dat een bedrijfsleider nadien niet alleen de "bazen", maar ook de medewerkers persoonlijk kwam bedanken. Désiré deed dat wel. Chris Buysse heeft dat intussen van hem geleerd. Die relatie is blijven bestaan tot rond 2012, toen ThromboGenics strategische keuzes maakte waarover bij veel investeerders twijfels rezen.'

## De ploeg van Collen

Er mocht eind 2006 dan een gezaghebbende raad van bestuur staan, een voorzitter en CEO Désiré Collen met een zeldzame trackrecord, ook het management en het team hadden brains genoeg. Meer dan de helft van de medewerkers waren doctors en masters. Aan Collen zouden vier personen rapporteren. CFO Andrew Guise; CBO, Chief Business Officer, Stuart Laermer; CMO, Chief Medical Officer Steve Pakola en Jean-Marie Stassen, verantwoordelijk voor R&D. Jean-Marie Stassen was een oude kompaan van Collen, met enkele copublicaties over t-PA en stafylokinase.

Stassen had een uitzonderlijk parcours achter de rug. ‘Hij was een laborant, zoon van een varkensboer uit Sint-Truiden’, vertelt Collen. ‘Hij werkte bij ons in het lab en was zeer handig met proefdiermodellen. Hij deed alle chirurgie voor ons, ook bij de bavianen. Maar hij wilde een doctoraat behalen. “Ik ben even goed als die mannen die dat hier hebben!” Maar iemand met een laborantendiploma kon toen niet doctoreren in België. Hij is dan met mijn aanbeveling naar de Umeå-universiteit in Noord-Zweden gegaan, en daar is hij gedoctrineerd. Grotendeels op werk dat hij hier aan de Leuvense universiteit had gedaan. Hij werd daar dus PhD, doctor, maar wel een Zweedse doctor.’ Stassen was belangrijk in de ontwikkeling van stafylokinase. ‘Hij ging nadien gedurende enkele jaren naar Boehringer Ingelheim, maar toen hij wilde terugkomen, kon hij meteen weer bij ons aan de slag.’

Belangrijk is de versterking vanaf augustus 2006 met Chris Buyse, die de plaats inneemt van Andrew Guise. Hij wordt in oktober tot bestuurder gecoöpteerd en vanaf mei 2007 draagt hij de titel CFO. ‘Clay bracht Andrew Guise als financiële man aan, ook omdat hij ervaring had met IPO’s. Guise had een chemische achtergrond, maar was bij East Hill van Clay investeringsbankier geworden. Ik ben met Andrew Guise de boer opgegaan,’ zegt Collen, ‘in België en in Engeland, overal waar ze wilden luisteren. De grootste presentatie was hier in Leuven bij KBC, in het vroegere Cera-gebouw. Daar is veel volk op afgekomen. Maar dan begon al snel de ellende. Andrew Guise was geen gelicentieerde CFO in België en wilde dus CEO worden, maar Stuart Laermer, onze pas aangetreden rechtenspecialist, en Steve Pakola, de vader van ons oogonderzoek, zagen dat niet zitten. We moesten Guise opzijshuiven. Gelukkig was Chris Buyse vrij. Hij had in Gent de beursnotering van CropDesign voorbereid, dat werd verkocht aan BASF. Omdat hij liever niet voor BASF wou gaan werken, kwam hij luisteren naar de presentatie bij KBC. Daar heb ik hem leren kennen. We zijn dan een keer gaan eten in het restaurant Voltaire in Leuven en na een kwartier was hij aangeworven. Dat is een van de beste aanwervingen die ik in mijn leven heb gedaan, samen met Peter Carmeliet als wetenschapper’, besluit Collen tevreden.

Buyse grijpt met beide handen de kans die Collen hem biedt. Hij voert meteen de complexe fusie van ThromboGenics Ierland, Thromb-X nv dat dan nog altijd bestaat en het Belgische bedrijf vlekkeloos door. Bij zijn aantreden als CFO in 2007 kan hij dankzij KBC Securities meteen uitpakken met een 23,9 miljoen euro grote private plaatsing van nieuwe aandelen, buiten het voor-

keursrecht van de bestaande aandeelhouders. De nieuwe aandeelhouders betalen 10,8 euro per aandeel, meteen ruim het dubbele van de koers waartegen ThromboGenics tien maanden eerder naar de beurs ging. Het bedrijf had in die korte tijd bij investeerders duidelijk al een zekere reputatie opgebouwd. Wie de IPO miste, wilde er kennelijk nog snel bij zijn.

In 2009 rondt Chris Buyse de grensoverschrijdende fusie met Ierland af en het bedrijf verhuist van Gasthuisberg naar een nieuw Bio-Incubatorpand aan de Leuvense Gaston Geenslaan. Midden november 2009 gaat ThromboGenics een tweede keer naar de markt. Het gaat andermaal om een operatie buiten voorkeursrecht, waarbij de bestaande aandeelhouders niet worden aangesproken en hun belang dus verwatert. KBC Securities, Petercam en Jefferies International halen tegen zestien euro met 2,6 miljoen aandelen 42,3 miljoen euro op, na kosten 41 miljoen. In 2010 komt er nog eens 53,9 miljoen euro bij. En in april 2012 zal ThromboGenics een laatste keer kapitaal bijtanken. Met een private plaatsing tegen 24 euro haalt het bedrijf liefst 77,8 miljoen euro op. Na zijn beursgang in 2006 trok het bedrijf zo met vier plaatsingen netto 196 miljoen euro extra kapitaal aan. ThromboGenics viel in de gratie van de investeerders.

## Vermeng geen belangen

Een bijzonder aandachtspunt van bij de aanvang was de positie van voorzitter, CEO en grootaandeelhouder Désiré Collen. Hij was natuurlijk vooral aandeelhouder middels Biggar, waarvan hij wel de *'enforcer'* was – de man die aan zijn trustbeheerders kon voorstellen waar de middelen worden ingezet – maar niet de echte eigenaar. Deze nuance belette echter niet dat Collen bij ThromboGenics veel petjes op had. Te veel om aan de verdenking van belangenvermenging te ontsnappen. Daarenboven had hij van bij de beursgang aangegeven dat alleszins Biggar zijn belang in het bedrijf wilde verminderen. Weliswaar hadden alle 'Ierse' aandeelhouders beloofd het eerste jaar geen aandelen te zullen verkopen, maar het ging om een *'soft lock-up'*, dus met achterpoortjes.

Belangenconflicten in vennootschappen worden in België strikt geregeld door artikel 523 van het wetboek van vennootschappen. Een strijdig belang moet door de betrokkene zelf worden gemeld. En bij beursgenoteerde ven-

nootschappen mag de betrokken bestuurder dan zelfs niet deelnemen aan de beraadslagingen van het bestuur. De onafhankelijke bestuurders van ThromboGenics zijn er zich duidelijk van bewust dat dit scherpe aandacht vergt. Elke stap van Collen en van de andere bestuurders-aandeelhouders wordt dan ook juridisch ingedeekt. Dat is meteen het geval wanneer in mei 2007 Biggar vraagt om aandelen op naam om te zetten in aandelen aan toonder, met het oog op verkoop. Na veel advies en beraadslaging wordt beslist om maximaal 2.952.487 aandelen om te zetten, waarvan 2.903.248 van Biggar.

Wanneer nadien de andere uitvoerende bestuurders, Chris Buyse en Patrik De Haes, en na zijn ontslag als CEO in 2008 ook Désiré Collen, warranten krijgen toegewezen, rijst telkens de vraag naar belangenvermenging. Bij de uitoefening van warranten in nieuwe aandelen ontstaat verwatering van de bestaande aandeelhouders en dat moet worden verantwoord. Warranten kosten de vennootschap zelf dan misschien niets, integendeel, maar hun uitoefening tegen een prijs beneden de beurskoers kost de aandeelhouders indirect wél. De raad van bestuur wint dan telkens extern juridisch advies in dat aan de aandeelhoudersvergadering wordt voorgelegd.

‘Warranten zijn een goed instrument’, vindt Collen. ‘Ik heb dat eigenlijk geleerd bij Genentech. Dat bedrijf had in het begin geen geld en ze betaalden hun medewerkers met opties en warranten. Bij ThromboGenics in Ierland nam ik nooit deel aan warrentenplannen tot Clay zijn *springing warranten* met

### **Warranten zitten in een grijze zone**

een uitoefenprijs van 0,05 euro eiste en ik mijn positie als aandeelhouder alleen kon veiligstellen door ook warranten te aanvaarden. Ik heb die dan tegen een hoge prijs van

6,35 euro moeten uitoefenen. In België nam ik in 2006 en 2008 aanvankelijk ook niet deel, tot er in 2010 van het eerste warrantenplan nog 105.000 warranten overbleven. We hebben die toen toegekend en meteen uitgeoefend, zodat er nog wat extra cash in het bedrijf kwam. Dat was tegen acht en elf euro. Daar heb ik aan meegedaan. En in de volgende twee warrantenplannen kreeg ik er evenveel toegewezen als de operationele managers, maar alleen de eerste daarvan is ooit uitgevoerd.’

‘De fiscale behandeling van de meerwaarden uit warranten is onduidelijk’, stelt Buyse vast. ‘Men gaat nu opnieuw aan de wetgeving sleutelen, maar het is en het was een instrument met weinig rechtszekerheid. Voor opties is dat

duidelijk geregeld, maar opties kan men alleen toekennen voor bestaande aandelen, die je als bedrijf zelf hebt ingekocht. Dus opties zijn alleen mogelijk als je geen kapitaal nodig hebt, want opties leiden niet tot een kapitaalverhoging. Maar voor warrants zitten we in een grijze zone. Veel hangt ervan af of je die rechten krijgt als bediende of in je managementvennootschap. Vooral met de warrants in onze persoonlijke vennootschappen kregen we problemen. Ook de duur van de plannen is belangrijk en met name wanneer je de rechten uitoefent. En vooral wanneer je de verworven aandelen weer verkoopt. Als je dat binnen het jaar doet, loop je gevaar dat de meerwaarden als belastbaar inkomen worden beschouwd. Vandaag wordt dit in de beursgenoteerde bedrijven die er gebruik van maken, een beetje op goed geluk geïnterpreteerd. Je hebt plannen van vijf, zeven en zelfs tien jaar. Je hebt ook voorwaardelijke warrants die maar worden toegekend als je op een bepaald moment bepaalde doelstellingen behaalt. Mijn raad aan alle bedrijven die warrants willen gaan gebruiken: zorg voor een fiscale ruling vooraf en wijk onder geen beding af van de afgesproken modaliteiten', waarschuwt Buuse.

'We hebben daar veel problemen mee gehad', zucht Collen. 'Ikzelf vooral. Ondanks het feit dat we ons goed lieten adviseren. Zo werden de warrants van mijn familiebedrijf Patcobel gekwalificeerd als een lening van Patcobel aan mijzelf als bedrijfsleider, waarop ik rente moest betalen en die ik moest aflossen. Patcobel moest belastingen betalen op dat fictief rente-inkomen. De fiscus weigerde een regularisatie en we hebben het dan met een zeer kostelijke dading opgelost. Ik heb ook drie keer aandelen ter beschikking gesteld om het mogelijk te maken dat de medewerkers hun warrants konden uitoefenen zonder cash boven te halen. Die aandelen werden verkocht en met de opbrengst konden de medewerkers hun warrants uitoefenen. Eens de operatie achter de rug, kreeg ik mijn aandelen terug, waarvan de medewerkers de meerwaarde hadden opgestreken. Maar KBC verkocht telkens meer aandelen dan nodig was en stortte mij een bedrag in contanten, bovenop de aandelen die ik terugkreeg. Ook dat kon voor de fiscus niet door de beugel.'

Jaar	Totaal aantal (effectief toegekend)	Patcobel nv	Sofia bvba	ViBio bvba	Uitoefen prijzen
		Désiré Collen	Chris Buyse	Patrik De Haes	
2006	500.000 later toegekend (499.000)	35.000	50.000 35.000	42.000 35.000	4,91-11,12
2008	450.000 (380.667)		55.000	60.000	8,07-11,09
2010	600.000 (474.000)	60.000	60.000	60.000	15,49-19,97
2011	516.000 (516.000)	72.000	72.000	72.000	16,8-37,59

Met deze warranten worden de drie sleutelfiguren van ThromboGenics en de kaderleden, medewerkers en consultants extra beloond. Zij kunnen, meestal over een periode van drie jaar, met warranten intekenen op nieuwe aandelen tegen de gemiddelde slotkoers van de dertig dagen voor de toekenning van de warranten. Het uitoefenen van deze warranten komt neer op een kapitaalverhoging en gebeurt in het kader van het toegestane kapitaal, de ruimte waarover de raad van bestuur beschikt om het kapitaal te verhogen. De vennootschap krijgt dus bij uitoefening van de warranten extra kapitaal en de kaderleden kunnen de meerwaarde, namelijk het verschil tussen de uitoefenprijs van de warranten en de beurskoers, door de uitoefening nagenoeg belastingvrij verzilveren op de beurs. Wanneer natuurlijk de aandelenkoers daalt onder de uitoefenprijs, worden de warranten waardeloos. Naast deze warranten werden ook 500.000 warranten overgenomen van het Ierse ThromboGenics. De uitoefenprijzen daarvan lagen meestal flink onder de beurskoers van het Belgische bedrijf.

Met warranten voor de aandeelhouders treedt er natuurlijk een beperkte watering op. ‘Sommige aandeelhouders wilden daar absoluut niet van weten’, zegt Collen. ‘Zo heeft biotech-investeerder Rudi Mariën samen met Guy Ullens van de voormalige Tiense Suikerfamilie, het laatste warrantenplan, dus in 2013, tijdens de bijzondere algemene vergadering bij notaris Liesse afgeschoten. Er was 75 procent van de stemmen nodig en die behaalden we niet. Zij wilden dat ThromboGenics zo snel mogelijk werd verkocht.’

‘Die stemming was voor het bedrijf wel een opdoffer,’ vult Buyse aan, ‘want de bestaande warrantenplannen waren door de koersdaling zinloos geworden en er was een nieuw retentieplan nodig, waarmee het bedrijf zijn beste medewerkers kon motiveren om niet te vertrekken. Achteraf gezien was het optreden

van Mariën en Ullens in 2013 een goede zaak, want de warrants zouden nooit “*in the money*” zijn gekomen, met dus een beurskoers boven de uitoefenprijs.’

## Versterking voor Collen

Maar de cumulatie van drie functies in een persoon, ook al heet hij Désiré Collen, is strijdig met goed bestuur, met corporate governance. Dat zette Collen er in 2008 ook toe aan zijn rol als CEO over te dragen. Zolang de meeste gelden van hemzelf kwamen, was het verdedigbaar dat hij ook in alles het laatste woord had. Landon Clay kortwiekte hem al een beetje in Ierland, maar nu had hij stroomopwaarts duizenden investeerders die in de raad van bestuur vertegenwoordigd werden door bestuurders en vooral onafhankelijke bestuurders. Er moest dus stroomafwaarts in het management worden geprofessionaliseerd. Met Chris Buyse trok hij meteen na de beursgang een ervaren en competente financiële topman aan. Nu moest hij alleen nog operationele versterking vinden.

Collen houdt nog even vast aan zijn functie als CEO, maar laat zich vanaf februari 2007 bijstaan door een COO, een Chief Operational Officer, in de persoon van Patrik De Haes. De man is een doorgewinterd farmaspecialist met internationale ervaring, net geen vijftig. De samenwerking verloopt goed. In augustus 2008 stelt Collen, die in oktober zijn emeritaat als professor zou vieren, De Haes aan tot CEO. ThromboGenics respecteert voortaan de algemeen aanvaarde corporategovernanceregels dat een voorzitter beter niet tegelijk CEO is. De aanstelling van De Haes wordt in beleggerskringen op goedkeuring onthaald. Internationale investeerders durven op een algemene vergadering gewoon tegenstemmen, als het bedrijfsbestuur hen niet zint.

Patrik De Haes heeft twintig jaar ervaring in Zwitserland en de Verenigde Staten, wanneer hij om familiale redenen naar België wil terugkeren. Zo komt hij bij ThromboGenics terecht. Hij werkte voordien onder meer voor de Zwitserse farmabedrijven Roche en Sandoz. De Haes is doctor in de geneeskunde van de KU Leuven en behaalde een MBA in St. Thomas, Minneapolis, VS. Hij ontpopt zich bij ThromboGenics snel als een professioneel manager die het bedrijf in projecten leert denken, met budgetten

en tijdschema's. De oude 'departementen' moesten eraan geloven. Net als veel academische speelruimte.

In april 2009 wordt Patrik De Haes ook door de algemene vergadering benoemd tot gedelegeerd bestuurder. Collen maakt dat jaar de balans van zijn leven op in zijn boek *Een hart voor onderzoek en ondernemen*. Hij schrijft: 'ThromboGenics is goed op weg om uit te groeien tot een van de meest veelbelovende biotechnologiebedrijven van Europa. Die sterkte van het bedrijf ligt in zijn team, dat er de laatste jaren en maanden in geslaagd is uitstekende vooruitgang te boeken met zijn klinische pijplijn, een belangrijke licentieovereenkomst met Roche wist af te sluiten en succesvol op zoek is naar nieuwe producten. Zonder twijfel steunt het succes van ThromboGenics op zijn excellente wetenschappelijke kennis, zijn rijke academische cultuur en zijn interne expertise. Al die elementen zijn bij ThromboGenics van internationaal formaat, en het is voor mij als stichter van het bedrijf een bron van grote voldoening.'<sup>17</sup>

Collens grote voldoening was terecht. Tussen 2007 en 2012 leveren het researchteam en management van ThromboGenics voorbeeldig werk. Het aansturen van de teams in labs, de voorbereiding en begeleiding van de aanvragen voor de regelgevende instanties, de uitbouw van kapitaal en liquiditeiten: het was bedrijfsmatig vakmanschap. Via de beurs keek de wereld bewonderend toe. België, Vlaanderen en zijn media waren best trots. Désirés bewogen leven en werken werden voer voor kranten en weekbladen, lang voor topdokters vedetten werden.

## De zeven vette jaren

De opgang van ThromboGenics in de eerste zeven jaar was indrukwekkend. Tussen 2006 tot 2012 werd twee keer flink winst geboekt. Per saldo werd in die zes en een half jaar maar 34 miljoen verlies gemaakt, dus zowat het bedrag dat werd opgehaald met de IPO in 2006. Het eigen vermogen van ThromboGenics verzesvoudigde in die periode ruim van 35 miljoen in 2006 tot 228 miljoen in 2012. De cashvoorraad vervijfvoudigde tot zelfs even 194 miljoen euro. En de verwachtingswaarde, dus het bedrag dat beleggers bereid zijn te betalen bovenop de boekwaarde, vervijfvoudigde tussen 2006 en 2012. Het geloof van de investeerders in ThromboGenics was haast euforisch.

ThromboGenics		Jaar						
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	<b>in 1.000.000 euro</b>							
Omzet		3,20	1,50	30,40	4,20	6,18	2,48	75,11
	Reëel							
	Voorafbetaald			30,30	3,50	6,00	2,40	75,04
Winst/Verlies		<b>-10,10</b>	<b>-15,90</b>	12,09	<b>-14,00</b>	<b>-13,94</b>	<b>-21,64</b>	30,42
Eigen vermogen		35,27	48,43	62,40	93,70	138,19	118,03	227,97
	Verhoging (excl. warrants)		23,90		41,00	53,90		77,18
Immateriële activa en goodwill		2,58	2,58	4,68	19,88	28,42	39,61	74,92
Cash (incl. investments)		34,18	46,81	58,87	76,64	116,10	88,05	148,23
Aantal aandelen		22.140.305	23.935.960	25.641.020	29.059.567	32.446.757	33.346.409	36.008.391
Kapitaal/aandelen (boekwaarde):		1,59	2,02	2,43	3,22	4,26	3,54	6,33
Cash/aandelen		1,54	1,96	2,30	2,64	3,58	2,64	4,12
Beurskoers week eind december		10,00	8,09	8,21	16,03	22,58	18,34	46,42
Verwachtingswaarde		8,41	6,07	5,78	12,81	18,32	14,80	40,09

(we definiëren de verwachtingswaarde als het verschil tussen de beurskoers en de boekwaarde)

In 2007 treden meteen nieuwe investeerders aan: het Nederlandse Global Opportunitiesfonds met 4,7 procent en een holding van de Nederlandse familie Van Herk met 3,92 procent. Biggar bezat nog 18 procent, Clay tien procent en KBC Asset Management 5,7 procent. En zoals beloofd, ging stafylokinase in 2007 de deur uit. De technologie voor de productie werd overgedragen aan het Indische Bharat Biotech en het Egyptische Rhein Mina-pharm verwierf

een licentie. Afwachten wat daarvan zou komen. Een feestelijk moment was de publicatie in het wetenschappelijk tijdschrift *Cell* van een artikel over het potentieel van de nieuwe generatie angiogenese-inhibitoren (afremmers van celreproductie) die professor Peter Carmeliet in preklinische modellen had uitgetest.<sup>18</sup> Had TB-403 of het anti-PlGF-middel van ThromboGenics dan toch het potentieel van een oppergaai, zoals in het prospectus werd geopperd?

Opvallend in het eerste jaarverslag zijn de bijdragen van liefst zes Leuvense professoren. Peter Carmeliet schetst het belang van TB-403, zijn ‘*anti placental growth factor*’ (anti-PlGF), die mogelijk kan worden ingezet tegen de ongecontroleerde vorming van bloedvaten bij kanker, die dus uitzaaiingen kan afremmen. ThromboGenics ontwikkelde anti-PlGF samen met het Zweedse BioInvent (veertig procent). Oftalmoloog (oogheelkunde) Peter Stalmans en hersenspecialist Vincent Thijs komen aan het woord over microplasmine. Marc Jacquemin en Peter Verhamme behandelen kort TB-402 en Kathleen Freson wijst op een nieuwe piste die ThromboGenics ging exploreren. Het gaat om een middel tegen de afname van bloedplaatjes bij de chemische bestraling van kankers, *thrombocytopenia* genaamd.

Dit is wel helemaal het translationeel ThromboGenics waarvan Collen droomde. Het bedrijf moest voor Collen de kweekvijver worden, waarin de Leuvense universiteit en het VIB beloftevolle medische ideeën kwijt konden. Collen wist maar al te goed dat je alleen vindt als je zoekt, researcht dus. En dat je daarbij heel vaak vindt wat je niet meteen zocht. ThromboGenics moest een resultaatgedreven bedrijf worden, maar wel vlak bij een academische biotoop waar vooral veel meer vragen worden gesteld dan er al antwoorden zijn. Leuven had medisch al het Rega Instituut, maar er was zeker plaats voor ThromboGenics, in samenwerking dan met het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, het VIB, waar Leuven toch wat afstand van hield. ‘*We are pleased to report to you that ThromboGenics is thriving. Both our product portfolio and our finances are in good health.*’ Aldus een trotse raad van bestuur begin 2008.

## Geen crisis maar groot lot

Bijna niemand zag het aankomen, maar in 2008 daverde de westerse wereld financieel en economisch op zijn grondvesten. Dat lijkt geen ideale omgeving voor een kasplantje zoals ThromboGenics. Maar 2008 en 2009 deerden ThromboGenics niet. Het ritme van de beursgenoteerde bedrijven valt gelukkig lang niet altijd samen met het ritme van de beurzen zelf. De koers van ThromboGenics houdt in 2008 stand rond acht euro en ontsnapt dus aan de ware crash die alle beurzen dan treft. De Bel-20-index verliest vanaf augustus 2008 liefst 65 procent van zijn waarde. De malaise duurt tot in maart 2009 en vanaf dan is de stijging van ThromboGenics ook meteen krachtiger dan de stijging van de Bel-20-index. ThromboGenics tankt dat jaar 41 miljoen euro kapitaal bij. Na een aarzeling in 2011 verdubbelt de beurskoers geleidelijk van twintig naar veertig euro. Een mooi liedje, dat enkele jaren zal duren.

*'2008 was a transformational year for ThromboGenics when we started to emerge as one of the leading biotech companies in the world'*, zo beschrijft CEO Patrik De Haes het crisisjaar in het jaarverslag 2008. Met superlatieven wordt niet bepaald zuinig omgesprongen: *'Excellent scientific heritage, rich academic culture, world class in house expertise.'* Het bedrijf verhuist van Gasthuisberg naar de Gaston Geenslaan. De drie directieleden krijgen 709.153 euro betaald, relatief bescheiden dus, de raad 79.000. Het management oefent daarnaast wel 102.000 warranten uit tegen 4,91 tot 11,05 euro. In juli neemt 'een groep Belgische privé-investeerders' acht procent in ThromboGenics.

*One of the leading biotech companies in the world*

En dan wint ThromboGenics een groot lot. TB-403, met Carmeliet als expert op de achtergrond, ging in januari 2008 fase I in. In juni 2008 sluit de Zwitserse farmareus Roche aan bij dat onderzoek. Voor deze strategische alliantie betaalt Roche vijftig miljoen euro aan ThromboGenics (zestig procent) en het Zweedse BioInvent (veertig procent). De omzet van het bedrijf explodeert hiermee van 1,5 miljoen naar dertig miljoen euro, met een positief lopend resultaat van 10,6 miljoen tegenover 17,4 miljoen verlies in 2007. De winst per aandeel bedraagt plus 0,47 euro, tegenover minus 0,67 het jaar voordien. Geloof het of niet, ThromboGenics is twee jaar na zijn oprichting een winstgevend bedrijf!

Mocht uit TB-403 ooit een geneesmiddel voortkomen, dan zou Roche vierhonderdvijftig miljoen euro betalen, plus een tweecijferig percentage op de omzet. Carmeliet: 'Ik geloof dat we met TB-403 een nieuw hoofdstuk schrijven voor de behandeling van kankers. De bestaande anti-angiogenesemiddelen, die dus de celvorming afbreken, zijn niet selectief en remmen ook gezonde celreproductie af. Er is dus behoefte aan selectieve anti-angiogenese, precies wat TB-403 zou kunnen waarmaken.'

En ThromboGenics rust niet op deze lauweren. Désiré Collen bevestigt in het jaarverslag dat actief wordt gezocht naar nieuwe moleculen: 'Ik ben er zeker van dat we te gepasten tijde onze onderzoekspijplijn zullen kunnen versterken met een aantal beloftevolle nieuwe trajecten.' Patrik De Haes voegt daaraan toe: 'Binnen de twaalf maanden zullen we onze preklinische pijplijn versterken met "cutting edge biotherapeutica".' Gratuite beloften helaas, zo zal later blijken.

Er is in 2008 nog goed nieuws. Microplasmine voor vitrectomie (verkleaving van oogvocht) werd in fase II gedurende zes maanden getest met een succesratio van veertig procent, en zelfs dertig procent binnen de week na de behandeling. Misschien wat beroesd door het succes met TB-403 en Roche, besluit de raad van bestuur zelf de marketing en verkoop van het mogelijk geneesmiddel tegen vitrectomie in handen te nemen. Er was nog helemaal niets, maar men had uitgezocht dat er in de VS niet eens veel oogchirurgen zouden moeten worden bezocht. Dat kon met een beperkt team. En mocht ThromboGenics andere oftalmologische producten kunnen aantrekken die dicht bij commercialisering stonden, dan zou dat meegenomen zijn. Aldus het jaarverslag 2008.

## Focus op het netvlies

In die eerste fase II-studies met microplasmine voor problemen aan de achterkant van het oog mikt ThromboGenics duidelijk heel breed. Dat heeft ook te maken met een gebrek aan kennis van de precieze aard van de kwalen die daar kunnen optreden. De achterkant van het oog is medisch nog minder bekend terrein. Gelukkig komt rond die tijd een nieuwe onderzoekstechniek op.

De nieuwe diagnostische technologie is SD-OCT, Spectral Domain-Optical Coherence Tomography. Hiermee kan het netvlies worden geanalyseerd in tien gelaagde en zeer gedetailleerde beelden. Het is daarenboven een relatief gemakkelijke infraroodtechniek zonder ioniserende stralen. OCT werkt beter dan oudere technieken zoals MRI of ultrasound, met een lichtbron die men op het netvlies laat uiteenspatten. Met OCT gaan oogheelkundigen vanaf 2009 een vijftal ziektebeelden onderscheiden, waarvan sVMA/VMT meteen voor microplasmine relevant is. Het letterwoord staat voor ‘*symptomatic vitreomacular adhesion/vitreomacular traction*’. Dat wordt de volgende jaren de kwaal die ThromboGenics met microplasmine te lijf wil gaan. Daar zal het ‘*macular hole*’ nog bijkomen, een gaatje in de gele vlek, de macula, die in het centrum van het oog op de retina, het netvlies, zit. ThromboGenics geeft de andere ziektebeelden aan de achterkant van het oog niet op, maar verwijst ze geleidelijk en vooral na 2013, naar afzonderlijke trajecten. Dat geldt voornamelijk voor diabetische retinopathie, een degeneratie van kleine bloedvaatjes in het netvlies.

‘ThromboGenics droeg in belangrijke mate bij tot de kennis van die achterkant van het oog’, zegt Buyse. ‘Het is onmogelijk om precies te bepalen wat de invloed was van de nieuwe OCT-technologie en hoe groot de rol was van ThromboGenics als pionier, maar de wisselwerking was zeker belangrijk en ThromboGenics heeft ter zake een grote verdienste.’

De ambitie om veel meer te kunnen helen dan sVMA, heeft uiteraard ook te maken met het marktpotentieel van het toekomstige geneesmiddel. De chirurgische ingrepen gebeuren ook en vooral bij retinopathie die samenhangt met diabetes. Stel dat ook daar in 44 procent van de gevallen chirurgie overbodig zou worden, dan wordt microplasmine een kaskraker! Misschien werkt het zelfs tegen DME, een ook met diabetes samenhangende oogkwaal die leidt tot gezichtsverlies, zelfs bij twintigjarigen. Eind 2009 wil ThromboGenics al uitmaken of deze piste de moeite loont.

Het zwaartepunt van het bedrijf leek daarmee te verschuiven naar oftalmologie (oogheelkunde), maar dat is nog niet het geval. Er wordt gezocht naar een researchpartner voor testen met microplasmine bij hersentrombose of beroerte. Buiten een presentatie op het World Stroke Congres gebeurt er echter weinig mee. Intussen laten de Indiërs en Egyptenaren die stafylokinase overnamen, ook weinig van zich horen. ThromboGenics dringt volgens Collen

zelf ook niet aan. De Indiërs wilden extra financiering, en daar paste de raad van ThromboGenics voor.

Naar TB-402 (Anti-Factor VIII) gaat nu wel veel aandacht. Dit middel kan trombose voorkomen na een operatie en bij voorkamerfibrillatie. Kwalen die miljoenen patiënten treffen. Zeven miljoen mensen kampen in de VS met voorkamerfibrillatie en als het bloed onvoldoende wordt rondgepompt, kan dat tot klontervorming leiden. Na heup- of knieoperaties is trombose in die mate een probleem, dat men het aantal doden in de VS per jaar schat op honderdduizend. Fase II van TB-402 met driehonderd patiënten zou eind 2010 klaar moeten zijn. Mocht dat wat worden, dan ligt de markt van bloedverdunders open en dan hebben we het over 3,7 miljard dollar potentiële omzet in cijfers van 2006. Vooral heparine en warfarine (onder andere Marcoumar) worden tot dan gebruikt, maar beide behandelingen vertonen neveneffecten. De eerste nog onvolledige resultaten van TB-402 wijzen op een afname van de veneuze trombose binnen de acht uur bij 25 procent van de patiënten. Dat is vijftien procent beter dan de placebo. Over anti-VAPC, dat de rode bloedlichaampjes op peil zou moeten houden bij bestraling, is er in het jaarverslag weinig nieuws. Het kan niet op alle gebieden bingo zijn.

## In het oog, uit het hart

ThromboGenics was in 2006 begonnen met als plechtige missie: 'De ontwikkeling van innovatieve biofarmaceutische geneesmiddelen voor de bloedsomloop, met respect voor de hoogste wetenschappelijke en ethische standaarden en gericht op creatie van duurzame waarde.' Die missie verschuift vanaf 2009 van het brede 'bloedsomloop' richting 'achterkant van het oog', dus naar oftalmologie. In januari 2009 gaat microplasmine fase III in voor VMA, Vitreomacular Adhesion, de verkleving van het oogvocht aan het netvlies. De rekrutering van de patiënten is gebeurd en de behandeling bestaat uit een injectie in het oogvocht, MIVI of Microplasmine for Intravitreal Injection, zonder chirurgische interventie. MIVI-TRUST, zo noemt men de test, betreft 652 patiënten in de VS en Europa.

Midden 2010 moeten de resultaten bekend zijn en in het tweede kwartaal van 2011 verwacht ThromboGenics hiermee naar de regelgevers FDA en EMA te

kunnen stappen. In maart staan ook patiënten klaar voor fase II in diabetische retinopathie. Intussen wordt alvast een akkoord gesloten met een producent, een CMO, Contract Manufacturing Organization. Eerste leveringen in 2010. En microplasmine wordt eind 2009 ook herdoopt tot ocriplasmine, omdat de wetenschappelijke naambewakers dat beter vinden.

Ook de andere trajecten verlopen goed. Roche betaalt nogmaals vijf miljoen voor TB-403. Een eerste test bij 23 patiënten was positief, zodat fase II wellicht in 2010 kan starten. TB-402, waarmee klontervorming na een operatie wordt bestreden, gaat wel al fase II in. Er wordt nog altijd een partner gezocht. En het IWT, Vlaams Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie, verleent 3,2 miljoen euro steun voor onderzoek naar het potentieel van VPAC1, het middel waarmee het afsterven van bloedplaatjes bij bestraling moet worden tegengegaan.

Het bestuur blaakt van zelfvertrouwen. 'ThromboGenics is duidelijk een van de succesverhalen van de Europese biotechindustrie. Sinds onze IPO in 2006 bouwden we een sterk, goed gefinancierd bedrijf uit, dat onze aantrekkelijke pijnlijnen met nieuwe geneesmiddelen kan valoriseren.' Andermaal wordt aangekondigd dat men nog bijkomende oftalmologische producten in licentie wil nemen, zij het pas wanneer ocriplasmine op de markt is.

In 2007 vertegenwoordigden oftalmologische geneesmiddelen een omzet van 12,5 miljard dollar en verwacht wordt dat dit met zes procent per jaar zal toenemen tot 33 miljard in 2023. De achterkant van het oog is het sterkst groeiende segment. Maar niet alleen ThromboGenics heeft dit potentieel in de gaten. Er zijn al verwante producten voor de achterkant van het oog op de markt. Lucentis van Novartis doet het qua omzet goed, evenals Avastin van Roche en het opkomende Eylea van Bayer en Regeneron. Maar de indicaties zijn niet dezelfde en de efficiëntie al evenmin. Met ocriplasmine heeft ThromboGenics volgens de vakpers potentieel wel degelijk een uniek geneesmiddel in handen. Specifiek voor VMA, Vitreomacular Adhesion, bestaat er namelijk nog niets.<sup>19</sup> In het licht van de beslissing van de raad om zelf in de VS ocriplasmine te vermarkten, zocht de directie uit hoeveel specialisten men daar zou moeten bewerken, een onderzoek dat lijkt thuis te horen bij de beslissing een jaar eerder. Het gaat om duizendvijfhonderd tot tweeduizend netvliesspecialisten in de VS en duizendvijfhonderd in Europa. Een inderdaad op het eerste gezicht relatief klein en dus gemakkelijk te bereiken doelgroep van gebruikers. Later

zal blijken dat deze groep rond die tijd veel groter werd door de invoering van de nieuwe diagnosetechniek OCT. Daarmee kunnen ook gewone oogartsen VMA vaststellen en dus een behandeling voorstellen. Dat zal de commercialisering van ocriplasmine in de VS bemoeilijken.

## Ocriplasmine in de startblokken

In 2009 en 2010 haalde ThromboGenics veel meer middelen uit de markt, dan er verliezen werden geleden. De verliezen bedroegen in 2009 en 2010 telkens ongeveer 14 miljoen, maar in 2009 werd 43,8 miljoen euro opgehaald met een kapitaalverhoging en 2,8 miljoen met de uitoefening van warrants. In 2010 wordt 53,9 miljoen bijgetankt, plus 3,4 miljoen uit warrants. TG beschikt eind 2009 over 76 miljoen cash en eind 2010 over 86 miljoen. Het aantal personeelsleden neemt toe tot 76, waarvan 66 in Leuven. De vergoeding van topman De Haes wordt in 2010 opgetrokken tot meer dan 500.000 euro richting later een miljoen. Blijkens de aanwezigheden op de jaarvergadering bezit Clay nog altijd ruim 11 procent van de aandelen, Petercam 2,6 procent, Baker Brothers 5 procent en Biggar 7,8 procent. Het lijkt er dus op dat de oude aandeelhouders hun posities hebben afgebouwd of zich lieten verwateren.

Uiteraard blijft de toon van het jaarverslag 2010 opgewekt. In het tweede kwartaal van 2011 wil ThromboGenics met ocriplasmine naar de regelgevers. De resultaten van het fase III-onderzoek MVI-TRUST zijn in september 2010 bekend: 652 patiënten werden in twintig maanden behandeld, waarvan 465 met ocriplasmine en 182 met een placebo. Van die 465 is 26,4 procent genezen. Er trad volledige VMA-resolutie op binnen de 28 dagen. Bij nog eens 23,7 procent verbeterde het zicht binnen de zes maanden. Daartegenover genas maar 10,2 procent van de patiënten met een placebo-inspuiting. Daar traden ook in 3,7 procent van de gevallen neveneffecten op. Bij de variant FTMH, Full Tickness Macular Hole, zijn de resultaten met 40 procent genezing nog beter.

Op vraag van de investeringsbank Jefferies wordt ook een marktonderzoek gedaan bij vijftig specialisten. De resultaten staan niet in het jaarverslag, maar zijn kennelijk voldoende positief. Blijkt dat er in de VS tot 300.000 patiënten op ocriplasmine zitten te wachten, wereldwijd zelfs 840.000. Er is weinig concurrentie in zicht, aldus ThromboGenics in zijn jaarverslag, laat staan dat er

goedgekeurde producten zouden zijn. De markt van oogziekten betrof in 2009 veertien miljard dollar, mede gedreven door het succes van het middel Lucentis tegen AMD, Age-related Macular Degeneration.

Nog belangrijk is dat 'netvliesspecialisten traditioneel geneigd zijn om innovatieve medicijnen te gebruiken'. Nu ze dankzij de andere geneesmiddelen al heel wat ervaring opdeden met inspuitingen in het oogvocht, kon ocriplasmine snel aanslaan. '*Ocri is likely to experience a rapid uptake*', stelt de raad van bestuur. Ocriplasmine is een uitzonderlijke therapie voor een kwaal waar geen geneesmiddel tegen bestaat, terwijl de voorschrijvende artsen voor vernieuwing openstaan. 'Dat alles maakt dat ocriplasmine een commercieel succes kan worden.' Andermaal geeft het bedrijf aan dat het ook andere oftalmologische producten wil aantrekken.

Ook de andere trajecten van ThromboGenics worden doorgezet. TB-402, dat perifere trombose bestrijdt, kan beter zijn dan het bestaande Lovenox van Sanofi-Aventis en wordt in fase II getest op patiënten. TB-403 wordt getest voor hersenkanker en leverkanker. Roche betaalde al 65 miljoen voor de licentie.

## De deal van het jaar

Tot 2012 is er dus geen vuiltje aan de lucht. Integendeel, Collen lijkt op weg naar zijn tweede geneesmiddel. Dat deden weinigen hem in België voor, behalve natuurlijk dr. Paul Janssen van Janssen Pharmaceutica. Dat waren ook makkelijkere tijden. Microplasmine overleeft overtuigend fase III voor het ziektebeeld dat voortaan sVMA of Symptomatic Vitreomacular Adhesion heet, nadat een Amerikaanse toezichthouder de precieze beschrijving ervan in het register van ziektebeelden opnam. Voor microplasmine kwam daar als ziektebeeld bij: '*macular hole*', een gaatje in de macula. Dus geen diabetische retinopathie en evenmin AMD, Age-related Macular Degeneration, een aftakeling van de macula ten gevolge van veroudering. Met Fujifilm Corporation was in 2011 al afgesproken dat het grote hoeveelheden zou gaan produceren en leveren. Microplasmine was intussen omgedoopt tot ocriplasmine, maar voor de goedkeuring van de Amerikaanse FDA en de Europese EMA was een echte merknaam nodig. Dat werd Jetrea®, nadat het meer voor de hand liggende

Vitreoclear moest worden afgevoerd omdat een bedrijf in Spanje die naam bezat.

In maart 2012 sluit Patrik De Haes een knap contract met Alcon, de oftalmologische dochter van de Zwitserse farmareus Novartis, voor de commercialisering van microplasmine in de hele wereld, behalve in de VS. Daar zouden enkele tientallen gespecialiseerde verkopers van ThromboGenics zelf de boer opgaan om de chirurgen te overtuigen. Alcon moet wel echt in het product hebben geloofd, want het betaalt meteen 75 miljoen euro. Daar zou nog 90 miljoen bijkomen, en mogelijk nog 210 miljoen, samen 375 miljoen. Daarenboven zou ThromboGenics een commissie krijgen op de netto-verkoop. De vakpers spreekt van dertig procent en raamt de jaarlijkse omzet op vijfhonderd miljoen dollar in de VS alleen, en evenveel in Europa.<sup>19</sup> Wie vertrouwd is met dit soort contracten, weet dat dertig procent een uitzonderlijk percentage is, zeker omdat het bovenop de andere gulle betalingen komt. Wellicht hield Alcon/Novartis op die manier al rekening met een latere overname van ThromboGenics of tenminste van Jetrea®. Voor de overnemer zouden de afgesproken vergoedingen dan in mindering komen van het geboden bedrag. Men kocht dan eigen omzet in. ‘Maar er is nooit een bod gekomen’, bevestigen Chris Buyse en Désiré Collen.

Twee keer een half miljard omzet, dat is dus een blockbuster! En in dat geval waarschijnlijk een overnamebod. En dit ondanks de relatief hoge verkoopprijs van 3950 dollar voor 125 microgram Jetrea®. En dit ondanks de relatief beperkte looptijd van het patent op microplasmine, dat in 2023 afloopt. En dit ook zonder rekening te houden met een uitbreiding van het toepassingsgebied naar twee andere ziektebeelden. Voor zijn deal met Alcon/Novartis krijgt ThromboGenics van Scrip de Licensing Deal of the Year Award. De uitreiking van de SCRIP-Awards is een jaarlijks evenement van het communicatiebureau Informa, waar in de sector naar wordt uitgekeken. Désiré Collen haalt de prijs in Londen op. In augustus 2012 worden de onderzoeksresultaten van Jetrea® gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*, een publicatie waarin alleen medische doorbraken ruimte krijgen. Kortom, ThromboGenics levert werk om u tegen te zeggen. Voor zo'n traject wordt in een academische omgeving een summa cum laude bovengehaald.

In *De Tijd* zegt Patrik De Haes eind oktober 2012: ‘Analisten voorspellen dat het medicijn op zijn piek honderden miljoenen euro's per jaar kan opleveren.

Maar eigenlijk is dat nog nattevingerwerk. Geef ons een jaar en dan zullen we een realistische voorspelling kunnen maken. En vergeet niet dat we ook aan het testen zijn of het middel nuttig kan zijn voor oogaandoeningen bij diabetespatiënten. Als dat lukt, komen er nog eens honderden miljoenen bij.’ Zo’n goudmijn wil geen belegger missen!<sup>20</sup> In 2013 wordt De Haes door de lezers van het magazine *Trends* gekozen tot een van de twaalf genomineerden voor de titel ‘Manager van het Jaar’.

## Tien op tien bij de FDA

De FDA stemt in met een versnelde behandeling van het dossier, een ‘*priority review*’. Woensdag 17 oktober 2012 is dan D-Day. De FDA zou rond 23 uur Belgische tijd haar verdict vellen. De Amerikaanse regelgever bleef eerst maar extra informatie vragen. Zou de beslissing dan toch met zes maanden worden uitgesteld, voor ThromboGenics het plan B? De directie van ThromboGenics tafelde in het intussen verdwenen Leuvense visrestaurant Beluga, de BlackBerries in aanslag. ‘Wat de stress nog verhoogde, is dat het e-mails en sms’jes regende. Is er al nieuws? Is er al witte rook? Ook mails van kleinere beleggers die tot onze verrassing echt meeleeften. Het leek alsof half Vlaanderen *on watch* was voor dat ene bericht’, vertelt Patrik De Haes in *De Tijd*. Om 2.30 u kwam dan het verlossende ja-woord.

‘Ja, we sliepen toen het bericht kwam’, geeft Chris Buyse toe. Maar veel belangrijker dan de beslissing van 16-17 oktober was de hearing van het Drugs Advisory Committee op 17 juli in Washington. Net zoals destijds bij t-PA wordt een nieuw geneesmiddel altijd eerst beoordeeld door een jury. Dat gebeurt in een open auditorium waar toch zo’n honderdtwintig mensen aanwezig zijn. Die jury luistert naar een inleidende uiteenzetting van maximum 35 minuten en dan naar de vragen die worden gesteld, onder meer door de regulators van de FDA. Daarbij gaat telkens een specialist naar het spreekgestoelte om te antwoorden. ‘Wij hadden die antwoorden gedelegeerd aan goed voorbereide mensen uit ons team’, zegt Buyse. ‘Zelf hebben we niets gezegd, dat werd van ons ook niet verwacht. Zo’n jury bestaat uit wetenschappers, maar ook de voorzitter van de blindenvereniging was daarbij, een ethicus enzovoort, samen tien mensen. Wij hadden honderden slides klaar met antwoorden op alle mogelijke vragen en een van onze medewerkers beheerste de structuur van dat enorme

bestand. Dus die wist: nu moet ik naar slide nr. 121. Daarachter zaten de zeventigduizend bladzijden van het dossier. Er werden ook getuigen opgeroepen, onder andere een patiënte van ons. Zo'n hearing is een geoliede machine, die twee uur duurt. Dan wordt er realtime gestemd over de vraag of de voordelen groter zijn dan de nadelen en risico's. De stemming was tien tegen nul. Iedereen was voor!' In principe wordt dat advies dan door de FDA gevolgd, maar

### *De stemming was tien voor, nul tegen*

de FDA beschikt over drie maanden om een verdict te vellen, wat volgens Buyse voor extra spanning zorgde: '16 oktober was dus zeer nipt.' Intussen bejubelt *De Tijd* ThromboGenics terecht als 'het eerste Belgische bedrijf dat helemaal zelfstandig een biotechmiddel ontwikkelt, financiert en wereldwijd op de markt brengt'.

Weliswaar inspireerde dat de Belgische sociale zekerheid nooit tot terugbetaling van het geneesmiddel. De koers van het aandeel gaat eind juli 2012 wel door het dak naar 27 euro.

Eind oktober 2012 zit meer dan de helft van de aandelen van ThromboGenics bij Amerikaanse investeerders en dit zonder notering op een Amerikaanse beurs. Vanwaar die massale interesse bij investeerders in de VS, vraagt *De Tijd* aan Patrik De Haes. 'De deuren in de Verenigde Staten zijn voor ons altijd opengebleven. Waarom? Wij hebben beloofd en geleverd. Dat is vrij simpel. Maar op het moment dat je één keer ontgoochelt, deur dicht. *Start at square one.*' ThromboGenics moet op dat moment wel nog echt opleveren.

Niet alles wat ThromboGenics in 2012 aanraakt, verandert echter in goud. Begin 2012 haakt Roche af. Na 42 miljoen euro voorafbetalingen aan ThromboGenics en twintig miljoen aan BioInvent, dumpt Roche TB-403. Daar gaat een potentiële omzet van 450 miljoen dollar, waarvan zestig procent voor ThromboGenics! Het bedrijf krijgt de rechten en zelfs de resultaten terug. ThromboGenics en partner BioInvent kondigen aan dat ze gaan bekijken of TB-403 relevant is voor de kwalen aan de achterkant van het oog.

'Roche had Avastine en dat werkte,' volgens Collen, 'maar de vraag was of er geen synergie was met ons product. Dat zou dan tot een combinatiegeneesmiddel hebben geleid. In het begin was dat redelijk hoopvol, maar finaal hebben ze vastgesteld dat de kosten niet langer verantwoord waren. De synergie was onvoldoende sterk. Roche heeft daar zeker met vijftig mensen drie jaar aan

gewerkt. Toen ze stopten, kreeg ThromboGenics vele grammen materiaal én alle bevindingen en rechten terug.’

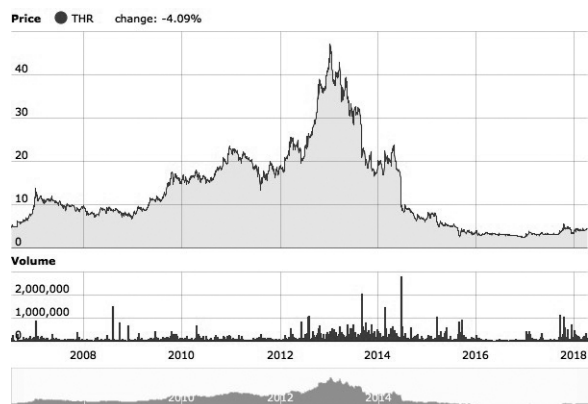
En ook TB-402 is in 2012 einde verhaal. ThromboGenics had dat volgens Collen niet op de juiste manier getest bij heupoperaties, met toediening te snel na de ingreep, waardoor er bloedingen waren. Dat was een tegenvaller en de raad kwam tot de vaststelling dat het niet de moeite loonde om daar verder tijd en geld in te stoppen. Collen was niet gelukkig met het onderzoek en met die beslissing, maar in de euforie rond Jetrea® werd om dat verlies niet getreurd. Achter een van de zeven starttrajecten van ThromboGenics, Anti-Factor VIII, werd een punt gezet.

De beurskoers van ThromboGenics explodeert in 2012 tot 45 euro. Het bedrijf is in feeststemming. Buyse wordt CFO van het jaar en De Haes en Buyse worden door Véronique Goossens in *Knack*<sup>22</sup> opgevoerd als ‘het olijke management’, omdat ze tijdens interviews uitgelaten zijn en zelfs de slappe lach krijgen. Buyse: ‘Wij noemen onszelf *les rigolos de Thrombo ...*’ Of De Haes: ‘Wij zijn heel zuinig. We hebben een *corporate jet*, maar we gebruiken hem niet veel.’ *Knack* spreekt van ‘een Vlaams verhaal dat niet genoeg kan worden verteld. Het biedt inspiratie voor de wetenschap en het ondernemerschap, en de combinatie daarvan.’ De verwachtingen zijn hooggespannen en de financiële analisten overtroeven elkaar in optimisme. Eentje mikt op een beurskoers van 75 euro! Op de beurs ontstaat een goldrush. Nogal wat onervaren beleggers ontdekken plots het Leuvense mirakel en niemand tempert de verwachtingen, niemand bederft het feestje.

*We hebben een corporate jet, maar we gebruiken hem niet veel*

De totale beurswaarde van ThromboGenics overschrijdt anderhalf miljard euro. Het aandeel voldoet daarmee aan de voorwaarden om te worden opgenomen in de Bel 20-index, wat in maart 2013 ook gebeurt. ThromboGenics is in de Bel 20 het eerste farmabedrijf van formaat sinds het eveneens beursgenoteerde UCB, de Belgische farmagroep die in 1928 uit enkele fusies ontstond. Collen is een gevierd man. Hij krijgt de Lifetime Achievement Award van Scrip en van BelCham, de Belgian-American Chamber of Commerce. Bestuurder Staf Van Reet schrijft begin 2014 in het jaarverslag 2013 dat de bijdrage van Collen tot ThromboGenics en tot de medische wetenschap ‘niet kan worden overschat’. Collen heeft er geen spijt van dat hij 71 miljoen dollar van t-PA her-

investeerde in research. Hij viert het tweede grote succes in zijn leven! Of het derde, want stafylokinase was ook een geweldig middel! Alleen werd het nooit een geneesmiddel.



Beurskoers van ThromboGenics sinds 2006. (bron: Euronext)

## HOOFDSTUK 2

# Collen overboord

***Samenvatting:** Hoogmoed komt voor de val. Academicus Collen botst met manager De Haes. Voorzitter-stichter Désiré Collen herkent zijn bedrijf niet meer en stapt op. Ook Chris Buyse houdt het bij ThromboGenics voor bekeken. En dan blijkt die ene beloftevolle vogel een icarus. Jetrea® flopt. Gelukkig haalde ThromboGenics in de euforie na de ontdekking veel geld op. Daarmee kan het bedrijf volharden in zijn nieuwe oftalmologische strategie. Hardnekkig, vindt Collen. Maar misschien lossen de trajecten alsnog de verwachtingen in, en verandert de icarus in een feniks. We zullen zien, zei de blinde.*

## Tu quoque Brute!

De Tarpeïsche rots ligt dicht bij het Capitool! De rots waarvan vermeende Romeinse verraders werden gegooid, lag gerieflijk dicht bij de plaats waar de hoogste glorie te rapen viel. Tegen de achtergrond van een bedrijfsmatig blijspel speelt zich eind 2012 en in 2013 aan de top van ThromboGenics een ware tragedie af. Jean-Luc Dehaene en Landon Clay achten de tijd rijp om de fakkel door te geven. Dehaene neemt op 5 maart 2012 ontslag, maar hij wordt in mei door de algemene vergadering toch opnieuw tot bestuurder benoemd, zij het voor twee jaar. Eerder, in juli 2011, was zoon Thomas Clay zijn vader Landon Clay als bestuurder opgevolgd. Hij was als 26-jarige de jongste bestuurder ooit in een Belgisch, beursgenoteerd bedrijf. De schoenen van zijn vader bleken dan ook lang te groot.

Om erfenisproblemen ten gevolge van een te grote schenking te vermijden, moet de intussen 69-jarige Collen van Herent naar Londen verhuizen. Onder Belgisch recht mag je je erfgenamen niet benadelen door een disproportioneel groot deel van je vermogen weg te schenken, wat Collen deed door zijn donaties aan de Collen Trust, Biggar en Thromb-X. Daar is de Britse wetgever soepeler in. Die verhuis gebeurde officieel in april 2012.

De operationele verantwoordelijkheid had Collen al in 2008 goeddeels overgedragen aan Patrik De Haes, maar hij bleef wel een greep op het bedrijf behouden. Hij wou zijn rol spelen middels een Office of The Chairman, een in de regel veertiendaagse vergadering van de voorzitter met de CEO en de CFO. In 2010 wordt dit 'comité' ook formeel opgenomen in de bedrijfscode. De vergadering heeft een heel precieze opdracht en moet genotuleerd worden.

Alle belangrijke problemen op het gebied van menselijk kapitaal, intellectuele rechten, financiële operaties en samenwerkingsverbanden moeten daar worden besproken. Beslissingen die aan de raad van bestuur toekomen, worden daar voorbereid.

Wanneer CEO De Haes vanaf najaar 2012 beslist nog alleen rechtstreeks aan de raad te rapporteren, ontstaat een vertrouwensbreuk met de voorzitter. De Office of The Chairman wordt uit de governance-code van het bedrijf verwijderd. De voorzitter-stichter van het bedrijf voelt zich aan de kant geschoven en de raad van bestuur fluit De Haes niet terug.

Op het eerste gezicht was dat Office of The Chairman een intelligente structuur voor een bedrijf zoals ThromboGenics, dat toch een geesteskind was van zijn voorzitter. De rijke ervaring van voorzitter-stichter Collen, zijn netwerk en zijn neus voor opportuniteiten en gevaren werden als het ware geïnstitutionaliseerd. Want was het bedrijf niet begonnen met het geld van Collen en met stoffen die hij samen met collega's had ontdekt? De CEO en CFO zouden in die veertiendaagse vergaderingen bij de Chairman een klankbord hebben voor de vele beslissingen die aan de top van een bedrijf moeten worden genomen. Naast het auditcomité en het remuneratiecomité lijkt er trouwens in wel meer bedrijven plaats voor een comité dat de raad van bestuur voorbereidt. Dat de wettelijke corporategovernance-code daarin niet voorzag, is een formalistische opwerping. In dit geval leken er ruim voldoende argumenten om van de code af te wijken, wat van de wetgever trouwens mag.

‘Het was onze oprechte intentie om de CEO te versterken,’ zegt Buyse, ‘maar Patrik De Haes heeft dat aangevoeld als een aantasting van zijn positie, als een teken van wantrouwen. Zelf zou ik als CEO vragende partij zijn geweest. Misschien speelden ook financiële ambities mee’, bedenkt Buyse. ‘Hoe dan ook, de raad van bestuur zag zo’n bestuurlijke eigenaardigheid niet zitten. Bovendien woekerde het probleem van De Haes en Collen al een jaar onderhuids. In november 2012 kwam het aan de oppervlakte. Maar tot november 2013, toen Désiré zijn ontslag gaf, eiste geen enkele bestuurder dat de animositeit tussen Collen en De Haes moest ophouden. Ook Jean-Luc Dehaene niet.’

‘Jean-Luc Dehaene heeft ons goed geholpen’, erkent Collen. ‘Hij kende zijn dossiers, maar begin 2013 was het duidelijk dat ik het ging verliezen en dan

*Dehaene is niet voor mij in de bres gesprongen*

was Dehaene een *Realpolitiker*. Hij is niet voor mij in de bres gesprongen en is de meerderheid gevolgd.'

'Hij had in oktober 2008 wel Dexia op zijn bord gekregen', vergoelijkt Buyse. 'Hij werd toen voorzitter van wat hijzelf een gigantisch hefboomfonds noemde, dat voor liefst negentig miljard euro staatswaarborgen nodig had. Dat was een enorme verantwoordelijkheid voor een man die toch de zeventig naderde. En bij ThromboGenics was hij afscheidnemend. In 2010 was zijn bestuurdersmandaat met maar twee jaar verlengd, en dan in 2012 na fel aandringen, nog eens met twee jaar. Hij was in de raad de enige die het conflict tussen Collen en De Haes had kunnen ontmynen, maar hij heeft dat niet gedaan. Toen Collen zijn ontslag gaf, is Jean-Luc als oudste bestuurder zelfs enkele minuten voorzitter van ThromboGenics geweest. Tot Staf Van Reet het dan maar deed. Hoewel: "Ik sta hier niet voor te springen", zei Van Reet.'

Achteraf blijkt zo'n bestuurscrisis leerrijk. 'De kwaliteit van een bestuur herken je als het slecht gaat, of als er grote problemen zijn', stelt Buyse vast. 'Bij ThromboGenics is het van 2006 tot 2012 heel goed gegaan, het was een feestje. Veel leadership had je in die jaren niet nodig. Misschien hadden we toen van de goede gang van zaken, en van het vertrek van Jean-Luc Dehaene en van vader Clay, gebruik moeten maken om de raad van bestuur substantieel te versterken. We hebben dat niet gedaan. We dachten dat ons bedje gespreid was.'

De academicus Collen botste dus met de manager De Haes. Een schok met al gauw de heftigheid van een perte total. En de tijd heelt niet alle wonden.

## De ezels van ThromboGenics

Onder het spectaculaire succes van ThromboGenics in 2012 smeulden nog andere problemen. Chris Buyse werd door sommige leden van de raad van bestuur verweten een kompaan van Collen te zijn. 'Twee handen op één buik', zegt een ingewijde. Buyse was en is inderdaad bestuurder van Collens vzw LSRP, waarin ook wat rechten zaten op ocriplasmine, dus Jetrea®. En op PlGF en anti-PlGF. En LSRP investeerde links en rechts in bedrijven, onder meer in de Leuvense Bio-Incubator waarvan ThromboGenics een van de huurders was.

Buyse werd ook kwalijk genomen dat hij in 2012 het kapitaal van ThromboGenics nog nodeloos met 77 miljoen verhoogde. Dat leidde natuurlijk tot een verwatering van de grote meerwaarde die aan de bestaande aandeelhouders toekwam. Vanaf begin 2012 werd door allerlei aandeelhouders luid geroepen dat Jetrea® moest worden verkocht, zodat de aandeelhouders konden cashen.

‘Zelf ben ik in overleg bij ThromboGenics weggegaan,’ zegt Buyse, ‘maar ik had ook moeite met een aantal toestanden. Men nam mij inderdaad kwalijk dat ik met Désiré samenwerkte in LSRP, en dat ik in de raad zat van de Bio-Incubator, waarvan we huurder waren. We hadden daar met LSRP twee miljoen in geïnvesteerd, maar tegelijk ook altijd gezegd dat de huren naar beneden moesten, wanneer de lening bij de bank was afgelost. Wij zaten daar niet in om geld te verdienen, we wilden start-ups onderdak geven en helpen. Nee, ik was inderdaad bestuurder bij LSRP, maar er is nooit een situatie geweest waarin er incompatibiliteit was met ThromboGenics. En het klopt dat LSRP rechten op ocriplasmine heeft, tot op vandaag. Désiré was aanvankelijk niet van plan om die rechten te claimen, maar gezien de spanningen, hebben we dat wel gedaan. We hebben dan begin 2012 die voorafbetaling van Alcon/Novartis omgerekend naar omzet en daar een percentage op toegepast. Dat was fair, en Dehaene en de raad keurden dat goed. In 2012 ontving LSRP 3,1 miljoen, in 2013 zo’n 3,4 miljoen euro. Achteraf hoor ik dan dat men mij kwalijk nam dat ik daar niet de kaart van ThromboGenics zou hebben getrokken, maar de kaart van Collen. Dat is nonsens. Wat mij door Rudi Mariën, die zelf nooit veel aandelen heeft gehad maar wel invloed had bij bestuurders, ook werd verweten is dat ik voor ThromboGenics geld bleef ophalen. Mariën vond dat we het moesten verkopen. Nu, we hebben een verkoop nooit uitgesloten, maar het is nogal duidelijk dat je zo’n verkoop best onderhandelt met een sterke oorlogskas, dus vanuit een situatie dat je niet moet verkopen. Weet je, governance is absoluut nodig, maar het kan ook misbruikt worden bij afrekeningen. Wie een stok zoekt ...’

Rudi Mariën (°1945) is een actieve speler in de Vlaamse biotechwereld. Deze apotheker van opleiding bouwde eerst de keten van klinische labs BARC uit. In 1985 richtte hij Innogenetics op, waarvan hij voorzitter werd. Het bedrijf werd in 1996 als eerste biotechbedrijf naar de beurs gebracht met een ontwikkelingstraject naar een vaccin tegen hepatitis C. Dat mislukte in fase II, maar het bedrijf ging door met een test voor bloedvergiftiging waarvan Roche de rechten verwierf. In 2008 werd het overgenomen door Solvay Pharma, waarna dat bedrijf in 2009 bij Abbott terechtkwam.

Abbott moest van de regelgever Innogenetics afstoten en in 2010 nam het Japanse Fujirebio het bedrijf over. De meeste beleggers scheurden hun broek aan Innogenetics. Rudi Mariën zelf investeerde de 37 miljoen die hij nog voor zijn belang in Innogenetics kreeg onder meer in DevGen, dat in 2012 werd overgenomen door het Zwitserse Syngenta. Mariën investeerde en investeert in nog andere biotechbedrijven zoals Biocartis, MdxHealth, Ablynx, Galapagos en dus gedurende een tweetal jaar in ThromboGenics. Mariën staat bekend als een investeerder die niet aarzelt om zijn belangen ook te verkopen. Hij heeft weinig geduld met bedrijven die ‘gaan zweven’ en ‘hun limieten niet kennen’. In het geval van ThromboGenics lijkt hij in 2013 wel vooral te opereren als een achteruitkijkend profet.<sup>1</sup>

‘Chris en ik investeerden met LSRP-centen, dus buiten ThromboGenics, in Celyad, in Bone Therapeutics, in ITeos Therapeutics enzovoort’, geeft Collen toe. ‘We hebben de beste participaties later ingebracht in ons fonds Fund+. We deden dat met mijn centen. Patrik De Haes had daar moeite mee en de jonge Clay viel daar ook over. Hij wilde absoluut dat Chris exclusief aan Patrik zou rapporteren, en dat moest ook blijken uit de remuneraties van beiden, het salaris van Patrik moest hoger zijn dan dat van Chris Buyse. Ze verdienden tot dan ongeveer evenveel. Maar Chris was wel de man van vier kapitaalverhogingen! We verloren in die periode ook onze Amerikanen Laermer en Pakola, die de nieuwe hiërarchie niet zagen zitten.’

Chief Business Officer Stuart Laermer verliet eind 2011 het bedrijf. Hij richtte een consultancybedrijf op. Chief Medical Officer Steve Pakola gaf in mei 2012 zijn ontslag. Hij werd aan boord gehaald van het nieuwe, Belgische oftalmologiebedrijf Amakem en werd daar CMO. Deze in Diepenbeek gevestigde start-up had in september 2011 liefst achttien miljoen euro opgehaald voor wat dan werd voorgesteld als een fase II-onderzoek naar een geneesmiddel tegen glaucoom, een aandoening waarbij een verhoging van de druk in de oogbol het gezichtsveld beperkt en die uiteindelijk tot blindheid leidt. Men zou deze kwaal aanpakken met een kinase-inhibitor. Kinasen zijn zeer belangrijke enzymen, eiwitten die biochemische processen in gang zetten en die bij stillegging door een inhibitor mogelijk ook ongewenste ontwikkelingen kunnen afremmen. Het beheersen van kinase kon ook nuttig blijken bij andere ziekten dan glaucoom, zo vermoedde men.

Amakem was een traject van het Gentse bedrijf DevGen, dat verkoos zich in rijstzaden te gaan specialiseren en dat daarom zijn medische activiteiten afstootte. Na contacten met ThromboGenics, waar men liet weten niet geïnteresseerd te zijn in samenwerking, werd het bedrijf in 2010 opgericht, met Chris Buyse als voorzitter en LSRP als investeerder, naast drie kaderleden van DevGen. Bij de kapitaalverhoging van 2012 verdween Buyse uit de raad, maar LSRP bleef aandeelhouder, naast Vesalius Biocapital, de Limburgse investeringsholding LRM, de Participatiemaatschappij Vlaanderen (PMV), de Nederlands-Duitse investeringsgroep Forbion en Crédit Agricole. In september 2013 stapte ook Jean-Marie Stassen van ThromboGenics over naar Amakem. Hij werd er hoofd van R&D. Het onderzoek strandde echter in fase II en LSRP schreef zijn investering van 2,1 miljoen in 2014 af.

### *Dollartekens in de ogen*

Deze uitstap van Collen en Buyse in de oogheelkunde deed toen, volgens Chris Buyse, bij ThromboGenics niet meteen wenkbrauwen fronsen. De raad van ThromboGenics had geen zin in dit risico en als Collen daar met zijn centen wel aan wilde beginnen, dan was dat zijn zaak. Glaucoom is ook een heel ander ziektebeeld dan retinopathie. En als Pakola en Stassen het bij ThromboGenics dan toch niet meer zagen zitten, konden ze met Amakem in de bredere kring rond Collen aan de slag. Toen drie jaar later deze investering van LSRP faliekant afliep, kwam ThromboGenics goed weg. Hoe het ook zij, met het vertrek van sterkhouders zoals Laermer, Pakola en Stassen was ThromboGenics op het hoogtepunt van zijn kunnen duidelijk een duiventil.

Het probleem aan de top van ThromboGenics zat ook veel dieper dan de intense verstandhouding tussen Collen en Buyse en de hiërarchische onduidelijkheid die De Haes en enkele bestuurders wilden wegwerken. Collen en zijn raad van bestuur groeiden ook uit elkaar inzake bedrijfsstrategie. Wanneer definitief blijkt dat ThromboGenics met Jetrea® wellicht een goudhaantje in huis heeft, verschijnen er dollartekens in de ogen van de bestuurders en, op de achtergrond, van de ongeduldige beleggers. De Haes heeft daar oren naar. ThromboGenics zou een zeer winstgevend en exclusief oftalmologisch bedrijf worden en de onderzoekstrajecten naar trombose en kanker zouden worden afgebouwd. Die werden, zo zegt Collen, beschouwd als ‘de speeltjes van Collen’, ja, ‘folklore’, die alleen maar geld bleef kosten. Bodemloze putten! ‘A profitable ophthalmic company’ moest ThromboGenics worden, met als fraaie baseline ‘Advancing science, enhancing vision’. ‘Er is een beperkte pot

geld en biotechspelers willen te veel producten ontwikkelen’, zegt De Haes op 7 september 2012 aan Véronique Goossens in het televisieprogramma Z-Talk. ‘Ze moeten werken op veel minder moleculen. Maar het vergt moed om onderzoeken stop te zetten.’ Collen is het daar in de krant *De Morgen* van 5

### *Met slechts één geneesmiddel is een bedrijf kwetsbaar*

maken, zullen we extra stappen moeten zetten. Ik twijfel niet aan het succes van ons product, maar met slechts één geneesmiddel is een bedrijf kwetsbaar. Er kan altijd iets negatiefs gebeuren de komende jaren. Met één product ben je een onetrickpony.’

januari 2013 manifest niet mee eens. Haast profetisch zegt hij tien dagen voor de effectieve lancering van Jetrea® in de VS: ‘Om van ThromboGenics een blijvend succes te

Maar de raad van bestuur kiest voor De Haes. Geen translationeel onderzoek meer tussen academia en *big pharma*, luidt impliciet hun keuze. ThromboGenics zou nu Jetrea® naar de markt brengen en het toepassingsgebied daarvan zo snel mogelijk uitbreiden naar diabetische retinopathie. Collen heeft dan mooi verwijzen naar het prospectus van bij de beursgang, waarin uitdrukkelijk werd beloofd dat ThromboGenics bij de KU Leuven en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie nog meer moleculen zou aantrekken, bovenop de zeven

### *Eén prijspony is beter dan een stal ezels*

2013 in *De Standaard*.<sup>1</sup> Later zou Collen daarop repliceren dat ‘een stal vol ezels beter is dan één kreupele pony’, maar dat de pony kreupel was, wist begin 2013 nog niemand.

waarmee het bedrijf in 2006 begon. De raad blijkt die belofte uit het prospectus te zijn vergeten. ‘Eén prijspony is beter dan een stal vol ezels’, vindt Patrik De Haes in januari

## Verkoop dat ding nu!

Het conflict tussen de voorzitter en de CEO escaleert. Succes heeft vele vaders en ook het vaderschap van Jetrea® wordt nu betwist. In het beeld dat Patrik De Haes in allerlei presentaties ophangt, wordt de nadruk gelegd op de ingrijpende veranderingen die sinds 2008 onder zijn leiding plaatsgrepen. Collen betwist geenszins de grote verdiensten van De Haes als CEO, maar de waarheid heeft voor Collen haar rechten: Steve Pakola schreef al in 2001 het hele

scenario uit, dat zes jaar na de beursgang tot een geneesmiddel leidde. Hij had zich alleen in die zes jaar vergist en dacht dat het sneller zou kunnen. Hij was de ware vader van Jetrea®, samen met Collen.

‘Wat ik dan wel heb kunnen doorzetten, is dat op de website de echte geschiedenis van Jetrea® werd verteld en dat het management die verdienste maar gedeeltelijk kon claimen’, zegt Collen enigszins tevreden. ‘Intussen was Jetrea® goedgekeurd door de FDA en roken bestuurders en aandeelhouders geld. Ik kon dat niet keren. Jetrea® en oftalmologie waren voor hen de toekomst.’

Maar als het dan toch alleen om dollars en euro's ging, als ThromboGenics dan toch geen andere ambitie had dan Jetrea®, waarom werd er dan nog zoveel overbodig en verwaterend kapitaal opgehaald? En waarom werd het bedrijf zelfs niet gewoon verkocht? De beurskapitalisatie bedroeg eind 2012 even 1,6 miljard euro. De aandeelhouders zouden best blij zijn geweest met veertig euro per aandeel.

Volgens Collen wou onder meer Rudi Mariën ThromboGenics verkopen. ‘Mariën heeft nooit veel aandelen van ThromboGenics gehad, maar hij profileerde zich als een soort activist. Hij is mij thuis komen opzoeken. Hij zei: “Uw CEO moet in de VS gaan wonen en uw CFO moet je buiten kieperen.” “En wat moet ik dan doen met die honderd mensen die in Leuven werken?”, vroeg ik Rudi. “Dat is uw zaak niet, die moeten maar ander werk zoeken!”, zei hij. Nu zal hij wel zeggen: ze hadden beter naar mij geluisterd! Dan hadden ze een miljard gekregen voor het bedrijf. Dat klopt wel niet, want niemand deed ooit echt een bod. De *shorters* (die gehuurde aandelen verkopen in de hoop ze later goedkoper te kunnen terugkopen en die dus speculeren op een beursdaling) hadden ook snel door dat de beurswaardering onhoudbaar was. De *shorters* hebben er goed geld aan verdiend, niet de aandeelhouders, tenzij ze goedkoop hebben gekocht en tijdig hebben verkocht.’

Maar had Mariën achteraf gezien inderdaad geen gelijk? Midden februari 2014 zei hij in *Trends*²: ‘Ik weet dat het een zwaar statement is, maar ook ThromboGenics had vorig jaar al moeten verkocht worden. Ik zei dat trouwens een paar jaar geleden al. Ze hadden hun product op de markt en chapeau daarvoor. De rechten voor Europa verkopen aan Alcon was de juiste visie. Hoe zouden ze het anders ook doen, in die landen met al die regels? Maar dan werd beslist om het product zelf te gaan verkopen in Amerika en dat was een blunder. Throm-

boGenics dacht dat daar met vijftien man te gaan verkopen. Ze weten niet hoe groot Amerika is! Bovendien, als je business in Amerika is, moeten ook je topmensen in Amerika zitten. En niet in Leuven.’ Mariën haalt het niet, al was het maar omdat er volgens Collen en Buyse nooit een koper en een bod waren. En dat Mariën al ‘een paar jaar geleden’ zou hebben beweerd dat het moest worden verkocht, dus jaren voor begin 2014, daar lachen Buyse en Collen mee. Er waren in de euforie van 2012 gewoon geen dissidente stemmen, behalve die van Collen zelf, die er bleef op hameren toch niet alle geld op dat ene paard te zetten. Mariëns ‘zwaar statement’ klinkt voor hen als *‘hindsight bias’*, een invulling van het verleden met inzichten van later. Wie trouwens niet in een aandeel gelooft, kan het altijd op de beurs verkopen. Dan hoeft je achteraf geen statements te maken. Mariën ligt in Leuven bepaald niet in de bovenste schuif!

De wending die ThromboGenics in 2012 nam, was voor voorzitter Collen onverteerbaar. De raad van bestuur staat midden 2013 voor een verscheurende keuze: de CEO of de voorzitter? Beiden konden niet langer door één deur, dat was vanaf februari 2013 duidelijk. Collen ziet snel dat hij geen kans maakt en bereidt zijn vertrek voor. Maar als ThromboGenics toch niet meer geïnteresseerd is in andere trajecten dan microplasmine voor oftalmologische toepassingen, dan zou hij die andere moleculen weer meenemen. Er ontstaat dan een wat onverkwikkelijke discussie over de licenties die door de KU Leuven en LRSP waren afgegeven voor stoffen die ‘in de vuilnisbak werden gegooid’. Collen: ‘Ik heb dan nog geprobeerd om de programma’s die werden stopgezet, te laten teruggeven aan de universiteit. Er is dan een hele discussie ontstaan over de verplichting tot *“best effort to exploit”*, die in de contracten stond, en of die belofte was nagekomen. Maar als de universiteit die programma’s terug wilde, dan moest daarvoor aan ThromboGenics worden betaald.’

***Een voorzitter als bloempot,  
dat was niets voor mij***

Collen ziet moegestreden af van enkele intellectuele-eigendomsrechten. ‘Ze dachten dat ik door de knieën zou gaan, ook omdat ik daar zoveel geld in had gestoken. Maar een voorzitter als bloempot, dat was niets voor mij. Ik heb de eer aan mezelf gehouden.’

De twijfel tast dan de beurskoers aan. De koers van ThromboGenics piekt eind 2012 boven veertig euro, maar decimeert nadien. ThromboGenics verdwijnt uit de Bel 20 en zakt in vrije val weg naar de status van een smallcap, met nog een beurswaarde van honderd miljoen. ‘Zonder gevolgen voor de remuneratie

van de CEO!', zegt Collen. De verwachtingswaarde, dus wat beleggers bereid zijn te betalen bovenop de contanten in het bedrijf, smelt als sneeuw voor de zon. De speculanten, *shorters*, verdienen flink aan de koersval. Een van de *shorters* die er eind december 2013 geen geheim van maakt dat hij de koers van ThromboGenics waanzin vindt, is de Amerikaan Joseph Edelman van Perspective Advisors.<sup>3</sup> De goedgelovige beleggers die nog tegen veertig euro instappen, zijn veel centen kwijt. De beurs kan meedogenloos zijn.

ThromboGenics		jaar	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	in 1.000.000 euro							
Omzet			75,11	112,78	13,78	11,20	7,10	9,05
	Reëel			21,72	13,78	11,20	7,10	9,05
	Voorafbetaald		75,04	90,03				
Winst/Verlies			30,42	26,40	-51,12	-37,93	-60,35	22,61
Eigen vermogen			227,97	258,77	208,01	170,02	109,86	133,36
	Verhoging (excl. warrants)		77,18					
Immateriële activa en goodwill			74,92	71,60	64,97	58,29	25,90	23,60
Cash (incl. investments)			148,23	172,36	127,08	101,39	80,07	105,70
Aantal aandelen			36.008.391	36.094.349	36.094.349	36.094.349	36.094.349	36.094.349
Kapitaal/aandelen (boekwaarde)			6,33	7,17	5,76	4,71	3,04	3,69
Cash/aandelen			4,12	4,78	3,52	2,81	2,22	2,93
Beurskoers week eind december			46,42	19,50	6,34	3,56	2,53	3,94
Verwachtingswaarde			40,09	12,33	0,58	-1,15	-0,51	0,25

*Het grote verlies in 2016 wordt deels verklaard door een afschrijving op Jetrea van 26,6 miljoen euro. In de cijfers van 2017 is de kapitaalverhoging door Novartis nog niet verwerkt. Op 22 januari 2018 nam hierdoor het aantal aandelen toe naar 38.271.575. De omzet van Jetrea bedroeg in 2017 nog 2,9 miljoen in de VS en 1,3 miljoen daarbuiten. De rest van de omzet heeft te maken met de afwikkeling van de overeenkomst met Novartis/Alcon. Sinds 2013 werden 30.000 patiënten met Jetrea behandeld.*

*De boekhoudkundige balans van 2018 zal er ook anders gaan uitzien, omdat de raad aan de algemene vergadering voorstelt de overgedragen verliezen ten bedrage van 181 miljoen ten laste te nemen van het boekhoudkundig kapitaal en de uitgiftepremies. Dit verandert operationeel niets.*

## ‘Het is mismeesterd!’

Op 1 november 2013 neemt Collen ontslag als bestuurder en voorzitter. Staf Van Reet volgt hem op. De Amerikaanse oftalmoloog David Guyer wordt tot bestuurder gecoöpteerd. Acht maanden later, op 26 juni 2014, verlaat ook CFO Chris Buyse het bedrijf. De Canadees Paul Howes neemt zijn plaats in. Collen delegeert zijn stemrechten aan bestuurder Luc Philips en gaat op zoek naar een koper voor zijn laatste aandelen. Hij vindt die in de Luxemburgse vennootschap Bareldam van baron Philippe Vlerick. Deze bezat al 1,8 miljoen aandelen en koopt de laatste vijfhonderdduizend aandelen van Collen tegen 2,77 euro. Vlerick wordt ook bestuurder van ThromboGenics.

Na stafylokinase, het trombosemiddel voor arme mensen, loopt Collen met ThromboGenics een tweede blauwtje op. Deze wonde laat tot op vandaag sporen na. Collen: ‘Nogal wat aandeelhouders, ook vrienden, hadden ThromboGenics-aandelen gekocht omdat ze in mij geloofden, ik kon die toch niet in de steek laten? Maar op 1 november 2013 heb ik dan toch de handdoek in de ring geworpen. Ze hebben mij dan gedwongen om een document te ondertekenen waarin ik afzag van elke intellectuele eigendom. Ik heb toen een advocaat opgezocht die zei dat ik mijn rechten moest verdedigen. “Claim je rechten en dan kun je ze nadien nog gratis afstaan”, zei hij. Maar in november heb ik gezegd: “Jullie mogen het hebben.” Ook nadat KU LRD me had gewaarschuwd: “Collen, *‘best efforts to exploit’*, daar kom je in de rechtbank niet ver mee.”

Maar niet alles was verloren, Collen gaat met twee projecten door. ‘Op de PlGF-molecule bouwen we verder in CoBioRes, los van ThromboGenics’, zegt Collen. ‘Ik werk daar in Gasthuisberg met zeven mensen op, met mijn eigen centen, maar ik heb wel een licentieovereenkomst met ThromboGenics moeten sluiten. En een tweede traject is een idee van UCL-professor André Trouet dat ik voorgesteld had om in te brengen bij ThromboGenics en dat werd afgewezen. Weet je, er zijn veel kansen gemist. Ze konden Euroscreen integraal kopen voor nog geen tien miljoen. En nu is het als Ogeda achthonderd miljoen

waard! We hebben daar intussen met Fund+ flink geoogst! De mislukking van Jetrea® zou geen catastrofe zijn geworden voor ThromboGenics, als men meer ijzers in het vuur had gehouden.'

Hij vindt het veel erger voor ThromboGenics dan voor hemzelf. 'Natuurlijk gaat er 25 jaar inzet en werk verloren. Maar wat pijn doet, zijn de verliezen die beleggers van 2012 geleden hebben. Ik heb de 71 miljoen euro die ik in ThromboGenics, in Ierland en in België, heb geïnvesteerd, grotendeels gerecupereerd. Mijn laatste vijfhonderdduizend aandelen heb ik aan Vlerick verkocht. Ik kijk er niet meer naar om. Met Fund+ schrijven Chris Buyse en ik nu een nieuw en succesrijk verhaal.'

Wat een gemiste kans was ThromboGenics, een kans om na UCB misschien een nieuw, groot en gediversifieerd Belgisch farmabedrijf uit te bouwen. In naam van focus en doelgerichtheid, van winstgevendheid op korte termijn, ging men met één enkel geneesmiddel alles inzetten op oftalmologie, een lastige en druk begraasde wei. In 2013 beschikte ThromboGenics wel even over bijna honderdtachtig miljoen cash, over een sterke reputatie, over het vertrouwen van geldschietters met diepe zakken. Voeg daar strategische visie aan toe, het geluk ook dat medisch en zakelijk doorgewinterde ondernemers altijd wel hebben, en er staat een wereldspeler. Quod non, en dat blijft Collen dwarszitten. 'Het is mismeesterd. Het is zoals

met Steve Jobs bij Apple', vergelijkt hij.

'John Sculley zette hem aan de deur en ze hebben hem moeten terughalen. Ik ga

hier niet meer terugkomen. ThromboGenics is volgens mij verloren, tenzij ze zich heruitvinden, zoals Celyad of Tigenix hebben gedaan. In 2016 hebben ze voor zes miljoen Jetrea® verkocht, dat is niet langer kostendekkend. Ze gaan dat geneesmiddel nu proberen uitrollen voor diabetische retinopathie. De kans dat dat gaat lukken, is volgens mij klein.'

*Het is mismeesterd. Het is zoals met Steve Jobs bij Apple*

Steve Pakola is het daarmee eens. Hij is vandaag betrokken bij de ontwikkeling van een makkelijk toe te dienen geneesmiddel tegen niet-proliferatieve, dus niet uitgroeiende, diabetische retinopathie. Een herlancering van Jetrea® met een bredere applicatie is niet evident, zegt hij. 'Ze zullen over zeer sterke data moeten beschikken, het medicijn moet de proliferatie van diabetische retinopathie echt vertragen en dit over voldoende lange tijd.'

## De val van Icarus

Alsof de goden de protagonisten van deze tragedie – een vadermoord voor sommigen – wilden straffen, kwam de verkoop van Jetrea® inderdaad veel moeilijker op gang dan werd verwacht. De onbetwistbare kwaliteiten van het geneesmiddel wogen niet op tegen de kosten-batenverhouding bij sVMA-patiënten en het inkomensverlies dat het veroorzaakte bij de oogchirurgen. Zowel in de VS als in Europa, waar Alcon/Novartis Jetrea® commercialiseerde, bleven de verkoopcijfers zwaar onder de verwachtingen. Het management van ThromboGenics deed wat het kon, maar de oogartsen en -chirurgen bleven bij hun chirurgische ingrepen zweren. Jetrea® werd een flop. De jaarlijkse omzet piekte op een schamele 22 miljoen in het eerste jaar, waarvan 20 miljoen in de VS, en slonk dan naar 7,1 miljoen in 2016. Novartis schreef de investering af en kondigde in april 2016 aan zijn oftalmologische dochter Alcon helemaal te gaan afbouwen.<sup>4</sup>

De beslissing van De Haes om zelf de verkoop in de VS op te zetten, was allicht overmoedig, maar Alcon slaagde er in de rest van de wereld nog minder in om omzet te maken. En die beslissing was misschien door De Haes geïnspireerd, maar werd wel gevolgd door de andere bestuurders waaronder Collen en Buyse. De raad nam die beslissing al in 2008, dus een paar jaar voor er een geneesmiddel was. En toen de beslissing al onomkeerbaar was, juichten ook veel investeerders de keuzes van ThromboGenics toe, getuige de kapitaalverhoging in 2012. Iedereen heeft dus boter op het hoofd.

Toen *De Tijd* in oktober 2012 de vraag voorlegde of het toch geen groot risico was om de verkoop van Jetrea®, zonder enige ervaring, zelf in handen te nemen, repliceerde De Haes: ‘Wacht even. Ik heb in de jaren negentig een firma met meer dan honderd mensen in de VS opgericht. Ik weet hoe het daar werkt. En we hebben in de VS mensen aangenomen van Genentech en van Novartis. We waren op zoek naar 28 verkopers en we kregen drieduizend sollicitatiebrieven. Ons medicijn is, zonder te overdrijven, een echte innovatie, en dat trekt volk aan.’

‘Patrik heeft wel een medisch diploma,’ erkent Buyse, ‘maar hij is geen echte wetenschapper. Hij is een manager, gespecialiseerd in sales en marketing, in *dealmaking*, en daar was hij lange tijd best goed in. Wij volgden hem. De

onderhandelingen met Roche eerst, en nadien met Alcon waren knap werk. De manier waarop toekomstige omzet in voorafbetalingen werd omgezet, dwong bewondering af. En dan, dat is waar, was er de zekerheid of de illusie die we allemaal deelden, dat we een medicament in handen hadden dat zichzelf zou verkopen. Dat was echt een foute inschatting. Er is geen fraude, er was nooit enige intentie om de situatie beter voor te stellen dan ze was; nee, er zijn strategische fouten gemaakt. “Putting the right product in the right place, at the right price, at the right time”, de vier P’s van marketing, daar hebben we tegen gezondigd. We hebben de initieel voorgestelde prijs wel verlaagd maar allicht onvoldoende, we hebben ons vergist in de doelgroep, de chirurgen enzovoort. Het drama is dat het product werkt, maar dat het nu niet zeker is dat het zelfs maar beschikbaar blijft.’

*Er zijn strategische fouten gemaakt*

Buyse en Collen schetsen Patrik De Haes als een klassieke manager, met alles wat je daarbij veronderstelt, dus focus op waardecreatie, op waarderealisatie, met zin voor systematiek, gestrengheid en weerzin voor avonturen en rode cijfers. Iemand waar een raad van bestuur blind op kan varen. Maar misschien een *miscast* voor een bedrijf zoals ThromboGenics?

‘Dat is een goed beeld’, vindt Buyse. ‘Hij kwam uit *big pharma* en zo’n profiel kan botsen met de *entrepreneurial spirit*, met de academische vrijheid om eens een omweg te maken zonder vooraf te weten waar je uitkomt. Innoverende ondernemingen zijn vaak ook een beetje georganiseerde chaos. Bedrijven zoals ThromboGenics vergen een andere vorm van aansturen dan een grote farmagroep. Je hebt altijd discipline nodig. Als je geld verbrandt, moet je natuurlijk extra op de kleintjes letten, maar je moet het juiste evenwicht vinden. We zien dat ook in de bedrijven waarin we nu met Fund+ participeren. Goede managers vinden is niet makkelijk. Een eerdere mislukking kan een troef zijn.’

‘En dat geldt ook voor de onafhankelijke bestuurders’, vult Collen aan. ‘Voor Staf Van Reet, voor Luc Philips, ook zij waren vooral gericht op het beperken van elk risico, zoals dat van hen verwacht werd in de grote bedrijven waar ze vandaan kwamen. Het kwam er voor onze bestuurders op aan zo snel mogelijk van de rode cijfers af te zijn, en dat is zeer menselijk, maar zo pionier je niet.’

Over hoe het dan wel moest, wie model had kunnen staan, daarover heeft Collen wel een idee. ‘Ik spiegelde me aan Paul Janssen. Die man heeft het over de hele lijn goed gedaan en was bovendien zo verstandig om Janssen Pharmaceutica op tijd te verkopen aan Johnson & Johnson. Wat een parcours!’

‘En we hadden nog een voorbeeld in onze ruime omgeving’, vertelt Buyse. ‘Ik heb de mannen die Genentech hebben opgericht, nooit zelf ontmoet, maar wat *venture capitalist* Bob Swanson en wetenschapper Herbert W. Boyer daar in onze sector hebben gedaan, dat dwingt grote bewondering af. Zij zijn ook met enkele tientallen mensen begonnen.’

‘Ja, dat is een rolmodel’, beaamt Collen. ‘Met 69 mensen waren ze toen ik daar werkte. De wetenschappers die ze daar aantrokken, waren ook allemaal academici, eigenzinnig, vrijgevochten. Maar hun wetenschappelijke output was wel vergelijkbaar met die van het fameuze Whitehead Institute of Biomedical Research in Cambridge, Massachusetts, VS. Ze schreven bij Genentech een lange lijst van toppublicaties bijeen, maar werkten ook dag en nacht. Ze werden nauwelijks betaald, maar ze hadden allemaal opties en ze zijn allemaal miljonair geworden. Zij hebben de biotechnologie eigenlijk uitgevonden. Destijds zijn ze begonnen in een loods, maar nu werken daar op een mooie campus 12.000 mensen, dus dat is onherkenbaar. Als je binnenkomt, weet je het wel meteen: “Here biotechnology was invented!”, staat daar in koeien van letters. En dat klopt.’

## Een zootje ongeregeld

‘Misschien hadden we dat soort manager bij ThromboGenics nodig’, geeft Buyse toe. ‘Pioniers, creatievelingen die out of the box durven denken.’ Genentech – vandaag opgegaan in Roche – is een legendarisch zakelijk succes en behoort intussen tot het collectieve geheugen van de State of California. In de orale geschiedenis van Genentech, zoals het Online Archive van California<sup>5</sup> die uit de mond van overlevende getuigen optekende, denkt Herb Heyneker met manifest plezier terug aan de pioniersjaren van Genentech en aan de samenwerking met Désiré Collen. Hij verwijst enkele keren ongevraagd naar Collen en naar het zootje ongeregeld dat bij Genentech pionierde in moleculaire biologie en klonering.

Herb Heyneker: ‘Collen verbleef een hele zomer in mijn laboratorium om moleculaire biologie en kloning aan te leren. Hij bracht veel tijd door met Bill Holmes, mezelf en Gregory Gray, en we maakten veel plezier. Het was “absolutely fantastic” hoe die gevestigde professor van de Leuvense universiteit hier bij een groepje zonderlingen het abc van kloning kwam aanleren. Collen was er al snel goed in. Hij was een goede maat. Hoewel professor wilde hij praktische ervaring opdoen. Hands-on. Hij nam daarvoor een sabbatical van vier maanden en het was een heerlijke tijd.’

Nog Herb Heyneker: ‘Toen Désiré Collen mijn laboratorium bezocht, waren we al begonnen met het t-PA-project. Collen wilde absoluut goed verstaan wat het inhield om een gen zoals t-PA te klonen en wat op dat moment de moeilijkheden waren. Ik was erg onder de indruk van Désiré. Hij was niet alleen een zeer gedreven wetenschapper, maar ook een goede organisator. Hij bracht veel tijd door met Bill Holmes, toch een zeer excentriek man. Collen keek met verbazing naar de manier waarop wij moleculaire biologen onze experimenten opzetten. In België was hij een gerespecteerd professor, maar hier moest hij de loopgraven in, om daar nederig te luisteren naar Bill Holmes en mezelf. Het moet voor hem wel een rare bedoening zijn geweest, maar hij deed het graag. Hij maakte snel deel uit van het team.’ De Bill Holmes waarvan sprake, staakte elk kappers- en barbiersbezoek op zijn veertiende en had een paardenstaart tot aan zijn lenden. Hij kwam later met Collen naar Leuven en doctorerde daar.

En het eindigt bij Désiré, zoals in de stripalbums van Asterix en van Nero, altijd met een feestje. Herb Heyneker: ‘Ik wil nog iets zeggen over het bezoek van Désiré Collen, want hij maakte grote indruk. We werden goede vrienden en voor hij vertrok, hebben we een feestje gebouwd in San Francisco. Na een lekker etentje in North Beach vonden we een tent in Fisherman’s Wharf, waar de gasten zich konden verkleden. We kregen allemaal een middeleeuwse outfit en de foto die toen werd genomen, is de grappigste foto uit mijn wetenschappelijke loopbaan.’

*We vonden een tent waar de gasten zich konden verkleden*

Mooi verhaal, waar ‘de meest lachwekkende foto’ bij hoort. Maar hoe ver vier je in een bedrijf de teugels? Complexiteit ga je te lijf met creativiteit, eerder dan met kadaverdiscipline, dat ligt voor de hand. Maar hoeveel creatieve gekheid is geoorloofd in een gedisciplineerde organisatie? Allicht toch niet wat

in de beginjaren bij Genentech door de vingers werd gezien. Soms moet de scheidsrechter wel degelijk een strafschoep fluiten. De werelden van de pur sang onderzoeker en de gepassioneerde ondernemer eindigen waar de wereld van de manager begint. Toch is er zelfs in een performante organisatie allicht meer vrijheid mogelijk dan bij ThromboGenics in Leuven nog kon, nadat ze dachten met Jetrea® goud te hebben gevonden. Goud dat dan ook nog door de vingers glipte.

De spanning tussen *'drifting off in hobbyland'* en *'systematic abandonment'* is zo oud als de translationele research. Sommige uitvindingen kwamen voort uit manifeste ongehoorzaamheid en bedrijven zoals Google en 3M moedigen dat zelfs een beetje aan, maar dat kan natuurlijk alleen in een omgeving waar geld niet schaars is.<sup>6</sup>

Marc de Smet, de Amsterdamse oftalmoloog die Pakola en Collen destijds de weg wees naar het potentieel van microplasmine voor oogkwalen: 'Men moet beter luisteren naar de wetenschappers achter het product. Zij moeten meer worden betrokken bij het management en de raad van bestuur. Désiré wist goed wat onderzoek was, misschien wist hij wat minder van ogen, maar daar had hij lange tijd Steve Pakola voor als adviseur. Maar dit perfecte team werd voorbijgelopen door een team van verkopers.'

Naar aanleiding van de beslissing van Pfizer, begin 2018, om na jaren elk onderzoek naar alzheimer en parkinson stop te zetten, stelde Jan Rosier, professor geneesmiddelenontwikkeling in Dublin, in *De Standaard* de dominantie en kortzichtigheid aan de kaak van de managers die vandaag farmabedrijven

***De farmabedrijven worden niet meer geleid door topwetenschappers***

leiden. 'De farmaceutische industrie wil niet meer aan fundamenteel onderzoek doen. Dat komt omdat ze niet meer geleid wordt door topwetenschappers, maar vooral door investeerders, MBA's, economen en mana-

gers. Het verklaart ook waarom de industrie van 2006 tot 2015 voor 261 miljard dollar eigen aandelen inkocht, dat zijn ongeveer tachtig geneesmiddelen die niet werden ontwikkeld.' Rosier wijst ook op de cultuurverschillen tussen managers en wetenschappers. 'Managers in grote ondernemingen eisen orde, structuur, gezag en vooral gehoorzaamheid. Dat leidt tot een cultuur die noch creativiteit, noch scherpe, kritische academische attitudes verdraagt, die noodzakelijk zijn voor dergelijk onderzoek.'<sup>7</sup>

En het wordt natuurlijk helemaal pijnlijk, als die managers en bestuurders dan ook nog stuntelig managen. Koen Hoffman (ex-KBC Securities): ‘Men heeft de markt voor Jetrea® helemaal verkeerd ingeschat. Men had kunnen weten dat de oogchirurgen Jetrea® met veel plezier een voetje zouden lichten. Collen is een charismatisch man, een zeldzaam ondernemende professor, maar geen verkoper. En de commerciële flair ontbrak in het hele management.’

## Te koop maar geen kopers

Schudde ThromboGenics met het vertrek van Collen een last van zich af? Die zelfverzekerdheid blijkt wel niet uit de eerste beslissing van de raad zonder Collen. Na de laatste raad met Collen op 5 december 2013 in New York, moest het bedrijf worden bestuurd zonder boegbeeld. Er was een hoeksteen zoek. Collens vertrek werd dan wel aan de buitenwereld verkocht als een soortement pensionering, maar wat nu? Een geneesmiddel dat moeilijk aanslaat, een nieuwe strategie die uitgaat van nieuwe toepassingen voor datzelfde tegenvalende geneesmiddel: quo vadis ThromboGenics? En wat als een ex-voorzitter zich tegen het bedrijf keert? Collen was dat niet zinnens. Hij wist dat zijn vertrek al een grote ontgoocheling zou zijn voor de aandeelhouders en daar hoefde geen conflict bovenop. Hij ondertekende een *‘termination and settlement agreement’* waarmee elke relatie tussen Collen en ThromboGenics netjes werd beëindigd. Maar in de raad van bestuur was het zelfvertrouwen zoek, zoveel was duidelijk. In zo’n omstandigheden moet een extern expert voor een parapluzorgen, dus een analyse en een strategie aanreiken waaronder de bestuurders kunnen schuilen.

En zo gebeurt het ook. De raad geeft een derde partij de opdracht om ‘de verschillende strategische mogelijkheden te onderzoeken, waarmee het bedrijf het groot commercieel potentieel van Jetrea® beter kan aanboren en ten volle zijn voldoende bewezen bekwaamheid inzake productontwikkeling kan uitbouwen.’ In februari 2014, twee maanden na het vertrek van Collen, krijgt de Amerikaanse *investment banker* Morgan Stanley zo de opdracht om het bedrijf te verkopen. Daar komt het toch op neer, ook al wordt het omfloerst geformuleerd: een ‘strategische referentieaandeelhouder’ vinden voor alles wat met Jetrea® in de VS had te maken. Elders letterlijk: ‘De raad is van mening dat een transactie in het belang is van de vennootschap.’

En het is de raad menens. Om de CEO en de CFO aan te moedigen om een 'transactie' mogelijk te maken, wordt bij succes een bonus beloofd die kan oplopen tot 2,6 miljoen voor Patrik De Haes en 1,56 miljoen voor Chris Buyse. Dat is niet ongebruikelijk. En tijdens het onderzoek door Morgan Stanley en eventuele overnemers krijgen ze ook een 'retention fee', dus een beloning als ze niet opstappen, gelijk aan vijftig procent van hun wedde gedurende tien maanden. Dat is volgens ingewijden wel ongebruikelijk. De kat is kennelijk van huis. De ontslagvergoeding van de CEO wordt ook verdubbeld tot twaalf maanden. De Amerikanen David Guyer en Thomas Clay bedingen dat ThromboGenics hen zo volledig als wettelijk mogelijk indekt tegen alle rechtszaken en claims van derden. Dat vraag je als je rechtszaken en claims vreest. Uiteraard onthouden de betrokken bestuurders zich bij de stemming over deze voorstellen.

Op 15 mei 2014 overlijdt dan onverwacht de intussen 73-jarige ThromboGenics-bestuurder Jean-Luc Dehaene. Als bestuurder van het koekjesbedrijf Lotus Bakeries bracht hij een bezoek aan een filiaal van het bedrijf in Bretagne. De Belgische oud-premier werd er onwel en belandde in een coma. Eerder werd bij hem pancreaskanker vastgesteld. We zullen nooit weten hoe Dehaene, na het vertrek van Désiré Collen, de toekomst van ThromboGenics zag. Trouwens, ook hij had als bestuurder het antwoord op die vraag gedelegeerd aan Morgan Stanley.

In augustus blijkt uit het onderzoek van de Amerikaanse consultant dat het bedrijf zelfstandig moet doorgaan. Morgan Stanley vond dus geen koper. Was het te laat? Of beter, wat moest een andere koper dan Novartis aanvragen met de met Novartis gemaakte afspraken over de verkoop van Jetrea® in de hele wereld, behalve de VS? ThromboGenics had zichzelf onverkoopbaar gemaakt, tenzij aan Novartis. Morgan Stanley was dan ook snel klaar.

Chris Buyse houdt het dan als CFO voor bekeken. In de media wordt een verband gelegd tussen beide gebeurtenissen. Buyse: 'Ja, mijn vertrek en de

*Ze vonden geen koper, daar kwam het op neer*

beëindiging van het mandaat van Morgan Stanley werden naar buiten gebracht in een en dezelfde persmededeling. Morgan Stanley kwam tot de conclusie dat ThromboGenics als standalonebedrijf moest doorgaan. Ze vonden geen koper, daar kwam het op neer. Ik koos in die omstandigheden voor een functie bij LSRP en bij

Collen. Dat was een juiste beslissing.’ De koers van het aandeel ging die dag onderuit van veertien naar tien euro.

## De mislukking is een wees

Succes heeft vele vaders, maar mislukking is een wees. Jetrea® werd een flop, de beurswaarde van ThromboGenics verschrompelde. De raad van bestuur beging in 2012 duidelijk een strategische blunder. *Quitte ou double* werd *quitte*. Er zat kennelijk onvoldoende kritische zin aan tafel. Men had moeten rekening houden met een van de risico’s die werden aangehaald in het prospectus: soms vertikken de artsen het om een geneesmiddel te gebruiken. Welke motieven artsen daarbij hebben, is niet altijd duidelijk. Niemand zal ooit toegeven dat hij bij beslissingen eerder aan zijn portefeuille denkt dan aan het welzijn van de patiënt. En daarenboven, was Jetrea® ooit wel een echte bedreiging voor de gevestigde chirurgie? Of was ook dat een Leuvense wensdroom?

‘Patrik De Haes heeft schitterend onderhandeld met Alcon/Novartis’, erkent Collen. ‘Ze hebben veel geld betaald en dat is de verdienste van Patrik. Maar de beslissing om zelf de commercialisering te doen in de VS was dan weer overmoedig. En we pakten het daarenboven verkeerd aan. We moesten naar de oogartsen gaan, maar dat zijn er twintigduizend, en niet naar de tweeduizend chirurgen.’

Maar iedereen die met de Amerikaanse geneeskunde vertrouwd is, weet dat, naast de verzekeringsmaatschappijen en de grote farmabedrijven, de verenigingen van specialisten zeer belangrijk zijn. Zij zijn volgens experts vaak de beleidsbepalende belangengroep. Zij maken of kraken een geneesmiddel.<sup>8</sup> En dat doen ze door de band, maar niet altijd, in het belang van de patiënt. Wist ThromboGenics dat niet? En konden ze er geen expert bijhalen om de markt kritisch door te lichten? Niet iemand die je betaalt om je gelijk te geven! ‘Nu we daarop terugkijken, weten we natuurlijk dat we het product in licentie hadden moeten geven,’ geeft Collen toe, ‘maar ook ik geloofde dat we dat zelfstandig zouden kunnen. We hebben verkeerd ingeschat dat we een bedreiging waren voor chirurgen die natuurlijk gehecht waren aan hun scalpel, hun “bistouri”, en

*De chirurgen waren gehecht aan hun scalpel*

die niet stonden te springen om hun operaties te vervangen door een spuitje. Breek daar maar eens in.'

'Er is wel onderzoek gebeurd naar de markt en het marktpotentieel', zegt Collen. 'Er zijn zeshonderdduizend gevallen wereldwijd en als je een penetratie hebt van tien procent, doe je goede zaken. Maar wat zegt zo'n oogarts die niet beter weet: "Je hebt vitreomaculaire tractie, we gaan dat opvolgen en als het erg genoeg is, ga je naar de chirurg." "Watchful waiting approach", noemt men dat. Die chirurg zegt dan: "Wacht nog een beetje, want dat is een serieuze operatie. Je hebt tien procent kans dat het spontaan verbetert." En dan volgt de operatie met soms tien dagen plat op de buik liggen om de retina duurzaam op haar plaats te houden. Dat zal allemaal nog een tijdje zo blijven.'

Steve Pakola wil zeer voorzichtig zijn in zijn beoordeling: 'Het is vooreerst helemaal niet uitzonderlijk dat goedgekeurde geneesmiddelen mislukken, dat is zelfs vaak het geval. Men vergeet dat. Maar ik denk dat er misschien twee dingen fout zijn gegaan. Vooreerst de prijs. Die was gewoon te hoog. Je moet zo'n behandeling van retinopathie als een geheel zien. De prijs van een nieuw geneesmiddel wordt dan een deel van een beschikbaar bedrag. Wat naar een nieuw geneesmiddel gaat, is niet meer beschikbaar voor andere delen van de behandeling. Men heeft dat verkeerd ingeschat. Zelfs 2000 dollar was te veel, laat staan 3950. Ten tweede moet een geneesmiddel echt aanslaan, zeker als het een paradigmaverandering vergt. Hier ga je van chirurgie naar medicatie. Dat lukt alleen als het geneesmiddel meteen alle beloften inlost. Jetrea® werkt echter alleen bij goed geselecteerde patiënten. Dat werd in het begin niet altijd duidelijk gezegd. En een zeer duur geneesmiddel dat niet altijd werkt, krijgt snel een slechte reputatie. Dat is onomkeerbaar.'

Marc de Smet: 'Er waren ervaren, gemotiveerde mensen aanwezig bij ThromboX en ThromboGenics. Mensen die gedreven waren door de wetenschappelijke ambitie om het proces te begrijpen, en om een product te ontwikkelen dat een positief effect kon hebben in mensen. Het economische belang was secundair. Jetrea® is uit dit onderzoek voortgekomen, met een andere applicatie dan ik verwachtte. Ik zag het als een hulpmiddel bij chirurgie. Het werd echter ontwikkeld om chirurgie overbodig te maken. Dat is natuurlijk een aantrekkelijkere markt. Jetrea® werkt in dertig procent van de gevallen, met een zeer goede selectie in vijftig procent. En dat tegen een prijs van circa drieduizendvijfhonderd euro, meer dan de kosten voor een chirurgische vitrectomie in vele

landen. En chirurgie werkt, het is voor veel oogartsen hun bron van inkomen. Ogen zijn kwetsbaar en voor elke patiënt waarbij zichtverlies dreigt of heeft plaatsgevonden, zijn ogen organen waaraan ze zeer gehecht zijn. Risico willen zij niet, en ze verwachten van ons dat wij een permanente oplossing bieden. Het is ook lastig om aan een verzekeraar uit te leggen dat een nog hoger bedrag moet worden uitgegeven aan een chirurgische vitrectomie, omdat Jetrea® niet heeft gewerkt! Die prijs ligt dus veel te hoog. Dat heb ik indertijd gezegd aan de financiële afdeling van ThromboGenics. Het antwoord was: voor hepatitis C kost een behandeling 90.000 euro (duizend euro per pil), in vergelijking is Jetrea® goedkoop! Goedkoop is het juist niet. Was de prijs vijfhonderd euro, dan zou het zijn gebruikt, met nieuwe indicaties. Aanpassingen aan microplasmine hadden het effectiever kunnen maken. Versie twee had dan zeker meer kunnen kosten, met veel meer succes.' De verwijzing naar het geneesmiddel voor hepatitis C van Gilead Sciences is pijnlijk. Gilead kreeg na 2015 de wereld over zich heen wegens de zeer hoge prijs die het aantrekende voor zijn revolutionaire Sovaldi- en Harvonigeneesmiddelen.<sup>9</sup>

## Kaars en bril

*Eppur si muove!* En toch draait de aarde rond de zon! ThromboGenics volhardt. Er is dankzij de laatste kapitaalverhoging ook nog voor jaren geld: eind 2014 zo'n 125 miljoen euro. Trouwens, Jetrea® blijft een prima geneesmiddel, getuigt professor Peter Stalmans in het jaarverslag 2013. Bij een goede selectie van patiënten werkt Jetrea® in zeventig procent van de gevallen. Maar een chirurgische ingreep werkt in honderd procent van de gevallen, blijft de repliek van de Amerikaanse chirurgen. Om de sceptici toch over de brug te halen, zet ThromboGenics een drietal nieuwe studies op, waarvan Orbit bij duizendvijfhonderd patiënten in hondertwintig netvliescentra in de VS. Maar wat baten kaars en bril, als de oftalmoloog niet zien wil!

Het jaarverslag van 2015 begint met een stelling die op een open deur lijkt. 'Het management', zo luidt de eerste zin, 'en de raad van bestuur staan als één man achter de strategie van ThromboGenics.' En verder: 'Het management handelt nooit zonder de raad te raadplegen. De bestuurders staan eensgezind achter de strategie van het managementteam.' Met als nieuwe bestuurder en aandeelhouder niemand minder dan Philippe Vlerick, twijfelde wel niemand

daaraan. De bekende Vlaamse zakenman bezat al aandelen en kocht de laatste aandelen van Collen over. Met een belang van 6,44 procent gelooft hij er duidelijk in en met hem is er opnieuw een zwaargewicht aan boord.

Jetrea® wordt voortaan kostenneutraal opgezet, zo luidt het verder, de kosten mogen de omzet dus niet overtreffen. Van winst is geen sprake, maar het bloeden wordt gestelpt. De TB-403-research naar een middel tegen hersenkanker bij kinderen wordt in een apart bedrijf Oncurious ondergebracht. Ook het VIB neemt daar een belang in. Het gaat om een weesgeneesmiddel met gering economisch potentieel, maar dat mogelijk tegemoetkomt aan een schrijnende behoefte. Het siert ThromboGenics dat dit onderzoek wordt voortgezet.

De beschikbare contanten worden verder volop ingezet voor het mogelijke gebruik van Jetrea® tegen diabetische retinopathie. Dat onderzoek kan aan fase II beginnen, zo beweren de jaarverslagen, jaren aan een stuk. Alleen het jaar schuift telkens op. Met het Circle-onderzoek hoopt men eind 2017 in fase II te kunnen bevestigen dat Jetrea® helpt bij niet-proliferatieve diabetische retinopathie, een voorstadium van proliferatieve diabetische retinopathie. Dat laatste leidt tot blindheid. Een magere troost is verder dat de resultaten van Jetrea®, dit keer in het OASIS-onderzoek, goed blijven. Er werden wereldwijd al 20.000 patiënten behandeld. Jetrea® wordt nu ook in verdunde vorm aangeboden. De helft van de behandelde patiënten met sVMA is na één spuitje genezen, tenminste als de voorselectie goed gebeurde en patiënten met een bepaalde afwijking, ERM, worden uitgesloten. Maar aan het omzette van elf miljoen is dat allemaal niet te zien.

## Na de calvarie de verrijzenis?

Zo roeit ThromboGenics tot eind 2016 vergeefs tegen de stroom in. Op de beurs vegeeteert het aandeel, de analisten verteren hun vergissingen. De herinnering vervaagt. En de cashvoorraad slinkt geleidelijk. De tijd tikt. In het voorjaar van 2017 verlaten bestuurders Patricia Ceysens en Luc Philips op kouzenvoeten het bedrijf. Ceysens mandaat was in 2016 nog met vier jaar verlengd tot december 2019. Over het vertrek van Luc Philips op 7 september en Patricia Ceysens op 31 augustus, beiden lid van het auditcomité in de raad, worden de aandeelhouders pas in maart 2018 geïnformeerd. Hun opstappen valt al die

tijd alleen af te leiden uit de samenstelling van de raad van bestuur op de website van ThromboGenics. Staf Van Reet geeft, ook voortijdig, op 15 juni 2017 de voorzittershamer door aan de jonge Thomas Clay, net zoals bestuurder Philippe Vlerick een belangrijk aandeelhouder. Grijpen de geldschieters daarmee de macht? Is de speeltijd voorbij? Kennelijk. ThromboGenics krabbelt weer recht.

CEO Patrik De Haes ruimt een belangrijk stuk verleden op, wanneer hij met andermaal een uitgekookte deal – zijn derde bij ThromboGenics – Alcon/Novartis uit zijn lijden verlost. Met dat akkoord neemt ThromboGenics de commercialisering van Jetrea® wereldwijd over. Dat zorgt voor een schadeloosstelling van liefst 53,7 miljoen euro en een investering van tien miljoen door Novartis in nieuwe ThromboGenics-aandelen. De hiermee verworven nieuwe aandelen zijn niet verhandelbaar (lock-up) tot 15 september 2020 en Novartis ziet gedurende tien jaar af van elke aanwezigheid op algemene vergaderingen. De verworven aandelen hebben dus feitelijk geen stemrecht.

De Haes dwong Novartis kennelijk op de knieën. Hij kon wellicht aantonen dat Alcon/Novartis zijn afspraken niet was nagekomen. De wereldwijde omzet (ex-VS) was in 2016 teruggevallen tot de peulschil van 2,5 miljoen euro, tegenover een ook al schamele 4,4 miljoen euro door ThromboGenics zelf in de VS. Novartis houdt in 2017 grote schoonmaak in zijn hele oftalmologische divisie. Het gespecialiseerde dochterbedrijf Alcon blijft wellicht niet eens bestaan. Los van de deal komt het hoofd oftalmologie van Novartis, de Belgische arts Vinciane Van Geersdaele, over naar ThromboGenics en neemt de leiding van de nieuwe Global Jetrea® Unit. Zij moet ervoor zorgen dat Jetrea® tegen 2019 wereldwijd kostenneutraal wordt, zoals dat in de VS al het geval is.

Rekening houdend met de voorafbetaling van 165 miljoen die Novartis deed, was Jetrea® voor Novartis een strop van 228,7 miljoen euro, plus de kosten van het commerciële team dat vier jaar lang Jetrea® probeerde te slijten. En de kosten voor de advocaten, die in dit geval zeker ook in de miljoenen lopen. Er gaat bij farma veel geld door de schouw, dat wisten we. Maar ThromboGenics zelf kan er weer even tegen en zit eind september 2017 op een cashvoorraad van 113,4 miljoen, de kapitaalverhoging met tien miljoen niet meegerekend. Het jaar 2016 werd nog afgesloten met tachtig miljoen liquide middelen. Met ruim

*Er gaat bij farma veel geld door de schouw*

honderdtwintig miljoen op de bank moet het bedrijf tegen het huidige kostenpeil drie jaar verder kunnen. Qua contanten staat ThromboGenics er bijna even goed voor als bij het vertrek van Collen in 2013.

Om de verwatering door die kapitaalverhoging tegen te gaan, moet de koers van het aandeel in de dertig dagen tot 20 november 2017 zo hoog mogelijk liggen. Novartis moet een zo hoog mogelijke prijs per aandeel betalen. Het komt er dus op aan de beleggers te overtuigen dat er een nieuw en beloftevol ThromboGenics oprijst. En de geloofwaardigheid van ThromboGenics bij de beleggers valt nog mee. De deal van Patrik De Haes werkt overtuigend. Com-

### *ThromboGenics is geen sterfhuis!*

municatiemanager Wouter Piepers richt zich ook tot de Belgische particuliere belegger, de kleinere speculanten die als aandeelhouders marginaal zijn, maar belangrijk

kunnen zijn in de koersvorming. De Belgische beleggingsbladen herontdekken ThromboGenics. Een beurswaardering die samenvalt met, of lager ligt dan met de beschikbare contanten, met zero waardering voor de productenpijplijn, dus zonder enige verwachtingswaarde, is ook onredelijk. ThromboGenics is geen sterfhuis! ThromboGenics is ook meer dan Jetrea®, geloven de gespecialiseerde media.

*Inside Beleggen* neemt ThromboGenics prompt op in zijn modelportefeuille en prijst het later aan als beloftevolle tip voor 2018. *De Belegger* zegt te verwachten dat er in de nieuwsstroom van 2018 koerstriggers kunnen zitten, dus nieuws dat de koers kan doen stijgen. Pierre Huylenbroeck van *Mister Market* kijkt ook met sympathie naar het tweede leven van een mislukkeling. Alleen *De Tijd* laat zich niet meteen overtuigen.<sup>10</sup> Maar de koers komt in beweging en stijgt van 3,5 euro naar even 5,49 en eind 2017 weer 3,4 euro. In januari 2018 surft ThromboGenics mee op de hausse die het gevolg is van twee overnamebiedingen op Belgische biotechbedrijven. Hoe het ook zij, er ontstaat weer verwachtingswaarde. ThromboGenics wordt weer meer waard geacht dan de contanten per aandeel. De cashvoorraad na de kapitaalverhoging door Novartis kan eind 2017 zo'n 120 miljoen bedragen bij 38,3 miljoen aandelen. Per aandeel dus 3,13 euro, minder dan de beurskoers. We gaan er daarbij van uit dat Novartis 4,59 euro per nieuw aandeel betaalde voor een belang van 5,69 procent.

Is het verhaal van ThromboGenics zo overtuigend dat de verwachtingen inderdaad weer hoger mogen liggen? Op het eerste gezicht lijkt ThromboGenics

oude wijn in nieuwe zakken. Van de oorspronkelijke onderzoekstrajecten bleven tot eind 2017 de eeuwige beloften ocriplasmine en anti-PlGF over. Van beide stoffen werd nog altijd onderzocht of ze nuttig kunnen zijn tegen vormen van diabetische retinopathie. Het oude, al sinds 2006 vertelde verhaal dus. Aan fase II lijkt hier maar geen einde te komen. Maar het is toch meer dan *'throw more money at it'*, een van Erooms wetten. De gebruikte moleculen en hun combinaties zijn in de jongste vier jaar met veel research aangerijkt en de kennis van de achterkant van het oog is er sterk op vooruitgegaan. De selectie van de ziektebeelden staat nu veel verder dan enkele jaren geleden, toen de achterkant van het oog nog veel geheimen had. Men maakt nu in diabetische retinopathie een onderscheid tussen vier ziektebeelden: proliferatieve en niet-proliferatieve diabetische retinopathie, die in beide gevallen kunnen samengaan met DME, een oedeem, een vochtophoping, in de macula, het gele vlekje op de retina (het netvlies).

ThromboGenics wedt dus verder op twee oude paarden. Met anti-PlGF zoekt ThromboGenics naar een combinatie met de drie bestaande anti-VEGF geneesmiddelen tegen vormen van diabetische retinopathie. Dit THR-317 wordt nu toegediend aan vijftig DME-patiënten met gezichtsbedreigende proliferatieve retinopathie. Gezien de hoge medische urgentie, verliep de rekrutering van patiënten naar verluidt vlot. Voor DME leken de eerste resultaten begin april 2018 bemoedigend, maar wat is er zakelijk nog mogelijk met een stof, anti-PlGF, waarvan het octrooi over enkele jaren afloopt? Maar mocht later een combinatie van anti-PlGF met een van de anti-VEGF-middelen lukken, dan kan anti-PlGF misschien alsnog het succes worden dat in het prospectus van 2006 mogelijk werd geacht. Diabetische retinopathie wordt in 2025 een markt van tien miljard dollar, beweert het gespecialiseerde Grand View Research. Daarvoor haalt ThromboGenics dan in elke geval een anti-PlGF-partner aan boord. Eind april 2018 werd inderdaad aangekondigd dat 72 patiënten worden gerekruteerd voor een fase II studie van een combinatie van anti-PlGF met ranibizumab – merknaam Lucentis – van ThromboGenics-aandeelhouder Novartis. Resultaten worden verwacht in het derde kwartaal van 2019.

En dan is er het tweede aanslepende traject. Wat is er nog tegen diabetische retinopathie mogelijk met ocriplasmine, de kern van Jentrex®? Het antwoord luidt: niets! Begin december 2017, na de intrede van Novartis in het kapitaal, zet ThromboGenics onverwacht een punt achter dit onderzoek. Men vindt geen patiënten die bereid zijn met een drietal spuitjes in het oog een kwaal

te voorkomen, die zich nog niet voordoet. Exit ocriplasmine voor diabetici! De beurs schrok en stuurde het aandeel terug naar af.

En dan zijn er in oftalmologie nog twee embryonale pistes. ThromboGenics hoopt in 2018 twee nieuw verworven stoffen, THR 687 en THR 149, uit de preklinische fase te kunnen halen. THR 687 komt van het Belgisch-Nederlandse beursgenoteerde Galapagos (*integrin antagonist*) en THR 149 van Bicycle Therapeutics (*plasma kallikrein inhibitor*). Dat Amerikaanse, oncologische biotechbedrijf verkocht in 2013 aan ThromboGenics de rechten om 'bicycles', bicyclische peptides, in te zetten tegen vooral DME, een oedeem in de macula. Bicyclische peptiden zijn korte stukjes aminozuren, vergelijkbaar met zeer kleine antilichamen, dus eiwitten die door het immuunsysteem worden ingezet tegen virussen en bacteriën. Een belangrijke partner van Bicycle Therapeutics is het farmabedrijf Astra-Zeneca. Veel vooruitgang hangt andermaal af van de snelheid waarmee straks patiënten kunnen worden gerekruteerd. De criteria zijn streng en de uitval is dus groot, maar de benadering klinkt voor experts wel zinvol. Over het ruimere oftalmologische potentieel van THR 687, de stof uit de Galapagos-stal horen we meer in de eerste helft van 2018.

Op dat alles ziet voortaan Susan Schneider toe, de nieuwe CMO, Chief Medical Officer, van ThromboGenics. Zij was als Amerikaanse oogheelkundige al betrokken bij de lancering van drie oftalmologische producten, waaronder Lucentis van Genentech, het belangrijkste middel tegen enkele kwalen aan de achterkant van het oog. Schneider was ook betrokken bij het onderzoek naar de werkzame stof *ranibizumab* van Lucentis. Zij is bestuurder bij de Amerikaanse Glaucoma Service Foundation to Prevent Blindness. Zo'n doorgewinterde experte komt niet aan boord als er niets in huis is. Beëindigde zij alvast de lijdensweg van ocriplasmine?

Een tweede aanwending van anti-PIGF zit sinds 2016 in een nieuw fiftyfiftysamenwerkingsverband met BioInvent en is ondergebracht in een nieuw bedrijf Oncurious, waarin het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, het VIB, vijftien procent bezit. Daar hoopt men er een weesgeneesmiddel mee te maken tegen *medulloblastoom*, een zeldzame maar uiterst kwaadaardige hersentumor bij kinderen. Het onderzoek bevindt zich in fase I/IIa, met verwachte resultaten in 2018. Het onderzoek gebeurt in de Amerikaanse vestiging van ThromboGenics in Iselin, New Jersey. Dat kan belangrijk medisch nieuws worden, maar allicht geen belangrijk financieel nieuws, want dan zou het middel onbetaal-

baar zijn. Mochten de resultaten echter meevallen, dan leidt dit mogelijk tot verder onderzoek naar de bruikbaarheid van anti-PlGF tegen andere vormen van kanker.

Oncurious kreeg van het VIB ook een licentie op vijf potentiële immuno-oncologiemiddelen. Wereldwijd worden honderden miljoenen geïnvesteerd in pogingen om het menselijk immuunsysteem in te zetten tegen kanker, vaak in combinatie met bestraling of chemo. Het gaat om stoffen in de preklinische fase en gehoopt wordt dat een van deze stoffen het tegen 2019 tot de klinische fase brengt. De stoffen komen uit de labs van VIB-KU Leuven onder de leiding van Massimiliano Mazzone en Gabriële Bergers en uit een VIB-VUB-lab geleid door Jo Van Ginderachter. Mocht een van de vijf nieuwe middelen naar de klinische fase gaan, dan verwerft het VIB 33 procent van Oncurious. Intussen investeerde ThromboGenics een extra 2,1 miljoen in Oncurious.

Met zo'n productenpijplijn zou het niet evident zijn om vandaag als nieuwkomer naar de beurs te trekken. Maar ThromboGenics is genoteerd en het beschikt ook, na een recente versterking van het management, over doorgewinterde kaderleden en onderzoekers die smachten naar een nieuw farmaceutisch succes. En naar een zakelijk succes, want er grepen intussen nieuwe warrantenemissies plaats. De raad keurde de uitgifte van 1,44 miljoen nieuwe warranten goed waarvan er al 557.000 werden toegekend. De uitoefenprijs bedraagt 4,59 euro. Misschien keert het geluk terug, waarmee ThromboGenics in zijn eerste zes jaar was gezegend. Er zou dan veel vreugde zijn. Ook bij Désiré Collen. Feiten, weet hij, moet je respecteren. Maar we zijn zo ver nog niet. We zullen zien, zei de blinde.



# DEEL 5

DE

EMERITUS

ZIT NIET STIL

DÉSIRÉ biotechpionier  
COLLEN

## HOOFDSTUK 1

# Fund<sup>+</sup> verdrijft de minnen

***Samenvatting:** Na ThromboGenics organiseert Désiré Collen zijn publieke nalatenschap. Hij versterkt zijn bestaande vereniging zonder winstdoel LSRP met een private stichting, de Désiré Collen Stichting, en met een geduldig investeringsfonds, Fund<sup>+</sup>. Hij krijgt daarbij steun van de overheid en van enkele vermogende Belgische families. Met de stichting zorgen Désiré en Louisa Collen voor de eeuwigdurende verankering van het investeringsfonds Fund<sup>+</sup>. Een enkele investering, Ogeda, zorgt in 2017 meteen voor een forse toename van het vermogen van het prille fonds. Chris Buyse en Désiré Collen kunnen voortaan in lengte van tijden bijdragen tot de verdere vooruitgang van de geneeskunde. Met eind 2017 al op afroep honderdveertig miljoen euro. Vlaanderen heeft er een bron van welvaart bij.*

## Weldaden, wijn en Beethoven

Eind 2013. Collen is professor emeritus en voorzitter-af van ThromboGenics. Hij heeft bekroningen, erkenningen en natuurlijk een curriculum om u tegen te zeggen. En zeventig op de teller. Wat nu? Hij heeft na zijn vertrek bij ThromboGenics nog wel wat om handen. Met Louisa is hij intussen een ingeburgerde Londenaar geworden, ook als lid van de Reform Club, een bijna twee eeuwen oud elitair gezelschap dat sinds 1981 ook dames verwelkomt, en als fellow van de Royal Society of Medicine.

Voor de Genentechroyalty's die hij recupereerde, moeten wel nog nieuwe bestemmingen worden gezocht, en het gaat toch om enkele tientallen miljoenen! Die gelden brengt Collen onder in enkele nieuwe initiatieven, met als uitvalsbasis de vzw LSRP. De vzw Désiré Collen Research Foundation werd in 2007 al omgedoopt tot Life Sciences Research Partners, LSRP, en was al die tijd actief gebleven.

Voor 2007 was Collen met zijn vzw al negentien jaar een gul loket aan de universiteit, waar altijd wel kon worden aangebeld. Godsdienstwetenschappen vond de weg voor een klimaatregeling in zijn unieke bibliotheek en Landbouwwetenschappen voor een nieuwe proeftuin in Rillaar. Die sponsoring gaat door na de naamswijziging naar LSRP, meestal zonder dat daar ruchtbaarheid aan wordt gegeven. Collen steunt ook projecten in het buitenland.

Het Oxford Institute of Population Ageing van professor Sarah Harper kreeg van 2012 tot 2017 financiële ondersteuning voor onderzoek naar de bevolkingsexplosie in sub-Sahara-Afrika, in het kader van het Collen Programme on Fertility, Education and the Environment.<sup>1</sup> Het programma legt de link tussen opleiding van vrouwen en geboortebeperking. ‘Sarah kreeg vijf jaar lang een miljoen euro per jaar om programma’s uit te werken die een demografische ramp in die regio kunnen indijken. Er zijn nu achthonderd miljoen sub-Sahara-Afrikanen, tegen het einde van de eeuw zullen dat er ten minste twee miljard zijn. Dat continent kan dat niet dragen!’, stelt een verontruste Collen. ‘Men verwacht een economische migratie van zestig miljoen mensen uit die regio naar Europa. De enige manier om dat tegen te gaan is de bevolking, en vooral de jonge meisjes daar, te leren lezen en schrijven en voor hun rechten op te komen, en ook politici te wijzen op het probleem. Maar goed, die vijf miljoen, dat was *seed money*, nu moet Harper verder op eigen kracht.’

In de plaats daarvan zegt de Foundation nu een miljoen dollar toe aan een educatief project in Costa Rica voor tieners uit arme families. De Fundación Tejedores de Sueños werd in 2010 opgericht door Collens vroegere HR-manager, Linda de Donder, die in 2001 naar Costa Rica verhuisde.<sup>2</sup> De *Fundación* wil vooral investeren in de opleiding van tieners. In 2011 werden de eerste studiebeurzen uitgereikt. Fundación Tejedores de Sueños zorgt voor transport, schoolgerei en schooluniformen voor zijn beursstudenten en verwacht dat ze regelmatig rapporteren en hun schooluitslagen doorsturen. Om van het beurssysteem te blijven genieten, moeten ze wel ieder jaar slagen. Samen met zijn vriend en wijnkenner, de gepensioneerde arts Urbain Boutelegier, maakt Collen intussen deel uit van het Belgische *supporting team* van de organisatie.

Boutelegier (°1947, Sint-Eloois-Winkel) was voordien jarenlang betrokken bij het Casa Hogar, een project voor straatkinderen in Toluca, Mexico, dat in 1986 werd opgericht door dr. Michel D’Hooghe, toen delegatiehoofd van de Belgische voetbelploeg, met de hulp van enkele Rode Duivels. Boutelegier was tot 2011 ondervoorzitter van dat project, en via het organiseren van wijn-evenementen in het casino van Middelkerke, ook een van de belangrijkste fondsenwerfers voor de Casa Hogar. Ook Désiré Collen was een tijdlang sponsor van dit project.

Tot eind september 2014 was Boutelegier vooral een populaire huisarts in Assebroek, vlak bij Brugge. Soms moest je in zijn praktijk op de trappen

zitten omdat de wachtzaal vol zat, zo schreef *Het Nieuwsblad* op zijn regionale pagina's op 11 oktober 2014. Tot begin jaren negentig was hij ook de sportarts van voetbalploeg Cercle Brugge. Maar de combinatie van wedstrijden op verplaatsing en 's anderendaags weer fris in zijn praktijk staan, was moeilijk vol te houden. Bovendien waren er nog zijn wijnactiviteiten en de Casa Hogar in Mexico. Cercle Brugge werd vervangen door andere bezigheden. 'Ik was een huisarts met heel veel werk, maar je geraakt daardoor afgestompt als je geen hobby's hebt', legt Boutelegier uit. Via zijn wijnkennis en zijn vriendschap met zijn oude medestudenten, zoals de vroegere rector Mark Waer en cardioloog en professor emeritus Frans Van de Werf, breidde hij zijn netwerk steeds verder uit. Hij werd impresario van het strijkkwintet van de Berliner Philharmoniker, en kwam op een bijeenkomst bij Van de Werf in contact met Désiré Collen, wat tot een hechte en langdurige vriendschap leidde. Zijn wijnkennis had hij

niet mee van thuis. 'Mijn vader was *We waren met zes kinderen, onderwijzer en we waren met zes *wijn kenden we niet* kinderen, wijn kenden we niet. Maar*

ik wist wel al veel van land- en wijnbouw. Mijn eerste wijn heb ik pas op latere leeftijd gedronken. Tijdens mijn huisartsenpraktijk had ik hier een patiënt met diabetes. Iedere keer dat het hem tegenzat, werd hij kwaad en sloot hij zich op in zijn wijnkelder, waar hij zich een coma dronk. Op voorstel van zijn echtgenote hebben een vriend en ik dan zijn hele wijnkelder opgekocht. Toen ik voor de eerste keer samen met mijn vrouw een van die flessen opendeed, dachten we: hm, dat is niet slecht! En zo is die interesse gegroeid.' Het werd nog beter toen hij tijdens een reis in Frankrijk 's ochtends alleen aan de ontbijttafel zat en aan de praat geraakte met een andere hotelgast, Michel Bettane, die een bekende wijnrecensent bleek te zijn en auteur was van talrijke wijngidsen. Dat werd een nieuwe vriendschap, die weer vele deuren opende.

In 2015 volgde hij zijn vriend Désiré Collen naar het Collen Programme van The Oxford Institute of Population Ageing, waar hij *visiting fellow* werd. Toen Collen kort geleden besloot het project in Costa Rica meer steun te verlenen, zette Boutelegier ook daar meteen zijn schouders onder. Boutelegier coördineert er het Sana Juventud-programma van de Fundación Tejedores de Sueños. 'Ik deel Désirés mening over fertiliteit en onderwijs. De beste manier om aan gezinsplanning te doen en een dramatische bevolkings- explosie te vermijden is via het onderwijs, door opleiding en dan vooral

van meisjes. Vroegtijdige zwangerschappen in Costa Rica zijn een groot probleem, en via sport en cultuur proberen we de meisjes toch langer op school te houden.' Zo organiseerde Boutelegier al een samenwerking met Seprojoven, een ngo voor meisjes en jonge vrouwen die via voetbal iets probeert te doen aan sociale problemen zoals geweld en armoede. De ngo koppelt haar activiteiten aan onderwijs en *empowerment of girls*. Dit project werd gesteund door de FIFA. Sindsdien reist Boutelegier af en aan naar Costa Rica, om contacten te leggen en aansluiting te zoeken bij andere projecten, en om mensen te overtuigen. Hij heeft intussen de belofte van voetbalster Bryan Ruiz, de kapitein van de nationale ploeg van Costa Rica die van 2006 tot 2009 bij AA Gent speelde, om mee te werken aan een grote manifestatie in Costa Rica, eind 2018. Die moet zorgen voor brede aandacht voor het project. 'We hebben een mooi budget gekregen van Désirés Foundation, en we gaan dat goed en transparant besteden', verzekert Boutelegier.

En LSRP helpt ook cultuur. Musicoloog en Beethovenspecialist Jan Caeyers kan al een aantal jaren rekenen op een bijdrage voor zijn *Le Concert Olympique*, vroeger de Beethoven Academie en daarvoor het Nieuw Belgisch Kamerorkest. Collen, die zichzelf geen muzikkenner wil noemen maar wel een liefhebber, heeft beloofd ze nog te sponsoren tot het Beethovenjaar 2020.

## LSRP krijgt een turbo

Na de oversteek van Chris Buyse van ThromboGenics naar LSRP in 2014, wordt Collens vzw echt economisch geactiveerd. De doelstellingen zijn nog altijd studiebeurzen verlenen, lezingen organiseren, biotechninfrastructuur in Vlaanderen en Leuven opzetten en de wetenschappelijke samenwerking met de KU Leuven en met andere academische instellingen ondersteunen. En last but not least jonge bedrijven met advies en risicokapitaal vooruithelpen. Daar gaat het nu om.

LSRP wordt snel een succesverhaal. Vier jaar na het vertrek van Buyse bij ThromboGenics is LSRP in Leuven het medische researchinstituut met de grootste financiële slagkracht. In Leuven, niet bij de KU Leuven, want na de verwijdering van Collen uit LRD in 2001, is de greep van de KU Leuven op deze vzw wel minder groot. LSRP behoort niet tot de 76 'divisies' van KU

LRD. De universiteit is vertegenwoordigd in de raad van bestuur maar ‘statutair bestuurder’ Collen heeft het laatste woord, samen met Chris Buyse, die ook bestuurder is. Collen kan zelf een opvolger aanduiden en mocht de vzw ooit worden ontbonden, dan gaat het vermogen naar ‘de KU Leuven en/of het Vlaams Instituut voor Biotechnologie’, zo leren de statuten. ‘En/of’, zo staat het er. Dat kan ooit nog spannend worden. ‘Collen bepaalt graag zelf wat er gebeurt en moet gebeuren. Hij investeert ook alleen in wat hij begrijpt’, zegt Jo Bury (VIB). ‘En het Vlaams Instituut voor Biotechnologie begrijpt hij, de KU Leuven begrijpt hij niet altijd.’

*Collen bepaalt graag zelf wat er gebeurt*

Al vanaf 2006, toen ThromboGenics naar België terugkeerde, investeert LSRP in biotech. Met Chris Buyse dan al als occasionele rechterhand stapte Collen in enkele jonge bedrijven, waarvan er later twee naar de beurs gaan. Die beursgangen gebeuren tegen veel hogere waarderingen dan de bedragen die LSRP erin stopte. Bij het Luikse Cardio3Biosciences dat vandaag Celyad heet, gaat de inzet van LSRP maal zeven en bij Bone Therapeutics uit Gosselies gaat de inbreng maal vier. Meerwaarden die daarom niet altijd worden verzilverd en dus latent en onzichtbaar bleven. Die successen compenseren ruim de ene tegenslag met Amakem, zodat LSRP geleidelijk over een flinke spaarpot gaat beschikken. LSRP is ook voor een derde eigenaar van het Bio-Incubatorgebouw, waarin ThromboGenics is gehuisvest. En LSRP heeft nog licentierechten op de stof waaruit het geneesmiddel van ThromboGenics was voortgekomen. Mocht dat Jetrea® toch aanslaan, wat eind 2013 nog mogelijk was, dan zou LSRP ook voor dat geld een bestemming moeten zoeken. Maar dat viel uiteindelijk tegen: de inkomsten uit de microplasmine-rechten bleven beperkt.

‘Met onze royalty’s, want daar is alles altijd op terug te voeren,’ aldus Collen, ‘deden we met onze vzw LSRP een tiental investeringen. Dat gebeurde *tussen de soep en de patatten*, zonder dat we dat allemaal goed opvolgden. Maar sommige deelnemingen boerden goed. Cardio3Biosciences, nu Celyad, ging naar de beurs, Bone Therapeutics ging naar de beurs. En toen Chris ook wegging bij ThromboGenics, heb ik hem voorgesteld om daar iets professioneels van te maken.’

In augustus 2014 trekt dus ook Chris Buyse de deur achter zich dicht bij ThromboGenics. Collen betreft hem bij zijn nieuwe en ambitieuze plannen.

Het duo laat er geen gras over groeien. In februari 2015 wordt de Désiré Collen Stichting, DCS, opgericht en in mei 2015 een nieuw investeringsfonds Fund<sup>+</sup>. Collen beschikt dan over drie operationele Belgische rechtspersonen: DCS, LSRP en een nieuw biotechbedrijf CoBioRes, naast de structuren waarin zijn familiaal vermogen is ondergebracht. Collen begint zo aan een nieuw avontuur, dat al snel vele malen succesrijker zal zijn dan ThromboGenics.

## De Désiré Collen Stichting

Een stichting is een instrument waarmee je de tijd trotseert. Het overleeft de oprichters. Het is een structuur om, desgewenst voor de eeuwigheid, middelen na te laten voor een welbepaald doel. Ook als je er als oprichter al lang niet meer bent, voert de stichting haar missie uit. België telt ongeveer duizentweehonderd stichtingen, waarvan de helft stichtingen van openbaar nut en evenveel private stichtingen. De veruit grootste stichting van openbaar nut is de Koning Boudewijnstichting, die zelf instaat voor het beheer van een zeshonderdtal stichtingen, samen goed voor iets minder dan de helft van de totale waarde van de activa van de Belgische stichtingen. Die waarde kan worden geraamd op 1,5 miljard euro. De private stichtingen kunnen dienen om kwetsbare personen te beschermen wanneer de familiale bescherming wegvalt. Of om aandelen om te zetten in certificaten en een familiaal vermogen te verankeren. De meeste private stichtingen hebben echter een openbaar nut, dus cultuur, gezondheid, sociale aangelegenheden en, zoals de Désiré Collen Stichting, wetenschap. Een belangrijk voordeel is de fiscale behandeling van het beheerd vermogen, waarop een jaarlijkse belasting van 0,17 procent is verschuldigd. En bij de oprichting en inbreng zijn er gunstige schenkingsrechten (5,5 procent in Vlaanderen) en rechten op legaten. Los van zijn eigen stichting schonk Collen nog aan bestaande stichtingen. Zo ging 15 miljoen euro naar de Francqui Stichting, die hem in 1984 al bekroonde met de Francqui-prijs.<sup>3</sup>

Désiré Collen had eigenlijk al een stichting, of beter een foundation. De rechtsvoorganger van de vzw LSRP heette de Désiré Collen Research Foundation, maar toen de wetgever in 2002 de Belgische stichtingen op een nieuwe leest schoeide, mochten gewone vzw's zich niet langer stichting noemen. Dus werd de Foundation een vzw, met de naam LSRP, Life Sciences Research Partners. En ook de Collen Charitable Trust en de buitengaatse vennootschap Biggar

waarin Collen jarenlang een groot deel van de Genentechroyalty's liet toekomen, waren een soort stichtingen. Collen stond daarmee zijn eigendomsrecht af aan een trust ook van 'openbaar nut', namelijk wetenschappelijk onderzoek ondersteunen. Maar met het aflopen van de Genentechroyalty's en nu met de nieuwe Belgische Désiré Collen Stichting gaan deze offshorestructuren geleidelijk in slaapmodus.

Het doel van de nieuwe Désiré Collen Stichting is 'het behartigen, het bevorderen en het verwezenlijken van economische en sociaal innovatieve ontwikkelingen en kennisverwerving op het gebied van voornamelijk, maar niet uitsluitend, de biowetenschappen, de medische wetenschappen en de wetenschappen in het algemeen en dit voornamelijk, maar niet uitsluitend, in België.' De naam van de stichting en het doel kunnen alleen tijdens het leven van de stichter worden gewijzigd, dus niet meer nadien en dat is de 'onbepaalde duur'. Het bestuur bestaat uit drie, maximum vijf personen die niet worden vergoed. De eerste bestuurders zijn Désiré Collen, zijn echtgenote Louisa Reniers en Chris Buyse. Het beginkapitaal is 25.000 euro, maar daar komen in de volgende twee jaar drie nulletjes bij. De Désiré Collen Stichting zal in no time een van de grotere Belgische private stichtingen worden.<sup>4</sup>

## De eerste halte

Drie maanden later, in mei 2015, blijkt waartoe de Désiré Collen Stichting zal worden gebruikt. De stichting wordt het 'eeuwige' anker van een nieuw investeringsfonds, Fund+. Collen aan *De Standaard* in juli 2015: 'Het vermogen dat ik inbreng, blijft in het fonds. Ik heb er een speciale stichting voor opgericht. Het geld kan er niet meer uit. En ik zal ook mijn eventuele meerwaarden op de participaties herinvesteren.'

*Het vermogen dat ik inbreng, blijft in het fonds*

Naast de Collen Stichting wordt ook de vzw LSRP oprichter van Fund+. De stichting brengt 2,5 miljoen euro aan en LSRP 6,5 miljoen waarvan 5 miljoen in natura en 1,5 miljoen in contanten. Samen 9 miljoen. LSPR ruilt zijn participaties in een aantal bedrijven voor aandelen van Fund+. De inbreng bestaat uit 111.474 aandelen van Euroscreen uit Gosselies, een bedrijf dat later onder

de naam Ogeda nog ophef zal maken. Verder brengt LSRP zijn belang in iTeos Therapeutics in, een kleine tien procent van het totale aantal aandelen van dit bedrijf. ITeos is een spin-off van de Franstalige UCL-universiteit en doet aan immunologisch kankeronderzoek. De grote farmagroep Pfizer is daar een belangrijke partner. Een kwart van Q-Biologicals uit Gent is de derde inbreng. Dat werd even nadien verkocht aan een Franse groep. Verder 250 converteerbare obligaties van MaSTherCell en ten slotte 11.912 van de 289.922 bestaande aandelen van Promethera Biosciences. Promethera ontstond ook aan de UCL en wil met stamceltherapie leverziekten aanpakken die niet op alcoholverslaving teruggaan. Opvallend is de aanwezigheid van Japanse en Koreaanse partners.

Deze participaties staan in de boeken van LSRP voor 5,4 miljoen euro, maar LSRP brengt ze in Fund<sup>+</sup> in, met een discount van 7,5 procent, dus tegen 5 miljoen. De beursgenoteerde participaties van LSRP, dus Celyad en Bone Therapeutics, worden niet ingebracht. In Fund<sup>+</sup> kwam er al snel een belang bij in Novadip, ook een UCL-offspring, die met stamcellen grote breuken wil helpen herstellen.

Met Fund<sup>+</sup> beschikken Vlaanderen en, gezien de deels Franstalige portefeuille, heel België, meteen over een investeringsmaatschappij die zich echt gaat specialiseren in biotechnologie. Het hele opzet is goed voorbereid. Fund<sup>+</sup> gaat met doortimmerde statuten van start als 'beleggingsvennootschap'. Er zal worden geïnvesteerd in *life sciences* en ook wel in wetenschappen in het algemeen. Het bedrijf wil duidelijk geen passieve investeerder zijn, maar wenst 'direct of indirect betrokken te zijn bij de oprichting, het management, de bedrijfsvoering en de controle van zijn deelnemingen'. Het kan dat ook doen voor rekening van derden, dus in opdracht van investeerders die niet over specialisten beschikken.

Daarmee kan Fund<sup>+</sup> de eerste halte worden voor jonge, specialistische bedrijven in hun zoektocht naar financiering. Bedoeling is duidelijk veel dossiers toegestuurd krijgen, kritische massa waaruit dan de potentiële krenten kunnen worden geplukt. Om dat te kunnen doen, moet Fund<sup>+</sup> de knowhow in huis hebben om oordeelkundig te selecteren. De beschikbaarheid van die specialistische competentie wordt daarom als ambitie in de statuten van Fund<sup>+</sup> opgenomen. Naast een algemene vergadering en een raad van bestuur wordt in een sterk directiecomité voorzien, met een ruime bevoegdheid voor voorzit-

ter Collen en zijn drie tot zes ‘fondsmanagers’. Collen en managing partner Chris Buyse maakten tot eind 2017 deel uit van dit directiecomité. Intussen trad Mark Waer (°1951) aan als nieuwe voorzitter in de plaats van Collen. Formeel wordt dat bevestigd op de algemene vergadering van juni 2018. Collen blijft als ‘waarnemer’ in de raad van bestuur. Buyse blijft managing partner.

Naast Diane De Wyngaert, al langer de organisatorische rechterhand van Buyse en Collen, trekt Fund+ drie ervaren fondsbeheerders als ‘partners’ aan. Paul Magrez, een arts met een PhD in medische computerwetenschappen van de ULB, deed dertig jaar ervaring op bij onder meer UCB en GSK. Hij zette zijn eigen consultancybedrijf op om daarmee later Fund+ te gaan ondersteunen bij de selectie en opvolging van de deelnemingen. Hij is bestuurder van Aelin Therapeutics. Philippe Monteyne is een neuroloog van de UCL met een PhD in virale immunologie. Hij werkte voor GSK en Sanofi Pharmaceuticals en is bestuurder bij Novadip, eTherRNA en bij de Franse genterapiespecialist Horama, waarin Fund+ in 2017 een belang nam. De derde partner is Jan Van den Bossche, een KU Leuven-economist, die twaalf jaar biotechnalist was bij makelaar Petercam. Hij werd dan *investors relations manager* bij de Nederlandse chemiegroep DSM. Hij is bestuurder van Octimet Oncology en van het Duitse Immunic, waarvan Fund+ in 2017 aandeelhouder werd. Immunic werkt aan geneesmiddelen tegen colitis ulcerosa, een ontsteking van de dikke darm, de ziekte van Crohn en de huidziekte psoriasis.

Het is duidelijk de bedoeling om met Fund+ een kenniscentrum uit te bouwen dat de investeringen niet alleen goed uitkiest, maar ze nadien ook met specialisten opvolgt. In veel familiale investeringsvehikels is die kennis niet aanwezig. De investeringsrisico’s worden daar soms op goed geluk genomen en eventueel beperkt door een brede spreiding van die investeringen, wat de opvolging alleen nog moeilijker maakt. De belangrijkste beperking die de statuten van Fund+ opleggen, betreft ook wel die spreiding, want een investering mag nooit tien procent van het eigen vermogen plus de toegezegde bedragen overschrijden.

Het fonds is ook ‘*open ended*’, wat betekent dat het niet de bedoeling is om het ooit te vereffenen. ‘De meeste hoogrisicofondsen worden na zeven à acht jaar opgeheven’, legt Chris Buyse uit. ‘Het geïnvesteerde geld, liefst met substantiele meerwaarden, gaat dan terug naar de investeerders. Dat is bijvoorbeeld het geval voor de fondsen van Capricorn, een andere Leuvense investeerder. Maar

bij Fund<sup>+</sup> bestaat die tijdsbeperking dus niet en dat is in biotech echt wel beter. Die onderzoeken kosten gewoon veel tijd. Voor sommige investeerders was dat een struikelblok, maar voor de investeerders die wij zochten, was dat eerder positief.' Wie dus in België duurzaam in biotech en aanverwanten wil investeren, kijkt voortaan eerst naar het Leuvens Begijnhof, waar Fund<sup>+</sup> en Désiré Collen Stichting gevestigd zijn. Een stek in een privéwoning die Désiré Collen ooit bouwde voor tijdelijk in Leuven verblijvende professoren.

Het bestuur van Fund<sup>+</sup> voorziet tot eind 2017 in een bijzonder statuut voor de Desiré Collen Stichting. Tot dan is Collen alleszins voorzitter, waarna DCS een van de drie grootste aandeelhouders kan zijn die samen de gedelegeerd bestuurder aanduiden. Dat is in het begin uiteraard Chris Buyse. Buyse, via zijn vennootschap Pienter-Jan, en Collen zijn de eerste bestuurders en dit met een onbezoldigd mandaat tot 2020. Er kunnen maximum negen bestuurders voor zes jaar worden verkozen, waarvan vier onafhankelijke bestuurders. In principe moeten er altijd twee kandidaten zijn voor een mandaat. Het toegestane kapitaal bedraagt 200 miljoen, met dien verstande dat het beschikbare kapitaal van Fund<sup>+</sup> al meteen 125 miljoen bedraagt. Dat is 'callable', op afroep beschikbaar bij de aandeelhouders, wanneer zich grotere investeringsprojecten aandienen. De aandeelhouders hebben zich daartoe verbonden.

## Zet er een <sup>+</sup>-teken achter

Maar waarom staat in de naam een plus achter Fund? Die plus wijst volgens Collen op maatschappelijk engagement, iets wat hij niet vond op de beurs. Hij wil meer dan een puur financieel fonds, Fund<sup>+</sup> moet ook maatschappelijk relevant zijn. In *De Standaard*<sup>5</sup> antwoordt Collen twee maanden na de oprichting van Fund<sup>+</sup>: 'Ik ben te oud om zelf nog een nieuw bedrijf te starten, in biotech duurt dat vijftien jaar, maar met Fund<sup>+</sup> wil ik samen met anderen investeren in de doorgroei van bio- en farmabedrijven. We willen jonge, beloftevolle bedrijven hier helpen verankeren. We willen de intellectuele eigendom en de jobs hier houden.' Als *De Standaard* opwerpt dat er toch al veel fondsen zijn, antwoordt Collen: 'Een klassieke *venture capitalist* heeft op het ogenblik dat hij de klink van de voordeur vastgrijpt, zijn blik al gericht op de uitgang waarlangs hij zo snel mogelijk naar buiten kan. Ons doel is beloftevolle bedrijven die belangrijk zijn voor economie en welvaart, zo lang mogelijk in ons land te houden.'

Uiteraard zijn we niet vies om daar rendement op te boeken, maar niet in het kader van snelle exits.’

En Collen heeft aan ThromboGenics een afkeer voor sommige beurspraktijken overgehouden, met name voor de rol van de zogenaamde *shorters*. Dat zijn speculanten die aandelen verkopen die ze niet bezitten, maar in het beste geval wel ergens hebben ontleend. Ze strijken bij die verkopen een bepaald bedrag op en doen vervolgens, soms met de hulp van naïeve media, de koers van het aandeel zakken. In elk bedrijf vind je wel slecht nieuws dat kan worden gedramatiseerd. Als het verschil tussen de prijs die de speculanten kregen bij de verkoop, en de nieuwe lagere koers groot genoeg is, kopen ze de verkochte aandelen terug en strijken ze het verschil tussen hogere verkoop- en lagere aankoopprijs op. Dat is tussen 2008 en 2011 op grote schaal gebeurd met de bank Dexia en ook de koersval van ThromboGenics deed de shorterskassa rinkelen. Sinds Collens vertrek als voorzitter van ThromboGenics eind 2013, is de koers van het aandeel in elkaar gestort van veertig naar minder dan vijf euro.

Midden 2015 is Collen in *De Standaard* behoorlijk boos over die beursval: ‘Het is niet normaal dat mensen die uitsluitend speculeren zoveel geld kunnen verdienen. Dat moet belast worden. Omgekeerd, de mensen die investeren in de groei van bedrijven zouden financiële stimulansen moeten krijgen. Waarom zou je *shorters*, die puur speculatief aandelen lenen om die met winst te verkopen, geen vijftig procent belasting op die winst laten betalen? Er is te veel struikroverij op de beurs en er zijn te weinig mensen die in groei investeren.’<sup>5</sup>

*Er is te veel struikroverij op de beurs*

Aan dat cynisme, dat speculeren op mislukking en achteruitgang, heeft Collen een hekel. ‘Zolang ik leef, moet je Fund+ niet op de beurs verwachten’, zegt hij. Maar misschien is de Expert Market van Euronext (de opvolger van de Brusselse beursveiling) een uitweg, opperen we, waar maar één keer per week een koers wordt gevormd. Dan kunnen ook de kleine beleggers die Collen toch bewust bij ThromboGenics betrok, met Fund+ meereizen. Collen kijkt bedenkelijk.

In Fund+ wordt ook gebroken met de remuneratiesystemen die snel gewin op de effectenbeurzen in de hand werken. De kaderleden van Fund+ worden correct en marktconform betaald, maar bonussen zijn telkens een vrije beslissing

van de raad van bestuur, nooit een afdwingbaar automatisme. In biotechfondsen gaat bij een exit tot twintig procent van de meerwaarde naar de managers. Dat is bij Fund+ niet het geval. Het remuneratiecomité van de raad van bestuur beslist over de vaste bedragen en over de variabele verloningen, deels uitgaand van een bepaalde formule, deels helemaal discretionair. Heftige betwistingen over de vergoeding van de fondsbeheerders zijn bij Fund+ onwaarschijnlijk. Maar uiteraard heeft een excellent fondsbeheerder zijn marktwaarde.

## Collen overtuigt families

Wanneer Collen midden 2015 in de media kritiek spuit op de *shorters* bij ThromboGenics, is zijn Fund+ al flink gegroeid. Ondanks ThromboGenics werkt de uitstraling van Collen nog. Zijn persoonlijk engagement, financieel en in het dagelijks bestuur van Fund+, zijn onbetwiste vakkennis en zijn zakelijk talent openen nog altijd rijk gevulde beurzen. Ook het feit dat Collen zelf in de eerste drie jaar een hoop werkingskosten van Fund+ ten laste neemt, werkt overtuigend.

Een week na de oprichting door de Désire Collen Stichting en de vzw LSRP, treedt de fine fleur van het Belgische bedrijfsleven toe tot de aandeelhouderskring. Twee grote namen vallen meteen op. Arnoud de Pret is een in brede kring gerespecteerd edelman uit een van de families achter de wereldbrouwer AB Inbev. Hij heeft veel industriële ervaring, ook operationeel onder meer als financieel directeur van Umicore, van 1991 tot 2000. Hij was ook bestuurder bij de grote Sibelco-zandgroep van de familie Emsens en bij de chemiegroep UCB van de familie Janssen. De dan 71-jarige Arnoud de Pret treedt toe tot het kapitaal van Fund+ met zijn familiale holding Multifin, waarvan ook zijn drie dochters bestuurders zijn. Hij koopt 1500 nieuwe Fund+-aandelen tegen 1,5 miljoen euro. Zijn toezegging is viermaal groter. Het toegezegde kapitaal kan te allen tijde door de raad van bestuur worden gemobiliseerd binnen het kader van het statutair toegestane kapitaal.

Maar ook overheidsholdings geloven in het duo Collen-Buyse. Twee holdings zeggen elk 10 miljoen euro toe, waarvan ze meteen 2,5 miljoen euro storten. Het gaat om de Waalse SRIW, de Société Régionale d'Investissement en Wallonie, een houdstermaatschappij met een balanstotaal van een klein miljard

en jaarlijks goed voor honderd miljoen investeringen. De federale Belgische overheidsholding FPIM (Federale Participatie en Investeringsmaatschappij) investeert ook 2,5 miljoen, met een viervoud hiervan als toezegging. De afwezigheid van Vlaamse overheidsinvesteerdere heeft te maken met het feit dat de Participatie Maatschappij Vlaanderen, PMV, een eigen biotechportefeuille aanhoudt en kennelijk de voorkeur geeft aan fondsen met een einddatum.

Een even groot belang als de twee overheidsholdings neemt de Leuvense industrieel Urbain Vandeurzen, die fortuin maakte met de verkoop van zijn bedrijf LMS, Leuven Measurement and Systems. Met zijn familie beheert Vandeurzen de holding VF Capital met 360 miljoen balanstotaal, waarvan eind 2016 ruim 300 miljoen geldbeleggingen en liquiditeiten. Met een half miljoen euro en 1,5 miljoen toezegging, treedt ten slotte de Brusselse financier Pierre Drion toe, een relatief grote investeerder in ThromboGenics en vriend van Collen. Drion, Vandeurzen en De Pret worden opgenomen in de raad van bestuur, met de Pret als onafhankelijk bestuurder. Dat kan omdat hij niet behoort tot wat men in de statuten de referentieaandeelhouders noemt, namelijk de drie grootste aandeelhouders. Dat zijn nog altijd LSRP en op gelijke hoogte SRIW, FPIM, Vandeurzen en daarenboven DCS, de Desire Collen Stichting, met een speciaal statuut tot eind 2017. Ook na die 'eerste periode' tot eind 2017 zal DCS trouwens ten eeuwigden dage in de raad van bestuur van Fund<sup>+</sup> vertegenwoordigd zijn, zij het met een 'waarnemer', mochten DCS en Désiré Collen niet meer tot bestuurder worden verkozen. Dat verleent Fund<sup>+</sup> de tijdloosheid van de Désiré Collen Stichting. Fund<sup>+</sup> wordt dan helemaal een evergreenfonds, wat staat tegenover een speculatief fonds dat alleen wil investeren als er meteen een exit in de planning zit.

En het kapitaal blijft toestromen. Twee maanden na het aantreden van de overheid, De Pret en Vandeurzen maakt Vic Swerts zijn opwachting. Swerts, een zelfmademan, is de enige eigenaar van Soudal, een in 1966 opgericht, bijzonder bloeiend Kempens siliconenbedrijf met hoofdzetel in Turnhout. De Soudal Holding, waarmee Swerts in Fund<sup>+</sup> investeert, beschikt over een eigen vermogen van 77 miljoen, grotendeels bestaand uit overgedragen winst. De werkvennootschap Soudal realiseert wereldwijd een omzet van 670 miljoen met, na veel belastingen, zowat 25 miljoen nettowinst. Het bedrijf is gespecialiseerd in voegkitten, lijmen, schuimen en smeer- en reinigingsmiddelen.

Swerts zegt 5 miljoen toe en investeert meteen 1,25 miljoen in Fund+. Als nieuwe aandeelhouder treedt ook de Leuvense universiteit aan, dus KU LRD-topman Koen Debackere en zijn team, met 1 miljoen en 3 miljoen toezegging. DCS, de stichting van Collen, stopt Fund+ dan nogmaals 1,25 miljoen toe en Multifin van de Pret 325.000 euro. Nog een nieuwe aandeelhouder is de nv Tolefi van de Franstalige familie Goblet. Met Tolefi bouwde Goblet onder meer in vastgoed een vermogen van 100 miljoen op. Het reëel gestorte kapitaal van Fund+ stijgt hiermee van 18,5 naar 22,825 miljoen.

Vijf maanden later, in december 2015, tankt Fund+ nogmaals bij. DCS stopt andermaal 2,5 miljoen in Fund+, waarmee de totale investering van de stichting oploopt tot 6,25 miljoen euro. Multifin maakt andermaal 250.000 euro over. Sambrinvest versterkt met 0,5 miljoen de overheidsinbreng in Fund+. Het gaat om een kleine Waalse houdstermaatschappij met 31 miljoen balans-totaal waarvan 10 miljoen eigen vermogen. De raad van bestuur telt liefst zestien leden. Nieuw, met een inbreng van 0,5 miljoen, is ook de commanditaire vennootschap Omnivale uit Schilde nabij Antwerpen. Wouter Vandersypen is zaakvoerder. Het gaat om erfgenamen van de stichters van de bank J. Van Breda & Co. Fund+ beschikt daarmee over 25.325.000 euro volstort kapitaal. En de raad van bestuur krijgt juridische versterking. De bekende advocate Hilde Laga treedt toe, op vraag van Collen en vier referentieaandeelhouders. Ze krijgt als enige bestuurder een vergoeding.

Het team van Fund+ brengt intussen nieuwe investeringen aan. In maart 2016 neemt Fund+ deel aan een kapitaalverhoging van eTheRNA, een in 2013 opgericht beloftevol Vlaams-Brussels bedrijf (VUB). De professoren Kris Thielemans en Bart Neyns gaan met immunotherapie huid- en borstkanker te lijf, uitgaande van een mRNA-technologie (*messengerRNA*) door hen TriMix genoemd. Nog in 2016 versterkt Fund+ zijn raad van bestuur en zijn wetenschappelijk comité met Debasish Roychowdhury, een ervaren Amerikaans-Indisch kankerspecialist met een verleden bij grote farmabedrijven. In België is Roychowdhury ook bestuurder bij Celyad, waarin LSRP tot 2017 een belang had.

# Injectie van federale holding

De uitbouw van Fund<sup>+</sup> als kenniscentrum inzake biotechnologie raakt in brede kringen bekend. Daar is behoefte aan. Financiers worden geregeld benaderd door whizzkids in de biologie en de geneeskunst die menen de heilige graal te zullen vinden. De meeste financiers snappen vaak nauwelijks waar het over gaat. De wereld is zo ingewikkeld en de specialismen zijn zo talrijk, dat iedereen ten slotte grotendeels analfabeet is.

Bij de belangrijke Vlaamse financiers begrijpen enkele ervaren rotten en wellicht ook oud-apotheker Marc Coucke

*Iedereen is tenslotte grotendeels analfabeet*

waarover het gaat. Met zijn vermogen van 1,3 miljard euro participeert Coucke dan ook rechtstreeks in enkele farma- en biotechbedrijven die hij persoonlijk opvolgt. Maar andere financiers die bij het beluisteren van sterke biotechverhalen het noorden kwijtraken, kunnen de weg naar Fund<sup>+</sup> vinden. Dat kan desgevallend ook een bekwame bestuurder afvaardigen naar de avontuurlijke bedrijven, waarin elk jaar toch veel geld verdwijnt.

Fund<sup>+</sup> wordt stilaan voor investeerders een kompas en een gids. Dat is op 27 september 2016 het geval voor de Federale Participatie en Investeringsmaatschappij, al een aandeelhouder van Fund<sup>+</sup>. Deze FPIM brengt dan haar participaties in drie bedrijven bij Fund<sup>+</sup> in. Het gaat om een inbreng in natura die uiteraard wordt vergoed met nieuwe aandelen van Fund<sup>+</sup>. De totale waarde van de inbreng bedraagt 13.038.000 miljoen, vergoed met 12.300 aandelen van duizend euro, dus 12,3 miljoen. De rest van het bedrag wordt geboekt als uitgiftepremie, een component van het eigen vermogen. Een nieuw aandeel kost hiermee niet langer 1000 euro maar 1060 euro, waarvan 60 uitgiftepremie. Het kapitaal van Fund<sup>+</sup> stijgt door de inbreng van FPIM van 25.325.000 naar 37.625.000 plus 738.000 uitgiftepremie. En met de toezeggingen erbij is de slagkracht van Fund<sup>+</sup> drie keer groter. Na deze inbreng wordt François Fontaine als vertegenwoordiger van FPIM in de raad van bestuur opgenomen. Fontaine was acht jaar lang raadgever van de Luiks-Brusselse PS-politica Laurette Onkelinx.

Van de drie participaties die FPIM bij Fund<sup>+</sup> inbrengt, zal er eentje later van grote betekenis zijn. Het gaat om 991.430 aandelen Euroscreen. De waarde van deze inbreng wordt bepaald op vijf miljoen. Fund<sup>+</sup> bezit al 111.474 aan-

delen van Euroscreen, zodat de totale participatie van Fund<sup>+</sup> in Euroscreen naar ruim 17,27 procent stijgt. Daarnaast brengt FPIM ook 28.852 B-aandelen van Promethera Biosciences in. Ook hiervan bezit Fund<sup>+</sup> al 11.921 aandelen, zodat het belang van Fund<sup>+</sup> in Promethera stijgt naar ongeveer dertien procent. En ten slotte verhuizen 22.274 Novadip Biosciences-aandelen van FPIM naar Fund<sup>+</sup>.

Daar blijft het niet bij. In een adem brengt FPIM ook 752.600 euro in contanten aan. Het krijgt daarvoor 710 nieuwe aandelen. Hiermee wordt de FPIM een bepaald significante referentieaandeelhouder van Fund<sup>+</sup>, en daar hebben sommige aandeelhouders moeite mee. Zij verhogen op hun beurt hun belangen in Fund<sup>+</sup>. De aandeelhouders Drion, LSRP, KU Leuven, Sambrinvest, Tolefi, SRIW en Omnivale staan hun voorkeursrechten af en zijn dus bereid om hun belang in het aandelenkapitaal wel te laten verwateren. De andere aandeelhouders tekenen in op nieuwe aandelen van Fund<sup>+</sup>. Veruit de grootste inspanning levert andermaal de stichting van Collen. DCS tekent in op 2600 nieuwe aandelen tegen een prijs van 2.756.000 euro, wat de volgestorte inbreng van de private stichting op 8 miljoen brengt. Multifin van de familie de Pret volgt met 1.150.000 euro en 1085 nieuwe aandelen. VF Capital van de familie Vandeurzen stort 1.250.000 euro en krijgt extra 1180 aandelen. Vic Swerts van Soudal houdt het bij 503.500 euro en krijgt 475 nieuwe aandelen. En er treden vier nieuwe aandeelhouders aan. Meusinvest is een Waalse overheidsholding met een balanstotaal van een kleine 400 miljoen en talloos veel kleinere belangen. Daar komt Fund<sup>+</sup> nu bij, na een investering van 503.500 euro, waarvoor het 475 aandelen krijgt. De Brusselse adellijke financier Marc Nolet de Brauwere van Steenland brengt eenzelfde bedrag in, net als de Luxemburgse EVDC Invest met als opdrachthouder Luc Van de Casseye, o.m. eigenaar van de cinema-groep Eurocoop. En Spinventure nv wordt met een inbreng van 254.400 euro als kleinste aandeelhouder aanvaard. Het gaat om een kleine investeringsmaatschappij verbonden aan de Luikse universiteit. Het balanstotaal van 17 miljoen dat bijna volledig bestaat uit schulden. In totaal krijgt Fund<sup>+</sup> hiermee de beschikking over 8.177.900 euro extra, waarvan 462.900 uitgiftepremie, en dit in ruil voor 7715 nieuwe aandelen.

De stand van aandeelhouders na nieuwe inbrengen en operaties:

Aandeelhouders	27.09.2016 (voor FPIM-inbreng)	27.09.2016 (na FPIM-inbreng)	TOTAAL	Percentage
			45.340	
DCS	5000	2600	7600	16,76
LSRP	6500	0	6500	14,34
Drion	500	0	500	1,10
Multifin	2075	1085	3160	6,97
FPIM	2500	710+12.300	15.510	34,21
SRIW	2500	0	2500	5,51
VF Capital	2500	1180	3680	8,12
KU Leuven	1000	0	1000	2,21
Soudal Holding	1250	475	1725	3,80
Tolefi	500	0	500	1,10
Omnivale	500	0	500	1,10
Sambrinvest	500	0	500	1,10
Spinventure		240	240	0,53
Meusinvest		475	475	1,05
Marc Nolet		475	475	1,05
EVDC		475	475	1,05
			45.340	100

De grootste aandeelhouder wordt FPIM, de federale overheid dus, met 34,2 procent van de aandelen. De stichting van Collen bezit 16,7 procent en samen met LSRP 31 procent. Vandeurzen is met 8,1 procent de derde belangrijkste aandeelhouder, gevolgd door de Pret met bijna 7 procent. Ook SRIW heeft zich stevig geëngageerd. Fund+ sluit 2016 af met een balanstotaal van 47,2 miljoen, waarvan nog 23 miljoen contanten. Het totaal opvraagbare kapitaal bedraagt 125 miljoen euro.

# Het wonder van Kana

Fund<sup>+</sup> gaat dus stevig gefinancierd en sterk bestuurd het jaar 2017 in. Er komen dat jaar vier nieuwe participaties bij. Octimet Oncology zoekt preklinisch uit of verder onderzoek naar enkele kankerwerende stoffen uit de stal van Janssen Pharmaceutica in Beerse de moeite loont. Fund<sup>+</sup> wordt ook in het buitenland uitgenodigd. Dat leidt tot belangen in het Duitse Immunic en het Franse Horama. Immunic zoekt ook nog preklinisch naar de relevantie van enkele stoffen tegen darmkwalen, de ziekte van Crohn en psoriasis. En met Horama waagt Fund<sup>+</sup> zich opnieuw aan oogziekten. Horama zoekt naar een genetische ingreep tegen erfelijke afwijkingen van het netvlies.

2017 wordt voor Fund<sup>+</sup> een wonderjaar. Op 3 april doet de Japanse farmagroep Astellas Pharma een fabelachtig bod op Ogeda, tot in 2016 Euroscreen genaamd. Met het oog op een mogelijke beursgang waarbij vijftig tot zeventig miljoen zou worden opgehaald, had Euroscreen zijn naam veranderd in Ogeda, maar die beursgang kwam er niet. Astellas bood namelijk vijfhonderd miljoen euro meteen en nog eens driehonderd miljoen als bepaalde mijlpalen worden gehaald. Achthonderd miljoen dus voor een bedrijf met een nominaal kapitaal van nog geen veertig miljoen. Nominaal kapitaal dat bijna helemaal is uitgewist door overgedragen verliezen.

Ogeda-Euroscreen uit Gosselies, een spin-off van de Université Libre de Bruxelles, werd opgericht in 1994 met, na een verhoging in 2015, een kapitaal van 34 miljoen. Het deed tijdens die periode research in verschillende richtingen, uitgaand van de GPCR-technologie (G Protein-Coupled Receptors). Het gaat om een grote familie eiwitten die signalen ontvangen doorheen het membraan van lichaamcellen en die vervolgens via het G-eiwit bepaalde processen op gang brengen. Ruiken bijvoorbeeld kan via deze receptoren tot hormoonopstoten leiden. De ontdekking van deze receptoren leverde Robert J. Lefkowitz en Brian K. Kobilka in 2012 de Nobelprijs voor de Scheikunde op, nadat al eerder in 1994 Alfred Gilman de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde kreeg voor de ontdekking van de G-eiwitten die de signalen van de receptoren in de cel doorgeven. De werking van aan G-eiwit gekoppelde eiwitten is intussen tot in de kleinste details blootgelegd. Dit onderzoek was en is van grote farmaceutische betekenis. Ongeveer de helft van alle huidige medicijnen, waaron-

der bètablokkers, antihistaminica en verschillende psychiatrische medicijnen, bereiken hun effect door in te grijpen op deze receptoren.

Maar Euroscreen tastte jarenlang vruchteloos de mogelijkheden van GPCR's af. Het duurde tot de Fransman Jean Combalbert in 2007 de leiding nam. Met de omvangrijke knowhow van Euroscreen ging hij op zoek naar een geneesmiddel tegen warmteopwellingen, *hot flushes* of vapers van vrouwen tijdens de menopauze. Het is een kwaal die 80 procent van de vrouwen treft, waarvan 25 procent medische hulp zoekt. Er bestaan geneesmiddelen, maar die werken in op het oestrogeen hormoon en dat zorgt voor bijwerkingen, zelfs kanker en vaatziekten. De zoektocht her en der naar HRT's, Hormoonvervangende Therapieën, leverde weinig resultaten op, tot Combalbert en zijn team hun *fezolinetant* met succes over fase IIa brachten. *Fezolinetant* werkt in op de neuronen die de lichaamstemperatuur regelen. In januari 2017 werden de resultaten bekendgemaakt. Na een behandeling van vier weken nemen de klachten in 89 procent van de gevallen af, tegenover 38 procent voor een placebo. Na twaalf weken is de verhouding 93 procent tegenover 54 procent. Het betreft de frequentie van de opwellingen. De intensiteit van de opwellingen neemt na vier weken in 60 procent van de gevallen af en na twaalf weken in 70 procent. De neveneffecten zijn beperkt en niet ernstig.<sup>6</sup>

Het bod van Astellas op Ogeda is een *'once in a lifetime'* gelukstreffer voor de aandeelhouders. Voor Désiré Collen en Urbain Vandeurzen misschien *'twice in a lifetime'*. De grootste aandeelhouder van Ogeda is Vesalius Biocapital II. Vesalius Biocapital II is het tweede investeringsfonds van Vesalius Biocapital en het beschikt over 78 miljoen euro. Het werd opgericht in 2011, na het succes van een eerder fonds uit 2007 dat 76 miljoen ophaalde. Dit Belgische investeringsfonds wordt vanuit Luxemburg geleid en vertoont gelijkenissen met Fund+, zij het dat het veel explicieter dan Fund+ in exits voorziet, op de beurs of via een overname. Sinds 2007 deden de partners en financiers zo'n 21 investeringen, en tegenover 6 successen staat maar 1 afschrijving. De leiding van Vesalius berust bij een viertal specialisten. De man die Ogeda vanuit Vesalius aanstuurde, is Alain Parthoens, een biochemicus, computerwetenschapper en financier, en een bekende figuur in Belgische en Europese verenigingen voor durfkapitaal. Na het succes van Ogeda kondigde Parthoens aan dat hij een nieuw fonds Newton Biocapital wil oprichten met tegen eind volgend jaar tweehonderd miljoen kapitaal. Ajit Shetty, de vroegere topman van Janssen Pharmaceutica (Johnson & Johnson), wordt voorzitter en drie investeerders

hebben zich aangemeld: FPIM, Belfius Insurance en Sambrinvest. Eind 2017, na drie maand fundraisen, stond de teller op dertig miljoen.

Fund+ is met 18,01 procent van het kapitaal de tweede grootste aandeelhouder van Ogeda en strijkt dus meteen op 17 mei 2017 negentig miljoen van de vijfhonderd miljoen op. Daarvan is 84 miljoen meerwaarde, het verschil tussen het reëel geïnvesteerde bedrag en het aandeel in de overnameprijs. Voor een aantal aandeelhouders van Fund+ komt dat erop neer dat ze hun inzet sinds de oprichting van Fund+ in mei 2015 bijna verdrievoudigen. DCS, de stichting van Collen, strijkt 14,1 miljoen meerwaarde op voor een totale investering van 7,9 miljoen. LSRP krijgt 12 miljoen tegenover een investering van 6,5 miljoen. Multifin heeft recht op 5,8 miljoen tegenover een inbreng van 3,1 en VF Capital van de familie Vandeurzen heeft uitzicht op 6,8 miljoen voor een inbreng van 3,6 miljoen.

## Een fonds van tweehonderd miljoen

Maar er is na die vijfhonderd miljoen nog driehonderd miljoen euro op komst. Daarvoor moeten met *fezolinetant* in fase III nog twee stappen worden gezet en dat kan nog enkele jaren duren. Ook regelgevers kunnen nog voor wat vertraging zorgen. Maar gezien de resultaten in fase II is er weinig reden om aan het succes te twijfelen. Anders zou Astellas ook nooit vijfhonderd miljoen op tafel hebben gelegd. Als die extra 300 miljoen wordt betaald, komt er nog een meerwaarde van 54 miljoen richting Fund+. Voor DCS betekent dat een totale meerwaarde van 23,2 miljoen. Dit bedrag moet worden samengeteld met de 7,9 miljoen die Désiré en Louisa Collen al in de stichting onderbrachten. Met 31 miljoen euro wordt DCS dan als private stichting van openbaar nut een van de grote Belgische private stichtingen. En de vzw LSRP wordt de grootste vzw van de KU Leuven. De totale meerwaarde voor LSRP bedraagt 19 miljoen, te voegen bij een balanstotaal van 24 miljoen.

Voor FPIM is het verhaal ook positief, maar door de inbreng van Ogeda-aandelen in Fund+ eind september 2016, moet de meerwaarde op dat pakket Ogeda-aandelen wel worden gedeeld met de andere aandeelhouders van Fund+. De federale investeringsmaatschappij haalt via Fund+ uit de 500 miljoen van

Ogeda een meerwaarde van 28,9 miljoen en heeft uitzicht op nog een kleine 20 miljoen uit de resterende 300 miljoen.

Chris Buyse: 'We zijn gestart met een potentieel kapitaal van 125 miljoen, waarvan we een kwart hebben opgevraagd in contanten. Dat is dan ongeveer 45 miljoen geworden door de inbreng in natura van LSRP en FPIM. Daar komt nu, na allerlei kosten en belastingen, 70 miljoen bij uit Ogeda, wat later 120 miljoen kan worden. We voeren een kapitaalvermindering en dividenduitkeringen door, zodat een deel van onze middelen terug naar de aandeelhouders van Fund<sup>+</sup> vloeit. Maar DCS heeft er zich toe verbonden deze uitkering meteen terug in te brengen als kapitaal. FPIM deed dat voor de helft van de meerwaarde. Wanneer we uitgaan van ons opvraagbaar kapitaal van 125 miljoen – we tellen er de 70 van Ogeda bij en we trekken er 30 miljoen vanaf voor de kapitaalverminderingen en dividenduitkeringen – dan zitten we aan 140 miljoen middelen effectief en opvraagbaar. We zullen tijdelijk over heel wat contanten beschikken', besluit Buyse. Ook het engagement van de aandeelhouders wordt versterkt. Waar ze zich voorheen verbonden tot een kapitaalverhoging wanneer extra middelen nodig waren, worden nu alle bestaande aandelen voor een kwart volgestort. Dat maakt inbrengen makkelijker. De eenheidsprijs van de aandelen bedraagt nu 1400 euro. Na deze operaties bezit de Désiré Collen Stichting 26,29 procent van de aandelen. Daar staat een inbreng van 21,16 miljoen euro tegenover en nog een toegezegde 17,4 miljoen euro. LSRP bracht in natura 5 miljoen in en bezit 3,47 procent. De tweede grootste aandeelhouder is de Federale Participatie en Investeringsmaatschappij, FPIM, met een belang van 20,18 procent en nog 5,6 miljoen toezegging. De familie Vandeurzen is de derde belangrijkste aandeelhouder met 12,51 procent na 8 miljoen inbreng en 8,4 miljoen toezegging. De familie De Pret bezit 10,13 procent na een investering van 6 miljoen en 7,3 miljoen toezegging.

Wanneer Ogeda later zijn tweede schijf betaalt, beschikt Fund<sup>+</sup> over een kleine tweehonderd miljoen aan middelen. 'Dat doet in België niemand ons na en we worden een respectabel fonds in Europa', zegt een trotse Buyse. 'We worden nu *Fund<sup>+</sup> wordt een respectabel fonds in Europa* uitgenodigd voor allerlei financierings-syndicaten in Europa. We zullen samenwerken met een Zwitsers fonds Omega; met LSP in Nederland, dat mee wordt geleid door Rudy Dekeyser, de vroegere topman van het Vlaamse VIB; met

de Fransen van Kurma. Dat zijn allemaal fondsen tussen honderdtwintig en honderdvijftig miljoen euro, dus vergelijkbaar met Fund+. Maar we doen dat zonder onze oorspronkelijke missie uit het oog te verliezen. We blijven een Belgisch fonds dat in de eerste plaats in Belgische bedrijven investeert. We zullen misschien wel een bedrag toewijzen voor investeringen in een iets eerder stadium, maar altijd duidelijk na het zaaigeld.' Met zaaigeld bedoelt Buyse geld waarmee start-ups beginnen, dus wat ze ophalen bij in hun FFF-kring: *family, friends and fools*.

Fund+ investeert intussen verder. Een beloftevolle nieuwkomer is Aelin Therapeutics, een spin-off van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie. Nooit eerder haalde een start-up van het VIB zo'n groot bedrag op. Er gaat meteen 27 miljoen euro naartoe. Twee wetenschappers, Joost Schymkowitz en Frédéric Rousseau van de KU Leuven, ontwikkelden een tiental jaar geleden een procedé om eiwitten te doen samenklitten en ze zo te neutraliseren. Die

*Er zit misschien een volledig  
nieuw type antibiotica in*

ontdekking vond toen zijn weg naar het vakblad *Science*. Vraag is nu of ook eiwitten kunnen worden geneutraliseerd die betrokken zijn bij de deling van bacteriën of kankercel-

len. In virussen, schimmels en zelfs in planten lijkt het te lukken. Als Aelin deze technologie verder kan ontwikkelen, zit er een volledig nieuw type antibiotica in. Bacteriën worden namelijk steeds resistenter tegen de bestaande antibiotica en er is dus dringend nood aan een alternatief.<sup>7</sup> Nieuwe antibiotica zouden echt wereldnieuws zijn.

Fund+ krijgt ook concurrentie. Biotech is hot en iedereen wil nu wel een graantje meepikken. Er bestond al biotechknowhow bij het ook Leuvense Capricorn Venture Partners; bij Korys, het investeringsfonds van de familie Colruyt; en bij de Participatiemaatschappij Vlaanderen, PMV. Recent vroegen een tiental Belgische families aan Rudy Dekeyser, de vroegere topman van het VIB, om een nieuw biotechfonds op te zetten. Voor het Health Economics Fund is meteen 280 miljoen euro beschikbaar. Bedoeling is wereldwijd te investeren in initiatieven die voldoende ver gevorderd zijn. De lokale focus van Fund+ is er dus bij het Health Economics Fund niet, maar Dekeyser zal zeker ook Belgische investeringskansen grijpen. Biotech is trouwens een wereldgebeuren dat, zoals de bestreden kwalen, geen grenzen kent. Het 'Vlaamse' Galapagos begon in Mechelen, is beursgenoteerd in Brussel, Amsterdam en New York, en

opende recent vestigingen in Basel en Boston, omdat daar nog specialistische kennis beschikbaar is.

Er is in Vlaanderen ook privé-geld voor medisch basisonderzoek, zonder dat meteen medicamenten in zicht zijn. Met 35 andere geldschietters steunt Désiré Collen met LSRP het *Opening The Future*-initiatief van Urbain Vandeuren om onder meer de Leuvense alzheimerspecialisten Bart De Strooper en Wim Vandenberghe de volgende vijf jaar middelen ter beschikking te stellen. Men mikt op tien miljoen.

## Drummen voor investeringen

Er is veel geld in de wereld en in Vlaanderen. Er staat veel geld passief op spaar- en zichtrekeningen. Vraag is hoe je dit mobiliseert, hoe je dit potentieel kapitaal in economische groei en tewerkstelling omzet. En even belangrijk, hoe je die spaarders uitzicht geeft op reële opbrengsten, op vermogensgroei. Die transformatie zal zeker goeddeels via fondsen zoals Fund+ lopen. Veel ambitieuze wetenschappers en ondernemers met nieuwe ideeën moeten worden begeleid naar wat stilaan een overaanbod wordt aan kapitaal. Dat is een luxueuze omgeving, waarin ook plaats moet zijn voor andere beweegredenen dan snelle financiële return.

‘Fund+ sluit aan bij wat men weleens *“impact investing”* noemt,’ vindt Chris Buyse, ‘duurzaam investeren met een breder gezichtsveld dan rendement.’ In de bankwereld is Triodos een voorloper geweest, maar nu proberen de meeste banken toch rekening te houden met de maatschappelijke meerwaarde van de diensten die ze aanbieden. ‘Als investeerder is ons DNA wel uniek. We zijn een open fonds, dus niet gericht op kortetermijnwinst, we zijn sterk lokaal gefocust en we ondersteunen een Vlaams-Belgisch ecosysteem van wetenschappelijk onderzoek. Dankzij het VIB en andere initiatieven is er in België een cultuur gegroeid die internationaal echt wordt gerespecteerd. In de Next Biotech-index van Euronext zitten alle biotechbedrijven uit Frankrijk, Nederland, Portugal en België. Welnu, wij als klein België vertegenwoordigen meer dan vijftig procent van die index! Natuurlijk weegt Galapagos zwaar door, maar ook dat bedrijf is

*Er is stilaan een overaanbod van kapitaal*

uit dit ecosysteem gegroeid. ThromboGenics was met een beurskapitalisatie van 1,5 miljard ook ooit zeer belangrijk. Er is komen en gaan ... En dat is maar het topje van de ijsberg, dat zijn de visibele, want beursgenoteerde bedrijven. Ik denk dat we in België stilaan driehonderdvijftig biotechbedrijven tellen, waarvan een honderdtal echt beloftevolle. In onze Bio-Incubator in Leuven zitten er al een twintigtal. Désiré Collen heeft sterk bijgedragen tot dit ecosysteem en met Fund<sup>+</sup> willen we die bijdrage voortzetten. Natuurlijk houden we de financiële return ook in de gaten, we zijn geen caritatieve instelling. Maar er is meer dan dat. Onze plus!

Wat na Collen? Die vraag is opgelost. Met zijn stichting en zijn Fund<sup>+</sup> ontwierp professor Collen adequate medicamenten tegen zijn eigen vergankelijkheid. Hij is voortaan een maatschappelijk en in de tijd verankerd monument.

## HOOFDSTUK 2

# De vriendendienst CoBioRes

**Samenvatting:** Collen kan het ondernemen niet laten. In 2013 richt hij CoBioRes op (Collaborative Biotech Research) met een startkapitaal van een miljoen euro, geld van LSRP. Het begon als een vriendendienst voor Collens collega, professor André Trouet. In dit nieuwe bedrijf bundelt Collen andermaal veelbelovende ideeën, die misschien en met partners kunnen worden ontwikkeld tot geneesmiddelen. Het wordt Collens zoveelste uitdaging, met intussen negen rechtstreekse medewerkers en drie projecten in portefeuille. Na kapitaalverhogingen beschikt het bedrijf al over ruim acht miljoen euro middelen. Met CoBioRes staat er over enkele jaren misschien een nieuw ThromboGenics, maar dan het translationeel bedrijf waarvan Collen droomde, schrijlings over universiteit en industrie. En ook met verschillende ijzers in het vuur.

## De strategie van André Trouet

CoBioRes ontstaat al enkele jaren voor Collen in 2013 afscheid neemt van ThromboGenics. Het begon als een vriendendienst. In 2009 kreeg Collen bezoek van zijn Franstalige confrater André Trouet (1936-2014), professor emeritus van de UCL en nog opgeleid door Nobelprijswinnaar Christian de Duve. ‘Trouet werkte hier in Leuven voor een Frans-Belgisch biotechbedrijf, Diatos, dat in 2006 naar de beurs wou gaan, drie maanden nadat ThromboGenics zijn beursintrede had gedaan. Maar het beursklimaat was op dat ogenblik niet ideaal. ThromboGenics had het nog gehaald door zijn introductieprijzen te verlagen, maar het vet was toen van de soep’, merkt Collen op. Diatos, waarin de Vlaamse investeringsmaatschappij Gimv een belang had van 17,35 procent, wou bij zijn beursintroductie op Euronext Parijs en Euronext Brussel in totaal 25 miljoen euro ophalen. De eerste notering was gepland op 11 juli. Maar op 11 juli luidde het persbericht: ‘De huidige marktomstandigheden brengen Diatos ertoe zijn beursintroductie op Euronext Parijs en Brussel te annuleren.’ Een drietal jaar later ging Diatos failliet, en een teleurgestelde Trouet klopte aan bij Collen: of die hem niet kon helpen? Professor Trouet had namelijk een strategie bedacht om de bestaande chemotherapie met *doxorubicine* minder toxisch te maken voor de patiënt. ‘Hij had daar 25 jaar aan gewerkt, en al dat onderzoek zou nu verloren gaan. Of ik dat niet zou kunnen opvissen?’

*Doxorubicine* is al sinds de jaren zeventig een frequent gebruikt en zeer efficiënt middel om kanker te bestrijden. Het werkt uitstekend en doet kanker-

cellen afsterven, maar het is niet selectief: het richt ook bij gezonde cellen heel wat schade aan. Vandaar dat het maar een aantal keer kan toegediend worden. Boven een bepaalde limiet wordt het te toxisch voor onder meer het hart en de witte bloedcellen.

De strategie die professor Trouet had bedacht, en in Diatos had willen ontwikkelen, bestond uit het gebruik van een zogenaamde *prodrug*, een geneesmiddel dat in zijn niet-actieve vorm wordt toegediend, en pas na toediening in het lichaam wordt omgezet in een biologisch actieve stof. Door een tetrapeptidestructuur (een groepje van vier aminozuren, bijvoorbeeld ALAL) aan die doxorubicinemolecule vast te maken, is doxorubicine niet meer actief. Maar enzymen uit de micro-omgeving van kankercellen knippen die peptidestructuur in twee etappes selectief los, zodat het doxorubicine weer vrijkomt, en dit vooral in de buurt van de kankercellen. Het middel wordt op die manier dus selectief geactiveerd, en de schade aan de gezonde cellen is beperkt. Zo kan er veel gericht en met hogere concentraties van doxorubicine op de tumor worden gewerkt.

‘Oké’, zegt Collen, en hij besluit voor het project van Trouet een bedrijfje op te richten, BioTra nv, (Biotechnical Translation Research), waarvan hijzelf CEO wordt. Professor Trouet had zijn lab in de gebouwen van het Leuvense ziekenhuis Sint-Rafaël en werkte daar met twee laboranten, een PhD en een master. ‘Ik besloot zijn apparatuur uit het failliete Diatos te kopen langs de curator. Het personeel was intussen aangewezen op het fonds voor bedrijfssluitingen, waar ze peanuts kregen. Daarom beloofde ik hen opnieuw aan te werven, zodat ze verder konden werken in de nieuwe structuur. Ik laat hen eerst nog hun vakantie opnemen. Maar ik zeg ook tegen André: “We kunnen dat niet zelf ontwikkelen, je moet dat in licentie geven.” Hij dient na twee jaar onderzoek naar nieuwe *prodrugs* een octrooiaanvraag in, en probeert die in licentie te geven. Maar ja, voor de grote farmabedrijven zat het project nog in een te vroeg stadium’, vertelt Collen.

Na 2,5 jaar was het geld (1,6 miljoen euro) echter op. Collen laat de vier medewerkers van Biotra weten dat het bedrijf stopt, dat hij hen drie maanden uitbetaalt, maar dat ze intussen naar ander werk moeten uitkijken. Een van de medewerkers legt daarop klacht neer bij de arbeidsrechtbank, die de tewerkstelling bij Diatos en vervolgens bij Biotra beschouwt als een doorlopend contract, waardoor er een veel hogere opzegvergoeding moet worden betaald. ‘Dat

ging mij nog eens 170.000 euro kosten. Ik heb dan besloten BioTra te liquideren, en de octrooiaanvraag op te geven.’

Trouet zelf gaf echter niet op. Hij had nieuwe ideeën met tetrapeptide-prodrugs die gevoelig waren aan andere kankergerelateerde enzymen. Hij vroeg daarvoor een octrooi aan, dat hij bij het in 2013 opgerichte CoBioRes in licentie gaf. Dit nieuw opgerichte bedrijf vond onderdak in Gasthuisberg, en bezet er het voormalige bureau van Collen op de negende verdieping van het Centraal Diensten Gebouw. Het onderzoekswerk gebeurt in labs die worden gehuurd van KU Leuven via LSRP vzw. Intussen is professor Trouet overleden, maar het Amerikaanse octrooi voor zijn nieuwe ideeën is goedgekeurd. Er is een contract met de weduwe Trouet, dat haar rechten als erfgenaam van Andre Trouet waarborgt. In februari 2016 vervoegt biomedicus Nele Kindt (°1981), die in 2008 haar PhD behaalde, het team van CoBioRes en acht maanden later wordt ze er CEO. ‘Ik heb mijn doctoraat in het lab van Désiré gedaan’, vertelt Nele, die zich nog altijd het ontzag herinnert waarmee studenten opkeken naar Collen. Zeker wanneer hij halverwege tijdens een presentatie van een doctoraatsstudent kwam binnenvallen en dan na afloop vaak als enige een vraag stelde. ‘En die zat er knal op, ook al had hij de helft van de presentatie gemist’, vertelt Kindt.

Kindt begon haar carrière als onderzoekster bij ThromboGenics en stapte in 2012 over naar het Limburgse Amakem, dat zich onder meer toelegde op de ontwikkeling van innovatieve oogdruppels voor glaucoompatiënten. ‘Ook bij ThromboGenics werkte ik in het oftalmologieprogramma, maar Amakem was in tegenstelling tot ThromboGenics een klein bedrijf met vijftien mensen, dus je was veel dichter betrokken bij alles wat er gebeurde.’ Helaas sloot Amakem in 2016 de deuren. Nele Kindt werd opgevist door Chris Buyse, rechterhand van Désiré Collen. ‘Dat telefoontje kwam voor mij dus net op het goede ogenblik’, zegt Nele Kindt. CoBioRes stond nog in zijn kinderschoenen met drie personeelsleden en twee projecten in portefeuille en van Kindt werd verwacht dat ze het bedrijfje nieuw leven zou inblazen.

De twee projecten die ze meteen onder haar vleugels kreeg, staan er intussen goed voor. ‘Ons cardiovasculair project met PlGF (Placental Growth Factor) zou binnen vier jaar klaar kunnen zijn voor testen op patiënten. We werken samen met professor Stefan Janssens van de cardiologieafdeling in Gasthuisberg en die gelooft er ook heel erg in’, zegt Kindt vol vertrouwen. Het PlGF-

project zat oorspronkelijk bij ThromboGenics, maar werd daar afgestoten. Collen kocht de licentie van ThromboGenics terug, maar met een teruglicentie die stipuleerde dat ThromboGenics 25 procent krijgt van de inkomsten gedurende de eerste tien jaar. Dat is nu twee jaar geleden. ‘Maar als dat project lukt, en we hebben een overeenkomst met een farmabedrijf, dan komen er jaarlijks royalty’s binnen’, zegt Collen.

‘Ik was oorspronkelijk een beetje sceptisch over dat PlGF-project,’ geeft Kindt toe, ‘omdat ik destijds bij ThromboGenics had gezien dat mijn collega’s het daar niet makkelijk mee hadden. Maar Désiré geloofde er heel erg in, en intussen krijgen we almaar meer gegevens die er veelbelovend uitzien.’ Ietwat kort door de bocht komt het erop neer dat PlGF na een hartinfarct nieuwe kleine bloedvaatjes aanmaakt, zodat de hartspier die in zuurstofnood was geraakt, opnieuw bevoeid wordt. Er sterft minder spierweefsel af en het hart kan beter functioneren. ‘We werken momenteel met een varkensmodel, omdat het hart en de hartwerking van varkens veel gelijkens vertonen met dat van de mens. Bovendien is er al heel wat onderzoek gedaan met een andere vorm van PlGF. Dat levert ons extra gegevens op die we in ons onderzoek kunnen gebruiken. De studies die nu bezig zijn, lopen tot eind 2018. Intussen kunnen we met overtuigend materiaal naar de FAGG (het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproblemen) gaan om te horen welke bijkomende data nog nodig zijn om het op patiënten te kunnen testen.’

### *Met PlGF sterft minder hartspierweefsel af*

Het tweede project is het overgeërfde oncologieprogramma van professor Trouet, dat verder wordt uitgewerkt. ‘We richten ons in eerste instantie op borstkanker,’ zegt Kindt, ‘omdat dat een model is dat in proefdieren relatief makkelijk te induceren is. Maar ik sluit niet uit dat we in de toekomst andere types tumoren gaan bekijken, en dezelfde strategie gaan toepassen voor andere chemotherapeutica. Van het VLAIO, Vlaams Agentschap voor Innoveren en Ondernemen, hebben we een beurs gekregen om de efficiëntie van onze *pro-drug* te bestuderen in een subtype van borstkanker, de triple-negatieve borstkanker, die nu een heel slechte prognose heeft.’

Bij dit type borstkanker heeft de tumor geen receptoren voor oestrogeen en progesteron en ontbreekt ook het eiwit HER2. Drie keer negatief, vandaar de naam ‘triple-negatieve borstkanker’. Een behandeling met hormoontherapie

of *trastuzumab* (Herceptin) maakt juist gebruik van deze receptoren en eiwitten en is bij triple-negatieve borstkanker daarom niet zinvol. Deze vorm van borstkanker groeit vaak sneller en is ook agressiever dan hormoongevoelige borstkanker. 'Dit onderzoek zit nog in een vroeg stadium, maar er is wel veel interesse van de afdeling oncologie in het ziekenhuis', zegt Nele Kindt.

Intussen zoekt ze verder naar bijkomende projecten. 'We kijken rond in academische labs waar ze onderzoek doen waarvan we denken, oké, dit sluit aan bij de strategie van CoBioRes, hier zit iets in om verder te ontwikkelen en waarvoor we nadien een grotere partner kunnen zoeken die de klinische studies kan begeleiden. Of soms horen we van projecten die bij Fund+ worden voorgesteld, maar daar uit de boot vallen omdat ze nog te pril zijn. Op dit moment is het zeker niet onze bedoeling om projecten te ontwikkelen voorbij fase II. Dat is nu financieel en qua mankracht gewoon niet haalbaar. We zijn een beperkte ploeg, ook al zijn we intussen van drie naar negen personeelsleden gegaan en kan er mogelijk nog personeel bijkomen, naarmate we nieuwe projecten in portefeuille nemen. Nu, als er nog personeel zou bijkomen, dan zitten we wel erg krap behuisd in onze drie lokalen op Gasthuisberg', zegt Kindt, die een verhuis wel ziet zitten.

Na de start met een miljoen euro werden twee kapitaalverhogingen doorgevoerd, waardoor CoBioRes eind 2016 over drie miljoen euro beschikte. Op 2 oktober 2017 werd er nog eens vijf miljoen euro bijgestort. 'Een beurs van de VLAIO heeft ons nog 350.000 euro extra opgeleverd, en als we de vooropgestelde doelstellingen bereiken, kunnen we een bijkomende aanvraag indienen voor 1,3 miljoen subsidiegeld. En we gaan op termijn externe investeerders aanspreken, zeker nu we een paar andere projecten op het oog hebben.'

## Waartoe wij leiden kan

Eind 2017 werd een derde project opgenomen in de portefeuille van CoBioRes. Het gaat om een nieuw geneesmiddel, een verbeterd medicijn tegen transplant-afstoting. Het is een onderzoek van immunoloog en voormalig rector van de KU Leuven, Mark Waer (°1951), en zijn collega van het Rega Instituut professor Piet Herdewijn.

Waer had geregeld de gelegenheid om informeel over zijn onderzoek te praten met Désiré Collen, die hij tot zijn beste vrienden rekent. Niet alleen hun wetenschappelijke achtergrond, maar ook hun wijnliefhebberij en hun gemeenschappelijke vriendschap met Urbain Boutelegier zorgden ervoor dat ze elkaar vaak tegenkwamen. 'Ik heb Désiré leren kennen toen ik als assistent mijn rotaties moest doen op de afdeling vaatziekten van professor Verstraete, waar Désiré toen de grote man was. En ja, wij assistenten werden geregeld vriendelijk verzocht om bloed te geven voor Désirés testen.' Nadien waren er de verschillende wijnreizen die door Boutelegier werden georganiseerd. 'En bij de rectorverkiezingen in 1995 zat ik in Désirés adviesraad. Dat rectorschap is dus niets geworden, maar ik heb er wel veel van opgestoken', lacht Mark Waer, die zelf rector werd van 2009 tot 2013.

Voor Piet Herdewijn, met een jarenlange ervaring in het synthetiseren van nieuwe geneesmiddelen, en Mark Waer, met een basisopleiding in nierziekten en niertransplantaties, is immunologie een belangrijke focus. 'Er is daar de voorbije jaren al heel wat vooruitgang in geboekt', constateert hij. 'Om u een idee te geven: 25 tot 30 jaar geleden ging nog ongeveer de helft van die niertransplanten al na een half jaar verloren. Met nieuwe geneesmiddelen zijn we erin geslaagd om die resultaten enorm te verbeteren. Vandaag behalen de meeste niertransplantatiecentra na een jaar, een overleving van de patiënt en van de transplant van rond de negentig procent. Maar helaas, als je verder kijkt dan dat eerste jaar, dan gaat er toch nog meer dan de helft verloren, dus die immunosuppressie om afstotingsverschijnselen tegen te gaan, is nog niet ideaal. En er zijn de neveneffecten natuurlijk. Het immuunsysteem dient om de mens te beschermen tegen infecties en tegen kankers. De risico's als je mensen jarenlang met immunosuppressiva blijft behandelen, zijn ernstig.'

En dus wordt er gezocht naar middelen waarbij men na zes of twaalf maanden de behandeling zou kunnen stoppen. Blijkbaar lukt het al bij muizen. Maar dat is nog maar een kleine eerste stap. 'Bij muizen gaat dat relatief eenvoudig,' zegt Waer, 'maar dan nog, we hebben het hier over jonge muizen die in een laboratorium zijn gekweekt en die in ideale omstandigheden leven. Bij muizen die ouder zijn en al wat infecties hebben doorgemaakt, of die in de natuur rondlopen zoals de mens, en dus een sterker immuunsysteem hebben, is dat al heel wat moeilijker.' Voor een eerste project in die zoektocht naar betere immunosuppressiva werkten Herdewijn en Waer en hun team samen met het Belgische farmaceutisch bedrijf UCB. Zijn tweede project, dat nu onder de

vleugels van CoBioRes komt, is een zoektocht naar een geneesmiddel dat de aanvaarding van de nieuwe nier vergemakkelijkt. Want na onderzoek wordt nu aangenomen dat de meeste bestaande immunosuppressiva die aanvaarding vaak tegenwerken. ‘Dit tweede project draait eigenlijk rond geneesmiddelen die al gebruikt worden in een bepaalde vorm, maar waarvan we weten dat ze niet optimaal kunnen werken, omdat ze niet in voldoende hoge dosis kunnen worden opgenomen of omdat ze te veel neveneffecten hebben.’

‘Daar zit wel iets in, maar er moet nog heel veel bevestigd worden’, zegt Nele Kindt. ‘In muizenmodellen zijn er aanwijzingen dat de middelen een gunstig effect kunnen hebben op transplantoverleving, maar verder onderzoek moet die voorlopige resultaten nog bekrachtigen. Er is een engagement voor twee jaar, gebaseerd op het behalen van vooraf bepaalde milestones. Maar hopelijk weten we al vroeger of het iets wordt of niet.’ Het hele onderzoek zit dus in een relatief vroeg stadium voor een project van CoBioRes, maar omdat het gaat om bestaande geneesmiddelen waarvan al een en ander geweten is, wil CoBioRes het risico wel nemen. Als de huidige resultaten bevestigd en uitgebreid worden, gaat CoBioRes het project klaarmaken voor indiening bij de regelgevende instanties.

‘Het project van professor Waer maakt onze portefeuille wel heel divers’, merkt Kindt op. Met intussen drie projecten in portefeuille wordt CoBioRes stilaan wel een respectabel researchbedrijf. Tot in welke fase Collen die projecten verder wil ontwikkelen? ‘Wel, zo ver als we kunnen en hopelijk tot het buigpunt, als de klinische ontwikkeling eraan komt, want dan worden de investeringen zeer groot.’

*Ik ga bezig blijven zolang ik kan*

En hoelang hij daar zelf nog mee gaat bezig zijn? ‘Ik ben van 1943, het beste is er af, maar ik ga bezig blijven zo lang ik kan’, verzekert hij. Wetenschappelijk onderzoek was niet alleen Collens werk, maar ook zijn hobby, zijn roeping en de zin van zijn leven, en CoBioRes is gewoon zijn zoveelste project. *Désiré Collen, the story continues.*

# Dankwoord

Met dank aan iedereen op wie we een beroep mochten doen en die ons bereidwillig te woord stond en hielp:

Fons Billiau, Urbain Boutelegier, Jo Bury, Chris Buyse, Peter Carmeliet, Koen Debackere, Marc de Smet, Mieke Dewerchin, Diane De Wyngaert, Nele Kindt, Roger Lijnen, Barbara Nath, Steve Pakola, Diane Pennica, Peter Raeymaekers, Piet Siffert, Vincent Stas, Frans Van de Werf, Peter Verhamme, Mark Waer, en bibliotheek Toni Coppens Sint-Truiden.

Dank ook aan Uitgeverij LannooCampus: Niels Janssens, Tom Dejonghe, Lotte Demeyer.



# Bibliografie

## DEEL I: VAN NATUURLIJK T-PA NAAR RECOMBINANT T-PA

### Hoofdstuk 1: De wording van een onderzoeker

- 1 Huxley, A. (1968). *Little Mexican: six stories*. Chatto & Windus: Londen
- 2 Amery, A., Roeber, G., Vermeulen, H.J. & Verstraete, M. (1969). *Single-blind randomised multicentre trial comparing heparin and streptokinase treatment in recent myocardial infarction*. *Acta Med Scand Suppl*, 505: 1-35
- 3 *European working party. Streptokinase in recent myocardial infarction: a controlled multicentre trial (1971)*. *Br Med J*, 3: 325-31
- 4 *European Cooperative Study Group. Streptokinase in acute myocardial infarction (1979)*. *N Engl J Med*, 301: 797-802
- 5 Hektoen, L. (20 augustus 1892). *Embolism of the left coronary artery, sudden death*. *Medical news* [Online]. Via <http://hekint.org/documents/embolism-of-the-left-coronary.pdf>
- 6 Osler W. (1892). *The Principle and Practice of Medicine*. D. Appleton
- 7 Jones, D.S. (2013). *Broken hearts, the tangled history of cardiac care*. JHU Press: Baltimore, p. 74
- 8 Maroo, A. & Topol, E.J (2004). *The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction*. *J Thromb Haemost*, 2: 1867-70
- 9 Friedberg, C.K. & Horn, H. (1939). *Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion*. *J Am Med Assoc.*, 112: 1675-9
- 10 Walton-Shirley, M. (9 maart 2011). *Dr. Lloyd Rudy and 'that night': from chicken soup and bed rest to anticlot therapy* [Online]. Via [www.Medscape.com](http://www.Medscape.com)

- 11 DeWood, M.A. e.a. (1980). *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction*. N Engl J Med, 303: 897-902
- 12 Chazov, E.I. e.a. (1976). *Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarct*. Ter Arkh, 48: 8-19
- 13 Rentrop, K.P. e.a. (1979). *Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase*. Clin Cardiol, 2: 354-63
- 14 Calliff, R.M. (13 november 2014). *News and Perspective, Life and Times of Leading Cardiologists, Eugene Braunwald* [Online]. Via www.Medscape.com
- 15 Collen, D., Vandereycken, G. & De Maeyer, L. (1970). *Influence of hydrostatic pressure on the reversible polymerization of fibrin monomers*. Nature, 228: 669-71
- 16 Collen, D., Ong, E.B. & Johnson, A.J. (1975). *Human plasminogen: in vitro and in vivo evidence for the biological integrity of NH<sub>2</sub>-terminal glutamic acid plasminogen*. Thromb Res, 7: 515-29
- 17 Kudryk, B.J., Collen, D., Woods K.R. & Blombäck, B. (1974). *Evidence for localization of polymerization sites in fibrinogen*. J Biol Chem, 249: 3322-5
- 18 Collen, D., Kudryk, B., Hessel, B. & Blombäck, B. (1975). *Primary structure of human fibrinogen and fibrin. Isolation and partial characterization of chains of fragment*. D. J Biol Chem, 250: 5808-17
- 19 Collen, D. & Lijnen, H. (2009). *History of Discovery. The Tissue-Type Plasminogen Activator Story*. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 29: 1151-5
- 20 Collen, D. (1980). *On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture*. Thromb Haemost, 43: 77-89
- 21 [www.medicijnen-op-maat.nl/bloedsomloop/trombose.htm](http://www.medicijnen-op-maat.nl/bloedsomloop/trombose.htm)
- 22 Tillett, W.S. & Garner, R.L. (1933). *Fibrinolytic activity of haemolytic streptococci*. J Exp Med, 58: 485-502

- 23 Macfarlane, R.G. & Pilling, J. (1947). *Fibrinolytic activity of normal urine*. Nature, 159: 779
- 24 Astrup, T. & Permin, P.M. (1947). *Fibrinolysis in the animal organism*. Nature, 159: 681-2
- 25 Astrup, T. & Stage, A. (1952). *Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue*. Nature, 170: 929
- 26 Collen, D. e.a. (1972). *Metabolism of plasminogen in healthy subjects: effect of tranexamic acid*. J Clin Invest, 51: 1310-8
- 27 Collen, D. & Vermynen, J. (1973). *Metabolism of iodine-labeled plasminogen during streptokinase and reptilase therapy in man*. Thromb Res, 2: 239-50
- 28 Collen, D. (1976). *Identification and some properties of a new fast-reacting plasmin inhibitor in human plasma*. Eur J Biochem, 69: 209-16
- 29 Collen, D. & Wiman, B. The fast-acting plasmin inhibitor of human plasma: The Prix Servier Lecture 1978. In: Davidson, J.F. (1979). *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, Vol. 4*. Churchill Livingstone: Edinburg, 11-19

## Hoofdstuk 2: De ontdekking van t- PA

- 1 Wallén, P. & Wiman, B. (1975). *Purification of tissue activator using affinity adsorption on fibrin and hydrophobic interaction chromatography. Effect of fibrin on the enzymatic properties of the activator*. Thromb Diath Haemorrh, 34: 609 A
- 2 Astrup, T. & Stage, A. (1952). *Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue*. Nature, 170: 929
- 3 Amery, A., Roeber, G., Vermeulen, H.J. & Verstraete, M. (1969). *Single-blind randomised multicentre trial comparing heparin and streptokinase treatment in recent myocardial infarction*. Acta Med Scand Suppl, 505: 1-35

- 4 Ossowski, L., Biegel, D. & Reich, E. (1979). *Mammary plasminogen activator: correlation with involution, hormonal modulation and comparison between normal and neoplastic tissue*. *Cell*, 16: 929-40
- 5 Collen, D., Billiau, A., Edy, J. & De Somer, P. (1977). *Identification of the human plasma protein which inhibits fibrinolysis associated with malignant cells*. *Biochim Biophys Acta*, 499: 194-201
- 6 Rijken, D.C. & Collen, D. (1981). *Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture*. *J. Biol. Chem*, 256: 7035-41
- 7 Matsuo, O., Rijken, D.C. & Collen, D. (1981). *Thrombolysis by human tissue plasminogen activator and urokinase in rabbits with experimental pulmonary embolus*. *Nature*, 291: 590-1
- 8 Hoylaerts, M., Rijken, D.C., Lijnen, H.R. & Collen, D. (1982). *Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin*. *J Biol Chem*, 257: 2912-9
- 9 Juhan-Vague, I. e.a. (1984). *Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions*. *Thromb.Res*, 33: 523-30
- 10 Collen, D. Regulation of fibrinolysis. Plasminogen activator as a thrombolytic agent. In: Nossel, H.L. & Vogel H.L. (eds.) (1982). *Pathobiology of the endothelial cell*. Acad Press: New York, 183-9

### Hoofdstuk 3: Genentech treedt aan

- 1 <https://www.gene.com/about-us/leadership/our-founders>
- 2 Itakura, K. e.a. (1977). *Expression in Escherichia coli of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin*. *Science*, 198: 1056-63
- 3 Goeddel, D.V. e.a. (1979). *Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76: 106-10

- 4 Watson J.D. & Crick F.H.C. (1953). *A structure for Deoxyribose nucleic acid*. Nature, 171: 737-8
- 5 Weimar, W. e.a. (1981). *Specific lysis of an iliofemoral thrombus by administration of extrinsic (tissue-type) plasminogen activator*. The Lancet, 2: 1018-20
- 6 Bergmann, S.R. e.a. (1983). *Clot-selective coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator*. Science, 220: 1181-3
- 7 Pennica, D., e.a. (1983). *Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in E. coli*. Nature, 301: 214-21
- 8 Opdenakker, G. e.a. (1982). *Messenger RNA for human tissue plasminogen activator*. Eur J Biochem, 121: 269-74
- 9 Harris, T.J. e.a. (1986). *Cloning of cDNA coding for human tissue-type plasminogen activator and its expression in Escherichia coli*. Mol Biol Med, 3: 279-92

#### Hoofdstuk 4: De weg naar bevestiging

- 1 Van de Werf, F. e.a. (1984). *Coronary thrombolysis with intravenously administered human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology*. Circulation, 69: 605-10
- 2 Gold, H.K. e.a. (1984). *Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator*. Circulation, 70: 700-7
- 3 Van de Werf, F. e.a. (1984). *Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction*. N Engl J Med., 310: 609-13
- 4 Jang, I.K. e.a. (1989). *Differential sensitivitiy of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator – a possible explanation for resistance to coronary thrombolysis*. Circulation, 79: 920-8

- 5 Collen, D. e.a. (1984). *Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized, placebo-controlled trial*. *Circulation*, 70: 1012-7
- 6 Verstraete, M. e.a. (1985). *Double-blind randomised trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 2: 965-9
- 7 Verstraete, M. e.a. (1985). *Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 1: 842-7
- 8 TIMI Study Group (1985). *The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings*. *N Engl J Med*, 312: 932-6
- 9 Yusuf, S., e.a. (1985). *Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials*. *Eur Heart J*, 6: 556-85
- 10 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) (1986). *Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 1: 397-402
- 11 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) (1987). *Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study*. *The Lancet*, 2: 871-4
- 12 Rovelli, F. e.a. (1987). *GISSI trial: early results and late follow-up. Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico*. *J Am Coll Cardiol*, 10: 33B-39B
- 13 European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction (1979). *Streptokinase in acute myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 301: 797-802
- 14 ISIS Steering committee (1987). *Intravenous streptokinase given within 0-4 hours of onset of myocardial infarction reduced mortality in ISIS-2*. *The Lancet*, 1: 502-503

- 15 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988). *Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or either among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2*. *The Lancet*, 2: 349-60
- 16 Van de Werf, F. e.a. (1988). *Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction*. *Br Med J*, 297: 1374-9
- 17 Wilcox, R.G. e.a. (1988). *Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET)*. *The Lancet*, 2: 525-30

#### Hoofdstuk 5: FDA keurt rt-PA goed

- 1 Brody, B.A. (1995). *Ethical Issues in drug testing, approval and pricing. The clot dissolving drugs*. Oxford University Press
- 2 Guerci, A.D. e.a. (1987). *A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty*. *N Engl J Med*, 317: 1613-8
- 3 <https://www.gene.com/media/press-releases/4159/1988-12-12/Genentech-forecasts-1988-results>
- 4 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (1990). *GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 336: 65-71
- 5 The International Study Group (1990). *In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin*. *The Lancet*, 336: 71-5
- 6 Neuhaus, K.L. (1989). *Improved Thrombolysis With a Modified Dose Regimen of Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator*. *J Am Coll Cardiol*, 14: 1566-9

- 7 <https://www.gene.com/media/press-releases/4307/1990-03-08/new-trial-results-inconclusive-for-us>
- 8 ISIS-3 (1992). *ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group): a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction*. *The Lancet*, 339: 753-70
- 9 <https://www.gene.com/media/press-releases/4342/1991-03-03/isis-3-results-controversial-and-inconclusive>
- 10 <http://www.nytimes.com/1990/11/21/business/wife-of-genentech-chief-fined-on-insider-trading.html>
- 11 <https://www.gene.com/media/press-releases/4305/1990-02-02/genentech-and-roche-holding-ltd-form-pioneering-relationship>
- 12 The GUSTO investigators (1993). *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 329: 673-82
- 13 Lijnen, H.R. & Collen, D. (1991). *Towards the development of improved thrombolytic therapy*. *Br J Haematol*, 77: 261-6
- 14 Collins, R., Peto, R., Baigent, C. & Sleight, P. (1997). *Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 336: 847-60
- 15 Bruce, C.V. e.a. (2015). *Twenty-year History of the Evolution of Stroke Thrombolysis with Intravenous Alteplase to reduce Long-Term Disability*. *Stroke*, 46: 2341-6
- 16 NINDS tPA Study Group (1995). *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 333: 1581-1587

## DEEL II: TROMBOLYSE VOOR DE ARMEN

### Hoofdstuk 1: Ondernemen met Thromb-X

- 1 Matsuo, O. e.a. (1990). *Thrombolytic properties of staphylokinase*. Blood, 76: 925-9
- 2 Lewis, J.H., Kerber, C.W., Wilson, J.H. (1964). *Effects of fibrinolytic agents and heparin on intravascular clot lysis*. Am J Physiol, 207: 1044-8
- 3 Lewis, J.H. & Shirakawa, M. (1964). *Effects of fibrinolytic agents and heparin on blood Coagulation in dogs*. Am J Physiol, 207: 1049-52
- 4 Lijnen, H.R. e.a. (1991). *On the mechanism of fibrin-specific plasminogen activation by staphylokinase*. J Biol Chem, 266: 11826-32
- 5 Lijnen, H.R., Van Hoef, B., Matsuo, O. & Collen, D. (1992). *On the molecular interactions between plasminogen-staphylokinase, alpha 2-antiplasmin and fibrin*. Biochim Biophys Acta, 1118: 144-8
- 6 Lijnen, H.R., De Cock, F., Matsuo, O. & Collen, D. (1992). *Comparative fibrinolytic and fibrinogenolytic properties of staphylokinase and streptokinase in plasma of different species in vitro*. Fibrinolysis, 6: 33-7
- 7 Lijnen, H.R., Van Hoef, B., Vandenbossche, L. & Collen, D. (1992). *Biochemical properties of natural and recombinant staphylokinase*. Fibrinolysis, 6: 412-25
- 8 Silence, K., Collen, D., Lijnen, H.R. (1993). *Regulation by alpha 2-antiplasmin and fibrin of the activation of plasminogen with recombinant staphylokinase in plasma*. Blood, 82: 1175-83
- 9 Silence, K., Collen, D. & Lijnen, H.R. (1993). *Interaction between staphylokinase, plasmin(ogen), and alpha 2-antiplasmin. Recycling of staphylokinase after neutralization of the plasmin-staphylokinase complex by alpha 2-antiplasmin*. J Biol Chem, 268: 9811-6

- 10 Collen, D. e.a. (1992). *Isolation and characterization of natural and recombinant staphylokinase*. *Fibrinolysis*, 6: 203-13
- 11 Collen, D., Zhao, Z.A., Holvoet, P. & Marijnen, P. (1992). *Primary structure and gene structure of staphylokinase*. *Fibrinolysis*, 6: 226-231
- 12 Rabijns, A., De Bondt, H.L. & De Ranter, C. (1997). *Three-dimensional structure of staphylokinase, a plasminogen activator with therapeutic potential*. *Nat Struct Biol*, 4: 357-60
- 13 Collen, D. e.a. (1992). *Comparative thrombolytic and immunogenic properties of staphylokinase and streptokinase*. *Fibrinolysis*, 6: 232-42
- 14 Collen, D., De Cock, F., Stassen, J.-M. (1993). *Comparative immunogenicity and thrombolytic properties toward arterial and venous thrombi of streptokinase and recombinant staphylokinase in baboons*. *Circulation*, 87: 996-1006
- 15 Collen, D., De Mol, M., Demarsin, E., De Cock, F. & Stassen, J.-M. (1993). *Isolation and conditioning of recombinant staphylokinase for use in man*. *Fibrinolysis*, 7: 242-7
- 16 Collen, D. e.a. (1993). *Mechanisms of activation of mammalian plasma fibrinolytic systems with streptokinase and with recombinant staphylokinase*. *Eur J Biochem*, 216: 307-14
- 17 Lijnen, H.R. e.a (1994). *Characterization of the interaction between plasminogen and staphylokinase*. *Eur J Biochem*, 224: 143-9
- 18 Schlott, B. e.a. (1994). *Functional properties of recombinant staphylokinase variants obtained by site-specific mutagenesis of methionine-26*. *Biochim Biophys Acta*, 1204: 235-42
- 19 Collen, D. e.a. (1993). *On the mechanism of the activation of human plasminogen by recombinant staphylokinase*. *J Biol Chem*, 268: 8284-9
- 20 Schlott, B. e.a. (1994). *High yield production and purification of recombinant staphylokinase for thrombolytic therapy*. *Biotechnology*, 12: 185-9

- 21 Collen, D. & Van de Werf, F. (1993). *Coronary thrombolysis with recombinant staphylokinase in patients with evolving myocardial infarction*. *Circulation*, 87: 1850-3
- 22 Vanderschueren, S. e.a. (1995). *A randomized trial of recombinant staphylokinase versus alteplase for coronary artery patency in acute myocardial infarction. The STAR Trial Group*. *Circulation*, 92: 2044-9
- 23 Vanderschueren, S., Collen, D. & Van de Werf, F. (1996). *A pilot study on bolus administration of recombinant staphylokinase for coronary artery thrombolysis*. *Thromb Haemost*, 76: 541-4
- 24 <http://www.bostonmagazine.com/2006/05/the-50-wealthiest-bostonians/>
- 25 Armstrong PW , et al. Collaborative Angiographic Patency Trial Of Recombinant Staphylokinase (CAPTORS), *Am Heart J*, 2000; 139: 820-3

## Hoofdstuk 2: De muizen van Carmeliet

- 1 Dewerchin, M. e.a. (1996). *Generation and characterization of urokinase receptor-deficient mice*. *J Clin Invest*, 97: 870-8
- 2 Carmeliet, P. e.a. (1993). *Plasminogen activator inhibitor-1 gene-deficient mice. I. Generation by homologous recombination and characterization*. *J Clin Invest.*, 92: 2746-55
- 3 Carmeliet, P. e.a. (1993). *Plasminogen activator inhibitor-1 gene-deficient mice. II. Effects on hemostasis, thrombosis, and thrombolysis*. *J Clin Invest*, 92: 2756-60
- 4 Carmeliet, P. e.a. (1994). *Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice*. *Nature*, 368: 419-24
- 5 Carmeliet, P., e.a. (1996). *Role of tissue factor in embryonic blood vessel development*. *Nature*, 383: 73-75

- 6 Carmeliet, P. e.a. (1996). *Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele*. Nature, 380: 435-9
- 7 Carmeliet, P. e.a. (2001). *Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions*. Nat Med, 7: 575-83
- 8 Carmeliet, P., Collen, D., De Falco, S. & Menotti, R. *Inhibitors of Placental Growth Factor for the treatment of Pathological Angiogenesis, pathological arteriogenesis, inflammation, tumor formation and/or vascular leakage*. Patent Application: US 2003/0180286 A1
- 9 Van de Veire, S. e.a. (2010). *Further pharmacological and genetic evidence for the efficacy of PlGF inhibition in cancer and eye disease*. Cell, 141: 178-90
- 10 Fischer, C. e.a. (2017). *Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels*. Cell, 131: 463-75
- 11 Saint-Remy, J.M. & Jacquemin, M. *Antibodies against factor VIII with modified glycosylation in the variable region*. Patent Application: EP1706079A2
- 12 Azzouz, M. e.a. (2004). *VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model*. Nature, 429 (6990): 413-7
- 13 Storkebaum, E. e.a. (2005). *Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS*. Nat Neurosci, 8: 85-92
- 14 Cantelmo, A.R. e.a. (2016). *Inhibition of the Glycolytic Activator PFKFB3 in Endothelium Induces Tumor Vessel Normalization, Impairs Metastasis, and Improves Chemotherapy*. Cancer Cell, 30: 968-85

## DEEL III: DE ONDERNEMENDE UNIVERSITEIT

### Hoofdstuk 1: Ons nieuw Kilo-Moto

- 1 Tollebeek, J. & Nys, L. (2005). *De stad op de berg*. Universitaire Pers Leuven, p. 27 e.v.
- 2 Loeckx-Drozdiak, R. (2017). *Cold War Triangle, How scientists in East and West tamed HIV*. Universitaire Pers Leuven
- 3 Brochure LRD, 2017, p. 33
- 4 De Standaard (20 december 2017). 'Van elke euro maken de universiteiten er zes'
- 5 <https://biggareconomics.co.uk/recent-publications/leru-generates-eroobn-for-the-european-economy/>
- 6 [https://en.wikipedia.org/wiki/European\\_paradox](https://en.wikipedia.org/wiki/European_paradox)

## DEEL IV: DE ROETSJBAAN VAN THROMBOGENICS

### Hoofdstuk 1: Van zelfvertrouwen naar overmoed

- 1 Beste Belegger (januari 2018). Interview met CFO Detlef Thielgen en IR-verantwoordelijke Antje Witte van UCB
- 2 [https://en.wikipedia.org/wiki/Eroom's\\_law](https://en.wikipedia.org/wiki/Eroom's_law)
- 3 <https://medium.com/@BalintBotz/moores-law-and-erom-s-law-in-a-graph-skyrocketing-pharma-r-d-costs-despite-quantum-leaps-in-5b6bd330484>
- 4 Zie o.m. verschillende studies van het Londense Office of Health Economics. En voor de kosten van alzheimer: Forbes (7 maart 2017)

- 5 NIHC Qaly: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1562/pdf>
- 6 Nieuwe geneesmiddelen: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2014/10/03/20488/How-Many-Drugs-has-FDA-Approved-in-its-Entire-History-New-Paper-Explains/>
- 7 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/document\\_listing/document\\_listing\\_000256.jsp&mid=WC0b01ac0580099fbb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000256.jsp&mid=WC0b01ac0580099fbb)
- 8 Hay, M., Thomas, D.W., Craighead, J.L., Economides, C. & Rosenthal, J. (1 januari 2014). *Clinical development success rate for investigational drugs*. Nature Biotechnology
- 9 Cijfers 2017 uit: De Tijd (3 januari 2018). '2017 was topjaar voor nieuwe medicijnen'
- 10 Over *litigation*, rechtszaken tegen biotechbedrijven, bestaat veel juridische literatuur. Een samenvatting: <https://www.dandodiary.com/2017/03/articles/securities-litigation/biotech-companies-sued-frequently-really-represent-heightened-risk-class/>
- 11 Prospectus ThromboGenics (juni 2006). 72-73
- 12 Interview Steve Pakola: 25 augustus 2017
- 13 Interview Marc de Smet: 22 augustus 2017
- 14 Financial Times (26 oktober 2017). *Novo Nordisk warns diabetes costs threaten to overwhelm healthcare*
- 15 Dehaene, J.-L. (2012). *Mémoires*. Antwerpen: Van Halewijck, 866 en 867
- 16 Interview Koen Hoffman: 4 september 2017
- 17 Collen, D. (2009). *Een hart voor Onderzoek & Ondernemen*. Brugge: Van den Broele, p. 175

- 18 Fisher, C. e.a. (2007). *Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels*. Cell, 131: 463-75
- 19 Vakpers over VMA en ocriplasmine: verschillende artikels in PMLive: [www.pmlive.com](http://www.pmlive.com). De artikels worden jammer genoeg niet gedateerd, maar zijn met een zoekopdracht vindbaar.
- 20 De Tijd, verschillende edities in oktober 2012
- 21 Knack Kanaal Z-interview met De Haes en Buyse (7 en 9 september 2012). 'Het olijke management van Thrombogenics'

## Hoofdstuk 2: Collen overboord

- 1 De Standaard (19-20 januari 2013). 'Beter één prijspony dan een stal ezels'
- 2 Trends (13 februari 2014). 'ThromboGenics had vorig jaar verkocht moeten worden'
- 3 Edelman, J. (28 december 2013). *Perspective Advisors, on the road to riches*. Barron's
- 4 De Tijd (5 september 2017) en website Novartis. 'Joe must go'
- 5 Online Archive of California-website: <http://www.oac.cdlib.org/>
- 6 Financial Times (15 augustus 2017). *The key to innovation is balancing risk and rigour, GSK's chief has vowed to focus its research: easier said than done*
- 7 Rosier, J. (12 januari 2018). *Over wetenschappers, pillendraaiers en managers, opiniebijdrage*. De Standaard
- 8 Koufman, J. (3 juni 2017). *The Specialists' Stranglehold on Medicine*. New York Times
- 9 Forbes (8 december 2016). *Gilead's CEO Admits To 'Failures' In Setting Price of \$1,000-A-Pill Breakthrough*. Naast veel andere beschikbare lectuur.

- 10 Zie o.m. Trends (27 april 2017, 14 en 28 september 2017, 4 januari 2018); De Belegger (7 november 2017)

## DEEL V: DE EMERITUS ZIT NIET STIL

### Hoofdstuk 1: Fund+ verdrijft de minnen

- 1 <http://www.ageing.ox.ac.uk/research/programmes/collen/>
- 2 <http://ftejedoresdesuenos.org/index.php/home/>
- 3 Zie: [www.stichtingen.be](http://www.stichtingen.be). Ook: Mernier, A. & Xhauffair, V. (2014). *De stichtingen in België*
- 4 Statuten van de Désiré Collen Stichting.
- 5 De Standaard (25 juli 2015). *'Er is een alternatief voor financiële struikroverij', interview Collen over Fund+*
- 6 Ogeda, G-eiwit, GPCR, fezolinetant: literatuur op verschillende websites.
- 7 De Tijd (12 december 2017). *'Farmareuzen in de rij voor Vlaams antibioticum'*

# Register

- Aelin Therapeutics 308  
Alcon, 250, 259, 263, 265, 268, 269, 275, 279  
**Allegrtti**, Dennis D. 113  
Amakem nv 260, 261, 291, 314  
Armstrong, Paul W. 144, 331  
Arnout, Jef 150  
Astellas Pharma 304, 305, 306  
Astrup, Tage 47, 55, 323
- Barlow, Grant 57, 58  
Behnke, Detlev 138  
BelCham/Belgian-American Chamber of  
Commerce 253  
Belgian American Educational Foundation 111  
Bergman, Steven 78  
Bettane, Michel 160, 289  
BiGGAR Economics 186  
Biggar Ltd. 130, 131, 144  
Billiau, Fons 52, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 75, 81, 161,  
319  
BioInvent 216, 242, 243, 252, 282  
BioTra nv 313, 314  
Blanpain, Roger 162, 164  
Blombäck, Birger 39, 40, 41  
Boehringer Ingelheim 104, 114, 119, 122, 127, 142,  
234  
Bone Therapeutics 260, 291, 294, 295  
Bouckaert, Jos 51, 70, 107, 108, 174  
Boutelegier, Urbain 90, 160, 229, 288, 290, 317,  
319  
Bowes, mrs. 56, 58  
Boyer, Herbert 66, 67, 71, 270  
Braunwald, Eugene 27, 77, 95, 103, 117, 163  
Brody, Baruch 102  
Broughs Wellcome & Company 112, 113, 114, 116  
Bury, Jo 159, 160, 161, 192, 193, 194, 195, 196, 197,  
198, 199, 200, 201, 291, 319  
Buyse, Chris 208, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239,  
245, 250, 251, 252, 253, 256, 257, 258, 259, 260,  
261, 264, 266, 267, 268, 269, 270, 274, 287,  
290, 291, 293, 295, 296, 298, 307, 308, 309,  
314, 319
- Caeyers, Jan 290  
Cahillane, Geraldine 224  
Califf, Robert M. 27, 116, 121  
Cardio3Biosciences 291  
Carmeliet, Peter 112, 136, 137, 146, 147, 148, 149,  
150, 151, 152, 153, 154, 155, 159, 160, 163, 181,  
197, 198, 199, 200, 210, 227, 234, 242, 243,  
244, 319  
CD3/Center for Drug Design and Discovery 187  
Celyad 209, 260, 267, 291, 294, 300  
Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie  
112, 137, 154, 159, 222  
Centrum voor Transgene Technologie en  
Gentherapie 112, 153, 155, 197, 198  
Centrum voor Trombose en Vasculair Onderzoek  
112, 129  
Ceysens, Patricia 162, 208, 278  
Claes, Hans 128, 143  
Clay, Landon 134, 144, 158, 207, 227, 228, 231, 234,  
236, 239, 241, 248, 256, 258  
Clay, Thomas 256, 274, 279  
Clay Mathematics Institute 143  
CoBioRes nv 154, 159, 231, 266, 292, 312, 314, 316,  
318  
Cohen, Stanley N. 66  
Collen, Désiré 9, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23,  
27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,  
40, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55,  
56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 68, 69,  
70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 85,  
86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 101, 102,  
103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112,  
113, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138,  
139, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150,  
151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160,  
161, 162, 163, 164, 165, 169, 170, 172, 173, 174,  
175, 176, 178, 179, 184, 189, 190, 192, 193, 196,  
197, 198, 199, 200, 201, 202, 207, 208, 209,  
210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 219, 221, 222,  
223, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233,  
234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 244,

245, 249, 250, 252, 253, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 280, 283, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 303, 305, 306, 309, 310, 312, 313, 314, 315, 317, 318

Collen, Frans 15, 16, 17, 31, 38

Collen, Louisa 15, 31, 38, 39, 42, 51, 52, 62, 131, 150, 157, 162, 287, 293, 306

Collen Charitable Trust 130, 131, 144, 292

Collin, Fernand 174

Collins, Rory 97, 116, 121

Combalbert, Jean 305

Daems, Herman 230

DCS/Désiré Collen Stichting 287, 292, 293, 296, 298, 299, 300, 302, 303, 306, 307

De Bondt, Raymond 128, 227

De Clercq, Erik 172, 173, 181

De Cock, Frans 133

De Dijn, Herman 164

De Donder, Linda 288

De Gaetano, Giovanni 36

De Haes, Patrik 209, 230, 236, 238, 239, 240, 243, 244, 248, 250, 251, 252, 253, 256, 257, 258, 260, 261, 262, 268, 269, 274, 275, 279, 280

De Maeyer, Leo 33, 34

de Pret, Arnoud 298, 299, 300, 302, 303

de Smet, Marc 223, 272, 276, 319

De Somer, Pieter 50, 52, 63, 69, 74, 75, 107, 111, 159, 170, 171, 172, 174, 175, 177

De Strooper, Bart 200, 309

De Vreker, René 30

De Wyngaert, Diane 161, 295, 319

Debackere, Koen 175, 176, 177, 180, 181, 183, 186, 187, 188, 189, 190, 300, 319

Dekeyser, Rudy 159, 192, 195, 196, 307, 308

Désiré Collen Research Foundation 101, 110, 111, 130, 142, 144, 147, 150, 159, 179, 187, 199, 212, 221, 222, 227, 287, 292,

Dewerchin, Mieke 147, 149, 319

DeWood, Marcus 26, 27, 77

Diatos S.A. 231, 312, 313

Dillemans, Roger 46, 109, 110, 111, 113, 162, 197

Donati, Maria Benedetta 36

Dotter, Charles Theodore 220

Drion, Pierre 299, 302, 303

East Hill Management Company 143, 144

East Hill University Spinouts Fund 144

eTherRNA 295

Euronext Brussel 179, 180, 312

European Medicines Agency/EMA 104, 211, 214, 246, 249

European Medicines Evaluation Agency/EMEA 104

European Molecular Biology Lab 202

Eyskens, Gaston 33

FAGG/Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproblemen 315

FDA/Food and Drug Administration 85, 90, 91, 94, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 192, 211, 214, 215, 246, 249, 251, 252, 263

Ferrara, Napoleone 153

Fiers, Walter 74, 196, 198

Flanders Make 176

Fondation Louis Jeantet - Geneve 163

Fontaine, François 301

Fouraker, Lawrence (Larry) 110

FPIM/Federale Participatie en Investeringsmaatschappij 299, 301, 302, 303, 306, 307

Francqui Stichting 292

Freeman, Ken 132, 143, 144

Fund+ 190, 215, 260, 267, 269, 286, 287, 292, 293, 294, 295, 296, 29, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306

Fundación Tejedores de Sueños 288, 289

FWO /Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek 34, 183

Gaffney, Patrick J. 227

Geens, Gaston 107, 177, 192, 193

Gemma Frisius Fonds 189

Genentech Inc. 46, 61, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 86, 88, 90, 91, 92, 93, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 122, 127, 128, 129, 130, 145, 147, 150, 153, 163, 189, 175, 176, 199, 207, 208, 212, 214, 215, 216, 219, 2214, 223, 226, 227, 236, 268, 270, 272, 282, 287, 293

Genetics Institute Inc. 112, 113, 114


GIMV/Gewestelijke Investeringsmaatschappij voor Vlaanderen 74, 107, 230, 231, 312

- Goblet, Serge 300  
 Goeddel, David 71, 112, 117  
 Gold, Chip (Herman K.) 84, 85, 86, 87, 91, 93, 95, 110, 112, 161  
 Goodman, Howard 147, 148  
 Goossens, Véronique 253, 262  
 Grossbard, Elliott B. 93, 102  
 Guerero, Luis 87  
 Guise, Andrew 227, 233, 234
- Hamers, Raymond 198  
 Harper, Sarah 288  
 Harvard Medical School - Boston 87, 91, 147  
 Hektoen, Ludvig 22, 23  
 Herdewijn, Piet 316, 317  
 Herrick, James B. 24  
 Heyneker, Herb 69, 71, 270, 271  
 Hoebrechts, Maria 15  
 Hoffman, Koen 231, 232, 233, 273  
 Hofman, Pieter 231, 232  
 Casa Hogar 288, 289  
 Holmes, Bill 161, 271  
 Yakult Honsha 127, 128, 138  
 Horama 295, 304  
 Hoylaerts, Marc 62, 77  
 Huybrechts, Paul 10
- I.M.B./Instituut voor Moleculaire Biologie 138  
 ICOS nv 178, 179, 180  
 Immunic 295, 304  
 Imperial College - Londen 160, 188, 202  
 Ingelfinger 121  
 Innovi 101, 106, 107, 108, 109  
 Interbrew-Baillet Latour Gezondheidsprijs 163  
 ITeos Therapeutics 260, 294  
 IWT 183, 193, 195, 247
- Jacquemin, Marc 154  
 Jang, Ik-Kyung 90, 91  
 Janssen, Paul 173, 249, 270  
 Janssen Pharmaceutica 107, 109, 130, 173, 229, 230, 249, 270, 304, 305  
 Janssens, Stefan 314  
 Jennings, Robert B. 27  
 Jobs, Steve 267  
 Johns Hopkins School of Medicine - Baltimore 23, 47  
 Johns Hopkins University - Baltimore 91
- Johnson, Alan 31, 37, 38  
 Juhan-Vague, Irène 62, 77, 161, 163
- Karolinska Instituut 39, 40, 41, 48  
 Karolinska Ziekenhuis 48  
 KBC Securities 207, 228, 230, 231, 233, 234, 235, 273  
 Kindt, Nele 314, 315, 316, 318, 319  
 Koning Boudewijnstichting 292  
 Korninger, Christian 77  
 KU Leuven/Katholieke Universiteit Leuven 9, 16, 20, 32, 33, 50, 51, 101, 107, 108, 110, 112, 116, 130, 131, 132, 136, 137, 147, 153, 154, 159, 164, 169, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 199, 200, 216, 222, 229, 239, 262, 264, 283, 290, 291, 295, 302, 303, 306, 308, 314, 316  
 KU LRD/KU Leuven Research & Development 50, 51, 70, 107, 108, 109, 110, 112, 128, 129, 130, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 192, 194, 201, 211, 218, 266, 290, 291, 300
- Laermer, Stuart 231, 233, 234  
 Laga, Hilde 300  
 Liesse, Frank 227  
 LSRP/Life Sciences Research Partners 112, 159, 199, 212, 258, 259, 260, 261, 274, 287, 290, 291, 292, 293, 294, 298, 299, 300, 302, 303, 306, 307, 309, 312, 314  
 Lijnen, Roger 41, 46, 61, 77, 81, 82, 88, 119, 132, 133, 134, 135, 154, 159, 161, 319  
 LMS/Leuven Measurement and Systems 178, 299  
 LRD/Leuven Research and Development 50, 51, 70, 107, 108, 109, 110, 112, 128, 129, 130, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 192, 194, 201, 211, 218, 266, 290, 291, 300  
 LRM/Limburgse Reconversie Maatschappij 261
- Magrez, Paul 295  
 Mammen, Eberhard 40  
 Mann, Kenneth G. 95  
 Mannaerts, Guy 134  
 Mariën, Rudi 238, 239, 259, 260, 263, 264  
 Martin, John C. 173  
 Massachusetts General Hospital - Boston 85, 91, 95

Massachusetts Institute of Technology - Cambridge MA 66  
 MaSTherCell 294  
 Matsuo, Osamu 55, 60, 61, 62, 63, 70, 77, 112, 127, 128, 130, 132, 133, 142, 161  
 Mazzone, Massimiliano 283  
 Medac GmbH 138, 142  
 Meusinvest 302, 303  
 MIT - Massachusetts 148, 193  
 Monteyne, Philippe 295  
 Moreadith, Randall 129, 132, 222, 227  
 Morgan Stanley 273, 274  
 Mount Sinai Hospital - New York 25  
 Mulligan, Richard 148, 149  
 Multifin 298, 300  
  
 Nagai, Nobuo 162, 222  
 Nasdaq 179  
 Nath, Barbara 85, 86, 319  
 National Heart, Lung and Blood Institute 95  
 National Institutes of Health 25, 38, 77, 95, 97  
 Neuhaus, Karl 115  
 New York Blood Center 40  
 New York University 37  
 NFWO/Nationaal Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek 34, 37, 38  
 NHS/National Health Services 121  
 NICE/National Institute for Health and Care Excellence 213  
 NINDS/National Institute of Neurological Disorders and Stroke 123  
 Nolet de Brauwere van Steenland, Marc 302  
 Notelaers, Michel 157  
 Novadip 294, 295, 302  
  
 Octimet 295, 304  
 Ogeda 215, 266, 287, 294, 304, 305, 306, 307  
 Omega 307  
 Omnivale 300, 302, 303  
 Oncurious 154, 199, 278, 282, 283  
 Oosterlinck, André 137, 164, 178, 197  
 Opdenakker, Ghislain 75, 81  
 Opening the Future 309  
 Oxford Institute of Population Ageing 288, 289  
  
 Pakola, Steve 222, 223, 224, 231, 233, 234, 260, 261, 262, 267, 272, 276, 319  
 Parthoens, Alain 305  
  
 Pauwels, Rudi 173, 178  
 Pennica, Diane 65, 68, 69, 72, 73, 79, 80, 81, 82, 84, 161, 216, 319  
 Perspective Advisors 265  
 Peto, Richard 97, 116, 121  
 Philips, Luc 230, 266, 269, 278  
 Pienter-Jan bvba 296  
 Piepers, Wouter 280  
 PMV/Participatiemaatschappij Vlaanderen 261, 299, 308  
 Promethera Biosciences 294, 302  
 Protein Research Division 107, 109, 129  
 Puelinckx, Alfons 109, 113  
  
 Q-Biologicals 294  
  
 Raab, Kirk 105, 116, 118  
 Rega Stichting 171, 174, 197  
 Rega Instituut 36, 52, 56, 57, 58, 60, 63, 74, 75, 81, 82, 171, 172, 173, 174, 175, 181, 197, 242, 316  
 Reich, Ed 56, 57, 58, 59  
 Reimer, Keith A. 27  
 Reniers, Louisa 15, 31, 293  
 Rentrop, Peter K. 27, 77, 84  
 Rifkin, Dan 58  
 Rijken, Dick (Dingeman) 55, 60, 61, 63, 70, 76, 77, 88, 112, 130, 161  
 RIT/Recherche et Industrie Therapeutiques 171, 174  
 Roberts, William 25, 26  
 Roos, Jef 175  
 Rosier, Jan 272  
 Royal Society of England 59  
 Royal Society of Medicine 287  
 Roychowdhury, Debasish 300  
  
 Sabbe, Maurits 111  
 Saint-Rémy, Jean-Marie 154  
 Sambrinvest 300, 302, 303, 306  
 Sanofi Pharmaceuticals 118, 199, 295  
 Schell, Jozef 74  
 Sherry, Sol 27, 37, 56  
 Shetty, Ajit 305  
 Siffert, Piet 16, 18, 319  
 Silvar-Lisco 177  
 Sintef 176  
 Sleight, Peter 121  
 Sobel, Burton 77, 78, 79, 84, 90, 91, 93, 104, 227

Soudal nv 299, 302, 303  
 Spinventure 302, 303  
 SRIW/Société Régionale d'Investissement en  
 Wallonie 298, 299, 302, 303  
 Stalmans, Peter 242, 277  
 Stassen, Jean-Marie 133, 134, 139, 140, 156, 224,  
 233, 234, 261  
 Stump, David 95, 117, 161  
 Swanson, Robert (Bob) 66, 67, 68, 270  
 Swerts, Vic 299, 300, 302

Tavernier, Karel 110, 172, 227  
 Thielemans, Kris 300  
 Thijs, Vincent 242  
 ThromboGenics 9, 127, 130, 131, 132, 144, 145, 154,  
 159, 160, 170, 190, 192, 199, 205, 207, 208,  
 209, 211, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222,  
 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232,  
 233, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 242, 243,  
 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252,  
 253, 254, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262,  
 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 272,  
 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281,  
 282, 283, 287, 290, 291, 292, 297, 298, 299,  
 310, 312, 314, 315  
 Thromb-X nv 87, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 138,  
 142, 143, 158, 179, 192, 199, 207, 222, 223, 226,  
 234, 256, 276  
 Tognoni, Gianni 97  
 Tolefi nv 300, 302, 303  
 Topol, Eric 92, 93, 116, 121  
 t-PA NV 109, 110, 130  
 Tracy, Mike 223


 Tuquet, André 231, 266, 312, 313, 314, 315  
 UL/Université Catholique de Louvain 33, 176,  
 188, 231, 266, 294, 295, 312  
 UGent 188  
 ULB 176, 188, 295  
 Ullens, Guy 238, 239  
 Universitair Medisch Centrum - Utrecht 160  
 Université Libre de Bruxelles 304  
 universiteit van Notre Dame - Indiana 163  
 University of California - San Francisco 66  
 University of Vermont - Burlington 87

Van Broeckhoven, Christine 198, 200  
 Van de Casseye, Luc 302

Van de Werf, Frans 84, 88, 89, 90, 96, 97, 98,  
 104, 114, 115, 116, 120, 121, 140, 144, 161, 289,  
 319  
 Van den Bossche, Jan 295  
 Van den Brande, Luc 151, 183, 184, 191, 192, 193,  
 194, 195, 196, 197  
 Van Hoef, Berthe 133  
 Van Hove, Herwig 162  
 Van Montagu, Marc 74, 159, 193, 195, 196, 198  
 Van Overstraeten, Roger 174, 175, 177  
 Van Reet, Staf 229, 230, 253, 258, 266, 269, 279  
 Van Steenkiste, Luc 229  
 Van Wijck, Frieda 10  
 van Ypersele, Jacques 165  
 Vandekerckhove, Joël 198  
 Vanden Berghe, Herman 178, 193, 196, 197, 198  
 Vander Eecken, Jacques 108, 109, 110, 128  
 Vandersypen, Wouter 300  
 Vandeurzen, Urbain 178, 299, 302, 303, 305, 306,  
 307, 309  
 Vercruysse, Claire 58  
 Verhamme, Peter 242, 319  
 Verjans, Jos 178  
 Vermynen, Jos 49  
 Verstraete, Marc 15, 20, 21, 22, 27, 28, 30, 31, 33,  
 34, 35, 36, 37, 40, 42, 45, 49, 51, 56, 60, 61, 84,  
 93, 94, 96, 97, 98, 112, 150, 151, 161, 163, 174,  
 175, 177, 229, 317  
 Vesalius Biocapital 261, 305  
 Vesalius Research Center 112, 137, 155, 159, 197  
 VF Capital 299, 302, 303, 306  
 VIB/Vlaams Instituut voor Biotechnologie 137, 153,  
 154, 159, 176, 181, 186, 187, 190, 192, 194, 196,  
 197, 198, 199, 200, 201, 211, 216, 219, 221, 230,  
 238, 242, 262, 278, 282, 283, 291, 307, 308,  
 309  
 VITO/Vlaams Instituut voor Technologisch  
 Onderzoek 186, 192, 196  
 Vlaams actieprogramma biotechnologie, VLAB  
 193, 197, 198  
 VLAIO/Vlaams Agentschap Innoveren en  
 Ondernemen 183, 193, 315, 316  
 Vlerick, André 176, 177  
 Vlerick, Philippe 266, 267, 277, 279  
 Volckaert, Guido 74

Waer, Mark 90, 164, 180, 289, 295, 316, 317, 318,  
 319

Wallén, Per 48, 55  
Weimar, Willem 75, 76, 85, 89  
Weisfelt, Myron L. 91, 92, 93  
Wetter, Margareta 40  
Whitehead Institute of Biomedical Research -  
Cambridge 270

Williams, George 219, 223  
Wilson, Linette 59  
Wiman, Björn 48, 49, 55, 56, 60, 161  
Yasuda, Tsunehiro 87, 88, 95, 161  
Yusuf, Salim 97



