



# Peptides bouwen met enzymen

*Biologicals maken kan met enzymen veel efficiënter, goedkoper én groener, denkt EnzyPep. 'Wij zijn met bijna alle grote peptidebedrijven in gesprek, maar richten ons vooral op medicijnen van de toekomst.'*

Tegen het jaar 2020 bestaat volgens marktvoorspeller Evaluate-Pharma zeker de helft van de top vijftig meest verkochte geneesmiddelen wereldwijd uit *biologicals*; vooral peptides, eiwitten en conjugaten. Denk daarbij aan medicijnen tegen kanker, hart- en vaatziekten en diabetes type 2. De markt groeit dus enorm snel.

Toch zijn de methodes om biologicals te maken nog zeer conservatief te noemen. Er zijn twee gangbare manieren. Bij de synthetisch chemische weg zet je via *solid phase peptide synthesis* (SPPS) stap voor stap één aminozuur per keer aan de groeiende peptideketen. Bij de recombinante

weg gebruik je het fermentatieproces in bacteriën.

Beide methodes hebben veel nadelen. 'Bij een bacterie is het moeilijk om korte peptides te maken, omdat proteases die knippen. En onnatuurlijke aminozuren inbouwen lukt niet', vertelt Timo Nuijens, R&D-directeur bij EnzyPep. 'Dat kan wel via

***'Met CEPS kun je het hele scala goed bestrijken'***

SPPS, maar zo'n peptide vergt veel stappen en bij elke stap verlies je rendement. Bij een peptide van veertig aminozuren en 90 % opbrengst per stap eindig je bijvoorbeeld met maar 1,5 % product. Dus die methodes zijn niet erg efficiënt en gebruiken enorm veel oplosmiddelen.'

## Peptides plakken

EnzyPep ontwikkelde een innovatieve manier om peptides en eiwitten te bouwen, namelijk *chemo-enzymatic peptide synthesis* (CEPS). 'We zetten eerst de klassieke chemie in om relatief korte peptides te maken', zegt Nuijens. 'Als je het bijvoorbeeld maar bij tien stappen laat bij de SPPS, verlies je niet al te veel rendement. En die korte peptides, of fragmenten, koppel je met behulp van door ons ontwikkelde enzymen – ligases – aan elkaar om zo langere peptides te maken.'

'Met de CEPS-technologie kun je het hele scala goed bestrijken, van korte peptides van bijvoorbeeld vijftien plus vijftien voor een 30-aminozuren-peptide tot heel lange zoals eiwitten én het gebied ertussenin, tussen de dertig en de honderd aminozuren', stelt Nuijens. Er zijn nu ongeveer zestig peptidegeneesmiddelen op de markt en daarvan heeft EnzyPep de helft al nageemaakt. Nuijens: 'Exenatide, een grote jongen op het gebied van diabetes type 2-behandeling, hebben we zelfs al met partners op industriële schaal gemaakt. We zijn nu met bijna alle grote peptidebedrijven in gesprek.'

## Toekomstige medicijnen

Bedrijven zien de vele voordelen van peptideproductie met behulp van CEPS, maar ze echt over de streep trekken is volgens Nuijens lastig. 'Een bedrijf waarmee we nu in gesprek zijn, heeft berekend dat de nieuwe methode een 55 % goedkoper én schoner proces geeft dat wat het nu heeft. En toch gaat dat bedrijf het niet doen. Waarom? Het heeft al fabrieken die het geneesmiddel maken, en zolang de klanten daarvoor willen betalen, ziet het het nut niet in van verandering van het productieproces.'

EnzyPep focust nu meer op de medicijnen van de toekomst, waarvoor nog fabrieken moeten komen. Nuijens: 'Daar kom je makkelijker binnen, maar het duurt wel langer voor het proces ook echt gaat draaien. Het is dus een project van de lange adem.' ●