



KONINKLIJKE  
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ  
DER WETENSCHAPPEN

## Juryrapport

### Dr. Saal van Zwanenberg Ereprijs 2023

Dit jaar werd de jury verrast door het grote aantal nominaties voor deze prijs, 15 totaal, die ook allemaal direct of indirect betrekking hadden op wetenschappers die zich verdienstelijk hebben gemaakt voor de “ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of voor de processen die daaromheen plaatsvinden.” Zo staat dat als belangrijkste criterium van deze prijs in het juryreglement vermeld. De jury heeft alle nominaties zorgvuldig bestudeerd, die veelal bestonden uit aanbevelingsbrieven, uitgebreide cv’s en publicatielijsten. De meeste nominaties hadden betrekking op onderzoekers met een langdurige staat van dienst in hun onderzoeksgebied, waardoor feitelijk een heel oeuvre kon worden beoordeeld. Interessant was dat bij de juryleden na bestudering van alle nominaties, er in deze laatste categorie een drietal “zich opdrong” en wel om redenen van jarenlange hoge kwaliteit van hun onderzoek en relevantie voor geneesmiddelontwikkeling en -toepassing. En interessant was dat die alle drie de toediening van geneesmiddelen, vaak met de Engelse term “drug delivery” aangeduid, als belangrijkste thema van onderzoek hadden. Feitelijk was dat heel toevallig, want de jury neemt aan dat geen van de indieners van de nominaties op de hoogte was van de anderen. Evenals in bijna alle voorgaande jaren waarin de prijs is uitgereikt, had de jury in eerste instantie de intentie om één persoon als prijswinnaar te selecteren. Dat bleek echter met dit drietal heel lastig, omdat ze alle drie baanbrekende bijdragen met hun onderzoek hebben geleverd aan geneesmiddelontwikkeling, alle drie met hele verschillende experimentele benaderingen en technologieën en ieder van hun bij een andere universiteit (Groningen, Utrecht en Leiden). Daarom werd uiteindelijk besloten om aan alle drie de prijs ex aequo toe te kennen en met dit drietal feitelijk het onderzoeksgebied “drug delivery” te eren als essentieel onderdeel van het hele proces van ontdekking van een nieuw geneesmiddel tot de toepassing ervan.

Immers, om een geneesmiddel te laten werken zal het z’n doel (vaak een aangrijpingspunt op of in een bepaald orgaan) letterlijk moeten bereiken. Dat betekent dat het vanuit de buitenwereld moet worden toegediend, in een bij voorkeur patiëntvriendelijke formulering, heel vaak in een tablet of capsule, maar ook regelmatig via een “inhaler” om het via de ademlucht direct in de longen te brengen. Eveneens is het mogelijk voor sommige stoffen om ze door de huid, vaak ingekapseld in een pleister, binnen het lichaam te brengen. Eenmaal in het lichaam verspreidt het geneesmiddel zich via de bloedbaan naar alle organen en weefsels, ook waar de uitscheiding en afbraak plaatsvindt. Soms gaat dat zo snel dat de werking maar van hele korte duur is en dan is het zaak om door middel van bepaalde technieken het geneesmiddel snelheidsgecontroleerd binnen te brengen, zodat het toch een langdurige werking kan hebben. Die verspreiding via het bloed zorgt er overigens ook voor dat het geneesmiddel in weefsels en organen komt waar het eigenlijk niks te zoeken heeft, maar soms wel een bijwerking, een ongewenst effect kan veroorzaken. Denk aan antikankermiddelen die hun remmende werking op het kankergezwel moeten uitoefenen, maar niet op gezonde weefsels. Daarom wordt er op het gebied van “drug delivery” ook veel aandacht besteed aan de mogelijkheid om een geneesmiddel, gekoppeld aan bepaalde dragers, bijvoorbeeld polymeren, veel gericht alleen naar de gewenste plaats van werking te sturen. Dat noemen



KONINKLIJKE  
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ  
DER WETENSCHAPPEN

we “drug targeting” als verlengstuk van “drug delivery”. De jury neemt aan dat al die begrippen die nu alleen maar even kort aangestipt zijn, tijdens de prijsuitreiking in de presentaties van de laureaten terug zullen komen, waardoor u zelf ook kunt meekijken naar wat “drug delivery” is en welke prachtige wetenschappelijke prestaties de drie laureaten op dit gebied hebben geleverd en tevens hoe relevant die zijn voor het ontwikkelen en toepassen van nieuwe geneesmiddelen bij patiënten.

Het uit te spreken drietal laudatio's is gebaseerd op het oordeel van de jury. Daarbij wil de jury alvast voor alle drie laureaten zeggen dat ze heel succesvol zijn geweest in het verwerven van miljoenen euro's subsidie voor hun onderzoek, dat hun naam op honderden publicaties staat, dat zij tientallen promovendi hebben begeleid en dat zij op vele plekken op de wereld voordrachten over hun werk hebben gehouden. Kortom, het zijn alle drie farmaceutische wetenschappers met een grote internationale reputatie waar Nederland trots op kan zijn en de jury denkt dat Dr. Saal van Zwanenberg, naar wie de prijs is genoemd, dat ook zou zijn geweest.

**Prof. dr. Erik Frijlink** is sinds 1998 hoogleraar Farmaceutische technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen en werkzaam bij het Groningen Research Institute of Pharmacy. Daarvoor werkte hij een aantal jaren in de farmaceutische industrie. De specialiteit van professor Frijlink op het gebied van “drug delivery” is vooral de toediening van geneesmiddelen en vaccins door middel van inhalatie, dus rechtstreeks in de longen. Om dat mogelijk te maken, en aanzienlijk te verbeteren in vergelijking tot bestaande technologieën, heeft hij met zijn groep baanbrekend fundamenteel onderzoek verricht aan de stabiliteit van geneesmiddelen om ze in bepaalde poedervorm geschikt voor inhalatie te maken en daarnaast heeft hij de technologie van inhalatoren aanzienlijk verbeterd zodanig dat ze gebruiksvriendelijker zijn en de betreffende werkzame stoffen effectiever in de longen terecht komen. Dat is enorm belangrijk bij bijvoorbeeld astma en bij COPD. Daarnaast heeft nieuw ontwikkelde technologie het mogelijk gemaakt om hoge doses antibiotica in de longen te deponeren, wat levensreddend is bij infecties die het gevolg zijn van cystic fibrosis en tuberculose. Van heel recente datum is het onderzoek om een griepvaccin via inhalatie toe te kunnen dienen, dat is in dierexperimenteel al veelbelovend gebleken en het zou prachtig zijn als dat bij mensen ook zou kunnen.

De jury was onder de indruk van het hoge innovatieve karakter van de uitvindingen van professor Frijlink en hun brede klinische toepassing. Voor verschillende onderdelen van Frijlinks onderzoek zijn in totaal 22 octrooien toegekend, waarvan een aantal is gelicentieerd naar farmaceutische bedrijven, die ze vervolgens hebben toegepast in producten die wereldwijd bij patiënten worden voorgeschreven. Indrukwekkend, en uniek voor Nederland, is ook dat deze octrooien in de afgelopen jaren de Rijksuniversiteit Groningen meer dan 50 miljoen euro aan licentie-inkomsten en royalty's hebben opgeleverd. Geen wonder dat zijn universiteit Frijlink dit jaar de RUG Impact Innovator Excellence Award heeft toegekend en daarin wordt alles wat zijn onderzoek omvat feitelijk samengevat: excellentie in het onderzoek, innovatie in de technologie en grote impact als het gaat om de toepassing bij duizenden patiënten. Zo heeft de jury er ook naar gekeken en gevonden dat professor Frijlink



KONINKLIJKE  
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ  
DER WETENSCHAPPEN

op een prachtige manier aan de criteria voor de Dr. Saal van Zwanenberg Ereprijs voldoet. Proficiat! De jury vond het ook mooi om in de documentatie te lezen dat professor Frijlink een zeer enthousiasmerende en inspirerende leermeester en leider is van zijn onderzoeksgroep en de jury neemt aan dat we daar in zijn voordracht wel iets van mee zullen beleven.....

**Prof. dr. Joke Bouwstra** is sinds 2003 hoogleraar “Toediening van Farmaca” aan de Universiteit Leiden en werkzaam bij het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR). Al sinds 1987 heeft zij zich intensief beziggehouden met geneesmiddeltoediening via de huid, niet de meest gebruikelijke weg, maar die is inmiddels wel heel effectief – en gebruiksvriendelijk - gebleken voor bepaalde sterk werkzame stoffen. Om dat te bewerkstelligen is fundamentele kennis van de structuur en de organisatie van de verschillende lagen van de huid noodzakelijk en op dat gebied heeft de groep van Bouwstra baanbrekend en wereldwijd geprezen onderzoek gedaan. Zij was een van de eersten, dus een echte pionier, die meer inzicht verschafte in de organisatie van de verschillende lipidelagen van de huid met behulp van geavanceerde analytische en visualisatietechnieken, zoals elektronenmicroscopie, confocale laserspectroscopie en massaspectrometrie. Op basis van deze kennis werden in vitro modelsystemen van de huid ontwikkeld, waarmee de barrièrefunctie kon worden bestudeerd en tevens het transport van bepaalde stoffen door die nagebootste huid. Daarvoor werden nanopartikels en nanovesicles gebruikt als dragers van de werkzame stoffen. Eveneens werd gebruikgemaakt van elektrische stroompjes om het transport van stoffen van buiten naar binnen te stimuleren. Steeds werd een vergelijking gemaakt met de intacte huid van de mens om de relevantie van die modelsystemen te testen en die werden vervolgens ook in klinische studies verder onderzocht op toepasbaarheid. Al heel lang heeft de groep van Bouwstra onderzoek gedaan naar het gebruik van microneedles voor de toediening van vaccins via de huid. Ook daarbij bleek fundamentele kennis van de huid en factoren die de immuunrespons beïnvloeden van grote betekenis.

De jury was zeer onder de indruk van het consistente jarenlange fundamentele onderzoek van professor Bouwstra aan de huid zelf en het daarop gebaseerde werk aan het transport van geneesmiddelen door de huid. Zij heeft laten zien dat je eerst goed moet begrijpen waar een barrière bij het toedienen van een geneesmiddel precies uit bestaat, alvorens die toediening ook doelgericht mogelijk te maken en toe te passen in klinische studies. Zij geniet internationaal grote bekendheid en in Nederland was zij de eerste vrouwelijke ontvanger van de Simon Stevin Meester Prijs van een half miljoen euro in 2013. Zij heeft veel met de industrie samengewerkt in publiek-private verbanden en voor verschillende delen van haar onderzoek zijn octrooien toegekend. In 2012 werd zij verkozen als lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, ook een prestigieuze erkenning van de kwaliteit van haar onderzoek. Kortom de jury heeft met veel plezier geconstateerd dat ook professor Bouwstra op een prachtige manier met het door haar geleide onderzoek aan de criteria van de Dr. Saal van Zwanenberg Ereprijs voldoet. Proficiat!

**Prof. dr. ir. Wim Hennink** is sinds 1992 hoogleraar in de Farmaceutische technologie, in het bijzonder de polymeertechnologie, aan de Universiteit Utrecht en werkzaam bij het Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences. Na een eerste periode werkzaam geweest te zijn bij TNO



KONINKLIJKE  
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ  
DER WETENSCHAPPEN

en de industrie, heeft hij zijn universitaire onderzoek helemaal gericht op het gebruik van polymeren bij de toediening van geneesmiddelen. In eerste instantie was dat vooral gericht op het goed injecteerbaar maken van therapeutische eiwitten die het resultaat waren van belangrijke ontwikkelingen in de biotechnologie. Die eiwitten zijn grote moleculen die uit oogpunt van stabiliteit en gemakkelijke afbreekbaarheid, een stabiele drager nodig hebben voor effectieve toediening en snelheidsgecontroleerde afgifte in het lichaam. De groep van Hennink heeft jarenlang heel consistent gewerkt aan op dextraan gebaseerde hydrogelen en die steeds weer via chemische modificaties een stukje beter gemaakt. De bestudering van de factoren die de opname en afgifte van actieve stoffen bepalen, vormde een heel belangrijk onderdeel van het onderzoek want die factoren bepalen de uiteindelijke optimale werking in het lichaam. Daarvoor was ook dierexperimenteel onderzoek nodig om de biocompatibiliteit, de bioafbreekbaarheid en de potentiële effectiviteit en tevens de relatieve veiligheid in vivo vast te stellen. In een latere fase werden tevens stabiele polymere micellen ontwikkeld, die het mogelijk maken om anti-kankermiddelen gericht naar de tumor te sturen en die tevens het middel langer in het lichaam laten circuleren. Door samenwerking met de farmaceutische industrie zijn sommige polymere vormen inmiddels ook klinisch getest.

De jury was zeker ook bij professor Hennink zeer onder de indruk van zijn fundamentele en innovatieve onderzoek aan polymeren, alsmede de potentiële toepassing daarvan voor de toediening van belangrijke klassen van geneesmiddelen. Steeds werden nieuwe polymeren ontworpen en gesynthetiseerd (22 octrooien werden daarvoor in de loop der jaren toegekend) en die werden systematisch onderzocht op toepasbaarheid. Hennink wordt wereldwijd gezien als een van de belangrijkste polymeertechnologen voor farmaceutische toepassing en zijn publicaties hebben inmiddels een - voor Nederland bijna ongekende - citatiescore bereikt en dat zegt iets over de wetenschappelijke kwaliteit en relevantie van zijn werk. Hij is betrokken bij de oprichting van enkele firma's, start-ups of spin-outs zoals we die noemen, waarvan enkele zich ook richten op de toepasbaarheid van de door professor Hennink ontwikkelde polymeren. Dus de jury is met plezier tot de conclusie gekomen dat ook professor Hennink met zijn onderzoek op een prachtige wijze voldoet aan de criteria van de Dr. Saal van Zwanenberg Ereprijs. Proficiat!

*Prof. dr. D.D. Breimer, emeritus-hoogleraar farmacologie, oud-rector magnificus & voorzitter college van bestuur Universiteit Leiden*

*Prof. dr. J. (Jaap) Goudsmit, hoogleraar Harvard T.H. Chan School of Public Health, Chief Scientific Officer & Chief Medical Officer Leyden Labs, emeritus-hoogleraar vaccinologie & immunoprophylaxis AMC/Universiteit van Amsterdam, oprichter en directeur Crucell Vaccine Institute*

*Prof. dr. M. (Marian) Joëls, oud-decaan geneeskunde en oud-lid raad van bestuur UMC Groningen, oud-hoogleraar neurowetenschappen UMC Utrecht/Universiteit Utrecht*

De jury vergaderde op 26 september 2023 via Zoom onder leiding van KHMW-maatschappelijk lid Drs. M.L.L.E. (Marlies) Veldhuijzen van Zanten-Hyllner. Tevens was ter vergadering aanwezig Prof. dr. A.P. (Ad) IJzerman, bestuurslid en secretaris natuur- en medische wetenschappen KHMW.