

Juryrapport

Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen 2022

De Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen worden jaarlijks toegekend aan masterstudenten die aan een Nederlandse universiteit een onderzoek hebben uitgevoerd op het terrein van de farmaceutische en/of medische wetenschappen waarbij het geneesmiddel centraal staat.

De jury mocht zich verheugen op 23 voordrachten, die alle van een zeer hoge kwaliteit waren. Daarmee maakten de voordragers en de kandidaten het er voor de jury niet echt gemakkelijker op. De jury heeft zich in de beoordeling van de inzendingen gericht op de wetenschappelijke kwaliteit van de inzendingen, de relevantie van het onderzoek, het curriculum vitae en de cijferlijst van de student en de presentatie van het onderzoek in het verslag. Op basis van deze criteria heeft de jury eenstemmig besloten om de drie prijzen toe te kennen aan de hierna volgende laureaten.

3^e prijs: D. (Daan) van Valkengoed BSc, Universiteit Leiden

*Mathematical modelling of P-glycoprotein mediated drug efflux at the BBB in LeiCNS-PK4.0A:
A perspective on the influence of parameter variability on bottom-up PBPK modelling*

Daan van Valkengoed is wat we tegenwoordig zouden noemen multigetalenteerd: hij studeerde af aan het Koninklijk Conservatorium in Den Haag in de richting klassiek piano, maar ook zijn bachelor biofarmaceutische wetenschappen sloot hij cum laude af.

Zijn begeleider viel de interesse van Daan voor wiskundige modellering van transport van geneesmiddelen naar de hersenen al snel op. Geneesmiddelen die zich in het bloed bevinden kunnen niet zo gemakkelijk in de hersenen doordringen. De hersenen worden als het ware beschermd tegen stoffen van buiten door middel van de zogenaamde bloed-hersenbarrière. Toch is het voor geneesmiddelen die hun werking uitoefenen in de hersenen, denk aan slaapmiddelen of middelen tegen degeneratieve hersenaandoeningen, juist gewenst dat ze de hersenen bereiken. De Predictive Pharmacology Group van het Leiden Academic Center for Drug Research ontwikkelt wiskundige modellen waarmee op basis van de fysisch-chemische eigenschappen van het geneesmiddel de opname en het concentratieverloop in de hersenen voorspeld kan worden.

Daan heeft aan de verdere ontwikkeling van dit complex wiskundig model een belangrijke bijdrage geleverd. In de bloed-hersenbarrière bevindt zich een transporter die P-glycoproteïne wordt genoemd. Deze efflux pomp transporteert actief stoffen, waaronder geneesmiddelen, van de hersenen naar het bloed en beschermt daarmee in feite de hersenen tegen de blootstelling van stoffen van buiten. In zijn onderzoek heeft Daan de effecten van deze transporter geïncorporeerd in het wiskundige model. En gevalideerd voor verschillende geneesmiddelen. Dit onderzoek is cruciaal voor een beter begrip van geneesmiddeltransport naar de hersenen en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die hun werking uitoefenen in de hersenen.

Zijn begeleider schrijft in de aanbevelingsbrief onder andere dat Daans enthousiasme en inzet zeer opmerkelijk waren, en zijn wetenschappelijke capaciteiten excellent. Het is daarom niet verwonderlijk dat Daan zijn onderzoeksproject afsloot met een uitzonderlijk hoog gemiddeld eindcijfer van 9,5.

De jury was unaniem van mening dat Daans werk van uitzonderlijk hoge kwaliteit is, en spreekt de hoop uit dat hij zijn onderzoekservaring in de farmacologie en het wiskundig modelleren verder voortzet zodat het een belangrijke bijdrage levert aan de wetenschap en gezondheidszorg, en uiteindelijk aan de behandeling van patiënten.

2^e prijs: J. (Judith) Veldman MSc, Erasmus Universiteit Rotterdam

Accelerating drug discovery in osteoarthritis: a computational biology and drug repurposing strategy

Het project dat Judith Veldman in het kader van haar master thesis bij de research master Molecular Medicine in het Orthopedics and Sports Medicine Laboratorium van het Erasmus Medical Center in Rotterdam heeft uitgevoerd, springt er om meerdere redenen uit.

Allereerst het klinisch probleem, artrose, in het Engels osteoarthritis. Bij artrose is de kwaliteit van het kraakbeen in de gewrichten een probleem, vaak in de knie of de heupen. Maar ook andere delen van het lichaam kunnen aangetast zijn. Wat betreft ziekte last staat artrose al jaren in de top 5 in Nederland en in vele andere landen. Epidemiologische schattingen spreken van 10-15% van de bevolking boven de 60 jaar, die op de een of andere wijze te maken heeft met artrose. Ten tweede de methodologische benadering om met behulp van bioinformatica moleculaire, zogenaamde single-cell transcriptomic data, van chondrocyten - dit zijn kraakbeencellen die er voor moeten zorgen dat het kraakbeen gevormd wordt en gezond blijft - te analyseren en die te combineren met in vitro experimenten. Met het doel targets te vinden om de achteruitgang, de proliferatie, van chondrocyten te remmen. Heel origineel en innovatief, zeker ook om deze analyses te combineren met de vraag: zijn er al geneesmiddelen in de kliniek, voor andere toepassingen dan artrose die mogelijk op deze targets zouden passen om op die wijze snel meters te kunnen maken in het vinden van een ziekte-beïnvloedende therapie.

Judith heeft hierop doordenkend en via slimme analyses en experimenten haar oog laten vallen op de zogenaamd MEK1 remmers, en dan met name cobimetinib. Dit zijn geneesmiddelen die worden inzet bij BRAFV600 gemuteerd melanoom, een ernstige vorm van huidkanker. De analyses en experimenten lieten zien dat cobimetinib niet alleen de afbraak van chondrocyten zou remmen, maar ook de aanmaak van nieuwe cellen zou kunnen stimuleren. Heel goed ook dat Judith zich de vraag stelde hoe het dan met de bijwerkingen zou zitten en ook voorstellen doet om de risico's daarvan te beperken, op het gebied van doseringen en te bereiken bloedspiegels.

Kijken of er middelen zijn die al voor de ene indicatie worden toegepast, ook kunnen worden ingezet voor in dit geval artrose, noemen we drug repurposing, of drug rediscovery, en staat op dit moment midden in de belangstelling van veel onderzoeksgroepen, maar ook van de industrie en de European Pharmaceutical Strategy van de Europese Commissie. Drug

repurposing is hot. Judith heeft op uitstekende wijze laten zien hoe je een medisch probleem, met in silico en in vitro werk kunt verbinden met de grote buitenwereld. Haar begeleiders in Rotterdam waren vol lof over haar. 'I specifically value her as an unusually clever, enthusiastic, and energetic young scientist' schreef haar begeleider, Prof. Van Osch. De jury is het daar helemaal mee eens. Een zeer verdiende tweede prijs.

1e prijs: J.W. (Jan-Willem) Langenbach BSc, Universiteit Utrecht

Fighting food allergies: Synthesis of structures co-presenting a T-cell epitope and Siglec ligand to reprogram dendritic cells

Al in de bachelorfase van zijn studie aan het Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen van de Utrechtse Universiteit verrichtte Jan-Willem onderzoek naar de chemo-enzymatische synthese van glyco-eiwitten die een belangrijke rol spelen in de functie van verschillende soorten cellen in het menselijk lichaam. Mede op basis van dit onderzoek sloot hij zijn bachelor cum laude af.

Na zijn bachelor volgde Jan-Willem het Utrechtse masterprogramma Drug Innovation met daarnaast twee extra-curriculaire honours programma's op het gebied van de levenswetenschappen. Het onderzoeksproject en afstudeerverslag in het kader van zijn masterprogramma waren gericht op het ontwerp, de synthese en beoordeling van moleculen die een herprogrammering kunnen bewerkstelligen van een bepaald type immuuncellen. Het doel van zijn onderzoek was om na te gaan of zo'n herprogrammering kan bijdragen tot de onderdrukking van allergische reacties op eiwitten in voedsel. Allergie voor voedsel is een groot en wereldwijd probleem bij zowel volwassenen (3-4%) als kinderen (4-8%), waarbij enkele van deze vormen van allergie zelfs levensbedreigend zijn. Tot nu toe bestaan er – buiten het strikt vermijden van consumptie van betrokken allergenen – nauwelijks manieren om de heftige immuunresponsen te onderdrukken. Jan-Willem heeft een slimme manier ontwikkeld om het immuunsysteem in deze gevallen te misleiden en hun aanval te onderdrukken. Hij heeft hiervoor gebruik gemaakt van de binding van een stukje van het allergeen aan een specifiek suikerachtig molecuul. Deze combinatie stimuleert de vorming van immuuncellen die het allergeen als 'niet vijandig' herkennen. Hij is erin geslaagd een serie van deze combinatiemoleculen te ontwerpen, te synthetiseren en te testen.

Inmiddels heeft Jan-Willem een tweede onderzoeksstage afgerond aan het Scripps Research Institute in de Verenigde Staten, een wereldvermaard instituut op het gebied van de chemische biologie, in het bijzonder van het immuunsysteem.

De jury was unaniem van mening dat de originaliteit, de kwaliteit en de potentieel grote maatschappelijke betekenis van het onderzoek van Jan-Willem, alsmede het zeer helder geschreven verslag van dit onderzoek, hem tot een uitstekende winnaar van de Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijs 2022 maken.

Prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, hoogleraar klinische farmacie Universiteit Leiden/LUMC
Prof. dr. H.G.M. (Bert) Leufkens, emeritus-hoogleraar geneesmiddelenbeleid en regulering Universiteit Utrecht, oud-voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Prof. dr. H.A.J. (Harry) Struijker-Boudier, emeritus-hoogleraar farmacologie Universiteit Maastricht, vml. wetenschappelijk directeur CARIM

De jury vergaderde op 2 november 2022 via Zoom onder leiding van KHMW-directeur Jkvr. mr. P. (Pauline) van Lennep. Tevens waren ter vergadering aanwezig Prof. dr. A.P. (Ad) IJzerman, secretaris natuurwetenschappen KHMW en E.I. (Edith) van Leerdam, secretariaat.