



KONINKLIJKE
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ
DER WETENSCHAPPEN

Juryrapport

KHMW Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen 2024

Gedeelde 3e prijs: Alyssa van den Brink BSc, Universiteit Utrecht/TU Eindhoven

Developing targeted gene therapy mediated by the secretin receptor for pancreatic duct cells of people with cystic fibrosis

Alyssa van den Brink heeft na een Bachelor Biomedical Sciences een Master in Regenerative Medicine & Technology afgerond aan de Universiteit Utrecht en TU Eindhoven. Zij heeft dat met uitstekende resultaten gedaan. Maar zij heeft daarnaast ook niet stilgezeten. Zo heeft ze als scholier al deelgenomen aan een uitwisselingsprogramma met China en nationaal meegedaan aan een model Europees Parlement.

Voor haar stage heeft Alyssa -zoals haar begeleiders het verwoordden- een nieuw organoïde model ontwikkeld voor de pancreas van patiënten met taaislijmziekte, cystic fibrose. Dit model geeft nieuwe inzichten in de cellulaire en moleculaire processen die verlies van de pancreasfunctie bij personen met taaislijmziekte veroorzaken. Alyssa heeft ontdekt dat binding van het hormoon secretine aan de secretine receptor gekoppeld is aan activatie van het CFTR kanaal. Deze ontdekking biedt toekomstmogelijkheden om de secretine receptor te gebruiken als aangrijpingspunt voor celtype specifieke afgifte van gentherapieën wat de effectiviteit en veiligheid ervan ten goede komt. Daarnaast heeft Alyssa een nieuwe methode opgezet waarmee non-canonical aminozuren in een eiwit gebouwd kunnen worden. Deze methode kan in de toekomst gebruikt worden voor het inbouwen van klikbare aminozuren die aan de buitenkant van gentherapie deeltjes worden gepresenteerd. Zo ontstaat er een modulair en programmeerbaar systeem waaraan moleculen geklikt worden die gentherapie deeltjes celtype-specificiteit verlenen. Hierdoor zijn minder bijwerkingen te verwachten wat direct van belang is voor toekomstige behandelmethode voor cystic fibrose patiënten, met name diegene met een aangetaste pancreas.

De jury was onder de indruk van het grote arsenaal aan methodes dat Alyssa voor haar onderzoek heeft opgezet en gebruikt, ondanks het feit dat dit alles tijdens haar stage nog niet heeft geleid tot positieve resultaten, in dit geval cel-specifieke targeting. Het verslag was helder van opzet, goed geschreven, met een prachtige graphical abstract waar alle juryleden van onder de indruk waren. Alles met elkaar staat Alyssa van den Brink terecht op de (gedeelde) derde plaats bij de Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen 2024.

Gedeelde 3e prijs: Julia Holdorp MD, Erasmus Universiteit Rotterdam

Longitudinal assessment of cognitive development in 23 patients with Mucopolysaccharidosis (MPS) Type II: results of 15 year of follow-up

Julia Holdorp is een schoolvoorbeeld van wat de Medical Delta voor ogen heeft. Zij heeft na een Bachelor in Klinische Technologie, haar studie voortgezet met een Master in Geneeskunde én het eerste jaar van de Master in Technical Medicine, Track Imaging and Interventions; dit



KONINKLIJKE
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ
DER WETENSCHAPPEN

alles met zeer mooie studieresultaten. Haar interesse in het snijvlak tussen geneeskunde en techniek blijkt ook uit haar rol als secretaris van het Young Medical Delta bestuur.

Tijdens haar masterfase, heeft Julia onderzoek gedaan naar de cognitieve ontwikkeling van patiënten met MPS II, een zeldzame stofwisselingsziekte die bij twee derde van de patiënten tot kinderdementie leidt. De huidige enzymtherapie bereikt helaas niet de hersenen, daarom is er behoefte aan andere behandelingen zoals lentiviraal gemodificeerde stamcel-transplantatie, iets wat ontwikkeld wordt in het Sophia Kinderziekenhuis. Maar hoe meet je of een therapie effect heeft? Daar heeft Julia een belangrijke bijdrage aan geleverd. Door literatuuronderzoek vond zij een manier om het IQ of ontwikkelingsquotiënt te berekenen, zelfs wanneer een kind op de bodem van een test scoorde. Via een complexe statistische methode berekende zij vervolgens de snelheid van de mentale achteruitgang per mutatiegroep. Zij vond o.a. dat patiënten met 'missense'-mutaties een langzamere achteruitgang hebben dan gedacht, en dat sommige patiënten zonder cognitieve achteruitgang een stabiel, maar lager IQ hebben, wat suggereert dat ook zij kunnen profiteren van hersengerichte therapieën. En dat alles in 5 maanden! Met haar onderzoek heeft Julia indirect meegewerkt aan verbeterde behandeling van deze patiëntenpopulatie in de toekomst, wat past in de geest van de prijs.

Degene die haar heeft voorgedragen benadrukt dat het enthousiasme, de enorme inzet, effectieve samenwerking en het leiderschap van Julia opvallend waren, waarbij ze als een spin in het web van multidisciplinair onderzoek initiatieven nam. De jury vond haar verslag zeer helder en bondig en staat daar niet alleen in, want mede dankzij haar heldere vorm van communicatie ontving Julia tijdens de plenaire sessie van het 17e internationale MPS-symposium al een prijs voor haar onderzoek. Al met al een uitstekende kandidaat en een terechte (gedeelde) derde positie bij de Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen 2024.

2e prijs: Scott Engels MSc, Universiteit Leiden

Single-cell immune profiling reveals clonal expansion of age-associated B cells in murine atherosclerosis

Scott Engels heeft een Master of Science graad behaald in Bio-pharmaceutical Sciences aan de Universiteit Leiden in februari 2024. Dit heeft hij summa cum laude behaald met een eindscore van 9.57. Inmiddels is hij begonnen aan zijn promotieonderzoek aan de afdeling Pathologie van het LUMC.

Tijdens zijn studie heeft hij ook een stage gelopen aan de Universiteit van San Francisco op het vakgebied Genomic Immunology. Verder heeft hij tijdens zijn studie veel ervaring opgedaan met mentor-rollen en meerdere onderscheidingen in ontvangst mogen nemen. Uit zijn CV blijkt al dat we hier met een buitengewoon talent te maken hebben.

Deze verwachting wordt vervolgens volledig waargemaakt in zijn Master-thesis. Zijn thesis is getiteld "Single-cell immune profiling reveals clonal expansion of age-associated B cells in murine atherosclerosis" en hierin onderzoekt Scott de rol van het immuunsysteem in



KONINKLIJKE
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ
DER WETENSCHAPPEN

atherosclerosis. Hij was specifiek geïnteresseerd in de rol die veroudering speelt in dit proces. In zijn onderzoek, waarin hij gebruik maakt van muizenmodellen, laat hij zien dat het adaptieve immuunsysteem met het ouder worden een pro-atherogene rol speelt. Met andere woorden, het afweersysteem begint te haperen met de leeftijd en in plaats van je te beschermen kan het juist slagaderverkalking in de hand werken. Scott heeft dit proces nóg verder uitgediept en laat zien dat specifieke cellen, de zogenaamde age-associated B cells, hier een belangrijke rol in spelen door veel anti-stoffen en andere inflammatoire stofjes uit te scheiden. Bovendien lijkt het erop dat deze cellen voornamelijk in de milt van de muizen geproduceerd worden en het een klonale expansie betreft van enkele oorspronkelijke cellen. Deze ontdekkingen kunnen de basis vormen voor verder onderzoek waarbij geneesmiddelen getest kunnen worden om het effect op atherosclerose te reduceren.

Het onderzoek is zeer uitgebreid uitgevoerd met veel sub-experimenten, waarbij verschillende technieken gebruikt zijn. Scott geeft blijk van het zeer goed beheersen van al deze technieken. Hij beschrijft deze technieken in groot detail, waardoor zijn onderzoek zeer nauwgezet te volgen is. Ook lukt het hem om deze complexe materie op een zeer toegankelijke manier te beschrijven voor een breed publiek. De juryleden - die geen van allen expert waren op dit gebied - hebben unaniem de beschrijving, interpretatie en conclusie van zijn onderzoek goed kunnen volgen. Men was ook zeer onder de indruk van de brede expertise die Scott ten toon spreidde in zijn thesis. De thesis is verder rijkelijk geïllustreerd met zeer verhelderende diagrammen en figuren; en zelfs de statistiek is adequaat en toegankelijk uitgelegd.

Kortom, de jury is zeer onder de indruk van de trackrecord, het werk, en het resulterende manuscript van Scott Engels en feliciteert hem met zijn academische verdiensten tot nu toe en deze tweede plek bij de Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen 2024.

1e prijs: Bart van Lieshout MSc, Universiteit Leiden

Pediatric Pharmacokinetics and Safety of Guanabenz for the Treatment of Vanishing White Matter

En dan nu Bart van Lieshout. Bart heeft een Bachelor Bio-Farmacaceutische Wetenschappen gedaan aan de Universiteit Leiden, gevolgd door een Master aan dezelfde universiteit en dezelfde faculteit met als specialisatie research. Zijn gemiddelde eindcijfer was een 8.65. Binnen de Master heeft hij een onderzoeksstage gedaan bij het LACDR (Leiden Academic Centre for Drug Research). Hieruit volgend ontstond het project waarvoor hij genomineerd werd voor de prijs en waarvoor hij het cijfer 9 verkreeg. Buiten zijn studie was hij een actief lid, leider en penningmeester van de Scouting Van Der Does Liethorpgroep, alwaar zijn organisatorische en leiderschapskwaliteiten goed tot uiting kwamen.

De studie waar Bart aan bijdroeg ontstond uit een samenwerking tussen het LACDR en de vakgroep Klinische Farmacologie van het Amsterdam UMC. De studie had tot doel het middel guanabenz opnieuw te gebruiken (repurposing) als een nieuwe potentiële behandeling voor kinderen met de dodelijke genetische ziekte Vanishing White Matter. In nauwe samenwerking



KONINKLIJKE
HOLLANDSCHE MAATSCHAPPIJ
DER WETENSCHAPPEN

van de klinische farmacie en de afdeling kinderneurologie en het preklinische neurologieteam, hielp Bart met de PK- en toxiciteitsuitkomsten van deze fase 1/2 studie. Guanabenz is oorspronkelijk in de jaren 1980 ontwikkeld als antihypertensivum, maar zoals Bart al snel ontdekte, terecht van de markt gehaald vanwege de slechts tijdelijke bloeddrukverlagende effecten. Hoewel het medicijn veel bijwerkingen leek te veroorzaken bij de kinderen bij de geplande dosis, ontwikkelde zich snel tolerantie hiertegen, hetgeen Bart wist te begrijpen en te modelleren.

Bart raakte snel vertrouwd met de grote hoeveelheid data die voortkomt uit een fase 1/2 studie. Hij navigeerde behendig door de klinische wereld en analyseerde met zijn kennis van gegevensverwerking en visualisatie effectief de geneesmiddelconcentratie-tijdprofielen bij kinderen van 3 tot 10 jaar oud binnen 6 maanden. Met zijn begrip van kindergefysiologie, kon hij het effect van de dosis op absorptie, distributie en eliminatie beschrijven. Vervolgens relateerde hij het effect van de concentratie op de bloeddruk en medicijntoxiciteit en voorspelde de tijdafhankelijke tolerantie. Met succes valideerde hij twee translationele modellen; het eerste vanuit de correlatie tussen hersenconcentratie-effect in zieke muizen naar patiënten en de tweede van plasma PK-gegevens van volwassenen naar kinderen. Zijn werk is cruciaal gebleken voor de verdere ontwikkeling van dit geneesmiddel voor de behandeling van deze kinderen.

De jury was onder de indruk van de diepgang en nauwgezetheid waarmee het onderzoek was uitgevoerd en (leesbaar) was opgeschreven. Dergelijk onderzoek is van fundamenteel belang voor het ontwikkelen van een geneesmiddel maar wordt helaas niet altijd zo meticuleus uitgevoerd, hetgeen voor de doelgroep in kwestie, erg zieke kinderen, juist van enorm belang is. De jury vond dit onderzoek bij uitstek passend binnen de doelstellingen van de prijs en heeft hem derhalve op de eerste plaats gezet van de Dr. Saal van Zwanenberg Onderzoeksprijzen 2024.

Prof. dr. M.A. (Arfan) Ikram, hoogleraar epidemiologie Erasmus MC, voorzitter ZonMw, lid raad van bestuur en voorzitter NWO domein Zorgonderzoek en Medische Wetenschappen
Prof. dr. M. (Marian) Joëls, oud-decaan geneeskunde en oud-lid raad van bestuur UMC Groningen, oud-hoogleraar neurowetenschappen UMC Utrecht/Universiteit Utrecht
Prof. dr. Ph. (Philip) Scheltens, partner en hoofd EQT Life Sciences Dementia Fund, hoogleraar neurologie en directeur Alzheimercentrum

De jury vergaderde op 14 oktober 2024 via Zoom onder leiding van KHMW-maatschappelijk lid drs. M.C. (Marc) van Gelder. Tevens was ter vergadering aanwezig prof. dr. A.P. (Ad) IJzerman, bestuurslid en secretaris natuur- en medische wetenschappen KHMW.