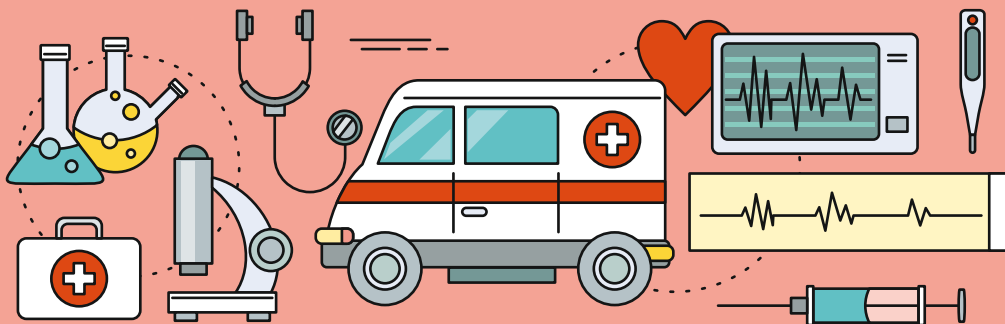




De symbiose van Biologie en Technologie

Onderzoek dat ertoe doet!

Het belang van praktijkgericht onderzoek voor student,
bedrijfsleven en maatschappij

Lectorale rede, in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van de functie van
lector Life Sciences aan Fontys Hogeschool Toegepaste Natuurwetenschappen op
22 januari 2016

Dr. Stephan L.M. Peters



Colofon

*Fontys Hogeschool Toegepaste Natuurwetenschappen
Lectoraat Thin Films & Functional Materials
Postbus 347
5600 AH Eindhoven
Telefoon: 08850 77311
E-mail: TNW@fontys.nl*

*Lector dr. Stephan L.M. Peters
s.peters@fontys.nl*

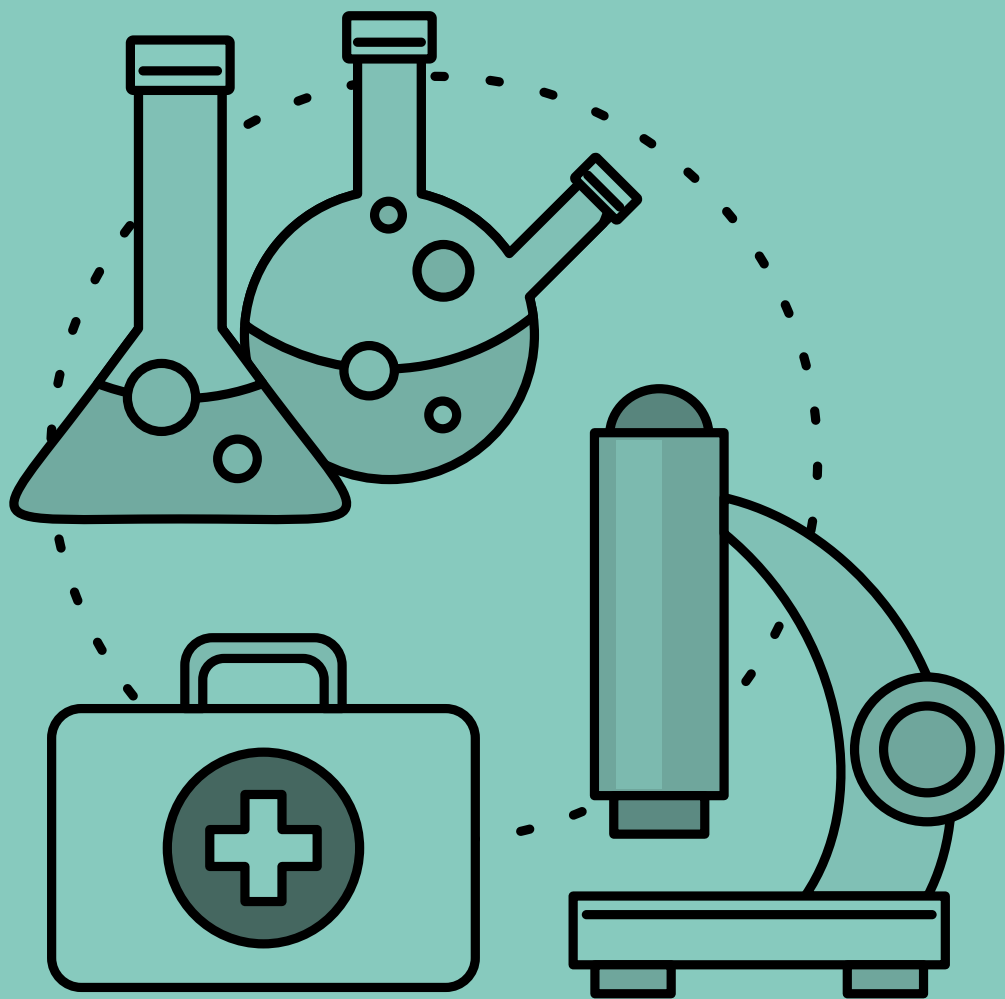
*Uitgever: Fontys Hogescholen, Grafische Producties
Vormgeving: Stephan Peters & Poyin Ho*

CC-BY-NC licentie: 2015

Alle rechten voorbehouden. Het is toegestaan om deze uitgave te kopiëren, distribueren, vertonen en op te voeren, en om afgeleid materiaal te maken dat op dit werk is gebaseerd zolang dit geen commerciële doeleinden heeft en uitsluitend als de auteur vermeld wordt: Stephan Peters / Fontys Hogeschool Toegepaste Natuurwetenschappen.

Inhoudsopgave

1. Inleiding; de positie van het lectoraat	5
2. De stand van zaken	9
2.1 Missie	9
2.2 Huidige projecten.....	10
2.2.1 Microbiologie.....	10
2.2.2 De geprinte biomedische sensor.....	11
2.2.3 Een nieuwe manier van testen.....	13
2.2.4 Een nieuwe formulering voor een oud geneesmiddel	14
3. Een voorbeeld uit de praktijk	17
3.1 Een mogelijke therapie voor een dodelijke ziekte.....	17
3.1.1 Recycling en lysosomen.....	17
3.1.2 Lysosomale stapelingsziekten	19
3.1.3 Ziekte van Niemann-Pick type C	20
3.1.4 Een mogelijke therapie.....	26
3.1.5 Rol van hogescholen in het onderzoek van MKB	30
4. De toekomst van het lectoraat.....	33
4.1 Bemensing.....	33
4.2 Faciliteiten.....	34
4.3 Student & onderwijs.....	35
4.4 Financiering	37
4.5 Een nieuwe naam voor het lectoraat	39
5. Dankwoord.....	41



1. Inleiding; de positie van het lectoraat

Zuidoost-Nederland is goed voor 35% van de Nederlandse export, 45% van de private uitgaven aan research & development en 55% van de Nederlandse patenten¹. Regio Eindhoven, ook wel Brainport genoemd, vormt binnen Nederland het concentratiepunt van sterke bedrijven en kennisinstellingen in met name de topsectoren High Tech Systems & Materials, Chemie, Life Sciences & Health en Agrofood.

Bedrijven als Philips, VDL Groep en ASML, maar ook vele kleinere en middelgrote bedrijven op het gebied van High Tech Systemen en Materialen (HighTech Campus Eindhoven) en Life Sciences & Health (bijvoorbeeld Pivot Park, Oss) gedijen uitstekend in de Brainport regio vanwege de grote synergie met andere bedrijven, top-kwaliteit kennisinstellingen en ziekenhuizen in de regio. Het is dan ook niet verwonderlijk dat Brainport in 2011 tot de slimste regio ter wereld is uitgeroepen en Eindhoven in 2013 door Forbes als meest inventieve stad ter wereld².

Om dit succes mede mogelijk te maken en te behouden was en is top-kwaliteit onderwijs van cruciaal belang. Fontys Hogeschool Toegepaste Natuurwetenschappen (Fontys TNW) speelt daar in zeker ook een voorname rol. Fontys TNW verzorgt twee opleidingen: Technische Natuurkunde en Applied Science, een veelzijdige opleiding op het gebied van biologie, scheikunde, voeding en technologie. In alle fasen van deze opleidingen speelt de samenwerking met het werkveld, zeker in de Brainport regio, een centrale rol. Kennisopbouw en kennisuitwisseling tussen bedrijven, researchcentra en Fontys TNW is erg belangrijk. Daar onze opleiding studenten opleidt tot onderzoekers, wordt in het curriculum veel aandacht besteed aan onderzoek. Al in het eerste studiejaar maken de studenten Applied Science kennis met het werkveld door in projectgroepen drie projecten voor bedrijven uit te voeren. In het tweede jaar voeren zowel studenten Applied Science als Technische Natuurkunde binnen het Ingenieurs- en Adviesbureau (ASIA) van onze hogeschool door bedrijven aangeleverde, authentieke opdrachten uit. De docenten zorgen voor adequate begeleiding. Aan het einde van het derde en het begin van het vierde studiejaar worden door de studenten zes korte onderzoeksprojecten uitgevoerd in het kader van de minor Disciplines of Applied Science. Tijdens het derde en vierde jaar doorlopen onze studenten een stage- en een afstudeerperiode in het werkveld.

Onderzoek binnen het HBO neemt een steeds belangrijkere positie in, alhoewel ik zelf merk dat dat nog altijd niet even bekend is. Vandaar even een korte uitleg. Praktijkgericht

1 Brainport 2020, Top Economy, Smart Society, Brainport development N.V. 2011

2 <http://www.brainport.nl/over-brainport/prijzenkast>

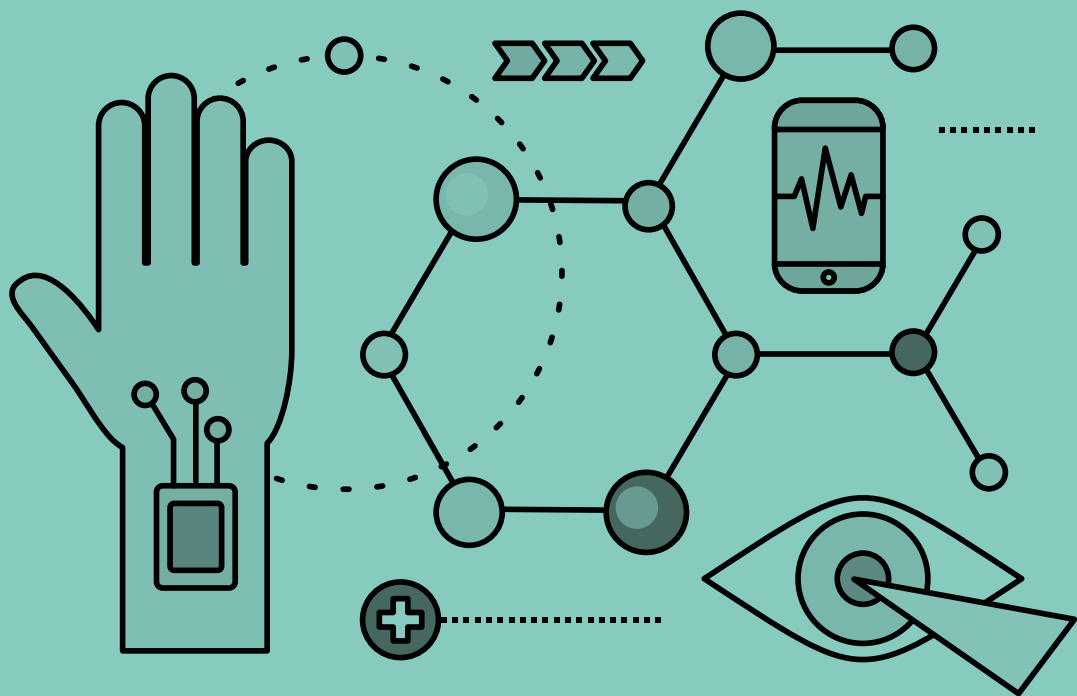
onderzoek op een HBO vindt plaats binnen een lectoraat. Het lectoraat wordt geleid door een lector met zijn eigen specifieke leeropdracht. Binnen het lectoraat verrichten docent/onderzoekers en studenten in nauwe samenwerking met het bedrijfsleven en andere kennisinstellingen praktijkgericht onderzoek. Op deze manier leren studenten in authentieke opdrachten onderzoek te verrichten en maken ze kennis met de nieuwste technologieën en bovendien met hun potentiële toekomstige werkgevers. Voor de docenten vormt dit een motiverende omgeving waar verdere professionalisering mogelijk wordt. Voor de bedrijven vormt het lectoraat een uitgelezen kans om innovaties op een toegankelijke manier verder te brengen en hun potentiële toekomstige werknemers te scholen.

Het lectoraat Thin Films & Functional Materials van Fontys TNW en collega lector dr. Jan Bernards, richtte zich tot voor kort op het ontwikkelen van kennis op het gebied van functionele materialen en het aanbrengen van deze materialen door middel van dunne film technieken. Van belang hierbij is ook dat de opgedane kennis weer doorgegeven wordt richting het onderwijs (docenten en studenten) en richting het MKB. Dit onderzoek vond tot voor kort voornamelijk plaats op het snijvlak van chemie en natuurkunde. Aandachtsgebieden hierbij waren en zijn nog steeds toepassingen van functionele materialen (zoals organische materialen voor plastic elektronica) en dunne film technologie zoals inkjetprinten en plasmaprinten. Daarnaast is er veel aandacht voor meetmethoden ten behoeve van het controleren van de materialen en lagen. In de loop der tijd is een mooi en uitgebreid laboratorium met verschillende dunne film technologieën en meetapparatuur opgebouwd dat succesvol wordt gebruikt voor de uitvoering van projecten en voor practica voor de studenten.

Zowel vanuit het Applied Science onderwijs als vanuit het werkveld kwam er meer vraag om biologische expertise toe te voegen aan het bestaande lectoraat. In mei 2014 ben ik met deze taak als lector Life Sciences toegetreden tot het lectoraat Thin Films & Functional Materials. Met in eerste instantie één en momenteel twee dagen per week is dat een bijzonder pittig karwei, maar ook een uitdaging waar ik volmondig ja tegen heb gezegd.

Ten eerste omdat ik er van overtuigd ben, mede omdat ik ook werkzaam ben in “het werkveld”, dat we een grote behoefte hebben aan hooggeschoold multidisciplinair personeel. Met name professionals die geen watervrees hebben voor een discipline waarin ze niet primair zijn geschoold. Die naast kennis ook over inzicht en de juiste onderzoeksmentaliteit beschikken. Verder zie ik ontzettend veel maatschappelijke uitdagingen die roepen om oplossingen en ik zie evenveel bedrijven die innovaties op het snijvlak van biologie en technologie hebben die precies die oplossing zouden kunnen

vormen. Ik denk dat we met ons lectoraat op beide punten een belangrijke bijdrage kunnen leveren. Het is ook gewoon mooi wanneer je daaraan mee kunt werken. In de volgende hoofdstukken wil ik graag laten zien, zowel vanuit het perspectief van student, lectoraat en hogeschool als ook vanuit het perspectief van het bedrijf en eindgebruiker, welke impact praktijkgericht onderwijs aan een hogeschool kan hebben.



2. De stand van zaken

2.1 Missie

Ik ben ervan overtuigd dat studenten meer uit zichzelf kunnen halen wanneer zij de verantwoordelijkheid over iets krijgen en daarmee uiteindelijk ook eigenaarschap. Als één van de taken van het lectoraat zie ik het om studenten het onderzoeksvak te leren. Er wordt soms de formulering gebruikt dat we studenten een “onderzoekende houding” mee moeten geven. Ik vraag me af of dat echt kan, zoiets moet ook in een persoon zitten. Maar ik denk wel dat we ervoor kunnen zorgen dat iemand èn het vak goed leert èn ook de motivatie vindt om verder te gaan in het onderzoeksvak. Ik kan me nog bijzonder goed herinneren hoe ik dat zelf tijdens mijn eigen studie ervaren heb. In het derde jaar van mijn studie biologie aan de Katholieke Universiteit van Nijmegen (tegenwoordig de Radboud Universiteit) waarin ik me specialiseerde in biochemie en celbiologie liep ik mijn allereerste stage. Ik ging werken aan een project met de alleszeggende titel: “Possible antinociceptive effects of interleukin-1-beta after intracerebroventricular injection in the rat”. De bedoeling was dat ik uit zou gaan zoeken of een stof die vrijkomt tijdens een infectie (interleukine-1-beta) een direct effect op bepaalde hersengebieden zou hebben waardoor het een pijnstillend effect zou kunnen hebben. De hersenoperaties die daarvoor nodig waren in de rat werden me een aantal malen voorgedaan en daarna had ik het rijk voor me alleen; tussen de ratten en muizen in de donkere spelonken van de kelders van het Radboud ziekenhuis. Ik herinner me dat als de dag van gisteren. Het was januari 1991 en terwijl er op de radio live verslag werd gedaan van hoe Amerikaanse troepen in operatie desert storm Irak binnen vielen, was ik zelf operaties uit aan het voeren die voor een derdejaars student zonder enige ervaring toch wel hoog gegrepen waren. Enkel de anesthesie mocht ik niet alleen uitvoeren, maar voor de rest stond ik er alleen voor. Ik denk niet dat dat tegenwoordig nog zou mogen, maar (en dat is een belangrijk gegeven) het gaf me op dat moment wel een enorm verantwoordelijkheidsgevoel. Over de dieren in de eerste plaats, elke dag (ook in het weekend) ging ik kijken of alles in orde was met de dieren, maar ook over het onderzoek zelf. Het was namelijk ook voor het eerst dat ik me realiseerde, dat ik met een vraag bezig was waar niemand op deze aardbol het antwoord nog op had. Iets waarvan ik het antwoord niet kon vinden in al die dikke studieboeken die ik in de jaren ervoor verslonden had. De gedachte dat, wanneer de experimenten lukken, jij de eerste in de wereld bent die dat antwoord heeft is echt een ongelooflijk machtig en prachtig gevoel. Ik gun elke student dat specifieke gevoel. Ik weet ook zeker, dat wanneer een student dat gevoel heeft, op dat moment ook de onderzoeker in die student geboren is.

In mijn geval was het een wetenschappelijke vraag, maar binnen het HBO zal het vaker een praktijkgerichte vraag zijn. En misschien geeft dat nog wel een machtiger gevoel; dat jij de eerste bent die een bepaald product of een bepaalde dienst in elkaar zet of levert. Ik hoop oprecht dat studenten zien dat ze niet alleen in opdracht van derden aan knoppen draaien en moeilijke sommen oplossen. Ik hoop dat ze zien dat ze nu en ook in hun latere loopbaan een wezenlijke bijdrage kunnen leveren aan de maatschappij. Wanneer we dat kunnen bewerkstelligen in het lectoraat dan is een deel van de missie al geslaagd.

De experimenten die ik uitgevoerd had waren trouwens jammerlijk mislukt. De operaties zelf en de metingen waren op zich prima verlopen, maar doordat er per ongeluk een verkeerde rattenstam geleverd was, waren de gebruikte canules die in de hersenen gebracht werden net iets te lang voor deze ratten, waardoor de stof uiteindelijk niet daar kwam waar het had moeten zijn. Dat is ook iets wat een onderzoeker moet leren; omgaan met mislukkingen en frustraties. Dat is een integraal onderdeel van onderzoek doen, daar komt geen enkele onderzoeker onderuit. Voor diegenen die nu toch wel erg benieuwd zijn wat de effecten van interleukine-1-beta in het brein dan zijn; twee jaar later heeft een Japanse onderzoeksgroep met exact dezelfde technieken aangetoond dat interleukine-1-beta in het brein juist resulteert in een hogere pijngevoeligheid (hyperalgesie)³... dus mijn hypothese zou duidelijk verworpen zijn... Maar... het was blijkbaar wel een relevante vraag.

2.2 Huidige projecten op het lectoraat

Om onze studenten dat “onderzoeksgevoel” te geven en ze de nodige onderzoeksvaardigheden te leren kunnen ze nu al op een aantal uitdagende onderwerpen op het snijvlak van biologie en technologie binnen het lectoraat onderzoek doen. Een aantal van deze projecten wil ik hier kort even aanhalen. Ik wil hierbij dan vooral de aandacht vestigen op wat deze projecten kunnen betekenen voor de student, betrokken bedrijven en de maatschappij.

2.2.1 Microbiologie

Van oudsher is er binnen Fontys TNW veel ervaring op het gebied van microbiologie (de wetenschap van micro-organismen). Het onderwijs op dat gebied is zeer solide en bepaalde modules worden ook buiten Fontys gedoceerd, wat aangeeft dat deze ook zeer goed aansluiten op de vragen uit het werkveld. Daarom is het denk ik dan ook niet meer dan logisch dat microbiologie een onderdeel uit moet maken van het onderzoekspaleet

3 Oka, T., Aou, S., & Hori, T. (1993). Intracerebroventricular injection of interleukin-1 beta induces hyperalgesia in rats. *Brain Research*, 624; 61–68

van het lectoraat. Bovendien kennen we allemaal de urgentie van het probleem van antibiotica resistentie. Bijna dagelijks zijn er weer berichten over uitbraken met bacteriën die resistent zijn tegen de meest gebruikte antibiotica. Daarnaast staat de ontwikkeling van nieuwe antibiotica al jaren nagenoeg stil. Deze combinatie van factoren kan ertoe leiden dat nu nog relatief onschuldige infecties, zoals een blaasontsteking, in de nabije toekomst levensbedreigend worden. Deze ontwikkeling vraagt dan ook om maatregelen die resistentieverspreiding zoveel mogelijk voorkomt. Bacteriën, of ze nu onschuldig of kwaadaardig zijn, kunnen altijd resistentiegenen bevatten en worden niet alleen via mens-mens contact doorgegeven. Het wordt steeds duidelijker dat de omgeving (en dat kan een deurklink zijn, een knop van de parkeerautomaat, een mobiele telefoon, maar ook afvalwater en veehouderijen) een belangrijke intermediair is in resistentieverspreiding⁴. Uiteraard is hygiëne een belangrijke sleutel in het voorkomen van resistentieverspreiding, maar is niet altijd even gemakkelijk toe te passen, zeker ook omdat de gevaren onzichtbaar zijn. Ons lectoraat heeft in vorige jaren meegewerkt aan een project op het gebied van antimicrobiële coatings. Dergelijke coatings kunnen zogenaamde “easy to clean” coatings zijn waarop bacteriën niet of slecht hechten, maar kunnen ook een bacteriedodende activiteit hebben. De ontwikkeling en toepassing van dit soort coatings is een mooi voorbeeld waar chemische technologie, dunne laag technieken en biologie elkaar vinden in het laboratorium... dat het ook nog maatschappelijk relevant is hoeft ik nu niet meer uit te leggen. Graag zouden we dit onderzoek in de toekomst uit willen breiden samen met ziekenhuizen in de omgeving (Amphia ziekenhuis, Jeroen Bosch ziekenhuis, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Catharina ziekenhuis), hogescholen (Avans Hogescholen, Zuyd Hogeschool) en andere partners zoals PAMM, RIVM en het Fontys Expertisecentrum voor Gezondheidszorg en Technologie. Het zou erg mooi zijn wanneer we op termijn specifieke coatings in een “living lab”, dus het ziekenhuis zelf, zouden kunnen onderzoeken.

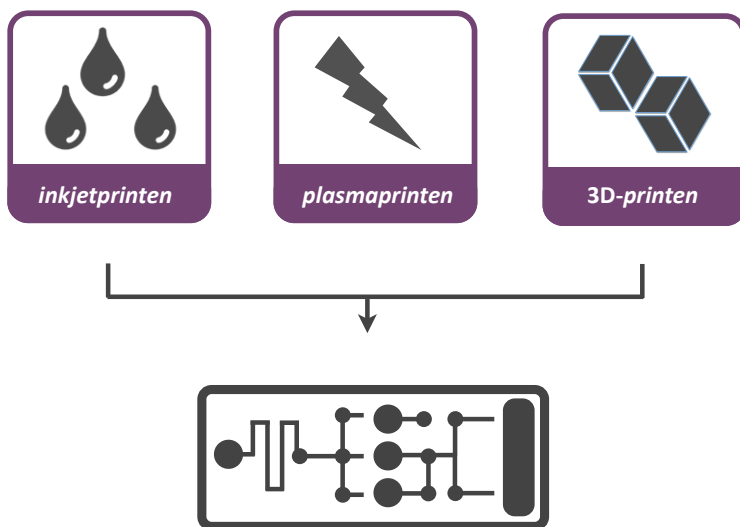
2.2.2 De geprinte biomedische sensor

Nieuwe technologische ontwikkelingen maken het mogelijk om verschillende laboratoriumtesten te miniaturiseren. Voor sommige toepassingen is het tegenwoordig mogelijk een test uit te voeren op een oppervlak ter grootte van een postzegel terwijl daar enkele jaren geleden nog een heel laboratorium voor nodig was. Met name recente ontwikkelingen op het gebied van microfluidica en microreactoren maken deze zogenaamde “lab on a chip” technologieën mogelijk. Zeker ook op biologisch gebied heeft dit ongekende mogelijkheden. Zo maakt dit het doen van diagnostische testen buiten het laboratorium mogelijk, we noemen dit “point of care testing”⁵. Huisartsen hoeven geen monsters

4 Allen, H. K., Donato, J., Wang, H. H., Cloud-Hansen, K. A., Davies, J., & Handelsman, J. (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews. Microbiology*, 8; 251–259

5 Hein, R. (2012). *Roadmap Medische Technologie & Life Sciences: Point of Care Testing*. Innovatie Zuid. Brabantse Ontwikkelings Maatschappij

meer op te sturen naar een gespecialiseerd laboratorium en te wachten op de uitslag; de gegevens kunnen meteen gelezen worden en eventuele therapie direct gestart of daarop aangepast worden. In sommige gevallen kunnen tests door de patiënt of gebruiker zelf thuis gedaan worden, denk maar aan de glucose meter of de zwangerschapstest. Toch loopt de toepassing van de “lab-on-a-chip” technologie in de praktijk achter bij de verwachtingen⁶. Daar zijn allerlei technologische redenen voor; hoe kleiner je een test maakt hoe moeilijker het wordt gevoelig te meten. Maar een andere belangrijke reden is dat de productiekosten hoog zijn vanwege het vereiste gebruik van geavanceerde apparatuur en geconditioneerde ruimten. Printtechnologieën kunnen op dat punt wellicht uitkomst bieden. Inkjetprinten, plasmaprinten en 3D-printen zijn relatief eenvoudige, goedkope en flexibele technieken die bijna overal kunnen worden toegepast en ze zijn ook nog eens geschikt voor biologische materialen^{7,8,9} (figuur 1). Zou het niet fantastisch zijn wanneer we een biomedische sensor volledig kunnen printen?



Figuur 1. Het printen van een biomedische sensor.....toekomstmuziek?

- 6 Pan, T., & Wang, W. (2011). From cleanroom to desktop: emerging micro-nanofabrication technology for biomedical applications. *Annals of Biomedical Engineering*, 39; 600–620
- 7 Dias, A., Kingsley, D., & Corr, D. (2014). Recent Advances in Bioprinting and Applications for Biosensing. *Biosensors*, 4; 111–136
- 8 Brok, W., Stevens, A., Bos, E., Huiskamp, T., & Hijningen, N. (2011). The potential of plasma printing. *Mikroniek* 1; 32–39
- 9 O'Neill, P. F., Ben Azouz, A., Vázquez, M., Liu, J., Marczak, S., Slouka, Z., et al. (2014). Advances in three-dimensional rapid prototyping of microfluidic devices for biological applications. *Biomicrofluidics*, 8; 052112

Zo ver zijn we nog lang niet, maar er is al heel veel mogelijk. Met moderne 3D-printers kunnen we microfluidische kanalen printen, met plasma printen kunnen we oppervlakten modifieren en met inkjetprinten kunnen we elektronische circuits en antennes printen. Het is zelfs al mogelijk batterijen te printen. Ook dit is een voorbeeld van onderzoek waarbij biologie en technologie een soort van symbiose aan gaan en samen een meerwaarde creëren. We doen dit samen met verschillende groepen aan de Technische Universiteit Eindhoven (Microsystems en Biomedical Chemistry), hogescholen en verschillende bedrijven op print- en oppervlakte modificatie gebied en bedrijven en instituten die als eindgebruiker geïnteresseerd zijn in deze technologie. De vraag komt echt uit de praktijk; bijvoorbeeld van printerfabrikanten die een wens hebben om biologische materialen te printen. Het lectoraat speelt hier ook een rol van intermediair, facilitator en tolk; zorgt dat experts uit alle vakgebieden bij en tot elkaar komen, zonder dat een natuurkundige een expert hoeft te zijn op biologisch gebied of vice versa. Dit is een bijzonder leerzaam, maar ook uitdagend proces voor de student die aan een dergelijk project deelneemt. Een belangrijke leerschool, want ook na zijn of haar studie zullen zij veelal onderdeel uit maken van een multidisciplinair team.

We willen dit onderzoek in de toekomst ook graag uitbreiden naar “organs on a chip”, wat een soort van kruisbestuiving is van de “lab on a chip” technologie met celkweek¹⁰. Daarbij wordt het mogelijk om in een microfluidisch systeem dierlijke of humane cellen op een dusdanige manier te kweken dat ze hun natuurlijke functie uit kunnen (blijven) oefenen. Op deze manier kan bijvoorbeeld een bloedvat, long of darm in miniatuurformaat nagebootst worden. De toepassingsmogelijkheden voor in de toekomst zijn legio, van test systeem voor farmaca tot kunstorgaan. De “organ on a chip” technologie neemt momenteel dan ook een enorme vlucht.

2.2.3 Een andere manier van testen

Naast “organs on a chip” zou je er ook aan kunnen denken om microscopisch kleine organismen in een soort van chip te onderzoeken. Dan heb je het voordeel dat je naar een functioneel organisme kijkt in plaats van cellen die een orgaan vormen. Dat zou bijvoorbeeld kunnen met de nematode *Caenorhabditis elegans*; een minuscule wormpje van ongeveer 1 mm lang. Van deze worm is het erfelijk materiaal volledig in kaart gebracht en van alle 959 cellen waaruit de volwassen worm bestaat, is precies bekend wanneer ze ontstaan. Bovendien is de worm transparant en plant ze zich zeer snel voort; ideaal als testsysteem, zeker als vervanger van bijvoorbeeld toxiciteitsproeven in zoogdieren¹¹. Binnen het HAN BioCentre (Hogeschool Arnhem Nijmegen, dr. Marjolein Wildwater) bestaat er een enorme expertise op het gebied van *C. Elegans*. We zijn dan ook blij dat we als partner mee kunnen werken in een project van het HAN BioCentre wat er op gericht is om een *C. Elegans* in te

10 Bhatia, S. N., & Ingber, D. E. (2014). Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*, 32; 760–772

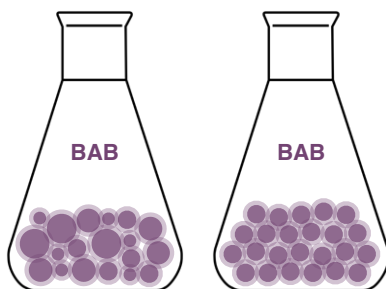
11 Van Assche, R., Broeckx, V., Boonen, K., Maes, E., De Haes, W., Schoofs, L., & Temmerman, L. (2015). Integrating -Omics: Systems Biology as Explored Through *C. elegans* Research. *Journal of Molecular Biology*, 427; 3441–3451

zetten als alternatief test systeem voor toxiciteit en/of farmaceutische effectiviteit. Dit zou een hele mooie vervanging kunnen zijn van dierproeven. Hierbij is het onze taak om middels dunne laag en 3D-printtechnieken een chip te ontwerpen en te produceren waarin deze minuscule wormpjes gehouden kunnen worden om snel analytische testen uit te voeren. Ook dit is een voorbeeld waarin studenten, docenten en onderzoekers van bedrijven en kennisinstellingen met veel verschillende expertises een gezamenlijk doel nastreven, waar uiteindelijk niet alleen de deelnemers van profiteren, maar ook de maatschappij.

2.2.4 Een nieuwe formulering voor een oud geneesmiddel

Ernstige pijn bij terminale kankerpatiënten vormt een groot medisch probleem. Huidige pijnstillingsopties voor deze patiënten zijn zowel qua effectiviteit als wat bijwerkingen betreft verre van ideaal. Het tot nu toe veel gebruikte morfine heeft enkele zeer ernstige en/of vervelende bijwerkingen zoals obstipatie, verminderd bewustzijn en misselijkheid. Daarnaast wordt morfine bij langdurig gebruik ook minder effectief, waardoor bijwerkingen langzaam de overhand krijgen.

Al meer dan 20 jaar geleden hebben prof. dr. Erik Korsten (Anesthesioloog) en dr. Rene Grouls (ziekenhuisapotheker) in het Catharina ziekenhuis te Eindhoven klinisch onderzoek gedaan met het lokaal-anestheticum n-butyl-p-aminobenzoaat (BAB). Dit middel liet na injectie in het ruggenmerg superieure resultaten zien in pijnbestrijding bij terminale kankerpatiënten; betere pijnbestrijding met minder bijwerkingen¹². Ondanks deze succesvolle resultaten is het middel destijds niet voor deze toepassing op de markt gekomen omdat het productieproces te uitdagend was. Voor toediening via een ruggenprik is een stabiele en consistente oplossing van BAB in een vloeistof nodig, maar door de slechte oplosbaarheid van BAB is het niet mogelijk dat op grote schaal voor elkaar te krijgen.



Figuur 2. Zo op het oog bijna hetzelfde... maar voor de patiënt mogelijk een wereld van verschil!

¹² Korsten, H. H., Ackerman, E. W., Grouls, R. J., van Zundert, A. A., Boon, W. F., Bal, F., et al. (1991). Long-lasting epidural sensory blockade by n-butyl-p-aminobenzoate in the terminally ill intractable cancer pain patient. *Anesthesiology*, 75; 950–960

Samen met het Catharina Ziekenhuis, entrepreneur Willem van Oort en het Eindhovense technologie bedrijf Emultech, onderzoeken we momenteel of we met nieuwe technologieën (die 20 jaar geleden dus nog niet voorhanden waren) nu wel stabiele en consistente formuleringen van BAB kunnen maken. Emultech heeft een innovatieve methode ontwikkeld die het mogelijk maakt om zeer reproduceerbaar emulsies te maken van slecht oplosbare stoffen (figuur 2). In mijn ogen is dit ook een prachtig voorbeeld van een publiek/privaat project waarin de partners gezamenlijk de uitdaging aan gaan om een maatschappelijk probleem aan te pakken. In dit geval om pijnbestrijding in de toekomst sterk te verbeteren. Zeker wanneer een dergelijk project succesvol afgerond kan worden zijn er alleen maar winnaars. Bedrijven die hun technologie verder kunnen brengen en ziekenhuizen die hun patiënten betere zorg aan kunnen bieden. Voor studenten, docenten en het lectoraat betekent dit een zeer leerzame ervaring en de mogelijkheid om een concrete bijdrage aan een maatschappelijk probleem te leveren. Een prachtig voorbeeld van onderzoek wat ertoe doet! Laten we echter hopen dat de patiënt de grootste winnaar wordt!



3. Een voorbeeld uit de praktijk

Graag wil ik het nut van onderzoek aan een HBO voor student, bedrijf en maatschappij nog verduidelijken aan de hand van een voorbeeld uit de praktijk. Nu vanuit het perspectief van bedrijf een en meteen ook van de patiënt.

Naast mijn lectorschap, wat ik voor twee dagen in de week met veel plezier doe, werk ik ook nog, met evenveel plezier in een kleine biotech start-up, Okklo Life Sciences genaamd. Binnen dit bedrijf werken we onder andere aan de ontwikkeling van een geneesmiddel voor een zeer zeldzame metabole ziekte die bij kinderen voor komt. Okklo heeft zelf geen research faciliteiten en dan is het best een uitdaging om grote stappen te zetten.

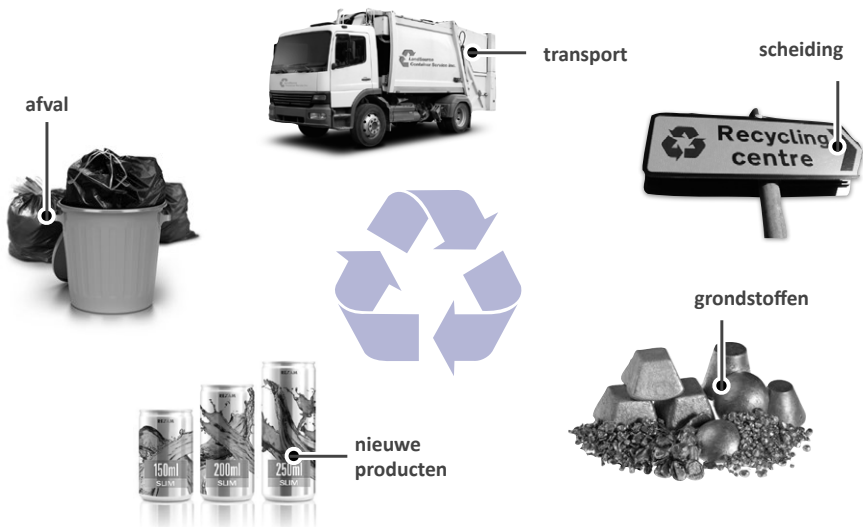
Ik wil dit voorbeeld uit eerste hand om verschillende redenen gebruiken. Ten eerste is het een goed voorbeeld van hoe innovatieve bedrijven vaak willen en kunnen inspringen op een maatschappelijke vraag of probleem, maar, zeker in de beginfase waar financiering nog moeilijk te verkrijgen is, dit niet kunnen zonder steun van universiteit of hogeschool. Daarnaast laat dit verhaal ook op een interessante wijze zien dat onderzoek een vak is; iets wat je moet leren. Het aanleren van onderzoeksvaardigheden zie ik, zoals eerder gezegd, als één van de kerntaken van het lectoraat. Het laat ook duidelijk zien waar ik als onderzoeker mijn motivatie vandaan haal en waarom ik als lector ook graag deze passie overdraag op jonge onderzoekers. Bovendien toont het aan wat voor uitdagende projecten studenten kunnen werken en wat de potentiële impact daarvan is voor in dit geval de patiënt en diens familie.

Dit voorbeeld vereist echter wel een korte introductie in een bepaalde groep metabole ziekten en in wat suikerchemie, maar dat geeft mij tevens de mogelijkheid om te laten zien wat voor een prachtige (en niet onbelangrijke) vakken biochemie, celbiologie en farmacologie zijn.

3.1 Een mogelijke therapie voor een dodelijke ziekte

3.1.1 Recycling en lysosomen

Om uiteindelijk tot metabole ziekten te komen, wil ik graag eerst iets vertellen over iets wat niet veel met biologie te maken heeft maar wat we allemaal kennen: recycling. Waar vroeger al het afval wat we produceerden op een grote hoop (de vuilnisbelt) gegooid werd, proberen we nu steeds beter afval te recyclen (figuur 3). Om dit mogelijk te maken hebben we, naast een systeem voor transport van afvalstoffen, een gespecialiseerd recyclingcentrum nodig.



Figuur 3. Recycling als alles op rolletjes loopt.

In dit centrum worden afvalstoffen gescheiden en omgezet tot nieuwe grondstoffen die vervolgens weer gebruikt kunnen worden om nieuwe producten van te maken. Een dergelijk recyclecentrum staat dan ook vol met machines die afval verwerken en lopende banden die de tussenproducten transporteren van de ene naar de andere unit. We kennen ook allemaal het beeld van een falend recycling systeem wanneer het transport naar het recyclingcentrum niet functioneert (of wil functioneren); ophoping van vuilnis in de straten. Maar wanneer er een machine of een transportband in het recyclingcentrum zelf dienst weigert zullen afvalstoffen zich in dit centrum ophopen. Daarnaast zullen grondstoffen die gewonnen worden uit het afval niet meer aangemaakt worden. Wanneer dit het enige recyclingcentrum in de buurt is, kunt u zich voorstellen wat de langere termijn gevolgen zijn voor de omgeving...

Het menselijk lichaam bestaat uit biljoenen cellen, variërend van spiercellen, levercellen, bloedcellen tot zenuwcellen en nog veel meer. Al deze cellen zijn zeer actief in het produceren van benodigde stoffen om te kunnen functioneren, maar produceren daarbij ook afval. Cellen gaan zeer efficiënt om met energie en grondstoffen en hebben dan ook hun eigen recycling centrum; het zogenaamde lysosoom, afgeleid van het Griekse "lysis" wat scheiden betekent en "soma" wat lichaam betekent. In het lysosoom worden verschillende soorten moleculen (bijvoorbeeld, suikers, vetten en eiwitten) of complexen van deze moleculen van elkaar gescheiden en afgebroken of hergebruikt. Om dit goed

te laten verlopen zitten er in zo'n lysosoom talloze enzymen en transporter-eiwitten, zeg maar de machines en transportbanden die het recycling proces mogelijk maken. Wanneer er iets mis gaat met deze enzymen of transporter-eiwitten bestaat de kans, net zoals in een echt recycling centrum, dat stoffen op gaan hopen omdat ze niet meer verwerkt kunnen worden en er aan de andere kant tekorten ontstaan aan grondstoffen.

3.1.2 Lysosomale stapelingsziekten

Bij de mens zijn er zo'n 60 ziekten bekend die te maken hebben met een storing in één of meerdere enzymen of transporter-eiwitten die een belangrijke rol spelen in het lysosoom. Dit zijn in alle gevallen zeldzame tot zeer zeldzame erfelijke afwijkingen. Door een mutatie (verandering) in het DNA wat codeert voor deze lysosomale enzymen en transporter-eiwitten, zijn deze niet meer (geheel) functioneel. Hierdoor zijn patiënten niet meer in staat bepaalde stoffen af te breken of te recyclen, waardoor vaak giftige stoffen zich in het lysosoom opstapelen. Deze categorie van ziekten wordt dan ook wel "lysosomale stapelingsziekten" genoemd¹³. Voorbeelden van deze ziekten zijn de ziekten van Gaucher en Fabry, beide aandoeningen waarbij bepaalde vetten zich stapelen, de ziekte van Pompe waarbij glycogeen (een bepaald type suiker) stapelt en ook de ziekte van Niemann-Pick type C, een cholesterol stapelingsziekte waar ik later op terug zal komen. Doordat een grote verscheidenheid aan stoffen zich kunnen stapelen (vele verschillende soorten vetten en suikers) en omdat niet elke cel in het lichaam even gevoelig is voor de gevolgen van die stapeling, is de aard en de ernst van de symptomen per ziekte erg uiteenlopend. Over het algemeen zie je dat verschillende organen aangedaan worden en we hebben het dan met name over de lever, de milt, botten, hart en ogen en in sommige stapelingsziekten ook de hersenen. In veel gevallen openbaren de eerste symptomen zich in de eerste levensjaren en leiden dan ook vaak tot vroegtijdig overlijden. Maar symptomen kunnen soms ook pas op latere leeftijd naar voren komen.

Zoals gezegd zijn dit (gelukkig) zeldzame ziekten; de ziekte van Gaucher is één van de meer voorkomende stapelingsziekten en komt bij ongeveer 1/60.000 mensen voor. Maar er zijn ook stapelingsziekten waarvan slechts enkele tientallen patiënten wereldwijd bekend zijn. Echter als groep komen lysosomale stapelingsziekten relatief vaak voor; 1:7000 personen¹⁴. Omdat artsen veel van deze individuele ziekten niet kennen en symptomen vaak niet eenduidig zijn, laat diagnose vaak lang (en dan hebben we het over jaren) op zich wachten. Bovendien is het normaliter relatief duur en economisch niet attractief om voor deze kleine groep patiënten geneesmiddelen te ontwikkelen. Om

13 Platt, F. M., Bolland, B., & van der Spoel, A. C. (2012). The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *The Journal of Cell Biology*, 199; 723–734

14 <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

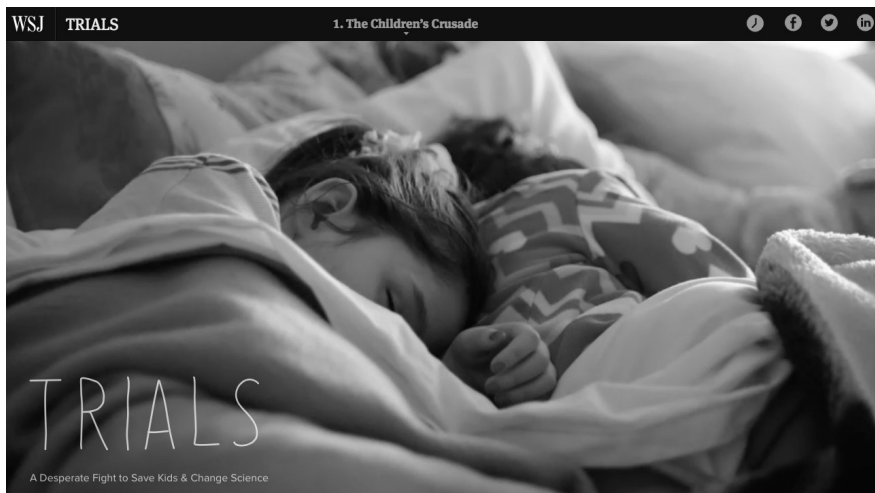
deze redenen worden zeldzame ziekten ook wel weesziekten genoemd. Alle bekende lysosomale stapelingsziekten zijn weesziekten.

In de VS, Europa en Japan zijn door de overheden speciale programma's ontwikkeld die het voor de farmaceutische industrie toch aantrekkelijk maakt om geneesmiddelen voor deze groep ziekten te ontwikkelen. Dit noemen we dan weesgeneesmiddelen en krijgen in de zogenaamde "orphan-act" dan extra patent- en marktbescherming waardoor geïnvesteerd geld gemakkelijker terugverdiend kan worden. Slechts voor een aantal van deze lysosomale stapelingsziekten is momenteel een therapie beschikbaar en die bestaat in de meeste gevallen uit het injecteren van een functionele copy van het defecte enzym. Omdat deze therapieën zeer duur zijn (tot enkele honderdduizenden euro's per patiënt per jaar) en er in sommige gevallen twijfel bestaat over de effectiviteit van de behandeling is er een discussie ontstaan over de vergoeding van deze therapieën. Er is dus nog veel vooruitgang te boeken in de behandeling van deze veelal zeer ernstige ziekten. Samen met de voornoemde economische maatregelen is het voor een innovatief bedrijf dus om verschillende redenen aantrekkelijk om een nieuwe therapie voor deze groep ziekten te ontwikkelen.

3.1.3 Ziekte van Niemann-Pick type C

Eén van de lysosomale stapelingsziekten waarvoor nog geen therapie is, is de ziekte van Niemann-Pick type C, afgekort NPC. Door een genetische afwijking in lysosomale transporter-eiwitten stapelt cholesterol zich in de lysosomen van meestal zeer jonge patiënten¹⁵. Met name voor hersencellen is dit desastreus en de motorische en cognitieve symptomen (beweging en geheugen) van deze ziekten staan dan ook op de voorgrond. Patiënten met NPC worden meestal niet ouder dan een jaar of vijftien. Ik kan zelf vertellen wat deze ziekte inhoudt, maar ik denk dat de ouders van deze patiënten dat veel beter kunnen. Vandaar dat ik graag wil verwijzen naar een korte video waarin de ouders van de ééneiige tweeling Addison en Cassidy Hempel, die beiden de ziekte van Nieman-Pick hebben, vertellen wat deze ziekte is en wat dit betekent voor het gezin. De video is te vinden op onderstaande website (1e pagina)(figuur4).

¹⁵ Vanier, M. T. (2010). Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases, 5; 16



Figuur 4. <http://projects.wsj.com/trials/#chapter=1>

Deze website geeft op een zeer indrukwekkende manier weer hoe deze ouders een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van een nieuwe behandeling van deze ziekte, ik kom daar later weer op terug.

In dit gedeelte leg ik in meer detail uit wat er nu precies gebeurt in de cellen van een NPC patiënt. Deze achtergrondinformatie laat zien hoe complex de ziekte is, waarom juist zenuwcellen in de hersenen zo gevoelig zijn voor de defecten en dat er verbanden zijn met andere neurodegeneratieve ziekten. Deze informatie is echter niet nodig om de rest van het verhaal (buiten de box) te kunnen begrijpen.

Cholesterol is een vet wat we allemaal kennen. Meestal in negatieve zin trouwens, als veroorzaker van hart- en vaatandoeningen. Te veel cholesterol is inderdaad niet goed, maar het lichaam kan ook niet zonder cholesterol. Deze stof is erg belangrijk voor het goed functioneren van cellen en dient als grondstof voor verschillende hormonen en vitamine D. Een klein deel van het benodigde cholesterol nemen we op uit ons voedsel, maar het merendeel maakt ons lichaam zelf aan; vooral levercellen maken grote hoeveelheden cholesterol aan.

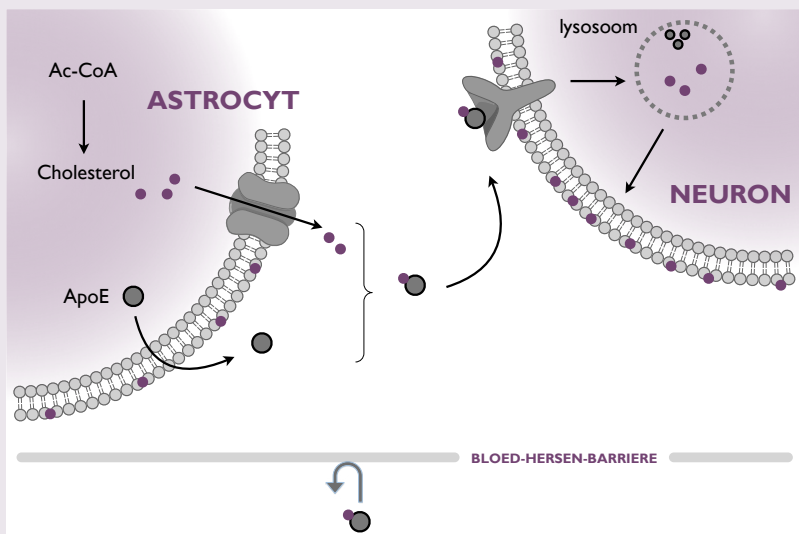
Interessant is dat dit voor de hersenen iets anders in elkaar zit. Cholesterol opgenomen uit het voedsel of gemaakt door de lever of andere lichaamscellen kan namelijk niet in de hersenen komen. Tussen het bloed en de hersenen bevindt zich een soort van verdedigingslinie die voorkomt dat stoffen “zomaar” de hersenen in kunnen. Slechts een zeer selecte groep stoffen als zuurstof, glucose en aminozuren mogen deze linie, de zogenaamde “bloed-hersen-barrière”, passeren. Andere stoffen worden tegengehouden of teruggestuurd. Dit vormt een groot probleem bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor aandoeningen van het brein; de meeste stoffen komen niet door deze bloed-hersen-barrière of worden in een razend tempo weer teruggepompt¹⁶. Dit fenomeen van de bloed-hersen-barrière speelt ook een belangrijke rol in de rest van het verhaal.

Op zich zou het geen probleem moeten zijn dat cholesterol niet de bloed-hersen-barrière kan passeren, we hebben immers gezien dat de meeste cellen voor hun eigen cholesterol kunnen zorgen. Maar dit gaat niet op voor de miljarden zenuwcellen in de hersenen; deze zijn niet of nauwelijks in staat zelf voldoende cholesterol te synthetiseren, maar kunnen ook niet zonder cholesterol functioneren. In het brein is gelukkig een systeem actief dat een oplossing biedt voor dit probleem. Naast zenuwcellen bevat het brein een grote hoeveelheid aan “hulpcellen” die collectief “gliacellen” worden genoemd. Astrocyten zijn één van die soorten hulpcellen die uitermate belangrijk zijn in het goed kunnen functioneren van zenuwcellen, onder andere door deze te voorzien van cholesterol¹⁷. Astrocyten kunnen heel goed

16 Abbott, N. J. (2013). Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36; 437–449

17 Pfrieger, F. W., & Ungerer, N. (2011). Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Progress in Lipid Research*, 50; 357–371

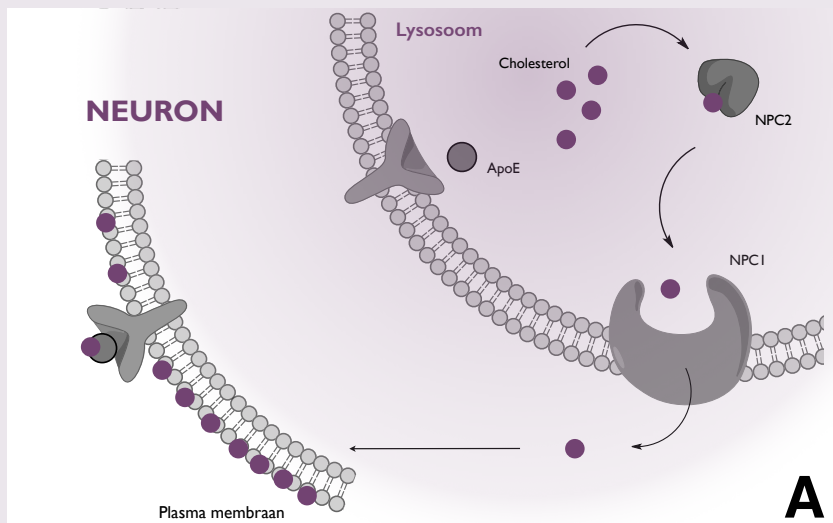
cholesterol synthetiseren en om ervoor te zorgen dat dit cholesterol de zenuwcellen kan bereiken produceert de astrocyt meteen ook een drager-eiwit (ApoE genaamd) dat cholesterol van de astrocyt naar de zenuwcel transporteert (zie figuur 5). Op zenuwcellen zitten een soort van antennes, receptoren genaamd, die het complex van ApoE en cholesterol kunnen detecteren en binden. Wanneer dit ApoE/cholesterol gebonden is aan de receptor, wordt het met receptor en al in de cel opgenomen en bevindt zich dan in een blaasje aan de binnenkant van de zenuwcel. Dit proces wordt endocytose genoemd en alle stoffen of complexen van stoffen die via endocytose de cel binnen komen gaan eerst naar het recyclecentrum; het lysosoom. Zo ook het receptor/ApoE/cholesterol complex. In het lysosoom worden de onderdelen gescheiden. De receptor wordt gerecycled en keert terug naar het oppervlak van de cel en ApoE wordt verder afgebroken. Het cholesterol wordt in het lysosoom door twee transporter-eiwitten verder getransporteerd om uiteindelijk naar de plaats van bestemming te kunnen gaan; het plasmamembraan (de buitenkant van de zenuwcel).



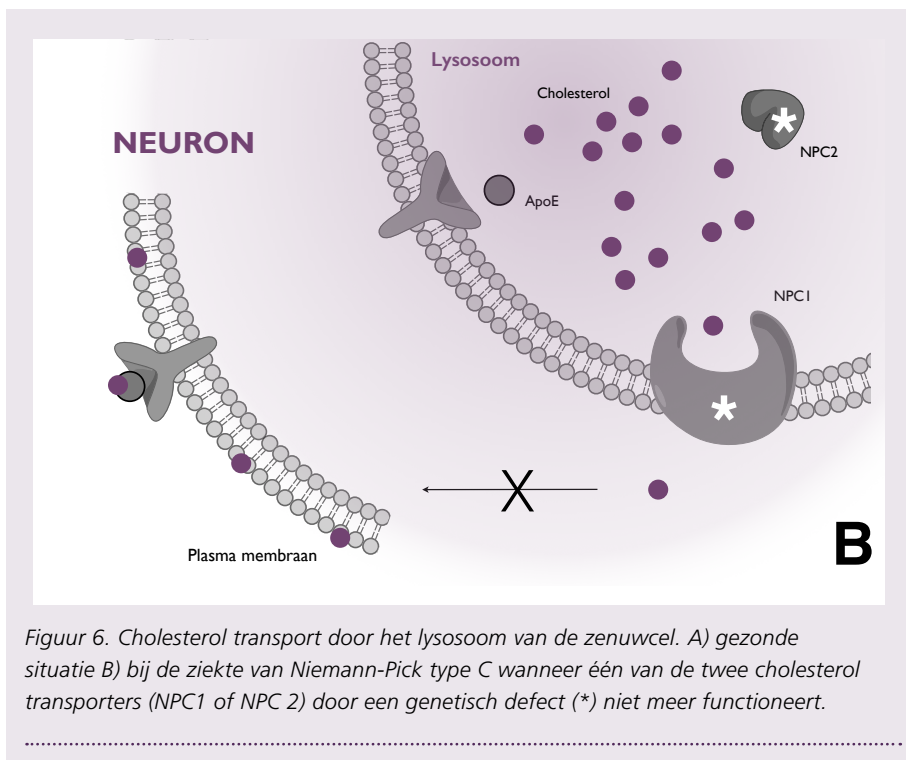
Figuur 5. Cholesterol metabolisme in de hersenen.

Door een erfelijke afwijking in één van die twee transporter-eiwitten (NPC 1 en 2) wordt in de ziekte van Niemann-Pick type C cholesterol niet meer uit het lysosoom getransporteerd en gaat zich stapelen in het lysosoom. Dat geldt niet alleen voor zenuwcellen, maar ook voor alle andere cellen in het lichaam, maar omdat zenuwcellen niet of nauwelijks zelf cholesterol kunnen synthetiseren zijn ze extra

gevoelig voor dit defect. Het is belangrijk om te realiseren dat in de cellen van NPC-patiënten er twee specifieke zaken gebeuren. Door het transportdefect hoopt zich cholesterol op in het lysosoom en daarnaast, wat waarschijnlijk net zo belangrijk is, ontstaat er een tekort aan cholesterol in het celmembraan (figuur 6). De ophoping van cholesterol zorgt ervoor dat er in de cel weer andere, veelal giftige, stoffen zich gaan stapelen. Uiteindelijk zullen zenuwcellen aan de vorming van toxische stoffen en het tekort aan cholesterol in het celmembraan bezwijken. Dit gebeurt in eerste instantie in de zenuwen die de fijne motoriek besturen (de zogenaamde Purkinje cellen); vandaar dat de veelal jonge patiënten problemen hebben met de coördinatie van bewegingen. Daarnaast sterven ook zenuwen af in gebieden van de hersenen die verantwoordelijk zijn voor het geheugen. Dit zijn voor een deel dezelfde zenuwcellen die getroffen worden in de ziekte van Alzheimer. Er zijn nog frappant veel meer overeenkomsten in de pathologie van NPC en de ziekte van Alzheimer¹⁸. In de ziekte van Alzheimer zien we namelijk ook een disfunctioneren van lysosomen en een mutatie in het gen wat codeert voor ApoE, het eiwit wat in de hersenen cholesterol transporteert, is geassocieerd met een sterk verhoogde kans op de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer. In NPC zien we ook afwijkingen (vorming van zogenaamde amyloïde plaques en tauopathieën) die voornamelijk met de ziekte van Alzheimer geassocieerd worden. Vanwege deze overeenkomsten wordt NPC ook wel juveniele (ofwel jeugd) Alzheimer genoemd.



18 Malnar, M., Hecimovic, S., Mattsson, N., & Zetterberg, H. (2014). Bidirectional links between Alzheimer's disease and Niemann-Pick type C disease. *Neurobiology of Disease*, 72 Pt A; 37–47

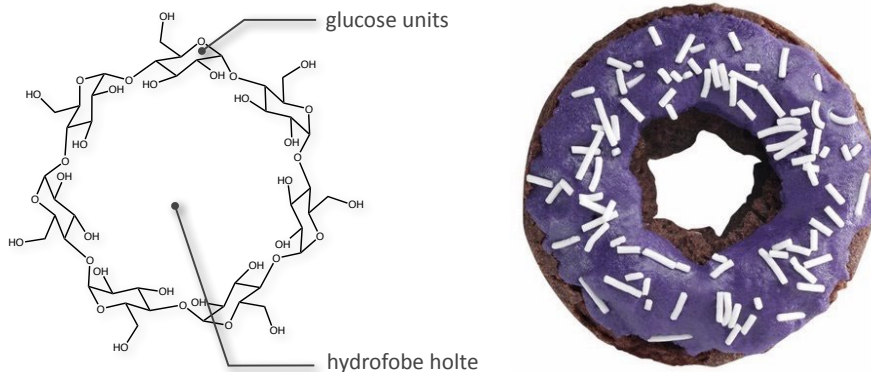


Figuur 6. Cholesterol transport door het lysosoom van de zenuwcel. A) gezonde situatie B) bij de ziekte van Niemann-Pick type C wanneer één van de twee cholesterol transporters (NPC1 of NPC 2) door een genetisch defect (*) niet meer functioneert.

3.1.4 Een mogelijke therapie

Zoals eerder aangegeven bestaat er momenteel geen therapie voor NPC en de meeste patiënten worden dan ook niet veel ouder dan 15 jaar. Toch is er misschien licht aan het einde van de tunnel te zien. Momenteel wordt er veel onderzoek gedaan naar de therapeutische effecten van cyclodextrines in deze ziekte.

Cyclodextrines vormen een groep circulaire stoffen die gevormd worden uit suikers¹⁹. “Cyclo” verwijst naar rond en “dextrine” verwijst naar dextrose, ook wel druivensuiker of glucose genoemd. Een cyclodextrine kun je een beetje vergelijken met een donut; deze is niet alleen zoet en rond, maar heeft ook een gat in het midden, net zoals een cyclodextrine (Figuur 7). Cyclodextrines zijn opgebouwd uit zes, zeven of acht glucosemoleculen die een ketting vormen en worden respectievelijk aangeduid met alfa, beta of gamma cyclodextrine. Hoe hoger het aantal glucosemoleculen, hoe groter de holte in het midden. Door hun circulaire structuur krijgen deze cyclodextrines een paar hele interessante fysisch-chemische eigenschappen. Glucose is een prima in water oplosbaar molecuul en dat geldt ook voor cyclodextrines. We zeggen dan dat deze moleculen hydrofiel ofwel “water minnend” zijn. De holte in het cyclodextrine molecuul is echter waterafstotend wat we hydrofoob noemen.



Figuur 7. Cyclodextrines; zoet en rond.

We weten allemaal dat vetten slecht of niet oplossen in water, vetten zijn dus hydrofoob. In een waterige omgeving zullen vetten dan ook bij elkaar gaan zitten (denk maar aan de “oogjes” in de soep) om op die manier zo min mogelijk interactie met het water te hebben. Toch zijn er manieren om vet wel in water “op te lossen” of beter gezegd

¹⁹ Kurkov, S. V., & Loftsson, T. (2013). Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 453; 167–180

te mengen. Dit kan bijvoorbeeld met een zeepachtige stof die een soort brug tussen het water en het vet vormt. Ook cyclodextrines kunnen ervoor zorgen dat stoffen die slecht oplossen toch mengen in water; de hydrofobe moleculen gaan in de holte van het cyclodextrine molecuul zitten. Omdat het cyclodextrine prima oplosbaar is kun je zo een hydrofobe stof toch “in oplossing” krijgen. Dit is meteen het belangrijkste toepassingsgebied van de cyclodextrines; ze dienen als hulpstof in veel geneesmiddelen en voedingsmiddelen om een waterig mengsel van moeilijk oplosbare stoffen mogelijk te maken²⁰. Daarnaast kunnen cyclodextrines, vanwege dezelfde eigenschappen ook gebruikt worden om bepaalde stoffen weg te vangen. Zo worden ze gebruikt in luchtverfrissers om “geurtjes weg te vangen”.

Okklo Life Sciences is ontstaan als een spin-off van Organon, een farmaceutisch bedrijf in Oss wat in 2007 overgenomen werd door Schering-Plough en wat niet veel later (2009) op haar beurt weer werd overgenomen door Merck Sharp & Dohme. In 2011 sloot de R&D-afdeling van dit bedrijf haar deuren en vele ex-werknemers kregen de kans om een bedrijf te starten in de voormalige R&D gebouwen van Organon. Destijds is ook Okklo Life Sciences opgericht door onder andere Alex Zwiers en Daniël Zollinger. In de Organon tijd hebben Alex en Daniël belangrijk werk verricht in de ontwikkeling van een geneesmiddel dat gebaseerd is op een cyclodextrine. In dit geval wordt het cyclodextrine echter niet gebruikt om een slecht oplosbaar geneesmiddel toe te kunnen dienen, maar precies andersom; om een bepaalde stof in het lichaam te binden (weg te vangen) en daarmee te inactiveren. Dit door Organon ontwikkelde geneesmiddel, sugammadex genaamd, is een gamma-cyclodextrine dat chemisch zo gemodificeerd is dat het zeer specifiek een spierverslapper, die veel bij operaties wordt gebruikt, kan binden in zijn holte²¹. Zolang een spierverslapper in het lichaam aanwezig is moet een patiënt kunstmatig beademd worden. Met sugammadex kan de spierverslapper binnen enkele minuten weggevangen en geïnactiveerd worden, waardoor de patiënt snel weer zelfstandig kan ademen. Doordat het menselijk lichaam cyclodextrines niet kan afbreken wordt het complex met de spierverslapper snel via de urine weer uitgescheiden. Okklo Life Sciences probeert, onder andere gebaseerd op dit principe, nieuwe (chemisch gemodificeerde) cyclodextrines te ontwikkelen voor andere toepassingen. Hierbij kan men denken aan het wegvangen van andere geneesmiddelen (zoals sugammadex dat doet) of aan specifieke lichaamseigen stoffen.

Nu weer terug naar de connectie met lysosomale stapelingsziekten. Vanwege de hiervoor beschreven fysisch-chemische eigenschappen van cyclodextrines worden met name

20 Del Valle, E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry*, 39; 1033–1046

21 Welliver, M., McDonough, J., Kalynych, N., & Redfern, R. (2009). Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Design, Development and Therapy*, 2; 49–59

beta-cyclodextrines in onderzoekslaboratoria al tientallen jaren gebruikt om cholesterol te extraheren uit celmembranen. Veel van wat we weten over de rol van cholesterol in cellen zijn we met behulp van cyclodextrines te weten gekomen. Cholesterol is zoals gezegd een vet en is dan ook slecht of niet oplosbaar in water, maar voelt zich prima thuis in de hydrofobe holte van een cyclodextrine. De holte in een beta-cyclodextrine is precies groot genoeg om een cholesterolmolecuul te huisvesten. Eigenlijk is het best verwonderlijk dat het tot 2001 heeft geduurd voordat onderzoekers op het idee kwamen om beta-cyclodextrines te gebruiken voor de behandeling van de ziekte van Niemann-Pick type C. Het idee is simpel; in NPC stapelt zich cholesterol... beta-cyclodextrines binden cholesterol en zijn veilig voor humaan gebruik... dus waarom niet proberen om met cyclodextrines de overmaat van cholesterol weg te vangen? Dit experiment is pas in 2001 door een groep Amerikaanse onderzoekers uitgevoerd in muizen die genetisch zo gemodificeerd zijn dat ze NPC ontwikkelen²².

Op dit initiële onderzoek volgden al snel enkele andere studies, die lieten zien dat wanneer je muizen met NPC behandelt met een cyclodextrine, dat de muizen veel ouder worden. Een "normale" muis kan een jaar of twee oud worden, een muis met NPC daarentegen wordt gemiddeld maar 75-80 dagen oud. Onderzoekers lieten zien dat één enkele of éénmaal wekelijkse injectie van een beta-cyclodextrine de levensverwachting van deze muizen substantieel verlengt met 50 tot 80 dagen²³.

In de video eerder in het verhaal heeft u kennis kunnen maken met de tweeling Addi en Cassi en hun ouders Chris en Hugh Hempel. Zoals gezegd hebben deze ouders een zeer belangrijke rol gespeeld bij de verdere ontwikkeling van cyclodextrines als mogelijke therapie voor NPC. Dat begon in 2008. Naar aanleiding van de publicatie in 2001 hadden de ouders van Addi en Cassi besloten hun kinderen dagelijks cyclodextrine te eten te geven, nadat ze eerst zelf drie weken als proefkonijn hadden gediend. Vanuit de wetenschappelijke wereld werd er niet positief gereageerd omdat bekend was dat cyclodextrines niet in het lichaam opgenomen worden wanneer je ze eet. In de darm worden ze het bovendien afgebroken door bacteriën, dus uiteindelijk bereik je niets. Toch hadden de Hempels zelf wél iets bereikt; door het nauwe contact van de patiëntenvereniging met de meest belangrijke NPC-onderzoekers is uiteindelijk het verzoek bij de FDA ingediend om toestemming te verlenen om beta-cyclodextrine intraveneus, dus direct in de bloedbaan, bij Addi en Cassi toe te dienen. Die toestemming

22 Camargo, F. F., Erickson, R. P. R., Garver, W. S. W., Hossain, G. S. G., Carbone, P. N. P., Heidenreich, R. A. R., & Blanchard, J. J. (2001). Cyclodextrins in the treatment of a mouse model of Niemann-Pick C disease. *Life Sciences*, 70; 131–142

23 Ramirez, C. M., Liu, B., Taylor, A. M., Repa, J. J., Burns, D. K., Weinberg, A. G., et al. (2010). Weekly cyclodextrin administration normalizes cholesterol metabolism in nearly every organ of the Niemann-Pick type C1 mouse and markedly prolongs life. *Pediatric Research*, 68; 309–315

werd verleend en in maart 2009 werden bij de tweeling speciale catheters daarvoor aangebracht en kregen ze elke week, in een lokaal ziekenhuis, cyclodextrines toegediend.

Inmiddels stond het dierexperimenteel onderzoek op het gebied van NPC en beta-cyclodextrines als mogelijke therapie niet stil. Vele wetenschappelijke groepen met kennis op het gebied van NPC en cyclodextrines onderzochten gezamenlijk het mechanisme hoe cyclodextrines nu werken in deze ziekte. Er was inmiddels twijfel gerezen over de eerdere aanname dat cyclodextrines cholesterol in het lichaam binden en dat het complex van cyclodextrine en cholesterol via de urine of ontlasting uit het lichaam getransporteerd werd²⁴. Als dat namelijk het geval zou zijn geweest dan zou men verwachten dat er in de urine of ontlasting van de dieren meer cholesterol te vinden zou zijn. Dat was echter niet het geval. Dus die theorie bleek achteraf niet juist. Wat gaandeweg ook duidelijk werd is dat cyclodextrines niet of nauwelijks in de hersenen komen. Dat maakt het nog moeilijker te begrijpen hoe cyclodextrines bij deze ziekte, waarbij de neurologisch symptomen duidelijk op de voorgrond staan, een positief effect hebben²⁵.

Bij het National Institute of Health werden inmiddels studies uitgevoerd bij katten die een spontane vorm van NPC hebben. Ook in dit diermodel staan de neurologische symptomen, die met name zichtbaar worden in een verslechterde motoriek, op de voorgrond. In dit model heeft men aan kunnen tonen dat wanneer je cyclodextrines direct in de hersenen toedient, dit vele malen effectiever is dan wanneer je ze intraveneus toedient. Dit geeft duidelijk aan dat cyclodextrines inderdaad niet of nauwelijks in de hersenen komen. Dit komt door de zogenaamde bloed-hersen-barrière; een belangrijk verdedigingsmechanisme van het brein om te voorkomen dat schadelijke stoffen in de hersenen kunnen komen.

Gebaseerd op deze data is wederom op initiatief van ouders, nu in samenwerking met de NIH en Janssen Pharmaceutica (onderdeel van Johnson & Johnson), een verzoek bij de FDA ingediend om een klinische veiligheidsstudie te starten waarbij beta-cyclodextrine rechtstreeks in de hersenen van de kinderen toegediend wordt. In 2013 kwam deze toestemming er. Doordat er echter complicaties ontstonden bij het gebruik van het zogenaamde Omayo reservoir (een soort van infuuszak die onder de hoofdhuid wordt aangebracht) werd de studie vroegtijdig afgebroken. In 2014 is de studie hervat waarbij beta-cyclodextrine via een ruggenprik (intrathecaal) werd toegediend. Op basis hiervan loopt momenteel (vanaf september 2015) een effectiviteitsstudie uitgevoerd in de VS

24 Taylor, A. M., Liu, B., Mari, Y., Liu, B., & Repa, J. J. (2012). Cyclodextrin mediates rapid changes in lipid balance in Npc1^{-/-} mice without carrying cholesterol through the bloodstream. *Journal of Lipid Research*, 53; 2331–2342

25 Pontikis, C. C., Davidson, C. D., Walkley, S. U., Platt, F. M., & Begley, D. J. (2013). Cyclodextrin alleviates neuronal storage of cholesterol in Niemann-Pick C disease without evidence of detectable blood-brain barrier permeability. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36; 491–498

en Europa in opdracht van het bedrijf Vtesse, wat beta-cyclodextrine voor NPC verder ontwikkelt²⁶.

Het is nog te vroeg om conclusies te trekken over de klinische effectiviteit van centraal toegediende cyclodextrines. Mocht deze behandeling echter effectief zijn dan is het duidelijk dat een meer patiëntvriendelijker methode van toediening meer dan welkom is; een wekelijks ruggenprik is erg belastend, zeker voor deze kinderen.

3.1.5 Rol van hogescholen in het onderzoek van MKB

Binnen Okklo hebben we een aantal concepten bedacht hoe we cyclodextrines chemisch zo kunnen modificeren dat ze toch de bloed-hersen-barrière zouden kunnen passeren, in ieder geval in theorie. Dit is best lastig, daar een chemische verandering er ook voor kan zorgen dat het cyclodextrine niet meer effectief is in deze ziekte. Dat is heel moeilijk te voorspellen zeker omdat we, zoals hiervoor beschreven, nog steeds niet weten wat nu het precieze werkingsmechanisme is in deze ziekte. De enige manier om daarachter te komen is nieuwe cyclodextrines maken en ze vervolgens in een ziektemodel onderzoeken. Daarbij is het natuurlijk ondoenlijk, zowel om ethische als financiële redenen, om tientallen of honderden stoffen in een diersmodel te testen. Vandaar dat het van belang is om relatief simpele maar robuuste laboratoriumtesten ter beschikking te hebben. Zoals aangegeven heeft Okklo zelf geen laboratoria of andere faciliteiten om onderzoek te doen en om die reden is het juist zo belangrijk om met universiteiten en hogescholen te kunnen samenwerken. Ook al zouden we wel laboratoria hebben dan nog zijn universiteiten en hogescholen van groot belang vanwege de beschikbare kennis, expertise, onderzoeksmodellen en specifieke apparatuur. In ons geval hebben onderzoeksgroepen in het AMC (medische biochemie prof. dr. Hans Aerts) en het lectoraat Innovative Testing van de Hogeschool Utrecht een belangrijke rol gespeeld. Binnen dat lectoraat hebben studenten onder verantwoordelijkheid van docent/ onderzoeker dr. Robert-Jan Veldman en lector dr. Raymond Pieters een bijzonder nuttige bijdrage geleverd om de missie van Okklo in dit project vorm te geven. Hierbij hebben studenten een testmethode ontwikkeld die gebruikt kan worden om te onderzoeken of de modificaties die wij hebben aangebracht in de cyclodextrines invloed hebben op de mogelijke werking in NPC. Daartoe hebben studenten met behulp van wat bekend was in de literatuur en commercieel verkrijgbare testen een relatief eenvoudige en snelle test ontwikkeld die laat zien of de nieuwe cyclodextrines in staat zijn om in cellen met NPC cholesterol uit het lysosoom te verdrijven. Met deze methode hebben wij kunnen laten zien welke modificaties aangebracht kunnen worden zonder de werking van het cyclodextrine aan te tasten. Dit is een eerste vereiste op weg naar een gemodificeerd cyclodextrine wat in staat is om de bloed-hersen-barrière te passeren. Daarmee hebben

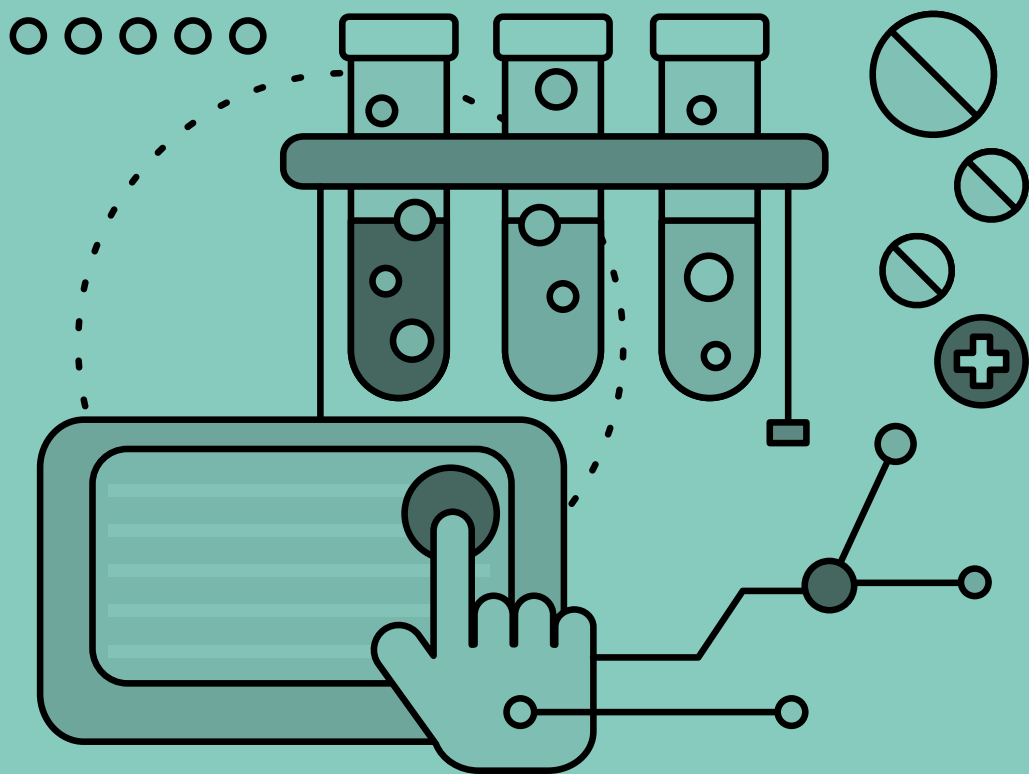
²⁶ <http://www.thenpcstudy.com>

het lectoraat, de docent/onderzoekers en studenten een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het verder brengen van een innovatie wat voor een klein bedrijf als Okklo van levensbelang is. Maar dat niet alleen, ik wil benadrukken dat we op deze manier ook een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het op termijn verbeteren van het leven van deze patiënten en hun familie. Ik denk dat dit voorbeeld mooi aangeeft hoe nauw studenten bij een economisch (voor het bedrijf) en maatschappelijk (de patiënten en hun familie) belangrijk project betrokken kunnen zijn. Dit lijkt mij de meest effectieve en motiverende manier om te leren!

Helaas staat dit onderzoek bij Okklo nu op een laag pitje, omdat het zonder patenten erg lastig is om financiering te verkrijgen. We proberen echter toch om o.a. in samenwerking met de Radboud universiteit (Synthetische Organische Chemie) en naar ik hoop binnenkort ook weer met hogescholen, momentum te genereren om wellicht in samenwerking met een bedrijf als Vtesse, waar we inmiddels contact mee hebben, dit programma toch verder uit te kunnen voeren.

In het begin heb ik aangegeven dat dit specifieke voorbeeld ook duidelijk laat zien dat onderzoek een vak is. Het is erg indrukwekkend om te zien hoe ouders van kinderen met een zeldzame dodelijke metabole ziekte betrokken zijn bij de wetenschappelijke en medische aspecten van deze ziekten. Ook op wetenschappelijke congressen kom je de ouders tegen en het maakt erg veel indruk wanneer je met ze praat, dat geeft een enorme motivatie om verder te werken. In veel gevallen kun je zeggen dat deze ouders beter op de hoogte zijn van alle ontwikkelingen in het veld dan de wetenschappers op dit gebied. Dat geeft mijns inziens aan dat je met enkel interesse (hoe die dan ook tot stand komt) en motivatie heel veel kunt bereiken. Maar met kennis alleen ben je nog geen goede onderzoeker! De ouders van Addi en Cassi waren continue in strijd met de wetenschappelijke commune. Op de website die ik in dit verhaal al genoemd heb²⁷ is dat uitgebreid te lezen. De ouders willen elke optie aanpakken om hun kinderen langer te laten leven of in ieder geval met minder gebreken te laten leven. Hoe en of andere patiënten daar baat bij hebben is voor hen niet of van ondergeschikt belang. Dit terwijl wetenschappers en behandelend artsen zaken wetenschappelijk aan willen pakken zodat we in de toekomst van die kennis kunnen leren en andere patiënten daar ook baat bij hebben. Zij willen juist uitgebreide klinische en pre-klinische studies met de juiste controle groepen, waar één variabele per studie onderzocht wordt. Maar dat kost tijd; iets wat de patiënten en de ouders nu precies niet hebben. Uiteraard druipt de ethiek van dit voorbeeld af en is het erg begrijpelijk hoe de ouders reageren, maar ik wil toch nogmaals benadrukken dat onderzoek doen echt een vak is en dat we dat onze studenten bij moeten en kunnen brengen.

27 <http://projects.wsj.com/trials/#chapter=1>



4. De toekomst van het lectoraat

De meerwaarde van een lectoraat voor het bedrijfsleven en de mogelijke maatschappelijk impact die het kan hebben hangt echter wel af van de kwaliteit van het onderzoek wat gedaan wordt. Het is van groot belang dat het lectoraat ook richting het werkveld levert wat het belooft. Zoals eerder aangegeven gaat onderzoeken met vallen en opstaan, maar we zullen wel middelen in moeten zetten om uiteindelijk meters te kunnen maken.

Om goed onderzoek mogelijk te maken dient er dan ook aan een aantal randvoorwaarden te worden voldaan. Het opzetten van een lectoraat zelf, al is het “enkel” het toevoegen van een expertise aan een bestaand lectoraat, gaat niet zomaar van vandaag op morgen. Daarvoor zijn op den duur aanpassing van structuur (bemensing, faciliteiten) nodig. Het neerzetten van die structuur zie ik als een mooie uitdaging voor de periode 2016-2020, die ik samen met mijn collega lector Jan Bernards en alle bij de kenniskring betrokken personen aan wil gaan. Ik hoop dat we met deze inzet in 2020 niet alleen thema's hebben die ertoe doen, maar ook dat de uitkomsten ertoe doen; dat het resultaat zichtbaar wordt en dat we het nieuws halen met ons onderzoek.

4.1 Bemensing

Onderzoek is en blijft, gelukkig maar, mensenwerk. Ik heb al kort aangegeven dat ik het als taak van het lectoraat zie om studenten het onderzoeksvak te leren, hen te laten zien hoe mooi en belangrijk onderzoek kan zijn, zeker in een multidisciplinaire setting. Maar dat kan uiteraard niet zonder een kundige en gemotiveerde kenniskring. Gelukkig zijn we binnen Fontys TNW gezegend met zeer goede docenten die ook nog eens het onderzoeksvak meester zijn. Nog mooier, de meesten zijn ook erg gemotiveerd om mee te werken aan het onderzoek van het lectoraat. Om deze docent/onderzoekers in de kenniskring op te kunnen nemen, zal er naast budget en projecten, ook tijd beschikbaar moeten zijn voor het doen van onderzoek en het begeleiden van studenten. In een huidige setting is dat bijna niet te doen. Onderzoek, zeker natuurwetenschappelijk onderzoek in het lab, doe je niet in een half uurtje op de maandagmorgen en dan nog een uurtje op dinsdagmiddag. Het is niet iets wat je er wel even bij doet als er toevallig tijd voor is en wegschuift als het even niet uit komt. De meeste experimenten, zeker in biologisch onderzoek lopen over dagen, zo niet weken. Een 24-uurs experiment duurt exact 24 uur en niet 26 en de volgende week toevallig 36, omdat het even niet zo goed uitkwam. Wanneer we goed onderzoek willen leveren, zullen we hier een oplossing voor

moeten bedenken. Dit is best een lastig probleem, maar zeker geen Fontys specifiek probleem, veel lectoraten, ook bij andere hogescholen worstelen hier mee. De meest werkzame oplossing zou naar mijn mening zijn, wanneer docent/onderzoekers, op termijn, bijvoorbeeld één dag in de week hiervoor vrij geroosterd zouden kunnen worden. Dat is enkel nodig bij voldoende onderzoeksvraag binnen het lectoraat, maar dat is uiteraard waarvoor we gaan. Met de invoering van de Special Interest Groups, zou een dergelijke structuur met een beperkt aantal docent/onderzoekers richting 2020 zeker haalbaar moeten zijn. Het draagt automatisch ook bij aan een verdere professionalisering en zeker ook motivatie van de docent/onderzoekers!

Om verder continuïteit van onderzoek te waarborgen is het ook belangrijk om een soort van achterwacht/vraagbaak te hebben in het laboratorium van het lectoraat. Technologisch, chemisch en biologisch onderzoek is onlosmakelijk verbonden met ingewikkelde protocollen en apparatuur. Door een vaste onderzoekskern, bestaande uit bijvoorbeeld analisten, in het laboratorium te formeren creëren we massa en flexibiliteit en hoeven we niet bij elk project weer het wiel opnieuw uit te vinden. Op die manier behouden we kennis en kunnen we ook sneller pilots uitvoeren die op hun beurt weer nieuwe projecten kunnen genereren. Maar bovenal waarborgt het een goede en continue begeleiding voor studenten die werken aan de verschillende projecten in het laboratorium van het lectoraat.

4.2 Faciliteiten

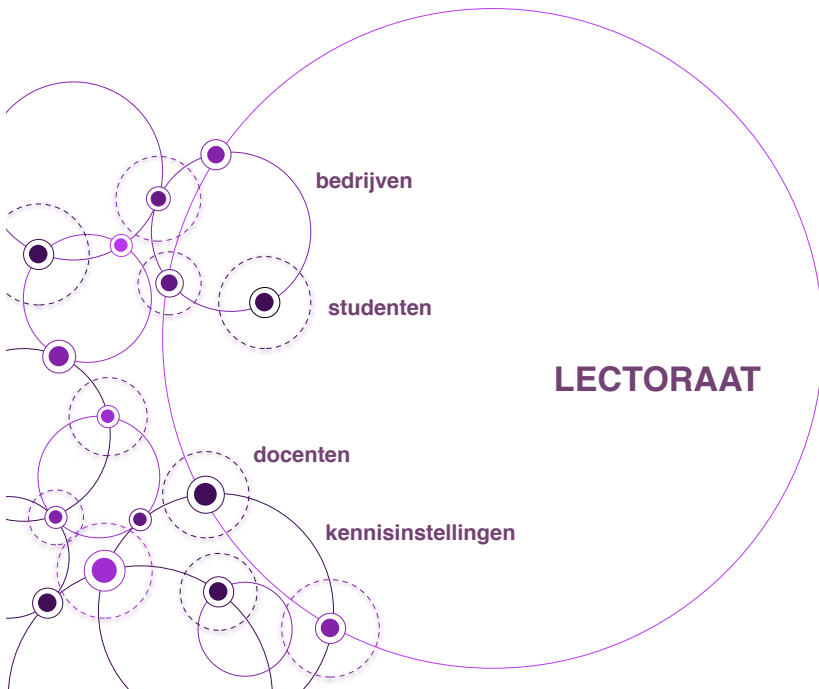
In het lectoraat Thin Films & Functional Materials is in de loop der jaren een indrukwekkend laboratorium opgebouwd, waar studenten Applied Science en Technische Natuurkunde al aan veel succesvolle projecten meegewerkt hebben. Recentelijk hebben we dit uit kunnen breiden met alle noodzakelijke apparatuur en voorzieningen voor biologisch onderzoek. Daarbij hebben we er bewust voor gekozen om ook het biologische gedeelte fysiek te scheiden van de onderwijsfaciliteiten. Naast het voordeel dat op die manier de biologische activiteiten dicht bij de technologische activiteiten zitten geeft het, alhoewel op dit moment in beperkte mate, voor de student meer het idee uit de schoolse omgeving te zijn. Dat laatste aspect is zeker ook belangrijk om de student te kunnen laten zien dat er aan authentieke opdrachten wordt gewerkt, die zoals al eerder gezegd in dit verhaal van belang zijn voor het bedrijfsleven en de maatschappij. Deze beleving zal zeker nog worden versterkt wanneer medewerkers uit het bedrijfsleven meer zichtbaar zijn op het lectoraat. Dit is iets wat we dan ook nastreven; het bedrijfsleven nadrukkelijker betrekken bij het werk in het laboratorium. Dit kan door medewerkers uit bedrijven fysiek aanwezig te laten zijn bij (werk)besprekingen, demo's te laten geven of om gezamenlijk experimenten uit te voeren in het laboratorium. In 2018-2019 is er nieuwbouw gepland voor Fontys TNW. Hierbij is het dan ook belangrijk met bovenstaande

rekening te houden; ervoor te zorgen dat het lectoraat “uit de schoolse omgeving wordt gehaald”. Een volledige fysieke scheiding van school en lectoraat kan ook overwogen worden. Uiteraard heeft dat weer als nadeel dat het voor de docent/onderzoeker tijd kost om tussen school en lectoraat te bewegen. Maar met het eerdere voorstel om voor docent/onderzoekers blokken voor onderzoek vrij te roosteren, is dit wellicht de beste oplossing. Daarnaast zouden we moeten overwegen of we niet een aantal technologie lectoraten en expertisecentra in de nieuwbouw kunnen clusteren. Lectoraten als bijvoorbeeld Mechatronics & Robotics, Architectuur van Embedded Systemen, Big Data en het ObjeXlab zouden van elkaars aanwezigheid kunnen profiteren waardoor het gemakkelijker wordt om gezamenlijke multidisciplinaire onderzoeksprojecten op te zetten. Daarnaast worden op die manier lectoraten gemakkelijker gevonden door bedrijven en zal het de interactie met het bedrijfsleven dan ook faciliteren. De eerste projecten samen met het Expertisecentrum HTSM (ObjeXlab) lopen inmiddels. Ook proberen we met het lectoraat aansluiting te vinden bij het Fontys Expertisecentrum voor Gezondheidszorg en Technologie. Alhoewel de meeste technologieën waaraan we binnen ons lectoraat tot nu toe werken nog niet toe zijn aan een toepassing in de gezondheidszorg, zijn er bijvoorbeeld wat betreft antimicrobiële coatings nu wel al mogelijkheden om gezamenlijk onderzoek te doen. Toepassing van deze coatings in een “living lab” zou een nuttige uitbreiding zijn van het onderzoek en kan daarnaast ook bedrijven die coatings ontwikkelen of toepassen helpen hun producten en/of diensten verder te ontwikkelen. Op dit moment kijken we ook of het lectoraat bij kan dragen aan het onderwijs binnen EGT.

4.3 Student en onderwijs

Als het goed is zijn studenten die net afgestudeerd zijn klaar om in het bedrijfsleven mee te draaien. Dat is de doelstelling van zowel Fontys TNW als het lectoraat. Daarbij is het van belang dat studenten niet alleen kennis absorberen maar ook leren deze kennis creatief te benutten en daarmee nieuwe dingen te maken. Het was Einstein die gezegd heeft: “Het echte teken van intelligentie is niet kennis, maar verbeelding” en “creativiteit is hetzelfde zien als anderen, maar er iets anders bij denken”. Wij kunnen daaraan bijdragen door het opzetten van hoogwaardige multidisciplinaire projecten en ervoor te zorgen dat de opgedane kennis weer zijn weg terugvindt in het curriculum. Dit waarborgt dat het onderwijs blijft aansluiten bij de vraag van het werkveld. Dit werkveld vraagt om creatieve mensen, die geen watervrees hebben voor voor hen vreemde disciplines en die inzien voor welke uitdaging een bedrijf of instituut staat. Ik denk dat we op een relatief eenvoudige manier, voor een heel groot deel met bestaande middelen, hier in de toekomst nog verder aan kunnen bijdragen. Laat ik als voorbeeld geneesmiddelontwikkeling nemen. Zoals we gezien hebben komen hier heel veel aspecten bij kijken, celbiologie, biochemie, chemische technologie, farmacologie, maar

ook bedrijfskundige (patenten) en ethische aspecten. Voor al deze aspecten bestaat er inmiddels al een kern in onze minor Disciplines of Applied Sciences (DAS). Door routes door bestaande DAS-kernen te formuleren (in plaats van een “ad random” keuze), kunnen we studenten meer laten focussen op één specifiek doel of vakgebied, in dit geval bijvoorbeeld geneesmiddelontwikkeling. Voor de student resulteert dit in een helder leerdoel en meer inzicht in een bepaalde discipline en voor de buitenwereld, het werkveld, creëert dit helderheid over de kwalificaties die een student heeft. Het vormt ook een uitgelezen manier om kennis opgedaan in het onderzoek zijn plek te laten vinden in het curriculum.



Figuur 8. Het lectoraat als facilitator waarbij studenten en docenten in nauwe samenwerking met bedrijven en andere kennisinstellingen werken aan multidisciplinaire projecten. Deze symbiose tussen biologie en technologie zal impact hebben die verder gaat dan het lectoraat alleen.

4.4 Financiering

Uiteraard kost onderzoek doen geld en bottleneck voor het meeste onderzoek, op de universiteit, hogescholen of binnen het bedrijfsleven, is niet creativiteit, kennis of motivatie, maar geld. Voor veel, zo niet de meerderheid van onze projecten proberen we extern geld te verwerven. De meest voor de hand liggende subsidievorm voor het HBO, vormen de RAAK subsidies van de Stichting Innovatie Alliantie. Naast het feit dat door steeds meer groepen beroep wordt gedaan op deze subsidieregelingen, waardoor de kans op honorering uiteraard afneemt, is het opvallend hoe weinig subsidievormen er bestaan waar een hogeschool beroep op kan doen. Binnen NWO is er alleen binnen het STW demonstrator instrument een rol voor het HBO. Binnen het NWO Kennis Innovatie mapping programma (KIEM), mogen hogescholen wel aanvragen indienen, maar enkel met een Universiteit als partner. Daar zal vast een reden voor zijn, maar op een of andere manier geeft het wel aan dat men hogescholen toch niet als een volwaardige partner ziet. Met het toenemende belang van praktijkgericht onderzoek aan HBO-instellingen is het wenselijk dat er meer subsidiemogelijkheden komen waarbij een hogeschool penvoerder kan zijn.

Mogelijk dat in de nabije toekomst de implementatie van de nationale wetenschapsagenda (NWA) voor het HBO soelaas biedt²⁸. Van 1 april 2015 tot 1 mei 2015 kon iedereen in Nederland een vraag aan de wetenschap stellen. In die periode hebben individuen en partijen uit de wetenschap, het bedrijfsleven en maatschappelijke organisaties in totaal meer dan 11.000 vragen ingediend. Onder coördinatie van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen hebben 5 wetenschappelijke jury's de ingediende vragen beoordeeld en geclusterd. Ik mocht namens de Hogescholen zitting nemen in de jury voor natuurwetenschappen. Ik geef toe dat ik daar in den beginne niet echt enthousiast over was, maar achteraf was het toch een interessante exercitie wat voor praktijkgericht onderzoek aan hogescholen misschien wat houvast biedt, vandaar dat ik het hier toch mee wil nemen. De meeste andere juryleden waren in het begin evenmin enthousiast om van start te gaan. Dat met name omdat er een enorme tijdsdruk was (we hadden slechts 1 maand de tijd) en het ook niet geheel duidelijk was, wat het uiteindelijke doel was van deze agenda, wat toch enige argwaan aan had gewakkerd. Dat werd al meteen duidelijk tijdens de eerste selecties en clustering van de ingediende vragen. In de jury was ik (mede)verantwoordelijk voor de clustering van de vragen ingediend op het gebied van de biologie. Het eerste cluster wat ik gevormd had ging over antibiotica resistentie van micro-organismen; "hoe voorkomen we verspreiding van antibioticaresistentie en hoe ontwikkelen we nieuwe antibiotica om dit probleem aan te pakken". Er waren tientallen vragen op dit gebied ingediend. Het was meer dan duidelijk dat deze vraag heel veel mensen bezighoudt en dus een echt maatschappelijk

²⁸ <https://vragen.wetenschapsagenda.nl>

relevant thema is. In de jury ontstond er echter toch een discussie hoe we dit moesten gaan verwoorden. Want wat gaat er in de toekomst gebeuren met de clusters die we benoemen? Gaat er straks enkel nog geld naar de clusters die geïdentificeerd zijn? Kan men straks enkel nog onderzoek verrichten op gebieden die gerelateerd zijn aan de clusters? Wanneer we in deze vraag de ontwikkeling van nieuwe antibiotica noemen en in een andere vraag nieuwe middelen tegen kanker, betekent dat dan dat er geen geld is voor onderzoek naar geneesmiddelen tegen diabetes? Allemaal zeer relevante vragen, waar geen concreet antwoord op was.

Marian Joëls, hoogleraar neurowetenschappen aan de Universiteit van Utrecht heeft in een leuk opiniestuk²⁹ de vergelijking getrokken met het doembeeld van een mogelijke kunstagenda. Dat onder de leiding van Heleen van Royen en John de Mol, het publiek mag aangeven wat men wil zien op podia in theaters en op tv. Dan loop je het risico dat een combinatie van “So you think you can dance” met een uitvoering van het Nationale Ballet nog wel gemaakt kan worden, maar een uitvoering van een onbekend werk van Beethoven niet meer.

Uiteindelijk is er, zeker in de natuurwetenschappen jury, voor gekozen de gebieden zo breed mogelijk te benoemen. De vraag “hoe voorkomen we verspreiding van antibioticaresistentie en hoe ontwikkelen we nieuwe antibiotica om dit probleem aan te pakken” vindt uiteindelijk zijn reflectie in twee clusters: “Hoe blijven we micro-organismen de baas in gezondheidszorg, veehouderij en milieu” en het cluster “hoe kunnen we nieuwe geneesmiddelen en geneeswijzen ontwikkelen om zo vitaal en gezond mogelijk te blijven”.

De in totaal 11.000 vragen zijn uiteindelijk samengevat in 140 van dergelijke bredere clustervragen. De huidige projecten op het snijvlak van de biologie en technologie van het lectoraat vallen, mede door hun multidisciplinaire karakter in ieder geval binnen de verschillende clusters van de wetenschapsagenda. De 140 clustervragen vormen nu de basis van de NWA. In de gekozen vorm nodigt de NWA uit om gezamenlijk, dat zijn wetenschap, bedrijfsleven, overheid en samenleving, ‘routes’ uit te stippelen door het landschap van de vragen. Ons voorbeeld van antimicrobiële coatings zou een route kunnen zijn; het heeft betrekking op verschillende clusters en biedt ruimte aan ziekenhuizen, universitaire groepen, HBO en bedrijven, zowel nieuwsgierigheidgedreven als ook praktijkgericht en toegepast onderzoek te verrichten. Alhoewel er voor 2016 geen extra financiële middelen vanuit de overheid ter beschikking komen voor de thema’s uit de NWA, geeft deze wel aan dat er een behoefte bestaat aan praktijkgericht en toegepast

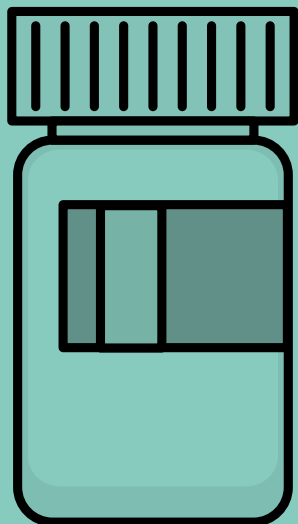
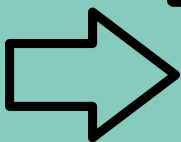
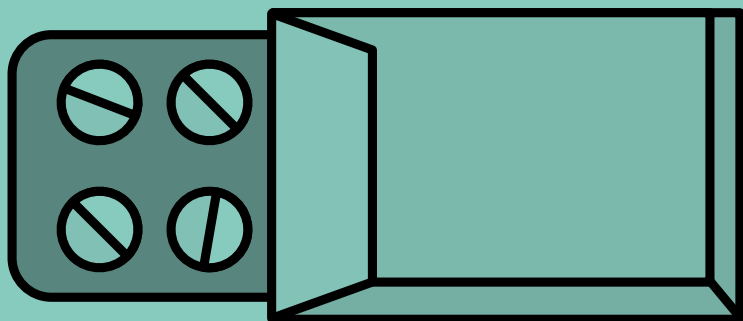
29 <http://www.dub.uu.nl/artikel/opinie/stel-dat-we-nationale-kunstagenda-vaststellen.html>

onderzoek. Dat is een argument wat hogescholen kunnen gebruiken om additionele financieringsmogelijkheden te creëren.

Ondanks de wetenschapsagenda is het tot nu toe nog steeds zo dat er erg weinig subsidiemogelijkheden bestaan voor praktijkgericht onderzoek aan hogescholen bij de overheid. Tot die tijd blijven eerste geldstroom, contractresearch en met name ook subsidies via het bedrijfsleven een belangrijke rol spelen. Voucher regelingen kunnen daarbij een belangrijk instrument zijn, zowel voor de hogescholen als voor bedrijven. Deze regelingen kunnen hun oorsprong vinden in Den Haag, maar ook regionale ontwikkelingsmaatschappijen kunnen hier een belangrijke regionale impuls geven. Het is een uitgelezen kans voor bedrijven en hogescholen om samen pilot onderzoeksprojecten op te zetten.

4.5 Een nieuwe naam voor het lectoraat

Tot nu toe heette ons lectoraat: “Thin Films & Functional Materials” een toepasselijke naam die jarenlang de lading goed dekte. Echter met de komst van de biologie expertise is die dekking niet meer volledig en wordt het toch wel eens tijd voor een nieuwe naam. Jan Bernards en ik zijn echter niet zo heel erg creatief hierin en we kwamen zelf niet verder dan: “Thin Films, Functional Materials, Biochemistry, Micro and Cell Biology and Other Things that we Forgot to Mention”. Uit verschillende hoeken hebben we vernomen dat deze naam wel de lading dekt maar niet echt goed beklijft op één of andere manier. Vandaar dat we eenieder met mooie ideeën voor een toepasselijke naam oproepen deze in te dienen. De bedenker van de beste naam verdient daarmee een heerlijke taart (of een stageplek)!



5. Dankwoord

Tot slot spreek ik graag mijn dank uit aan het College van Bestuur van Fontys Hogescholen voor mijn benoeming tot lector "Life Sciences". Mijn dank gaat ook uit naar Jacqueline van Erp, directeur Fontys Hogeschool Toegepaste Natuurwetenschappen: heel veel dank voor het in mij gestelde vertrouwen.

Binnen Fontys ben ik zondermeer mijn collega lector Jan Bernards de meeste dank verschuldigd. Leuk detail is dat onze geboortedorpen, Jan is geboren in het Brabantse Vortum Mullem en ik in het Limburgse Bergen, enkel gescheiden worden door de Maas. Jan en ik delen echter niet alleen dezelfde middelbare school (Elzendaal College Boxmeer) en dezelfde studiestad/universiteit (Nijmegen), maar we delen zeker ook de passie voor de wetenschap en onderzoek. Elk ons eigen vakgebied, maar het werkt fantastisch samen. Daarbij ben ik ook bijzonder blij dat ik als lector toegetreden ben tot een bestaand, goed lopend, lectoraat. Zo hoef ik niet zelf iedere keer het wiel opnieuw uit te vinden en veel dingen had ik zonder Jan's kennis en hulp niet voor elkaar gekregen! Jan, heel veel dank voor je vertrouwen, je geduld en wijsheid en alle hulp. Ik hoop dat we in de komende jaren deze weg voort kunnen zetten en het lectoraat ook op biologisch gebied succesvol kunnen maken.

Het opzetten van een lectoraat doe je niet in je eentje, zeker wanneer je daar twee dagen per week de tijd voor hebt. De inzet van heel veel mensen is daarbij van belang. Eigenlijk moet ik alle docent/onderzoekers van Fontys TNW bedanken, maar aan de biologie kant wil ik toch "de harde kern" in het bijzonder bedanken: Anne Loonen, Carla van Beuningen, Ester Rieter en Joost Schoeber. Jullie hebben je vanaf het begin af aan ingezet om vorm te geven aan het lectoraat en ik heb altijd op jullie hulp kunnen rekenen. Ik hoop dat deze opbouwende activiteiten zich snel uitbetalen en dat we in de nabije toekomst ook steeds meer gezamenlijk *onderzoek* kunnen gaan doen.

Natuurlijk ben ik net zoveel dank verschuldigd aan de bestaande kenniskringleden en lectoraat bewoners: Martijn van Dongen, Willie van Helvoort-Hardeman, Peter Ketelaars, Jan van Lierop, Juliëtte Schlaghecke en Jelle Rohlf. Ook aan jullie heel veel dank voor alle hulp en steun bij het opzetten van het lab en projecten.

Inmiddels hebben we twee afstudeerders gehad op biologisch gebied. Als eerste Lotte Tormans, van Thomas More Hogeschool uit Geel, België en momenteel werkt Neeltje Boudewijns aan het eerdergenoemde BAB-project. Ik realiseer me dat het voor hen een extra moeilijke start is/was omdat het lab nog in opbouw is. Petje af voor beiden. Dit is

ook een voorbeeld dat verantwoordelijkheid en eigenaarschap studenten kan stimuleren. Van belang hierbij is ook de geweldige inzet van alle labbeheerders en docenten die zich ontfermd hebben en ontfermen over de studenten. Jullie maken dit succes mogelijk. Ik wil ook graag alle collega lectoren en docent/onderzoekers van andere hogescholen (Hogeschool Utrecht, Zuyd hogeschool, Avans Hogescholen en Hogeschool Arnhem/Nijmegen in het bijzonder) bedanken, met wie het bijzonder fijn samenwerken is in de verschillende projecten die we momenteel draaien. Bij deze projecten zijn ook vele bedrijven en andere kennisinstellingen betrokken. Het onderzoek op het lectoraat is niet mogelijk zonder een continue inzet van de medewerkers van al deze bedrijven en instituten.

Als je drie verschillende banen hebt, die allen soms drie of meer dagen per week aandacht vragen, dan kom je af en toe weleens wat tijd te kort. Dan is het erg fijn om in een omgeving te werken en te leven die daar begrip voor op kan brengen. Dus aan eenieder binnen Fontys, Zwiers Regulatory Consultancy en Okklo Life Sciences die ik wel eens moet teleurstellen dat iets niet of te laat kwam.... sorry en dank voor het begrip. Die dank gaat natuurlijk ook uit naar mijn vrienden, familie en schoonfamilie; een stabiel thuisfront is uiteraard heel belangrijk! Ik mag mij gelukkig prijzen met een fantastische vriendin die maar al te goed weet hoe het is om in de wetenschap werkzaam te zijn en ik ben haar dan ook erg dankbaar dat zij alle begrip op kan brengen voor al mijn beslommingen. Bovendien heeft Astrid het buitengewone talent om fantastische reizen te kunnen boeken; na gedane arbeid is het goed rusten. Ik hoop dat we samen dan ook nog vele mooie reizen kunnen maken. Dus mochten jullie je dus weer eens afvragen waar die Peters nu weer uithangt.... ik ben meestal binnen drie weken weer terug!



Dr. Stephan L.M. Peters

Stephan Peters studeerde biologie (hoofdvakken biochemie en celbiologie) aan de Katholieke Universiteit Nijmegen. In februari 1999 promoveerde hij aan de Universiteit van Amsterdam op een onderzoek verricht in het Academisch Medisch Centrum (AMC) op het gebied van de cardiovasculaire farmacologie. Gedurende een tweejarige postdoctorale periode werkte hij voor een Nederlands biotech bedrijf bij de vakgroep Transgene Technology & Gene Therapy van de Katholieke Universiteit Leuven (België). Na deze periode (2001) keerde hij terug naar het AMC en werkte daar tot 2011 als Universitair Docent en hoofdonderzoeker Cardiovasculaire Farmacologie. Hier verrichtte hij onderzoek naar de biologie en farmacologie van sphingolipiden in hart- en vaatziekten. Hij is auteur van meer dan 55 wetenschappelijke artikelen op dit gebied.

Sinds 2012 is Stephan werkzaam in de biotech industrie op het gebied van geneesmiddelontwikkeling, momenteel als Chief Scientific Officer bij Okklo Life Sciences. Sinds mei 2014 is hij als lector Life Sciences part time verbonden aan Fontys Hogeschool Toegepaste Natuurwetenschappen te Eindhoven.