

Prof.dr. A. Aartsma-Rus

Vertaalslagen van fundamenteel naar toegepast onderzoek



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Vertaalslagen van fundamenteel naar toegepast onderzoek

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. A. Aartsma-Rus

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de

Humane Genetica, i.h.b. de Translationele Genetica

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 17 juni 2016



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

“De natuur spreekt zonder woorden - vol verwondering luister ik”

Een citaat uit opwekkingslied 672 dat mij nauw aan het hart ligt, omdat het verwoordt hoe ik mij al sinds jonge leeftijd vol ontzag heb verwonderd over de schoonheid en complexiteit van Gods schepping. Voor de evolutionisten onder u, vrees niet - dit wordt geen theologisch betoog. Ik weet dat creationisten en evolutionisten lang en gepassioneerd kunnen discussiëren over hoe het leven tot stand gekomen is - waar we het snel over eens zullen worden is hoe mooi de natuur in elkaar steekt.

Op jonge leeftijd werd ik dus al gegrepen door de complexiteit en schoonheid van het menselijk lichaam. Met een huisarts als vader was ik me ook al vroeg bewust van ziektes en dat er voor veel ziektes nog geen behandeling is. Ik besloot op 14 jarige leeftijd dat ik medicijnen wilde helpen ontwikkelen. Toen had ik natuurlijk niet bedacht dat ik bijna 25 jaar later hier voor u zou staan om mijn oratie uit te spreken als Hoogleraar Translationele Genetica. Een hele mond vol. Genetica is de erfelijkheidsleer. In translationeel herkent u misschien het woord *translate*, vertalen. Translationeel wordt in medisch onderzoek gebruikt om de vertaalslag van fundamenteel onderzoek naar toegepast onderzoek aan te duiden; anders gezegd van het bestuderen van het ontstaan van een ziekte naar een medicijn voor patiënten. In *mijn* leeropdracht duidt translationeel (de vertaalslag) echter op drie specifieke aspecten die ik tijdens deze openbare les zal toelichten:

Ten eerste, de genetische therapie waarvan ik aan de wieg heb gestaan, beoogt een onvertaalbare genetische code weer vertaalbaar te maken.

Ten tweede, de traditionele zin van het woord translationeel, namelijk het ontwikkelen van deze genetische therapie richting gebruik in de kliniek.

Ten derde, de vertaalslag die nodig is om de verschillende partijen die betrokken zijn bij medicijnontwikkeling elkaar te laten begrijpen.

Laat ik beginnen met het eerste aspect:

1. Een genetische therapie die eiwit vertaling weer mogelijk maakt

Een therapie ontwikkel je voor een ziekte, dus voor ik inga op de therapie die ik heb helpen ontwikkelen, wil ik de ziekte waarvoor deze therapie is ontwikkeld, introduceren: Duchenne spierdystrofie (Duchenne muscular dystrophy in het Engels, afgekort DMD), een ziekte die 1 op de 5.000 jongens treft. De ziekte wordt gekenmerkt door toenemende spierzwakte. Patiënten verliezen vanaf jonge leeftijd een voor een functies die de meesten van ons voor lief nemen: springen, overeind komen van de grond, traplopen, van een stoel afkomen, lopen (dit alles meestal al voor het 12^e levensjaar), staan, verzitten, rollen, armen de lucht insteken en met je hand je hoofd aanraken (meestal voor het 18^e levensjaar), zelf kunnen eten, overeind zitten, handen op de tafel krijgen, ademen, slikken, een computer gebruiken ... deze functies gaan een voor een verloren tot patiënten vaak rond het 30^e levensjaar overlijden. En dat is *met* goede zorg. Zonder zorg worden patiënten zelden ouder dan 16 jaar. Het zal u duidelijk zijn dat Duchenne een rotziekte is - voor de patiënten, maar ook voor hun familie. Als je niet zelf kunt rollen, moet iemand anders dat voor je doen 's nachts. Met als resultaat een gebroken nachtrust voor de patiënt en de familie - dag in dag uit.

De ziekte is vernoemd naar de Franse arts Guillaume-Benjamin Duchenne, die patiënten beschreef en zelfgemaakte tekeningen bijvoegde om te illustreren hoe patiënten waren aangedaan. De ziekte was echter al eerder beschreven door een Engelse arts, dr. Edward Meryon, die weliswaar geen tekeningen publiceerde, maar de ziekte wel heel beeldend beschreef (vrij vertaald): *de ziekte is een van de meest verdrietige waar ik mee te maken heb gehad. Het is een ziekte die zich manifesteert bij peuters. De ziekte ontwikkelt mee met de ontwikkeling van het*

kind, toename in groei gaat gepaard met een toename in zwakte. Ieder jaar brengt de patiënt een stap verder op de weg naar hope-loze zwakte en afhankelijkheid en een vroegtijdige, onvoorkoom-bare dood.

Er is lang en hard gezocht naar de oorzaak van Duchenne. Het was duidelijke dat Duchenne een erfelijke ziekte was - het kwam vaak voor in verschillende generaties met aangedane broers, neven, ooms en oudooms.

Een uitleg van de genetica is hier op zijn plek: levende wezens bestaan uit eiwitten - deze eiwitten maken ze veelal zelf. De code voor de duizenden verschillende eiwitten ligt in de genen. Genen bestaan uit DNA en liggen verspreid over chromoso-men. Ter vergelijking, als genen boeken zijn, dan zijn chromo-somen boekenkasten. Mensen hebben 46 boekenkasten met hierin ongeveer 23.000 boeken, (of genen). In iedere cel! 44 van deze boekenkasten komen in sets van twee: de ene set kast nummers 1 tot en met 22 is afkomstig van onze vader en de andere set van kast nummers 1 tot en met 22 van onze moe-der. Kast set 23 is bijzonder, die bepaalt namelijk ons geslacht: vrouwen hebben twee dezelfde, enorme kasten (het X-chro-mosoom, een van beide ouders gekregen - die kast bevat 1.805 boeken), mannen hebben twee verschillende kasten: een grote (het X-chromosoom) en een kleintje met maar 45 boeken (het Y-chromosoom). Voor de oplettende toehoorder: het klopt dat vrouwen meer DNA hebben dan mannen - 1.6%¹ meer om precies te zijn - in iedere celkern! Het zou dus correcter zijn als vrouwen klagen over zware celkernen dan over zware botten.

Maar terug naar Duchenne en het gen dat de ziekte ver-oorzaakt: het "Duchenne" gen ligt op het X-chromosoom. Vrouwen hebben van dit gen twee kopieën (want 2 X-chromo-somen). Als een van hun genen niet goed leesbaar is door een mutatie, hebben ze een back-up. Bij mannen is het anders - zij hebben namelijk maar een X-chromosoom - en dus ook maar een kopie van het "Duchenne" gen; als dit gen niet leesbaar is, hebben ze geen back-up, er zit immers geen "Duchenne"

boek in hun Y-chromosoom kastje. Als hun Duchenne gen onleesbaar is, kan het eiwit waar het gen voor codeert dus niet gemaakt worden, en krijgen zij de ziekte van Duchenne. Hoewel vrouwen meestal niet de ziekte van Duchenne ontwikkelen als een van hun "Duchenne" genen onleesbaar is, kunnen ze de ziekte wel doorgeven aan hun zoons. Zoons krijgen namelijk een X-chromosoom van hun moeder - als een moeder draagster is van 1 X-chromosoom met een niet leesbaar "Duchenne" gen, geeft ze ofwel een leesbaar gen ofwel een onleesbaar gen door aan haar zoon. 50% kans op een zoon met 100% Duchenne.

Voor het gen gevonden was, was dus al duidelijk dat het ge-muteerde gen op het X-chromosoom moest liggen omdat de ziekte vrijwel alleen bij jongens voorkwam - maar er liggen *duizenden* genen op het X-chromosoom. Met de technische middelen van de vorige eeuw was het zoeken naar een fout in een gen vergelijkbaar met zoeken naar een speld in een hooi-berg. Desalniettemin was de ziekte van Duchenne een van de eerste erfelijke ziektes waarvoor het oorzakelijke gen werd ge-vonden. In 1986 werd onomstotelijk vastgesteld dat Duchenne patiënten een fout hebben in het *DMD* gen (dat toen officieel die naam kreeg). Wat meewerkte was dat het *DMD* gen een van de grootste genen is bij de mens (ofwel een van de dikste boeken) - het bestaat uit 2,1 miljoen DNA letters (ter vergelij-king, deze openbare les die 45 minuten duurt, bestaat uit bijna 40.000 letters - zo'n 50 keer minder dan het *DMD* gen). Het *DMD* gen was simpelweg een grotere speld in de hooi-berg en daardoor eenvoudiger vindbaar.

Zoals veel genen, codeert het *DMD* gen voor een eiwit - dit eiwit werd in 1987 voor het eerst aangetoond in gezonde spieren. Toen werd ook aangetoond dat dit eiwit afwezig is in spieren van Duchenne patiënten. Het eiwit kreeg de naam dystrofine - omdat je dystrofie krijgt als je het eiwit niet hebt. Het dystrofine eiwit zorgt voor stabilisatie van de spieren tij-dens de spiersamentrekking. Spieren bestaan uit spiervezels - lange dunne buizen die stampensvol zitten met eiwitten, vooral myosine en actine. Spiervezels zijn met elkaar verbonden door

bindweefsel. De myosine en actine eiwit-structuren kunnen in elkaar grijpen waardoor de spiervezels verkorten, maar kunnen elkaar ook weer loslaten, waardoor de spiervezels ontspannen. Door het verkorten en verlengen van spiervezels bewegen spieren (en daarmee ons skelet). Door dit proces van verkorten en verlengen komt er echter veel spanning te staan op het laagje bindweefsel rondom de spieren. Dystrofine vangt als een moleculaire schokdemper de klappen op door het actine spiervezelskelet met het bindweefsel te verbinden. Zonder dystrofine lopen spieren continu schade op tijdens iedere spierbeweging en daardoor gaat uiteindelijk spierweefsel en daarmee spierfunctie verloren bij Duchenne patiënten.

Maar *waarom* kunnen Duchenne patiënten geen dystrofine eiwit maken? Hiervoor moet ik eerst toelichten hoe cellen normaliter de genetische code vertalen naar eiwit. De chromosomen liggen opgeslagen in de *kern* van iedere cel. De vertaalmachine die “DNA taal” naar “eiwit taal” omzet ligt echter buiten de celkern. Hoe kunnen genen dan worden vertaald? Het lichaam doet wat wij ook doen als we informatie uit een boek nodig hebben dat de bibliotheek niet mag verlaten: het maakt een tijdelijke kopie (RNA)! Deze tijdelijke kopie moet vervolgens worden bewerkt. De genetische code ligt namelijk verspreid over het gen. De stukken van het gen die eiwit code bevatten worden exonen genoemd, de stukken gen die ertussen in liggen noemen we intronen. Het *DMD* gen heeft 79 exonen en 78 intronen. Voordat de tijdelijke kopie de celkern mag verlaten, moeten de intronen eerst worden verwijderd. Zij bevatten namelijk geen eiwit code. Dit gebeurt tijdens een proces dat splicing heet: de intronen worden uit de kopie geknipt en de exonen worden aan elkaar geplakt. Wanneer dit proces 78 keer heeft plaatsgevonden zijn alleen de exonen over en is de kopie klaar om vertaald te worden in eiwit. De kopie wordt naar de vertaalmachinerie getransporteerd, waar iedere drie letters van het DNA steeds coderen voor een eiwitbouwsteen (ook wel aminozuur). Het dystrofine eiwit bestaat uit 3.685 aminozuren - hiervoor zijn dus 11.055 DNA letters nodig, maar dat had u natuurlijk zelf al berekend.

De meeste Duchenne patiënten missen een of meerdere exonen en intronen van het *DMD* gen - deze mutatie noemen we een ‘deletie’. Het proces van het aflezen van het gen en het aan elkaar zetten van de exonen verloopt bij een Duchenne patiënt met zo’n deletie zoals bij ieder ander, maar bij de vertaling naar eiwit gaat het helemaal fout. Voor de deletie is de code leesbaar, maar erna wordt de code onleesbaar voor de vertaalmachine. Hierdoor stopt de vertaling vroegtijdig: alleen het begin van het dystrofine eiwit wordt geproduceerd. Het deel aan het einde van het eiwit dat zorgt voor de verbinding met het bindweefsellaagje rondom de spiervezel, mist. Dit dystrofine is niet functioneel. Het is instabiel en wordt afgebroken.

Misschien vragen sommigen onder u zich nu af wat er zou gebeuren wanneer er een of meerdere exonen zouden missen maar de code *wel* leesbaar zou blijven. Dan zou de vertaling immers van begin tot eind moeten kunnen verlopen. Inderdaad. Bij deze deleties kan een dystrofine worden gemaakt dat een begin en einde heeft, maar in het midden een stukje mist. Omdat bij dystrofine de belangrijkste domeinen aan het begin en het einde van het eiwit zitten (de stukken die actine en het bindweefsel verbinden), is dit iets kortere eiwit deels functioneel en stabiel. Deleties waarbij de genetische code leesbaar blijft, leiden dan meestal ook niet tot Duchenne maar tot een andere spierziekte: Becker spierdystrofie. Deze ziekte wordt ook gekenmerkt door toenemende spierzwakte, maar de symptomen beginnen over het algemeen op latere leeftijd en de progressie verloopt minder snel. De meeste Becker patiënten hebben 10 tot 15 jaar nadat de eerste symptomen zich presenteren een rolstoel nodig, maar sommigen komen nooit in een rolstoel. Patiënten hebben zelden beademing nodig. Hoewel sommige patiënten vroegtijdig overlijden door hartproblemen is de levensverwachting voor de meeste patiënten bijna normaal. Een deels functioneel dystrofine is dus beter dan geen dystrofine! Voor gezonde mensen is Becker een stap achteruit. Voor Duchenne patiënten zou het een stap *vooruit* zijn.

Waarom benadruk ik dit? Omdat veel Duchenne patiënten in theorie een Becker-achtig dystrofine kunnen maken met het onleesbare *DMD* boek dat ze hebben. Hoe? Via het 'skippen' (overslaan) van exonen kan de genetische code weer leesbaar worden gemaakt. Exon skippen grijpt in op het proces waarbij alle exonen aan elkaar worden gekoppeld en intronen worden verwijderd in de tijdelijke DNA kopie. Exonen worden tijdens dit proces herkend, omdat er allerlei eiwitten aan binden - een soort vlaggetjes. Het binden van deze vlaggetjes is te voorkomen met behulp van antisense oligonucleotides (AON's) - kleine stukjes gemodificeerd DNA, die specifiek gericht zijn tegen een bepaald exon. Door met AON's een exon te verstoppen, wordt dit exon overgeslagen (geskipt) tijdens het proces dat exonen aan elkaar zet. De deletie wordt *groter*, maar de code weer leesbaar. Nu kan er een Beckerachtig dystrofine eiwit worden vertaald. Dit is de basis van de exon skip therapie.

2. De vertaalslag van een idee naar een klinische toepasbare therapie

Tijd om over te stappen naar aspect 2: de vertaalslag van het idee voor een therapie naar een toepasbare therapie. De eerste stap was het testen van exon skippen in gekweekte cellen die waren geïsoleerd uit spierbiopten van patiënten. Dit was een team effort van een kleine groep mensen van de afdeling Humane Genetica, die ik met naam wil noemen: teamleider dr. Judith van Deutekom, Mattie Bremmer-Bout, Anneke Janson, ik als onderzoeker in opleiding en later ook Wendy Kaman - met langs de zijlijn profs Johan den Dunnen en Gert-Jan van Ommen voor ideeën en advies. In de herfst van 2000 slaagden we erin om aan te tonen dat wanneer gekweekte cellen van een Duchenne patiënt behandeld werden met een AON gericht tegen exon 46, deze cellen dystrofine gingen maken - zij het een verkorte versie, namelijk een zoals ook gebeurt bij Becker patiënten. Kort daarna lieten we zien dat het mogelijk was om in gekweekte cellen van Duchenne patiënten met verschillende mutaties, dystrofine productie te herstellen met AON's gericht tegen andere exonen. Het exon skippen is namelijk een mutatie-specifieke behandeling. Welk exon er geskipt moet

worden hangt af van de locatie en de grootte van de deletie. Het skippen van een bepaald exon is dan ook *alleen* toepasbaar voor een *bepaalde* groep patiënten - de grootte van de groep kan variëren van minder dan 0.1% van alle patiënten voor bv exon 49 tot 13-14% van alle patiënten voor exon 51.

We hadden veel mooie plannen richting klinische studies, maar die kostten natuurlijk geld. Geld, dat kan worden verkregen door projecten aan te vragen bij de overheid (via NWO, of de EU), fondsen (zoals het Prinses Beatrix Spierfonds), maar soms ook via patiëntenorganisaties. De beginstudies in gekweekte cellen die wij gedaan hebben zijn bijna volledig betaald door het Duchenne Parent Project Nederland.

Ook nu hebben we ideeën, maar het is steeds lastiger om geld te krijgen voor onderzoek. Nederland behoort tot de wereldtop op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en Nederlandse wetenschappers gaan zeer efficiënt om met het beschikbare geld. Toch wil de overheid dat Nederland het NOG beter gaat doen, nog hoger op de internationale ranglijst komt, voor *minder* geld. Dat kan natuurlijk niet. Uiteraard moeten onderzoeksprojecten worden geëvalueerd en moet alleen goed onderzoek worden gesponsord. Echter, op dit moment moet je wel HEEL goed zijn om geld binnen te halen voor projecten. Op de schaal slecht - minder goed - goed, erg goed - excellent is het niet voldoende als je erg goed scoort. En de EU heeft zelfs een extra schaal toegevoegd - uitmuntend - omdat ze binnen de excellent scorende wetenschappers, die personen moeten kiezen die nog net iets excellenter zijn en geld krijgen. Ik denk dat we hier doorgeschoten zijn - idealiter zouden projecten die als 'erg goed' of hoger worden beoordeeld gesponsord moeten worden. Erg goed is namelijk heel goed! En de keuze tussen erg goed en excellent is vaker een kwestie van smaak en het elkaar gunnen dan een wezenlijk verschil in kwaliteit van de onderzoekers of het onderzoeksvorstel.

De laatste jaren is enorm de nadruk komen te liggen op 'valorisatie'. Bij het aanvragen van een project moet de wetenschapper

aangeven wat dit onderzoek de maatschappij gaat opleveren. Bij onderzoek dat een therapie beoogt te ontwikkelen is dit niet zo lastig voor te stellen. Echter voor meer fundamenteel onderzoek is het vaak minder helder wat men, naast het vergaren van kennis, op korte termijn aan zo'n onderzoek heeft. Door de nadruk steeds meer op valorisatie te leggen, wordt het lastiger om geld te krijgen voor fundamenteel onderzoek en komt dit in de knel. Echter, translationeel onderzoek, waar eenvoudiger geld voor te werven is, is gestoeld op fundamenteel onderzoek. Denken dat je zonder fundamenteel onderzoek echt slagen kunt maken in translationeel onderzoek is belachelijk. Ter vergelijking als je een toren bouwt en die hoger en hoger wilt maken, zal je niet alleen meer stenen moeten stapelen, maar ook moeten werken aan het verbeteren van de fundering en het ontwikkelen van stenen die je in staat stellen om hoger te blijven bouwen. Als je dat niet doet, zal de toren vroeger of later in elkaar storten. Als je *dan* pas gaat investeren in kennis over fundamenten en stenen is het te laat en zal je merken dat je links en rechts bent voorbij gestreefd door anderen, die daar WEL in hebben geïnvesteerd. Met wetenschap is het net zo. Elk land moet voldoende investeren in de basis: het fundamentele onderzoek. Anders is het weg goede positie in de wereldtop en een achterstand die haast niet meer in te halen is.

Maar terug naar de ontwikkelingen van het exon skippen: na onderzoek in cel- en proefdiermodellen wilden we rond 2003 de techniek testen in patiënten. Als academische groep is dat bijna ondoenlijk - de kosten zijn zeer hoog maar belangrijker nog: het is een heel andere tak van sport. Het was dus zeer gelukkig dat we net op dat moment mensen van Prosensa tegen het lijf liepen. Zij hadden interesse in een RNA- of eiwittherapie, bij voorkeur in spierziektes en wij hadden een RNA-therapie voor Duchenne spierdystrofie in de aanbieding. A match made in heaven en ik ben de mensen van Prosensa zeer dankbaar voor de zeer prettige en vruchtbare samenwerking. Er werd begonnen met de AON voor exon 51 skippen omdat die toepasbaar is voor de grootste groep patiënten.

Hoewel farmaceutische bedrijven expertise hebben met het klinisch ontwikkelen van medicijnen, was en is het doen van klinische studies bij Duchenne spierdystrofie niet eenvoudig. Je hebt namelijk ook infrastructuur nodig voor een klinische studie, b.v. uitkomstmaten om aan te tonen dat het mogelijke medicijn echt *werkt*, een overzicht van waar patiënten met bepaalde mutaties onder behandeling staan, een overzicht van centra waar patiënten onder behandeling staan. Deze randvoorwaarden heeft het TREAT-NMD netwerk opgezet tussen 2007-2011, bouwend op voorwerk van patiëntenorganisaties en ook in samenwerking met patiëntenorganisaties. Echter, dit werk is nog steeds gaande en zeker in 2006, toen de eerst klinische studie voor het exon skippen plaatsvond, was veel van de nodige infrastructuur nog niet aanwezig. Vergelijk het met het bouwen van een weg. Je ziet waar je heen wilt, maar de weg ernaartoe moet je zelf bouwen, en de machines om de weg te bouwen ook.

Desalniettemin ging de eerste klinische studie in 2006 van start: de AON gericht tegen exon 51 werd lokaal geïnjecteerd in een onderbeenspier van vier Duchenne patiënten bij de afdeling Neurologie in het LUMC door professor Jan Verschuuren. Bij elke patiënt werd na vier weken dystrofine gevonden in een biops genomen op de injectieplaats. Een geweldige doorbraak! Achteraf bezien, was het een relatief kleine stap. Immers, we hebben meer dan 750 spieren die samen meer dan 30% van ons lichaamsgewicht uitmaken. Vrijwel al deze spieren zijn aangedaan bij Duchenne en ze moeten dus ook allemaal worden behandeld. Dat gaat niet met lokale injecties. Zeker aangezien AON's niet het eeuwige leven hebben, en dus herhaaldelijk moeten worden geïnjecteerd. Systemische toediening (dat wil zeggen een behandeling van het hele lichaam) is noodzakelijk. En hoewel alles erop wees dat zo'n toediening onmogelijk zou zijn, omdat AON's vooral door de lever en de nier en nauwelijks door spieren worden opgenomen, bleek uit ons onderzoek in diermodellen dat de *dystrofische* spier WEL in staat is de AON's op te nemen. Wel tien keer beter dan een gezonde spier. De ziekte helpt dus bij de toediening. Na deze bevinding gin-

gen de eerste systemische studies van start. Niet in Nederland, want de belasting voor de patiënt waarmee deelname aan de studie gepaard ging, werd te hoog ingeschat door de centrale commissie voor mensgebonden onderzoek. Hier is al veel over gezegd en geschreven. Ik wil dat nu niet allemaal oprakelen. In België en Zweden kon het onderzoek wel plaats vinden door profs Nathalie Goemans en Mar Tulinius. In deze kleine studie bleek de AON bij onderhuidse toediening in de onderbuik te leiden tot dystrofine herstel in een spier genomen uit een spier in het onderbeen. Op dat moment ging Prosensa een samenwerking aan met GlaxoSmithKline (GSK) en werden drie nieuwe klinische studies gepland. Tevens werden de patiënten uit België en Zweden doorbehandeld met de hoogste dosering en gevolgd met de 6 minuten looptest. Van de tien patiënten die nog konden lopen aan het begin van de doorbehandeling, kunnen er acht - na inmiddels bijna zeven jaar behandelen - nog ongeveer even ver lopen als bij de aanvang. Als we dit resultaat vergelijken met Duchenne patiënten uit dezelfde leeftijdsgroep die geen behandeling kregen, dan blijkt dat zij na zeven jaar veel minder ver kunnen lopen of in een rolstoel zijn geraakt. Ook in twee kleine klinische studies met jonge patiënten (tussen de 6 en 8 jaar) – nu ook in Nederland – bleken behandelde patiënten het beter te doen dan patiënten die een nepbehandeling (placebo) kregen. Echter – er zijn bijwerkingen – met name de huidreacties of de injecties worden door veel patiënten als pijnlijk en erg vervelend ervaren.

Het veld wacht in spanning op de resultaten van een grote studie in zowel jonge als oudere patiënten (186 in totaal, tussen de 5 en 16 jaar) ... op 20 september 2013 komt het teleurstellende nieuws dat nauwelijks verschil wordt gezien tussen de behandelde en de placebo groep. Wat kunnen we hieruit concluderen? Dat het exon skippen niet werkt? Of waren de klinische studies misschien niet optimaal ontworpen? Zoals gezegd begonnen de klinische studies voordat we het ziektebeloop goed in kaart hadden. De 6 minuten loop test was geleend uit het cardiovasculaire veld - niet specifiek opgezet voor Duchenne. Dit had als voordeel dat hij meteen kon worden toegepast,

maar als nadeel dat niet duidelijk was hoe het ziektebeloop de uitkomst in de 6 minuten loop test beïnvloed. Inmiddels weten we dat er een verschillend beloop is voor deze test voor patiënten onder en boven de 7 jaar. Dus wanneer je patiënten van boven *en* onder de 7 jaar in een klinische studie includeert, leidt dit tot veel variatie in de 6 minuten loop afstand - ook zonder behandeling. Dat maakt het heel moeilijk om behandel effecten op te pikken. Zeker als die effecten beperkt zijn.

Voor GSK was het negatieve resultaat aanleiding om de handdoek in de ring te gooien. Prosensa kreeg alle data en rechten terug. Begin 2015 werd Prosensa overgenomen door het Amerikaanse bedrijf BioMarin. De data van de drie klinische studies werden samengevoegd en geanalyseerd voor de subgroep, waarvoor we *nu* weten dat een behandel effect daar het beste kan worden opgepikt. In deze subgroep werd voor de behandelde groep een hogere 6 minuten loop afstand gevonden dan de placebo groep. Op basis hiervan zijn registratie aanvragen gedaan bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) en de European Medicines Agency (EMA). De FDA geeft in januari dit jaar te kennen dat de resultaten nog niet overtuigend genoeg zijn voor goedkeuring. De EMA zou volgende week uitspraak doen, maar op 31 mei maakte BioMarin bekend te stoppen met de ontwikkeling van AON's die nu in klinische studies worden getest, omdat verwacht werd dat de EMA de AON voor exon 51 skippen niet goed zou keuren vanwege het beperkte effect op het ziektebeloop en de bijwerkingen. Dezelfde problemen worden verwacht voor andere AON's die nu in klinische studies worden getest, namelijk AON's gericht tegen exon 44, 45 en 53 - en die ontwikkelingen stoppen dan ook. Er wordt gekeken of er een manier is om patiënten die nu in klinische studies AON's ontvangen door te behandelen als zij dat zouden willen. Of en hoe dat zal verlopen is op dit moment niet duidelijk. BioMarin geeft aan te blijven werken aan de volgende generatie AON's, die efficiënter zijn en hopelijk minder bijwerkingen opleveren - werkt dat wordt geleid door Judith van Deutekom. Echter, voordat we op het punt zijn dat de nieuwe AON's in patiënten kunnen wor-

den getest zijn we jaren verder. ... Dit nieuws was een enorme domper voor iedereen die betrokken is bij het ontwikkelen van het exon skippen, maar natuurlijk het meeste voor de patiënten en hun ouders. Is het dan allemaal voor niets geweest? Nee, we hebben heel veel geleerd en zijn nu beter voorbereid om mogelijke medicijnen te testen voor Duchenne. Maar dat maakt de teleurstelling dat ons exon skippen niet op korte termijn beschikbaar zal zijn er niet minder om.

De vraag rijst: ‘werkt de exon 51 AON dan echt niet?’ Als ik naar de resultaten kijk, denk ik dat de AON wel degelijk het ziekteproces vertraagt in sommige patiënten. Het probleem is dat het klinisch effect zeer beperkt is en niet voor alle patiënten duidelijk, terwijl alle patiënten wel in meer of minder mate last hebben van de bijwerkingen. Verder is het heel moeilijk om een klein effect op te pikken in een klinische studie - zeker als deze niet gedaan is met de groep patiënten waarin effecten het beste meetbaar zijn. Welke groep dat was, was immers niet bekend toen de studie werd ontworpen.

Een les die ik iedereen hier aanwezig die zich bezighoudt met medicijn ontwikkeling wil meegeven is dan ook om niet alleen medicijnen te ontwikkelen in cel en diermodellen, maar in parallel ook te zorgen dat adequate uitkomstmaten worden ontwikkeld voor klinische studies en dat informatie wordt verzameld over het ziektebeloop met die uitkomstmaten. Op die manier kunnen meer optimale klinische studies worden opgezet. Dit is nooit vergeefse moeite! Medicijnontwikkeling is zeer risicovol - de kans bestaat immers dat wat werkt in cellen, niet werkt in muizen, of schadelijk is in ratten of apen en dus nooit getest zal worden in patiënten. Uitkomstmaten en gegevens over het natuurlijk beloop van ziektes zijn van belang voor het hele ziekteveld - niet alleen dat voor een specifiek medicijn, ook voor toekomstige medicijnen. Klinische studies zijn anders dan experimenten met diermodellen - als de opzet van de studie achteraf niet optimaal blijkt te zijn, is het moeilijk om een nieuwe studie te doen. Een negatief resultaat veeg je niet zomaar uit - ook al zijn er allerlei goede verklaringen

om uit te leggen waarom de studie niet optimaal was. Je moet het dus in een keer goed doen! Door geen tijd en geld te investeren in het verzamelen van data en het ontwikkelen van uitkomstmaten loop je het risico dat voor een werkzaam medicijn het niet aantoonbaar kan worden gemaakt dat het werkt. Voor zeldzame ziektes waar nog geen medicijnen beschikbaar zijn is dit een risico dat we niet mogen lopen.

Punt 3: vertaalslagen tussen verschillende groepen die betrokken zijn bij medicijn ontwikkeling

Aan het einde van mijn betoog wil ik u een korte toekomstvisie geven, maar ik wil eerst ingaan op de derde vertaalslag - die tussen verschillende partijen die betrokken zijn bij medicijn ontwikkeling: de wetenschappers die de therapie hebben ontwikkeld, de artsen die betrokken zijn bij de klinische studie, maar ook de farmaceutische industrie die de ontwikkeling coördineert en betaalt, de regulatoire instanties die de resultaten moeten evalueren en uiteindelijk de beslissing nemen of een mogelijk medicijn daadwerkelijk werkt en veilig genoeg is en uiteraard de belangrijkste partij: de patiënten zelf.

Duchenne patiënten en hun families zijn veel meer dan eindgebruikers van een mogelijk medicijn. Ze zijn betrokken bij alle stappen van de ontwikkeling van medicijnen. Dit begon al met funding van het Duchenne Parent Project voor de eerste tests met het exon skippen, maar ook met funding voor veel vervolgwerk, zowel pre-klinisch als klinisch. Waar de 6 minuten looptest geleend is uit een ander onderzoeksveld, en dus niet specifiek voor Duchenne patiënten is ontwikkeld, is de performance upper limb (of PUL) test dat wel. Voor en met Duchenne patiënten en ook weer met geld van patiëntenorganisaties om meetings te betalen waar de ontwikkelingen werden besproken en plannen werden afgestemd. Voor de PUL test is aan patiënten van verschillende leeftijd gevraagd welke arm en handfuncties zij belangrijk vinden - u kunt dan denken aan zelf je handen op tafel krijgen (zodat je je ipad of mobiel kunt bedienen), aan je neus krabben, zelf kunnen eten etc. Wederom dingen die de meesten van ons doen zonder nadenken, maar

functies die Duchenne patiënten uiteindelijk verliezen. Wat patiënten belangrijke functies vinden vormt de basis van de PUL test - wanneer patiënten items in deze test niet meer kunnen uitvoeren betekent dat verlies van een voor hen belangrijke functie.

Patiënten zijn dus partners - maar dan is het wel belangrijk dat zij goede informatie krijgen van de wetenschappers. En daar schort het nog wel eens aan. Wetenschappers doen niet de moeite om zaken goed uit te leggen en vergeten dat concepten die zij zich door jaren studeren en specialiseren eigen gemaakt hebben, voor patiënten en ouders onbekend zijn. Tevens zijn wetenschappers gewend om zaken *te* positief voor te stellen - dat is jammer genoeg *de* manier om eenvoudiger grants gefund en papers geaccepteerd te krijgen. Ouders en patiënten zijn echter minder kritisch dan mede-wetenschappers en een te positief verhaal schept verkeerde verwachtingen van wat een mogelijk medicijn kan doen.

10

Ik vind dat hier een taak ligt voor wetenschappers. Wij moeten wetenschap vertalen naar een voor patiënten en ouders begrijpelijk verhaal. Het citaat van Johan Cruyff “als ik had gewild dat je het begreep, had ik het wel beter uitgelegd”, gaat hier niet op. We zijn *verplicht* onze kennis op een eenvoudige manier over te brengen en ook realistische verwachtingen te scheppen bij de patiënten - therapieën die nu in ontwikkeling zijn voor Duchenne, beogen het ziekteproces te vertragen; de functies die verloren zijn gegaan komen niet terug - we hebben het hier dus niet over *genezing*.

Zijn er nieuwe technologische ontwikkelingen waar de patient met Duchenne iets aan heeft? Veel in het nieuws is het ‘genome editing’ met het ‘CRISPR/Cas systeem’ - een methode waarmee op genniveau gericht in het DNA kan worden ingegrepen. Een schitterende ‘tool’ voor onderzoek met potentie voor therapie-ontwikkeling - ook voor Duchenne - hiermee kun je namelijk een exon permanent onzichtbaar maken in het DNA in plaats van in de tijdelijke kopie. Dan hoeft je dus niet iedere week

AON’s te injecteren. Dit genome editen van het *DMD* gen is al gelukt in cel en diermodellen en deze resultaten worden breed uitgemeten in de media. Patiënten hebben hoge verwachtingen van deze nieuwe techniek - zozeer zelfs dat ouders in Engeland niet meer mee willen doen aan klinische studies die nu gaande zijn, maar wachten tot genome editing beschikbaar is. Helaas, dat zal niet op korte termijn gebeuren. Namelijk, de tools die ingrijpen op het DNA moeten aan de slag in de triljarden cell-kernen van al onze 750 spieren. Hoe krijgen we ze daar? Opties zijn gen of celtherapie - twee aanpakken waar al meer dan 25 jaar onderzoek naar wordt gedaan voor Duchenne - het werkt goed in muizen, maar bij de vertaalslag naar de mens stuiten we op talloze problemen, zoals het feit dat we zoveel spierweefsel hebben en het onmogelijk is genoeg cellen of genen gericht naar al deze spieren te laten gaan. Over deze hordes hoor je wetenschappers nauwelijks. ... Ik denk dat ook hier een taak ligt voor wetenschappers. Niet alleen toelichten wat de mogelijkheden zijn van de wetenschap, maar ook wat de huidige beperkingen zijn. Dit geeft patiënten de nodige kennis om kritisch te zijn en goede afwegingen te maken.

Maar hoewel patiënten naar mijn mening centraal moeten staan bij therapie ontwikkelingen, zijn ook andere partijen betrokken, zoals bijvoorbeeld de regulatoire instanties. Zij beoordelen of een medicijn ‘werkt’ door af te wegen of de balans tussen “benefit” (voordeel) en “risk” (risico) positief uitslaat.

Net als bij interactie met de patiënten en ouders, was hier ook een vertaalslag nodig. Mensen bij de regulatoire instanties nemen beslissingen over medicijnen voor alle mogelijke ziektes - zij zijn dus geen experts in Duchenne. Het Duchenne veld had nog nooit te maken gehad met regulators en was niet bekend met hun manier van denken en eisen aan meetinstrumenten en data. Bij een eerste stakeholder meeting met vertegenwoordigers vanuit het wetenschappelijke veld en regulatoire instanties was er sprake van een Babylonische spraakverwarring. De voertaal was Engels, maar bepaalde woorden hadden voor de verschillende groepen een verschillende betekenis. Een typisch

voorbeeld van langs elkaar heen praten en je beklagen dat de andere partij het gewoon niet *wil* begrijpen. Gelukkig waren de partijen bereid om zich te verdiepen in elkaars perspectief. Meerdere grotere en kleinere meetings met patiënten vertegenwoordigers, wetenschappers, artsen en regulators werden georganiseerd om problemen en mogelijke oplossingen te bespreken. Het Duchenne veld werd zich bewust van wat regulators verwachtten, wat leidde tot de ontwikkeling van bv de PUL test. Er kwamen richtlijnen vanuit de regulators voor het doen van klinische studies bij Duchenne patiënten en in 2014 is het eerste medicijn voor Duchenne voorwaardelijk goedgekeurd. Ataluren (ook wel Translarna), een middel dat dystrofine productie kan herstellen voor patiënten met een bepaald type mutatie (een die voorkomt bij 13% van alle patiënten). Hoewel het middel in 2014 is goedgekeurd, is het in veel landen in Europa (waaronder Nederland) nog niet beschikbaar. Waar goedkeuring op Europees niveau gebeurt, gaat het op de markt brengen land voor land. De vertaalslag stopt dus niet als een medicijn wordt goedgekeurd - alle partijen moeten ook daarna blijven samenwerken.

Ik ben enorm dankbaar voor de mooie samenwerkingen die ik heb in het Duchenne veld. Te beginnen bij de patiëntenorganisaties - Elizabeth Vroom van het Duchenne Parent Project voor alle steun op alle mogelijke vlakken. De patiënten die een enorme bron van inspiratie en motivatie zijn - de manier waarop zij positief blijven ondanks hun ziekte is een les voor ons allemaal. Verder Spierziekten Nederland, en ook fondsen die onderzoek sponsoren, het al genoemde Duchenne Parent Project, het PBS (Prinses Beatrix Spierfonds) en Spieren voor Spieren. In Nederland is de samenwerking met artsen, wetenschappers en patiëntenorganisaties verenigd in ALADIN (all against Duchenne in de Netherlands). Ook de internationale samenwerking maakt me dankbaar. Het Duchenne veld is heel bijzonder - hoewel wetenschappers competitief zijn en graag als eerste iets willen publiceren, zijn er veel samenwerkingen in het veld en is vrijwel iedereen bereid elkaar te helpen en gunt men elkaar een mooie publicatie. Ook de mensen van Bio-

Marin (voorheen Prosensa) wil ik bedanken voor de prettige samenwerking, Judith, Nicole, Peter, Anneke, Jessica en Begona met jullie heb ik het meeste te maken gehad, maar ik weet dat jullie groepen mensen vertegenwoordigen die veel werk verricht hebben voor het maken van producten en het doen van analyses die in het LUMC niet kunnen gebeuren. Ik kijk uit naar verdere samenwerkingen om betere AON's te maken en te testen.

Ik ben ook dankbaar om te werken in de afdeling Humane Genetica - waar een goede sfeer heerst, mensen bereid zijn samen te werken en elkaar te helpen. Iets waar ik het vorige en het huidige afdelingshoofd voor wil complimenteren. Dank aan de mensen van de afdelingen Neurologie en Radiologie en binnen het profileringsgebied translational neuroscience voor de samenwerkingen. En natuurlijk ben ik dankbaar te mogen werken met de mensen in mijn groep nu en in het verleden: Hans, Christa, Maaike, Marcel, Pietro, Isabella, Cindy, Laura, Joke, Linda, Maurice, Julie, Kayleigh, Gido, Nisha, Monika, Majella, Silvana, Margriet en Svetlana (in volledig random volgorde) - het is een enorm privilege om te werken met en voor zo'n groep gemotiveerde, getalenteerde en enthousiaste mensen. Die ook nog eens zelfstandig kunnen werken als ik elders ben om het exon skip werk te verkondigen op meetings, of probeer partijen elkaar over en weer te laten begrijpen tijdens workshops. Of in Newcastle ben op mijn 'andere werk' voor het TREAT-NMD netwerk - dank ook aan mijn collega's daar - mensen die naast hun eigenlijke taak zich inzetten om TREAT-NMD draaiende te houden. Saskia veel dank voor de samenwerking op het CADASIL project wat veel moois oplevert. Marjon, ik vind het erg leuk en inspirerend om met je samen te werken op het EB project. Willeke, dank voor de prettige samenwerking op de PolyQ projecten, maar ook voor alle reflectiemomenten - ik kan me geen betere werk-echtgenoot bedenken.

Verder wil ik allen die aan de totstandkoming van de benoeming hebben bijgedragen bedanken.

Wetenschap bedrijven doe je niet alleen, ik noemde al de mensen in mijn groep en mensen met wie ik samenwerk. Een aantal mensen wil ik nog specifiek noemen. Zeergeleerde Van Deutekom, beste Judith, dank dat je me hebt aangenomen op het Duchenne project en dat je ook de moed had me een zijproject te laten beginnen toen het exon trap project niet liep zoals gehoopt. Hooggeleerde Van Ommen, beste Gert-Jan, dank voor het vertrouwen om me als jonge groepsleider aan te stellen toen Judith de overstap maakte naar Prosensa - je was er met raad en advies als ik daarom vroeg, maar liet me verder mijn gang gaan. Hooggeleerde Den Dunnen, beste Johan veel dank voor je voorzienigheid op vele vlakken - door jou waren veel zaken voor het exon skippen voorhanden nog voor we wisten dat we ze nodig hadden; ik noem een hDMD muis en een LOVD DMD database. Zeergeleerde 't Hoen, beste Peter-Bram, ik erfde een deel van jouw groep en onderzoekslijn toen je je ging toeleggen op de bioinformatica. Dank voor het vertrouwen en ook dank voor de prettige samenwerking toen en nu. Tenslotte, hooggeleerde van der Maarel, beste Silvére, dank voor het getoonde vertrouwen en support tijdens het traject richting het hoogleraarschap, maar ook de interesse en bemoedigende woorden als het even wat minder ging op werk of privégebied. Het is prettig werken met en voor je.

Dank aan mijn hele familie en vrienden voor alle support en interesse - ik hoop dat jullie nu een iets beter beeld hebben waar ik me mee bezig houdt en waar al dat gereis voor nodig is. Pap en mam, dank dat jullie me de mogelijkheid hebben gegeven om te studeren en dat jullie me geleerd hebben dingen aan te pakken - mijn workethic heb ik grotendeels aan jullie te danken - mijn bijna pathologische organisatietalent meen ik geërfd te hebben van mijn opa aan moeders kant. Miriam, we zijn al meer dan tweederde van ons leven vriendinnen - dank voor alle support en ik waardeer het zeer dat je hier in hoogzwangere toestand zit. Thijs, ik ben blij en vereerd dat je deel uitmaakt van het cortège. Anna kon het helaas niet meer mee maken hier - ik weet zeker dat ze trots zou zijn geweest, maar misschien niet zo trots als toen ik Prinses Beatrix mocht

ontmoeten. Martijn, - al mijn gereis wordt mede mogelijk gemaakt door jou. Dank dat je me geen strobreed in de weg legt om mijn werk uit te oefenen. Dank voor de steun en support, het aanhoren van positieve en negatieve verhalen. Zonder jou had ik het niet volgehouden allemaal.

We komen zo'n beetje aan het einde van mijn betoog - maar zoals u weet als u wetenschapper bent of familie van een wetenschapper: wetenschap is nooit klaar. Dus toch nog even een korte blik naar de toekomst. Hoe nu verder?

De AON's die we gebruiken bij Duchenne om het proces van de exon koppeling (splicing) te beïnvloeden hebben potentie als therapie voor andere ziektes. De laatste jaren is enorme vooruitgang geboekt met dit soort AON's voor ziekten van de hersenen en zenuwen. Hoewel AON's bij toediening in de bloedbaan niet door de hersenen worden opgenomen, is nu bekend dat wanneer je AON's via een ruggenprik injecteert, ze zeer snel en efficiënt worden opgenomen door de zenuwen van het ruggenmerg en de hersenen. En dat ze daar minder snel worden afgebroken dan in de rest van het lichaam. DAT biedt mogelijkheden! Bijvoorbeeld voor ernstige erfelijke ziektes zoals Huntington en spino-cerebellaire ataxie (waar dr Willeke van Roon-Mom aan werkt). Maar ook voor patiënten met spinal muscular atrophy (SMA). Een ziekte waarbij patiënten hun spieren niet meer kunnen gebruiken omdat de zenuwen erna toe afsterven. Patiënten met de meest ernstige vorm worden geboren als 'floppy baby's' en overlijden vaak voor ze één jaar oud zijn. De ziekte wordt veroorzaakt doordat het proces van exonen koppelen niet goed verloopt voor een SMA gen. AON's die dit defect corrigeren zijn ontwikkeld door Adrian Krainer in Cold Spring Harbor (VS), in samenwerking met het Amerikaanse bedrijf Ionis. Op dit moment doet Ionis een klinische studie: AON's worden eens per drie maanden geïnjecteerd in het ruggenmerg bij type 1 patiënten. De studie is nog gaande, maar het is nu al bekend dat behandelde patiënten langer leven, en sommige patiënten kunnen nu staan en een beetje lopen - terwijl SMA type 1 patiënten normaliter nooit

hun hoofd kunnen optillen. Dit zijn veelbelovende resultaten - al is meer onderzoek nodig met langdurigere behandeling en grotere groepen patiënten.

Het exon skippen voor *Duchenne* heeft optimalisatie nodig, dat is duidelijk. Dat zou klinische studies makkelijker maken: hoe groter het behandel-effect, hoe eenvoudiger het op te pikken is en hoe minder variaties tussen patiënten een rol spelen. De hoeveelheden dystrofine die patiënten aanmaken na AON behandeling zijn nu minimaal - dat betekent niet dat dit het ziekteproces niet kan vertragen. We weten inmiddels dat patiënten die uit zichzelf heel kleine beetje dystrofine maken een *meetbaar* trager ziekte verloop hebben. Een heel klein beetje heeft dus al een effect. Maar het kan en *moet* beter. Van veel zaken weten we nog te weinig: hoe de processen die leiden tot spierafbraak in afwezigheid van dystrofine precies verlopen, hoe AON's worden opgenomen door cellen, waarom AON's bij sommige patiënten tot meer bijwerkingen leiden dan bij andere, waarom sommige patiënten een sneller of langzamer ziektebeloop hebben dan andere, hoe het proces dat exonen koppelt in de tijdelijke kopie precies verloopt. Ik kan nog wel even doorgaan. Zonder inzage in deze processen is optimaliseren lastig. Er is dus werk aan de winkel voor de basale wetenschap om hier kennis over te genereren, want zonder fundamentele kennis is er niets om te vertalen en kan er dus geen vertaalslag plaatsvinden.

Ik heb gezegd.

Noten

- 1 Volgens https://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome is het aantal baseparen van chromosoom 1-22: 2.881.033.286 (zonder X, Y en mitochondrieel DNA). Vrouwen hebben dus $2 \times 2.881.033.286 + 2 \times 155.270.560$ baseparen = 6.072.607.692, terwijl mannen $2 \times 2.881.033.286 + 155.270.560 + 59.373.566 = 5.976.710.698$ baseparen bezitten. Een verschil van 95.896.994 baseparen, ofwel 1,6% meer.

PROF.DR. A. AARTSMA-RUS



- 2015 Hoogleraar Translationele Genetica, Afdeling Humane Genetica (Leids Universitair Medisch Centrum)
- 2013 Visiting Professor, John Walton Muscular Dystrophy Research Center, Newcastle University, Verenigd Koninkrijk
- 2010-2015 Universitair Hoofddocent, Afdeling Humane Genetica (Leids Universitair Medisch Centrum)
- 2007-2010 Universitair Docent, Afdeling Humane Genetica (Leids Universitair Medisch Centrum)
- 2004-2007 Postdoc, Afdeling Humane Genetica (Leids Universitair Medisch Centrum)
- 2000-2004 Onderzoeker in opleiding, Afdeling Humane Genetica (Leids Universitair Medisch Centrum)
- 2000 Analist, Biomedisch Primaten Research Centrum, Rijswijk
- 1995-2000 Studie Biomedische Wetenschappen, Universiteit Leiden

Translationeel onderzoek slaat de brug tussen fundamenteel onderzoek en medicijnen die toepasbaar zijn in de kliniek. Duchenne spierdystrofie (DMD) is een ernstige spierziekte, waarvoor momenteel geen behandeling is. De ziekte wordt veroorzaakt door fouten in het dystrofine gen waardoor de genetische code onleesbaar wordt en er geen dystrofine eiwit kan worden vertaald. De exon skip therapie beoogt de code weer leesbaar te maken waardoor deze kan worden vertaald in een deels functioneel dystrofine eiwit. Voor het ontwikkeling van deze therapie richting de kliniek is samenwerking met alle stakeholders belangrijk. Naast deelname in klinische studies, zijn patiënten ook betrokken geweest bij het sponsoren van onderzoek, opzetten van uitkomstmaten en interactie met de regulatoire instanties. Hierbij komt nog een vertaalslag kijken - voor een goede samenwerking is het namelijk cruciaal dat de verschillende groepen elkaar over en weer goed begrijpen.



Universiteit
Leiden