

Biotech for Healthcare

Lectorale rede dr. ir. Fin Milder
Lector Biomolecules & Health



Biotech for Healthcare

Dr. ir. Fin Milder

Rede in verkorte vorm uitgesproken door Fin Milder bij de aanvaarding van het ambt van lector Biomolecules & Health verbonden aan het Kenniscentrum Biobased Economy van de Hanze.

December 2024

Voorwoord

Het was gedurende mijn studie Moleculaire Wetenschappen aan Wageningen University & Research dat mijn interesse in ruimtelijk opgevouwen polymere ketens van aminozuren, beter bekend als eiwitten, serieuze vormen aannam. Deze biologische moleculen zijn verantwoordelijk voor bijna alle activiteiten die leven mogelijk maken. Denk aan de katalyse van biochemische reacties, het geven van structuur en vorm aan cellen, transport van stoffen binnen een cel, communicatie tussen cellen op afstand en het reguleren van allerlei cellulaire processen.

Na een stage bij het Europees Moleculair Biologisch Laboratorium in Hamburg wist ik het zeker: om echt inzicht te krijgen in het functioneren van een eiwit is het essentieel om de ruimtelijke vouwing te achterhalen. Om hier invulling aan te geven werd ik PhD-student bij de afdeling Kristal- en Structuurchemie in de groep van Prof. dr. Piet Gros (Universiteit Utrecht). Daar heb ik een drietal eiwitten bestudeerd: twee eiwitten van het complementsysteem, een reeks in bloedplasma opgeloste eiwitten die cruciaal zijn voor de afweer tegen bacteriën en virussen en het opruimen van beschadigde cellen, en een complementremmend bacterieel eiwit. De resultaten uit mijn onderzoek, drie opgehelderde eiwitstructuren, bieden andere disciplines de mogelijkheid om medicijnen te ontwikkelen die zijn geïnspireerd op bacteriële mechanismen, en erfelijke mutaties te correleren aan een ziektebeeld.

Tijdens mijn postdoctoraal onderzoek in de groep van Prof. dr. Jos van Strijp (Medische Microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht) heb ik me verder verdiept in de manier waarop multiresistente bacteriën het immuunsysteem remmen. Dergelijk onderzoek brengt de succesvolle ontwikkeling van vaccins en *small molecule* therapie wezenlijk dichterbij.

In mijn tijd bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht raakte ik er meer en meer van doordrongen dat het bestrijden van bacteriële en virale infecties een toenemende uitdaging is voor de gezondheidszorg en maatschappij. Vaccinatie kan hier deels een uitkomst bieden. Door het toedienen van verzwakte of kleine deeltjes van virussen of bacteriën bouwt het lichaam afweer op. Bij blootstelling aan de echte ziekmakers zal het immuunsysteem dan vlot reageren en word je niet of veel minder ziek. Om een directe bijdrage te kunnen leveren aan het bestrijden van infectieziekten ben ik gaan werken bij Janssen Vaccines & Prevention in Leiden. Daar heb ik gewerkt aan de ontwikkeling van veelbelovende nieuwe vaccins en deze, in samenwerking met vele andere collega's, naar de kliniek weten te brengen. Daarbij heb ik van dichtbij meegemaakt dat voor het succesvol initiëren van een veilige Fase I-klinische studie de inzet van een groot multidisciplinair team een vereiste is.

De koppeling van onderzoek en de praktische toepassing daarvan speelt gaandeweg een steeds grotere rol in mijn loopbaan. Centraal daarin staat mijn overtuiging dat kennis opdoen en informatie met elkaar delen cruciaal is voor (persoonlijke) ontwikkeling en een goede samenwerking. Het inzetten van mijn kennis en ervaring uit zowel de academische wereld als het bedrijfsleven in mijn rol als lector Biomolecules & Health binnen het Kenniscentrum Biobased Economy voelt daarom als een natuurlijke volgende stap.

Inhoud

1. Inleiding	9
2. Wat zijn Biomolecules en wat is Health?	11
Biomolecules	11
Health	13
3. De leeropdracht Biomolecules & Health	17
Betekenisvol meten is weten	18
Waar werken we aan en waar gaan we naartoe?	20
4. Maatschappelijke relevantie	25
Onderzoeksinstituten, bedrijven en de zorgsector	25
Onderwijs	26
Slotwoord	27
Referenties	29
Over Fin Milder	33



1. Inleiding

Dagelijks worden we met de neus op de feiten gedrukt. Klimaatverandering en milieuvervuiling door menselijk handelen en de continue groei van de wereldbevolking met alle gevolgen van dien, resulteren in pessimistische vooruitzichten voor het welzijn van de planeet en zijn bewoners.

De gezondheid van de mens nu en in de toekomst staat onder enorme druk. Zo verspreiden zich 'nieuwe' infectieziektes, zoals we allemaal aan den lijve hebben ondervonden tijdens de COVID-19 pandemie, de opkomst van het zikavirus en de constante dreiging van een pandemische influenza-uitbraak^{1,2}. Daarnaast is de behandeling van bacteriële infecties die ontstaan zijn na bijvoorbeeld een heupoperatie nog maar beperkt mogelijk door de aanwezigheid van multi-resistente bacteriën als gevolg van verkeerd antibioticagebruik in de veehouderij en tijdens oorlogen^{3,4}. Maar ook het wijdverbreide gebruik van pesticiden en de bijkomende blootstelling van mensen aan deze gewasbeschermingsmiddelen verhogen het risico op chronische ziekten en neurologische aandoeningen^{5,6}. Het aantal mensen met obesitas en overgewicht, door onder andere verkeerde voeding, neemt al jarenlang toe⁷. En wat te denken van de verspreiding van microplastics en per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) in ons milieu^{8,9,10}?

Deze wereldwijde complexe uitdagingen vragen om een gezamenlijke aanpak om tot oplossingen te komen waar de hele wereld aan meewerkt en van profiteert. Hoe krijg je dat voor elkaar op een effectieve, rechtvaardige, vreedzame en duurzame manier? Met mijn leeropdracht bij het Kenniscentrum Biobased Economy streef ik ernaar om een bijdrage te leveren aan het oplossen van deze opgaven.



2. Wat zijn Biomolecules en wat is Health?

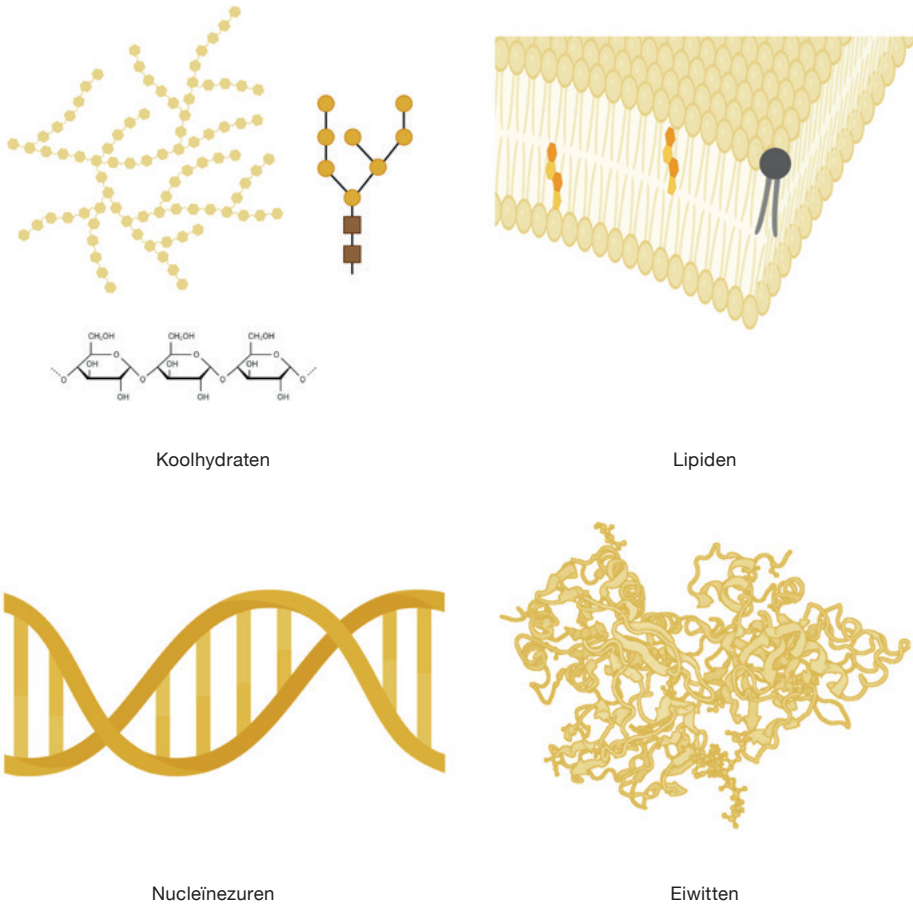
Alvorens in te gaan op de invulling van mijn leeropdracht en de praktische uitdagingen die daarbij komen kijken, zal ik eerst de twee begrippen in de titel van de leeropdracht verder toelichten.

Biomolecules

Laten we beginnen met het opsplitsen van het woord *biomolecules*. Het woord 'molecuul' is afgeleid van het Latijnse woord *molecula*, wat staat voor 'kleine massa'. Een molecuul is gedefinieerd als het kleinste deeltje van een stof dat nog de chemische eigenschappen van die stof bezit. Voorbeelden van eenvoudige alledaagse moleculen zijn water, dat bestaat uit twee waterstofatomen verbonden aan een zuurstofatoom met structuurformule H_2O , en het iets meer ingewikkelde glucose met structuurformule $C_6H_{12}O_6$.

De toevoeging 'bio' geeft aan dat het een molecuul is die van nature voorkomt in organismen en die kan worden aangemaakt door deze organismen. Ze zijn te categoriseren in de volgende vier hoofdgroepen (Figuur 1):

- (i) Koolhydraten - Dit zijn de meest voorkomende biomoleculen. Ze leveren energie en zijn daarmee een essentieel bestanddeel van ons dieet. Bekende voorbeelden zijn suiker en zetmeel¹¹.
- (ii) Lipiden - Dit zijn vetten die beperkt of niet oplosbaar zijn in water. Ze zijn het hoofdbestanddeel van membraanstructuren en bieden een manier om energie als vet op te slaan. Voorbeelden hiervan zijn cholesterol en steroïden¹².
- (iii) Nucleïnezuren - Deze macromoleculen vormen het genetisch materiaal dat de karakteristieken van een organisme bepaalt. Ze zijn beter bekend onder de afkortingen DNA (deoxyribonucleic acids) en RNA (ribonucleic acids)¹³.
- (iv) Eiwitten - Deze ketens van aminozuren zijn betrokken bij bijna alle processen in de cel, zoals het geven van structuur, het efficiënt laten verlopen van metabole reacties, de regulatie van fysiologische processen, het transport van moleculen en het mogelijk maken van spierbeweging¹⁴.



Figuur 1 De vier hoofdklassen van biomoleculen: koolhydraten, lipiden, nucleïnezuren en eiwitten

De interacties tussen biomoleculen zijn cruciaal voor organismen, van eencelligen tot complexe levensvormen zoals de mens, en maken daarmee al het leven mogelijk.

Health

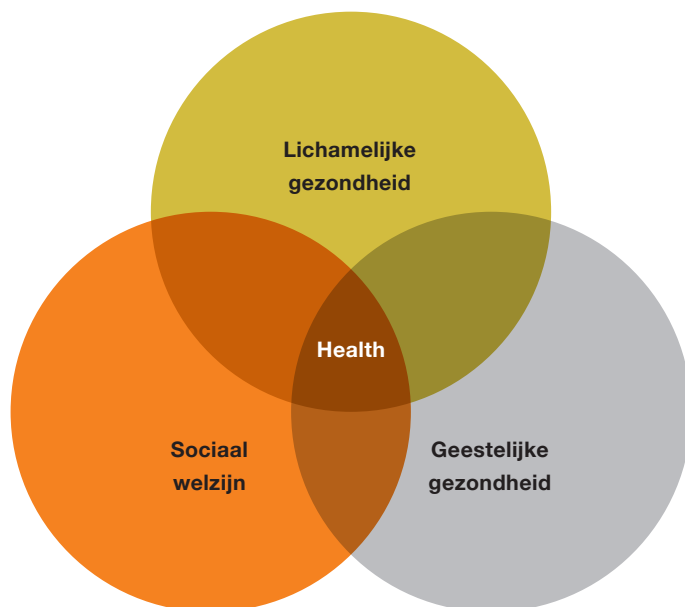
In het dagelijks leven komen we het woord Health, in het Nederlands gezondheid, overal tegen. Zo staan we er niet van te kijken als iemand op de vraag hoe het met zijn/haar/hen gezondheid is gesteld, antwoordt met de woorden: “*Zo gezond als een vis*”. Ook vinden we de term terug op de verpakkingen van allerlei producten die een gunstige invloed op de weerstand en het uiterlijk hebben, zoals bijvoorbeeld vitaminepreparaten en cosmetische producten.

Lang geleden was er ook al aandacht voor gezondheid, denk bijvoorbeeld aan de 2000 jaar oude uitdrukking van de Romeinse dichter Juvenalis; “*Mens sana in corpore sano*”, wat een gezonde geest in een gezond lichaam betekent. In de sportwereld gebruikt men deze uitdrukking ook nu nog om te benadrukken dat fysieke activiteit belangrijk is voor mentaal en lichamelijk welzijn. Een bekende fabrikant van sportschoenen ontleent zelfs zijn naam aan een variant van deze uitdrukking (ASICS: “*Anima sana in corpore sano*”).

Op wereldschaal werd het belang van een goede gezondheid besproken ten tijde van het oprichten van de Verenigde Naties in 1945 en drie jaar later was de World Health Organization (WHO) een feit. Deze organisatie neemt een leidersrol op zich op het gebied van gezondheidszaken en bepaalt de agenda voor gezondheid, zet normen en helpt landen waar nodig met technische hulp en monitoring van trends in gezondheid. De organisatie heeft gezondheid als volgt gedefinieerd (Figuur 2)¹⁵:

“Gezondheid is een toestand van volledig lichamelijk, geestelijk en maatschappelijk welzijn, en niet slechts de afwezigheid van ziekte of andere lichamelijke gebreken.”

Voor iedereen met een gezond verstand zal het geen verrassing zijn dat er een sterke correlatie is tussen gezondheid en welzijn. Sterker nog, volgens velen is gezondheid de belangrijkste voorspeller van geluk. Dit wordt bevestigd door cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek, waarin 95 procent van de mensen die hun eigen gezondheid als zeer goed bestempelen aangeeft gelukkig te zijn. Onder degenen die vinden dat hun gezondheid slecht of zeer slecht is, is dat een stuk lager, namelijk 54 procent¹⁶.



Figuur 2 De drie gebieden van gezondheid



3. De leeropdracht

Biomolecules & Health

De gezondheidszorg staat onder druk: het aantal mensen met ouderdomsziekten zoals artrose, de ziekte van Parkinson en dementie neemt fors toe terwijl het tekort aan professionals en mantelzorgers groeit^{17,18}.

Om deze uitdaging nu en in de toekomst zo goed mogelijk het hoofd te bieden moeten we mijns inziens de aandacht richten op de volgende zaken:

Verhogen van de basisgezondheid

Een goed voorbeeld van de toegevoegde waarde hiervan is de zogenaamde prehabilitatie: het fysiek en mentaal fitter maken van een patiënt vóór een operatie. Door onder andere aanpassingen in het dieet vermindert de kans op complicaties bij een medische ingreep drastisch en verloopt het herstel spoediger^{19, 20}.

Versnellen van diagnose

Het bekendste voorbeeld hiervan is misschien wel de corona zelftest. Deze test maakte het voor iedereen mogelijk om, buiten het laboratorium om, binnen 15 minuten de besmettingsstatus te bepalen. Deze vorm van *Point of Care Technology* (POCT) was daarmee cruciaal in het beperken van de verspreiding van het virus tijdens de SARS-CoV-2 pandemie²¹.

Verbeteren van behandeling

Denk hierbij bijvoorbeeld aan immuuntherapie²². Deze relatief nieuwe behandelmethode helpt het natuurlijke afweersysteem bij de herkenning van kankercellen om deze vervolgens te kunnen vernietigen.

Hierin spelen biomoleculen een belangrijke rol. Gezonde voedingsstoffen hebben een positief effect op het herstel na een ingreep, virale eiwitten in neus- en/of keelslijm maken het mogelijk een infectie aan te tonen en door het remmen van specifieke eiwit-eiwitinteracties valt het

immuunsysteem kankercellen aan. Deze voorbeelden benadrukken dat voor de ontwikkeling van nieuwe diagnostische testen, geneesmiddelen, medische toepassingen en behandelmethoden, inzicht in de rol van biomoleculen in de processen onderliggend aan gezondheid, ziekte en genezing essentieel is.

Binnen mijn leeropdracht wil ik werken aan het meetbaar maken van de effecten van biomoleculen op de moleculaire processen die betrokken zijn bij gezondheid en ziekte.

Betekenisvol meten is weten

Metten kan iedereen en het is makkelijker dan ooit om nieuwe data te genereren. Het is echter zeer de vraag of dit zinvol is, gezien de al enorme hoeveelheid beschikbare data. Bij het bestuderen van de impact van biomoleculen op levende systemen is het daarom ook essentieel om bij aanvang van een studie goed te bepalen *wat* en *hoe* er wordt gemeten.

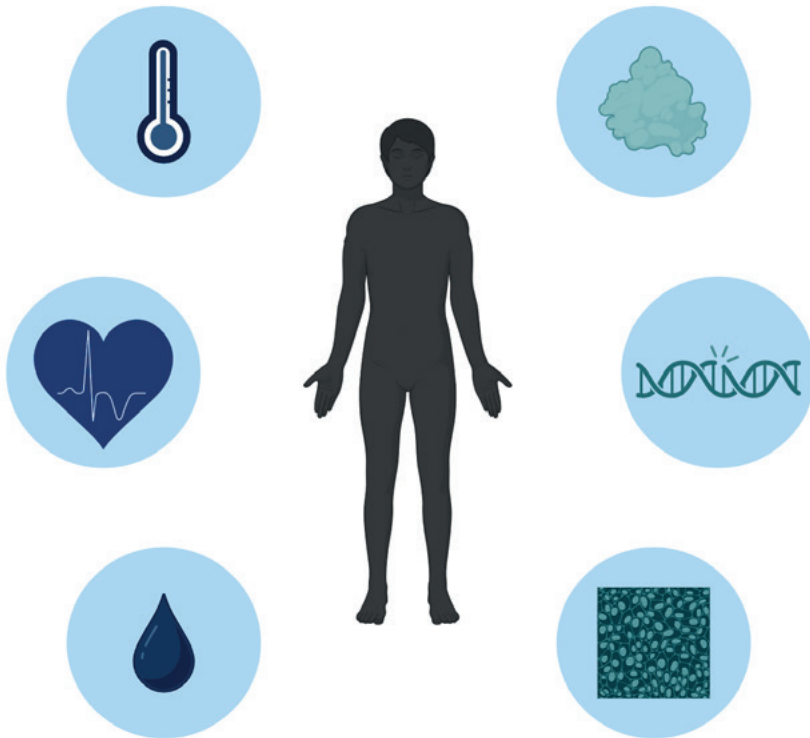
Wat?

Cellen en daarmee de organismen die daaruit zijn opgebouwd, zijn enorm complexe systemen. Neem bijvoorbeeld het genoom van de mens, het totaal aan erfelijk materiaal in iedere cel. Deze genetische code bevat de instructie voor het maken van ongeveer 20.000 eiwitten. Additionele modificatie van deze geproduceerde eiwitten resulteert in (naar schatting) 1 miljoen verschillende eiwitten in totaal²³. Daarnaast is de eiwitsamenstelling per cel afhankelijk van het type weefsel, de plek in dat weefsel, etc. Het bepalen van de moleculaire impact van bijvoorbeeld gewasbeschermers op het zenuwstelsel of die van ultra bewerkt voedsel op de darmwand is daarom moeilijk. Er zijn oneindig veel parameters te meten, maar wat leren we daarvan?

In het onderzoek binnen mijn leeropdracht wil ik daarom de focus leggen op biologische markers (biomarkers)²⁴. Dit zijn meetbare indicatoren die informatie geven over de gezondheidstoestand van een persoon. Deze kunnen variëren van een DNA-mutatie tot de aanwezigheid van immuun-modulerende eiwitten en algemene kenmerken, zoals iemands hartslag of gewicht (Figuur 3). Veel biomarkers komen voor in bloed, maar ook in bijvoorbeeld urine, ontlasting, of sputum (slijm uit de diepe luchtwegen).

Binnen wetenschappelijk onderzoek en voor allerlei biomedische toepassingen worden biomarkers gebruikt om inzicht te geven in:

- het risico op een ziekte;
- de aanwezigheid van een ziekte (diagnostische biomarker);
- het verloop of ernst van een ziekte (prognostische biomarker);
- de kans op behandelingsucces (voorspellende biomarker).



Figuur 3 Voorbeelden van biomarker typen

Hoe?

Het is vaak maar beperkt mogelijk om cellulaire biomarkers te meten en daarmee de impact van specifieke biomoleculen op de gezondheid van een individu te bestuderen. Om toch betekenisvol te meten zijn daarom diverse modelsystemen ontwikkeld. Zo worden bijvoorbeeld proefdieren gebruikt om nieuwe voeding en medicijnen te testen op werkzaamheid en veiligheid, maar ook om meer te leren over de biologische processen in het lichaam. De keerzijde is dat de bevindingen in proefdieren niet noodzakelijkerwijs goed overeenkomen met de situatie in de mens en de uitvoering van dierproeven soms tot een ethisch dilemma leidt. Een ander modelsysteem is de organoid, een klompje cellen dat uit verschillende celtypen bestaat die op vergelijkbare manier zijn georganiseerd als in een echt orgaan²⁵. Deze uitvinding door het Hubrecht Instituut (Utrecht, 2007) maakt het mogelijk te meten in systemen met de juiste complexiteit.

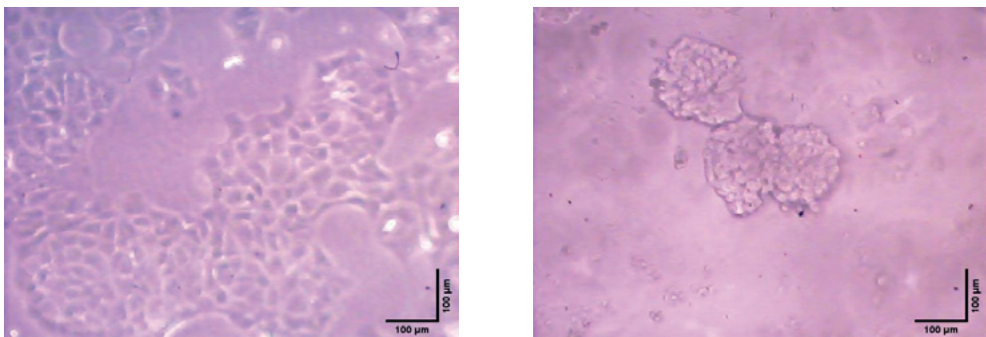
De ontwikkelingen volgen elkaar snel op en inmiddels zijn er organoids van onder andere darmen, lever, hart, longen en nog vele andere organen. Door het gebruik van een klein stukje weefsel verkregen uit een patiënt, een biopt, spelen organoids ook een belangrijke rol bij personalized healthcare²⁶. Daarmee zijn organoids uitermate geschikt om in een laboratoriumsetting de impact van biomoleculen te bestuderen.

Naast het meten van biomarkers in complexe systemen is het ook mogelijk om in meer detail de impact van biomoleculen te bestuderen. Denk bijvoorbeeld aan het bepalen van het remmende effect van een biomolecuul op een enzymatische reactie of aan het meten van de bindingssterkte tussen twee eiwitten. Voorwaarden hiervoor zijn natuurlijk dat bekend is welk eiwit onderwerp van studie is, dat dit geïsoleerd kan worden en dat het functioneel/biologisch actief is.

De focus van mijn onderzoek zal liggen op het bestuderen van de impact van biomoleculen op levende systemen, en meer specifiek op de invloed op de moleculaire processen die betrokken zijn bij gezondheid en ziekte. Om dit mogelijk te maken worden relevante biomarkers geselecteerd en representatieve modelsystemen, zoals menselijke cellijnen en 3D-modellen, ontwikkeld en toegepast.

Waar werken we aan en waar gaan we naartoe?

Een *biobased economy* is een economie die gebaseerd is op groene grondstoffen uit gewassen en reststromen uit de landbouw en voedingsmiddelenindustrie. Geïnspireerd op de *Sustainable Development Goals* van de Verenigde Naties en in lijn met het beleid van de Hanze onderzoekt het Kenniscentrum Biobased Economy (KCBBE) onder andere nieuwe biobased producten en duurzame productieprocessen²⁷. Mijn leeropdracht staat voor de opgave om samen met bedrijven en andere kennisinstellingen de effecten op de gezondheid van biomoleculen die hieruit voortkomen te bestuderen. Dit kan gaan om bijvoorbeeld eiwitten uit regeneratieve landbouw voor gezonde voeding uit duurzame plantaardige bronnen en de valorisatie van halffabricaten uit nieuw ontwikkelde biologische omzettingen van stoffen uit reststromen. De gemeenschappelijke factor daarbij is het laten groeien van cellen in drie dimensies voor een directe toepassing of voor gebruik als modelsysteem om *in vitro* de impact van biomoleculen op levende systemen te kunnen meten (Figuur 4).



Figuur 4 Cellen afkomstig van een longtumor, in het laboratorium op de Hanze gekweekt in 2D en 3D

Binnen de leeropdracht Biomolecules & Health werken we op dit moment aan de volgende projecten en onderzoeksplannen.

Tyrosinekinaseremmer resistentie

Een substantieel deel van de huidige werkzaamheden binnen de leeropdracht bestaat uit het onderzoeksproject naar het ontstaan van Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-resistentie in ROS1-translocatie²⁸. Het project is een samenwerking van de Hanze met het Universitair Medisch Centrum Groningen, de Rijksuniversiteit Groningen en Stichting Merels Wereld. ROS1-translocatie is een zeldzame vorm van longkanker die vooral voorkomt bij niet-rokende, jonge patiënten. Door een herschikking in het genetisch materiaal staat het ROS1-receptoreiwit altijd in de 'aan'-stand en is de juiste afstemming van signaalcascades in de cel niet langer mogelijk. Dit komt tot uiting in ongecontroleerde deling van cellen en tumorgroei.

In dit onderzoek bestuderen we resistentieontwikkeling tijdens de behandeling met TKI-remmers; door mutaties in de tumor neemt de effectiviteit van de medicijnen af. Hiervoor maken we gebruik van modelsystemen: patiënt-afgeleide cellijnen en muiscellijnen waarin de oncogenen tot expressie komen. Om de situatie in het lichaam beter na te bootsen werken we onder andere aan de ontwikkeling van 3D-celkweek. Daarnaast gebruiken we *in silico*-technieken (computerberekeningen) oftewel molecular dynamics, om de gevolgen van de geïdentificeerde resistentie mutaties voor de structuur en functie van de ROS1 fusie-eiwitten te bestuderen. De daarmee verkregen inzichten dragen bij aan het voorspellen van resistentieontwikkeling van tumoren en daarmee aan een betere behandeling van patiënten.

De gezondheidseffecten van collageen

Collageen is een eiwit dat het lichaam zelf aanmaakt. Het is het basismolecuul van de extracellulaire matrix (ECM) die stabiliteit geeft aan huid, haar, botten, pezen, bloedvaten, kraakbeen en alle bindweefsels. De ECM bevindt zich buiten de cellen en bestaat naast collageen uit andere langgerekte, vezelachtige eiwitten, zoals fibronectines, elastines en glycosaminoglycanen. Collageen is van dierlijke oorsprong en wordt voornamelijk gewonnen uit bindweefsel en botten van vissen, varkens en runderen. De huidige toepassing van collageen ligt vooral in de verwerking in voedingssupplementen die claimen de huid te verbeteren.

Recente wetenschappelijke studies laten zien dat collageen mogelijk toegevoegde waarde heeft voor medische toepassingen bij het verlichten van pijnklachten bij de meest voorkomende vorm van artritis (osteoarthritis)²⁹. De oorzaak ligt in een beschadiging van een gewricht waarna afbraak van het kraakbeen volgt. Daarbij treden lokale ontstekingsreacties op met pijnlijke gewrichten tot gevolg. Collageen kan mogelijk op tenminste twee manieren bijdragen aan herstel: (i) de opname van kleine stukjes geknipt collageen (gehydrolyseerd collageen) ondersteunt het lichaam bij de aanmaak van nieuw collageen en (ii) het verzwakt mogelijk de ontstekingsreactie door het verhogen van de tolerantie voor collageen afbraakproducten die vrijkomen bij kraakbeenschade³⁰.

Onderzoek binnen de leeropdracht zal zich richten op het meetbaar maken van de impact van de verschillende vormen van collageen op bijvoorbeeld darm- en kraakbeencellen. Dit doen we in samenwerking met een collageenproducent in Noord-Nederland die het collageen opwerkt uit

reststromen. Dit zal meer inzicht opleveren in de gezondheidseffecten van collageen en maakt het op termijn mogelijk om plantaardige alternatieven te evalueren.

Biomedische toepassing van bioplastics

In het laboratorium worden cellen traditioneel gekweekt in een monolaag op de bodem van een petrischaal (*in vitro*). Het nadeel van deze tweedimensionale kweek is dat de cellen een ander morfologie hebben dan dezelfde cellen die in het lichaam (*in vivo*) groeien. In het lichaam vinden interacties plaats tussen de cellen en tussen de cel en de eerdergenoemde extracellulaire matrix. Daarnaast maakt de driedimensionale omgeving het transport van voedingsstoffen en cellen mogelijk.

Afbreekbare bioplastics gemaakt met behulp van micro-organismen uit organisch afval kunnen mogelijk de benodigde structuur bieden voor het buiten het lichaam kweken van cellen in drie dimensies³¹. Deze plastics kunnen in iedere gewenste vorm geprint worden en, al dan niet in combinatie met ECM, houvast bieden aan cellen. Door op deze manier bioplastics als *scaffold*, in het Nederlands steiger, toe te passen, ontstaan er mogelijkheden voor bijvoorbeeld het laten groeien van kraakbeen voor toepassing in versleten gewrichten of in het combineren van verschillende soorten cellen vergelijkbaar met de situatie in organen, zoals de huid. Net als bij echte steigers, die zodra het gebouw staat verwijderd worden, zijn deze afbreekbare *scaffolds* tijdelijke structuren om celgroei mogelijk te maken en lossen ze na verloop van tijd in het lichaam op. Met mijn leeropdracht wil ik graag bijdragen aan deze veelbelovende ontwikkeling.

Point of Care Technology (POCT)

Met behulp van *Point of Care Technology* kunnen zorgprofessionals of burgers zelfstandig snelle en nauwkeurige diagnostische tests van kleine hoeveelheden (biologisch) materiaal uitvoeren³². Bekende toepassingen zijn de bloedglucosetesten en de zwangerschapstest. Het grote voordeel van deze testen is de eenvoud en de mogelijkheid tot uitvoering dicht bij de patiënt of zelfs bij de mensen thuis. Bij de ontwikkeling van POCT-testen staat de detectie van biomarkers in kleine testvolumes van lichaamsvloeistoffen, zoals urine en bloed, centraal. De wens is om dit voor meerdere biomarkers tegelijk te kunnen doen (multiplexing), waarbij de uitkomst kwantitatief is en er bij voorkeur gewerkt kan worden met een '*plug-and-play*'-ontwerp. Dit laatste maakte het bijvoorbeeld mogelijk snel in te spelen op de coronapandemie met de COVID-19 zelftest. Naast dit soort toepassingen is er een ontwikkeling gaande om POCT in te zetten om het hoofd te bieden aan steeds meer voorkomende niet-infectieziekten, zoals kanker. Daar waar voorheen een op de drie mensen de diagnose kanker kreeg is dat door de vergrijzing opgelopen tot een op de twee. Het is daarom eens te meer noodzakelijk om eenvoudige testen te ontwikkelen die snelle diagnose en efficiënte behandeling van patiënten mogelijk maken. POCT kan hierin een belangrijke rol spelen.

Mijn leeropdracht is onderdeel van een multidisciplinair team dat recentelijk is samengebracht. Dit team bestaande uit onderzoekers en zorgprofessionals van de Hanze, het Martini Ziekenhuis, het ziekenhuis Nij Smellinghe, het Universitair Medisch Centrum Groningen en de Hogeschool Saxion zal zich toeleveren op het ontwikkelen van nieuwe POCT-modaliteiten.



4. Maatschappelijke relevantie

Het noorden van Nederland werkt aan een transitie naar een circulaire en biobased economie die bijdraagt aan een brede welvaart voor de regio^{33,34}. Het gaat daarbij om zowel economische als ecologische en sociaal-maatschappelijke aspecten. Met mijn onderzoek wil ik met name bijdragen aan het oplossen van de uitdagingen op het gebied van gezondheidszorg.

Door de vergrijzing staat de zorg enorm onder druk en daarin heeft de ziektelast door onder andere infectieziekten (bijvoorbeeld respiratoire infecties en sepsis) een steeds groter aandeel³⁵. Om weerstand te bieden aan deze en andere gezondheidsrisico's, ook op jongere leeftijd, is een robuuste volksgezondheidscultuur en het waarborgen daarvan een belangrijk instrument. Het ontwikkelen en de valorisatie van biobased grondstoffen, ingrediënten en processen voor producten die kwaliteit van leven en lichaamsfuncties ondersteunen, staan daarin centraal en sluit aan bij de ambitie van het noorden om de groenste regio van Nederland te worden. Door op deze manier te bouwen aan een veilige, gezonde en duurzame wereld wil ik met mijn leeropdracht bijdragen aan het maken van een verschil nu en in de toekomst.

Onderzoeksinstellingen, bedrijven en de zorgsector

Door praktijkgericht onderzoek te doen, wil ik een bijdrage leveren aan het beantwoorden van de vragen en het uitwerken van ideeën die bij de noordelijke medische onderzoeksinstellingen, de *life science* en op medische technologie georiënteerde bedrijven en de zorgsector leven. Het samenbrengen van partijen en expertise is daarbij leidend in het initiëren van nieuwe praktijkgerichte onderzoeksprojecten. Of het nu gaat om onderzoek naar het effect van voeding op de gezondheid, de ontwikkeling van medische technologie of gepersonaliseerde zorg, in alle gevallen is er sprake van een methode om de functionele respons van biomoleculen op cellen te meten. Deze “tools” zijn onmisbaar voor preklinische veiligheidsevaluatie en dienen ook als maatstaf voor biologische activiteit of potentie van een product. Het ontwikkelen van geschikte

modelsystemen om de biologische activiteit van biomoleculen die voortkomen uit de biobased ketens te bepalen, zal daarom een belangrijk deel van mijn leeropdracht zijn. Daarbij is het doel om een herkenbare en betrouwbare partner te worden in het noordelijke ecosysteem en daarbij een wezenlijke bijdrage te leveren aan het versnellen van de wisselwerking van kennisontwikkeling, gezondheidstechnologie en bedrijfsvoering.

Onderwijs

Met mijn leeropdracht wil ik een sterke koppeling leggen tussen praktijkgericht onderzoek en het onderwijs. Daarmee wil ik de kennisontwikkeling van studenten en professionals bevorderen en zo inspelen op de vraag vanuit academische instellingen, ziekenhuizen en het bedrijfsleven naar werknemers met waardevolle en passende expertise.

De leeropdracht brengt deze koppeling in de praktijk door stageplaatsen te faciliteren voor zowel Hanze- en internationale studenten en er worden onderzoeksvraagstukken geïntegreerd in het onderwijs. Op die manier komen studenten tijdens hun studie al in aanraking met onderzoek binnen de Hanze, maar ook met onderzoek bij bedrijven en kennisinstellingen. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek naar het beter voorspellen, vertragen en genezen van neurodegeneratieve ziekten door het multidisciplinaire consortium CureQ. Hanze is een van de partners binnen deze samenwerking die verder bestaat uit academici, medici en ethici. De gebruikte *state-of-the-art* celbiologische technieken en modelsystemen worden door de Hanze zo veel mogelijk geïmplementeerd in de vernieuwing van het curriculum van de opleiding Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek. Het recent geïnitieerde PharmaNL-project is een goed voorbeeld van een samenwerking tussen de Hanze en regionale bedrijven voor de verdere ontwikkeling van *human capital* in de regio. Binnen dit project werken het Instituut voor Life Science & Technology van de Hanze en de bioanalytische laboratoria van de bedrijven Icon, Ardena en QPS samen aan de uitbreiding van het huidige reguliere onderwijsaanbod. Vanuit dit project worden voor de gerichte na- en bijscholing van professionals uit het bedrijfsleven een aantal gecertificeerde onderwijsmodules op master-niveau op het gebied van *Bioanalytical Method Development for Clinical Research* ontwikkeld.

De noordeling staat bekend als nuchter en eigenzinnig; tegelijkertijd blijkt uit onderzoek dat Groningers, Friezen en Drenten bovengemiddeld trots zijn op hun provincie³⁶. Trots zijn is iets wat een noordeling in stilte doet. Qua karakter herken ik mijzelf hier wel in. Toch spreek ik de hoop uit dat mijn werk, al is het maar een heel klein beetje, bij mag dragen aan het uitdragen van deze trots.

Slotwoord

Een goede gezondheid is niet vanzelfsprekend. De wereld verandert sneller dan ooit en het welzijn van mens, dier en milieu staat onder steeds grotere druk. De overgang naar een *biobased economy*, gebaseerd op groene grondstoffen, biedt de mogelijkheid een deel van de gezondheidsuitdagingen op te lossen.

De focus van mijn leeropdracht zal liggen op de biomoleculen die uit biobased ketens voortkomen. Het opzetten van modelsystemen om experimenteel de invloed van deze moleculen op de moleculaire processen onderliggend aan gezondheid en ziekte te bestuderen staat daarin centraal. In samenwerking met andere kennisinstellingen en bedrijven wil ik daarmee bijdragen aan de ontwikkeling en valorisatie van biobased grondstoffen, ingrediënten en processen voor producten die kwaliteit van leven en lichaamsfuncties ondersteunen.

Ondanks dat we tegenwoordig als individu veelal onafhankelijkheid en autonomie nastreven, is de realiteit anders. De uitdagingen waar we met zijn allen voor staan, zowel klein als groot, kunnen we alleen het hoofd bieden door elkaar te vinden, nieuwe inzichten te vergaren en samen te komen tot een oplossing.

Graag haal ik hierbij het voorbeeld aan van een recente publicatie van een onderzoek naar auto-immuunziekten bij de moderne Europeaan^{37,38}. De hoofdonderzoeker, evolutionair geneticus Eske Willerslev en een expert op het gebied van paleo-DNA, is altijd vooral geïnteresseerd geweest in de migratie van populaties mensen ten tijde van het eerste volk in Europa. Pas nadat hij benaderd werd door medici, realiseerde hij zich dat er erg veel interesse is in de ontstaansgeschiedenis van ziekten. Het bleek dat het met zijn methoden mogelijk was om de weg van 'ziektegenen' terug naar het ontstaan daarvan te volgen.

Tot zijn grote verbazing kwam de verspreidingskaart van Multiple Sclerose (MS) precies overeen met de DNA-signatuur die naar Europa kwam met de migratie van steppevolkeren aan het begin van de Bronstijd. Dit wijst erop dat de mutaties in de immuuniteitsgenen die de drager gevoelig maken voor MS lang geleden een positieve selectie hebben ondergaan en deze genvarianten waarschijnlijk bescherming boden tegen ziekten die door hun vee werden overgedragen. Op deze manier heeft het immuunsysteem zich door de jaren heen aangepast aan de destijds actuele ziektedreigingen. De afgelopen 200 jaar is er echter relatief snel héél veel veranderd, vooral door verbeterde hygiëne, en leven we nu met een immuunsysteem dat erg goed kan aanvallen in een omgeving waarin dat helemaal niet meer zo nodig is. Daardoor is de balans tussen enerzijds ontstekingsreacties, om de infecties te bestrijden, en anderzijds anti-ontstekingsreacties, om niet het eigen lichaam aan te vallen, niet volledig meer in evenwicht.

Ter inspiratie sluit af ik met een quote van de hoofdonderzoeker van deze studie:

“Als ik alleen maar gesproken had met wetenschappers die hetzelfde doen als ik, was ik hier nooit achter gekomen. Je moet juist altijd spreken met mensen die iets heel anders doen dan jijzelf. Dan pas ga je dingen zien waar je anders nooit opgekomen was. Dáárom moet je dus altijd multidisciplinair werken.”

Zo gezegd, zo gedaan

Referenties

1. World Health Organization. An R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics: Plan of Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
% <https://www.who.int/publications/m/item/an-r-d-blueprint-for-action-to-prevent-epidemics>
2. Gouglas D., Christodoulou M., Plotkin S.A. *et al.* CEPI: Driving Progress Toward Epidemic Preparedness and Response. *Epidemiol. Rev.* 2019 Jan 31;41(1):28-33.
3. Ahmed S.K., Hussein S, Qurbani K. *et al.* Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *J. Med., Surgery and Public Health.* 2024 Vol2
4. Moussally K., Abu-Sittah G., Gomez F.G. *et al.* Antimicrobial resistance in the ongoing Gaza war: a silent threat. *The Lancet*, Volume 402, Issue 10416, 1972 - 1973
5. Franco R., Li S., Rodriguez-Rocha H., Burns M. *et al.* Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chem. Biol. Interact.* 2010 Nov 5;188(2):289-300.
6. Pathak V.M., Verma V.K.M, Rawat B.S. *et al.* Current status of pesticide effects on environment, human health and it's eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review. *Front. Microbiol.* 2022 Aug 17; 13:962619
7. Hall K.D. From dearth to excess: the rise of obesity in an ultra-processed food system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* September 11, 2023; 378(1885): 20220214.
8. Hirt N. and Body-Malapel M. Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. *Part. Fibre. Toxicol.* 2020 Nov. 12;17(1):57.
9. Peeken I., Primpke S., Beyer B. *et al.* Arctic Sea ice is an important temporal sink and means of transport for microplastic. *Nat. Commun.* 2018 Apr 24;9(1):1505.
10. Bilela L.L., Matijošytė I., Krutkevičius J., *et al.* Impact of per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) on the marine environment: Raising awareness, challenges, legislation, and mitigation approaches under the One Health concept. *Marine Pollution Bulletin.* Vol. 194, Part A, September 2023, 115309
11. Holesh JE, Aslam S, and Martin A. Physiology, Carbohydrates. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459280/>, 2023 May 12
12. Ahmed S., Shah P., Ahmed O. Biochemistry, Lipids. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls. Available at: % <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525952>, 2023 May 1

13. Zhao Y., Zuo X., Li Q., *et al.* Nucleic Acids Analysis. *Sci China Chem.* 2021;64(2):171-203.
14. La Pelusa A. and Kaushik R. Physiology. Proteins. *StatPearls* Treasure Island (FL): StatPearls. Available at: % <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555990/>, 2022 November 14.
15. World Health Organization. (n.d.). Frequently asked questions. % <https://www.who.int/about/frequently-asked-questions>
16. Centraal Bureau voor de Statistiek. Gezondheid, relaties en werk belangrijker voor geluk dan geld., 19-3-2016
17. Steinmetz J. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021, *Lancet Neurol.* 2024 Apr; 23(4): 344–381.
18. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, ministerie van volksgezondheid, welzijn en sport. Zorg, jeugdhulp en toezicht in tijden van personeelstekorten., 08-12-2022
19. De Klerk T.C., Dounavi D.M., Hamilton D.F., *et al.* Effects of home-based prehabilitation on pre- and postoperative outcomes following total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint Open.* 2023; 4 (5): 315 – 328
20. Van Houtert W.F.C., Strijbos D.O., Bimmel R., *et al.* A stepwise transformation: description and outcome of perioperative procedures in patients receiving a total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2024;106-B (6):573-581.
21. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, Interim guidance. 6 October 2021
22. Zhang Y. and Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol. Immunol.* 2020 Aug;17(8):807-821
23. Harper J.W. and Bennett E.J. Proteome complexity and the forces that drive proteome imbalance. *Nature.* 2016 Sep 15;537(7620):328-38.
24. Califf R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* 2018 Feb;243(3):213-221.
25. Zhao Z., Chen X., Dowbaj A.M., *et al.* Organoids. *Nat. Rev. Methods Primers.* 2022; 2:94.
26. Johnson K.B., Wei W.Q., Weeraratne D., *et al.* Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin. Transl. Sci.* 2021 Jan;14(1):86-93.
27. The UN Sustainable Development Goals. United Nations, New York, 2015, % www.un.org/sustainabledevelopment/
28. Drilon A., Jenkins C., Iyer S., *et al.* ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021 Jan;18(1):35-55.
29. Jang S., Lee K., and Ju J.H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Mar 5;22(5):2619
30. Martínez-Puig D., Costa-Larrión E., Rubio-Rodríguez N., *et al.* Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients.* 2023 Mar 8;15(6):1332.
31. Li J., Zhang X., Udduttula A., Fan Z.S., *et al.*, Microbial-Derived Polyhydroxyalkanoate-Based Scaffolds for Bone Tissue Engineering: Biosynthesis, Properties, and Perspectives. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021 Dec 21; 9:763031.
32. Plebani M., Nichols J.H., Luppa P.B., *et al.* Point-of-care testing: state-of-the art and perspectives. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2024 Jun 17.
33. Nationaal Programma Groningen - Groningen weer toekomstperspectief: % <https://www.nationaal-programmagroningen.nl/>

34. Research- en innovatiestrategie voor slimme specialisatie (RIS3) voor Noord-Nederland. 2021-2027
35. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, De impact van de vergrijzing. *Synthese*. April 2018
36. I&O research. Onderzoek onder de Nederlandse bevolking in opdracht van de NOS. *Rapportage Regio- & provinciegevoel*. Maart 2019
37. Spiering H. Veel auto-immunziekten zijn een erfenis van oeroude herders. *Nieuwe Rotterdamse Courant*. 21 februari 2024.
38. Barrie W., Yang Y., Irving-Pease E.K., *et al.* Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist populations. *Nature* 625, 321–328 (2024).

Figuren 1 en 3 zijn gemaakt met behulp van BioRender.com



Over Fin Milder

In 2002 voltooide Fin zijn opleiding Moleculaire Wetenschappen aan Wageningen University & Research. Aansluitend heeft hij gewerkt aan zijn proefschrift '*Structural studies on the enzymes of the complement convertases; factor B, C2a and the inhibitor SCIN*' in de onderzoeksgroep Kristal- en Structuurchemie aan de Universiteit Utrecht. Tijdens zijn postdoctoraal onderzoek bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Medische Microbiologie, heeft hij een aantal *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa* eiwitten bestudeerd die pathogene bacteriën helpen te ontsnappen aan het menselijke immuunsysteem. In 2012 heeft Fin de overstap gemaakt naar het bedrijfsleven. Bij Janssen Vaccines & Prevention in Leiden heeft hij als Senior Scientist gewerkt aan onder andere het ontwerp van influenza antigenen en was hij verantwoordelijk voor het screenen, produceren en karakteriseren van deze antigenen voor gebruik in pre-klinisch onderzoek. Daarnaast was hij operationeel manager van een aantal *late-stage discovery/early-stage development* activiteiten in de route naar Fase I klinische studies van onder andere Influenza en Respiratoir Syncytieel Virus kandidaat vaccins.

Sinds februari 2024 is Fin werkzaam als lector Biomolecules & Health bij het Kenniscentrum Biobased Economy dat verbonden is aan de Hanze. Zijn werk richt zich op de moleculaire processen die betrokken zijn bij gezondheid en ziekte en onderzoekt hij de impact van biobased moleculen op levende systemen. Deze systemen variëren van microbiële gemeenschappen tot menselijke cellijnen en gehumaniseerde 3D-modellen.

Publicaties

Fin heeft meer dan 15 *peer-reviewed* academische publicaties op zijn naam staan en is daarnaast mede-uitvinder van meerdere toegekende octrooiaanvragen.

Fin Milder

Lector Biomolecules & Health,
Kenniscentrum Biobased Economy

share your talent.
move the world.