

Hoe verdeel je een beurs van 22 miljoen euro?

Begin 2024 kreeg prof. dr. Caroline Klaver de Zwaartekrachtsubsidie toegekend. Deze consortiumbeurs van maar liefst 22 miljoen euro kreeg ze voor Lifelong VISION, een tienjarig onderzoeksprogramma voor de ontwikkeling van therapieën voor erfelijke netvliesandoeningen en LMD.



beeld: Manneke de Lorijn

Prof. dr. Caroline Klaver is hoogleraar Epidemiologie en Genetica van oogziekten aan het Erasmus MC en het Radboudumc. Klaver probeert een brug te slaan tussen epidemiologisch onderzoek en klinische praktijk. Haar uiteindelijke doel is om nieuwe wegen te vinden voor de preventie en de behandeling van oogziekten die tot nu toe nog grotendeels onbehandelbaar zijn.

Prof. dr. Caroline Klaver wil graag benadrukken dat ze de Zwaartekrachtsubsidie niet alléén heeft gekregen. ‘We hebben de subsidieaanvraag met zes *core principle investigators* geschreven. Het is een consortiumbeurs voor onderzoek waarbij in totaal 28 onderzoekers betrokken zijn, verdeeld over 10 Nederlandse universiteiten en onderzoeksinstituten. Het is dus een gezamenlijke inspanning en een gezamenlijke prestatie dat we deze beurs hebben gekregen. We zijn erg trots dat het ons is gelukt.’

Zo’n aanvraag is iets van lange adem, vervolgt ze. ‘Het duurt een jaar voordat je alle stappen hebt doorlopen en je op gesprek mag komen. En ook daarna duurt het gevoelsmatig nog eindeloos voor er uitsluitend is. Maar het was de moeite waard. De Zwaartekrachtsubsidie is een van de grootste subsidies die de Nederlandse overheid toekent. Het doel is om de Nederlandse onderzoeksnetwerken te stimuleren, met als stip op de horizon om baanbrekend onderzoek voort te brengen van eigen bodem.’

GENOEG DIVERSITEIT

Een belangrijke reden waarom het Lifelong VISION-consortium onder leiding van Klaver de beurs heeft ontvangen, is dat het onderzoeksprogramma eraan bijdraagt om het wetenschappelijk netwerk in de oogheelkunde te versterken. ‘Onze gezamenlijke missie is: blindheid de wereld uit. Dat lukt je niet als afzonderlijke onderzoeksgroep. Je hebt daar massa en diversiteit voor nodig. Ik denk dat we de beurs hebben gekregen doordat we meer dan genoeg diversiteit in huis hebben om onze ambities te realiseren.’ Zo doen aan Lifelong VISION meerdere onderzoekers mee die van origine geen expertise hebben in de oogheelkunde. Zoals onderzoekers van de TU Eindhoven die weten hoe je kunstmatige materialen kunt produceren die goed in het lichaam passen, bio-informatici

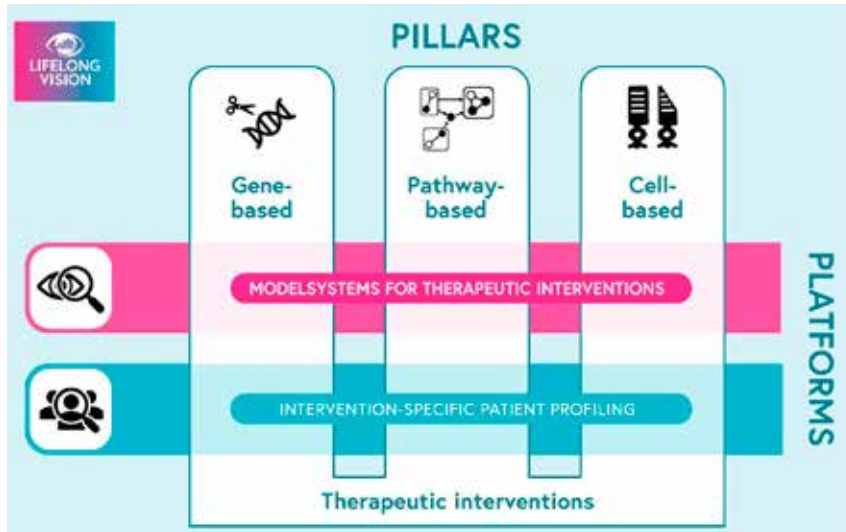
met kennis van data op moleculair niveau, moleculair genetici en onderzoekers met expertise van kristalstructuren. ‘We willen bijvoorbeeld *nanobodies* – kleine antilichamen – ontwerpen waarmee we aangrijpen op de moleculen van het afweersysteem. Dat lukt alleen als je kennis hebt van de driedimensionale kristalstructuur van deze target-moleculen.’

DRIE INTERVENTIE-PIJLERS

Monogenetische erfelijke netvliesandoeningen en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) zijn de twee groepen aandoeningen waarop het Lifelong VISION-onderzoek zich focust. Dat onderzoek bestaat uit drie interventie-pijlers, legt Klaver uit. ‘De eerste is gentherapie. Deze interventie kan echter alleen het retinale weefsel herstellen dat nog intact is. We willen daarom tevens achterhalen hoe het ziektemechanisme werkt en waarom een retinacel afsterft. Dat geeft ons aanknopingspunten om cellen in leven te houden. *Pathway-based*-therapie vormt daarom de tweede pijler van ons interventieonderzoek. We willen daarmee ingrijpen op ziekteprocessen voordat cellen het loodje leggen.’

Cell-based-therapie is de derde interventiepijler van Lifelong VISION. ‘Aan het eind van het liedje sterven bij beide ziektebeelden de retinale cellen af. Je zou dan nieuwe cellen willen hebben, maar de retina is een eindorgaan; het kan zichzelf niet repareren of celdeling organiseren. Middels regeneratieve geneeskunde kun je nieuwe netvliescellen maken, bijvoorbeeld buiten het lichaam, en die vervolgens terugplaatsen in het oog. Dit zou bijvoorbeeld met *bioprinting* gerealiseerd kunnen worden. Of we kunnen kijken hoe andere organismen dat doen. Zebravissen kunnen bijvoorbeeld wél hun eigen retina repareren. Hoe doen ze dat? En kunnen we het stukje DNA dat hiervoor verantwoordelijk is, transplanteren in ons eigen DNA? Dat is allemaal

ONDERZOEKSLIEDERS BIJ DE DRIE PIJLERS EN DE TWEE PLATFORMS:



Pillar 1 - Gentherapie

Prof. dr. Rob Collin (Radboudumc) en prof. dr. Camiel Boon (Amsterdam UMC)

Pillar 2 - Pathway-based- therapie

Prof. dr. Ronald Roepman (Radboudumc) en prof. dr. Caroline Klaver (Radboudumc & Erasmus MC)

Pillar 3 - Cell-based- therapie

Prof. dr. Theo Smit (Amsterdam UMC) en prof. dr. Patricia Dankers (TU Eindhoven)

Platform A - Modelsystemen

Dr. Zohreh Hosseinzadeh (Radboudumc) en prof. dr. Ronald Roepman (Radboudumc)

Platform B - Patiëntprofilering

Prof. dr. Clarisa Sanchez (Universiteit van Amsterdam) en prof. dr. Caroline Klaver (Radboudumc & Erasmus MC)

toekomstmuziek. Maar dat is het mooie van dit onderzoeksprogramma: het heeft een looptijd van tien jaar, dus we kunnen ver vooruitkijken.'

TWEE ONDERZOEKPLATFORMS

Naast de drie interventierichtingen, kent Lifelong VISION ook twee zogenoemde onderzoekplatforms. 'Zo willen we werken aan modelsystemen waarmee we in vitro onderzoeken of onze interventies werken. Zonder dat we daarvoor per se diermodellen hoeven te gebruiken. Zo willen we een modelstelsel maken dat de volledige achterkant van het oog representeert. We gebruiken daarvoor stamcellen van patiënten en kijken hoe we zo'n model lichtgevoelig kunnen maken. Onze interventies moeten ervoor zorgen dat het oog weer kan zien. Dan moeten we er dus voor zorgen dat ook het model kan kijken. Dat is een revolutionair concept, maar het staat wel op onze onderzoeksagenda.'

Patiëntprofilering is het andere onderzoekplatform. Klaver, die naast oogarts ook epidemioloog is, is hier zelf nauw bij betrokken. Ze werkt daarvoor samen met een AI-specialist die veel expertise heeft van voorspelmodellen. 'Het gaat dan om de vraag: kunnen we voorspellen wie wanneer welke behandeling nodig heeft? Of dat nu gentherapie, *pathway-based*-therapie of celtherapie is. Dat voorspellen is

niet eenvoudig, want patiënten bij wie het ziekteproces uiteindelijk goed of slecht afloopt, lijken in het beginstadium van hun ziekte sterk op elkaar. Maar je wil je interventies vooral kunnen geven aan mensen bij wie het ziekteproces daadwerkelijk slecht afloopt.'

FRUSTRATIE

'Ja hoor, het lukt me nog steeds om alle ballen in de lucht te houden', lacht Klaver. Ondanks dat ze naast consortiumleider van Lifelong VISION ook nog onderzoek doet naar leefstijl en genetica met de AMD-Life-studie. Daarnaast doet ze veel onderzoek naar myopie bij kinderen en jongeren. 'Vraag maar niet naar mijn werk-privébalans. Anderzijds, mijn werk is mijn hobby. En ik vind het vooral leuk dat ik me met Lifelong VISION eindelijk mag bezighouden met interventies met een sterke genetische component. In de dertig jaar dat ik hier onderzoek naar doe, heb ik al zoveel patiënten met monogenetische erfelijke aandoeningen moeten vertellen: "Het spijt me, het loopt slecht voor je af. Ik kan niets voor je betekenen." Van die frustratie wil ik nu wel eens af. Altijd maar "nee" moeten verkopen, dat gaat je als dokter en onderzoeker niet in de koude kleren zitten. Dat is mijn persoonlijke motivatie om vol in te zetten op Lifelong VISION. Ik wil werken aan therapieën die deze patiënten écht gaan helpen.' ◀