



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Translationeel onderzoek, waar kleine onderdelen samen het grotere geheel maken**

Roon, W.M.C. van

### **Citation**

Roon, W. M. C. van. (2022). *Translationeel onderzoek, waar kleine onderdelen samen het grotere geheel maken*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3567354>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3567354>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. Willeke M.C. van Roon

# Translationeel onderzoek, waar kleine onderdelen samen het grotere geheel maken

*(English version included)*



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Translationeel onderzoek, waar kleine onderdelen samen het grotere geheel maken

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Willeke M.C. van Roon

bij de benoeming tot hoogleraar in de  
humane genetica

aan de Universiteit Leiden

op maandag 28 maart 2022



Universiteit  
Leiden



Mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders.

Translatieel onderzoek is onderzoek dat de schakel vormt tussen fundamenteel onderzoek en een toepassing in de kliniek. Hoe werken de verschillende processen om een cel goed te laten functioneren, wat gaat er mis met die processen bij een ziekte, hoe kunnen we daarop ingrijpen, want dat is nodig om de vertaling naar een behandeling te maken, waar de patiënten uiteindelijk iets aan hebben. Als translatieel onderzoeker weet je vaak van veel dingen een klein beetje. In tegenstelling tot fundamentele onderzoekers die van een paar dingen heel veel weten.

Translatieel onderzoekers zijn daarom vaak van nature goede samenwerkers, omdat de expertise van je collega's essentieel is om de kleinere onderdelen samen te voegen, zodat het grotere plaatje duidelijk wordt.

Vandaag wil ik u meenemen langs een aantal aspecten van mijn onderzoek, waarbij we klein beginnen en groot eindigen. Ieder apart stuk maakt deel uit van een groot geheel. Het grote geheel is mooi om naar te kijken, maar als je er beter naar kijkt kom je steeds nieuwe dingen tegen. En als je er af en toe met een frisse blik naar kijkt, doe je nieuwe ontdekkingen.

Dat kan ik misschien toelichten aan de hand van de Nachtwacht van Rembrandt van Rijn geschilderd in 1642. Eigenlijk heet het schilderij 'De compagnie van kapitein Frans Banning Cocq en luitenant Willem van Ruytenburgh maakt zich gereed om uit te marcheren'. Het is een groepsportret van schutters die de stad moesten verdedigen. Waar iedereen het eerst aan denkt als je het over de nachtwacht hebt, zijn de 18 schutters die op het schilderij staan. Het zijn de 18 geportretteerden die voor de opdracht betaald hebben. Maar als je beter gaat kijken staan er interessante details op die niet direct op zouden vallen. Zoals het meisje links van de kapitein met een kip aan haar gordel, waarbij de klauwen van de kip verwijzen naar de Kloveniers, de

naam van de schutters. Maar met de nieuwste technieken konden ze ook onder de verf kijken en weten we nu hoe de eerste schets er uit zag die Rembrandt maakte op het doek.

Alle kleine onderdelen maken samen het grotere geheel en nieuwe ontwikkelingen maken dat je op een andere manier naar de bestaande afbeelding kijkt.

Zo wil ik mijn onderzoek toelichten in de vorm van prenten in een denkbeeldig prentenboek.

### **Prent 1: De cel**

Voor de eerste prent in het prentenboek gaan we terug naar de biologielees op de middelbare school. Er staat een eenvoudige afbeelding op van een cel. De cel is eivormig met een rondje erin, een beetje links van het midden. Dat rondje is de kern, en in die kern ligt bijna alle genetische informatie opgeslagen die nodig is om de bouwstenen te maken die ons mensen maken, en die ieder mens uniek maakt. Ik vergelijk het meestal met een boekenkast met allemaal receptenboeken erin. In de receptenboeken staan alle recepten die je je maar kan bedenken. Maar als je een 3-gangen diner wilt maken voor je gasten heb je maar een paar recepten nodig, uit een aantal boeken. Je maakt kopietjes van de recepten, en die neem je mee naar de keuken. De boekenkast stelt het DNA voor, de recepten het RNA en het cellichaam de keuken. Het gerecht dat je uiteindelijk maakt, stelt het eiwit voor, en eiwitten zijn de bouwstenen van ons lichaam. De boeken uit de boekenkast kunnen niet naar de keuken maar de kopietjes van de recepten wel. En alleen voor de 3-gangen die je nodig hebt voor je diner, gebruik je de gekopieerde recepten.

Als we nu wat beter naar deze prent kijken moet u zich voorstellen dat er in de cel een soort klontjes liggen. Bij de erfelijke hersenaandoeningen waar ik veel aan werk, is dit ook het geval. Er zit een foutje in een recept uit de boekenkast, in de erfelijke code, het DNA, dat ook wordt geschreven met letters, net als het recept. Dat foutje staat daardoor ook in de kopie van het

recept dat naar de keuken gaat, en dat komt dan uiteindelijk ook in het gerecht terecht. Staat er bijvoorbeeld in het pannenkoekenrecept niet 1x de opeenvolging van letters die samen het woordje 'zout' vormen, maar 15x, dan lijkt het gemaakte gerecht nog wel op een pannenkoek maar is het niet meer te eten en voel je de pannenkoek als een steen op je maag liggen. Bij een eiwit zorgt deze herhaling van letters ervoor dat het gaat ophopen en dit zorgt voor de klontjes in de cel.

Een van de eerste hersenaandoeningen waar ik onderzoek naar deed is de ziekte van Huntington. Een verlengde herhaling van letters zit bij deze ziekte van Huntington in het huntingtine recept. Via de kopie van het recept komt er in het huntingtine eiwit een verlengde reeks glutamine aminozuren terecht die ervoor zorgt dat het eiwit zicht ophoopt in de cel. Hierbij moet u zich voorstellen dat aminozuren kralen in een ketting zijn, die je aaneen rijgt om een eiwit te vormen. Toen men voor het eerst naar dit plaatje uit het prentenboek keek, dacht men dat deze eiwitophopingen de oorzaak waren van de ziekte. Men dacht dat er alleen huntingtine eiwit in de ophopingen zaten. We weten nu dat er naast het huntingtine eiwit nog veel andere eiwitten gevangen zitten in deze ophopingen. En dan vooral eiwitten die belangrijk zijn bij de aanmaak van andere eiwitten. Ze beïnvloeden de expressie van heel veel verschillende RNAs, dus ze regelen hoe vaak een recept gekopieerd wordt. Hierdoor zijn heel veel processen in de cel verstoord. Nu bijna 25 jaar later, hebben we nog in veel meer detail en met meer geavanceerde technieken naar dit plaatje gekeken van DNA, RNA en eiwit. We weten nu dat niet de eiwitophopingen het meest schadelijk zijn, maar de fase voordat de eiwitten in ophopingen terecht komen, is het meest schadelijk voor cellen. Ook weten we dat de herhaling van letters in het DNA over de tijd langer kan worden. Dat kan belangrijk zijn, want hoe meer herhalingen hoe schadelijker het huntingtine eiwit is voor de cel. Ook het RNA, de kopie van het recept, kan al schadelijk zijn, en kan zich ook ophopen. En om het nog ingewikkelder te maken wordt er een verkort recept gekopieerd, met een verkort eiwit

tot gevolg. Dit verkorte eiwit met de foute herhaling van letters erin, is nog schadelijker dan het lange eiwit met de herhaling erin.

Deze bladzijde in het prentenboek wil ik graag afsluiten met een blik op andere erfelijke hersenaandoeningen waar ditzelfde plaatje van een cel met eiwitophopingen van toepassing is. Ik had al kort uitgelegd over de ziekte van Huntington met een verlengde reeks glutamine aminozuren in het huntingtine eiwit. Nu zijn er nog 8 erfelijke hersenaandoeningen die allemaal worden veroorzaakt door zo een verlengde reeks glutamine aminozuren. Het verschil is dat deze verlengde reeks glutamine aminozuren bij iedere aandoening in een ander eiwit voorkomt. De ziekte van Huntington en deze 8 andere aandoeningen worden wel de polyglutamine aandoeningen genoemd. En als je helemaal inzoomt naar het niveau van het cellichaam en de kern, dan lijken de dingen die fout gaan binnen de cel, eigenlijk heel veel op elkaar. Ze hebben allemaal van die karakteristieke eiwitophopingen. Sterker nog, als je een eiwit aanmaakt in cellen dat alleen maar bestaat uit polyglutamine aminozuren, dan kan je daar deze ziektes in de cel al mee nabootsen. Deze modellen die de ziekte nabootsen in cellen (celmodellen) zijn heel belangrijk geweest voor het ontrafelen van het polyglutamine ziektemechanisme, omdat de functie van deze eiwitten vaak onbekend was toen deze ziektes ontdekt werden. En voordat je kunt denken aan het ontwerpen van een nieuwe behandeling, moet je eerst weten wat er mis gaat. Voorbeelden van andere polyglutamine aandoeningen die later in deze oratie nog aan bod komen zijn Spinocerebellaire Ataxie Type 1, 3 en 7, of in het kort SCA1, ,3 en 7.

Alle kleine onderdelen maken samen het grotere geheel en nieuwe informatie maakt dat je op een andere manier naar de bestaande afbeelding kijkt. Het verder kijken dan alleen de eiwitophopingen, heeft ons veel geleerd over waarom deze foutieve eiwitten schadelijk zijn voor de cel.

## Prent 2: De hersenen van de mens

De tweede prent in het prentenboek is een afbeelding van een dwarsdoorsnede van de hersenen, zo ongeveer op de hoogte van je oren. Je kunt op het eerste oog heel veel structuren zien, die de verschillende hersengebieden aangeven.

Bij prent 1 noemde ik al de verschillende polyglutamine ziektes. En dat, als je in eenvoudige cellen kijkt die deze polyglutamine eiwitten maken, ze veel op elkaar lijken. De functies die de verschillende polyglutamine eiwitten hebben in de hersenen, zorgen ervoor dat de ziektes zich op een andere manier uiten. Als je naar de hersenen van patiënten kijkt, zijn er duidelijke verschillen tussen de 9 polyglutamine ziektes. Waar bij de ziekte van Huntington vooral de diepere gebieden van de hersenen zijn aangedaan, zijn de kleine hersenen en de hersenstam voornamelijk aangedaan bij de SCAs. Ieder van de 9 polyglutamine eiwitten veroorzaakt een unieke patroon van schade in de hersenen. Ik hoop dat u niet verwacht dat ik ga uitleggen hoe het kan, dat een foutief eiwit dat door de hele hersenen aangemaakt wordt, in bepaalde delen van de hersenen meer schade aanricht dan in andere delen. Dit blijft nog wel een van de belangrijkste onbeantwoorde vragen in dit veld. Maar dit geeft een eerste belang van translationeel onderzoek weer. Bevindingen in een eenvoudig celmodel, dat uit allemaal identieke cellen bestaat, moet altijd verder bekeken worden in een complexer model. Want waar de eenvoudige celmodellen erg op elkaar leken, zijn er in het complexe systeem dat de hersenen zijn, duidelijke verschillen tussen de aandoeningen.

Het oorspronkelijke idee was, dat de polyglutamine eiwitophopingen voornamelijk in de kernen van de hersencellen voorkwamen. Maar als je goed ging kijken en tellen in hersenmateriaal van patiënten, dan bleek dat de meeste van deze eiwitophopingen eigenlijk helemaal niet in de kern zaten, maar vooral in het cellichaam en daarbuiten. En dat ze veel minder vaak voorkomen dan dat we in de eenvoudige celmodellen terugvonden. Daarnaast konden deze eiwitophopingen in hersenmateriaal niet echt in verband worden gebracht met die

delen van de hersenen die het meest waren aangedaan, terwijl ze altijd als schadelijk waren bestempeld.

Ook bestaan de hersenen uit veel verschillende soorten cellen die allemaal hun eigen functie hebben. Natuurlijk zijn er de zenuwcellen, maar zeker de helft van de cellen in de hersenen bestaat uit steuncellen. Waar initieel bij neurodegeneratieve aandoening (ziektes waarbij de hersenen zijn aangedaan) er voornamelijk gekeken werd naar de zenuwcellen, wordt steeds duidelijker dat de steuncellen, ook wel gliacellen genoemd, een heel belangrijke rol spelen. En als je gaat kijken naar de eiwitophopingen in hersenmateriaal van Huntington patiënten, dan zie je dat de steuncellen evenveel ophopingen hebben als de zenuwcellen. Dat deze steuncellen ook aangedaan zijn, zal consequenties hebben die we moeten meenemen in het ontrafelen van het ziekteproces en bij het ontwerpen van behandelingen

En dan heeft ieder hersengebied ook nog zijn eigen samenstelling en samenhang van verschillende soorten cellen. Iedere soort cel reageert weer anders op de aanwezigheid van het foutieve eiwit, maar in een ander gebied van de hersenen kan eenzelfde soort cel ook weer anders reageren op de aanwezigheid van het foutieve eiwit. Met de opkomst van nieuwe technologieën zullen we daar in de nabije toekomst meer over te weten komen. Een techniek die ik graag wil toelichten is single cell sequencing. Met deze techniek kan je in iedere cel apart kijken wat de verschillen zijn in RNA expressie. Die kan je dan weer vergelijken tussen gezonde hersenen en aangedane hersenen. Waar we vroeger alle RNAs uit alle cellen op een hoop gooiden, het zogeheten bulk RNAseq, kunnen we nu in iedere cel apart kijken. Het single cell sequencen kun je vergelijken met een kommetje met allemaal verschillende soorten fruit die de verschillende soorten cellen voorstellen. Je kunt de individuele stukken fruit zien, ze tellen, kijken of ze verschillen in grootte, of ze rijp zijn of niet. Keer je dit kommetje met fruit om in een blender, en maak je er een smoothie van, dan ben je dat soort detail kwijt. De smoothie lijkt dan weer meer op bulk RNA seq.

Waarom dit belangrijk is zal ik toelichten door de overstap te maken naar een andere hersenaandoening waar we in de groep onderzoek aan doen, de Katwijkse ziekte. Waar bij de ziekte van Huntington de fout in het huntingtine eiwit zat, zit bij de Katwijkse ziekte de fout in het APP eiwit, dat ook een belangrijke rol speelt bij de ziekte van Alzheimer. Bij de Katwijkse ziekte zijn er ook schadelijke eiwitophopingen, maar deze komen vooral voor rond de bloedvaten in de hersenen. We hebben met deze 2 verschillende technieken, single cell RNAseq en bulk RNAseq, naar hetzelfde hersenmateriaal van patiënten gekeken en dan komen er interessante verschillen naar boven. De belangrijkste veranderingen die we in de smoothie vonden, bleken in het kommetje met fruit vooral in 1 fruitsoort voor te komen. Zo bleken veelal in de steuncellen de expressie van eiwitten veranderd, die ervoor moeten zorgen dat andere eiwitten niet gaan ophopen.

6 Bij deze 2<sup>e</sup> prent van de doorsnede van de hersenen wil ik ook even stil staan bij het hersenmateriaal wat we gebruiken. Het is een unieke gift van de patiënten en hun nabestaanden om hersenmateriaal te doneren voor onderzoek na overlijden. Door de mooie schenking van het hersenmateriaal kunnen wij de nieuwste technieken toepassen om nieuwe inzichten te krijgen in het onderliggende ziektemechanisme. Het Leiden Genome Technology Center, die deze nieuwste genom technologieën beschikbaar maakt voor de onderzoekers is voor mijn onderzoek ook van groot belang geweest.

Alle kleine onderdelen maken samen het grotere geheel en nieuwe informatie maakt dat je op een andere manier naar de bestaande afbeelding kijkt. Door de resultaten uit eenvoudiger celmodellen te vertalen naar humane hersenen en door te kijken wat er binnen individuele cellen veranderd, krijgen we een beter idee van de ziekteprocessen die een rol spelen.

### **Prent 3: Therapie ontwikkeling**

Dit is een hele drukke prent. Er komen veel onderdelen in voor die als dominanten achter elkaar staan. Iedere dominante

stelt een belangrijke stap voor in het proces dat moet worden doorlopen om een behandeling beschikbaar te maken voor patiënten. Een van de eerste stappen is het vaststellen welk onderdeel van het ziekteproces, dat leidt tot de symptomen in patiënten, een aanknopingspunt is om een therapie op te ontwikkelen. Dan worden de eerste testen in cellen gedaan om te kijken of we cellen beter kunnen maken. Daarna wordt in diermodellen gekeken of we de dieren beter kunnen maken. Voordat de eerste klinische studies in patiënten gedaan worden, moet er goed worden gekeken of het beoogde medicijn veilig en effectief is. De rol van mijzelf, als moleculair bioloog, zal in dit hele proces steeds minder belangrijk worden en het samenwerken met anderen wordt steeds belangrijker. De uiteindelijke klinische studies en registratie van medicijnen wordt door bedrijven uitgevoerd.

Een groot deel van mijn onderzoek is gespitst op het ontwikkelen van therapieën die zich richten op het RNA. Het RNA was de kopie van het recept dat nodig was om het eiwit (het uiteindelijke gerecht) te maken. Een manier om het polyglutamine eiwit minder schadelijk te maken, is door het RNA aan te passen zodat de glutamine herhaling niet meer in het eiwit terecht komt. Een andere manier is om ervoor te zorgen dat het stuk eiwit, waar de glutamine herhaling in zit, niet in kleinere stukken geknipt kan worden. We weten namelijk dat deze kleinere eiwit stukken schadelijker zijn dan het hele eiwit. Een minder schadelijk eiwit betekent hopelijk ook minder schade aan de hersencellen. Het veranderen van het RNA doen we met moleculen die antisense oligonucleotides heten, die ik vanaf nu afkort tot AONs. We zijn begonnen met het ontwikkelen van een AON voor de ziekte van Huntington en SCA3. In cellen lieten we zien dat we het RNA en eiwit konden veranderen en gingen we de eerste AONs in muizen testen. In de hersenen van deze dieren zien we vergelijkbare schadelijke processen als we in patiënten zien. Als we deze muizen met AONs behandelden, zagen we dat ook in de hersenen van een muis, het RNA en eiwit veranderde. En als we dan in detail naar de cellen in de muizenhersenen keken, konden we zien dat er minder schade



was. We zijn nu druk bezig om te kijken of we niet alleen de cellen in de hersenen beter maken, maar of ook de muizen zelf er beter van worden, want uiteindelijk gaat het er om of we door een nieuwe behandeling de patiënten een betere kwaliteit van leven kunnen geven.

Om de veiligheid van nieuwe behandelingen te garanderen is het niet te vermijden dat we proefdieren gebruiken, hoe graag we ook zonder zouden willen doen. Proefdieren maken daarom ook deel uit van deze 3<sup>e</sup> prent in het prentenboek. Maar het verleden heeft laten zien dat we veel beter zijn in het genezen van proefdieren dan van mensen. Een goed resultaat in proefdieren wil nog altijd niet zeggen dat de behandeling ook effectief is bij mensen. Extra modellen zijn daarom gewenst, en het liefst modellen die helemaal zijn opgemaakt uit menselijke cellen. Dit is nog eens extra belangrijk voor mijn onderzoek, omdat onze AONs alleen het menselijke stukje RNA herkennen en alleen dit foute stukje menselijk RNA wordt in de muizen tot expressie gebracht. De rest is allemaal muizen RNA. Als je deze RNA therapie in muizen test kun je dus niet kijken of er per ongeluk nog een ander stukje menselijk RNA herkent wordt en weet je dus niet of er onverwachte bijeffecten zijn.

De laatste jaren zijn we daarom steeds meer geïnduceerde pluripotente stamcellen gaan gebruiken. Dit zal ik vanaf hier afkorten tot iPS cellen. Deze cellen worden gemaakt van bijvoorbeeld huidcellen van mensen. Die kunnen we kweken in het lab, en met behulp van een aantal factoren kunnen we ze een soort identiteitscrisis geven. Ze vergeten dat ze huidcellen zijn, en gaan zich gedragen als stamcellen. Een van de eigenschappen van stamcellen is, dat je ze met verschillende groeistoffen kunt differentiëren in bijna alle celtypen van het menselijke lichaam, dus ook in hersencellen. Daarmee hebben we nu de mogelijkheid om een hersenmodel te maken dat gecompliceerder is dan het celmodel uit prent 1, maar simplistischer dan de humane hersenen uit prent 2. Voor de ontdekking van het maken van deze iPS cellen hebben John Gurdon en Shinya Yamanaka in 2012 de nobelprijs in de Fysiologie en Genees-

kunde gekregen. Vooral voor onderzoek naar hersenaandoeningen zijn deze cellen een uitkomst, omdat de celmodellen die we hiervoor gebruikten niet veel karakteristieken hadden van hersencellen. Het is niet makkelijk om deze iPS hersencellen te kweken. Daarom hebben we een speciaal lab ingericht op de afdeling dat is uitgerust om het kweken en differentiëren van deze hersencellen te standaardiseren. We zijn zo een 7 jaar geleden klein begonnen maar nu gebruiken al meer dan 6 groepen het lab, en delen we expertise en protocollen zodat we optimaal gebruik maken van elkaars kennis. Hierdoor ontstaan er ook interessante nieuwe projecten. Door het kweken van hersencellen in mijn groep, en spierbundels in de groep van Jessica de Greef, hebben we samen onder leiding van Maartje Huijbers een subsidie gekregen om een nieuw model te maken op het snijvlak van spieren en zenuwcellen, de zenuw-spiersynaps. In dit nieuwe model gaan we kijken hoe deze zenuw-spiersynaps verandert in de spierziekte myasthenia gravis en of we dit model kunnen gebruiken voor het ontwikkelen van behandelingen. Dit is een voorbeeld van het samenwerken, waar ik deze lezing mee begon.

Maar wat als dit plaatje van therapie ontwikkeling niet voor alle aandoeningen van toepassing is. Wat als je een hersenaandoening hebt, die veroorzaakt wordt door een fout in het DNA die super zeldzaam is, vaak zelfs uniek. Met zo weinig patiënten is er geen goed verdienmodel en zullen de bedrijven, die essentieel zijn voor klinische studies, niet geïnteresseerd zijn in de ontwikkeling van een medicijn. Iets meer dan 4 jaar geleden werd er een studie gepubliceerd door de Amerikaanse neuroloog Tim Yu. Hierin beschreef hij de ontwikkeling van een RNA therapie voor een meisje met een unieke mutatie die de ziekte van Batten veroorzaakte, een stofwisselingsziekte die voornamelijk voorkomt bij kinderen. Binnen 1 jaar na de diagnose konden ze beginnen met behandelen. Ik las dit samen met mijn wetenschappelijke partner in crime Hooggeleerde dr. Annemieke Aartsma-Rus, en we realiseerden ons dat we alle expertise in huis hadden om dit ook voor Nederlandse patiënten te doen. Sterker nog, Tim Yu had gebruik gemaakt van

onze Leidse uitvinding om met AONs het RNA kopie van het recept te veranderen. Ons doel was om zoveel mogelijk preklinische stappen binnen de academie uit te voeren, om de prijs van de behandeling zo laag mogelijk te houden. Belangrijk is natuurlijk wel om het ontwikkeltraject veilig en snel te houden. We begonnen in Leiden, maar als snel kwamen collega's van Radboudumc en ErasmusMC aan boord en op zeldzame ziekte dag 2020 is het Dutch Center for RNA Therapeutics (DCRT) van start gegaan. Dit is een unieke mogelijkheid om patiënten met ultrazeldzame hersenaandoeningen toch een uitzicht te geven op een behandeling. Samen met collega's van de universiteit van Tübingen in Duitsland willen we dit ook in Europa uitrollen. Dit alles in nauwe samenwerking met collega's wereldwijd, inclusief Tim Yu. Het is een heel nieuw tijdperk dat hiermee aanbreekt. En ook al zijn we experts in alle stappen die nodig zijn om een goede AON te ontwikkelen, de weg naar de uiteindelijke behandeling van deze ene patiënt is nog volledig onbewandeld in Europa. Dat we nog een lange weg te gaan hebben werd duidelijk toen bleek er een patiënt in Duitsland was met een specifieke verandering in het DNA, waar al een AON voor bestond die voor een patiënt in Amerika ontwikkeld en volledig getest was. De artsen in Duitsland waren bereid de patiënt te behandelen, de artsen in Amerika waren bereid de AON naar Duitsland te sturen, maar dat bleek door de huidige wet en regelgeving niet mogelijk te zijn. De enige oplossing was om de patiënt met zijn familie naar Amerika te vliegen om daar behandeld te worden, en dat is ook gebeurd. De huidige regelgeving is dus niet optimaal voor zeldzame aandoeningen wat helaas betekent dat het langer duurt voor een mogelijke behandeling bij de patiënt toegepast kan worden. We zeggen vaak: "tijd is hersencellen". Hoe langer het duurt, hoe meer hersencellen er schade oplopen. Dit moet en kan beter en de komende jaren zullen een uitdaging zijn, maar we gaan met vol enthousiasme en overtuiging deze uitdaging aan.

Alle kleine onderdelen maken samen het grotere geheel en nieuwe informatie maakt dat je op een andere manier naar de bestaande afbeelding kijkt. Nieuwe behandelingen voor

hersenaandoeningen moeten zowel in cel- als in diermodellen getest worden. Door kennis en expertise te delen ontstaan er nieuwe onderdelen die het hele plaatje nog mooier maken. Nieuw onderzoek kan uiteindelijk zelfs leiden tot een nieuwe prent in het prentenboek. Door met zorginstanties, wet- en regelgevers, artsen en patiënten te praten krijgen we een steeds beter beeld hoe de nieuwste prent in dit prentenboek eruit moet komen te zien.

#### **Prent 4: De patiënten en hun zorgdragers**

Deze prent is een familieportret. Het is een vrolijke snapshot van drie generaties met lachende mensen. Zo op het eerste oog is het een gewoon familieportret, maar het verhaal achter deze familie is verre van gewoon. Veel van de ziektes waar ik onderzoek aan doe zijn erfelijk, autosomaal dominant, en kunnen van de ene op de andere generatie doorgegeven worden. Ieder kind van een ouder met het foute stuk DNA, heeft dan 50% kans om de aandoening ook te krijgen. De eerste symptomen uiten zich pas in het algemeen zo rond middelbare leeftijd. Vaak vinden families het moeilijk erover te praten en is er schaamtegevoel rond de ziekte. Het zal in de naaste omgeving niet altijd bekend zijn wat er zich binnen deze familie afspeelt. Helaas zijn er nog maar weinig van dit soort erfelijke hersenaandoeningen met een effectieve behandeling die de oorzaak van de ziekte aanpakt. Bij de 2<sup>e</sup> prent had ik het al even over de Katwijkse ziekte, waarbij een fout in het APP eiwit voor eiwitophopingen langs de bloedvaten zorgt. Dit leidt dan weer tot hersenbloedingen rond de middelbare leeftijd. De patiënten en familieleden hebben zich verenigd in een patiëntenvereniging en een CAA foundation. Door hun enorme persoonlijke betrokkenheid bij het onderzoek zijn ze een grote drijvende factor. Ze doen veel aan fundraising en organiseren een internationaal CAA congres. Ze waren direct al geïnteresseerd in de eerste stappen, toen we begonnen met het ontwikkelen van een RNA therapie voor de Katwijkse ziekte. De patiënten waren een onderdeel van de onderzoeksgroep die een aantal jaar later een subsidie van ZonMw kreeg. Wetend dat wetenschappelijk onderzoek lang duurt, en dat de resultaten ervan in het beste

geval pas voor de volgende generatie een verschil kunnen maken, steken patiënten en familieleden hun energie en vrije tijd in het onder de aandacht brengen van deze zeldzame aandoeningen. Hun steun voor het onderzoek is van essentieel belang. Een ander voorbeeld is de ziekte SCA1. Dit is een van de negen polyglutamine aandoeningen die al eerder zijn besproken. Het SCA1 onderzoek in mijn groep begon met een email van Henk Engel, een familielid van een SCA1 patiënt. Samen met de SCA1 Giving Circle en ondersteund door de Hersenstichting, hebben ze de eerste jaren van onderzoek gefinancierd naar een RNA therapie voor SCA1, waarin we nu in een grote onderzoeksgroep, samen met een bedrijf, hopelijk eind dit jaar met de eerste klinische studie kunnen beginnen. Recentelijk hebben de SCA7 patiënten in Nederland eenzelfde actie opgezet in de hoop een SCA7 RNA therapie te kunnen ontwikkelen. En dan wil ik ook nog even de FoxP1 ouders noemen. We zijn net pas begonnen met het onderzoek, en hebben nog geen concrete therapie ideeën, maar waar we twee jaar terug heel klein zijn begonnen, is ook dit onderzoek aan het groeien, zowel binnen Nederland als met groepen in Amerika. Dit alles gedreven door de ouders die antwoorden zoeken op vragen en contact met elkaar zoeken.

Bij alle voorbeelden die ik hierboven heb genoemd is er 1 grote gemene deler. Patiënten en hun familie die geen genoegen nemen met het feit dat er na de diagnose verteld wordt dat er weinig voor ze gedaan kan worden. Ze nemen zelf het heft in handen en gaan op zoek naar oplossingen en onderzoek dat duidelijker maakt wat precies de onderliggende oorzaak van de ziekte is, in de hoop dat er een aangrijpingspunt wordt ontdekt waar een behandeling op zou kunnen aangrijpen. Vaak werkt dit als een olievlek die zich verder uitspreidt, waardoor er meer groepen aan gaan werken. Waar we alleen begonnen, werken we nu met onderzoekers uit binnen en buitenland, klinische collega's en bedrijven. Ik kan niet vaak genoeg zeggen wat een inspiratie dit voor mij blijft. De inzet en tomeloze energie om naast hun gewone werk, en zorg voor gezin en familie zich ook nog in te zetten voor onderzoek, in de wetenschap dat het

misschien pas voor komende generaties verschil zal uitmaken. En de betrokkenheid van de Huntington patiënten ben ik niet vergeten, die zal ik later nog noemen.

Alle kleine onderdelen maken samen het grotere geheel en nieuwe informatie maakt dat je op een andere manier naar de bestaande afbeelding kijkt. De personen in de foto zijn niet alleen familieleden, sommige zijn dragers van een erfelijke ziekte, fondsenwervers, professionele patiëntvertegenwoordigers, en allemaal zijn het uitzonderlijke mensen.

### Slotwoord

Ik wilde deze rede afsluiten met het belangrijkste onderdeel van translationeel onderzoek. In het onderzoeksveld van zeldzame ziektes is samenwerken essentieel. Het is meer gebruikelijk om wetenschappers die aan dezelfde aandoeningen werken, te zien als mensen om mee samen te werken en niet als concurrenten. Werken in multidisciplinaire teams is essentieel. Het is niet altijd vanzelfsprekend om goed werkende teams te vinden. Waar je samen onderzoek doet, weet je dat je de ene keer wat meer op de voorgrond kan treden, en de andere keer wat minder. Zo kom je sneller vooruit, en leer je meer. Het Huntington onderzoeksteam binnen het LUMC is een voorbeeld van zo een goed multidisciplinair team. Er is veel kennis over die ziekte op het LUMC met de grootste polikliniek voor patiënten in Nederland en een sterke traditie op het gebied van diagnostiek. Toen ik in Leiden kwam werken, werd de groep geleid door de nu met emeritaat Hooggeleerde dr. Raymund Roos en nu door zijn opvolger Dr. Susanne de Bot. Samen met klinische genetica, de diagnostiek en de afdeling psychiatrie werken we al jaren samen, hebben regelmatig Multidisciplinair overleg en bijeenkomsten met iedereen die binnen het LUMC aan de ziekte van Huntington werkt om resultaten van lopend onderzoek te delen. Maar ook binnen Nederland is er een actief en enthousiast samenwerkingsverband tussen alle groepen die in het lab onderzoek doen. Het is goed om te weten dat deze Nederlandse samenwerking tot stand is gekomen doordat de Vereniging van Huntington, ieder jaar alle groepshoofden

die Huntington onderzoek deden, bijeen brachten in een Hotel in Naarden waardoor men elkaar leerde kennen en steeds meer samen gingen optrekken. Nu hebben we het Nederlandse Huntington Onderzoeksnetwork opgezet, waarbij we samen met de patiënten, en het Huntington Network Nederland een Nederlands symposium organiseren om kennis uit te wisselen. Ook met financiële ondersteuning van onderzoek door de Vereniging van Huntington en het Campagne Team Huntington hebben we in Nederland een unieke organisatiestructuur waar we trots op mogen zijn.

Voor het onderzoek naar SCAs heb ik een vaste onderzoeks-partner in Dr. Bart van der Warrenburg van het Radboudumc. Waar de neurologie de moleculaire biologie treft, blijkt een vruchtbare grond van nieuwe onderzoeksprojecten te liggen. De Nederlandse Ataxie patiëntenvereniging heeft het voorbeeld van het Huntingtonveld gevolgd en ook hier organiseren we samen een Nederlands Ataxie symposium. Deze symposia zorgen voor interacties tussen groepen, en het delen van de laatste resultaten van het onderzoek. Maar ook is het voor de mensen die in het lab werken belangrijk en indrukwekkend om kennis te maken met de patiënten.

Soms kan multidisciplinair onderzoek moeilijk te financieren zijn. Bijvoorbeeld bij een aanvraag waarin een combinatie van bioinformatisch onderzoek en labonderzoek staat. Als je zo een brede projectaanvraag ter beoordeling bij een subsidieverstrekker indient, dan is er een grote kans dat je een reviewer krijgt die het bioinformatische deel snapt maar niet het onderzoek in het lab, of omgekeerd. Het resultaat is dan meestal een lagere score dan de aanvragen die minder multidisciplinair zijn. Bij dit soort competitieve subsidies betekent een lagere score al snel dat je de aanvraag niet toegekend zal krijgen, en het project niet uitgevoerd kan worden. Hiervoor hebben we onder andere aandacht gevraagd binnen het initiatief HoofdZaken, dat als doel heeft om sneller betere oplossingen te vinden voor mensen met hersengerelateerde aandoeningen. Dit was een initiatief van de Hersenstichting, ZonMw in nauwe samen-

werking met NWO en Health Holland en waar ik, samen met 5 andere hersenexperts, knelpunten en speerpunten in het huidige hersenonderzoek hebben uitgewerkt. Het is belangrijk te stimuleren om buiten de gebaande paden te wandelen en samen te werken in aandoeningsoverstijgende teams met integratie van nieuwe methodes en technologieën. Dit zorgt er ook voor dat jonge onderzoekers al vroeg in hun carrière leren om breed samen te werken.

Meestal is het leuk om in een Universitair Medisch Centrum onderzoek te doen. Multidisciplinaire teams zijn makkelijk te vinden, en input en inbreng van patiënten liggen voorhanden. Soms is het ook frustrerend. Fundamentele onderzoekers voelen zich af en toe een beetje vergeten doordat procedures vooral afgestemd lijken op het ziekenhuis. Wilt u onderzoek steunen, en zonder dat het extra geld kost, dan heb ik nog wel een aantal suggesties. Als ik het woord 'urenschrijven' noem, dan zie ik al veel collega's zuchten. Alle werknemers van het LUMC hebben een jaarkaart, waarin je bij houdt op welke dag je hoeveel uur hebt gewerkt. Let, wel, de officiële werkweek is 36 uur, en alleen bij hoge uitzondering, met toestemming van je direct leidinggevende, mag je overuren maken. Voor iemand in de verpleging is dit zinnig en handig. Maar als je wetenschappelijk onderzoek doet, is dit natuurlijk niet relevant. Ik moet de eerste onderzoeker nog tegenkomen die 36 uur in de week werkt. Ik noem de jaarkaart dan ook altijd een sprookje, die je nooit naar waarheid in kunt vullen. En als leidinggevende moet ik deze jaarkaarten voor al mijn groepsleden ook goedkeuren, wat zoveel inhoudt dat ik moet controleren of ze niet hebben opgeschreven hoeveel ze eigenlijk gewerkt hebben. Maar dat is niet alles. Als je daarnaast nog TKI projecten hebt (Topconsortia voor Kennis en Innovatie), is het belangrijk om te registreren hoeveel uur je op het project werkt, zodat deze uren gedeclareerd kunnen worden. Voor mij is dat vaak een klein aantal uren per week per project. Voor iedere week moet ik dan dat ene uur opschrijven, en de 35 uur die ik niet voor dat project werk, en dit ook voor dat andere project. Daarnaast moet ik de TKI uren van mijn onderzoekers controleren en

goedkeuren. Al jaren wordt om een geïntegreerde aanpak van deze registratie van werkuren gevraagd, maar een oplossing is nog niet aanstaande. Ik noem mijzelf dan ook vaak de administratief medewerker van de groep.

Een ander voorbeeld van zaken die anders gaan in het onderzoeksgebouw in vergelijking met het ziekenhuis, is de aanschaf van apparatuur die we nodig hebben voor onderzoek, die niet standaard gebruikt wordt binnen het ziekenhuis. Ik heb al eerder in deze oratie verteld over de nieuwe celmodellen die we maken in het lab. Het zijn mooie 3 dimensionale modellen, die we maandenlang met veel aandacht laten groeien, tot de grootte van speldenkopjes, en die we dan daarna in kleine plakjes snijden en aankleuren, om te onderzoeken hoe ze er van binnen uitzien. Nu zijn we bezig om deze 3 dimensionale modellen doorzichtig te maken, zodat we ze in 3 dimensies kunnen imagen. Deze datasets zijn groot, en er is een snelle, krachtige computer voor nodig om de databestanden te kunnen bewerken en analyseren. Zo een computer staat natuurlijk niet in de gewone bestellijst, en de aanschafprijs is hoger dan een computer die voornamelijk voor tekstverwerking gebruikt wordt. Maar deze computer is essentieel voor het onderzoek en gefinancierd door externe gelden, waarbij de subsidieverstrekker al heeft beoordeeld dat het zinnig onderzoek is en de kosten redelijk zijn. Toch blijkt het iedere keer weer enorm moeilijk om via het bestaande inkoop systeem dit soort aankopen te doen. En dit zijn maar een paar voorbeelden, en vaak worden ze al tientallen jaren aangekaart. Het zijn maar kleine voorbeelden, maar als je alles bij elkaar optelt kosten dit soort zaken vele uren in de week. Het wordt tijd om de tijd van wetenschappers serieus te nemen en dit soort procedurele veranderingen door te voeren.

Mevrouw de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders. Gaarne sluit ik mijn rede af met een dankwoord.

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ik

ben u dankbaar voor het vertrouwen dat u in mij, en mijn vakgebied heeft gesteld door mij op deze leerstoel te benoemen.

Nadat ik mijn promotieonderzoek en eerste PostDoc positie had afgerond in Nieuw Zeeland kwam ik in 2005 bij Hooggeleerde dr. emeritus Johan de Dunnen in de groep te werken, die ook leiding gaf aan het LGTC. Dat we in mijn groep nu per hersencel kunnen kijken welke RNAs tot expressie komen, is mogelijk gemaakt door de constante drive naar vernieuwing en het binnenhalen van de nieuwste genoom technologieën door Johan. Zijn groep was al heel vroeg het schoolvoorbeeld van multidisciplinair onderzoek waar ik veel van geleerd heb.

Onderzoek doen gaat het beste in een omgeving die je vertrouwen geeft en de mogelijkheden om nieuwe dingen te proberen. Het was moeilijk intern financiering voor het DCRT te krijgen. Het LUMC vond dat het nog te vroeg was om RNA behandelingen voor enkele personen te ontwikkelen. Gelukkig is de afdeling ingesprongen en dit heeft ervoor gezorgd dat we nu vooraan in de wereldwijde ontwikkelingen mee doen. Ook de start van het iPSC lab was niet mogelijk geweest zonder de steun van het huidige hoofd van de afdeling Hooggeleerde dr. Silvere van der Maarel. We mogen blij zijn met zo een open en ondersteunende cultuur binnen de afdeling Humane Genetica. Ook het voorgaande hoofd van de afdeling de wijlen Hooggeleerde dr. GertJan van Ommen had een oog voor het nieuwe en wat commercieel interessant kon zijn. Hij was belangrijk voor het Huntington onderzoek in Leiden en de reden dat ik in het LUMC ben komen werken. Ik ben zeer vereerd dat ik zijn toga mag dragen en zal iedere keer even aan hem denken als ik hem aantrek. Al eerder genoemd is Hooggeleerde dr. Annemieke Aartsma-Rus. Het is van grote waarde, en vrij uniek, om iemand te hebben waar je zo goed mee kunt samen werken. Met ieder een heel andere persoonlijkheid, en een heel ander onderzoeksveld stimuleren en ondersteunen we elkaar en het is mooi dat we de nieuwe ongebaande paden samen kunnen bewandelen.

Voor een werkomgeving die je vertrouwen geeft is diversiteit ook belangrijk. Ik denk dat het voor jonge vrouwelijke Post-Docs die niet weten of ze een wetenschappelijke carrière kunnen combineren met het hebben van een gezin, het belangrijk is dat er meer vrouwelijke hoogleraren komen. Het LUMC loopt qua percentage vrouwelijke hoogleraren zeker niet voorop. Er is gelukkig genoeg aanstormend talent waardoor dit percentage hopelijk snel omhoog zal gaan, maar daar zal actief aan gewerkt moeten worden, want de afgelopen 10 jaar laat zien dat het niet vanzelf gaat. Verder is het belangrijk om na te denken over het carrière perspectief van de wetenschappers die we opleiden. Na het promotietraject en een aantal kortere contracten als PostDoc is het bijna onmogelijk om een vast contract te krijgen in het onderzoek. Ik noem ons soms wel eens het Ajax van het onderzoek. Vaak vertrekken de jonge onderzoekers na een jaar of 6 naar het bedrijfsleven, waar ze sneller een vast contract krijgen en meer kunnen verdienen. Daarmee verdwijnt iedere keer enorm veel kennis en expertise, en moet je weer overnieuw beginnen met nieuwe mensen opleiden. Ook analisten kunnen in het onderzoek niet genoeg doorgroeien. Analisten zijn de rots in de branding die voor continuïteit in de onderzoeksgroep zorgen, maar er zijn niet genoeg doorgroeimogelijkheden zodat talenten onbenut blijven of mensen naar elders vertrekken.

Het begrip diversiteit wil ik graag nog even in bredere maatschappelijke zin aanstippen. Alleen met hoogopgeleide scherpzinnige wetenschappers kom je er niet. Iedereen is belangrijk dus ook mensen die goed zijn met hun handen, de ontwerpers van apparatuur, de mensen die de apparatuur repareren en onderhouden, de steun van het secretariaat, de mensen in de kantine, de schoonmakers en natuurlijk niet de mensen vergeten die het koffiezetapparaat draaiende houden. Al op jonge leeftijd wordt er een enorme druk op kinderen gelegd om hoog te scoren bij de verschillende toetsen die op de basisschool worden afgenomen. Want deze scores bepalen naar welke middelbare school de kinderen zullen gaan. Meer en meer schakelen ouders al op jonge leeftijd bijscholing in, om de kinderen

hoger te laten scoren. Niet alleen maak je hiermee de kloof tussen kansrijke en kansarme kinderen steeds groter, ook geef je een verkeerd beeld aan de kinderen over de waarde van een opleiding. Alle kinderen moeten gelijke kansen krijgen, en hun talenten vrij kunnen ontwikkelen. Niet alleen boekenkennis heeft waarde, praktische kennis is net zo belangrijk. Ieder kind moet trots kunnen zijn op zijn of haar diploma, of dat nu een MBO diploma is, HBO diploma of een universitaire diploma.

Deze leerstoel was niet mogelijk geweest zonder alle oude en huidige leden van mijn onderzoeksgroep. Het is altijd weer mooi te zien hoe OIOs groeien in hun onderzoek, postdocs leren dat er meer is dan alleen maar proefjes doen, en analisten die me bij de les houden. In alfabetische volgorde Anouk, Alex, Barry, Boyd, David, Elena, Eleni, Elsa, Hannah, Laure, Lieke, Linda, Lodewijk, Marlen, Maurice, Melvin, Menno, Ronald, Tassos, Tom, dank voor alle inzet en mooie proeven die we gedaan hebben en nog gaan doen. Ook alle studenten die hun stages bij ons hebben gelopen, allemaal hebben ze hun eigen bijdrage geleverd aan het grote geheel.

Als laatste wil ik het thuisfront bedanken. Mijn moeder had zelf graag willen studeren, maar in haar tijd was dat voor vrouwen niet gebruikelijk. Haar brede interesse en werkeethiek vormen de basis van het feit dat ik hier nu sta. Bert, met je enorme energie, enthousiasme en nieuwsgierigheid ben ik de luie wammes thuis. Doorleren en doorgroeien zit in je DNA en je stimuleert en ondersteunt mij, Sarah en Emma hier altijd in. Ook al zullen we het nooit eens worden over je stelling dat jij een echte bioloog bent, met je PhD in ecologie, en ik een nepbioloog ben met mijn labwerk, gelukkig zijn we het altijd eens over de belangrijke zaken in het leven. Sarah en Emma, excuses voor de keren dat jullie in het weekeinde mee moesten naar het lab, en dat jullie het maar hebben opgegeven om uit te leggen wat je moeder voor een werk doet. Ik ben trots dat jullie je eigen weg gaan en zulke mooie zelfstandige vrouwen zijn geworden. Gelukkig is de diversiteit in ons gezin groot en ik hoop dat we elkaar blijven verrassen en uitdagen. En dames,

nog bedankt voor het kritisch doorlezen van deze oratie! Marlies, Gianni en Nino, ook jullie zijn een belangrijk onderdeel van mijn vangnet thuis. Ik kan altijd op jullie rekenen. Samen de zorg voor oma delen, als een van de dochters tijdens schooltijd op de eerste hulp belandde en Bert en ik in Leiden aan het werk waren, of als er vlakbij Uitgeest een leuke band was en er iemand naar huis gebracht moest worden. Als ik een ding zeker weet, is dat jullie altijd klaar voor ons staan. En natuurlijk de rest van de familie en vrienden. Het is heerlijk om het over niet-wetenschappelijke dingen te kunnen hebben, die het leven kleur geven. Want hoe leuk mijn werk ook is, het is altijd leuker om weer naar huis te gaan.

‘Ik heb gezegd.’





Translational research, where small parts  
together make the bigger picture

Inaugural Lecture by

Prof.dr. Willeke M.C. van Roon

15

on the acceptance of her position as professor in the

Human Genetics

at Leiden University

on Monday 28 March 2022



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands



Mr/Mrs Rector Magnificus, Faculty Board, highly valued audience.

Translational research is research that forms the link between fundamental research and an application in the clinic. How do the various processes work to make a cell function properly, what goes wrong with those processes in disease, how can we intervene, because that is necessary for the translation into a treatment that would benefit patients. As a translational researcher you often know a little bit about many things. As opposed to fundamental researchers who know a lot about a few things.

Translational researchers are therefore often good collaborators by nature, because the expertise of your colleagues is essential to put the smaller parts together so that the bigger picture becomes clear.

Today I would like to take you through some aspects of my research. We will start small and end big. Each individual piece is part of a larger total. The big picture is beautiful to look at, but if you look more closely you will always come across new things. And if you take a fresh look at it every now and then, you make new discoveries.

I can perhaps explain this with Rembrandt van Rijn's Night Watch painted in 1642. The painting is actually called 'The company of Captain Frans Banning Cocq and Lieutenant Willem van Ruytenburgh is preparing to march out'. It is a group portrait of gunmen who had to defend the city. The first thing everyone thinks of when you talk about the night watch are the 18 gunmen in the painting. It is the 18 people portrayed who paid for the commission. But if you take a closer look, there are interesting details that would not immediately stand out. Like the girl to the left of the captain with a chicken on her belt, where the claws of the chicken refer to the Kloveniers, the name of the gunmen. But with the latest techniques, they were also able to look under the paint and we now know what the first sketch that Rembrandt made on the canvas looked like.

All the small parts together make up the bigger picture and new developments make you look at the existing image in a different way.

I now would like to explain my research in the form of pictures in an imaginary picture book.

### **Picture 1: The cell**

For the first picture in the picture book, we will go back to biology class in high school. This picture is a simple picture of a cell. The cell is egg shaped with a circle in it, a little left of the center. That circle is the nucleus, and in the nucleus almost all the genetic information is stored that is needed to make the building blocks that make us humans, and that makes each person unique. I usually compare it to a bookcase with all kinds of recipe books. The recipe books contain all the recipes you can think of. But if you want to make a 3-course dinner for your guests, you only need a few recipes, from a small number of books. You make copies of the recipes, and you take these recipes to the kitchen. The bookcase represents DNA, the recipes represent RNA, and the cell body represents the kitchen. The dish you end up making represents a protein, and proteins are the building blocks of our bodies. The books from the bookcase cannot go to the kitchen, but the copies of the recipes can. And only for the 3 courses you want for your dinner, you use the copied recipes.

If we now take a closer look at this picture, you can imagine that there are some kind of clumps in the cell. This is also the case in the hereditary brain disorders that I work a lot on. There is a mistake in a recipe from the bookcase, in the hereditary code, the DNA, that is also written in letters, just like the recipes. That mistake is also in the copy of the recipe that goes to the kitchen, and that eventually ends up in the dish. For example, if the pancake recipe does not contain the letters that together make the word 'salt' 1x, but 15x, the prepared dish still resembles a pancake, but it is no longer edible and when you eat the pancake your stomach hurts.

In a protein, this repetition of letters causes the protein to accumulate and this causes the clumps in the cell.

One of the first brain disorders I did research on was Huntington disease. An extended repetition of letters is part of the huntingtin recipe in Huntington disease. This repetition of letters is also present in the copy of the recipe, resulting in a huntingtin protein that contains an extended string of glutamine amino acids that causes the protein to accumulate up in the cell. Imagine that the amino acids are beads in a necklace, that you string together to form a protein. When people first looked at this picture, it was thought that these protein accumulations were the cause of the disease. It was thought that there was only huntingtin protein in the accumulations. We now know that there are many other proteins trapped in these accumulations besides the huntingtin protein. And especially proteins that are important in the production of other proteins. They affect the expression of many different RNAs, so they control how often a recipe is copied. This affects many processes in the cell. Now almost 25 years later, we have looked at this picture of DNA, RNA and protein in much more detail and with more advanced techniques. We now know that it is not the protein accumulations that are the most harmful, but the period before the proteins end up in accumulations is the most harmful to cells. We also know that the repetition of letters in the DNA can become longer over time. That could be important because the more repeats, the more damaging the huntingtin protein is to the cell. The RNA, the copy of the recipe, can also be harmful and can also accumulate. And to make it even more complicated, a shortened recipe is copied, resulting in a shortened protein. This shortened protein with the incorrect repetition of letters in it is even more harmful than the long protein with the repetition in it.

I would like to close this page of the picture book with a look at other hereditary brain disorders where this same picture of a cell with protein accumulations applies. I had

already briefly explained about Huntington disease with an extended sequence of glutamine amino acids in the huntingtin protein. There are 8 hereditary brain disorders that are all caused by such an extended stretch of glutamine amino acids. The difference is that this extended stretch of glutamine amino acids occurs in a different protein in each condition. Huntington disease and these other 8 disorders are called the polyglutamine disorders. And if you zoom all the way down to the level of the cell body and the nucleus, the things that go wrong inside the cell are actually very similar. They all have those characteristic protein accumulations. In fact, if you express a protein in cells that consists only of polyglutamine amino acids, you can already mimic these diseases in the cell. These models that mimic the disease in cells (cell models) have been very important in unraveling the polyglutamine disease mechanism, because the function of these proteins was often unknown when these diseases were discovered. And before you can think about designing a new treatment, you need to know what's going wrong. Examples of other polyglutamine disorders that will be discussed later in this lecture are Spinocerebellar Ataxia Type 1, 3 and 7, or in short SCA1, ,3 and 7.

All the small parts together make up the bigger picture and new information makes you look at the existing image in a different way. Looking beyond just protein accumulations has taught us a lot about why these erroneous proteins are harmful to the cell.

### **Picture 2: The human brain**

The second picture in the picture book represents a cross-section of the brain, roughly at the height of your ears. At first glance you can see a lot of structures that indicate the different brain regions.

In picture 1 I already mentioned the different polyglutamine diseases. And that, if you look in simple cells where these polyglutamine proteins are expressed, they are very similar.

The functions that the different polyglutamine proteins have within the brain ensure that the diseases express themselves in a different way. If you look at the brains of patients, there are clear differences between the 9 polyglutamine diseases. While Huntington disease mainly affects the deeper regions of the brain, the cerebellum and the brainstem are mainly affected in Spinocerebellar ataxias. Each of the 9 polyglutamine proteins causes a unique pattern of damage in the brain. I hope you don't expect me to explain how it is possible that a faulty protein produced throughout the brain causes more damage in certain parts of the brain than in other parts. This remains one of the most important unanswered questions in this field. But this highlights one of the important aspects of translational research. Findings in a simple cell model, which consists of all identical cells, should always be studied further in a more complex model. Because while the simple cell models were very similar, in the complex system that is the brain, there are clear differences between the disorders.

The original idea was that the polyglutamine protein deposits mainly occurred in the nuclei of the brain cells. But if you looked closely and counted in brain material from patients, it turned out that most of these protein accumulations were actually not in the nucleus at all, but mainly in the cell body and outside it. And that they occur much less often than what we saw in the simple cell models. In addition, these protein accumulations in brain material could not really be associated with those parts of the brain that were most affected. While they were always labeled as harmful.

The brain also consists of many different types of cells, all of which have their own function. Of course there are the nerve cells, but at least half of the cells in the brain consist of support cells. When studying neurodegenerative disease (diseases where the brains are affected) initially mainly the nerve cells were looked at, it is becoming increasingly clear that the supporting cells, also called glial cells, play a very important role. And if you look at the protein accumulations in brain material of

Huntington patients, you will see that the supporting cells have as many accumulations as the nerve cells. The fact that these supporting cells are also affected will have consequences that we must take into account when unraveling the disease process and when designing treatments.

And then each brain region also has its own composition and cohesion of different cell types. Each cell type reacts differently to the presence of the faulty protein, and the same type of cell, but now in a different area of the brain, can also react differently to the presence of the faulty protein. With the emergence of new technologies, we will learn more about this in the near future. A technique that I would like to explain in more detail is single cell sequencing. With this technique you can see the differences in RNA expression in each cell separately. You can then compare this between healthy brains and affected brains. Where we used to lump all RNAs from all cells together, the so-called bulk RNAseq, we can now look at each cell separately. You can compare single cell sequencing with a bowl with all kinds of different fruits that represent the different types of cells. You can see the individual pieces of fruit, count them, see if they differ in size, if they are ripe or not. If you empty this bowl of fruit in a blender and make a smoothie out of it, you will lose that kind of detail. The smoothie is more like bulk RNA seq.

I will explain why this is important by making the switch to another brain disorder that we are researching in the group, Katwijk's disease. Where in Huntington disease the mistake was located in the huntingtin protein, in the Katwijk's disease the mistake is located in the APP protein, which also plays an important role in Alzheimer's disease. In Katwijk's disease there are also harmful protein accumulations, but these mainly occur around the blood vessels in the brain. We have looked at the same brain material from patients using these 2 different techniques, single cell RNAseq and bulk RNAseq, and found interesting differences. The most important changes that we found in the smoothie turned out to be mainly present in 1

type of fruit from the bowl of fruit. For example, it turned out that changes in the supporting cells, were often in proteins that had an important function in preventing other proteins from accumulating.

With this 2nd picture of the cross-section of the brain I also want to pay attention to the brain material that we use. It is a unique gift from patients and their relatives to donate brain material for research after death. Because of the unique gift of brain material, we can apply the newest technologies to get new insights into the underlying disease mechanism. The Leiden Genome Technology Center, which makes the latest genome technologies available to researchers, has also been of great importance to my research.

All the small parts together make up the bigger picture and new information makes you look at the existing image in a different way. By translating the results from more simple cell models to human brains and by looking at changes within individual cells, we get a better idea of the disease processes that play a role.

### **Picture 3: Therapy development**

This is a very busy picture. There are many separate parts that arranged like dominoes one after the other. Each domino represents an important step in the process to make a treatment available to patients. One of the first steps is to determine which part of the disease process that leads to the symptoms in patients is a starting point for developing a therapy. Then the first tests are done in cells to see whether we can make cells better. After that, animal models are used to see whether we can make the animals better. Before the first clinical studies are done in patients, it is necessary to carefully consider whether the intended drug is safe and effective. My role as a molecular biologist will become less and less important in this whole process and working with others will become more and more important. The final clinical studies and registration of medicines are carried out by companies.

Much of my research is focused on developing therapies that target the RNA. RNA was the copy of the recipe needed to make the protein (the actual meal). One way to make the polyglutamine protein less harmful is to modify the RNA so that the glutamine repeat no longer ends up in the protein. A different way is to make sure that the piece of protein that contains the glutamine repeat, cannot be cut into smaller pieces. We know that these smaller proteins are much more harmful than the entire protein. A less harmful protein will hopefully also mean less damage to brain cells. We change the RNA with molecules called antisense oligonucleotides, which I will abbreviate to AONs from now on. We started by developing an AON for Huntington disease and SCA3. In cells we showed that we could change the RNA and protein and we tested the first AONs in mice. In the brains of these animals we see similar harmful processes as we see in patients. When we treated these mice with AONs, we saw that also in the brain of a mouse, the RNA and protein changed. And then if we looked in detail at the cells in the mouse brain, we could see that they benefited from it. We are now busy looking at whether we are not only making the cells in the brain better, but also whether the mice themselves will benefit. After all, what matters is whether we can give patients a better quality of life through a new treatment.

In order to guarantee the safety of new treatments, it is inevitable that we use laboratory animals, no matter how much we want to do research without. That is why laboratory animals are also part of this 3rd picture in the picture book. But the past has shown that we are much better at curing animals than humans. A good result in animals still does not mean that the treatment is also effective in humans. Additional models are therefore desirable, and preferably models that are completely made up of human cells. This is even more important for my research, because our AONs only recognize the human RNA and only the faulty human RNA is expressed in these mice. The rest is all mouse RNA. If you test this RNA therapy in mice, you can therefore not check whether

another piece of human RNA is accidentally recognized and you therefore do not know whether there are unexpected side effects.

In recent years we are using more and more induced pluripotent stem cells. I will abbreviate this from now on with iPS cells. These cells are made from, for example, human skin cells. We can grow those in the lab, and using a number of factors, we can give them a kind of identity crisis. They forget that they are skin cells and start to act like stem cells. One of the properties of stem cells is that you can differentiate them with different growth substances into almost all cell types of the human body. Also in brain cells. With these cells we now have the opportunity to make a brain model that is more complicated than the cell model from picture 1, but more simplistic than the human brain from picture 2. For the discovery of how to make these iPS cells, John Gurdon and Shinya Yamanaka in 2012 received the Nobel Prize in Physiology and Medicine. These cells are especially useful for research into brain disorders, because the traditional cell models did not have many characteristics of brain cells. It is not easy to culture these iPS brain cells, so we have set up a special lab in the department that is equipped to standardize the culturing and differentiation of these brain cells. We started small, about 7 years ago, but now more than 6 groups are using the lab, sharing expertise and protocols to make ultimate use of the lab. We share expertise and protocols so that we make optimal use of each other's knowledge. This also creates interesting new projects. By culturing brain cells in my group, and muscle bundles in Jessica de Greef's group, we have received a grant under the leadership of Maartje Huijbers to create a new model at the interface of muscles and nerve cells, the nerve-muscle synapse. In this new model we will look at how this nerve-muscle synapse changes in the muscle disease myasthenia gravis and whether we can use this model to develop treatments. This is an example of the collaborations that I mentioned at the beginning of this lecture.

But what if this picture of therapy development does not apply to all diseases. What if you have a brain disorder caused by an error in the DNA that is super rare, often even unique. With so few patients, there is no good business model and the companies that are essential for clinical trials will not be interested in developing a drug. Just over 4 years ago, a study was published by American neurologist Tim Yu. In it he described the development of an RNA therapy for a girl with a unique mutation that caused Batten's disease, a metabolic disorder that occurs mainly in children. They could start treatment within 1 year of diagnosis. I read this together with my scientific partner in crime Professor Annemieke Aartsma-Rus, and we realized that we had all the expertise in-house to do this for Dutch patients as well. In fact, Tim Yu had used our Leiden invention where AONs can change the RNA copy of the recipe. Our goal was to carry out as many preclinical steps as possible within an academic setting, in order to keep the price of the treatment as low as possible. It is of course important to keep the development process as safe and fast as possible. We started in Leiden, but soon colleagues from Radboudumc and ErasmusMC came on board and on rare disease day 2020 the Dutch Center for RNA Therapeutics (DCRT) was launched. This is a unique opportunity to give patients with ultra-rare brain disorders the prospect of a treatment. Together with colleagues from the University of Tübingen in Germany, we also want to roll this out in Europe. All this in close collaboration with colleagues worldwide, including Tim Yu. This is the start of a whole new era. And even though we are experts in all the steps necessary to develop a good AON, the road to the ultimate treatment of this one patient is still completely new in Europe. It became clear that we still have a long way to go when it turned out that there was a patient in Germany with a specific change in DNA, for which there was already an AON that had been developed and fully tested for a patient in America. The doctors in Germany were prepared to treat the patient, the doctors in America were prepared to send the AON to Germany, but that turned out to be impossible due to the current laws and regulations. The only solution was to

fly the patient with his family to America to receive treatment, and that is what happened. The current regulations are not optimal for very rare disorders and this means unfortunately that it will take longer for a potential treatment to reach the patients. This must and can be improved and the coming years will be a challenge, but we are taking on this challenge with enthusiasm and conviction.

All the small parts together make up the bigger picture and new information makes you look at the existing image in a different way. New treatments for brain disorders need to be tested in both cell and animal models. By sharing knowledge and expertise, new parts are created that make the whole picture even more beautiful. New research may eventually even lead to a new picture in the picture book. By talking with healthcare authorities, legislators and regulators, doctors and patients, we are getting a better idea of what this latest picture in the picture book should look like.

#### **Picture 4: The patients and their caregivers**

This picture is a family portrait. It is a happy snapshot of three generations with smiling people. At first glance it is an ordinary family portrait, but the story behind this family is far from ordinary. Many of the diseases I research are hereditary, autosomal dominant, and can be passed on from one generation to the next. Every child of a parent with the wrong piece of DNA has a 50% chance of also getting the disease. The first symptoms generally appear around middle age. Often families find it difficult to talk about it and there is a sense of shame surrounding the disease. It will not always be known in the immediate vicinity what is happening within this family. Unfortunately, there are still very few of these hereditary brain disorders with an effective treatment that tackles the cause of the disease. In the 2nd picture I already briefly mentioned the Katwijk's disease, in which an error in the APP protein causes protein accumulations along the blood vessels. This in turn leads to brain bleeds around middle age. The patients and family members have united in a patient association and

a CAA foundation. Their enormous personal involvement in the research makes them a major driving force. They do a lot of fundraising and organize an international CAA conference. They were immediately interested in the first steps when we started developing an RNA therapy for Katwijk's disease. The patients were part of the research group that received a grant from ZonMw a few years later. Knowing that scientific research takes a long time, and that in the best case the results can only make a difference for the next generations, patients and family members put their energy and spare time into raising awareness about these rare conditions. Their support for the research is essential. Another example is the disease SCA1. This is one of nine polyglutamine disorders that I mentioned previously. The SCA1 study in my group started with an email from Henk Engel, a relative of a SCA1 patient. Together with the SCA1 Giving Circle and supported by the Brain Foundation, they funded the early years of research into an RNA therapy for SCA1, in which we have now formed a large consortium, together with a company, hopefully with the first clinical trial by the end of this year. Recently, the SCA7 patients in the Netherlands have set up a similar crowd funding action in the hope of developing a SCA7 RNA therapy. And then I also want to mention the FoxP1 parents. We have just started the FoxP1 research, and have no concrete plans for a therapy yet, but where we started very small two years ago, this research is also growing, both within the Netherlands and with groups in America. All this driven by the parents who seek answers to questions and contact each other.

In all the examples I mentioned above, there is 1 great common denominator. Patients and their families who are not satisfied with being told that there is little that can be done for them after receiving a diagnosis. They take matters into their own hands and look for solutions and research that makes it clearer exactly what the underlying cause of the disease is. In the hope that a target will be discovered that could be targeted by a treatment. Often this acts like an oil slick that spreads further, causing more groups to work on it. Where we started



alone, we now work with researchers from the Netherlands and abroad, clinical colleagues and companies. I can't say enough what an inspiration this continues to be for me. The commitment and boundless energy to support research in addition to their normal work and care for family and relatives, in the knowledge that it may only make a difference for generations to come. And I have not forgotten the involvement of the Huntington patients, I will come to that later.

All the small parts together make up the bigger picture and new information makes you look at the existing image in a different way. The individuals in the photo are not just family members, some are carriers of a hereditary disease, fundraisers, professional patient representatives, and all of them are exceptional people.

### **Closing remarks**

I wanted to close this speech with the most important part of translational research. Collaboration is essential in the research field of rare diseases. It's more common to consider scientists working on the same conditions as people to collaborate with, not competitors. Working in multidisciplinary teams is essential. It is not always obvious to find well-functioning teams. Where you do research together, you know that one instance you can will be a bit more at the fore front, and the next instance it will be a team member. This way you progress faster and you learn more. The Huntington research team within the LUMC is an example of such a good multidisciplinary team. There is a great deal of knowledge about this disease at the LUMC with the largest outpatient clinic for patients in the Netherlands and a strong tradition in the field of diagnostics. When I came to work in Leiden, the group was led by the now retired professor Raymund Roos and his work continues with his successor Dr. Susanne de Bot. We have been working together with clinical genetics, diagnostics and the psychiatry department for years, and have regular multidisciplinary meetings and work discussions with everyone who works on Huntington disease within the LUMC

to share the results of ongoing research. But also within the Netherlands there is an active and enthusiastic collaboration between all groups that conduct research in the lab. It is good to mention that this Dutch collaboration started because the Huntington patient association, brought together all the group heads who did Huntington research, every year in a hotel in Naarden, so that people got to know each other and started working together more and more. We have now set up the Dutch Huntington Research Network, where we are organizing a Dutch symposium together with patients and the Huntington Network Netherlands to exchange knowledge. With financial support for research by the Huntington Association and the Huntington Campaign Team, we have a unique organizational structure in the Netherlands that we can be proud of.

For the research into SCAs I have a permanent research partner in Dr. Bart van der Warrenburg of Radboudumc. Where neurology meets molecular biology, there appears to be fertile ground for new research projects. The Dutch Ataxia patient association has followed the example of the Huntington field and here too we are organizing a Dutch Ataxia symposium. These symposia allow for interactions between groups and sharing of the latest research results. But it is also important and impressive for the people who work in the lab to get to know the patients.

Sometimes multidisciplinary research can be difficult to fund. For example, in an application containing a combination of bioinformatics research and lab research. If you submit such a broad project application to a subsidy provider for assessment, there is a good chance that you will get a reviewer who understands the bioinformatic part but not the research in the lab, or vice versa. The result is usually a lower score than applications that are less multidisciplinary. With this type of competitive grants, a lower score quickly means that you will not be awarded the grant, and the project cannot be carried out. We have drawn attention to this within the Hoofdzaken

initiative, which aims to find better solutions more quickly for people with brain-related disorders. This was an initiative of the Brain Foundation, ZonMw in close collaboration with NWO and LSH/Health Holland and where I, together with 5 other brain experts, worked out bottlenecks and spearheads in current brain research. It is important to encourage people to walk off the beaten track and work together in teams that span more than one disorder, integrating new methods and technologies. This also ensures that young researchers learn early in their career to collaborate widely.

Usually it is nice to do research in a University Medical Center. Multidisciplinary teams are easy to find, and patient input and input are readily available. Sometimes it's frustrating too. Fundamental researchers sometimes feel a bit forgotten because procedures seem to be mainly tailored to the hospital. Do you want to support research, without spending any extra money, here are some suggestions. When I mention the word 'time registration', I can already see many colleagues sighing. All employees of the LUMC have an year card, in which you keep track of the days you have worked and how many hours. Please note, the official working week is 36 hours, and you are only allowed to work overtime in exceptional cases, with the permission of your direct supervisor. This is sensible and useful for someone in nursing. But if you're doing scientific research, this is of course irrelevant. I have yet to meet the first researcher who works 36 hours a week. I therefore always call the year card a fairy tale, which you can never fill in truthfully. And as a supervisor, I also have to approve these year cards for all my group members, which means so much that I have to check that they haven't written down how much they actually worked. But that is not all. If you also have TKI projects (Top Consortia for Knowledge and Innovation), it is important to register how many hours you work on the project, so that these hours can be declared. For me that is often a small number of hours per week per project for supervision. For each week I then have to write down that one hour, and the 35 hours that I don't work for that project, and this then also for the

other project. In addition, I have to check and approve the TKI hours of my researchers. An integrated approach to this registration of working hours has been requested for years, but a solution is not yet forthcoming. I often refer to myself as the administrative employee of the group.

Another example of where things are different in the research building compared to the hospital is purchasing equipment that we need for research, which is not used as standard within the hospital. Earlier in this inaugural lecture I talked about the new cell models that we are making in the lab. They are beautiful 3 dimensional models, which we grow with great care for months, to the size of pinheads, and which we then cut into small slices and stain, to investigate what they look like on the inside. Now we are working on making these 3 dimensional models transparent so that we can image them in 3 dimensions. These datasets are large, and they require a fast, powerful computer to edit and analyze the data files. Such a computer is of course not in the normal order list, and the purchase price is higher than a computer that is mainly used for word processing. But this computer is essential to the research and funded by external funds, where the grant provider has already assessed that the research is meaningful and the costs are reasonable. Yet it turns out time and again extremely difficult to make these kinds of purchases via the existing purchasing system. These are just a few examples of problems that we have been facing for decades. Although they seem small, but when you add everything up you waste hours every week. The hours scientists spend on these matters should be taken seriously and procedural changes should be made.

Mrs Rector Magnificus, dear audience. I will gladly close my speech with a word of thanks.

The Executive Board of Leiden University and the Executive Board of the Leiden University Medical Center. I am grateful for the trust you have placed in me and my research field by appointing me to this chair.

After I completed my PhD research and first PostDoc position in New Zealand, I joined the group of Professor Emeritus Johan de Dunnen in 2005, who also led the LGTC. The fact that in my group we can now see which RNAs are expressed per brain cell is made possible by Johan's constant drive for innovation and the acquisition of the latest genome technologies. Very early on, his group was the textbook example of multidisciplinary research from which I learned a lot.

Doing research works best in an environment that gives you confidence and the opportunity to try new things. It was difficult to get funding for the DCRT internally. The LUMC thought it was too early to develop RNA treatments for individuals. Fortunately, the department jumped in and this has put us at the forefront of global developments. The start of the iPSC lab would also not have been possible without the support of the current head of the department Silvere van der Maarel. We can be pleased with such an open and supportive culture within the Human Genetics department. The previous head of the department, the late Professor GertJan van Ommen, also had an eye for the new and what could be commercially interesting. He was important for Huntington research in Leiden and the reason I came to work at the LUMC. I am very honored to wear his toga and will think of him every time I will put it on. Professor Annemieke Aartsma-Rus was briefly mentioned already. It is very valuable and rather unique to work together so well with someone. Having totally different personalities and working in different scientific fields, we stimulate and support each other and I am fortunate to explore the uncharted territory with you. Diversity is also important for a work environment that gives you confidence. I think it's important for young female PostDocs who don't know if they can combine a scientific career with having a family that there are more female professors. The LUMC is certainly not ahead in terms of percentage of female professors. Fortunately, there is enough up-and-coming talent so that this percentage will hopefully increase quickly, but that will require

active measures, because the past 10 years have shown that it does not happen by itself. Furthermore, it is important to think about the career perspective of the scientists we train. After doing a PhD and a number of shorter contracts as a PostDoc, it is almost impossible to get a permanent contract in research. I sometimes call us the Ajax of research. Young researchers often leave to work in industry after about 6 years, where they get a permanent contract more quickly and can earn more. This means that an enormous amount of knowledge and expertise disappears every time, and you have to start all over again with training new people. Technicians do not have enough career opportunities in research either. Technicians are the stable components in research groups, ensuring continuity, but there are not enough career opportunities so that talents remain untapped or people move elsewhere.

I would like to touch on the concept of diversity in a broader social sense. Because you will not get anywhere with only higher educated scientists. Everyone is important. Also the people that work well with their hands, the designers of machines, the people that repair the machines, the work of the secretaries in the department, the people in the restaurant, the cleaners, and of course the people that make sure the coffee machine functions properly. At a young age, children are under enormous pressure to score high in the various tests they have to sit at primary school. Because these scores determine which secondary school the children will go to. More and more parents are paying for additional training at a young age, in order to allow their children to score higher. Not only does this widen the gap between privileged and underprivileged children, but you also give the children the wrong idea about the value of an education. All children should be given equal opportunities and be allowed to develop their talents freely. Not only book knowledge has value, practical knowledge is just as important. Every child should be proud of his or her diploma, whether that is an MBO diploma, HBO diploma or a university diploma.

This chair would not have been possible without all the former and current members of my research group. It is always nice to see how OIOs grow in their research, postdocs learn that there is more than just doing experiments, and technicians who keep me on track. In alphabetical order Anouk, Alex, Barry, Boyd, David, Elena, Eleni, Elsa, Hannah, Laure, Lieke, Linda, Lodewijk, Marlen, Maurice, Melvin, Menno, Ronald, Tassos, Tom, thanks for all the effort and beautiful experiments we have done and continue to do. All students who have completed their internships with us have all made their own contribution to the bigger picture.

Finally, I would like to thank my home front. My mother would have liked to study herself, but in her day that was not common for women. Her broad interests and work ethic form the basis of why I am standing here now. Bert, with your enormous energy, enthusiasm and curiosity I am the lazy bum at home. Learning and growing is in your DNA and you always encourage and support me, Sarah and Emma in this. Even though we'll never agree on your statement that you're a real biologist with your PhD in ecology, and I'm a fake biologist

with my lab work, luckily we always agree on the important things in life. Sarah and Emma, apologies for the times you had to go to the lab with me in the weekend, and that you gave up explaining what your mom does for a job. I am proud that you go your own way and have become such beautiful independent women. Fortunately, the diversity in our family is great and I hope we continue to surprise and challenge each other. And ladies, thanks for carefully reading this lecture! Marlies, Gianni and Nino, you too are an important part of my safety net at home. I can always count on you. Sharing the care of grandma together, if one of the daughters ended up in the emergency room during school time and Bert and I were working in Leiden, or if there was a flat tire nearby Uitgeest and someone had to be brought home. If I know one thing for sure, it's that you are always there for us. And of course the rest of the family and friends. It is wonderful to be able to talk about non-science things that give color to life. Because no matter how much fun my job is, it's always more fun to go home.

'I have said.'





## PROF.DR. WILLEKE M.C. VAN ROON



- 2021 Hoogleraar translationale studies van neurodegeneratieve aandoeningen Afdeling Humane Genetica, LUMC
- 2017-2021 Universitair hoofddocent, Afdeling Humane Genetica, LUMC
- 2011-2017 Universitair docent, Afdeling Humane Genetica, LUMC
- 2005-2011 Post-doctoral researcher fellow, Afdeling Humane Genetica, LUMC
- 2004-2005 Post Doctoral research fellow University of Auckland, New Zealand
- 1995-2004 PhD student, University of Auckland, New Zealand
- 1985-1991 Studie Medische Biologie Rijksuniversiteit Groningen

Willeke M.C. van Roon-Mom is hoogleraar Humane Genetica, in het bijzonder van translationele studies van neurodegeneratieve aandoeningen. Ze studeerde Medische Biologie aan de Rijksuniversiteit Groningen, en behaalde haar PhD in oktober 2004 aan de University of Auckland in Nieuw Zeeland aan eiwit interacties in de ziekte van Huntington. Na een PostDoc in Nieuw Zeeland kwam ze terug naar Nederland om te werken bij de afdeling Humane Genetica van het LUMC, waar ze haar eigen onderzoeksgroep startte. Ze is mede-oprichter van het Dutch Center for RNA Therapeutics die als doel heeft om RNA targeting therapieën te ontwikkelen voor patiënten met zeer zeldzame mutaties. Het werk van Willeke van Roon-Mom is translationeel waarbij ze nauw samenwerkt met klinische afdelingen en het bedrijfsleven. Unieke crowd-funding acties door patiënten zorgen niet alleen voor financiële input in haar onderzoek, maar zorgen ook dat het perspectief van patiënten worden meegenomen in de onderzoeksprojecten. Het hoofd thema van haar onderzoek betreft autosomaal dominant overerfbare vormen van neurodegeneratieve aandoeningen, die allemaal abnormale eiwitophopingen in de hersenen als kenmerk hebben. Ze bestudeert ziekte mechanismes, potentiële biomarkers, en gebruikt deze informatie om nieuwe therapieën te ontwikkelen, met een focus op RNA targeting therapieën.



Universiteit  
Leiden