



# Research

Het NKI-AVL staat voor wetenschappelijk onderzoek van het hoogste niveau. Het scheppen van een optimale onderzoeksomgeving heeft hoge prioriteit: een open en platte organisatiestructuur met minimale bureaucratie en gericht op samenwerking, in combinatie met moderne onderzoeksfaciliteiten.

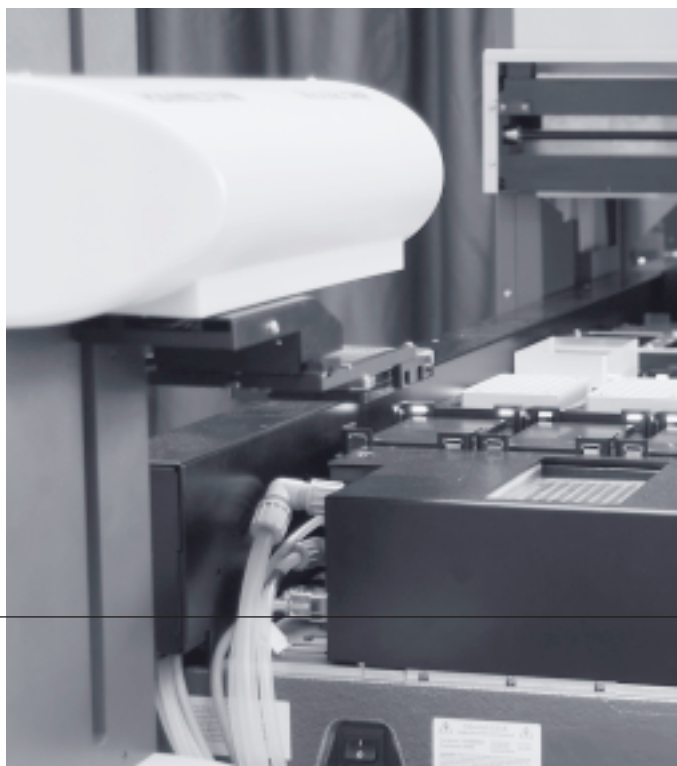
In 2004 kortte het ministerie van VWS de basissubsidie voor het instituut met 10 procent. Dit was een belangrijke tegenslag. De effecten van de korting zullen pas in de komende jaren duidelijk worden. Ondanks deze tegenslag floreerde het wetenschappelijk onderzoek. De wetenschappelijke output was dan ook bijzonder hoog. Er zijn belangrijke ontdekkingen gedaan, die zijn gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. De onderzoekers van het NKI-AVL genieten een uitstekende reputatie.

## Onderzoek in 2004

### Microarray-onderzoek

Sinds 2003 heeft het microarray-onderzoek een belangrijke plaats in het instituut. Bij microarray-analyses wordt in tumormateriaal de activiteit van tienduizenden genen tegelertijd gemeten. Met deze gegevens kunnen de aard van de tumor en de meeste effectieve behandeling worden vastgesteld. Wetenschappelijke publicaties hierover, van onder anderen dr. Laura van 't Veer, prof. dr. René Bernards en dr. Marc van de Vijver, trokken veel internationale aandacht. Deze resultaten konden worden behaald door nauwe samenwerking van verschillende afdelingen: de eigen NKI-AVL microarray-faciliteit, waar hoogwaardige microarrays gemaakt en geanalyseerd kunnen worden, de weefselbank onder beheer van de afdeling Pathologie waar sinds jaren weefsels van patiënten worden opgeslagen, de Wetenschappelijke Administratie die over een uitgebreide database met patiënteninformatie beschikt, de verschillende onderzoeksgroepen van het instituut en het Amerikaanse bedrijf Rosetta Inpharmatics/Merck Sharp & Dohme. Voor patiënten met een borsttumor is een betrouwbare microarray-test opgezet die gebruikt kan worden om vast te stellen of aanvullende chemothera-

pie zinvol is. Het NKI-AVL wil deze diagnostische test ook aanbieden aan patiënten van andere ziekenhuizen. Hiervoor is het bedrijf Agendia BV opgericht, dat deze test op de markt brengt. Verschillende onderzoeksgroepen hebben in 2004 microarray-analyses uitgevoerd op diverse typen tumoren. Hieruit ontstaan hopelijk nieuwe microarray-tests die de diagnose betrouwbaarder maken, zodat voor elke individuele patiënt een nog specifiekere en daarmee effectievere behandeling mogelijk wordt.



## RNA-interferentie

Een ander onderzoeksveld dat in 2004 opnieuw veel aandacht heeft getrokken, is het werk van de onderzoeksgroepen van dr. Reuven Agami en prof. dr. René Bernards. Zij hebben een effectieve methode ontwikkeld om genen te remmen in hun activiteit – de stabiele RNA-interferentie – om zo de functie van genen te kunnen bestuderen. Met deze techniek werd het voor verschillende onderzoeksgroepen in het instituut mogelijk om grootschalige screens uit te voeren om nieuwe kankergenen te identificeren. De techniek werd nog krachtiger door de toevoeging van een unieke barcode aan de genspecifieke RNA-interferentieconstructen, en het opzetten van een high-throughput faciliteit door medewerkers van de onderzoeksgroepen van dr. Roderick Beijersbergen en prof. dr. René Bernards. Met behulp van de screens zijn nu al vijf genen geïdentificeerd, die verder inzicht geven in een signaleringsroute die in vrijwel alle kankers ontregeld is.

## Muismodellen

Muismodellen zijn een belangrijk hulpmiddel bij het onderzoek naar de functie van genen die betrokken zijn bij celdeling, metastase en resistentie tegen antikankermiddelen. Het instituut heeft een uitgebreide muizenfaciliteit waar nieuwe muismodellen (transgenen en knock-outs) worden gegenereerd en geanalyseerd. Verschillende onderzoeksgroepen uit de Research hebben zich hiermee het afgelopen jaar beziggehouden. Met name de onderzoeksgroep van prof. dr. Anton Berns heeft belangrijke bijdragen geleverd. Bijvoorbeeld met de muismodellen voor longkanker, die nauwkeurig het ziektebeeld repro-



duceren dat we bij de mens tegenkomen. De modellen geven een gedetailleerd inzicht in de onderliggende mechanismen en daarmee in nieuwe interventiemethoden. Om het succes van interventies te kunnen volgen, worden de tumorcellen zodanig gemodificeerd dat ze licht uitzenden. Een zeer gevoelige camera kan deze kleine hoeveelheden licht waarnemen. Door deze techniek kunnen niet alleen tumorgroei en -regressie in dezelfde muis worden gevolgd, maar zijn per experiment ook minder muizen nodig.

Het onderzoek met behulp van muizen heeft ook belangrijke nieuwe inzichten opgeleverd in de immunreactie die door sommige tumoren wordt geïnduceerd. Het werk van de onderzoeksgroep van dr. Ton Schumacher heeft kennis opgeleverd over de vraag waarom sommige tumoren wel door het immuunsysteem worden herkend, maar andere niet. Deze kennis wordt gebruikt om het immuunsysteem effectiever in te zetten tegen kanker.

Het werk van de groep van dr. John Haanen sluit hier goed bij aan en biedt nieuwe mogelijkheden om DNA-vaccinatie toe te passen. We hopen de verbeterde DNA-vaccinatie methode in te zetten bij de behandeling van verschillende ziektes, niet alleen kanker. Indien succesvol, zou de methode ook



# Research



geschikt kunnen worden gemaakt voor vaccinatie-programma's in ontwikkelingslanden. Het instituut heeft daarom ook geïnvesteerd in een faciliteit om deze DNA-vaccines te bereiden. Deze faciliteit wordt in 2005 in gebruik genomen.

*Een gedetailleerd inhoudelijk verslag van de verschillende onderzoeklijnen is opgenomen in het Scientific Annual Report 2004.*

## Renovatie

Het gebrek aan ruimte binnen het instituut was ook in 2004 een belangrijke belemmering voor het onderzoek. In 2004 is het nieuwe ziekenhuisgebouw in gebruik genomen en zijn de renovatieplannen voor het oude ziekenhuis uitgewerkt. Hier krijgt een groot deel van de Research een nieuw en aan de tijd aangepast onderkomen. Naar verwachting is eind 2006 de eerste fase van de renovatie afgerond en kan een groot deel van de Research de nieuwe behuizing betrekken. Vervolgens start de verbouwing van de huidige researchvleugel. Pas als ook die renovatie is voltooid, beschikt het instituut over vol-

doende ruimte om alle activiteiten adequaat onder te brengen. De fasering van de renovatie betekent ook dat de Research halverwege 2005 een tijdelijk laboratorium krijgt in de voormalige polikliniek.

## Proefdierenhuis

In de oorspronkelijke bouwaanvraag uit 1994 waren ook de renovatie en beperkte uitbreiding van het Proefdierenhuis opgenomen. Een zorgvuldige afweging heeft echter uitgewezen dat de verbouwing veel ingrijpender zou moeten zijn dan oorspronkelijk was voorzien, als gevolg van de nieuwe eisen die aan proefdierenruimten worden gesteld. Bovendien kan het proefdierenhuis tijdens de verbouwing niet doordraaien zonder grote risico's op besmetting van de muizenkolonie en het stilvallen van de fok door onder meer geluidsoverlast en niet-stabiele luchtbehandeling. Het onderzoek zou daarmee jaren vertraging oplopen en veel onderzoeksgeld zou verloren gaan. Een tijdelijk proefdierenhuis is zeer kostbaar vanwege de noodzakelijke voorzieningen. In overleg met het College bouw ziekenhuisvoorzieningen is daarom besloten in 2005 een aanvraag in te dienen voor de bouw van een geheel nieuwe proefdierenfaciliteit ter vervanging van het bestaande proefdierenhuis.

## Financiering

Financiering van het wetenschappelijk onderzoek blijft een heikel punt. De korting van 10 procent op de basissubsidie, die het ministerie van VWS in 2004 doorvoerde, is des te pijnlijker omdat de financiering in de jaren daarvoor ook al achterbleef bij de toename van de kosten. Ook de basissubsidie van KWF Kankerbestrijding vertoont geen groei; gezien de economische recessie wordt zelfs een afname voorzien. De projectsubsidie daarentegen blijft wel toenemen. In de periode 1981 tot en met 2004 is de vaste bijdrage van het ministerie van VWS met 33 procent toegenomen, die van KWF Kankerbestrijding met 206 procent en die van de projectfinanciering met 855 procent.

De groei van de projectsubsidies en de teruggang in de basissubsidie stellen ons voor een groot probleem omdat projectsubsidies vrijwel nooit kostendekkend zijn. Uit de basissubsidie moeten wij kostbare onderzoeksfaciliteiten en overhead financieren. Door de strengere wet- en regelgeving dreigt de overhead echter steeds groter te worden. Bezuinigen is onontkoombaar. Een van de voorgenoemen maatregelen is het niet vervullen van vacatures voor wetenschappelijke stafposities. Dit staat haaks op het beleid van de regering om de kennis-economie te stimuleren.

## Wet- en regelgeving

De wet- en regelgeving wordt steeds strenger en daarmee groeit de bureaucratie. Vooral projecten die door de Europese Unie gefinancierd worden, brengen een administratieve last met zich mee die vaak niet meer opweegt tegen het voordeel van het binnenhalen van zo'n project. Maar ook de Nederlandse overheid stelt steeds vaker wetten en regels op, die het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek in de weg staan. Dit legt druk op de financiële middelen die bestemd zijn voor onderzoek, onder meer doordat we extra personeel moeten inzetten voor toezicht op en uitvoering van administratieve procedures en wettelijke bepalingen, terwijl de strengere regels en omvangrijke procedures niet tot betere wetenschappelijke resultaten, tot meer welzijn voor proefdieren of grotere veiligheid leiden.

## Wetenschappelijke kwaliteit

De wetenschappelijke kwaliteit wordt op verschillende manieren gemeten. Een parameter is het aantal citaties naar wetenschappelijke publicaties van stafleden van het NKI-AVL gedurende twee jaar na publicatie. Een andere maat is de kwaliteit van de tijdschriften waarin de publicaties van het NKI-AVL verschijnen (de impactfactor).

## Projectaanvragen

In 2004 hebben stafleden nieuwe projectaanvragen ingediend bij onder meer KWF Kankerbestrijding. KWF Kankerbestrijding honoreerde 17 projecten van de 29 projecten (een score van 59 procent); het landelijk gemiddelde (NKI-AVL niet meegerekend) lag onder de 20 procent.

KWF Kankerbestrijding organiseerde in 2004 een speciale projectenronde voor klinische projecten. Hierin zijn vier van de vijf door het NKI-AVL inge-



diende projecten gehonoreerd (landelijk werd 40 procent gehonoreerd).

Twee van onze jonge projectleiders, dr. Bas van Steensel en dr. Reuven Agami, hebben een prestigieuze European Young Investigator Award gewonnen. In Europa zijn slechts 25 van deze Awards uitgereikt, waarvan dus 2 aan onderzoekers van het NKI-AVL. Ook de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) en de Europese Unie hebben diverse projectaanvragen van het NKI-AVL gehonoreerd.

## Onderzoekers

Veel stafleden van het NKI-AVL bekleden leerstoelen aan een Nederlandse universiteit. In 2004 werd het aantal leerstoelen verder uitgebreid. Dr. Titia Sixma

Tabel 1

Wetenschappelijke kwaliteit

Publicatiejaar	Aantal publicaties	Totale impact	Citaties
1998	287	1392	4086
1999	280	1766	3474
2000	270	1664	3551
2001	298	1573	3991
2002	349	2455	7436

# Research

werd aangesteld als hoogleraar bij de Universiteit van Rotterdam, dr. Marcel Verheij en dr. Hein te Riele bij de Vrije Universiteit in Amsterdam en dr. Marcel van Herk bij de Universiteit van Amsterdam. Jaarlijks selecteert de Nationale Adviesraad van het Instituut een veelbelovende, jonge onderzoeker voor de Antoni van Leeuwenhoek Prijs. De AVL-prijs 2004 werd toegekend aan drs. Jenny Hendriks uit de onderzoeksgroep van prof. dr. Jannie Borst. Het onderzoek van Jenny Hendriks heeft belangrijke inzichten opgeleverd over moleculen op het oppervlak van immuuncellen. Een aantal onderzoekers heeft in 2004 belangrijke internationale prijzen gewonnen. Prof. dr. René Bernards ontving de Josephine Nefkens Prijs, prof. dr. Neil Aaronson de Fox Memorial Price en prof. dr. Marcel van Herk de Breur Award. In 2004 is een nieuw stafflid benoemd: dr. Huib Ovaa. In zijn onderzoek maakt hij gebruik van zelfgemaakte chemische verbindingen om de biochemische processen in cellen te bestuderen.

toewijding zorggedragen voor de elektronenmicroscopie in het instituut en wij zijn haar daar zeer erkentelijk voor.

## Site visitors

In 2004 zijn twee site visits gehouden ter beoordeling van de wetenschappelijke en organisatorische kwaliteit van het onderzoek in de secties Medische Oncologische Disciplines, Moleculaire Genetica en Moleculaire Biologie. De site visitors waren over het algemeen zeer positief over het uitgevoerde onderzoek en hebben enkele punten ter verbetering aangedragen. Ook voor 2005 zijn site visits gepland.

## Speerpunten voor 2005

De ingezette onderzoekslijnen worden in 2005 gecontinueerd, met speciale aandacht voor de toepassingen van microarray-analyse en RNA-interferentie in combinatie met grootschalige screens (en de daarbij behorende robotisering). Ook de massaspectrometrische analyse van eiwitten voor diagnostische doeleinden blijft in 2005 een speerpunt. Deze benadering biedt veel perspectieven om enerzijds kanker in een vroeg stadium te detecteren en anderzijds het effect van behandelingen op eenvoudige wijze te volgen.

Verder investeert de Research in 2005 in nieuwe apparatuur voor (digitale) microscopie, cel-, eiwit- en microarray-analyse en high-throughput analyse.

*Een gedetailleerde opsomming van de onderzoeksplannen voor 2005 is te vinden in het Activiteitenplan 2005.*



Enkele staffleden verlieten het instituut. Dr. René Medema heeft een leerstoel aanvaard bij de Universiteit van Utrecht en dr. Peter ten Dijke werd aangesteld als hoogleraar aan de Rijksuniversiteit van Leiden. Prof. dr. Wolter Mooi vertrok om een positie te bekleden aan de Vrije Universiteit in Amsterdam en dr. Jero Calafat bereikte de pensioengerechtigde leeftijd. Zij heeft 39 jaar lang met veel

