



## Jaarverslag 2016

## **Inhoudsopgave**

Bestuursverslag	2
Jaarrekening:	
- Balans	28
- Resultatenrekening	29
- Waarderingsgrondslagen	30
- Toelichting op de balans	32
- Toelichting op de resultatenrekening	36
- Gebeurtenissen na balansdatum	37
- Winstverdeling	38
- Controleverklaring van de onafhankelijke accountant	39

## Bestuursverslag

### Geven voor de wetenschap

Elke dag zetten artsen en onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) zich in om ernstige ziektes dichterbij genezing te brengen en patiënten nieuw perspectief te bieden. Wetenschappelijk onderzoek is kostbaar en aanvullende financiering noodzakelijk.

Hiertoe is de Bontius Stichting opgericht. De middelen die door de stichting worden geworven, worden volledig besteed aan onderzoeksactiviteiten van het LUMC. Donaties die voor een specifiek project zijn bedoeld, komen uitsluitend daaraan ten goede.

De Bontius Stichting is een door de Belastingdienst aangemerkte Algemeen Nut Beogende Instelling (ANBI).

### Bestuur

Dr. A.H.E.M. Wellink (voorzitter)  
Mr. J.R. Brakema  
Prof. dr. F.C. Breedveld  
Prof. dr. O.J.S. Buruma  
Drs. F.J. Duparc  
Prof. dr. A.J. Rabelink  
Prof. dr. W.J.M. Spaan

### Adviseur

Prof. dr. H.M. Pinedo

### Secretaris

Annemieke Biesheuvel

Het bestuur van de stichting kwam in 2016 vier keer bijeen. Het bestuur van de stichting is onbezoldigd, er is verder geen (betaald) personeel in dienst van de stichting.

### Doelfondsen

De Bontius Stichting wordt beschouwd als het Doelfonds Bontius Stichting Algemeen. Daarnaast zijn er 12 doelfondsen met een eigen doelfondsbeheerder. De Bontius Stichting Algemeen verzorgt de financiële diensten en beleggingsadviezen voor de doelfondsen. Op 31 mei 2016 zijn de doelfondshouders geïnformeerd over de jaarrekening en beleggingsresultaten 2015.

### Overzicht Doelfondsen

<u>Doelfonds</u>	<u>Doelfondsbeheerder</u>
Doelfonds Bontius Stichting Algemeen	Het bestuur van de Bontius Stichting
Doelfonds Beeldverwerking	Prof. dr. Ir. B.P.F. Lelieveldt
Doelfonds Heelkunde	Prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar
Doelfonds Herman Snellen	Prof. dr. M.J. Schalijs
Doelfonds Jo Keur	Prof. dr. P.C.W. Hogendoorn
Doelfonds Klinische Oncologie	Prof. dr. C.A.M. Marijnen / Prof. dr. A.J. Gelderblom
Doelfonds Leukemie	Prof. dr. J.H.F. Falkenburg
Doelfonds Longziekten	Prof. dr. C. Taube
Doelfonds LUMC Kankerfonds	Bestuur Bontius Stichting
Doelfonds Lumina	Prof. dr. M.D. Ferrari
Doelfonds Reumatologie	Prof. dr. T.W.J. Huizinga
Doelfonds Urologie	Prof. dr. R.C.M. Pelger
Doelfonds Van de Kamp	Prof. dr. H.J. Tanke

## Relatiegerichte fondsenwerving

De Bontius Stichting brengt particulieren, bedrijven en stichtingen in contact met onderzoekers van het LUMC. Vanuit die basis gaan wij een duurzame relatie aan met onze donateurs om daarmee samen naar een effectieve oplossing te zoeken voor urgente medische problemen. Dankzij deze donateurs, die geloven in het investeren in wetenschappelijk onderzoek, kunnen wij complexe ziektes dichterbij genezing brengen.

De Bontius Stichting stelt stewardship en transparantie hoog in het vaandel en beoogt te allen tijde haar donateurs te informeren over de besteding van de gift en de voortgang van het onderzoek. Door middel van een jaarlijks Research Reports en bijeenkomsten blijven donateurs betrokken.

De Bontius Stichting heeft in 2016 wederom diverse bijeenkomsten georganiseerd voor donateurs van de diverse onderzoeksprojecten. Soms betrof dat een klein diner, soms een plenaire lezing voor 100 gasten. Voorop staat dat donateurs worden geïnformeerd over de voortgang van het onderzoek en persoonlijk in gesprek kunnen gaan met de betrokken onderzoekers.

Onderzoekers houden ook voordrachten en presentaties over hun onderzoeksproject op uitnodiging van Service Clubs, Business Clubs, Charity Desks, vermogensfondsen etc. In 2016 heeft de Bontius Stichting prachtige donaties mogen ontvangen van een aantal Service Clubs welke hun eigen fondsenwervende activiteiten hebben ingezet voor onderzoeksprojecten van het LUMC.

Ook patiënten van het Leids Universitair Medisch Centrum tonen in toenemende mate belangstelling voor het organiseren van evenementen om fondsen te werven voor wetenschappelijk onderzoek in het LUMC. De Bontius Stichting is hiervoor zeer dankbaar en ondersteunt deze initiatieven door middel van informatiemateriaal en (social) media aandacht. Waar mogelijk is de Bontius Stichting en/of de onderzoeker zelf aanwezig bij het evenement. In een aantal gevallen zijn er als gevolg van de fondsenwerving voor onderzoek naar een zeldzame ziekte door de betrokkenen patiëntenverenigingen opgezet.

Medewerkers van het LUMC tonen zich betrokken bij de Bontius Stichting door bij speciale evenementen, zoals een oratie of afscheid, een donatie te vragen voor een specifiek onderzoeksproject. Daarmee steunen zij niet alleen de Bontius Stichting maar helpen ook om de stichting bekendheid te geven in bredere zin.

De Bontius Stichting heeft de beschikking over diverse communicatiemiddelen zoals research reports, een vernieuwde website ([www.bontiusstichting.nl](http://www.bontiusstichting.nl)), brochures en diverse campagnesites zoals [www.botonderzoek.nl](http://www.botonderzoek.nl), [www.cadasilonderzoek.nl](http://www.cadasilonderzoek.nl), [www.botsarcoom.nl](http://www.botsarcoom.nl), [www.levendgeneesmiddel.nl](http://www.levendgeneesmiddel.nl).

Aan marketing en communicatiekosten is in 2016 een bedrag van €38.794 aan het LUMC in rekening gebracht. De kosten worden zo laag mogelijk gehouden.



**Bontius Stichting**

Elke dag zetten onze artsen en onderzoekers zich in om ernstige ziektes dichterbij genezing te brengen. De Bontius Stichting ondersteunt bij het werven van aanvullende financiering voor het wetenschappelijk onderzoek van het LUMC.

**Help het Levend Geneesmiddel vooruit**  
Zijn veldrunder mensen worden jaarlijks getroffen door zeldzame kwalen of ernstige ziektes. Onderzoekers van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) werken aan een verslettende nieuwe behandelmethode voor deze patiënten.

**Geef CADASIL patiënten weer een toekomst**  
Het LUMC doet als enige in Nederland onderzoek naar de nog relatief onbekende erfelijke hersen vaatziekte CADASIL. Patiënten met CADASIL krijgen vaak al op jonge leeftijd beroertes, ernstige hoofdpijn, fysieke afvalsverschijnselen en worden demant.

**Fibreuze Dysplasie is een zeldzame hartziekte**  
Patiënten met Fibreuze Dysplasie hebben veel pijn en breken vaak botten. Alhoewel de ziekte kan worden behandeld met medicijnen en operatieve wetten is er nog maar weinig over Fibreuze Dysplasie. Het LUMC doet onderzoek naar deze "sluipende" ziekte.

## Resultaten

Dankzij onze donateurs heeft de Bontius Stichting in 2016 € 1.784.488 aan donaties ontvangen, waarvan € 1.732.615 een geormerkte bestemming heeft. De niet geormerkte giften bedroegen € 51.873.

### Geormerkte giften en donaties

Vroege opsporing van kanker	R.A.E.M. Tollenaar/ W.E. Mesker	225.765
Diabetes type 1	B.O. Roep	150.228
Vascular disorders	C.L. Mummery	150.000
Gekweekte kunstnier	A.J. Rabelink/C.E.W. Van den Berg	103.700
Maculadegeneratie	C.J.F. Boon	100.000
Diabetes type 1	E.J.P. de Koning	84.009
Oncologie	A.J. Gelderblom	76.000
Parasitologie	M. Yazdanbakhsh	57.610
Nierziekten	A.J. Rabelink	50.000
Thoraxchirurgie	R.J.M. Klautz	50.000
Trombose	A. van Hylckama Vlieg	45.000
Oogmelanomen	M.J. Jager	35.804
Fibreuze Dysplasie	P.D.S. Dijkstra	32.644
Eierstokkanker	I.T.A. Peters	30.000
Fetal Care Academy	D. Oepkes	26.000
Hartfalen	M. Palmen / M. van Vessem	25.000
KNO	A.G.L. van der Mey	25.000
Cadasil	S.A.M.J. Lesnik Oberstein	18.570
SCA3	W.M.C. van Roon-Mom	6.500
Cortisolonderzoek	O.C. Meijer	3.126
Huntington	R.A.C. Roos	2.411
Endocrinologie	N.A.T. Hamdy	2.265
Baarmoederhalskanker	H.W. Kapiteijn	1.965
Trombose onderzoek	H.H. Versteeg	1.641
Oogmelanomen	G.J.P. Luyten	1.000
Melanomen	H.W. Kapiteijn	658
Aplastische anemie	C.J.M. Halkes	200
Hoofdhalskanker	L.A. van der Velde	50
<b>Subtotaal</b>		<b>1.305.146</b>
Doelfonds LUMC Kankerfonds		271.769
Doelfonds Leukemie		63.865
Doelfonds Jo Keur		51.120
Doelfonds Urologie		20.225
Doelfonds Reumatologie		18.000
Doelfonds Longziekten		1330
Doelfonds Beeldverwerking		956
Doelfonds Heelkunde		204
<b>Subtotaal doelfondsen</b>		<b>427.469</b>
<b>Totaal geormerkte giften</b>		<b>1.732.615</b>
<b>Ongeormerkte giften en donaties</b>		<b>51.873</b>
<b>Totaal 2016</b>		<b>1.784.488</b>

## **Vermogensbeheer**

Vanaf 2011 verzorgt ING het vermogensbeheer voor de Bontius Stichting. Het bestuur van de Bontius Stichting achtte het echter wenselijk om de prestatie en kosten periodiek te evalueren, wat heeft geleid tot een aanbestedingsprocedure van het vermogensbeheer in december 2015 lopende tot maart 2016.

De conclusie van deze aanbesteding was dat het vermogensbeheer met ingang van medio 2016 ondergebracht werd bij Van Lanschot Bankiers.

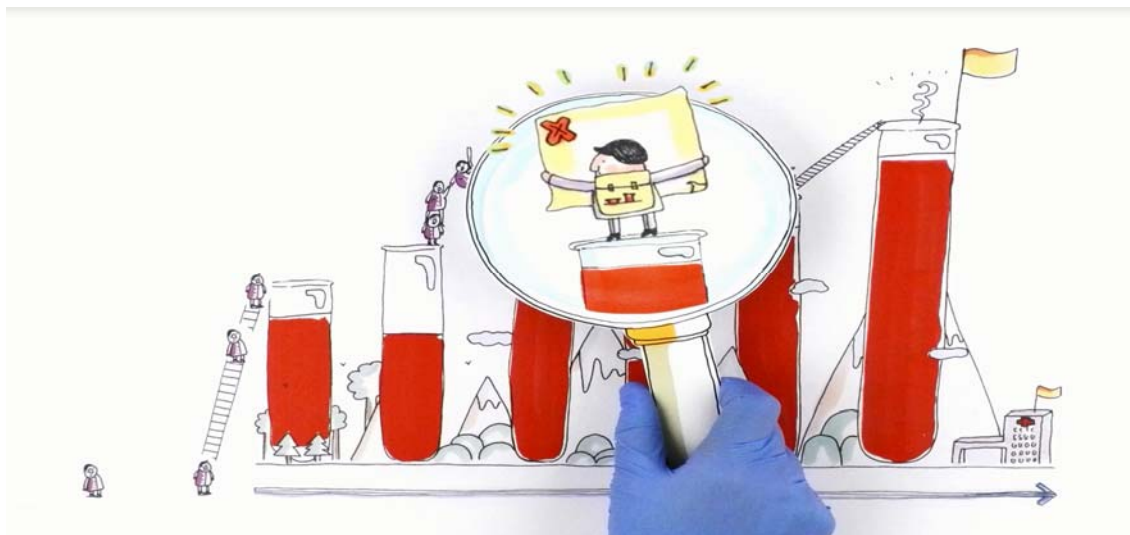
Bij ING Vermogensbeheer beschikten alle doelfondsen over een eigen beleggingsportefeuille. Dit was van invloed op de kosten, daar per portefeuille kosten in rekening gebracht worden. Om een aanzienlijke kostenreductie te realiseren is in overleg met de doelfondshouders besloten één gezamenlijke portefeuille voor de Bontius Stichting aan te houden.

## **Toekomstplannen**

Medio 2016 is de personele capaciteit op het gebied van fondsenwerving uitgebreid en is een aanvang gemaakt naar een proactieve wijze van fondsenwerving. Deze lijn zal in 2017 verder doorgezet en uitgebreid worden. Dit wordt onder andere gedaan door het (online) positioneren van diverse onderzoeken die gesteund kunnen worden en het stimuleren en promoten van fondsenwervende activiteiten die door derden worden opgezet. Uiteraard blijft het onderhouden en uitbreiden van duurzame relaties, zowel intern als extern, de primaire doelstelling.

Het bestuur stelt een aantal van de onderzoeksprojecten die gesteund worden door donateurs van de Bontius Stichting graag aan u voor. Onderzoeksprojecten die mede mogelijk zijn gemaakt door geoormerkte donaties die 100% ten goede komen van de projecten én dankzij donateurs die ongeoormerkt geld aan de Bontius Stichting doneerden. Dankzij ongeoormerkte donaties krijgt het bestuur de mogelijkheid om de verworven middelen zo efficiënt, effectief en transparant mogelijk in te zetten.

## **Bloedtest voor de vroege opsporing van kanker**



In Nederland krijgen jaarlijks 87.000 mensen de diagnose kanker te horen. Naar verwachting zal dit aantal – mede als gevolg van de vergrijzing – stijgen naar circa 123.000 in 2020. De urgentie om de ziekte bijtijds op te sporen is hoog, want hoe eerder kanker wordt ontdekt, hoe groter de kans op genezing. Bovendien zijn bij een vroege diagnose doorgaans minder zware behandelingen nodig. Daarom legt het LUMC de hoogste prioriteit bij de ontwikkeling van een eenvoudige bloedtest voor de vroegtijdige opsporing van kanker. Een bloedtest die laat zien of zich in het lichaam kanker of een voorstadium daarvan ontwikkelt. De verschillen van eiwitprofielen in bloedmonsters van gezonde en zieke mensen worden in kaart gebracht. Onderdeel van het onderzoek is dat de bloedtest wordt getoetst aan de huidige landelijke screeningsprogramma's voor borst- en dikke darmkanker.

Dankzij de vruchtbare samenwerking tussen het LUMC en alle overige Universitaire Medische Centra is een unieke collectie bloedmonsters tot stand gebracht die de onderzoekers in staat stelt eiwitten te determineren die kenmerkend zijn voor borst- darm- en alvleesklierkanker. De resultaten zijn veelbelovend. De doelstelling is een bloedtest te creëren die niet alleen veiliger en minder belastend is dan de huidige screeningsmethoden, maar ook betrouwbaarder.

De techniek van massaspectrometrie is voor de ontwikkeling van de bloedtest onmisbaar. Op dit gebied heeft het LUMC substantieel geïnvesteerd in een uniek 15-Teslasysteem. Deze massaspectrometer is een van de krachtigste ter wereld en dat maakt de meetresultaten uiterst precies.

Voor het opzetten van de benodigde infrastructuur om bloedmonsters UMC-breed te verzamelen, het verfijnen en optimaliseren van de techniek en het uitwerken van resultaten naar een betere, patiënt specifieke behandeling, is aanvullende financiering noodzakelijk.

Dankzij 100 Genoten van het Genootschap Landgoed Keukenhof is een bedrag van € 750.000 voor een periode van 5 jaar ter beschikking gesteld aan het onderzoeksteam. De Genoten worden de komende jaren persoonlijk, door middel van reguliere bijeenkomsten, op de hoogte gehouden van de voortgang van het onderzoek en daar worden de meest recente bevindingen met elkaar gedeeld.





Prof. dr. Rob Tollenaar

*“Vanuit mijn klinisch werk heb ik dagelijks contact met patiënten die te horen krijgen dat ze kanker hebben. Hier ligt voor mij de belangrijkste drijfveer om de ziekte zo vroeg mogelijk op het spoor te komen. De kans op genezing is dan zoveel groter”.*

Dr. Wilma Mesker

*“Tegenwoordig zien we bij patiënten, en ook in de samenleving als geheel, steeds meer belangstelling voor nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen. Mensen zijn zich beter bewust van wat dit onderzoek voor hen kan betekenen. Dat motiveert mij als onderzoeker alles op alles te zetten om de gestelde doelen te halen”*



Dr. Yuri van der Burgt

*“We passen moderne analytische methoden toe in het relatief jonge vakgebied van proteomics met het doel verbetering voor de patiënt op het gebied van diagnose en behandeling. Ik vind het stimulerend om direct betrokken te zijn bij deze vernieuwingen in de gezondheidszorg en zet er graag mijn expertise voor in.”*

Prof. dr. Manfred Wuhrer

*“De genen in het lichaam vertellen één verhaal. Maar in de loop van je leven word je aan heel veel verschillende omstandigheden blootgesteld die invloed hebben op je gezondheid: dat zie je op moleculair niveau. Wij ontwikkelen technieken om die veranderingen in kaart te brengen met als uiteindelijk doel ziekteprocessen beter te begrijpen en medicatie op maat te maken (personalized medicine).” Dat laatste gebeurt onder meer al voor patiënten met reuma en bepaalde vormen van kanker.*



In 2015 is een infrastructuur opgezet om landelijk bloedmonsters te verzamelen van alle vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker én is er tevens aansluiting gevonden bij het bevolkingsonderzoek voor dikke darmkanker. Momenteel is al van meer dan 900 vrouwen bloed verzameld en worden de eerste resultaten uitgewerkt.



## Onderzoek naar een Nier op Maat

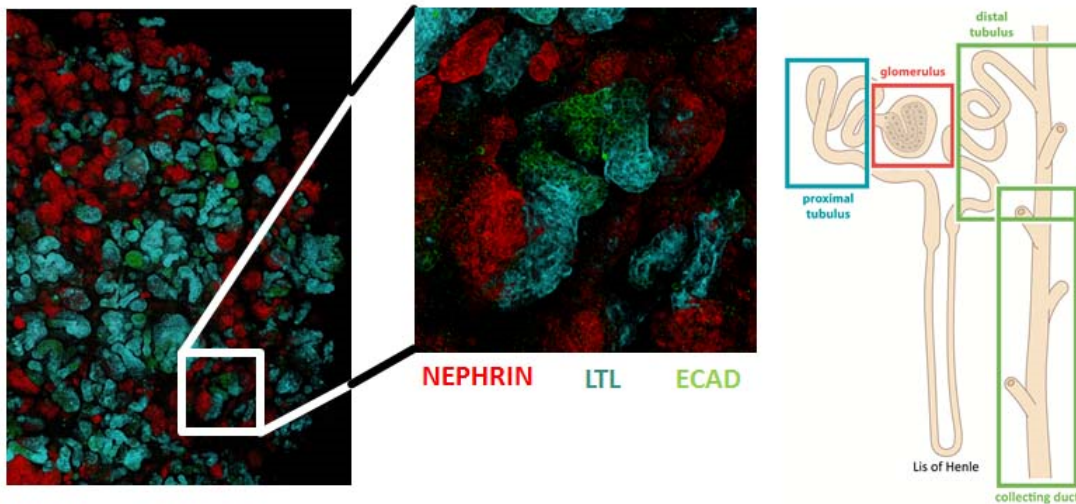
Gezonde nieren zijn van levensbelang, omdat ze de afvalstoffen uit je bloed verwijderen en onder andere de bloeddruk reguleren. Helaas worden nierziekten bij patiënten pas laat ontdekt, omdat de patiënten in de meeste gevallen pas klachten krijgen als er al veel nierschade is ontstaan en de functie van de nieren nog maar 30% is. Bij ernstige nierschade is een nierfunctie vervangende behandeling noodzakelijk. Op dit moment zijn er 2 opties: transplantatie of dialyse. Helaas zijn er niet genoeg donororganen beschikbaar en is transplantatie niet altijd mogelijk. Het alternatief in de vorm van dialyse is zwaar en gerelateerd aan een hoge sterfte, omdat het apparaat maar beperkt de nierfunctie overneemt.

### Het onderzoek

Het onderzoek in het laboratorium van prof. dr. Ton Rabelink richt zich op het ontwikkelen van een 'Nier op Maat' uit lichaamseigen stamcellen. Een 'Nier op Maat' klonk tot voor kort als iets dat alleen mogelijk was in sciencefiction films. Doorbraken in het wetenschappelijke veld hebben de mogelijkheid om een 'Nier op Maat' te maken een flinke stap dichterbij de werkelijkheid gebracht.

In het laboratorium wordt gebruik gemaakt van menselijke geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs), die normaal gesproken niet in het lichaam voorkomen. We maken deze iPSC's in het laboratorium door huidcellen of bloedcellen te herprogrammeren: een reset met control+alt+delete. Op die manier ontwikkelen in het laboratorium cellen die nog niet gespecialiseerd zijn en die erg lijken op stamcellen tijdens de ontwikkeling van een embryo, die al hun organen nog moeten ontwikkelen. Het unieke van deze stamcellen is dat ze zich onder de juiste omstandigheden kunnen ontwikkelen tot alle gespecialiseerde celtypen van het menselijk lichaam, zoals het hart, de darm en de nier.

In het laboratorium bootsen we de ontwikkeling van een nier na door ervoor te zorgen dat de stamcellen opdracht krijgen om tot niercellen te ontwikkelen. Ze ontwikkelen zich tot 3D structuren en vormen een organoïde: een mini-orgaan dat de structuur van het echte orgaan weergeeft. De nier-organoïden die in het laboratorium gemaakt worden, bevatten structuren die ook in een nier voorkomen. Met speciale labeling kunnen de structuren van de glomerulus (filterunit) en verschillende nierkanaaltjes worden onderscheiden, zie onderstaande figuur. Bovendien zijn deze structuren op elkaar aangesloten, net als in een menselijke nier.



*Deel van de organoïde die de gekleurde structuren weergeeft. De markering in de organoïde komt overeen met de structuren (glomerulus en nierkanaaltjes) in de nier (rechter plaatje).*

De organoïden groeien momenteel in een petrischaaltje en groeien niet groter dan ongeveer een halve centimeter in doorsnede. Als de mini-niertjes groter worden, hebben ze een vatenstelsel en bloedsomloop nodig – essentieel voor de toevoer van zuurstof en voedingsstoffen. Dat is waar het onderzoek zich in de komende jaren op zal richten, want de vertaalslag naar toepassing in de mens is een grote uitdaging. Prof. dr. Rabelink vertelt: *“We weten hoe je van een stamcel een stukje nierweefsel kunt maken. Maar we weten nog niet hoe we die bouwstenen moeten samenvoegen tot een werkende nier.”*

### **De onderzoeksgroep en internationale samenwerking**

Het LUMC zoekt onder leiding van prof. dr. Ton Rabelink al enige jaren naar een biotechnologische oplossing voor patiënten met nierfalen. Het onderzoeksteam werkt aan een ‘Nier op Maat’, die gekweekt wordt met behulp van lichaamseigen stamcellen. Bovendien werkt de onderzoeksgroep nauw samen met prof. dr. Melissa Little en dr. Minoru Takasato, die het protocol voor het maken van de nier-organoiden hebben ontwikkeld.

### **Het Wiyadharna fellowship**

Dhr. Hans van der Valk heeft samen met de Bontius stichting het Wiyadharna fellowship in het leven geroepen naar aanleiding van het overlijden van zijn vrouw, twee jaar geleden. Lingling Wiyadharna leed aan een auto-immuunziekte die haar nieren aantastte. In 1984 kwam zij onder behandeling in het Academisch Ziekenhuis Leiden (nu LUMC). Dhr. Van der Valk: *“Na een niertransplantatie heeft zij nog vele gelukkige jaren gekend. Maar het leven van een getransplanteerde nier is eindig en daarmee kwam ook een voortijdig einde aan het leven van mijn vrouw. Nierpatiënt zijn heeft veel impact. Ik heb decennia lang het ziekteverloop van mijn vrouw meebeleefd en de beperkingen en ernstige complicaties die daarmee samenhangen. Dit heeft mij ertoe gebracht het biotechnologisch onderzoek van prof. dr. Rabelink en zijn team te ondersteunen dat de ontwikkeling van een werkende kunstnier tot doel heeft.”*

Op 30 september 2016 is het eerste fellowship uitgereikt aan dr. Cathelijne van den Berg. Zij is gespecialiseerd in stamcelonderzoek en richt zich vooral op het kweken van deze nier-organoiden. Dr. Van den Berg kan met dit fellowship een nieuwe stap zetten in het onderzoeksproces en zij gaat de komende jaren werken aan het groter laten groeien van deze structuren en onderzoeken hoe deze organoïden kunnen worden voorzien van bloedvaten. Dr. Cathelijne van den Berg: *“We hopen dat de uitkomst van het onderzoek de klinische toepassing van de Nier op Maat een stap dichterbij brengt.”*



*De heer Van der Valk, Cathelijne van den Berg en prof. dr. Ton Rabelink tijdens de uitreiking van het van het Wiyadharna fellowship op 30 september 2016.*

## **Wetenschappelijk onderzoek Leefstijdsgebonden Maculadegeneratie, gesponsord door Mathilde Grant**

Leefstijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) is de meest voorkomende vorm van blijvende slechtziendheid en blindheid in de Westerse wereld. Deze ernstige oogziekte leidt vaak tot grote problemen met lezen, gezichten herkennen en andere belangrijke zaken die in het dagelijks leven zo belangrijk zijn. Er is nog veel onbekend over de ontstaanswijze van LMD en meer wetenschappelijk onderzoek is dan ook hard nodig.

LMD komt vaak in beide ogen voor, maar de ernst van de afwijkingen is meestal niet symmetrisch. Eén van de eerste tekenen van LMD is de opstapeling van afvalstoffen in het netvlies, genaamd drusen. Bij een deel van de patiënten met de natte vorm van LMD (nLMD) zien we iets opmerkelijks: in één oog is er lekkage aanwezig en in het andere oog zijn geen drusen te zien. Wij vragen ons af of deze specifieke groep mogelijk een andere oogaandoening heeft die lijkt op nLMD. Het is erg belangrijk om de juiste diagnose te stellen, omdat de behandeling van de verschillende oogziekten anders is. Omdat er op dit moment weinig bekend is over deze specifieke patiëntengroep willen wij de klinische en genetische kenmerken, de uitkomsten van behandeling, en het beloop van dit specifieke type van nLMD onderzoeken.



Hoofdonderzoeker: prof. dr. Camiel Boon

### **Eerste internationale wetenschappelijke publicatie**

Recent is de eerste internationale wetenschappelijke publicatie van onze onderzoeksgroep uitgekomen in het gerenommeerde tijdschrift *Clinical Ophthalmology*. Dit onderzoek vond plaats in een samenwerking tussen verschillende Nederlandse onderzoekscentra, geleid vanuit Leiden. De titel van het artikel is: "Neovascular age-related macular degeneration without drusen in the fellow eye: clinical spectrum and therapeutic outcome". In dit onderzoek zagen wij dat de behandeling van deze groep mogelijk minder effectief is dan we op voorhand mogen verwachten bij patiënten met nLMD. Ten tweede nemen wij in twijfel of de aanwezigheid van drusen daadwerkelijk een voorwaarde is voor het ontwikkelen van nLMD. Deze bevindingen wijzen erop dat deze specifieke groep mogelijk anders reageert op therapie dan nLMD die in de dagelijkse praktijk wordt gezien.

### **Vervolgstudies**

In vervolgstudies zal deze groep vergeleken worden met nLMD waarbij er in één oog lekkage aanwezig is (met of zonder drusen) en in het andere oog wél drusen aanwezig zijn. Deze vergelijking zal uitgevoerd worden op zowel klinisch als op genetisch niveau om te onderzoeken of er meer aanwijzingen zijn dat deze groep verschillend is ten opzichte van de 'gewone' nLMD.

Parallel aan bovengenoemde onderzoeken wordt er op dit moment onderzoek gedaan naar de aandoening 'polypoïdale choroïdale vasculopathie' (PCV) waarbij sprake is van poliepachtige uitstulpingen onder het netvlies met mogelijk de aanwezigheid van een netwerk met vertakkende bloedvaatjes. Deze aandoening kan in veel gevallen op nLMD lijken en het is nog dubieus of deze aandoening als een vorm van LMD gezien kan worden. Ook deze aandoening gaat gepaard met een daling van de visus.

Veelal komt PCV voor onder de Aziatische populatie. Bovendien komt deze aandoening ook voor onder de Kaukasische populatie, echter in sterk mindere mate. Het vermoeden bestaat dat PCV in Kaukasische patiënten zich klinisch anders uit dan onder de Aziatische populatie. Hier is tot op heden geen tot weinig onderzoek naar gedaan. Ook bij deze aandoening willen wij de klinische en genetische kenmerken, de uitkomsten van behandeling, en het beloop onderzoeken.

## ***De geneeskundige kracht van het Levend Geneesmiddel***

Zo'n vierduizend mensen worden jaarlijks getroffen door leukemie, lymfklierkanker of de ziekte van Kahler. Deze vormen van kanker van de bloedcellen of afweercellen hebben een grote impact op het leven van een patiënt. De behandeling is vaak zwaar, langdurig en gecompliceerd.

Onderzoekers van het LUMC werken aan een veelbelovende nieuwe behandelmethode voor deze patiënten: het 'Levend Geneesmiddel'. Speciaal geselecteerde en bewerkte afweercellen van een gezonde donor worden hierbij gebruikt voor de ontwikkeling van een nieuw soort geneesmiddel. In het lichaam van de patiënt gaan de cellen de strijd aan met kwaadaardige cellen en infecties. De nieuwe behandeling wordt inmiddels door het LUMC toegepast bij patiënten. De resultaten zijn veelbelovend. Het LUMC werkt hiervoor samen met collega's uit onder meer Duitsland en Groot-Brittannië. Elke patiënt krijgt een eigen, op maat gemaakt, geneesmiddel. Dat is kostbaar en tijdrovend om te produceren.

### **Wat is het Levend Geneesmiddel?**

Het gebruik van levende cellen om patiënten te behandelen is niet nieuw. Bij de behandeling van kanker van de bloedcellen, zoals leukemie, wordt stamceltransplantatie al een tijd lang toepast. De zieke bloed- en afweercellen van de patiënt worden daarbij vervangen door gezonde cellen van een donor. Dat gebeurt door de transplantatie van stamcellen van de donor. Zij groeien in de patiënt uit tot gezonde bloedvormende cellen en afweercellen. Bij zo'n transplantatie treden er echter vaak complicaties op. De afweercellen van de donor vallen soms alles aan wat vreemd is. Ze maken dan niet alleen de kankercellen van de patiënt kapot, maar ook gezonde cellen. Onderzoekers van het LUMC zijn gaan onderzoeken hoe die ongewenste reacties ontstonden. Wat bleek? Bij patiënten die goed reageerden op een transplantatie waren sommige afweercellen van de donor in staat specifiek de kankercellen op te ruimen. Deze afweercellen gingen heel gericht te werk, waardoor er geen schade aan gezonde weefsels optrad. Als je nu bij een stamceltransplantatie ervoor kunt zorgen dat alleen die afweercellen meekomen die de zieke bloedcellen van de patiënt herkennen en opruimen en de strijd aangaan met virussen, dan kun je met recht spreken van een levend geneesmiddel. Dat is waar het LUMC aan werkt.

### **Hoe ziet het onderzoek eruit?**

In het laboratorium gaan de onderzoekers in het donormateriaal op zoek naar de afweercellen die het gewenste effect geven. Deze cellen selecteren en isoleren ze. Maar soms is er meer nodig. Dan moeten de afweercellen van de donor getraind worden, zodat ze de kankercellen of geïnfecteerde cellen leren herkennen. De cellen die dat geleerd hebben, kunnen aan de patiënt worden toegediend.

Een andere strategie is het genetisch veranderen van donorafweercellen. Afweercellen krijgen daarbij een stukje genetische code dat ze geschikt maakt om precies de gewenste virussen of kwaadaardige cellen te herkennen.

Prof. dr. Fred Falkenburg,  
Hoogleraar Experimentele Hematologie  
Doelfondshouder Doelfonds Leukemie



### **Profiteren er al veel patiënten van het Levend Geneesmiddel?**

De vertaalslag van het laboratorium naar de kliniek is heel belangrijk. Inmiddels zijn tientallen patiënten met succes behandeld met afweercellen van de donor, die door de onderzoekers in het laboratorium werden geselecteerd. Deze selectiemethode wordt door de onderzoekers zo verfijnd dat het mogelijk moet worden het systeem te automatiseren. Dat zou de behandeling beschikbaar maken voor veel grotere groepen patiënten.



Dr. Inge Jedema, hoofd van het laboratorium waar het Levend Geneesmiddel wordt gemaakt:

*“Ons laboratorium is uniek. We kunnen er onder optimale omstandigheden speciaal uitgeruste afweercellen voor patiënten maken. De afweercellen blijven onderdeel van de patiënt, en kunnen levenslange bescherming bieden, ook als de ziekte terugkomt. Het Levend Geneesmiddel kan levens redden. Subsidies zijn er vaak vooral voor nieuw en vernieuwd onderzoek. Maar de fase die erna komt, de fase waarin onderzoek toepasbaar wordt gemaakt voor de kliniek, is er een van de lange adem. Om de continuïteit te kunnen garanderen hebben we extra geld nodig.”*

### **Wat maakt het LUMC zo goed uitgerust voor dit onderzoek?**

Het LUMC is erg goed in de wisselwerking tussen laboratorium en kliniek. Onderzoekresultaten kunnen snel worden toegepast bij patiënten. En de resultaten hiervan kunnen weer gebruikt worden voor verder laboratoriumonderzoek. Zo kan het team continu blijven verbeteren. Het LUMC beschikt over een zeer gespecialiseerd laboratorium waar eigen cellulaire producten kunnen worden gemaakt. Ook heel waardevol is de uitgebreide kennis en ervaring van het team. Al ruim twintig jaar verdiepen onderzoekers van het LUMC zich in dit onderwerp.

Om het onderzoek te kunnen versnellen en meer patiënten te kunnen behandelen is extra geld nodig. Donateurs van het Doelfonds Leukemie en het Doelfonds LUMC Kankerfonds dragen rechtstreeks bij aan de ontwikkeling van het Levend Geneesmiddel. Jaarlijks in november worden alle donateurs van het onderzoek naar het Levend Geneesmiddel uitgenodigd voor een bijeenkomst waarbij de voortgang van het onderzoek met hen wordt gedeeld.



## CADASIL

CADASIL is een nog relatief onbekende erfelijke hersenvaatziekte, maar komt veel vaker voor dan gedacht. Wereldwijd heeft 1 op de 300 personen de erfelijke aanleg voor CADASIL. Patiënten met CADASIL krijgen vaak al op jonge leeftijd beroertes, fysieke uitvalsverschijnselen en worden dement. De meeste patiënten zijn de laatste jaren van hun leven volledig zorgafhankelijk.

CADASIL is een erfelijke ziekte, die wordt veroorzaakt door een fout in de erfelijke code (het DNA). Deze fout zorgt ervoor dat het eiwit NOTCH3 niet meer goed wordt aangemaakt door de bloedvaten. Het eiwit gaat klonteren en stapelen. Dit zorgt voor schade aan de vaatwand, waardoor de bloedvaten de hersenen niet meer goed van bloed en dus ook zuurstof kunnen voorzien. CADASIL-patiënten leven met het vooruitzicht op vroegtijdige beroertes en dementie. De meeste patiënten zijn de laatste jaren van hun leven volledig zorgafhankelijk. De ziekte heeft grote impact op de familie. Niet alleen zien zij hun gezinslid achteruit gaan, kinderen van een CADASIL-patiënt hebben ook 50% kans de ziekte te erven.



Dr. Saskia Lesnik Oberstein, klinische geneticus:  
*"CADASIL is de belangrijkste erfelijke oorzaak van dementie en beroertes. Er is nog geen behandeling voor deze ernstige ziekte die wereldwijd voorkomt."*

Julie Rutten, postdoc onderzoeker en arts in opleiding:  
*"De kracht van onze onderzoeksgroep is dat wij niet alleen werken aan therapieontwikkeling, maar ook klinisch onderzoek doen en zelf de patiënten op de poli zien."*



### Expertisecentrum

Het LUMC doet als enige centrum in Nederland onderzoek naar CADASIL. De CADASIL onderzoeksgroep, onder leiding van Dr. Saskia Lesnik Oberstein (Klinisch Geneticus) richt zich met name op de ontwikkeling van een soort moleculaire pleisters, waarmee de fout in het DNA kan worden afgeplakt. Bij het maken van eiwitten wordt dit stukje erfelijke code dan overgeslagen. Het gebruik van deze pleisters bij mensen wordt al voor veel erfelijke ziekten onderzocht en is veilig. Met behulp van de cellen van CADASIL-patiënten wordt de werking van verschillende moleculaire pleisters onderzocht. Daarnaast wordt gekeken welke moleculaire pleisters er het best in slagen op de juiste plek in het lichaam (de hersenvaten) terecht te komen.

Een ander aspect van het onderzoek is het beter begrijpen van de ziekteprogressie bij CADASIL patiënten. Gemiddeld krijgen CADASIL patiënten hun eerste beroerte rond het vijftigste levensjaar. Dan beginnen ook vaak de cognitieve klachten en verlies van uitvoerende functies. Sommige mensen krijgen echter al jong klachten en overlijden voor hun vijftigste jaar, terwijl anderen veel minder klachten hebben en een normale leeftijd bereiken. De onderzoeksgroep van Dr. Lesnik Oberstein probeert deze verschillen beter in kaart te brengen, en onderzoekt welke factoren deze variatie in ziekteprogressie kunnen verklaren.

### **Subsidie**

Recent heeft Dr. Lesnik Oberstein een subsidie van 300.000 euro gekregen van de Hersenstichting. Het onderzoek van Lesnik Oberstein en haar collega's splitst zich op in twee delen. Het ene deel gaat over het ontwikkelen van een manier om de ernst van de ziekte te kunnen meten en voorspellen. Dit is van belang om bij patiënten te kunnen testen of een therapie effect heeft. Het tweede deel van het onderzoek richt zich op het verder ontwikkelen van de mogelijke therapie die de onderzoeksgroep van Lesnik Oberstein heeft ontwikkeld. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een nieuwe techniek (CRISPR/Cas9), waarmee op specifieke plaatsen in het DNA kan worden geknipt. De CADASIL onderzoeksgroep komt eens per 3 maanden samen met de CADASIL patiëntenvereniging en presenteert tijdens deze vergadering aan patiënten over de voortgang van het onderzoek. Daarnaast worden patiënten geïnformeerd over het onderzoek via de website van de patiëntenvereniging: [www.cadasil.eu](http://www.cadasil.eu) en onze eigen campagnesite [www.cadasilonderzoek.nl](http://www.cadasilonderzoek.nl).



## **Onderzoek naar de zeldzame botziekte fibreuze dysplasie**

Fibreuze dysplasie is een zeldzame botziekte. Bij fibreuze dysplasie wordt in een deel van het skelet zogenaamd broos bot gemaakt. De eerste klachten ontstaan vaak op jonge leeftijd. Hoe de ziekte zich daarna ontwikkelt verschilt per persoon. De meest voorkomende klachten zijn pijn, het steeds weer breken van botten en uiteindelijk (ernstige) vervorming van de botten.

Door de aanmaak van broos bot en een verhoogde botafbraak ontstaat er pijn en breekt het bot snel. Hierdoor kan het bot uiteindelijk scheef gaan groeien. De ziekte kan voorkomen in één bot, maar ook in meerdere botten, of zelfs in een groot deel van het skelet. Bij deze ernstige gevallen zijn er vaak ook problemen met de huid en andere organen, wat weer leidt tot hormonale problemen. Patiënten moeten daar hun leven lang voor behandeld worden. Fibreuze dysplasie ontstaat door een fout in het erfelijk materiaal tijdens de zwangerschap, een zogenaamde mutatie. De ziekte is nog niet te genezen. Meer onderzoek is hard nodig.



Prof. dr. Sander Dijkstra, orthopeed

### **Drie onderzoekslijnen**

De kennis over fibreuze dysplasie binnen het LUMC neemt toe. Patiënten profiteren daar van. Maar er is nog veel wat we niet weten. De onderzoekers van het LUMC richten zich nu op drie belangrijke onderzoekslijnen:

#### ***Ontstaan en biologische achtergrond***

We willen fibreuze dysplasie eerder op kunnen sporen en klachten beter kunnen behandelen. Meer kennis over de achtergrond van de ziekte is daarvoor heel belangrijk. We weten dat fibreuze dysplasie ontstaat door een fout in het erfelijk materiaal tijdens de zwangerschap. Door te kijken naar de genetische achtergrond van een grote groep patiënten kunnen we bepalen welke patiënten vergrote kans hebben om een ernstige vorm van fibreuze dysplasie te ontwikkelen. Ook onderzoeken we of er op basis van het genetisch profiel iets gezegd kan worden over het aanslaan van medicatie. Met die kennis kunnen we straks de therapie beter afstemmen op de individuele patiënt.

#### ***Behandeling***

De behandeling van fibreuze dysplasie is complex en nu helaas nog beperkt. De ziekte ziet er bij iedere patiënt verschillend uit. Het lukt vaak niet de ziekte helemaal tot rust te krijgen, laat staan uit te bannen. We willen bij de behandeling, zowel chirurgisch als met medicijnen, meer kunnen uitgaan van de individuele patiënt: therapie op maat.

Dat kan bijvoorbeeld door implantaten te ontwikkelen die op maat gemaakt zijn. Een patiënt met een ernstige vervorming van het bot, bij wie een standaard implantaat niet past, kan zo toch geholpen worden. Ook onderzoeken we of een gecombineerde behandeling met medicijnen (bisfosfonaten) en chirurgie betere resultaten geeft.



### **Verloop en ontarding in botkanker**

Fibreuze dysplasie verloopt bij iedere patiënt anders. Een deel van de patiënten krijgt in de loop der tijd steeds minder klachten. Bij andere patiënten nemen de klachten en het aantal botbreuken juist alleen maar toe.

Drs. Bas Majoor, arts-onderzoeker:

*“Het grote nadeel van een zeldzame ziekte is dat we er zo weinig over weten. Het voordeel is dat we er met uw hulp nog heel veel over kunnen leren.”*



### **Resultaten tot nu toe**

Het LUMC is specialistisch centrum voor fibreuze dysplasie. We hebben dan ook veel ervaring met de huidige ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling. Daarnaast hebben we veel kennis van botziekten in huis. Deze combinatie heeft ons de afgelopen jaren geholpen vooruitgang te boeken in de behandeling van fibreuze dysplasie. Zo is er de ontwikkeling van bisfosfonaten, een stof die de afbraak van botcellen remt. Dit medicijn zorgt er bij een groot deel van de patiënten voor dat de aangedane plekken in het bot tot rust komen en minder klachten hebben. De afdeling orthopedie van het LUMC ontwikkelt bovendien samen met fabrikanten speciale, op maat gemaakte implantaten. Deze passen heel precies op het vervormde bot van de patiënt en geven meer steun en stevigheid dan standaardprotheses.



Dr. Natasha Appelman, endocrinoloog:

*“In teamverband proberen we voor elke patiënt het beste persoonlijke behandelplan op te stellen waarbij alle opties zoals medicijnen, opereren en afwachten besproken worden.”*

### **Samenwerken**

Bij zo'n complexe ziekte als fibreuze dysplasie is het belangrijk om de aandoening vanuit verschillende invalshoeken te bekijken. Daarom werken in het LUMC de afdelingen Orthopedie, Endocrinologie, Pathologie en Radiologie samen.

Daarnaast werken we in het LUMC nauw samen met patiënten om te kijken wat we samen kunnen doen aan informatievoorziening over het ziektebeeld. Dit heeft geleid tot de eerste patiënten dag voor patiënten met fibreuze dysplasie in Nederland waarna een groep patiënten de opzet van een eigen patiëntenvereniging op zich heeft genomen om de belangen van patiënten met deze zeldzame, chronische ziekte nog beter te kunnen behartigen.

Fibreuze dysplasie is zeldzaam en daardoor vaak onbekend. Toch hebben de afgelopen jaren veel mensen zich ingezet om zowel fondsen te werven voor het wetenschappelijk onderzoek als om publiciteit te geven aan de ziekte. Een mooi voorbeeld hiervan is het jaarlijkse Huisweid Festival in Warmenhuizen. Ook in 2016 mocht de Bontius Stichting een mooi bedrag voor dit onderzoek in ontvangst nemen, namelijk € 32.644.

## ***Geef reumapatiënten niet levenslang!***

Reumatoïde Artritis (RA of reuma) komt voor bij 1-2% van de bevolking, dat zijn zo'n 170.000 Nederlanders. Deze mensen hebben hun hele leven last van deze aandoening, die zich uit in chronische gewrichtsontstekingen.

De behandeling van reuma is de afgelopen decennia enorm verbeterd. Mensen die nu reuma krijgen, lopen bijna nooit meer ernstige gewrichtsschade op. Reumapatiënten moeten nog wel levenslang medicijnen gebruiken. Vermoeidheid kan hun dagelijks functioneren in de weg zitten en pijnlijke gewrichtsontstekingen kunnen opspelen. Reuma treft meer vrouwen dan mannen en begint meestal tussen het 35ste en 50ste levensjaar. Ondanks de medicatie kan de ziekte hen belemmeren bij hun gezinsleven, sporten of carrière.

Het LUMC is de specialist binnen Nederland in het in een vroeg stadium herkennen van gewrichtsontstekingen bij mensen met gewrichtspijn. Dat kunnen we doen, mede dankzij een laagdrempelige toegang tot reumatologische beoordeling en met een speciale hand- en voet-MRI. Ook een goede samenwerking met huisartsen en de omringende ziekenhuizen in Zuidwest-Nederland dragen hieraan bij. Deze combinatie van factoren maakt de regio Leiden uniek en daarom kan onderzoek naar de vroegste fase van reuma hier optimaal worden uitgevoerd.

### **Treat Earlier Trial.**

Een van de onderzoeken die de afdeling doet is de Treat Earlier Trial. Hieraan gaan zo'n 200 mensen meedoen. Deze personen hebben gewrichtsklachten en gewrichtsontstekingen die aan de buitenkant van het lichaam niet waarneembaar zijn, maar wel zichtbaar op de MRI.

De ene helft van de deelnemers krijgt een placebo (nepmedicijn) en de andere helft ontvangt methotrexaat. Deze medicatie is een reguliere behandeling van reuma, maar wordt meestal pas in een later stadium van de aandoening toegediend, nl als de ontsteking aan de buitenkant duidelijk waarneembaar is. Helaas is in die fase de ziekte niet meer te genezen.

Met het Treat Earlier onderzoek onderzoeken we of zo een heel vroege behandeling de chronische ziekte voorkomt. De behandeling zelf zal een jaar duren. In dit onderzoek worden de deelnemers hierna nog een jaar gevolgd. Dit om te kijken wat de effecten van de behandeling op langere termijn zijn.

Tot nu toe zijn er 110 patiënten geïncludeerd in dit onderzoek. Deze patiënten komen uit de regio, van Rotterdam tot Haarlem, en worden door de omliggende ziekenhuizen naar ons verwezen.

Prof. dr. Tom Huizinga, reumatoloog, afdelingshoofd:

*"Soms komen dromen uit en dat wij nu in staat zijn onderzoek te doen waarbij we kunnen voorkomen dat Reumatoïde Artritis ontstaat, is fantastisch!"*



Prof. dr. Annette van der Helm reumatoloog, onderzoeksleider:  
*"Ik vergelijk reuma vaak met onkruid, om onkruid te verwijderen moeten de wortels verwijderd worden, voor reuma proberen we dat met de Treat Earlier studie te doen."*

### **Wat hebben we al bereikt?**

- De structuur op de poli reumatologie is maximaal ingericht op vroeg herkenning. Een belangrijke rol hierin speelt de inlooppoli die in samenwerking met de huisartsen is opgericht en waar huisartsen bij twijfel naar kunnen verwijzen voor een korte beoordeling. Huisartsen kunnen reuma vaak lastig in een vroeg stadium vaststellen. Door de inlooppoli kan laagdrempelig worden vastgesteld of het vermoeden van de huisarts correct is.
- Samen met radiologen ontdekten we dat gewrichtsontstekingen die uitwendig niet waarneembaar zijn, maar wel zichtbaar op de MRI-scans (subklinische ontstekingen) een voorbode kunnen zijn van de ziekte reuma. Daarnaast ontdekten collega's in het laboratorium dat mensen met reuma bepaalde antistoffen in het bloed hebben. Onderzoekster Annette van der Helm gaat proberen zulke ontdekkingen te vertalen naar de praktijk van de reumatoloog. Die wil weten welke mensen met gewrichtsklachten reuma zullen krijgen, maar de afzonderlijke gegevens hebben een beperkte voorspellende waarde. Zo krijgt maar de helft van de mensen met antistoffen in het bloed ooit daadwerkelijk reuma. En van de mensen met subklinische ontstekingen op de MRI krijgt slechts een op de drie reuma. Van der Helm: "Als de TREAT EARLIER studie in de toekomst laat zien dat reuma voorkomen kan worden door een behandeling te starten voordat ontstekingen aan de buitenkant waarneembaar zijn, is het van groot belang om de kans op reuma bij mensen optimaal in te schatten. Ik wil de gegevens uit observationeel onderzoek daarom zo kunnen combineren dat we nog beter kunnen voorspellen of iemand met gewrichtspijn reuma zal ontwikkelen. Dit is nodig om in de toekomst de behandeling op het juiste moment en in de juiste patiënt te kunnen inzetten."

De afdeling reumatologie van het LUMC is wereldwijd leidend op het gebied van reumatologie-onderzoek. Dat blijkt uit de nieuwste (2017) lijst van het Center for World University Rankings (CWUR), dat universiteiten onderling vergelijkt. Het CWUR keek naar hoeveel artikelen de afgelopen 10 jaar zijn verschenen in toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften. Op het gebied van reumatologie-onderzoek blijkt het LUMC de koploper te zijn, gevolgd door Harvard University en op de derde plaats de University of Toronto. De afdeling als geheel richt zich op reumatoïde artritis, spondylartropathie, artrose en systeemziekten zoals SLE en sclerodermie.



## ***Medische oncologie***

De afdeling Medische Oncologie is gespecialiseerd in de medicamenteuze behandeling van solide tumoren, waaronder zeldzamere tumoren zoals bot- en weke delen sarcomen, endocriene tumoren, melanomen, niercelcarcinomen, testistumoren en hoofd/hals-tumoren. De afdeling speelt een belangrijke rol bij de behandeling van kankerpatiënten in de regio West-Nederland en daarbuiten voor de zogenaamde topreferente tumoren. Onderzoeksgebieden zijn geïndividualiseerde systeemtherapie en immunotherapie. Via de Bontius Stichting worden twee projecten van geïndividualiseerde therapie gefinancierd, te weten kwaliteit van leven tijdens chemotherapie en vermindering van bijwerkingen. Hierbij gaat het om de volgende twee projecten:

### **Care Notebook Studie**

Het wordt algemeen erkend dat voor veel patiënten de diagnose en behandeling van kanker geassocieerd is met negatieve gevolgen voor zowel lichamelijk als emotioneel welbevinden. Het gebruik van kwaliteit-van-leven monitoring, waarbij de resultaten worden teruggekoppeld aan de behandelaars, kan helpen tot betere herkenning en bespreking van problemen en daardoor verbetering geven van kwaliteit van leven en patiënttevredenheid. In de afgelopen jaren is in het Leids Universitair Medisch Centrum met succes een Kwaliteit van leven- monitor (het "Care Notebook") ontwikkeld en getest. Om deze monitor te kunnen implementeren in de kliniek is de Care Notebook studie uitgevoerd, waarbij in een gerandomiseerde setting (door loting bepaald) long- en borstkankerpatiënten de standaardbehandeling ontvingen of naast de standaardbehandeling een kwaliteit van leven-monitor invulden.

De groep patiënten die lootten voor de experimentele groep, vulden vanaf de tweede chemokuur tot en met het laatste gesprek na afloop van de chemotherapie een vragenlijst in. De vragenlijst bevat drie onderdelen: vragen over de gezondheid in de afgelopen periode, een "lastthermometer" waarbij op een schaal van 0-10 aangegeven kan worden hoeveel last wordt ervaren op lichamelijk, emotioneel en sociaal gebied, en het noteren van vragen of onderwerpen die de patiënt graag zou bespreken tijdens het consult met de arts. De antwoorden van de vragenlijst werden verwerkt tot een overzicht die zowel aan de patiënt als behandelaar werden verstrekt en gebruikt konden worden tijdens het poliklinisch consult. Bij patiënten in de controlegroep werden deze vragenlijsten niet gebruikt.

Alle patiënten kregen driemaal een uitkomstenquête toegestuurd, waarbij gevraagd werd naar het lichamelijk en emotioneel welbevinden, opvattingen over hun ziekte en tevredenheid over de communicatie met de arts. Daarnaast werden een viertal gesprekken tussen de patiënten en de behandelaar opgenomen, om te kunnen onderzoeken of de inhoud en de lengte van de gesprekken worden beïnvloed door het gebruik van de Kwaliteit van Leven-monitor.

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken wat de waarde is van het systemisch meten en bespreken van kwaliteit van leven en eventuele zorgvragen van patiënten met borst- en longkanker tijdens hun chemotherapie. Daarnaast wordt onderzocht of het gebruik van een "Kwaliteit van Leven-monitor" leidt tot een betere vorm van zorg en een efficiënter gesprek tussen patiënt en arts.

Het onderzoek wordt vanaf 2012 uitgevoerd bij borstkanker- en longkanker patiënten in het LUMC en in het Saitama Cancer Center in Japan. Prof. dr. Nortier en prof. dr. Kaptein (beiden vanuit het LUMC) waren indertijd de initiatiefnemers van dit onderzoek dat al een aantal jaren loopt. In de komende 2 jaar zal het onderzoek worden afgerond.

## REDEX studie

Docetaxel chemotherapie kan acute overgevoelighedsreacties en ernstige vochttopstapeling veroorzaken. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt er standaard een hoge dosering dexamethason gegeven rondom de chemotherapie. In een aantal gevallen zullen deze bijwerkingen alsnog optreden. Het is echter onbekend of dexamethason in een lagere dosering ook beschermend werkt tegen deze bijwerkingen. Het is wel bekend dat dexamethason in hoge doseringen ook veel bijwerkingen kan veroorzaken, onder andere; toename van eetlust en ontregeling bloedsuiker, verminderde afweer tegen infecties, rusteloosheid en slapeloosheid, hoge bloeddruk, botontkalking en maagklachten. Daarnaast heeft laboratoriumonderzoek laten zien dat dexamethason mogelijk de werking van docetaxel vermindert.

De REDEX studie is een fase 1 studie, waarin stapsgewijs de dosering dexamethason wordt verlaagd. De studie wordt momenteel uitgevoerd in 3 ziekenhuizen (LUMC, HagaZiekenhuis en Reinier de Graaf Gasthuis) bij borstkanker- en prostaatkanker patiënten die behandeld worden met docetaxel chemotherapie. In iedere stap, de "zogenoemde dose levels" worden zes patiënten behandeld. Wanneer er geen reacties zijn opgetreden, wordt overgegaan naar de volgende stap. Bij de borstkanker patiënten zijn er zes dose levels, bij de prostaatkanker patiënten zijn er vier dose levels. Indien 1 van de 6 patiënten een ernstige overgevoelighedsreactie of vochttopstapeling ontwikkelt, dan worden er drie extra patiënten behandeld in dat dose level. Indien er bij 2 van 6, of bij 2 van 9 patiënten een ernstige reactie optreedt, wordt de dosering niet verder verlaagd en zal het voorgaande dose level als optimale dosering worden gebruikt.

Het doel van dit onderzoek is te bepalen wat de optimale dosering is van dexamethason rondom de docetaxel chemotherapie, gebaseerd op het optreden van ernstige overgevoelighedsreacties en vochttopstapeling. Daarnaast zal gekeken worden naar het effect van dexamethason op de stofwisseling, het optreden van bijwerkingen tijdens de chemotherapie, het effect op de kwaliteit van leven van de patiënt en of er specifieke variabelen in het DNA van de patiënt aanwezig zijn (SNPs) die mogelijk het antitumor effect en bijwerkingen van de behandeling kunnen voorspellen.

Het onderzoek is gestart in april 2016 en zal in de komende 2-3 jaar worden afgerond. Dr. J.R. Kroep en prof. dr. A.J. Gelderblom, medisch-oncologen in het LUMC, zijn de initiatiefnemers van het onderzoek.



Prof. dr. Hans Gelderblom, hoogleraar  
afdelingshoofd Medische Oncologie

## Oogmelanoom

Het oogmelanoom is een zeldzame vorm van kanker die helaas samen gaat met een grote kans op uitzaaiingen. Het LUMC is het Nederlandse Center of Excellence voor de behandeling van oogmelanomen en is onderdeel van het Europese Referentie netwerk voor zeldzame tumoren. De afdeling oogheelkunde van het LUMC ziet daarom veel patiënten met oogtumoren. Voor de oogtumoren zelf bestaan goede behandelingen. Helaas is er nog geen goede behandeling voor de uitzaaiingen van de oogmelanomen. Daarom wordt er door vele afdelingen binnen het LUMC onderzoek naar verricht om een behandeling voor uitgezaaid oogmelanoom te vinden.

Eén van de belangrijkste ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van kanker is de ontwikkeling van immunotherapie. Hierbij wordt het immuunsysteem gestimuleerd om tumorcellen te doden. Dit kan op verschillende manieren en is in staat mensen te genezen die nog maar enkele jaren geleden zouden zijn opgegeven. Dit type behandeling wordt nu al de eerste keus bij bepaalde vormen van longkanker en het huidmelanoom.

Helaas werkt dit nog niet bij patiënten met uitzaaiingen van een oogmelanoom. Waardoor dit komt is nog onduidelijk. Nieuw onderzoek om dit te begrijpen is hard nodig. In samenwerking met de afdelingen Medische Oncologie en Immunohaematologie en Bloedtransfusie probeert de onderzoeksgroep van prof. dr. Jager uit te zoeken hoe we ook voor oogmelanoompatiënten immunotherapie werkzaam kunnen krijgen. We onderzoeken waarom de ontstekingscellen niet goed werken en zijn erachter gekomen dat de oogtumorcellen stoffen produceren die de afweercellen mogelijk uitschakelen, waardoor ze niet in staat zijn om tumorgroei te controleren. Nieuw onderzoek richt zich op het blokkeren van de afweer onderdrukkende stoffen uit het oog en het stimuleren van de immuun cellen om metastasen aan te vallen.



Prof. dr. Martine Jager, hoogleraar en sectiehoofd oogheelkunde: *“Het feit dat sommige oogmelanomen zich binnenin het oog ontwikkelen, leidt tot een immunologisch bijzondere situatie. Meestal is de aanwezigheid van ontstekingscellen een teken van afstoting (zoals wordt waargenomen bij hoornvliestransplantaties), en je zou verwachten dat ontsteking leidt tot een betere overleving van de patiënt. Bij het UVE melanoom (gelegen in het oog) is dit echter niet het geval: de aanwezigheid van veel ontstekingscellen gaat gepaard met vaatgroei en een slechte prognose.”*

Daarnaast zijn de promovendi van prof. dr. Jager erin geslaagd om, op basis van genetisch onderzoek en een database met gegevens van meer dan 1000 patiënten, nauwkeurig te bepalen welke patiënt een grote kans heeft op uitzaaiingen. Hierdoor wordt het mogelijk om de screening voor de vroege herkenning van metastasen efficiënter te maken.

### Samenwerking

Dit onderzoek wordt ondersteund door de bijdragen die voor het oogmelanoomonderzoek aan de Bontius Stichting zijn gedaan ter gelegenheid van de oratie van prof. dr. Jager. Binnen het onderzoek wordt samengewerkt met meerdere Europese centra in het kader van het Horizon2020 project CURE UM, en met de American Joint Committee of Cancer en The Cancer Genome Atlas Project.



## ***Cortisol van Kop tot Teen: hoeveel is er eigenlijk nodig?***

Het stresshormoon cortisol is zowel vriend als vijand. Zonder cortisol kunnen we ons niet goed aanpassen aan stress en kan stress zelfs levensbedreigend zijn. Ook blootstelling aan te veel cortisol is ongezond, vooral voor mensen met stofwisselingsziekten en psychiatrische aandoeningen.

Het LUMC is een onderzoek gestart om inzicht te krijgen wanneer en in welke hoeveelheid cortisol het beste toegediend kan worden. Dit verschilt zowel per patiënt, aandoening als omstandigheden. Het gaat hierbij met name om patiënten die zelf weinig tot geen cortisol aan kunnen maken. Vanuit het LUMC is hoogleraar Interne geneeskunde prof.dr. Onno Meijer bij dit onderzoek betrokken. Doel van zijn onderzoek is het ontwikkelen van geneesmiddelen die onderscheid maken tussen de goede en slechte eigenschappen van cortisol.

Om beter inzicht te krijgen in de werking van cortisol buiten de laboratoriumsituatie is intensief onderzoek onder patiënten van belang. Dit kan met een techniek genaamd microdialyse die elke tien minuten het cortisol gehalte in het lichaam meet. Dankzij dit onderzoek kan worden vastgesteld wat de optimale dosering van cortisol is en welk doseerpatroon hiervoor gehanteerd moet worden.



Prof. dr. Onno Meijer, hoogleraar interne geneeskunde:  
*“Cortisol is vriend en vijand in één: reden om het heel goed te leren kennen!”*

Met geld van de Bontius Stichting wordt apparatuur bekostigd om cortisol te meten in vrijwilligers tijdens hun alledaagse leven. Hartslag en inspanning worden bij vrijwilligers gemeten. Als uit die data het vermoeden ontstaat dat de vrijwilligers stress ondervonden, wordt het cortisol gemeten dat rond die tijd is afgegeven.

Zo komt het LUMC te weten bij welke inspanningen er cortisol wordt afgegeven in gezonde mensen en kunnen bijnierpatiënten beter geadviseerd worden en op termijn zichzelf misschien wel automatisch cortisol gaan toedienen via een pompje. Op die momenten dat het nodig is: niet te veel en niet weinig!

## **Onderzoek naar de oorzaak en behandeling van diabetes type 1**

Voor de genezing van een ingrijpende ziekte als diabetes is fundamenteel wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk. Hoe beter we het ziektemechanisme begrijpen, hoe groter de kans op een definitieve oplossing.

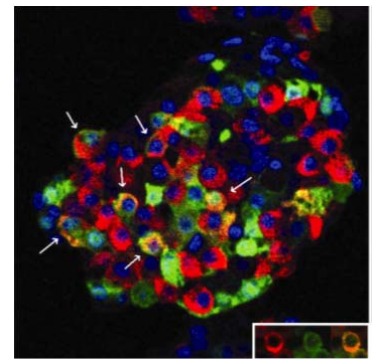
Diabetes type 1 ontstaat wanneer bètacellen in de alvleesklier geen of te weinig insuline aanmaken om de suikerspiegel in het bloed in balans te houden. De insuline producerende cellen in de 'eilandjes van Langerhans' in de alvleesklier worden vernietigd en patiënten zijn afhankelijk van insuline injecties. Bij veel patiënten is deze insulinetherapie onvoldoende om de bloedsuiker te reguleren en is er grote kans op complicaties.

In Nederland is diabetes type 1 bij 100.000 mensen vastgesteld en kan leiden tot hartaandoeningen, blindheid en schade aan hersenen, nieren en zenuwstelsel.

### **Expansie van humane voorlopercellen voor bèta-celtherapie**

Bij diabetes type 1 biedt een transplantatie van de aan de alvleesklier onttrokken eilandjes van Langerhans uitkomst. Patiënten maken dan zelf weer insuline aan en zijn niet meer afhankelijk van insuline injecties. Door gebrek aan geschikte orgaandonoren zijn helaas slechts weinigen hiermee geholpen. Voor een echte doorbraak moet worden gezocht naar alternatieve bronnen om insuline producerende bètacellen te maken. Als dit op grote schaal en op een gecontroleerde manier lukt, zal het de toekomst voor mensen met diabetes wezenlijk veranderen.

In de alvleesklier bevinden zich zogenaamde voorlopercellen. Dit zijn onrijpe cellen die nog geen insuline aanmaken maar in potentie kunnen rijpen tot volwaardige bètacellen om te transplanteren. Dat klinkt veelbelovend en dat is het ook. Maar er zijn nog veel vragen onbeantwoord. Hoe kunnen we voorlopercellen het beste isoleren? Welke cellen zijn het meest geschikt om te rijpen? Hoe creëren we de gunstigste kweekcondities? Welke signalen hebben de cellen nodig om te vermenigvuldigen? Er is veel onderzoek nodig om deze basale concepten te vertalen naar klinische producten.



*Dit vernieuwende onderzoek staat onder leiding van:*

prof. dr. Ton Rabelink



prof. dr. Christine Mummery

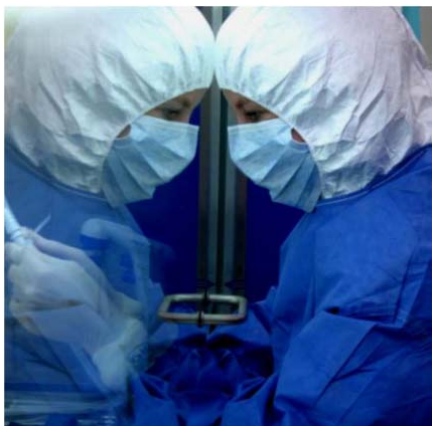


prof. dr. Eelco de Koning.





Dankzij een groep donateurs zijn er bovendien twee talentvolle jonge onderzoekers aangesteld. Dr. Françoise Carlotti en dr. Cindy Loomans, beiden met bewezen internationale expertise op het gebied van fundamenteel diabetesonderzoek.



*Françoise Carlotti*

*Cindy Loomans in de clean room bezig met de isolatie van eilandjes van Langerhans uit de alvelesklier*

Inmiddels heeft promovendus Matthias Roost zijn onderzoek afgerond met een proefschrift. De verdediging vond plaats 27 maart 2017. Matthias heeft prachtig vernieuwend onderzoek gedaan op het gebied van ontwikkeling van de alvelesklier in het embryo. Dit onderzoek was het eerste gedetailleerde onderzoek over hoe de humaan alvelesklier zowel op morfologisch niveau als op niveau van genexpressie ontwikkelt. Dit heeft nieuwe inzichten geleverd zowel in hoe de alvelesklier en andere organen ontwikkelen maar is ook een “benchmark” geworden: de alvelesklieren gemaakt van stamcellen zijn veel beter te karakteriseren. Dit heeft belangrijke implicaties voor toekomstig stamcel therapieën. Momenteel werkt de onderzoeksgroep aan vervolgonderzoek binnen deze onderzoekslijn.

Michiel Nijhoff van de afdeling Interne Geneeskunde heeft op 15 december het Tjanka Fellowship ontvangen. Dankzij dit fonds kan deze veelbelovende jonge arts-onderzoeker de komende vijf jaar onderzoek doen naar diabetes type 1.

Nijhoff is momenteel bezig met zijn promotieonderzoek in de groep van prof. dr. Eelco de Koning. Dit onderzoek richt zich op de transplantatie van Eilandjes van Langerhans bij patiënten die al langer aan de ziekte lijden. Deze behandeling met insuline-producerende cellen zorgt ervoor dat de bloedsuikers normale waarden krijgen.

### **Celvernietiging stoppen**

Dankzij het Tjanka Fellowship kan Michiel Nijhoff zich richten op onderzoek naar het behoud van de nog aanwezige insuline-producerende cellen bij patiënten bij wie de diabetes net is ontdekt. Door het afweersysteem af te remmen hoopt hij de verdere vernietiging van insuline-producerende cellen te stoppen. Dat is van groot belang om complicaties bij diabetespatiënten te voorkomen.



## ***Interventietherapie bij patiënten met diabetes type 1***

Het onderzoeksteam van prof. dr. Bart Roep heeft zich al ruim 25 jaar volledig toegewijd op het leren begrijpen waarom sommige mensen type 1 diabetes ontwikkelen en anderen niet. Met die kennis willen zij de huidige behandeling van deze ziekte verrijken met interventietherapie. Deze therapie pakt de oorzaak van de ziekte aan en voorkomt of verkleint bovendien de ontwikkeling van complicaties. Deze speurtocht heeft al veel doorbraken opgeleverd. Wij begrijpen nu veel beter de rol van erfelijke aanleg, en zijn zowel de doelwitten in de insuline producerende bètacellen in de eilandjes van Langerhans als de afweercellen die deze doelwitten aanvallen ontmaskerd. Hiermee is de basis gelegd om therapieën te ontwikkelen die specifiek de ontsporing van het afweersysteem corrigeren. In juni 2016 is de eerste 'made in Holland' klinische interventie studie D-sense in LUMC van start gegaan. In deze trial wordt de veiligheid getoetst en optimale dosis bepaald van een nieuwe therapie met zogenaamde tolerogene dendritische cellen in patiënten met type 1 diabetes. Van alle deelnemende patiënten zijn de voorlopercellen inmiddels uit het bloed geïsoleerd. De eerste drie patiënten hebben de lage dosis heropvoedde bloedcellen zonder bijwerking terug gekregen. Momenteel wordt de middelste dosis getoetst.

Tevens is er een technologie platform opgericht waarmee verschillen in ziekte tussen patiënten nauwkeuriger kunnen worden vastgesteld. Dit is essentieel om de juiste therapie bij de juiste patiënt te selecteren (precisie geneeskunde of *'personalized medicine'*). Geen patiënt blijkt gelijk. Zelfs binnen één alveesklier blijken grote verschillen te zitten in ontsteking. 2016 was om meerdere redenen een bijzonder onderzoeksjaar. Op de eerste plaats hebben we door ons onderzoek gezien hoe divers type 1 diabetes (TD1) feitelijk is. Onder hetzelfde ziektebeeld zitten kleine moleculaire verschillen verscholen, die je op maat moet aanpakken. De variatie in ziekte tussen patiënten maakt dat er wellicht geen *'magic bullet'* therapie is, dat er mogelijk géén standaardtherapie is die voor elke patiënt zal werken.



Prof. dr. Bart Roep, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie

Dankzij donateurs van de Bontius Stichting zullen prof. dr. Bart Roep en zijn collega's een antistof testen op gezond en op aangedaan weefsel, in de hoop en verwachting dat er nu eindelijk kan worden begrepen waarom bepaalde delen van de alveesklier ontsteken en andere niet, en wellicht ook hoe bètacellen zich kunnen onttrekken aan vernietiging door in een zogenaamde winterslaap te geraken.

Het is namelijk gebleken dat bijna alle patiënten met type 1 diabetes nog vele jaren na de diagnose insuline kunnen maken, maar dat vaak niet uitscheiden in de bloedbaan. Dit zou betekenen dat ook deze patiënten baat hebben bij interventietherapie die de oorzaak aanpakt, de ontsteking in de eilandjes van Langerhans stopt en de bètacellen (en dus mogelijke insulineproductie) behoudt. Bèta-cel reserve helpt complicaties te voorkomen.

Tot slot heeft de onderzoeksgroep van Roep een doorbraak geboekt bij het begrijpen van het ontstaan van type 1 diabetes. Niet het afweersysteem vergist zich, maar de gestreste bètacellen. Het afweersysteem doet wat het moet doen, namelijk ongezond weefsel opruimen. Want die gestreste bètacellen geven signalen af die het afweersysteem kan interpreteren als een infectie of een vroege tumorvorming. Maar daarmee is T1D dus nog steeds het resultaat van een afweerreactie en dus een immunologische aandoening.

Dit inzicht is belangrijk omdat het helpt om te begrijpen waar deze verschillen in het ziekteproces vandaan komen, wat de basis daarvan is, en dus ook waarom bepaalde therapeutische strategieën bij bepaalde patiënten met T1D wel werken, maar bij anderen juist niet. Met deze nieuwe kennis kunnen we de eerste stappen zetten naar 'personalized medicine', naar een precisie-geneeskunde waarbij we elke individuele patiënt op maat proberen te behandelen. Een aanpak die we bij kanker al langer kennen. Met het inzicht dat de bètaceel zelf een grote rol speelt in haar eigen lot, kan nu ook een therapie worden ontwikkeld om de eilandjes van Langerhans - met daarin de bètacellen - weer 'happy' te maken. Het is een nieuwe, aanvullende benadering naast de immunotherapie om de ziekte te stoppen. Dankzij de donateurs van de Bontius Stichting, zoals Hormes Bouwmaterialen, hebben we de afgelopen jaren een doorbraak kunnen forceren in het begrijpen van het ziekteproces. Bovendien hebben we geleerd hoe je mensen met T1D kunt genezen, en waarom. En waarom helaas nu vaak ook nog niet. Dit is de allereerste stap naar personalized medicine in T1D.

# **Bontius Stichting**

## **Jaarrekening 2016**

## Balans Bontius Stichting

<b>ACTIVA</b>	<b>Ref.</b>	<b>31-12-2016</b>	<b>31-12-2015</b>
		€	€
<b>Vlottende activa</b>			
Vorderingen	1	114.326	40.826
Effecten	2	5.863.104	5.760.058
Liquide middelen	3	1.184.058	1.079.540
<i>Totaal vlottende activa</i>		<u>7.161.488</u>	<u>6.880.424</u>
<b>Totaal Activa</b>		<b><u>7.161.488</u></b>	<b><u>6.880.424</u></b>
<b>PASSIVA</b>		<b>31-12-2016</b>	<b>31-12-2015</b>
		€	€
<b>Eigen vermogen</b>			
	4		
Bestemmingsreserve		6.651.613	6.258.081
Overige reserves		503.030	459.559
<i>Totaal eigen vermogen</i>		<u>7.154.643</u>	<u>6.717.640</u>
<b>Kortlopende schulden</b>			
Nog te betalen kosten	5	6.845	162.784
<i>Totaal kortlopende schulden</i>		<u>6.845</u>	<u>162.784</u>
<b>Totaal Passiva</b>		<b><u>7.161.488</u></b>	<b><u>6.880.424</u></b>

## Resultatenrekening Bontius Stichting

<b>BATEN</b>	<b>Ref.</b>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
		€	€
Geormerkte donaties:			
- Particulieren		529.155	132.436
- Bedrijven		81.247	120.018
- Stichtingen		<u>1.122.213</u>	<u>1.055.019</u>
Som van de geormerkte donaties	6	1.732.615	1.307.473
Ongeormerkte donaties	7	51.873	132.711
Opbrengst uit effecten	8	53.706	106.271
Overige baten	9	5.259	10.312
<b>Som van de baten</b>		<u>1.843.453</u>	<u>1.556.767</u>
<b>LASTEN</b>			
Onderzoeksprojecten LUMC	10	1.774.570	802.655
Algemene kosten	11	85.330	74.029
<b>Som van de lasten</b>		<u>1.859.900</u>	<u>876.684</u>
<b>BEDRIJFSRESULTAAT</b>		-16.447	680.083
Financiële baten en lasten	12	453.450	-30.353
<b>RESULTAAT BOEKJAAR</b>		<u><b>437.003</b></u>	<u><b>649.730</b></u>

## Waarderingsgrondslagen

### Algemeen

De jaarrekening is opgemaakt op 13 juli 2017.

De jaarrekening is opgesteld in overeenstemming met de Richtlijn voor de jaarverslaggeving 640 'organisaties zonder winststreven'.

### **Activiteiten van de stichting**

De stichting heeft ten doel het bevorderen van de academische geneeskunde in de ruimste zin van het woord. De stichting heeft niet het behalen van winst als woord

### **Continuïteit van de activiteiten**

De jaarrekening is opgesteld uitgaande van de continuïteitsveronderstelling.

### **Valutaomrekening**

De jaarrekening luidt in euro's, hetgeen de functionele en presentatievaluta van de vennootschap is.

### **Vergelijking met voorgaand jaar, stelselwijziging en foutenherstel**

De grondslagen voor het opstellen van de jaarrekening zijn ongewijzigd ten opzichte van voorgaand jaar, met uitzondering van het volgende:

Met ingang van boekjaar 2016 heeft het bestuur van de Bontius Stichting besloten om donaties met een geormerkte bestemming op de resultatenrekening te registreren. Met het oog op transparantie geeft deze wijze van registreren een beter beeld van de uitgevoerde werkzaamheden van de Bontius Stichting over het kalenderjaar.

De nieuwe methodiek heeft tot gevolg dat de vergelijkende jaarcijfers 2015 dienen te worden aangepast. Het foutenherstel conform RJ-voorschriften heeft retrospectief plaatsgevonden met de aanpassing van de vergelijkende cijfers inclusief verwerking van het cumulatieve verschil van de jaren voor 2015 in het beginvermogen van het voorgaand boekjaar. Met ingang van boekjaar 2015 wordt in het eigen vermogen een bestemmingsreserve aangehouden. Op deze reserve worden donaties met een geormerkte bestemming geregistreerd en in overleg met de projectleider van het betreffende onderzoek doorbetaald.

Op de bestemmingsreserve vindt bij aanvang van het boekjaar 2015 een directe mutatie van het beginvermogen plaats, zijnde het saldo nog te betalen onderzoeksprojecten met een geormerkte bestemming dat tot en met boekjaar 2014 stond geregistreerd onder de Kortlopende schulden (nog te betalen kosten). Deze directe mutatie heeft een omvang van € 260.891

In het boekjaar 2015 is € 1.307.473 aan donaties ontvangen met een geormerkte bestemming. De ontvangen donaties worden in de resultatenrekening verantwoord onder geormerkte donaties; verdeeld onder: Particulier, Bedrijven en Stichtingen. De Bontius Stichting heeft in boekjaar 2015 € 802.655 van de in 2015 ontvangen donaties in overleg met de projectleiders aan onderzoek betaald. De betaalde onderzoeksgelden worden in de resultatenrekening verantwoord onder Onderzoeksprojecten LUMC.

### Grondslagen voor de balans:

#### **Overige vorderingen**

De vorderingen zijn gewaardeerd tegen nominale waarde, onder aftrek van een voorziening voor oninbaarheid.

#### **Effecten**

Effecten zijn gewaardeerd tegen reële waarde op basis van de opgaven van de ING Bank. Gerealiseerde en ongerealiseerde koersresultaten worden verantwoord in de resultatenrekening.

#### **Liquide middelen**

Onder liquide middelen worden verstaan kasmiddelen, de tegoeden op bankrekeningen en wissels en cheques. Deposito's worden onder liquide middelen opgenomen indien zij in feite — zij het eventueel met opoffering van rentebaten — ter onmiddellijke beschikking staan. Liquide middelen die (naar verwachting) langer dan twaalf maanden niet ter beschikking staan van de vennootschap, worden als financiële vaste activa gerubriceerd. Liquide middelen worden gewaardeerd tegen nominale waarde.

#### **Kortlopende schulden**

Bij de eerste opname van kortlopende schulden worden deze opgenomen tegen reële waarde verminderd met de direct daaraan toe te rekenen transactiekosten. De kortlopende schulden worden na de eerste waardering gewaardeerd tegen de geamortiseerde kostprijs. Bij kortlopende schulden is dit meestal de nominale waarde.

### Grondslagen voor resultaatbepaling:

#### **Baten**

Onder baten zijn opgenomen de opbrengsten uit rente over liquide middelen, effecten en legaten of bijdragen.

#### **Kosten**

De lasten worden bepaald met inachtneming van de hiervoor reeds vermelde grondslagen voor waardering en toegerekend aan het verslagjaar waarop zij betrekking hebben. Legaten en bijdragen worden verantwoord in het jaar waarin deze zijn toegekend. Verliezen worden in aanmerking genomen in het jaar waarin deze voorzienbaar zijn.

#### **Personeelsleden**

Bij de stichting waren in 2016 geen personeelsleden in dienst. De personeelskosten hebben uitsluitend betrekking op doorberekeningen vanuit het LUMC inzake projecten.



## Toelichting op de balans Bontius Stichting

<i>1. Vorderingen</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Nog te ontvangen voorgaand boekjaar	114.326	40.826
<b>Totaal vorderingen</b>	<b><u>114.326</u></b>	<b><u>40.826</u></b>

In 2017 is voor € 109.020 aan donaties ontvangen welke betrekking hebben op 2016. De ontvangen donaties zijn in 2016 als vordering opgenomen waardoor de donaties worden toegewezen aan het jaar waarop deze betrekking hebben.

In 2017 is rente ontvangen welke betrekking heeft op 2016. De ontvangen rente is in 2016 als vordering opgenomen waardoor de rente wordt toegewezen aan het jaar waarop deze betrekking heeft.

Onder de vorderingen is de betaald dividendbelasting 2016 ad. € 5.265 opgenomen. De Bontius Stichting heeft een ANBI-status waardoor betaalde dividendbelasting kan worden teruggevraagd.

<i>2. Effecten</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Effecten	5.863.104	5.760.058
<b>Totaal effecten</b>	<b><u>5.863.104</u></b>	<b><u>5.760.058</u></b>

Op voordracht van het bestuur is vermogensbeheer Van Lanschot aangesteld. Het bestuur heeft besloten om voor een (zeer) defensief beleggingsprofiel te kiezen met als primair beleggingsdoel (geïndexeerd) vermogensbeheer.

In 2016 heeft het bestuur een aanbesteding voor vermogensbeheer uitgezet. Dit heeft geresulteerd dat op dit moment het vermogensbeheer wordt uitgevoerd door Floris van Lanschot Bankiers.

De mutatie van het effectendepot wordt nagenoeg volledig veroorzaakt door herbelegging van dividenduitkeringen en koersresultaten op de effectenportefeuille.

<i>3. Liquide middelen</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Rekening Courant	1.184.058	1.079.540
<b>Totaal liquide middelen</b>	<b><u>1.184.058</u></b>	<b><u>1.079.540</u></b>

De mutatie van de rekening courant wordt nagenoeg volledig door onderstaande veroorzaakt:

In 2017 zijn voor verschillende onderzoeksprojecten donaties ontvangen welke ultimo 2016 nog beschikbaar dienen te worden gesteld aan het betreffende onderzoeksproject. Doorbetaling van ontvangen donaties vindt plaats in overleg met de projectleiders van het betreffende onderzoeksproject.

De liquide middelen staan ter vrije beschikking van de stichting.

<i>4. Eigen vermogen</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Bestemmingsreserve	6.651.613	6.258.081
Overige reserve	503.030	459.559
<b>Totaal eigen vermogen</b>	<b><u>7.154.643</u></b>	<b><u>6.717.640</u></b>

<i>Verloopoverzicht Bestemmingsreserve</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Saldo 1 januari	6.258.081	5.704.036
Mutatie Bestemmingsreserve	393.532	554.045
<b>Totaal Bestemmingsreserve</b>	<b><u>6.651.613</u></b>	<b><u>6.258.081</u></b>

*Het verloop van de bestemmingsreserve is als volgt weergegeven*

<i>Projecten</i>	<i>Saldo</i>	<i>Geormerkte</i>	<i>Onderzoek</i>	<i>Saldo</i>
	<i>1 januari</i>	<i>bijdrage</i>	<i>LUMC</i>	<i>31 december</i>
	€	€	€	€
Projecten Bontius	771.002	1.305.146	1.435.560	640.588
Projecten Van de Kamp	622.157	37.494	253.507	406.144
Projecten Reumatologie	1.305.866	135.137	7.994	1.433.009
Projecten Beeldverwerking	134.948	12.953	1.944	145.957
Projecten Heelkunde	399.868	34.453	2.860	431.461
Projecten leukemie	674.319	121.827	4.638	791.508
Projecten Lumina	611.675	55.049	4.211	662.513
Projecten Urologie	249.915	42.262	2.019	290.158
Projecten Longziekten	62.881	1.330	136	64.075
Projecten Herman Snellen	712.572	65.030	4.849	772.753
Projecten Klinische Oncologie	462.211	41.533	4.356	499.388
Projecten Jo Keur	250.672	73.358	4.969	319.061
Projecten LUMC Kankerfonds	-5	271.769	76.766	194.998
<b>Totaal bestemmingsreserve</b>	<b><u>6.258.081</u></b>	<b><u>2.197.341</u></b>	<b><u>1.803.809</u></b>	<b><u>6.651.613</u></b>

Met ingang van boekjaar 2016 is een bestemmingsreserve gevormd. Hiervoor is een stelselwijziging/foutenherstel in de administratie doorgevoerd. De bestemmingsreserve wordt gevormd door donaties met een geormerkte bestemming. De onttrekking van de bestemmingsreserve voor een geormerkt onderzoeksproject vindt plaats in overleg met de projectleider van het betreffende onderzoeksproject.

Een nadere toelichting van de wijziging is opgenomen onder de waarderingsgrondslagen binnen de rubriek Algemeen. Het effect op de balans is hieronder uitgewerkt.

*Het effect van de stelselwijziging/foutenherstel voor de Bontius Stichting op de jaarcijfers 2015 is als volgt:*

Balans	Oud Ultimo 2015	Effect stelselwijziging/ foutenherstel	Nieuw Ultimo 2015
Bestemmingsreserve	0	6.258.081	6.258.081
Overige reserve	5.936.223	-5.476.664	459.559
Nog te betalen kosten	944.201	-781.417	162.784
<b>Resultatenrekening</b>			
Geormerkte donaties particulier	0	132.436	132.436
Geormerkte donaties bedrijven	0	120.018	120.018
Geormerkte donaties stichtingen	0	1.055.019	1.055.019
Ongeormerkte donaties	0	132.711	132.711
Overige baten	250.325	-240.013	10.312
Onderzoeksprojecten LUMC	123.010	679.645	802.655
<i>Verloopoverzicht Overige reserve</i>		<b>2016</b>	<b>2015</b>
		€	€
Saldo 1 januari		459.559	363.874
Mutatie Overige reserve		43.471	95.685
Totaal Overige reserve		<b>503.030</b>	<b>459.559</b>

Vooruitlopend op een besluit door het bestuur is het resultaat boekjaar 2016 ten gunste van het eigen vermogen gebracht

<i>5. Kortlopende schulden</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Nog te betalen kosten:		
Bijdragen projecten	1.500	156.461
Overige kosten	5.345	6.323
<b>Totaal Kortlopende schulden</b>	<b>6.845</b>	<b>162.784</b>

Onder de kortlopende schulden, onder de post bijdragen projecten, is een in 2006 ontvangen legaat opgenomen. Dit legaat is conform de wens van de erflater toegewezen aan de afdeling Humane Genetica voor te verrichten onderzoek. Dit legaat ad. € 142.589 is in 2016 doorbetaald aan het geormerkte onderzoeksproject.

De kosten voor de accountantscontrole 2016 zijn voor € 4.000 opgenomen onder de kortlopende schulden, overige kosten.

## Toelichting op de resultatenrekening Bontius Stichting

6. Geormerkte donaties	2016	2015
	€	€
- Particulieren	529.155	132.436
- Bedrijven	81.247	120.018
- Stichtingen	1.122.213	1.055.019
<b>Totaal geormerkte donaties</b>	<b><u>1.732.615</u></b>	<b><u>1.307.473</u></b>

De bijdragen hebben betrekking op geormerkte donaties aan de Bontius Stichting.

7. Ongeormerkte donaties	2016	2015
	€	€
Ongeormerkte donaties	51.873	132.711
<b>Totaal ongeormerkte donaties</b>	<b><u>51.873</u></b>	<b><u>132.711</u></b>

De Bijdragen hebben betrekking op niet geormerkte donaties aan de Bontius Stichting.

8. Opbrengst uit effecten	2016	2015
	€	€
Opbrengst uit effecten	53.706	106.271
<b>Totaal opbrengst uit effecten</b>	<b><u>53.706</u></b>	<b><u>106.271</u></b>

De opbrengst uit effecten geeft het resultaat van dividendopbrengst op waardepapieren weer.

9. Overige baten	2016	2015
	€	€
Overige baten	5.259	10.312
<b>Totaal overige baten</b>	<b><u>5.259</u></b>	<b><u>10.312</u></b>

De Bontius Stichting heeft een ANBI-status waardoor betaalde dividendbelasting kan worden teruggevraagd. Onder de overige baten is de teruggevorderde dividendbelasting 2016 opgenomen.

<i>10. Onderzoeksprojecten LUMC</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Onderzoeksprojecten LUMC	1.774.570	802.655
<b>Totaal Onderzoeksprojecten LUMC</b>	<b><u>1.774.570</u></b>	<b><u>802.655</u></b>

De Bontius Stichting heeft in 2016 voor € 1.774.570 bijgedragen aan LUMC onderzoeksprojecten. De donaties met een geormerkte bestemming worden in overleg met de projectleider aan het betreffende LUMC onderzoeksproject doorbetaald.

<i>11. Algemene kosten</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Marketing en communicatie	38.794	20.441
Betalingsverkeer en vermogensbeheer	42.536	49.849
Overig	4.000	3.739
<b>Totaal Algemene kosten</b>	<b><u>85.330</u></b>	<b><u>74.029</u></b>

De marketing en communicatiekosten hebben betrekking op de ontwikkeling van algemene communicatiemiddelen van de Bontius Stichting zoals: website, brochure, research reports.

Kosten van vermogensbeheer is afgenomen. De kosten gerelateerd aan effectenmutaties zijn onderdeel van het vermogensbeheer.

Onder de overige kosten is een stelpost voor de accountantscontrole 2016 ad. € 4.000 opgenomen.

<i>12. Financiële baten en lasten</i>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Koersresultaat	453.400	-30.432
Rente baten / lasten	50	79
<b>Totaal financiële baten en lasten</b>	<b><u>453.450</u></b>	<b><u>-30.353</u></b>

Het koersresultaat wordt veroorzaakt door het fluctueren van de waarden van waardepapieren in de effectenportefeuille.

De ontvangen en betaalde rente op de rekening courant over het boekjaar 2016 is opgenomen onder de financiële baten en lasten.

#### **Gebeurtenissen na balansdatum**

Na balansdatum hebben zich geen gebeurtenissen met belangrijke financiële gevolgen voorgedaan.

## Winstverdeling

Vooruitlopend op een besluit hiertoe door het stichtingsbestuur is het geconsolideerde resultaat boekjaar 2016 conform onderstaande opzet verwerkt in de jaarrekening.

<b>Winstverdeling</b>	<b>2016</b>	<b>2015</b>
	€	€
Bestemmingsreserve	393.532	554.045
Overige reserve	43.471	95.685
<b>Totaal resultaat</b>	<b><u>437.003</u></b>	<b><u>649.730</u></b>

## Controleverklaring van de onafhankelijke accountant

Aan: het bestuur van Bontius Stichting

### *Ons oordeel*

Wij hebben de in dit jaarverslag opgenomen jaarrekening 2016 van Bontius Stichting te Leiden gecontroleerd. Naar ons oordeel geeft de in dit jaarverslag opgenomen jaarrekening een getrouw beeld van de grootte en de samenstelling van het vermogen van Bontius Stichting per 31 december 2016 en van het resultaat over 2016 in overeenstemming met de in Nederland geldende RJ-Richtlijn 640 Organisaties zonder winststreven.

De jaarrekening bestaat uit:

- de balans per 31 december 2016;
- de rekening baten en lasten over 2016;
- de toelichting hierop.

### *De basis voor ons oordeel*

Wij hebben onze controle uitgevoerd volgens het Nederlands recht, waaronder ook de Nederlandse controlestandaarden vallen. Onze verantwoordelijkheden op grond hiervan zijn beschreven in de sectie Onze verantwoordelijkheden voor de controle van de jaarrekening. Wij zijn onafhankelijk van Bontius Stichting zoals vereist in de Verordening inzake de onafhankelijkheid van accountants bij assurance-opdrachten (ViO) en andere voor de opdracht relevante onafhankelijkheidsregels in Nederland. Verder hebben wij voldaan aan de Verordening gedrags- en beroepsregels accountants (VGBA).

Wij vinden dat de door ons verkregen controle-informatie voldoende en geschikt is als basis voor ons oordeel.

Naast de jaarrekening en onze controleverklaring daarbij, omvat het jaarverslag andere informatie, die bestaat uit:

- het bestuursverslag;

Op grond van onderstaande werkzaamheden zijn wij van mening dat de andere informatie met de jaarrekening verenigbaar is en geen materiële afwijkingen bevat. Wij hebben de andere informatie gelezen en hebben op basis van onze kennis en ons begrip, verkregen vanuit de controle of anderszins, overwogen of de andere informatie materiële afwijkingen bevat. Met onze werkzaamheden hebben wij voldaan aan de vereisten in de Nederlandse Standaard 720. Deze werkzaamheden hebben niet dezelfde diepgang als onze controlewerkzaamheden bij de jaarrekening. Het bestuur is verantwoordelijk voor het opstellen van de andere informatie, waaronder het bestuursverslag in overeenstemming met RJ-Richtlijn 640, Organisaties zonder winststreven.

### *Verantwoordelijkheden van het bestuur voor de jaarrekening*

Het bestuur is verantwoordelijk voor het opmaken en getrouw weergeven van de jaarrekening in overeenstemming met de in Nederland geldende RJ-Richtlijn 640, "Organisaties zonder winststreven". In dit kader is het bestuur verantwoordelijk voor een zodanige interne beheersing die het bestuur noodzakelijk acht om het opmaken van de jaarrekening mogelijk te maken zonder afwijkingen van materieel belang als gevolg van fouten of fraude.

Bij het opmaken van de jaarrekening moet het bestuur afwegen of de onderneming in staat is om haar werkzaamheden in continuïteit voort te zetten. Op grond van genoemd verslaggevingsstelsel moet het bestuur de jaarrekening opmaken op basis van de continuïteitsveronderstelling, tenzij het bestuur het voornemen heeft om de vennootschap te liquideren of de bedrijfsactiviteiten te beëindigen of als beëindiging het enige realistische alternatief is.



Het bestuur moet gebeurtenissen en omstandigheden waardoor gerede twijfel zou kunnen bestaan of de onderneming haar bedrijfsactiviteiten in continuïteit kan voortzetten, toelichten in de jaarrekening.

*Onze verantwoordelijkheden voor de controle van de jaarrekening*

Onze verantwoordelijkheid is het zodanig plannen en uitvoeren van een controleopdracht dat wij daarmee voldoende en geschikte controle-informatie verkrijgen voor het door ons af te geven oordeel.

Onze controle is uitgevoerd met een hoge mate maar geen absolute mate van zekerheid waardoor het mogelijk is dat wij tijdens onze controle niet alle materiële fouten en fraude ontdekken.

Afwijkingen kunnen ontstaan als gevolg van fraude of fouten en zijn materieel indien redelijkerwijs kan worden verwacht dat deze, afzonderlijk of gezamenlijk, van invloed kunnen zijn op de economische beslissingen die gebruikers op basis van deze jaarrekening nemen. De materialiteit beïnvloedt de aard, timing en omvang van onze controlewerkzaamheden en de evaluatie van het effect van onderkende afwijkingen op ons oordeel.

Wij hebben deze accountantscontrole professioneel kritisch uitgevoerd en hebben waar relevant professionele oordeelsvorming toegepast in overeenstemming met de Nederlandse controlestandaarden, ethische voorschriften en de onafhankelijkheidseisen. Onze controle bestond onder andere uit:

- het identificeren en inschatten van de risico's dat de jaarrekening afwijkingen van materieel belang bevat als gevolg van fouten of fraude, het in reactie op deze risico's bepalen en uitvoeren van controlewerkzaamheden en het verkrijgen van controle-informatie die voldoende en geschikt is als basis voor ons oordeel. Bij fraude is het risico dat een afwijking van materieel belang niet ontdekt wordt groter dan bij fouten. Bij fraude kan sprake zijn van samenspanning, valsheid in geschrifte, het opzettelijk nalaten transacties vast te leggen, het opzettelijk verkeerd voorstellen van zaken of het doorbreken van de interne beheersing;
- het verkrijgen van inzicht in de interne beheersing die relevant is voor de controle met als doel controlewerkzaamheden te selecteren die passend zijn in de omstandigheden. Deze werkzaamheden hebben niet als doel om een oordeel uit te spreken over de effectiviteit van de interne beheersing van de entiteit;
- het evalueren van de geschiktheid van de gebruikte grondslagen voor financiële verslaggeving en het evalueren van de redelijkheid van schattingen door het bestuur en de toelichtingen die daarover in de jaarrekening staan;
- het vaststellen dat de door het bestuur gehanteerde continuïteitsveronderstelling aanvaardbaar is. Tevens het op basis van de verkregen controle-informatie vaststellen of er gebeurtenissen en omstandigheden zijn waardoor gerede twijfel zou kunnen bestaan of de onderneming haar bedrijfsactiviteiten in continuïteit kan voortzetten. Als wij concluderen dat er een onzekerheid van materieel belang bestaat, zijn wij verplicht om aandacht in onze controleverklaring te vestigen op de relevante gerelateerde toelichtingen in de jaarrekening. Als de toelichtingen inadequaat zijn, moeten wij onze verklaring aanpassen. Onze conclusies zijn gebaseerd op de controle-informatie die verkregen is tot de datum van onze controleverklaring. Toekomstige gebeurtenissen of omstandigheden kunnen er echter toe leiden dat een onderneming haar continuïteit niet langer kan handhaven;
- het evalueren van de presentatie, structuur en inhoud van de jaarrekening en de daarin opgenomen toelichtingen en;
- het evalueren of de jaarrekening een getrouw beeld geeft van de onderliggende transacties en gebeurtenissen.

Gegeven onze eindverantwoordelijkheid voor het oordeel zijn wij verantwoordelijk voor de aansturing van, het toezicht op en de uitvoering van de groepscontrole. In dit kader hebben wij de aard en omvang bepaald van de uit te voeren werkzaamheden voor de groepsonderdelen. Bepalend hierbij zijn de omvang en/of het risicoprofiel van de groepsonderdelen of de activiteiten. Op grond hiervan hebben wij de groepsonderdelen geselecteerd waarbij een controle of beoordeling van de volledige financiële informatie of specifieke posten noodzakelijk was.

Wij communiceren met de met governance belaste personen onder andere over de geplande reikwijdte en timing van de controle en over de significante bevindingen die uit onze controle naar voren zijn gekomen, waaronder eventuele significante tekortkomingen in de interne beheersing.

Den Haag, 14 augustus 2017

Ernst & Young Accountants LLP

w.g. drs. M. Noordhoff RA