

Manifest

Van bouwsteen tot leven:

Begrip en benutting van (multi)cellulaire systemen

Inleiding

Hoe verlopen biochemische reacties in levende cellen? Kunnen we een levende cel zo veranderen dat deze nieuwe taken voor ons kan uitvoeren? Kunnen we de moleculaire onderdelen van levende cellen gebruiken voor de bouw van nieuwe materialen en misschien zelfs apparaten? Kunnen wij zelf een levende cel ontwerpen? En hoe kunnen wij deze kennis inzetten om gezondheid en welzijn, zorg en preventie van ziekten te verbeteren? Deze aansprekende vragen zijn door de KNAW geïdentificeerd als enkele van de grote wetenschappelijke uitdagingen van deze tijd.¹ Een fundamenteel begrip van cellulaire systemen op moleculair niveau en de mogelijkheid tot benutting van die kennis op een hoog integratieniveau binnen een veelheid van toepassingsgebieden reikend van gezondheid tot bio-energie, zal grote wetenschappelijke en maatschappelijke impact hebben. Door bundeling van expertise is de Nederlandse wetenschap naar onze overtuiging in staat om hierin beslissende stappen vooruit te zetten.

Net als veel van de grote wetenschappelijke en maatschappelijke uitdagingen van onze tijd, zoals het energievraagstuk, de vergrijzing en gezondheidszorg, schaarste aan materialen en het milieuvraagstuk, kan deze uitdaging alleen via een interdisciplinaire strategie worden opgepakt. Aan de biologie, waarin het begrip van leven centraal staat, hebben ontwikkelingen in aanpalende gebieden zoals de chemie, de natuurkunde, de wiskunde en de informatica in recente jaren een onmiskenbare bijdrage geleverd. Mede hierdoor is de biologie in staat alsmaar meer omvattende vragen te beantwoorden. Deze ontwikkelingen hebben ook de wisselwerking tussen de biologie en de medische wetenschappen versterkt. Een goed voorbeeld daarvan is de systeemgeneeskunde (systeembioologische methoden toegepast in de klinische praktijk), waarin inzicht in individuele cellulaire heterogeniteit op systeemniveau geleid heeft tot meer persoonsgerichte therapieën en verbeterde beeldvormende technieken. De combinatie met slimme biologische probes maken preciezere en gevoeliger detectie van ziekteprocessen mogelijk. De integrale systeem biologische benadering heeft ook grote impact op het inzicht in effecten van voeding op de gezondheid van de mens maar ook op het functioneren van planten en van micro-organismen. Dit heeft o.a. geleid tot verbeterde plantenrassen en teeltmethoden en implementatie van biotechnologie voor duurzame productie processen van zowel bulk- als fijnchemicaliën.

Nederland wil haar sterke positie verder uitbouwen door grote levenswetenschappelijke vragen ('Wat is leven?') en maatschappelijke uitdagingen ('Hoe bevorderen we de kwaliteit van leven?') aan te gaan en daardoor tot nieuwe ontdekkingen en toepassingen te komen. De verschillende NWO-gebieden die brede raakvlakken hebben met de levenswetenschappen, te weten Aard- en Levenswetenschappen (ALW), Chemische Wetenschappen (CW), Natuurkunde (N/FOM) en Medische Wetenschappen (ZonMw), slaan de handen ineen om de integratie van kennisdomeinen te bevorderen die hiervoor nodig is. In dit *Manifest* beschrijven wij twee interdisciplinaire uitdagingen binnen de context van "Begrip en benutting van diverse niveaus van cellulaire systemen", die we gezamenlijk

¹ Zie de KNAW-uitgave *De Nederlandse Wetenschapsagenda* (2011):
<https://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/de-nederlandse-wetenschapsagenda>

tegemoet willen treden om tot doorbraken te komen. Bovendien presenteren we een voorstel voor implementatie, leggen we verbindingen naar andere initiatieven binnen NWO en Horizon2020 (Appendix 1) en naar topsectoren en de industrie (Appendix 2).

Interdisciplinaire Uitdaging 1: Begrip van cellulaire processen en identiteit van molecuul tot organisme

Motivatie: De cel met al haar onderdelen staat aan de basis van het leven. Dit programma is gericht op een fundamenteel begrip van de moleculaire structuur, dynamica en interacties die ten grondslag liggen aan de biologische functies van levende cellen, inclusief hun wisselwerking met de omgeving.

Achtergrond: Met behulp van geavanceerde technieken is vanuit de biologie, biochemie en biofysica veel kennis vergaard over de structuur en functie van een groot aantal cellulaire componenten, reikend vanaf het moleculaire niveau (DNA, individuele eiwitten) tot aan samenhangende complexe processen (bijvoorbeeld transcriptie, translatie, signaaltransductie, fotosynthese) en het niveau van een individuele cel. Hieraan ligt een reeks van technologische doorbraken ten grondslag, zoals het massaal lezen van DNA- en RNA-basevolgorde en daarmee in samenhang de intelligente analyse van grote databestanden, of het in detail in beeld brengen en analyseren van de dynamiek van individuele moleculen. Deze technologische doorbraken zorgen er voor dat conceptuele vragen die cruciaal zijn voor ons algehele begrip van het functioneren van de cel nu beantwoord kunnen worden. Voorbeelden van dit soort vragen zijn:

- Hoe beïnvloeden de alom aanwezige verschillen tussen individuele moleculen (bijvoorbeeld als gevolg van mutaties, verschillen in vouwing, of posttranslationale modificatie) het gedrag van eiwitten of eiwitcomplexen, en vervolgens het gedrag van een netwerk van biomoleculen? (Zie *Box 1* voor een voorbeeld hiervan.)
- Hoe beïnvloedt de dynamiek van een biomoleculair netwerk de robuustheid van het systeem? Wat is het effect van invloeden van buitenaf, bijvoorbeeld als gevolg van veranderende omgevingsfactoren of biotische en abiotische stress?
- Wat zijn, op (epi)genomisch vlak, de verschillen tussen individuele cellen (Figuur 1) en hoe beïnvloeden deze vervolgens de cellulaire dynamica, ontwikkeling en wisselwerking met de omgeving? Hoe blijft het (epi)genoom stabiel in de tijd ondanks beschadigende invloeden van buitenaf?
- Hoe reageert de complex secundaire metabolische netwerk van een plant op het muteren van een of meerdere enzymen - hoe leiden veranderingen in flux tot een aangepaste biochemische profiel en hoe krijgen wij eerst inzicht en dan control over?

Box 1: Biologische netwerken, hun regulatie en robuustheid. Een voorbeeld van een essentieel biologische netwerk is de 'biologische klok' die ervoor zorgt dat ons lichaam dag in, dag uit stabiel functioneert op een 24-uurs cyclus. Veel aspecten van ons lichaam worden hierdoor aangestuurd: metabolisme, celdeling, alertheid, stressbestendigheid, gevoeligheid voor kanker, opslaan van ervaringen in het geheugen en talloze andere processen. Zo wordt het effect van radio- en chemotherapie beïnvloed door het moment van de dag waarop de kankertherapie wordt gegeven. Dit netwerk kan verstoord worden, zoals bij *jetlag* of bij ploegendienst, maar meestal kan het zich herstellen. De robuustheid van de biologische klok neemt echter af met het toenemen van de leeftijd. Hoewel er veel kennis is verkregen over onderdelen van het moleculaire uurwerk van de klok, ontbreekt een integraal begrip van hoe die klok in iedere cel precies werkt en wat er gebeurt als de klok ontregeld wordt door invloeden van buitenaf. Er liggen grote wetenschappelijke uitdagingen in het modelleren van dit netwerk om de aansturing ervan en van andere biologische netwerken beter te doorgronden.

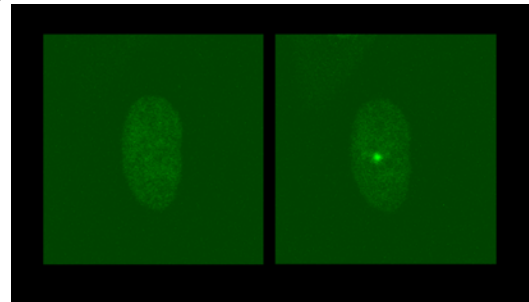
Hot topics: Vanuit deze achtergrond kunnen er drie concrete 'hot topics' geïdentificeerd worden, te weten:

- **Hot Topic 1A. Het begrip van cellulaire netwerken.**

Dit onderzoek heeft o.a. als doel om een beter begrip te ontwikkelen van hoe moleculen zich gedragen in complexe biologische netwerken (zie *Box 1*), met een specifiek accent op de interne dynamica van netwerken. Dit wordt niet alleen mogelijk gemaakt door ontwikkelingen in o.a. moleculaire imaging, *ribosomal profiling* en massaspectrometrie, maar ook door het gebruik van optobiologie om verstoringen aan te brengen op netwerkprocessen en vervolgens hun fysiologische responsen te meten. Modelleren van de waargenomen netwerkdynamica vormt een goede 'test-case', en voortgang hierin zal het mogelijk maken om nauwkeurig voorspellingen te doen omtrent gedrag van cellen onder nieuwe omstandigheden. Het zal mogelijk zijn om inzicht te krijgen in hoe cellulaire netwerken onderlinge verschillen tussen cellen veroorzaken en hoe ze de daarmee de gedifferentieerde toekomst van cellen beïnvloeden.

- **Hot Topic 1B. Kwantitatieve beschrijving van individuele cellen.**

Cellen waarvan de verwachte functies identiek zijn, blijken toch in hun gedrag te verschillen. Het is nu mogelijk om de moleculaire basis van cellulaire heterogeniteit op een kwantitatieve manier in kaart te brengen, bijvoorbeeld met behulp van grootschalige *imaging* of toepassingen van single-cell 'omics' zoals DNA-, RNA-, eiwit- en metaboliënanalyses. Dit heeft diverse toepassingen, waaronder het *mappen* van varianten van micro-organismen, het karakteriseren van virus *quasispecies* en het begrijpen van de totstandkoming van cellulaire differentiatie, specialisatie en response op blootstellingen van buiten (bijvoorbeeld geneesmiddelen en voeding). Het wordt ook steeds duidelijker dat de performance van planten mede bepaald wordt door specifieke responsen van individuele cellen op omgevingsfactoren zoals pathogenen. Verder met o.a. behulp van metaboliënanalyse technologieën (MSI - Mass Spectrometry-based metabolite imaging) wordt het steeds duidelijker hoe heterogeen plantweefsels zijn en hoe dit onzichtbare heterogeniteit relevant is voor de interactie plant x milieu. Het zou ook de epigenetische verschillen tussen cellen met een verschillende achtergrond (cellulaire leeftijd, voedingspatronen) bloot kunnen leggen. Overzicht van de verschillen tussen cellen draagt vervolgens bij aan ons begrip van het collectieve gedrag van cel-populaties, bijvoorbeeld in weefsels en organen. Door individuele processen te bestuderen krijgen we tevens belangrijke informatie over de mechanismes van veroudering, cellulaire differentiatie en cellulaire ontsporing (zoals b.v. bij het begin van het ontstaan van kanker, het



Figuur 1. Respons van een cellulair netwerk in individuele cellen. (links) Opname van een levende zoogdiercel, die een DNA reparatie-eiwit tot expressie brengt dat voorzien is van een groen fluorescerend eiwitgedeelte. Alleen de kern van de cel is zichtbaar, omdat het eiwit DNA reparatie uitvoert en het DNA zich in de kern bevindt. (rechts) Dezelfde cel, maar nu is het DNA op een tevoren uitgekozen plaats beschadigd door een laser. Binnen een tiental seconden hoopt het DNA reparatie-eiwit zich op daar waar de beschadigingen zijn aangericht om het proces van DNA reparatie in gang te zetten (foto Jurgen Martejn, Hannes Lans en Wim Vermeulen, ErasmusMC).

initiëren van vruchtontwikkeling bij planten en afweer reacties op pathogenen bij planten en dieren).

- **Hot Topic 1C: Toepassingen in de biologie en de geneeskunde.** Nieuwe kennis op het gebied van *Hot Topics 1A, 1B* zal veel spin-offs en toepassingen teweegbrengen in de biologie en de geneeskunde, ook op het systeemniveau (zie *Box 2*). Zo is het 'mappen' van micro-organismen belangrijk in onze voortdurende strijd tegen infectieziekten, waaronder de ontwikkeling van nieuwe vormen van antibiotica. Onderzoek aan de verschillen tussen individuele cellen is direct toepasbaar in kankeronderzoek, aangezien elke tumor verschillende soorten cellen bevat die een eigen respons op straling of chemotherapie hebben. Tevens is kennis over de invloed van de heterogeniteit van cellen van belang voor ons begrip van orgaanfuncties en fysiologie. Metastabiele variaties in cellulaire parameters die onder meer veroorzaakt worden door epigenetische of stochastische mechanismen, is cruciaal voor de persistentie van bacteriële populaties onder fluctuerende selectie druk. Dit is niet alleen van belang voor de ontwikkeling van resistentie mechanismen, maar staat ook aan de basis van cellulaire differentiatie en kan grote effecten hebben op de productiviteit van micro-organismen in biotechnologische toepassingen.

De analyse van de verschillen tussen jongere en oudere cellen, alsmede het begrip van hoe de netwerkfuncties van een cel reageren op veranderingen in de omgeving, dragen daarnaast bij aan ons begrip van het verouderingsproces en hoe dit vertraagd zou kunnen worden.

Op hoger niveau (organisme) spelen netwerken eveneens een belangrijke rol. Zo zijn bij tumorvorming en afweer mechanismen tegen pathogenen diverse pathways en netwerken betrokken, die bovendien intern en extern met elkaar verbonden zijn (crosstalk en feedback loops). Typerend op dit niveau is dat veel ziekten complex zijn, meerdere oorzaken kennen, vaak hetzelfde begintraject volgen als andere ziekten en vervolgens uitwaaiëren tot zeer diverse typen aandoeningen. Een ander kenmerk op dit niveau is dat patiënten vaak verschillende ziekten tegelijkertijd hebben en meerdere medicijnen slikken die elkaar onbedoeld kunnen tegenwerken of versterken. Huidige therapieën blijken onvoldoende effectief, omdat ze zich veelal richten op slechts één individuele schakel binnen een pathway en zijn ontwikkeld voor een brede groep patiënten die verschillende achtergronden en tumorkenmerken hebben. Volgens de systeemgeneeskunde kan de patiënt daarom beter worden gezien als één systeem van voortdurend veranderende netwerken op organismeniveau.

De eerste toepassingen op organismeniveau komen reeds in zicht. Recentelijk zijn op diverse plekken in Nederland clinical trials gestart op basis van inzichten die alleen konden worden verkregen via systeemgeneeskundig onderzoek. Modellen die slimme combinaties van (bestaande) medicijnen leveren dragen hieraan bij.

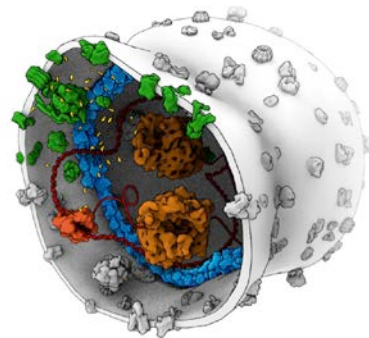
Box 2: Systeembioogie en systeemgeneeskunde. De essentie van systeembioogie is te achterhalen hoe moleculen, cellen, organellen, organen en organismen samenwerken bij het verloop van biologische processen. Systeembioogisch onderzoek bestudeert biologische processen als deel van het gehele biologische systeem. Op vergelijkbare manier bekijkt de systeemgeneeskunde een ziekte als een perturbatie op een geheel systeem dat bestaat uit netwerken die fungeren op verschillende schalen (bijvoorbeeld genomisch, proteomisch en metabolisch). Beide ontwikkelingen zijn zeer nauw verbonden met *Hot Topics 1A, 1B* en benutten expertise uit de wiskunde, chemie, natuurkunde, informatica, biologie, medische wetenschappen en technische wetenschappen.

Interdisciplinaire Uitdaging 2: Engineering van moleculen en cellen

Motivatie: Deze onderzoekslijn is gericht op de vertaling van ons begrip van moleculaire en cellulaire processen naar de realisering van gewenste aanpassingen aan biologische functies.

Achtergrond: Onze mogelijkheden om biologisch materiaal aan te kunnen passen gaan de laatste jaren met enorme sprongen vooruit. Modificatie is mogelijk via DNA substitutie, controle van eiwitproductie, enz., maar ook reconstitutie van steeds meer complete eiwitcomplexen, lipide blaasjes, of delen van het cytoskelet is al aangetoond. Daarnaast is het mogelijk om via directe synthese ‘nieuw’ biologisch materiaal te vervaardigen, bijvoorbeeld de synthese van DNA (o.a. voor gebruik als alternatief genoom), de bouw van allerhande structuren uit DNA (bekend onder de noemer *DNA origami*), of de geleidelijke opbouw van membranen met arbitraire compositie. Betere beheersing van reconstitutie- of synthesetechnieken maken vervolgens weer een scala aan modificaties en gerichte aanpassingen mogelijk. Met deze kennis kunnen we nieuwe uitdagingen aangaan, zoals bijvoorbeeld:

- Is het mogelijk om een netwerkfunctie aan een cel toe te voegen om functionaliteit te vergroten?
- Is het mogelijk om een werkend organel op te bouwen?
- Is het mogelijk om een minimaal werkende cel op te bouwen, die bijvoorbeeld in staat is om eenvoudige genregulatie uit te voeren, tot homeostase kan komen met zijn omgeving en zich vervolgens kan delen (Figuur 2)?
- Is het mogelijk om fotosynthese capaciteit effectiever te gebruiken; licht energie effectiever te converteren naar biomassa, voeding (eiwitten, koolhydraten), energie dragers (brandstoffen), bulk- of fijnchemicaliën



Figuur 2. Schets van hoe een minimale 'model cel' er uit zou kunnen zien, met daarin een minimaal metabolisme (zichtbaar via de groene membraaneiwitten, minimale genregulatie op het DNA (blauw) en celdeling.

De maatschappelijke impact van een dergelijke ‘synthetische’ aanpak is gelegen in bijvoorbeeld de mogelijkheid tot het creëren van cellen die bepaalde grondstoffen of medicijnen in hogere concentraties produceren.

Hot topics: Vanuit deze achtergrond kunnen er twee concrete ‘hot topics’ geïdentificeerd worden, te weten:

- ***Hot Topic 2A. Ontwikkeling van de synthetische en de chemische biologie.***

De synthetische biologie bekijkt o.a. wat er minimaal nodig is om de cel aan de gang te houden, door verwijdering van ‘nutteloze’ eigenschappen. Dit is van belang vanuit zowel fundamenteel oogpunt (‘Hoe werkt de cel?’) als vanuit een veelvoud van toepassingen (zie *Hot Topic 2B*). Tevens zoekt de synthetische biologie naar wat er nodig is om een bepaalde (nieuwe) functionaliteit in een cel te bewerkstelligen. Een voorbeeld hiervan is de gerichte introductie van nieuwe informatie op DNA- of RNA-niveau (mogelijk via o.a. de recent ontwikkelde CRISPR technologie) om nieuwe functionaliteit in te bouwen en/of bestaande netwerken aan te passen. Hierbij is het begrip van netwerkdynamica en de bijbehorende modelleringen uit *Hot Topic 1A* essentieel. De introductie van nieuwe functionaliteit kan ook gepaard gaan met aanpassing of omvorming van de cellulaire componenten zelf. Al deze ontwikkelingen zijn sterk gekoppeld aan ontwikkelingen in de chemische biologie, die bottom-up uitgaat van het molecuul. Zo is het tegenwoordig mogelijk om door toevoeging van chemische moleculen, stamcellen specifiek te laten differentiëren.

De ontwikkeling van een dergelijke ‘maakbare biologie’ maakt het aangaan van nieuwe uitdagingen mogelijk. Een voorbeeld hiervan is het kunnen vervaardigen van meercellige biologische modelsystemen, zoals in het “Organ-on-a-Chip” en het integreren van geur receptoren op een chips als kunstmatige neus. Initiatieven die momenteel ontwikkeld wordt in het bio/nano onderzoeksveld in samenwerking met de industrie. Dit initiatief biedt goede kansen op vervanging van dierproeven bij geneesmiddelenontwikkeling. Andere voorbeelden betreffen de assemblage van diverse biochemische moleculen tot functionerende ‘cellulaire’ modules zoals metabolic-channels, ‘kunstmatige’ fotosynthese systemen en het creëren van een minimaal werkende cel. Gegeven de huidige ontwikkelingen is dit mogelijk al in het komende decennium bereikbaar.

- ***Hot Topic 2B. Toepassingen van de synthetische en chemische biologie.***

Uit de ontwikkelingen in synthetische biologie vloeien veel toepassingsmogelijkheden voort (zie bijvoorbeeld ook <http://synbio.mit.edu/research/grand-challenges>), waarbij op medisch, voedseltechnisch en land- en tuinbouwkundig vlak een deel van de bijbehorende uitdaging zal zijn om directe toepassingen die betrekking zullen hebben op het algehele organisme mogelijk te maken. Op medisch vlak zullen de ontwikkelingen van nieuwe chemische en biologische entiteiten zoals medicijnen, synthetische vaccins en antilichaam-medicijn combinaties het mogelijk maken om ziektebeelden beter en specifiekere te corrigeren. Toxische bijeffecten van medicijnen kunnen worden verminderd middels een verbeterde toestroom naar de doelorganen en/of -cellen. Het zal vervolgens ook mogelijk worden om gerichte modificatie van genen te verrichten om in potentie de reikwijdte van genterapie te vergroten, medicijnen binnenin cellen te produceren en om biologisch materiaal te vervaardigen, dat niet door het lichaam wordt afgestoten. De ontwikkeling van synthetisch biologisch materiaal zal het doorgronden van ziektebeelden daarnaast kunnen vereenvoudigen en/of versnellen, met een afname in het gebruik van proefdieren als belangrijke spin-off. Op gebied van voedsel en landbouw zal de modificatie van productieprocessen het eenvoudiger maken om voedsel gezonder samen te stellen. Wat betreft industriële biotechnologie worden biologische processen

aangepast en ingezet om bulk- en fijn chemicalen en energie op een efficiënte en duurzame manier (als vervanging van petrochemie) te produceren. Dit leidt vervolgens weer tot belangrijke toepassingen in de (bio)chemie, (artificiële) fotosynthese en de aanpak van milieuverontreiniging.

Uitvoering

Om deze grote en urgente wetenschappelijke en maatschappelijke uitdagingen aan te gaan, is een coherente interdisciplinaire aanpak vereist. Wij pleiten er dan ook voor om dit onderwerp in de NWO-strategie voor de komende periode te verankeren. Als opmaat voor een thematisch programma zou een relatief kleinschalig programma (orde van ~M€10) als katalysator kunnen fungeren. Binnen dit startprogramma kunnen interdisciplinaire projecten (orde van grootte M€ 0,5-1) toegekend worden. Deze projecten brengen onderzoekers vanuit de verschillende disciplines samen om samenwerking te initiëren of versterken en tot het vormen van consortia te leiden.

De hierboven beschreven vraagstellingen zijn hoofdzakelijk fundamenteel, maar er is ook een duidelijk perspectief op toepassing van deze kennis op korte termijn (Hot topics 1C en 2A/B). Wij verwachten dan ook dat er veel kansen zijn om samenwerking met het bedrijfsleven te vinden, zodat fundamenteel en toegepast onderzoek in nauwe interactie een plaats kunnen vinden binnen een groter onderzoeksverband. Bij de verdere uitwerking tot een concreet programma zal een groot deel van het onderzoek via publiek-private samenwerking worden uitgevoerd. In een vroeg stadium zullen één of meerdere bijeenkomsten belegd worden waar het onderzoeksveld, het bedrijfsleven en waar van toepassing gezondheidsfondsen en eindgebruikers (bijvoorbeeld klinici, apothekers of patiëntenverenigingen) dit thema bediscussiëren en om de mogelijkheden voor publiek-private samenwerking in kaart te brengen.

Bij verdere concrete uitwerking worden de ethische, juridische en sociale aspecten van synthetische biologie opgenomen. Dit zal een thematisch programma opleveren dat aansluiting biedt bij het NWO-programma 'Maatschappelijk Verantwoord Innoveren' en daarmee ook relevant is voor NWO-gebieden als MaGW en GW.

Appendix I. *Hot Topics* en bestaande of bekende aanknopingspunten/multipliers binnen NWO en EU

Onderstaand een overzicht van de manier waarop de verschillende 'Hot Topics' momenteel vertegenwoordigd zijn binnen de gebieden van NWO, met tevens reeds bekende nationale of Europese ontwikkelingen.

Overkoepelend is er aansluiting bij nieuwe en bestaande NWO/EU programma's:

- Het NWO programma Centra voor Systeembioogie Research (CSBR) heeft als doel een Nederlandse infrastructuur voor systeembioogie op te zetten in de vorm van onderzoekscentra. In drie centra wordt inmiddels systeembioogisch onderzoek verricht.
- Binnen Horizon 2020 zijn er verschillende aanknopingspunten binnen de Societal Challenge 'Health, demographic change and wellbeing', bijvoorbeeld in de volgende calls met deadlines in 2014/15:
 - Understanding diseases: systems medicine (2015);
 - Understanding common mechanisms of diseases and their relevance in co-morbidities (2015);
 - Development of new diagnostic tools and technologies (2014/2015);
 - Tools and technologies for advanced therapies (2015);
 - ERA-NET: Systems medicine to address clinical needs (2014); ZonMw participeert in deze aanvraag ERACoSysMed.
- Systems Medicine legt de eerste links tussen systeembioogisch onderzoek en de kliniek. Het blijkt inmiddels meer dan een belofte te zijn, er zijn al toepassingen in het vizier waar ook in Nederland belangrijke stappen gezet worden:
 - Borstkanker, Cancer Systems Biology Centre, NKI: op basis van sysbio onderzoek zijn twee clinical trials bij borstkankerpatiënten opgestart; een derde trial naar darmkanker is in de opstartfase.
 - Metabole ziekten, Centre for Systems Biology and Bioenergetics, UMCN: Op basis van sysbio onderzoek heeft UMCN/spin-off company een patent aanvraagd op een key compound betrokken bij metabole ziekten. I.s.m. een Nederlands Systems Medicine bedrijf worden mogelijkheden voor een clinical trial onderzocht
 - Veroudering, Systems Biology Centre for Metabolism and Ageing, UMCG: robuustheid van biologische netwerken op fysiologie
 - Chronische immuunziekten, UMCU: op basis van patiëntmateriaal, -omics technieken en modelling worden met een sysbio aanpak de onderliggende ziekmakende moleculen (biomarkers) van verschillende chronische immuunziekten opgespoord en worden immuunziekten beter ingedeeld, zowel op basis van klinische symptomen als de onderliggende biologische processen.
- Wetenschapsagenda KNAW (zie noot 1);
- De commissie-Dijkgraaf noemt de 'fysica van leven en gezondheid' als eerste belangrijke thema in haar visiedocument 2025: 'Chemistry & Physics: Fundamental For Our Future'.

Hot Topic 1A: *Het begrip van cellulaire netwerken.*

- Open competitie (ALW, CW, FOM);
- Sectorplan biologie (ALW)
- ERASysAPP (ALW en ZonMw): ERANET over systeembioïologie als opvolger van ERASysBio, meer georiënteerd richting toepassing en samenwerking met SME. Een brede call is georganiseerd, twee calls met gefocust onderwerp staan in de planning. ZonMw organiseert een update van de strategische research agenda. Zie <http://www.erasysapp.eu/>
- ISBE (ALW en ZonMw): infrastructuur (ESFRI) voor de systeembioïologie . Er wordt nagegaan hoe in Europa een call voor 'centres of excellence' mogelijk gemaakt kan worden. Zie <http://www.isbe.eu/>
- Elixir (ALW en ZonMw): Een Europees initiatief (ESFRI) op het gebied van de bioïnformatica om datasets te verzamelen, archiveren en ontsluiten . Zie <http://www.elixir-europe.org/>
- Coordination and Support Action Systems Medicine CASyM (ZonMw): Systems Medicine, toepassing van systeembioïologie in de dagelijkse klinische praktijk. ZonMw is WP leider 'samenwerking met bedrijven' en inventariseert, naast welke bedrijven *systems medicine* toepassen, tevens de succesverhalen en valkuilen. Zie <https://www.casym.eu/>

Hot Topic 1B: *Kwantitatieve beschrijving van individuele cellen.*

- Open competitie (ALW, CW, ZonMw)

Hot topic 1C: *Toepassing in de geneeskunde en de biologie*

- Open competitie (ALW, ZonMw)
- Meer Kennis met Minder Dieren (ZonMw, www.zonmw.nl/mkmd)
- CASyM, ERACoSysMed (ZonMw)
- ERASysAPP (ZonMw en ALW).

Hot Topic 2A: *Ontwikkeling van de synthetische & chemische biologie.*

- Open competitie (ALW, CW, FOM)

Hot Topic 2B: *Toepassingen van de synthetische & chemische biologie*

- Open competitie (ALW, CW)
- ERA-Net ERA-IB. ERA-IB (FP7) bouwt voort op het gelijknamige netwerk uit FP6 en richt zich op de industriële biotechnologie. Het netwerk heeft inmiddels 5 Joint calls uitgevoerd en is momenteel een 6^e Joint call aan het opstellen. Zie <http://www.elixir-europe.org/>

Appendix II. *Hot Topics*, Topsectoren en Industrie

Onderstaand een overzicht van de manier waarop de verschillende 'Hot Topics' momenteel vertegenwoordigd zijn binnen de Topsectoren, met daarnaast een overzicht van in Nederland gevestigde bedrijven die op deze onderzoeksgebieden actief zijn.

Hot Topic 1A: *Het begrip van cellulaire netwerken.*

Agro&Food:

- Systeembioïologie
- Vergroten van kennis omtrent het effect van voedingscomponenten op cellulaire functie, levensduur en gezondheid (nutriceuticals).

Chemie:

- Invloed van modificatie van eiwitten (fosforylering, ubiquitinering, acetylering, methylering, etc) op hun functie en gedrag.
- interactie tussen verschillende soorten moleculen in de cel (eiwit en DNA bijv. voor regulering van genexpressie, organellen en filamenten, membranen en signaaldoorgave via *gap junctions*).
- Stabiele en transiënte interacties tussen eiwitten en gevolgen voor signaaltransductie, eiwitcomplexen, vormverandering van cellen, response of invloeden van buitenaf. Dit is op zijn beurt van grote betekenis voor ontwikkeling, groei, en ziektebeelden zoals kanker, infectie, verouderingsziekten.

Energie:

HTSM:

LSH (inclusief DTL):

- Vergelijking van normale moleculen met disfunctionerende moleculen; enabling technologies

Hot Topic 1B: *Kwantitatieve beschrijving van individuele cellen.*

Agro&Food:

- vergroten van kennis omtrent het effect van voedingscomponenten op cellulaire functie, levensduur en gezondheid (nutriceuticals, voedingsmiddelen in relatie tot allergieën).
- single cel-genomics en het gedrag van cellen in een fermentatie

Chemie:

- Stabiele en transiënte interactie tussen eiwitten en gevolgen voor signaaltransductie, eiwitcomplexen, vormverandering van cellen, response of invloeden van buitenaf. Dit is op zijn beurt van grote betekenis voor ontwikkeling, groei, en ziektebeelden zoals kanker, infectie, verouderingsziekten.

Energie:

HTSM: Microfluidics als instrument om manipulatie van enkele cellen te bewerkstelligen

LSH:

- *single-cell* genomics;
- vergelijking van normale cellen met disfunctionerende cellen (patiënt samples) systeembioïologie;

Hot topic 1C: Toepassing in de geneeskunde en de biologie

LSH:

- Enkele Nederlandse bedrijven zetten al de eerste stappen in Systems Medicine (Philips, LeadPharma), maar van grootschalige inzet is nog geen sprake. De reden: zowel klinici als bedrijven menen dat meer succesverhalen nodig zijn. Alleen met een breed portfolio van demonstratieprojecten (Proof of Concept) binnen verschillende ziektedomeinen en fasen van behandeling zal men overtuigd raken van de meerwaarde van computermodellen en klinische data integratie. De interesse in Systems Medicine is er, maar de inzet door publieke en private partijen is nog te kleinschalig. Om een definitieve stap naar toepassing te maken is een gezamenlijke inzet van academia en industrie binnen de Topsector Life Sciences & Health kansrijk. Systems Medicine sluit nauw aan bij de LSH roadmaps Enabling Technologies, Molecular Diagnostics, Neglected Diseases, One Health, Pharmacotherapy, Regenerative Medicine en Specialized Nutrition

Hot Topic 2A. Ontwikkeling van de chemische & synthetische biologie.

Agro&Food:

Chemie:

- “Chemistry of Life’ programma-initiatief vanuit topsector o.a. NCI

Energie: chemische & synthetische biologie

HTSM:

LSH:

- 3D begrip van moleculaire invloed op xenograft-tumor modellen en overig klinisch materiaal (o.a. van organen en weefsels);
- “Organ-on-a-Chip” initiatief samen met industriële partners (o.a. Philips), met als voorbeeld organotypische slices voor testen van behandelingen.

Hot Topic 2B: Toepassingen van de chemische & synthetische biologie.

Agro&Food:

- synthetische biologie ten behoeve van de ontwikkeling van duurzame processen en productiemethoden
- ontwikkeling van planten en planten-veredeling ten behoeve van de voedselvoorziening

Chemie: platform chemicaliën en groene chemie

Energie: biofuels

HTSM: nanomaterialen voor health

LSH: enabling technologies

Links met bedrijven:

- Farmaceutische industrie: Crucell, DSM, Galapagos, , GenMab, Merus, Synthon, LeadPharma
- Diagnostiek en technologie: Philips
- Toxicologie: Notox
- Agro&Food industrie: Danone, Nestle, Unilever, DSM
- Energie industrie: Shell