



Hubrecht Institute

Developmental Biology
and Stem Cell Research

**Dit document is opgesteld in het kader van de portfolio-evaluatie van de
KNAW- en NWO-instituten in 2018.**

Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek

Missie

De missie van het Hubrecht Instituut is om baanbrekend onderzoek te doen op het gebied van ontwikkelingsbiologie en stamcelonderzoek. Om in dit vakgebied in internationaal verband aan de top mee te doen, is het noodzakelijk om de beste onderzoekers aan te trekken en hen optimaal te faciliteren. Daarom kent het Hubrecht Instituut een rekruteringsstrategie die strikt gericht is op talent en heeft het instituut een platte organisatiestructuur en goede ondersteuning, zodat deze talentvolle onderzoekers optimaal kunnen functioneren en zich verder kunnen ontwikkelen.

Totstandkoming en historische ontwikkelingen

Het Hubrecht Laboratorium werd opgericht in 1916 na het overlijden van de naamgever, hoogleraar zoölogie Ambrosius Hubrecht. Hubrecht verzamelde, bestudeerde en beschreef grote aantallen embryo's van verschillende stadia en verschillende diersoorten, met name egels. Het Hubrecht Laboratorium speelde vanaf het begin een internationale rol in de ontwikkelingsbiologie. Belangrijke ontwikkelingen zijn het pionierswerk van Pieter Nieuwkoop, naar wie het 'Nieuwkoop center' in een embryo werd vernoemd, de introductie van moleculaire biologie aan het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw en de grotere focus op stamcellen vanaf het begin van deze eeuw. De naam veranderde in 2007 van Hubrecht Laboratorium naar Hubrecht Instituut. Sinds 2008 is het Hubrecht Institute geaffilieerd met het UMC Utrecht, waardoor het kon groeien met behoud van zijn status als onafhankelijk onderzoeksinstituut met eigen focus. In 2015 werd het Hubrecht Instituut uitgebreid met een nieuw laboratoriumgebouw waar, naast onderzoekers van het Hubrecht Instituut, ook onderzoekers van het UMC Utrecht werken.

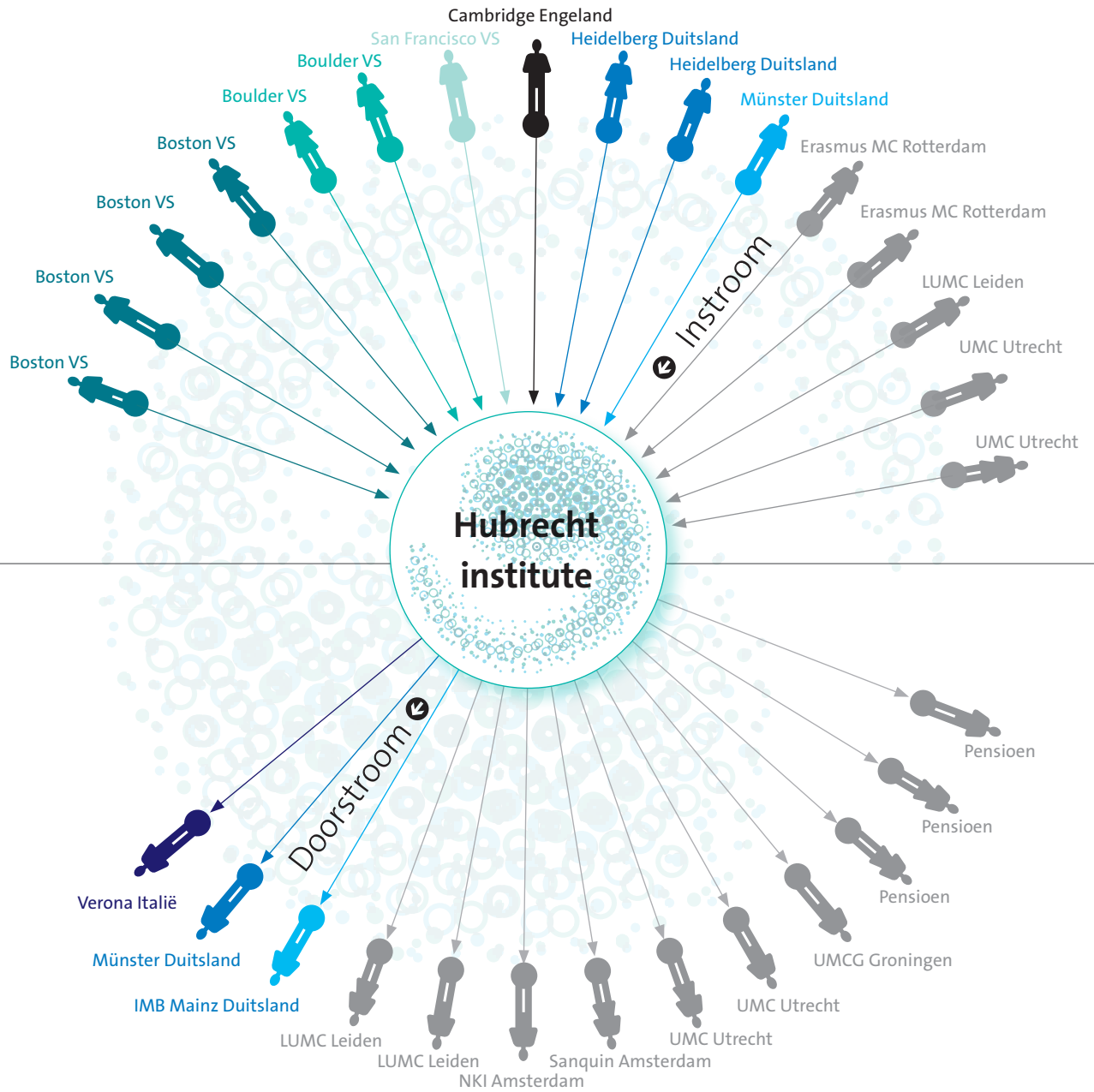
Rol en meerwaarde

Het Hubrecht Instituut stelt zich ten doel om mee te doen met de wereldtop in fundamenteel onderzoek op het gebied van ontwikkelings- en stamcelbiologie. Om dit doel te bereiken,

is het nodig om de beste onderzoekers uit verschillende disciplines samen te brengen, de expertise op dit gebied te bundelen en om internationaal excellente onderzoekers aan te trekken die beschikking hebben over de vrijheid en faciliteiten die nodig zijn om vernieuwend onderzoek te kunnen doen.

Het Hubrecht Instituut is een **multidisciplinair instituut voor biomedisch onderzoek** dat de belangrijkste vraagstukken in de moderne biologie en geneeskunde kan aanpakken door dat het onderzoekers uit verschillende disciplines bij elkaar brengt en zorgt voor de benodigde **kritische massa** in dit vakgebied in Nederland. Het onderzoek binnen het Hubrecht kan gezien worden als een matrix waar enerzijds groepen gespecialiseerd zijn in bepaalde technologieën (bijvoorbeeld single-cell sequencing of organoïdes) of modelsystemen (bijvoorbeeld wormen, fruitvliegjes, zebrafissen, muizen) en anderzijds een centrale vraag bestuderen. Samenwerking vindt veelvuldig plaats door technologieën en modelsystemen toe te passen op verschillende onderzoeksvragen. Gedurende de afgelopen vijf jaar is deze interdisciplinaire aanpak, waarbij sprake is van verregaande samenwerking van groepen binnen het Hubrecht Instituut, aanzienlijk versterkt. Deze collaboratieve cultuur komt tot uitdrukking in de publicaties: in het afgelopen jaar is meer dan de helft van de publicaties tot stand gekomen door samenwerking van tenminste twee onderzoeksgroepen. Het Hubrecht Instituut werkt aan blijvende versterking hiervan door complementaire groepen aan te trekken en interdisciplinair onderzoek te stimuleren. Onderzoek vindt plaats in een open, vertrouwelijke sfeer, waar veel kennis en expertise wordt gedeeld tussen de groepen. De huidige omvang van twintig onderzoeksgroepen (250 onderzoekers) biedt een goede kritische massa, creëert ruimte voor meerdere interne samenwerkingen en zorgt voor een flexibele organisatie.

Het Hubrecht Instituut staat bekend om de **uitstekende kwaliteit van het onderzoek** en heeft een lange, internationale reputatie op het gebied van ontwikkelingsbiologie en stamcel onderzoek. Het instituut legt de focus op onafhankelijk onderzoek en innovatie op basis van wetenschappelijke excellentie, in plaats van specifieke ziekten of onderwerpen. Het



instituut behoort momenteel tot de topinstellingen wereldwijd op het gebied van ontwikkelingsbiologie en stamcelonderzoek. Dit komt tot uiting in de citatie-impactscore van rond de 3, waarmee het Hubrecht Instituut jarenlang bovenaan de lijst van alle instituten en universiteiten in Nederland staat. Internationaal is deze score ook indrukwekkend en vergelijkbaar met de EMBL Heidelberg (3), Harvard (2.4) en MIT (2.5).

Het instituut is daarnaast sterk in **het ontwikkelen van nieuwe biomedische methoden en technologie** en in het **delen van deze kennis** met de instituten en universiteiten in Nederland en daarbuiten. Ook verstrekt het instituut state-of-the-art-onderzoeksinfrastructuur en diensten van hoge kwaliteit. Alle research infrastructuur wordt aangestuurd door een groepsleider, waardoor de kwaliteit van de infrastructuur steeds in de pas loopt met wetenschappelijke ontwikkelingen en tevens aansluit bij de wensen van de gebruikers. De kosten van de infrastructuur worden gedeeltelijk betaald door het instituut. Twee voorbeelden hiervan zijn de organoïden technologie (3D mini-orgaantjes) en single-cell sequencing, die recent in het Hubrecht Instituut werden ontwikkeld en nu met behulp van het instituut geïmplementeerd worden bij vele andere instituten en universiteiten in binnen- en buitenland. Om dit proces verder te faciliteren en om kennis en technieken op dit gebied zo efficiënt mogelijk te delen is het Hubrecht Instituut begonnen met het aanbieden van een faciliteit voor *single-cell sequencing*. Tevens heeft het Hubrecht Instituut in een samenwerkingsverband de Stichting Hubrecht Organoid Technology opgericht om organoïden technologie verder te ontwikkelen en implementeren.

Door de internationale wervingsstrategie die het Hubrecht Instituut sinds vijftien jaar hanteert, fungeert het instituut als **magneet en kraamkamer voor jong talent**. Het instituut heeft daarnaast een platte organisatiestructuur die er op gericht is dit talent optimaal te laten functioneren en zich verder te ontwikkelen en eventueel uit te waaiëren naar elders. Gedurende de laatste vijf jaar is het Hubrecht Instituut zeer succesvol geweest in het aantrekken van jonge talentvolle groepsleiders op *tenure track* posities, waarbij de groepsleider grote wetenschappelijke vrijheid heeft. Deze

jonge rekruten hebben een ERC Starter of Consolidator grant verworven waaruit blijkt dat hun potentieel ook door deze belangrijke onderzoeksfinancier wordt erkend. In 2017 zijn twee vrouwelijke, niet-Nederlandse groepsleiders aange trokken. In de wervingsronde van 2018 zijn twee jonge talenten (een vrouw en een man) gerekruteerd. Allen hebben een niet-Nederlandse nationaliteit (Duits, Italiaans, Argentijns/ Spaans). Tevens wordt er nog onderhandeld met een derde kandidaat uit de ronde van 2018 (man, Chinese nationaliteit). De kandidaten uit deze recente wervingsrondes zullen onder andere de ontwikkelingsbiologie versterken en brengen nieuwe, innovatieve systemen binnen, die naadloos aansluiten bij de technische expertise van bestaande groepen. Deze nieuwe groepen zijn een verrijking voor het instituut en zullen belangrijke bijdragen leveren aan het veld. De groepsleiders en onderzoekers vormen het belangrijkste onderdeel van het Hubrecht Instituut en samen met de nieuwe rekruten weet het Hubrecht Instituut zich verzekerd van een goede toekomst.

Het Hubrecht Instituut zorgt voor een infrastructuur die de groep inbedt in een efficiënte facilitaire ondersteuning, zodat de groepsleiders zich volledig kunnen richten op het onderzoek. Het Hubrecht Instituut heeft door deze strategie een indrukwekkende staat van dienst als het gaat om het leveren van de **wetenschappelijke leiders van de toekomst**. Gemiddeld gaat één senior groepsleider per jaar naar een nieuwe functie buiten het instituut. Veel van deze functies houden een leidende wetenschappelijke rol in, zoals directeur bij het Institute of Molecular Biology in Mainz, Duitsland of afdelingshoofd, bij een afdeling van een UMC in Nederland.

Alhoewel het onderzoek van het Hubrecht Instituut zich voornamelijk richt op de fundamentele aspecten van ontwikkelings- en stamcelbiologie, heeft het directe **implicaties voor translationele en klinische toepassingen**. De recent opgerichte Stichting Hubrecht Organoid Technology (HUB) heeft bijvoorbeeld als doel om organoïde technologie, ontwikkeld aan het Hubrecht Instituut, te gebruiken voor translationele en klinische toepassingen. Stichting HUB ontwikkelt biobanken die onder andere gebruikt kunnen worden

voor drugscreenings en personalized medicine. Een markant voorbeeld is het gebruik van organoïden om te voorspellen of kostbare, nieuwe medicijnen tegen taaislijmziekte (Cystic Fibrosis) zullen werken of niet. Met deze test worden levens gered. Een ander voorbeeld is Cergentis, een in 2012 opgerichte onderneming op basis van technologie die is ontwikkeld binnen het Hubrecht Instituut. Cergentis maakt gebruik van Targeted Locus Amplification als een DNA-diagnostisch hulpmiddel dat met hoge resolutie identificatie van genomische herschikkingen mogelijk maakt. Meer recent werd NTrans technologies opgericht, een start-up op basis van eiwitafleveringstechnologie ontwikkeld door het Hubrecht Instituut. Een van de mogelijke toepassingen van deze technologie is het repareren van genen die leiden tot aangeboren spierziekten. *Single-cell discoveries* is het meeste recente voorbeeld van een Hubrecht spin-off. Single-cell discoveries zal zich richten op het uitvoeren van single-cell sequencing experimenten.

Positie in het kennis- en maatschappelijk landschap

Het Hubrecht Instituut werkt nauw samen in een breed netwerk van nationale en internationale universiteiten, instituten en industrie. Op het niveau van individuele onderzoeksgroepen wordt samengewerkt met praktisch alle universiteiten en UMC's van Nederland en met een breed scala aan universiteiten en onderzoeksinstituten over de hele wereld. Hieronder worden enkele voorbeelden van formele samenwerkingen in meer detail beschreven.

Sinds 2008 is het Hubrecht Instituut gelieerd aan het UMC Utrecht. Door deze inhoudelijke samenwerking komen de resultaten van het onderzoek sneller bij patiëntenzorg terecht. Er vindt regelmatig (bestuurlijk) overleg plaats tussen het Hubrecht Instituut en het UMC Utrecht. In 2018 werd deze samenwerking verlengd en werd financiering voor de lange termijn vastgelegd. Hierdoor zal het instituut in de komende vijf jaar kunnen groeien tot circa 25 groepen.

Het Hubrecht Institute is ook nauw verbonden met de Universiteit Utrecht (UU). Er wordt veel samengewerkt binnen

het Utrecht Life Science cluster en het Hubrecht Institute participeert actief in de Graduate School of Life Sciences van de UU.

Recent heeft ook het Prinses Máxima Centrum (PMC) voor kinderoncologie zich op het Utrecht Science Park gevestigd. Hubrecht en PMC zullen intensief gaan samenwerken, onder andere op het gebied van de intravitale imaging en single-cell sequencing.

Sinds 2016 heeft het Hubrecht Instituut een Partnership met het European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Deze formele samenwerking is uniek voor Nederland en komt wederzijds ten goede aan zowel de wetenschappelijke als de administratieve activiteiten. Kennis en expertise ten aanzien van stamcel biologie en onderzoeksinfrastructuur worden gedeeld en er vindt uitwisseling van talent plaats.

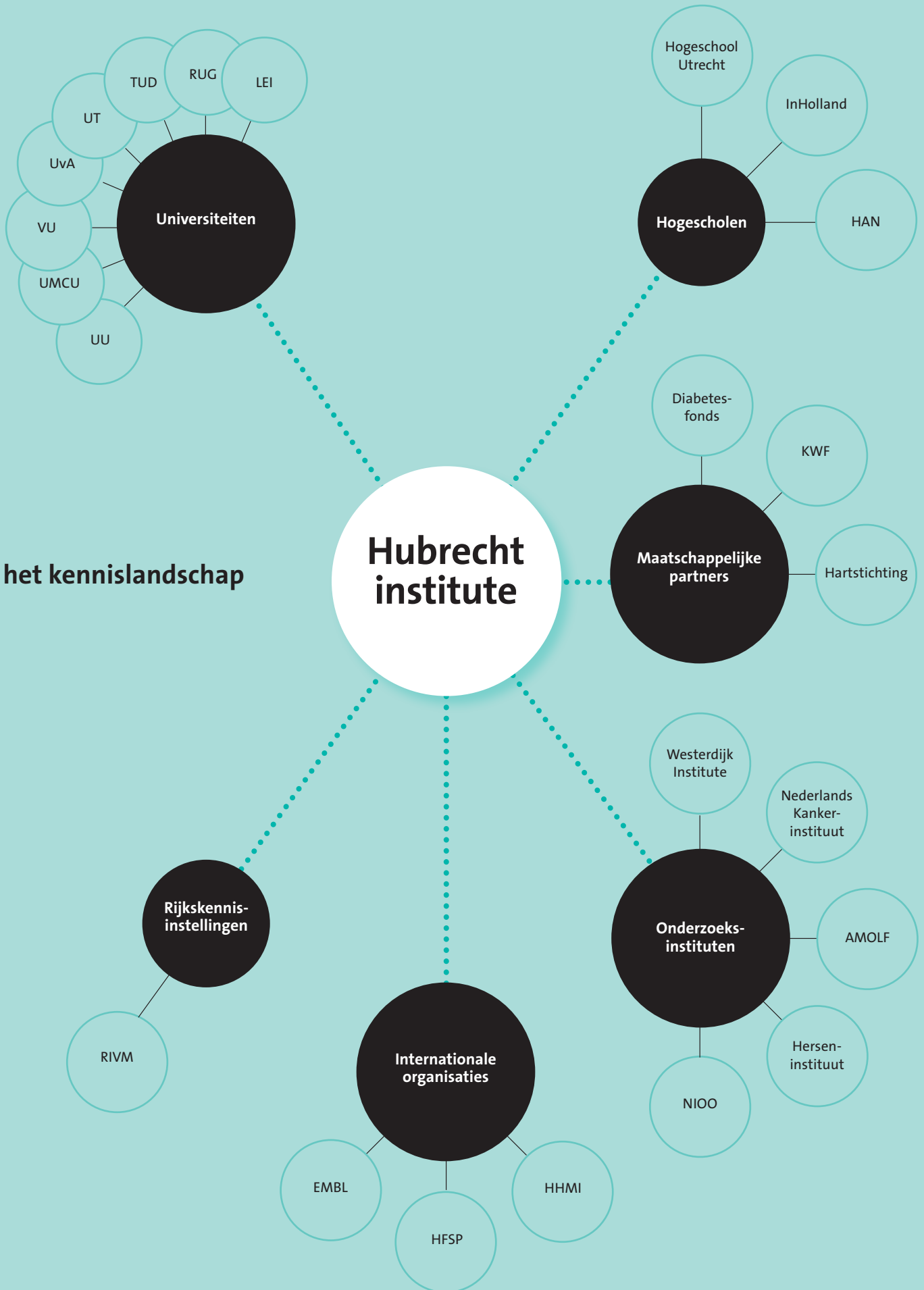
Zeven groepen van het Hubrecht Instituut maken deel uit van OncoCode Institute. OncoCode Institute is een onafhankelijk instituut waarin Nederlandse onderzoekers op het gebied van kanker zich verenigd hebben, en dat zich inzet om fundamentele inzichten over kanker zo efficiënt mogelijk te vertalen naar betere en meer betaalbare zorg voor de patiënt. Een belangrijk onderdeel van OncoCode Institute is het valorisatieteam, dat onderzoekers helpt om hun basisbevindingen over te dragen aan de markt, een product of de kliniek.

Vooruitblik en strategie

De strategie van het Hubrecht Instituut kan worden samengevat aan de hand van de volgende tien punten:

1. Internationale werving op basis van wetenschappelijke excellentie
2. Wetenschappelijke vrijheid en verantwoordelijkheid voor groepsleiders
3. Tenure track-systeem voor junior onderzoekers met internationale evaluatie
4. Samenwerking met de beste groepen in het veld
5. Stimuleren van interne en lokale samenwerkingen

In het kennislandschap



● de grootte van de zwarte cirkel geeft de intensiteit van samenwerking aan

6. Stimuleren van multidisciplinair onderzoek
7. Verstrekken van state-of-the-art onderzoeksinfrastructuur
8. Verstrekken van diensten van hoge kwaliteit
9. Verbetering van de kritische massa door fondsenwerving en donaties
10. Het bereiken van de samenleving

De strategie stelt het instituut in staat om de kwaliteit van het onderzoek hoog te houden en tegelijkertijd in te spelen op nieuwe ontwikkelingen, zowel wat betreft technologie als onderzoeklijnen en maatschappelijke vraagstukken. Doordat het instituut een platte organisatie heeft is het wendbaar en daadkrachtig en in staat snel in te spelen op de nieuwste ontwikkelingen, terwijl door de onafhankelijke positie langdurige investeringen gedaan kunnen worden voor een solide basis.

Samenvatting SEP-evaluatie¹

De meest recente SEP-evaluatie van het Hubrecht Instituut vond plaats in 2014 en besloeg de periode 2008-2014. In 2017 vond een mid-term review plaats aan de hand van de aanbevelingen van de SEP-commissie.

Beoordeling

Quality: score 5 (excellent)

De commissie beschouwt het Hubrecht Instituut als van 'outstanding scientific quality'. De kwaliteit van het onderzoek, van de wetenschappelijke innovatie en van de wetenschappelijke output is vergelijkbaar met die van de beste onderzoeksinstituten ter wereld op dit gebied, aldus de commissie. De commissie constateert dat de directeur een belangrijke, positieve bijdrage levert aan de open atmosfeer in het

¹ Samenvatting van de instituutsevaluatie op basis van het Standard Evaluation Protocol **2009-2015**. De vier evaluatiecriteria – *quality, productivity, societal relevance, vitality and feasibility* – werden in kwantitatieve en kwalitatieve termen beoordeeld (score 5: excellent; score 4: very good; score 3: good; score 2: satisfactory; score 1: unsatisfactory). Daarnaast is de commissie gevraagd om aandacht te besteden aan de focus en interdisciplinariteit van het onderzoek en de maatschappelijke relevantie en impact.e.

instituut en aan de toename van het aantal samenwerking en van de interdisciplinariteit. De commissie constateert tevens dat de promovendi erg tevreden zijn over het systeem waarin het Hubrecht Instituut actief participeert in het graduate onderwijs van de Universiteit Utrecht.

Productivity: score 5 (excellent)

Zowel de wetenschappelijke output als de impact scores van het Hubrecht Instituut zijn indrukwekkend, aldus de commissie. In de afgelopen tien jaar lag de impact score stevast rond 2.9 waarmee het instituut vergelijkbaar is met EMBL (3.0) en MIT (2.5).

Societal relevance: score 5 (excellent)

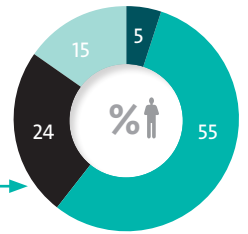
De commissie constateert dat het Hubrecht Instituut steeds vaker in de media verschijnt en dat groepsleiders met regelmaat worden uitgenodigd als spreker bij maatschappelijke organisaties. De commissie heeft veel waardering voor de nieuwe technologische ontwikkelingen en start ups en samenwerkingsverbanden waarin deze worden voortgezet, evenals voor de intensieve contacten die het instituut heeft met maatschappelijke organisaties zoals de Nederlandse Kankerbestrijding (Stichting KWF) en de Nederlandse Hartstichting. Deze relaties dragen er aan bij dat de tijd die gewoonlijk verstrijkt in de vertaling van fundamenteel onderzoek, zoals gedaan wordt bij het Hubrecht Instituut, naar klinische toepassingen, zoals gedaan worden in UMC's, verkort wordt. De commissie attendeert het instituut op het risico om af te dwalen van de huidige, succesvolle koers van het fundamentele onderzoek.

Vitality and feasibility: score 5 (excellent)

Het Hubrecht Instituut is goed verweven met het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht, hetgeen onder andere tot uiting komt in de participatie van het instituut in het graduate onderwijs en in hoogleraarsaanstellingen. Ook met andere universiteiten en instellingen bestaan relaties. Binnen en buiten Nederland is het instituut actief in diverse consortia. Naast academische prestaties, heeft het Hubrecht Instituut sinds 2008 ook twaalf patenten aangevraagd.



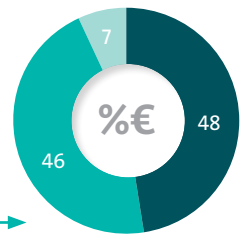
Opbouw staf fte in 2016



Wetenschappelijk personeel, vaste onderzoekers	11,7	
PhD students, postdocs/PI's/tijdelijke onderzoekers	123,7	
Ondersteunend wetenschappelijk en technisch personeel	54,8	
Ondersteunend en beheerspersoneel	34,4	
Totaal	224,7	



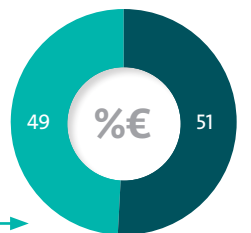
Inkomsten x 1000 € in 2016



KNAW basisfinanciering, inclusief huisvesting	12393	
Onderzoekssubsidies	11844	
Extern gefinancierd onderzoek	42	
Overig/correctie	1722	
Totaal	26001	



Uitgaven x 1000 € in 2016



Personeel	13229	
Overig, inclusief huisvesting	12793	
Totaal	26022	

Focus en interdisciplinariteit van het onderzoek

De commissie was onder de indruk van de vele samenwerkingsverbanden tussen de verschillende onderzoeksgroepen binnen het instituut. Ook signaleert de commissie een sterke stijging van het aantal publicaties die het resultaat zijn van samenwerkingen tussen verschillende groepen van het instituut in de afgelopen vijf jaar.

Aanbevelingen

De commissie doet de volgende aanbevelingen:

- Aanbeveling 1: Het Hubrecht Instituut zou moeten worden gefinancierd op een niveau dat overeenkomt met zijn vooraanstaande nationale en internationale reputatie.
- Aanbeveling 2: Het Hubrecht Instituut moet zich blijven richten op fundamenteel onderzoek, met name wanneer de verbindingen met het UMC Utrecht en andere relevante maatschappelijke partijen toenemen.
- Aanbeveling 3: Met betrekking tot het buddysysteem beveelt de commissie aan dat het Hubrecht Instituut een systeem van meer gestructureerde reguliere bijeenkomsten van junior groepsleiders met hun buddy implementeert en meer structurele ondersteuning biedt aan postdocs in loopbaanontwikkeling.
- Aanbeveling 4: Technologieoverdracht is momenteel niet goed georganiseerd. De commissie beveelt de oprichting aan van een bureau voor technologieoverdracht met expertise op dit gebied binnen het Hubrecht Instituut.
- Aanbeveling 5: De commissie beveelt aan om de Wetenschapscommissie meer te betrekken bij zaken als het geven van advies over toekomstige onderzoeksrichtingen en om de Wetenschapscommissie regelmatig te laten overleggen met de senior leiders van het instituut.

Mid-term review 2017

In het najaar van 2017 vond binnen het instituut een mid-term review plaats waarin de stand van zaken wordt weergegeven ten aanzien van de aanbevelingen van de SEP-commissie die het instituut in 2014 beoordeelde.

- Aanbeveling 1. Met ingang van 2018 ontvangt het Hubrecht Instituut een verhoogd lump sum bedrag van de KNAW. Per 2018 is ook de samenwerking met het UMCU verlengd en werd financiering voor de lange termijn vastgelegd. Hierdoor zal het instituut in de komende vijf jaar kunnen groeien tot circa 25 groepen.
- Aanbeveling 2. Gedurende de afgelopen vier jaar is de focus op fundamenteel onderzoek voortgezet. Dit wordt weerspiegeld door de rekrutering van nieuwe groepsleiders die allemaal fundamentele aspecten van ontwikkelings- en stamcelbiologie onderzoeken.
- Aanbeveling 3: Het instituut heeft het buddy-systeem voortgezet en biedt de EMBL-cursus labmanagement aan voor de junior groepsleiders en postdoctorale fellows die geïnteresseerd zijn. Zowel junior groepsleiders als postdoctorale studenten zijn erg enthousiast over deze cursus.
- Aanbeveling 4: De afgelopen jaren hebben zich verschillende ontwikkelingen voorgedaan die hebben geleid tot een verbeterde kennis over technologieoverdracht. Allereerst startte de KNAW een kennisoverdrachtsbureau (KTO) en ging samenwerken met TO2-instellingen om de knowhow op het gebied van intellectuele eigendom en kennisoverdracht te vergroten. Daarnaast hebben zeven groepen van het Hubrecht Instituut toegang tot het valorisatieteam van het Oncode Institute.
- Aanbeveling 5: Sinds de laatste evaluatie in november 2014 is de Wetenschapscommissie tweemaal uitgenodigd. Tijdens deze bezoeken geven de bestuurders een update van de nieuwe ontwikkelingen en ontmoeten de leden van de Wetenschapscommissie de nieuwe junior groepsleiders. Ook wordt de Wetenschapscommissie om advies gevraagd over de aanstelling van de junior groepsleiders.