



Nier uit een bakje

Artsen die een orgaan kunnen vervangen door een op maat gekweekt exemplaar. Het is een techniek die de geneeskunde ingrijpend zal veranderen. En het LUMC loopt voorop.

Met je eigen huidcel kun je nierweefsel kweken, als je er op het juiste moment correcte groeifactoren aan toevoegt. Eerlijk gezegd snap ik zelf ook niet goed dat het kan. Je kijkt ernaar en het gebeurt. Het is een wonder!

De man die zijn oprechte verbazing uitspreekt is Ton Rabelink, hoogleraar Nierziekten aan het LUMC. Hij haalde eind 2015 het nieuws met een piepklein stukje uit huidcellen gekweekt nierweefsel - de diameter ervan is tien millimeter - waarin alle vijftien celtypen zitten die in de nier voorkomen. Het is nog lang geen nier, waar schuwt hij, maar toch. Het begin is er, en dat belooft een enorme stap vooruit voor alle nierpatiënten die nu afhankelijk zijn van dialyse.

Donortekort

Mensen met nieren die nog maar voor tien tot vijftien procent werken, moeten dialyseren. Ze melden zich drie keer per week in het ziekenhuis, of dialyseren thuis. De noodzaak van een goede behandeling is groot: jaarlijks overlijdt ongeveer twintig procent van de nierpatiënten. Wat hen echt kan helpen, is een niertransplantatie. Maar, zegt Rabelink, we hebben een donortekort, en de technische mogelijkheden om dat terug te dringen zijn inmiddels volledig benut. Tegenwoordig worden nieren getrans-

planteerd van overleden donoren, van zogeheten *non heart beat*-donoren - patiënten op de intensive care die geen enkel perspectief meer hebben, en bij wie de beademing wordt uitgeschakeld zodat ze overlijden - en van levende donoren die een nier afstaan. Groter wordt het aantal donoren niet meer, is zijn overtuiging. 'Bovendien transplanteren we zelfs over de bloedgroep heen. Alles wat je aan barricades kunt bedenken, hebben we opgerekt', zegt hij. Kortom: er is iets anders nodig om nierpatiënten te helpen. Iets radicaals. In Rabelinks woorden: 'Een *disruptive technology*, die het mogelijk maakt je eigen nier te maken. Dat heeft bovendien als voordeel dat je geen afweerremmende middelen hoeft te gebruiken waar mensen op langere termijn kanker van krijgen. Want daar verliezen we ook patiënten aan.'

Je eigen nier in een bakje. Het klinkt simpel, maar dat is het natuurlijk niet. Daar gaan een paar stappen aan vooraf. Rabelink: 'Onze eerste vraag was: kan een zieke nier zichzelf repareren? Met dat onderzoek zijn we in 1995 begonnen.' Nieren bleken van zichzelf een behoorlijk reparerend vermogen te hebben. 'Kijk bijvoorbeeld naar de nierbuisjes, het epitheel. Elke dag verlies je tienduizend van zulke cellen en die worden elke dag weer aangemaakt, je leven lang. De nier heeft dus, zoals we dat noemen, een intern regeneratief vermogen.' Maar wat stuurt die regeneratie aan? Rabelink: →



Ton Rabelink: 'Je hoeft niet per se een hele nier te kweken. Je kunt ook een stukje implanteren.'

'Nierbuisjes hebben stamcelachtige capaciteiten, maar een stamcel functioneert altijd in een zogenoemde niche. Dat betekent dat er cellen omheen moeten zitten die de stamcellen vertellen wat ze moeten doen. In dit geval zijn dat bloedvaatjes in combinatie met zogeheten stromale cellen, cellen die het regeneratieve vermogen van weefsels reguleren.' Dat inzicht leidde tot nieuwe mogelijkheden, legt Rabelink uit. 'De wetenschappelijke redenering was: als je nierschade hebt, mankeert er iets aan het aansturen van dat reparerende vermogen. Als we nou stromale cellen uit beenmerg halen, daar een klinisch product van maken en dat teruggeven aan de patiënt, geven we als het ware een *boost* aan het interne reparatievermogen. En kunnen we bekijken of het in de praktijk inderdaad op die manier werkt.'

Fabrikantenvergunning

Zo gezegd, zo gedaan - al was het zo eenvoudig natuurlijk niet. Om dit wetenschappelijk gefundeerde idee ook te kunnen uitvoeren, was een faciliteit nodig die behalve het LUMC geen enkel Nederlands of zelfs Europees ziekenhuis heeft. Rabelink laat op zijn laptop foto's zien van zogenoemde *clean rooms*: volledig steriele

ruimtes waarin cellen worden opgekweekt. 'Het LUMC heeft een echte fabrikantenvergunning, die heeft verder geen enkel ziekenhuis in Nederland. Je moet daarvoor aan allerlei nationale en Europese regelgeving voldoen en toestemming krijgen, de Inspectie komt langs, enzovoorts. Wat je normaal alleen in biotech-bedrijven ziet, hebben wij hier in huis.' Het kostte 'vele jaren' en 'ongelofelijk veel geld' - het leeuwendeel van de financiering bestaat uit Europees geld, maar ook het ziekenhuis en de universiteit dragen bij - maar het is alle investeringen waard, zegt hij: 'Dankzij deze faciliteit kunnen wij dit soort concepten direct naar de patiënt brengen. Dat kan verder nergens in Nederland. Je kunt van alles in de muis doen, maar ja, de muis is geen mens, en zeker dit soort onderzoek kun je niet van muis naar mens vertalen.' Rabelink en zijn onderzoekers hebben - stap één - stromale cellen bij het beenmerg van patiënten afgenomen. Vervolgens hebben ze die cellen opgekweekt in de *clean rooms*. In een maand hebben ze die vermeerderd tot honderden cellen. Daarna hebben ze die cellen via een infuus teruggegeven aan een transplantatiepatiënt.

'Stel je voor: je kunt vanuit je eigen huidcel je eigen nierweefsel kweken!'

Op dit moment wordt bij vijftig patiënten onderzocht of dit ter plekke herprogrammeren van de nier betere resultaten oplevert dan de conventionele behandeling, waarbij de patiënt afweerremmende middelen krijgt (inclusief alle bijwerkingen daarvan). Rabelink verwacht dat de resultaten van het onderzoek naar het *boosten* van het eigen regeneratieve vermogen binnen drie jaar duidelijk zijn, en dat het daarna ook therapie wordt.

Afgekeurde transplantatie

Dat was stap één. De tweede stap was de stromale cellen uit de nier zelf halen - sinds 2003 is bekend dat stromale cellen in alle weefsels zitten en ook overal die regulerende werking kunnen hebben. Rabelink: 'Om dat te onderzoeken, gebruiken we transplantatieorganen die zijn afgekeurd. De stromale cellen zitten daar en zijn, omdat ze gespecialiseerd zijn, veel beter voor hun taak toegerust dan de beenmergcellen.' Hier komt Melissa Little in beeld, de Australische ontwikkelingsbioloog die al haar hele werkzame leven aan nieren wijdt. Zij werkte recent drie maanden in het LUMC als Boerhaavehoogleraar en doet mee in het Leids-Australische consortium waarvan Rabelink initiator en coördinator is. Stap drie werd gezet: 'Melissa kon beredeneren op welke dagen welke groeifactoren belangrijk zijn voor de ontwikkeling van de nier. Die correcte groeifactoren heeft ze goed getimed in een bakje gedaan en dan zie je nierweefsel ontstaan. Ongelooflijk! Alle onderdelen zitten erin. Het is niet georganiseerd zoals een nier, maar stel je voor: je kunt vanuit je eigen huidcel je eigen nierweefsel kweken!' Spectaculair, maar bij lange na geen complete kweeknier. Om die in het vizier te krijgen, doet Rabelink onderzoek met behulp van nieren die zijn afgekeurd voor transplantatie. Als je daar

het nierweefsel uithaalt, hou je het nierskelet over, de 'kale' nier. 'Dat skelet bezaaien we met die nieuwe cellen. Overal op het skelet zitten groeifactoren die ter plekke signalen afgeven aan die nieuwe cellen, zodat ze weten hoe ze zich moeten ontwikkelen. In feite geven we die afgekeurde nier een opknapbeurt.' Deze nier blijft aan de gang in een speciaal in Leiden ontwikkeld, technisch heel complex, kweekstelsel.

Nog tien jaar

Een skeletnier helemaal vol met cellen krijgen - er zijn er miljarden nodig - gaat nog wel even duren, zegt hij. 'Maar dit leert je wel heel veel over de driedimensionale organisatie van het nierweefsel.' Bovendien, denkt hij, hóéf je ook niet per se een hele nier te kweken. 'Je kunt misschien ook wel een stukje van zo'n nierskelet, een blokje, implanteren in een bestaande nier. Dat gaat dan misschien wel zelf door-groeien. Uit dierstudies weten we dat als je die blokjes implanteert, ze opgenomen worden in het normale nierweefsel. Terwijl we bij stap één en twee het regeneratieve vermogen een *boost* geven, zouden we in dit geval echt gezond weefsel kunnen teruggeven aan de patiënt.' Nog tien, vijftien jaar, schat hij, en de blokjes weefsel kunnen als behandeling worden ingezet.

Leiden, een Europese hub

Dat Leiden de unieke faciliteiten heeft om op dit gebied snel tot toepassingen te komen, heeft minder te maken met een uitgekende strategie dan met de traditie van transplantatie die begonnen is onder de legendarische Leidse immunoloog Jon van Rood. Hij ontdekte het belang van weefselypering voor transplantaties en was oprichter van Eurotransplant. Dat was in 1967. Bijna vijftig jaar later ontwikkelt Leiden zich op het terrein van de regeneratieve geneeskunde tot een Europese *hub*, zegt Rabelink. 'Dat komt doordat we de klinische vertaling vanaf dag één inbedden in onze infrastructuur. Er wordt op heel veel plekken in de wereld stamcelonderzoek gedaan. Maar om als eerste studies te kunnen doen in mensen, heb je die complexe infrastructuur nodig, en die is extreem kostbaar. Door daar vroeg in te investeren, heeft Leiden een voorsprong genomen op de rest en kan het deze voorloperspositie innemen. Voor stromale cellen zijn we nu hét centrum in Europa.' Hij lacht. 'Ons verhaal is echt een Leids verhaal.' ■