



UMC Utrecht

BIOBANKPROTOCOL

Kidney tubuloid biobank

Versie: 4-8-2023

Titel deelbiobank: Biobank van tubuloids (nier organoïden) van primair nierepitheel voor ziektemodellering, testen van nieuwe behandelingen en regeneratieve geneeskunde , protocolnummer: 22-873 versienummer: 1.4 dd 4-8-2023

(modelversie januari 2019)

Titel deelbiobank (maximaal 250 tekens): Biobank van tubuloids (nier organoïden) van primair nierepitheel voor ziektemodellering, testen van nieuwe behandelingen en regeneratieve geneeskunde.	
Acroniem deelbiobank (max. 50 tekens): KIDNEYBANK	
Gegevens eindverantwoordelijke en contactpersoon	
Naam verantwoordelijke deelbiobank (= (medisch) afdelingshoofd) (achternaam, voorletters):	Prof. Dr. Verhaar, M.C. Afdelingshoofd nefrologie UMC Utrecht Voorzitter Speerpunt Regenerative Medicine
Divisie (volledige naam):	Interne Geneeskunde & Dermatologie
Afdeling (volledige naam):	Nefrologie en Hypertensie
E-mail:	m.c.verhaar@umcutrecht.nl
Naam Contactpersoon (achternaam, voorletters)	Dr. Rookmaaker, M.B.
E-mail:	M.Rookmaaker@umcutrecht.nl
Verrichter/opdrachtgever indien dit niet het UMC Utrecht is:	UMC Utrecht
Subsidiegever (indien van toepassing)	n.v.t.

Samenvatting

Tubuloids (nier organoïden van volwassen stamcellen) zijn recent ontwikkeld door onze groep (Schutgens et al. Nat Biotechnol 2019). Met onze tubuloid protocollen kunnen wij op reproduceerbare wijze (Gijzen et al. Nat Protocols, 2021) primair nierepitheel uitvoerig laten delen op een fysiologische manier, zonder genetische manipulatie of immortalisatie. Deze delende niercellen vormen driedimensionale structuren die bestaan uit proximale tubulus, lis van Henle, distale tubulus en verzamelbuis epitheel en daarmee het hele tubulaire nefron vertegenwoordigen (waar o.a. endocriene processen en de complexe uitwisseling van nutriënten, water, elektrolyten en toxines plaatsvinden). Tubuloids kunnen we langdurig (> 3 maanden) exponentieel opkweken en ze blijven genetisch stabiel. Bovendien bootsen ze nauwkeurig het genotype en fenotype van de donor na (Schutgens et al. Nat Biotechnol, 2019).

Tubuloids lenen zich dankzij deze karakteristieken bijzonder goed voor een breed spectrum aan klinische toepassingen (Yousef Yengej et al. Cells, 2020): **(1)** Bestuderen van nierfysiologie. **(2)** Modelleren van nierziekten, dit hebben we reeds laten zien voor erfelijke (cystische fibrose), metabole (cystinose), maligne (Wilms tumor) en infectieuze ziekten (BK virus), als ook voor nefrotoxische stoffen (Schutgens et al. Nat Biotechnol, 2019; Calandrini et al. Nat Commun, 2020; Jamalpoor et al. Embo Mol Med, 2020). **(3)** Screenen voor effectieve behandelingen, dit hebben wij bijvoorbeeld laten zien voor cystische fibrose, cystinose, BK virus infectie en tumoren. Dit kan in biobanken met tubuloids van een groep patiënten (high-throughput drug screening) of in tubuloids van één specifieke patiënt voor een therapie op maat (personalized medicine). **(4)** Regeneratieve geneeskunde: tubuloids vormen een bron van makkelijk te expanderen, niet immunogeen noch oncogeen, functioneel nierweefsel dat we willen gebruiken voor bijvoorbeeld celtherapie of integratie in een nierfunctie-assisterende/vervangende module.

Wij verwachten dat tubuloids een belangrijke rol gaan spelen in nieronderzoek en in de preventie en behandeling van ziekten waarbij het nier-epitheel een rol speelt. Daarom willen wij een biobank opbouwen van gezonde tubuloids en tubuloids van patiënten met een breed scala aan nieraandoeningen. Deze groeien we uit restweefsel of urine. Hiervoor zijn geen extra invasieve handelingen nodig. Gezonde tubuloids zijn belangrijk voor verdere optimalisatie van tubuloid protocollen, studies van nierfysiologie, modellen van infectieuze en toxische nierziekten en regeneratieve nefrologie. Patiënt tubuloids zijn belangrijk voor onderzoek naar o.a. oncologische, metabole en genetische ziekten, screening van nieuwe therapieën en personalized medicine. Daarnaast is het belangrijk om geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) en geïmmortaliseerde cellijnen te kunnen maken van tubuloids of primaire cellen, omdat dit een ongelimiteerde bron van respectievelijk embryonaal en volwassen nierweefsel vormt. Daarnaast lenen iPSC en cellijnen zich beter voor introductie van knock-outs of fluorescente reporters middels CRISPR-Cas9, wat een belangrijke techniek is om de functie en ziekten van niercellen te onderzoeken. Het is

noodzakelijk om donoren van alle leeftijden te includeren (0-99j), omdat de verschillende ziekten zich op verschillende leeftijden manifesteren. Inclusie van jonge (< 16 jaar) donoren is van groot belang, omdat sommige nierziekten zich op de kinderleeftijd manifesteren en kunnen leiden tot nierfalen voor het 16^{de} levensjaar, en dat is nu juist de groep waar in het bijzonder urgent een beter begrip van de pathofysiologie en een betere behandeling noodzakelijk zijn.

BIOBANKPROTOCOL HANDTEKENING PAGINA

1. Ondergetekende **verantwoordelijke** voor deze **deelbiobank** verklaart:
- kennis te hebben genomen van het Kaderreglement Biobanken UMC Utrecht en deze biobank uit te voeren conform het hierbij opgestelde Biobankprotocol en het Kaderreglement Biobanken UMC Utrecht.
 - de overige verantwoordelijken voor dit biobankprotocol op de hoogte te zullen stellen van aanpassingen van dit protocol n.a.v. vragen van de commissie en dat deze aanpassingen door hen worden geaccordeerd. NB: Opnieuw ondertekening van dit biobankprotocol bij de reactie is dan niet nodig. Het is raadzaam dat een volledig ondertekende versie van het definitief goedgekeurde protocol in het biobankdossier aanwezig is.

Name	Signature	Date
verantwoordelijke deelbiobank Prof dr. M.C. Verhaar Internist-nefroloog Afdelingshoofd nefrologie Voorzitter speerpunt regeneratieve medicine		8-8-2023

2. Ondertekening namens het divisie management

Het management van de Divisie **Interne Geneeskunde en Dermatologie** verklaart hierbij:

- akkoord te gaan met de uitvoering binnen de divisie van deze deelbiobank.
- dat het akkoord wordt gedragen door het gehele managementteam
- dat er afspraken gemaakt zijn met managementteams van eventuele andere in deze deelbiobank participerende of ondersteunende instellingen / divisies over de opzet van deze deelbiobank.

Plaats: _____

datum: _____

Manager:

Naam: _____

handtekening: _____

INHOUDSOPGAVE

1	INTRODUCTIE EN RATIONALE	8
2	DOELSTELLING	11
3	BIOBANKPOPULATIE	12
3.1	Algemene beschrijving van de biobankpopulatie	12
3.2	Specifieke beschrijving van de biobankpopulatie.....	13
3.3	Inclusie criteria	14
3.4	Exclusion criteria	14
3.5	Aantal beoogde of verwachte donoren	14
4	METHODEN.....	14
4.1	Biobankprocedures bij de donor	14
4.2	Terugtrekken van individuele donoren uit de biobank.....	18
4.2.1	Specifieke terugtrekkingscriteria (indien van toepassing)	18
4.3	Bewerken en opslag van biomaterialen	18
4.3.1	Bewerkingsprocedures biomaterialen.....	18
4.3.2	Procedures voor de codering en opslag van (persoons)gegevens en biomaterialen.....	19
5	MELDING INCIDENTEN	22
5.1	Melden datalekken.....	22
6	GEBRUIK VAN BIOBANKMATERIAAL VOOR SPECIFIEKE ONDERZOEKSVRAGEN	22
7	ETHISCHE OVERWEGINGEN	23
7.1	Van toepassing zijnde regelgeving	23
7.2	Werving en toestemming	23
7.3	Bevindingen	25
7.4	Verzet door wilsonbekwame volwassenen (indien van toepassing).....	26
7.5	Vergoedingen (indien van toepassing)	26
8	ADMINISTRATIEVE ASPECTEN EN PUBLICATIE	26
8.1	Amendementen.....	26
8.2	Openbaarmaking en publicatie van resultaten.....	26
9	REFERENTIES	26

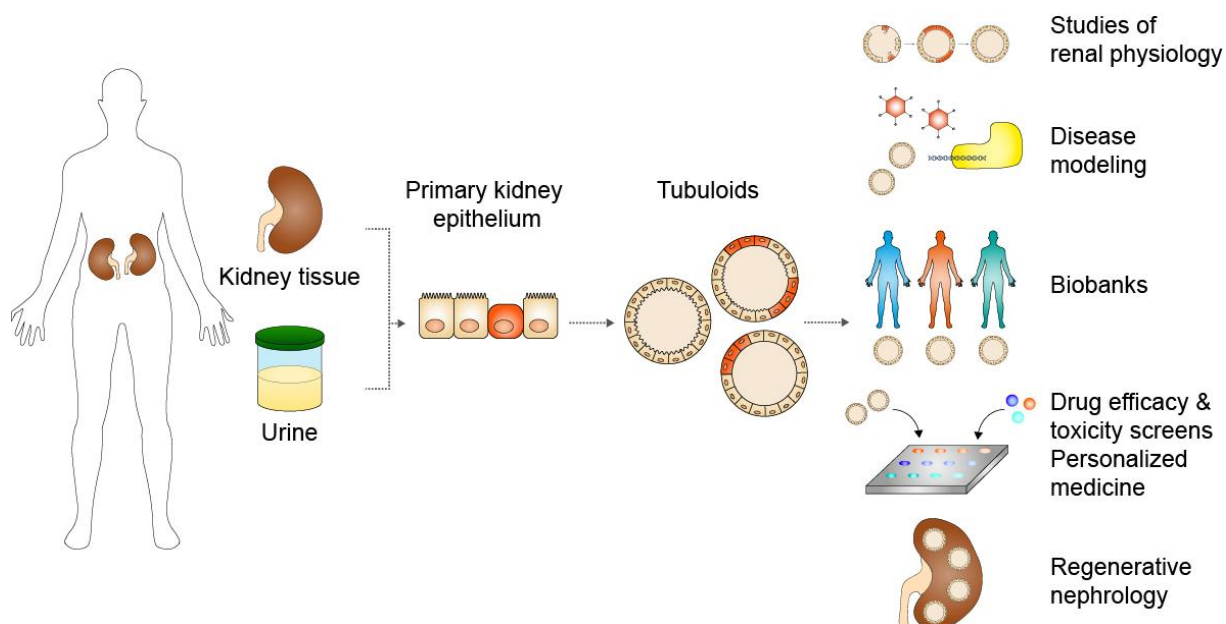
LIJST VAN AFKORTINGEN EN RELEVANTE DEFINITIES

AP	Autoriteit Persoonsgegevens
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BC	Broad Consent
CBB	Centrale Biobank UMC Utrecht
IC	Informed Consent
RvB	Raad van Bestuur
TCBio	Toetsingscommissie Biobanken: Door de RvB ingestelde onafhankelijke commissie die biobankprotocollen beoordeelt en het gebruik van het materiaal voor een specifieke onderzoeksvraag.

1 INTRODUCTIE EN RATIONALE

Nier organoïden (tubuloids) zijn recent ontwikkeld door onze groep (Schutgens et al. Nat Biotechnol 2019). Tubuloids maken wij door primair nierepitheel te halen uit restweefsel (na een nefrectomie of biopt) of non-invasief uit urine en deze epitheelcellen vervolgens de signalen te geven die nodig zijn voor vernieuwing en reparatie in het nierepitheel *in vivo*. Op deze manier kunnen wij dit nierweefsel op een fysiologische manier, zonder genetische manipulatie of immortalisatie, uitvoerig laten delen. Deze delende niercellen vormen zo driedimensionale structuren die bestaan uit proximale tubulus, lis van Henle, distale tubulus en verzamelbuis epitheel en daarmee vertegenwoordigen ze vrijwel het hele tubulaire nefron (waar o.a. endocriene processen en de complexe uitwisseling van nutriënten, water, elektrolyten en toxines plaatsvinden). Deze tubuloids kunnen we langdurig (> 3 maanden) exponentieel opkweken en ze blijven genetisch stabiel over deze tijd. Bovendien bootsen ze nauwkeurig het genotype en fenotype van de donor na (Schutgens et al. Nat Biotechnol, 2019). Na langdurige expansie lijkt de groeicapaciteit van tubuloids uiteindelijk wel af te nemen.

Tubuloids lenen zich dankzij deze karakteristieken bijzonder goed voor een breed spectrum aan klinische toepassingen (Figuur 1; Yousef Yengej et al. Cells, 2020): **(1)** Bestuderen van nierfysiologie. **(2)** Modelleren van nierziekten, dit hebben we reeds laten zien voor erfelijke (cystische fibrose), metabole (cystinose), maligne (Wilms tumor) en infectieuze ziekten (BK virus), als ook voor nefrotoxische stoffen (Schutgens et al. Nat Biotechnol, 2019; Calandrini et al. Nat Commun, 2020; Jamalpoor et al. EMBO Mol Med, 2020; en nog niet gepubliceerde data). **(3)** Screenen voor effectieve behandelingen, dit hebben wij bijvoorbeeld laten zien voor cystische fibrose, cystinose, BK virus infectie en tumoren. Dit kan met behulp van biobanken die tubuloids bevatten van verschillende patiënten met dezelfde ziekte (zoals in Calandrini et al. Nat Commun, 2020) om een algemeen werkende therapie te zoeken (verschillende therapieën *in vitro* evalueren op een panel van patienten: high-throughput drug screening). Daarnaast kan het ook voor een specifieke patiënt in diens eigen tubuloids om een therapie op maat te zoeken (personalized medicine). Een mooi voorbeeld van de potentie voor personalized medicine is het gebruik van darm organoïden in het UMC Utrecht/WKZ om de effectiviteit van geneesmiddelen voor cystische fibrose te testen (Berkers et al. Cell Rep, 2019; <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/behandeling/behandeling-van-cystic-fibrosis>). **(4)** Regeneratieve geneeskunde: tubuloids kunnen we maken van autologe cellen en langdurig exponentieel opkweken terwijl ze genetisch stabiel zijn. Hierdoor is het een bron van niet immunogeen noch oncogeen, autoloog functioneel nierweefsel dat we kunnen gebruiken voor bijvoorbeeld celtherapie of integratie in nierfunctie-assisterende/vervangende apparaten.



Figuur 1. Overzicht van het opzetten van tubuloidkweken en de toepassingen. Aangepaste versie van de figuur uit Yousef Yengej et al. Cells, 2020.

Wij verwachten daarom dat tubuloids een belangrijke rol gaan spelen in nieronderzoek en in de behandeling en preventie van ziekten waarin nier-epitheel een rol speelt. Om deze reden willen wij een biobank opbouwen van gezonde tubuloids en tubuloids van patiënten. Gezonde tubuloids groeien we uit gezond restweefsel (dat bijv. meekomt bij een nieroperatie) of uit de urine van een patiënt zonder nierziekte. Deze zijn niet alleen belangrijk voor verdere optimalisatie van tubuloid protocollen, maar ook voor studies van nierfysiologie, modellen van infectieuze en toxische nierziekten en regeneratieve nefrologie. Patiënt tubuloids maken we bijvoorbeeld door tubuloids te groeien uit de urine van een patiënt met een erfelijke ziekte of uit een stuk nierweefsel dat verwijderd is voor een medische indicatie (vb. een tumor of cyste). De patiënt tubuloids zijn belangrijk voor onderzoek naar bijv. oncologische (vb. Wilms tumor, heldercellig niercelcarcinoom), metabole (vb. cystinose, m. Fabry) en andere genetische (nier)ziekten (vb. polycystische nierziekte, hereditaire renale tubulaire acidosen, de syndromen van Bartter, Gitelman en Liddle, cystische fibrose, etc.). Bovendien kunnen de patiënt tubuloids vervolgens gebruikt worden voor screening op nieuwe therapieën en personalized medicine (zoals voor cystische fibrose is aangetoond, zie de vorige paragraaf). Hiervoor zijn geen extra invasieve handelingen nodig. Daarnaast is het belangrijk om geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) en geïmmortaliseerde cellijnen te kunnen maken van deze tubuloids, omdat deze een ongelimiteerde bron van respectievelijk embryonaal en volwassen nierweefsel vormen voor modeleren van embryonale ontwikkeling, fysiologie en ziekten. Daarnaast lenen iPSC en cellijnen zich beter voor introductie van knock-outs of fluorescente reporters middels CRISPR-Cas9. Bovendien waarborgen iPSCs en cellijnen langdurige beschikbaarheid van patient materiaal, gezien tubuloids na langdurige expansie een afname in groeipotentieel laten zien. Het is noodzakelijk om donoren van alle

leeftijden te includeren (0-99j), omdat de prevalentie van verschillende ziekten op verschillende leeftijden plaatsvindt. Inclusie van jonge (< 16 jaar) donoren is noodzakelijk, omdat sommige nierziekten zich op de kinderleeftijd manifesteren en al kunnen leiden tot nierfalen voor het 16^{de} levensjaar, en dat is nu juist de groep waar in het bijzonder urgent een beter begrip van de pathofysiologie en een betere behandeling noodzakelijk zijn.

Het beschreven werk is relevant voor de UMC Utrecht speerpunten *regenerative medicine, cancer, infection & immunity, circulatory health en child health*.

2 DOELSTELLING

Genereren van een biobank van gezonde tubuloids en patiënt tubuloids om te gebruiken voor:

1. Optimalisatie van tubuloid protocollen (o.a. expansie, differentiatie en functionele karakterisatie).
2. Bestuderen van nierfysiologie.
3. Bestuderen van de pathofysiologie van een breed scala aan ziekten waarbij nier-epitheel een rol speelt in het ontstaan van de ziekte of mogelijke behandeling er van.
4. Testen van de effectiviteit van therapieën bij deze aandoeningen (high-throughput drug screening). Ofwel in tubuloids van meerdere patiënten met dezelfde ziekte (algemene behandeling), ofwel in tubuloids van één specifieke patiënt voor een behandeling op maat (personalized medicine). Correlatie van *in vitro* bevindingen met klinische data ter validatie.
5. Regeneratieve nefrologie: het vervangen van de nierfunctie in patiënten met nierfalen. Hierbij kijken wij zowel naar mogelijkheden voor celtherapie als naar integratie van functioneel nierepitheel uit tubuloids in een nierfunctie-assisterend/vervangende module.
6. Maken van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) of geïmmortaliseerde cellijnen van donor materialen. Deze vormen bronnen van ongelimiteerd nierweefsel die studies naar embryonale (iPSC) en volwassen nier (cellijnen) faciliteren. Daarnaast lenen iPSC en cellijnen zich goed voor CRISPR-Cas9 gemedieerde introductie van knock-outs of fluorescente reporters, wat van groot nut kan zijn voor toepassing 2-4 hierboven. Ook lenen iPSC cellen zich om verschillende typen weefsels uit hetzelfde donor materiaal te maken waardoor weefselspecifieke eigenschappen kunnen worden bestudeerd (bijv. nier t.o.v. long t.o.v. darm).
7. Faciliteren van vooralsnog onbekende toekomstige projecten en samenwerkingen met academische en commerciële partners.

3 BIOBANKPOPULATIE

3.1 Algemene beschrijving van de biobankpopulatie

A) Gezonde donoren en/of patiënten?

Gezonde donoren. Aantal: Naar schatting 50 in de komende jaren.

Patiënten. Aantal: Naar schatting 150 in de komende jaren.

B) Van welke categorie donoren wordt materiaal verzameld (meerdere antwoorden mogelijk)

☒ 16 jaar of ouder en wilsbekwaam

☒ 16 jaar of ouder en wilsonbekwaam **(ga naar vraag C)**

☒ 12 t/m 15 jaar en in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming **(ga naar vraag D)**

☒ 12 t/m 15 jaar en niet in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (wilsonbekwaam) **(ga naar vraag C)**

☒ jonger dan 12 jaar **(ga naar vraag D)**

C) Indien (sommige)donoren wilsonbekwaam zijn, tot welke categorie behoren zij?

Mensen met een verstandelijke handicap

D) (Indien van toepassing): Waarom wordt het materiaal niet bij meerderjarige/wilsbekwame proefpersonen verzameld?

Ten eerste omdat sommige nierziekten zich manifesteren op de kinderleeftijd en al kunnen leiden tot nierfalen (of nog erger) voor de volwassen leeftijd is bereikt. Dit zijn juist de ziekten waar in het bijzonder urgent een betere behandeling nodig is. Ten tweede hebben cellen van jonge donoren doorgenomen meer expansiepotentieel. Dit kan essentieel zijn voor specifieke experimenten (zoals groeien van tubuloids uit urine of clonale expansie). Ten derde, er is bekend dat juist bepaalde syndromen waar de nier bij aangedaan is patiënten een verstandelijke handicap kunnen hebben. Een voorbeeld hiervan is ciliopathie. Doordat onderzoek met deze groep patiënten vaak complex is, kunnen nier-organoïden een heel belangrijke, niet-invasieve bron van informatie over deze syndromen vormen.

E) Op welke klasse(n) van aandoeningen heeft de biobank betrekking (maximaal 3):

Overig, namelijk aandoeningen waarin nier-epitheel een rol speelt in het ontstaan van de ziekte of behandeling ervan

3.2 Specifieke beschrijving van de biobankpopulatie

Personen in het UMC Utrecht die bereid zijn om urine en/of restweefsel (als een nieroperatie of -biopt geïndiceerd is) voor onderzoek af te staan. Dit kunnen donoren met een gezonde nier zijn (voor gezonde tubuloids) of patiënten met (grote kans op) een aandoening waarin nier-epitheel een rol speelt in het ontstaan van de ziekte of behandeling ervan (patiënt tubuloids).

A. Is deze groep donoren voor zover bekend ook betrokken bij al lopend (WMO-plichtig) onderzoek of een Biobank binnen het UMC Utrecht? ☒ ja. ☐ nee

Zo ja, bij welke divisie/ afdeling?

Ja, de *Hubrecht Organoid Technology – Kidney (HUB-Kidney)* biobank.

Betrokkenen:

Hubrecht Instituut, Prof. Dr. H Clevers (verantwoordelijke)

Hubrecht Organoid Technology, Dr. R. Vries (contact persoon).

B. Vindt deze Biobank plaats in overleg met de betrokken divisie/ afdeling? ☒ ja. ☐ nee

Prof. Dr. H. Clevers is betrokken bij het onderzoek en deze aanvraag. Zie ook sectie 4.3.2 B-VII en de recente gezamenlijke publicaties omtrent tubuloids (zoals Schutgens et al. Nat Biotechnol, 2019; Yousef Yengej et al. Cells, 2020; Gijzen et al. Nat Protocols, 2021).

Een nieuw biobank protocol is noodzakelijk, omdat:

- 1) Bredere inclusiecriteria nodig zijn om ook donoren te kunnen includeren die een gezonde nier hebben, alsook patiënten met alle soorten nierziekten of een risico/verdenking daarop.
- 2) De mogelijkheid te geven om geïnduceerde pluripotente stamcellen en geïmmortaliseerde cellijnen te maken van donor materiaal.
- 3) Regeneratieve nefrologie een belangrijke nieuwe toepassing is.
- 4) Samenwerkingen binnen het UMC Utrecht en Hubrecht Instituut en met externe academische en commerciële partners makkelijker te maken door onder andere distributie van tubuloids te versnellen en de kosten te reduceren.

3.3 Inclusie criteria

Om geïnccludeerd te kunnen worden in de biobank, de donor moet voldoen aan alle volgende criteria:

1. Criterium 1a OF 1b:
 - a. Alle personen van 0-99 jaar die een nieroperatie of nierbiopsie ondergaan en bereid zijn restweefsel af te staan.
 - b. Alle personen van 0-99 jaar met of zonder nieraandoening die bereid zijn één of meerdere keren urine af te staan om daar tubuloids uit te groeien.
2. Getekend informed consent.

3.4 Exclusion criteria

Een potentiële donor die aan een van de volgende criteria voldoet zal geëxcludeerd worden van deelname aan de biobank:

- Geen.

3.5 Aantal beoogde of verwachte donoren

De biobank dient zowel lopende studies, als toekomstige gedefinieerde en/of ongedefinieerde studies. Daarom is een groot aantal donoren belangrijk. We verwachten dat inclusie van de hieronder vermelde aantallen donoren toereikend en haalbaar is in de komende jaren:

- 50 gezonde tubuloid lijnen (uit gezond restweefsel of urine van een donor met een gezonde nier).
- 150 patiënt tubuloid lijnen (Patienten met (grote kans op) aandoeningen waarin nier-epitheel een rol speelt in het ontstaan van de ziekte of behandeling ervan).

4 METHODEN

4.1 Biobankprocedures bij de donor

- Personen die een (partiële) nefrectomie of nierbiopsie behoeven, zullen worden benaderd of restweefsel gebruikt mag worden voor dit onderzoek. In het geval van restweefsel zijn geen aanvullende invasieve behandelingen nodig.
- Potentiële donoren met en zonder (nier)ziekten kunnen benaderd worden of zij één of meerdere keren urine willen afstaan voor dit onderzoek.

Nierweefsel

Patiënten worden alleen geïncubeerd als in het kader van de reguliere zorg reeds een biopsie of operatie geïndiceerd is. Tijdens deze procedure zal het afgenomen weefsel naar de pathologie gaan. De patholoog zal beoordelen of er restweefsel overblijft en indien beschikbaar ziek en gezond restweefsel bewaren in buizen met medium. Deze buizen zullen een gecodeerd label krijgen en aan de onderzoeker gegeven worden.

Urine

Bij klinische patiënten met een katheter of patiënten die een operatie ondergaan kan urine via de katheter worden afgenomen. Andere donoren zullen gevraagd worden urine op te vangen in een bokaal (met daarin medium of buffer om de urine te verdunnen gezien het een harde omgeving is voor cellen). De bokaal zal een gecodeerd label krijgen en aan de onderzoeker gegeven worden.

A) Welke extra (invasieve) ingrepen (anders dan bij de standaard behandeling) moeten de donoren in het kader van de biobank ondergaan:

Geen extra invasieve handelingen, gezien gebruik gemaakt wordt van:

- Restweefsel (van een reeds geïndiceerde nefrectomie of nierbiopsie).
- Urine (niet-invasief, in principe zonder katheter tenzij de patiënt al een katheter heeft).
- Optioneel: eenmalig extra bloedafname bij standaard venapunctie i.v.m. reguliere zorg.

B) Waaruit bestaat de tijdsbelasting van deelname aan de biobank (en een eventueel daaraan voorafgaande keuring) voor donoren?

Geschat tijdsbeslag:

1. Introductie tot het onderzoek door een behandelend arts of verpleegkundig specialist : 5 min.
2. Contact met een KIDNEYBANK-beheerder die de patiënt informatie brief, informed consent formulieren en intrekingsformulieren toestuurt. Lezen van deze informatie, contact met een KIDNEYBANK-beheerder voor eventuele extra informatie en vragen. Nadenken over implicaties van deelname en besluitvorming. Doorgeven getekend informed consent. Naar schatting bij elkaar gemiddeld 90 min.
3. Afstaan restweefsel en/of urine en/of extra bloedafname bij venapunctie:
 - a. Restweefsel: geen extra tijdsbeslag.
 - b. Urine: 5-30 min/keer (patiënt kan met diens goedkeuring herhaaldelijk urine afstaan).
 - c. Extra bloedafname bij venapunctie: geen extra tijdsbeslag.

Totaal: ~1,5 uur + indien van toepassing 5-30 minuten per urine donatie.

C) Worden de donoren in verband met deelname aan de biobank in het ziekenhuis opgenomen of wordt een opname verlengd?

Nee.

D) Beschrijf in hoeverre donoren worden onderworpen aan handelingen dan wel een gedragswijze krijgen opgelegd, zoals vragenlijst, interviews, lichamelijk/psychologisch onderzoek, ontzegging, dieet (voor invasieve ingrepen: zie vraag A))

In het geval van restweefsel of extra bloedafname bij venapunctie zijn geen extra handelingen of gedragwijzigingen nodig.

In het geval van urine zal een patiënt gevraagd worden om de niet-ochtendurine in te leveren (elke mictie episode na de ochtendurine volstaat) en om eventueel (extra) water te drinken voorafgaand aan de urine donatie. Dit is weinig belastend en dient om de efficiëntie van uitgroei te bevorderen.

E) Worden de donoren getest op bepaalde aandoeningen/condities (bijv HIV, zwangerschap)?

Nee

F) Geef aan welke risico's er voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan de biobank.

Geen extra fysieke risico's gezien gebruik gemaakt wordt van restweefsel, urine, of extra bloedafname bij een reeds geïndiceerde venapunctie.

Een persoon kan van mening veranderen over deelname en heeft dan de mogelijkheid om informed consent in te trekken (zie § 7.2-f).

G) Heeft deelname aan de biobank voor de proefpersoon tot gevolg dat van de standaardbehandeling of -diagnostiek kan worden afgeweken of deze kan worden uitgesteld?

Nee.

H) Waarom acht u de risico's van de afname minimaal en de belasting evenredig met het doel van het (toekomstige) onderzoek waarvoor juist dit type weefsel of bloedmonster beschikbaar moet komen?

De belasting is minimaal gezien we tubuloids groeien uit restweefsel of urine. Daar staat tegenover dat wij verwachten (op basis van de eerder beschreven tubuloid eigenschappen en data) dat het onderzoek veel kan betekenen voor ons begrip van de nier en nierziekten, als ook voor de preventie en behandeling van een breed scala aan nierziekten. Doordat het materiaal langdurig expandeerbaar is, zal het tot ver in de toekomst kunnen bijdragen aan ons begrip van de gezonde en zieke nier en kunnen helpen bij het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden. Daarnaast maakt de tubuloid technologie het veel makkelijker om onderzoek te doen naar zeldzame nierziekten, die normaal onderbelicht blijven bij het wetenschappelijk onderzoek door een gebrek aan goede modellen.

I) Aanvullende informatie bij de afname procedure:

Een of enkele onderzoeksmedewerkers of -verpleegkundigen binnen het UMCU/RMCU vervullen de rol van KIDNEYBANK-beheerder, met de volgende taken:

- Benaderen van potentiële donoren die bij de behandelaar hebben aangegeven geïnteresseerd te zijn in deze deelbiobank en toestemming hebben gegeven aan de behandelaar om benaderd te worden om deze te informeren en te kijken of deze willen deelnemen en informed consent willen verlenen.
- Organiseren van de afname van restweefsel, urine en/of extra bloed bij venapunctie.
- Organiseren en bijhouden van distributie van het genoemde lichaamsmateriaal naar de onderzoekers die het opwerken tot in te vriezen master stocks voor de CBB.
- Organiseren en bijhouden van distributie van het genoemde lichaamsmateriaal naar direct betrokken onderzoekers en andere samenwerkingspartners waarvoor een uitgifteprotocol en zo nodig MTA geregeld zijn.
- Onderhouden van de database met de getekende informed consent formulieren en de informatie uit de informed consent formulieren.

Een KIDNEYBANK-beheerder heeft geen behandelrelatie met de donor.

Meerdere onderzoeksmedewerkers- of verpleegkundigen kunnen de taak van KIDNEYBANK-beheerder op zich nemen. Hierdoor zijn er doorgaans personen beschikbaar die niet zelf onderzoek doen die de praktische zaken rondom informed consent en materiaalafname kunnen regelen. In het uiterste geval wordt de behandelaar gevraagd deze taak op zich te nemen.

4.2 Terugtrekken van individuele donoren uit de biobank

Donoren kunnen hun deelname aan de biobank op elk moment zonder opgave van reden en zonder gevolgen voor de donor beëindigen, zie §7.2-f. De verantwoordelijke van de deelbiobank kan ook besluiten om een donor terug te trekken uit de biobank.

4.2.1 Specifieke terugtrekkingscriteria (indien van toepassing)

Niet van toepassing.

4.3 Bewerken en opslag van biomaterialen

4.3.1 Bewerkingsprocedures biomaterialen

- De behandelaar of datamanager geeft de patiënt een gepseudonimiseerde code, registreert dit in de codesleutel (o.a. m.b.v. het patiënt nummer) en geeft dit ook door aan de CBB.
- Een KIDNEYBANK-beheerder regelt afname van restweefsel (via de pathologie) of urine (in principe vangt de donor dit zelf op in een bokaal, evt. via medisch personeel als de donor opgenomen is).
- Een KIDNEYBANK-beheerder verzamelt het lichaamsmateriaal en overhandigt dit met een sample information sheet (SIS) aan onderzoekers. De SIS bevat informatie over het materiaal en de gepseudonimiseerde onderzoekscode.
- Deze onderzoekers verwerken het materiaal en vriezen tubuloids en/of primaire cellen/iPSC/cellijnen en/of weefsel en/of restant urine in, om vervolgens op te slaan als master stocks in de CBB.
- Het materiaal kan vervolgens gebruikt worden voor onderzoeken door betrokken onderzoekers of samenwerkingspartners als een uitgifteprotocol in plaats is.

A) Worden cellen geamplificeerd tot onsterfelijke (stam)cellen en cellijnen?¹

Tubuloids (hoofddoel van deze aanvraag) kunnen we > 3 maanden exponentieel expanderen en invriezen, maar kunnen we vooralsnog niet ongelimiteerd groeien (met de huidige protocollen stoppen ze meestal na 15-20 passages met groeien).

iPSC en geïmmortaliseerde cellijnen zijn wel onsterfelijk. Hoewel het hoofddoel van deze aanvraag het maken van tubuloids is, kan het voor specifieke doeleinden interessant zijn om iPSC of geïmmortaliseerde cellijnen te maken uit tubuloids of direct uit donor cellen.

Voorbeelden van potentiële toepassingen zijn het bestuderen van de embryonale ontwikkeling van de nier (m.b.v. iPSC), het genereren van celtypen die niet of schaars aanwezig zijn in tubuloids en het introduceren van knock-outs of fluorescente reporters m.b.v. CRISPR-Cas9.

¹ De donor dient hiervoor toestemming te geven.

4.3.2 Procedures voor de codering en opslag van (persoons)gegevens en biomaterialen

A)

I) Worden (persoons)gegevens gecodeerd?

Ja.

Het betreft codering, waarbij direct herleidbare gegevens worden vervangen door een code.

Dit wordt gedaan door een betrokken datamanager of behandelaar.

III) Hoe is deze codering opgebouwd?

De codering bestaat uit 'KB-xxx', waarbij xxx een oplopende nummering betreft..

IV) Wie heeft toegang tot de sleutel van deze code?

De datamanagers van de divisie en de betrokken behandelaars.

Daarnaast heeft de CBB de codesleutel doordat de CBB bij inleg door de KIDNEYBANK-beheerders op de hoogte wordt gebracht van sample- en patiëntennummer.

V) Waar wordt de sleutel /worden de sleutels bewaard?

Op een beveiligde harde schijf van het UMCU. Toegang tot deze schijven is beperkt tot betrokken behandelaars en de datamanagers van de divisie.

VI) Is er een kopie van de sleutel? (i.v.m. beschikbaarheid)

In het UMCU zal dit opgeslagen worden op minimaal 2 locaties, die als back-up voor elkaar dienen. In ieder geval is de sleutel op de KIDNEYBANK-schijven en bij de CBB.

VI) Hoe is de sleutel / zijn de sleutels beveiligd?

De code sleutels worden bewaard op beveiligde harde schijven van het UMCU. Toegang hiertoe is beperkt tot relevante behandelaars en de datamanagers van de divisie.

VII) Wie hebben toegang tot de brondocumenten en eventuele andere tot de persoon herleidbare gegevens?

De datamanagers van de divisie. Ook de relevante behandelaars hebben toegang tot deze documenten.

Daarnaast heeft de CBB de codesleutel.

VIII) Waar worden de direct herleidbare (persoons)gegevens bewaard?

In een afgesloten kast in het UMCU en op beveiligde harde schijven van het UMCU.

Toegang tot deze schijven is beperkt tot relevante behandelaars en de datamanagers van de divisie.

IX) Wie heeft toegang tot de direct herleidbare (persoons)gegevens?

De betrokken behandelend artsen en de datamanagers van de divisie hebben toegang tot herleidbare gegevens. Ook de CBB heeft de codesleutel.

Standaard gegevens van het materiaal zoals type ziekte (en bijv. genetische mutatie wanneer relevant), leeftijd ten tijde van afname van het materiaal, geslacht, behandelend arts en/of geassocieerde onderzoeker kunnen breed beschikbaar zijn voor bijv. onderzoekers en samenwerkingspartners. Indien aanvullende gegevens nodig zijn, dan nemen de onderzoekers contact op met een KIDNEYBANK-beheerder. Deze KIDNEYBANK-beheerder kan dan een arts vragen om deze op te zoeken. Om te voorkomen dat een KIDNEYBANK-beheerder zelf toegang tot te veel informatie krijgt, neemt in zo'n geval de arts de codering op zich. De arts kan de gecodeerde gegevens dan direct naar de onderzoeker doorsturen.

De KIDNEYBANK-beheerders kunnen de behandelend arts benaderen om specifieke gegevens op te vragen zoals benoemd in het toestemmingsformulier. Donoren geven hier toestemming voor door het tekenen van het toestemmingsformulier.

Mogelijk is het soms nodig om in het bevolkingsregister onderzoek te doen naar de juiste persoonsgegevens aangezien het materiaal voor lange termijn bruikbaar is en voor het eventueel terugkoppelen van toevalsbevindingen.

X) Wie is eigenaar van de gegevens?

Het UMC Utrecht.

Het delen van gegevens waarbij partijen buiten het UMC Utrecht zijn betrokken worden contractueel vastgelegd in samenwerking met juridische zaken.

XI) Hoe worden de gegevens beveiligd?

Persoonlijke data wordt opgeslagen op beveiligde harde schijven in het UMCU. Toegang hiertoe is beperkt tot relevante behandelaars en de datamanagers van de divisie.

XII) Hoe lang worden de gegevens bewaard? *<NB: indien men gegevens uit Hix wil gebruiken dienen deze uit Hix gecodeerd te worden geëxtraheerd voordat de bewaartermijn van de Hix gegevens is verstreken>.*

Voor onbepaalde tijd.

B) Opslag in CBB is verplicht in het UMC Utrecht. Voor zover het materiaal niet in de CBB maar extern wordt opgeslagen, beantwoord de volgende vragen:

I) Hoe wordt het lichaamsmateriaal bewaard?

II) Hoe is deze codering opgebouwd?

III) Wie heeft toegang tot de sleutel van de code?

IV) Waar wordt de sleutel /worden de sleutels bewaard?

V) Is er een kopie van de sleutel? (i.v.m. beschikbaarheid)

VI) Hoe is de sleutel / zijn de sleutels beveiligd?

VII) Wie heeft/hebben toegang tot het materiaal?

VIII) Hoe lang wordt het materiaal bewaard?

5 MELDING INCIDENTEN

5.1 Melden datalekken

Voor incidenten waarbij persoonsgegevens betrokken zijn geldt een wettelijke meldplicht (óók indien de persoonsgegevens zijn gepseudonimiseerd/gecodeerd). Daarom dient de persoon die een datalek waarneemt dit onmiddellijk te melden aan de Functionaris voor gegevensbescherming. Dit doet hij middels het meldformulier via het ICT Portaal op Connect.

Een datalek is een inbreuk op de (technische of organisatorische) beveiliging waarbij persoonsgegevens per ongeluk of op onrechtmatige wijze zijn vernietigd, verloren of gewijzigd, of ongeoorloofd zijn verstrekt of toegankelijk gemaakt. Ook bij twijfel wordt het incident gemeld.

Incidenten kunnen worden gemeld via het ICT Portaal op Connect:

[Selfserviceportal \(umcutrecht.nl\)](https://selfserviceportal.umcutrecht.nl)

6 GEBRUIK VAN BIOBANKMATERIAAL VOOR SPECIFIEKE ONDERZOEKSVRAGEN

Voordat het lichaamsmateriaal en daaraan gekoppelde (klinische) gegevens uit deze deelbiobank kan worden gebruikt voor specifieke onderzoeksvragen moet eerst een akkoord worden verkregen van de TCBio. Onderzoekers dienen daarvoor een uitgifteprotocol in bij de TCBio. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de meest recente versie van het model uitgifteprotocol dat te downloaden is van de website van de TCBio. Voor de indiening worden de indieningsinstructies van de TCBio op de website gevolgd. De commissie beoordeelt o.a. de wetenschappelijke waarde van het onderzoeksvoorstel en beoordeelt of het gebruik van het materiaal in overeenstemming is met de zeggenschapsrechten van de donor. Dit betreft o.a. of het gebruik past binnen de reikwijdte van het van toepassing zijnde broad consent. Voor uitgifte van materiaal moet ook instemming worden verkregen van de verantwoordelijke van de deelbiobank door middel van mede ondertekening van het uitgifteprotocol.

7 ETHISCHE OVERWEGINGEN

7.1 Van toepassing zijnde regelgeving

Deze biobank wordt opgezet en uitgevoerd in overeenstemming met het Kaderreglement Biobanken UMC Utrecht dat is vastgesteld door de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht in juni 2013.

7.2 Werving en toestemming

De verantwoordelijke van de deelbiobank draagt zorg voor het vragen en ondertekenen van broad consent, waarbij degene die toestemming vraagt zich ervan vergewist dat de donor en/of diens vertegenwoordiger over de informatie beschikt als bedoeld in artikel 4, onder h van het Kaderreglement UMC Utrecht en beschikt over specifieke mondelinge en schriftelijke informatie over het beschikbaar komen, bewaren, gebruiken en vernietigen van lichaamsmateriaal, waaronder informatie over de belasting en risico's samenhangend met het afnemen van lichaamsmateriaal. De donor en/of diens vertegenwoordiger kan te allen tijde een eenmaal verleende broad consent intrekken. Het intrekken heeft alleen betrekking op toekomstig onderzoek met lichaamsmateriaal en de daaraan verbonden gegevens. De verantwoordelijke van de deelbiobank draagt er tevens zorg voor dat er van elke donor een dossier bestaat, waarin toestemmings- en intrekingsverklaringen worden opgeslagen.

A) Hoe worden de donoren geworven en door wie (onderzoeker, behandelend arts, andere persoon) wordt de donor/wettelijke vertegenwoordiger geïnformeerd en om toestemming gevraagd?

- Potentiële donoren worden in grote lijnen op de hoogte gesteld dat het onderzoek loopt tijdens bijvoorbeeld een bezoek aan/verblijf in de (poli)kliniek of telefonisch, per brief of per e-mail. Dit gebeurt door een behandelend arts of verpleegkundig specialist.
- Als de donor interesse heeft in meer informatie, dan krijgt de donor dit mee of wordt dit opgestuurd. De behandelaar vraagt aan de donor of deze benaderd mag worden door een KIDNEYBANK-beheerder. Een paar dagen later wordt de donor gebeld door de KIDNEYBANK-beheerder om de donor uitgebreid te informeren en eventuele vragen te beantwoorden. Dit geeft de donor tijd om de informatie tot zich te nemen en participatie te overwegen. De KIDNEYBANK-beheerder zorgt ervoor dat de donor adequaat geïnformeerd is en op de hoogte is dat participatie ter allen zonder opgaaf van reden ingetrokken kan worden (en de procedure en daaromtrent).
- Als de donor wil participeren, dan tekent deze twee informed consent formulieren die daarna ook door de KIDNEYBANK-beheerder getekend worden. De donor bewaart een getekend informed consent formulier en de KIDNEYBANK-beheerder bewaart de andere.

Op het moment dat de deelnemer van de biobank 16 jaar oud is geworden, zal deze geïnformeerd worden over zijn deelname aan deze biobank door middel van een brief. Deze brieven worden verstuurd door een centrale instantie binnen het UMC Utrecht. Wanneer de deelnemer bezwaar heeft tegen deelname aan de biobank, kan hij zijn toestemming terugtrekken via het intrekingsformulier dat met de informatiebrief wordt meegestuurd.

B) Verkeren (sommige) donoren in een afhankelijkheidssituatie ten opzichte van de onderzoeker of degene die de deelnemers werft?

☐ ja

☒ nee

Ba. Zo ja, waardoor?

De donor kan afhankelijk zijn van de behandelend arts. De behandelend arts werft de donor niet, maar kan in grote lijnen vertellen over het onderzoek en vragen of de donor benadert mag worden door een KIDNEYBANK-beheerder. Het kan zijn dat de behandelend arts betrokken is bij het onderzoek, bijvoorbeeld in de rol van supervisor. Dit zou geen probleem moeten zijn, omdat van de behandelend arts verwacht wordt dat deze de donor niet anders zal behandelen op basis van diens keuze over participatie in het onderzoek, dit zou namelijk in strijd zijn met de beroepscode en artseneed. Daarnaast wordt de definitieve inclusie gedaan door een KIDNEYBANK-beheerder die geen behandelrelatie met de donor heeft, dat is het moment waarop de donor definitief beslist over participatie.

Bb. Waarom wordt lichaamsmateriaal juist bij deze donoren verzameld en hoe worden de belangen van de donoren gewaarborgd?

Door participatie kan de donor een belangrijke bijdrage leveren aan onderzoek naar nierziekten en nieuwe opties voor preventie en behandeling daarvan (zie ook §4.1-h). De procedures (restweefsel, urine, extra bloedafname bij venapunctie) behoeven geen extra invasieve behandelingen en de tijdsbelasting is gering. Daarnaast zorgen de bovenstaande procedures voor goede informatieverstrekking en informed consent. Tot slot kan de donor te allen tijden diens consent intrekken zonder opgaaf van reden en zonder negatieve consequenties voor de behandeling en zorg in het UMCU (zie ook §7.2-f).

C) Hoeveel bedenktijd krijgen de donoren/wettelijke vertegenwoordigers om te beslissen over deelname?

Ten minste 2 dagen.

Titel deelbiobank: Biobank van tubuloids (nier organoïden) van primair nierepitheel voor ziektemodellering, testen van nieuwe behandelingen en regeneratieve geneeskunde , protocolnummer: 22-873 versienummer: 1.4 dd 4-8-2023

(modelversie januari 2019)

D) Kunnen donoren tijdens deelname aan de biobank opnieuw benaderd worden (bijvoorbeeld voor nader onderzoek of follow-up)?

Ja.

E) Wordt aan de donoren hiervoor in de voorliggende biobank toestemming gevraagd?

Ja.

F) Kunnen donoren hun toestemming voor deelname intrekken en hoe wordt dit geregistreerd?

Ja. Donoren krijgen tezamen met de informatiebrieven en informed consent formulieren ook een formulier voor intrekken van deelname. Dit intrekkingformulier kunnen zij terugsturen naar de afdeling nefrologie. De KIDNEYBANK-beheerder licht daarop de betrokkenen (o.a. CBB, onderzoekers, behandelend arts, samenwerkingspartners) hierover in.

Na intrekken van deelname wordt geen nieuw biologisch materiaal en worden er geen medische gegevens meer verzameld. Biologisch materiaal en medische gegevens verzameld voor intrekking blijven beschikbaar zoals voor intrekking, totdat de lopende studies (waarvoor een uitgifteprotocol bestaat) zijn afgerond. Daarna kunnen het biologisch materiaal en de medische gegevens worden vernietigd, als de donor hierom vraagt op het intrekkingformulier. Onderzoeksdata (bijvoorbeeld kleuringen of RNA sequencing data) gegenereerd voor intrekking en tijdens afronding van de lopende studies zal niet vernietigd worden.

Het intrekkingformulier biedt twee opties:

1. Biologisch materiaal en klinische gegevens worden vernietigd na afloop van lopende studies.
2. Biologisch materiaal en klinische gegevens mogen nog gebruikt worden, er worden echter geen nieuwe materialen en gegevens mee verzameld worden..

Mocht een patiënt komen te overlijden, dan komt het gegeven consent niet te vervallen.

7.3 Bevindingen

Indien de donor en/of diens vertegenwoordiger broad consent geeft, wordt de donor te kennen gegeven dat hij/zij geïnformeerd wordt over bevindingen die uit het feitelijk gebruik van het lichaamsmateriaal kunnen voortvloeien die voor de donor van belang kunnen zijn. Indien de donor en/of diens vertegenwoordiger dit niet wil, kan het lichaamsmateriaal niet ter beschikking komen aan de deelbiobank.

Bevindingen met het biobankmateriaal die informatie geven over ernstige aandoeningen die klinisch relevant zijn voor de donor en/of diens familieleden zullen worden gemeld aan de TCBio. De commissie beoordeelt alle relevante gegevens en zal samen met het medisch

afdelingshoofd van de afdeling waar de deelbiobank onder valt, besluiten of de donor wordt geïnformeerd. De terugkoppeling aan de donor verloopt via de behandelend arts.

7.4 Verzet door wilsonbekwame volwassenen (indien van toepassing)

De gedragscode 'Verzet bij mensen met een verstandelijke handicap' is van toepassing.

7.5 Vergoedingen (indien van toepassing)

Niet van toepassing.

8 ADMINISTRATIEVE ASPECTEN EN PUBLICATIE

8.1 Amendementen

Amendementen zijn veranderingen in de uitvoer van de biobank nadat de TCBio een positief advies voor de start van de Biobank heeft gegeven. Alle amendementen moeten worden ingediend voor beoordeling door de TCBio.

Niet- substantiële amendementen worden niet ingediend voor beoordeling door de TCBio maar worden genoteerd en gearhiveerd in het biobankdossier door de verantwoordelijke deelbiobank.

8.2 Openbaarmaking en publicatie van resultaten.

Onderzoekers zullen resultaten uit onderzoek met materiaal uit deze biobank beschikbaar maken in het publieke domein. Onderzoekers zijn verantwoordelijk voor de volledigheid en nauwkeurigheid van de publicaties. Onderzoekers zullen zich houden aan de geaccepteerde richtlijnen voor ethische rapportage van resultaten.

Publicaties van onderzoek met materiaal uit deze biobank zal worden opgestuurd naar de TCBio binnen 1 jaar na beëindiging van de studie waarin het materiaal is gebruikt.

9 REFERENTIES

Referenties die de aanvragers geschreven hebben dan wel waar de aanvragers aan bijgedragen hebben:

- Schutgens F et al. Tubuloids derived from human adult kidney and urine for personalized disease modeling. *Nat Biotechnol.* 2019;37(3):303-313.
- Calandrini C et al. An organoid biobank for childhood kidney cancers that captures disease and tissue heterogeneity. *Nat Commun.* 2020;11(1):1310.
- Gijzen L et al. Culture and analysis of kidney tubuloids and perfused tubuloid cells-on-a-chip. *Nat Protoc.* 2021. doi: 10.1038/s41596-020-00479-w. Online ahead of print.
- Jamalpoor A et al. Cysteamine-bicalutamide combination therapy corrects proximal tubule phenotype in cystinosis. *EMBO Mol Med.* 2021;13(7):e13067.
- Rookmaaker MB et al. Development and application of human adult stem or progenitor cell organoids. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(9):546-54.
- Yousef Yengej FA et al. Kidney Organoids and Tubuloids. *Cells.* 2020;9(6):1326.
- Olde Hanhof CJA et al. Modelling distal convoluted tubule (patho)physiology. *Tissue Eng Part C Methods.* 2021. doi: 10.1089/ten.TEC.2020.0345. Online ahead of print.
- Schutgens F et al. A Perspective on a Urine-Derived Kidney Tubuloid Biobank from Patients with Hereditary Tubulopathies. *Tissue Eng Part C Methods.* 2021. doi: 10.1089/ten.TEC.2020.0366. Online ahead of print.

Overige referenties:

- Berkers G et al. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep.* 2019;26(7):1701-1708.e3.