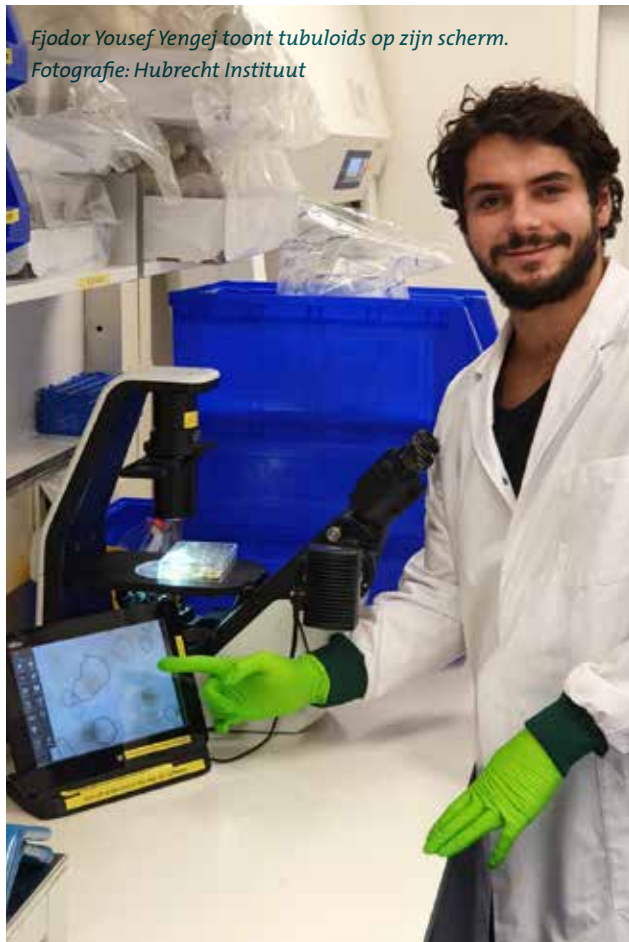


Een sleutelrol voor tubuloids

Grote potentie voor kleine niertjes

Stephan van Duin, wetenschapsvoorlichter UMC Utrecht en Ellis Mittring, stagiair Wetenschapscommunicatie UMC Utrecht

In het UMC Utrecht en Hubrecht Instituut doet Fjodor Yousef Yengej onderzoek naar tubuloids: nierorganoïden die vooral bestaan uit de binnenbekleding van de nierbuisjes. Hij vertelt hoe deze tubuloids het leven van nierpatiënten in de toekomst mogelijk kunnen verbeteren. Dit artikel is het laatste van een drieluik, waarin onderzoekers van het UMC Utrecht uitleggen hoe ze dialyse effectiever, veiliger en minder ingrijpend proberen te maken.



Fjodor Yousef Yengej toont tubuloids op zijn scherm.
Fotografie: Hubrecht Instituut

Dialyse neemt slechts een deel van de nierfunctie over. Hoe dat ook alweer zit? De nieren bestaan uit ongeveer een miljoen functionele onderdelen: de nefronen. Op hun beurt bestaan die nefronen uit een glomerulus (een filter met een bundeltje haarfijne vaten, waarin het bloed een eerste grove filtratie ondergaat) en een tubulus of nierbuisje, waar de in de glomeruli ontstane voorurine vervolgens doorheen stroomt. De nierbuisjes zijn een belangrijk onderdeel van de nier: ze halen de moeilijkst te verwijderen afvalstoffen uit het bloed en nemen nuttige stoffen weer op uit de voorurine, zodat deze niet worden uitgeplast. Bovendien maken de nierbuisjes belangrijke stoffen als vitamine D aan. Dialyse bootst vooral de glomerulus na. Daarmee loopt de patiënt de belangrijke, verfijnde functies van het nierbuisje mis.

Miniversie nierbuisje

In het UMC Utrecht en Hubrecht Instituut onderzoekt Fjodor Yousef Yengej miniatuurversies van het nierbuisje. 'Ik werk met organoïden, ofwel gekweekte mini-organen' zegt hij. 'Organoïden zijn in 2009 ontdekt. Het zijn hele kleine klompjes weefsel die lijken op het orgaan waar ze van gemaakt zijn. De eerste organoïden waren van darm gemaakt. Onze darmen bevatten namelijk veel stamcellen die continu delen om het darmslijmvlies te vernieuwen. De

Dialyse bootst vooral de glomerulus na. Daarmee loopt de patiënt de belangrijke, verfijnde functies van het nierbuisje mis

dochtercellen, die door de deling ontstaan, specialiseren zich tot cellen die de functie van de darm uitoefenen, zoals de opname van voedingsstoffen. Om darmorganoiden te maken, kun je wat weefsel uit de darm halen, met daarin de stamcellen. Als je daar de juiste groeistoffen aan toevoegt, delen deze stamcellen zich. Ze produceren daarbij dochtercellen met verschillende functies, net als in het lichaam. Zo ontstaat een klein stukje weefsel dat qua samenstelling lijkt op de darm, en dat functies van de darm nabootst.'

Dat geeft fantastische mogelijkheden voor onderzoek. Sinds 2019 is het ook mogelijk van stamcellen uit de nieren organoïden te maken. Het is zelfs al gelukt om nierorganoïden te maken van cellen uit de urine. Daardoor kunnen ze ook gekweekt worden van de grote groep patiënten die geen operatie of biopt nodig heeft en zelfs van gezonde personen. De nierorganoïden kunnen vervolgens redelijk eenvoudig worden opgekweekt en gebruikt voor allerlei soorten onderzoek.

Yousef Yengej: 'Het blijkt dat de nierorganoïden vooral bestaan uit de binnenbekleding van de nierbuisjes: de tubuli. Daarom noemen we ze 'tubuloids'. Dat is precies het deel van de nier waar de meeste functies plaatsvinden, en waar dus ook de meeste ziektes voorkomen. Met andere woorden: dit deel van de nier vinden wij het meest interessant voor onderzoek.'

Een kijkje in de nier

De tubuloids zijn om meerdere redenen veelbelovend voor het onderzoek. 'Ten eerste bieden ze een inkijkje in de gezonde of zieke nier,' zegt Yousef Yengej. 'Dit zijn namelijk stukjes weefsel waarvan de cellen identiek zijn aan die van de donor, of dat nou een gezond persoon is of iemand met een nierziekte. We hoeven de cellen niet kunstmatig onsterfelijk te maken of te reprogrammeren om ze te onderzoeken, en zien dezelfde dingen gebeuren als in de echte nier.'

Wanneer de tubuloids van een gezond persoon gemaakt worden, gedraagt het organoïdeweefsel zich zoals het hoort. Omdat er nog zoveel te leren valt over hoe de nier precies werkt, en hoe al die verschillende processen

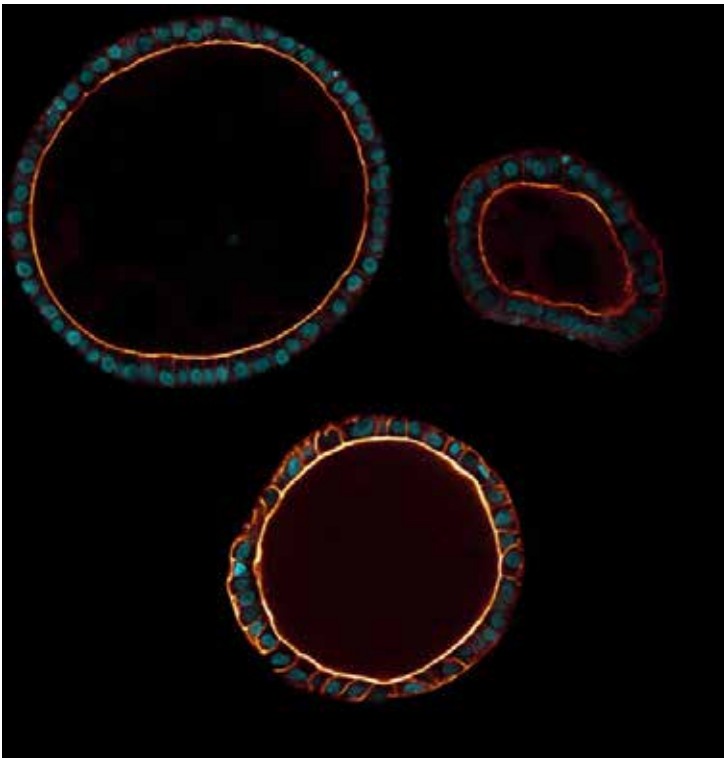
verlopen die stoffen uitscheiden of juist opnemen, levert onderzoek met gezonde tubuloids veel kennis op. Anderzijds kun je bijvoorbeeld ook tubuloids groeien van weefsel van patiënten met bijvoorbeeld een erfelijke nierziekte of nierkanker, of gezonde tubuloids blootstellen aan virussen of schadelijke stoffen. Op die manier kunnen we bestuderen hoe dit het weefsel beïnvloedt, wat weer veel waardevolle informatie over nierziekten op kan leveren.

'Maar er zit nog veel meer potentie in de tubuloids van nierpatiënten,' stelt Yousef Yengej. 'Het kan bijvoorbeeld mogelijk worden om een grotere hoeveelheid van die organoïden op te kweken, en daarop te testen welke medicijnen het beste werken voor een patiënt. Dat hebben we nu gedaan voor verschillende aandoeningen, bijvoorbeeld door organoïden die we maakten van niertumorcellen verschillende chemokuren te geven. Die resultaten zijn veelbelovend, al is het nog niet zover dat we het in de kliniek kunnen toepassen.'

Tubuloids kunnen een rol spelen bij het ontdekken van nieuwe medicijnen én in de regeneratieve geneeskunde

Regeneratieve geneeskunde

Het lijkt er dus op dat tubuloids in de toekomst een rol kunnen gaan spelen bij het testen en ontdekken van nieuwe medicijnen tegen nierziekten. Er is een andere toepassing die nog wat meer science fiction is, maar waar Yousef Yengej ook aan werkt. Het gaat om regeneratieve geneeskunde: het repareren, assisteren of vervangen van beschadigde organen, in dit geval de nier. 'We hopen dat we de gekweekte nierbuisjes kunnen gebruiken om dialyse te verbeteren. Dialyse verwijdert overtollig vocht en wateroplosbare (afval)stoffen, maar vervangt niet de vele verfijnde functies die in het nierbuisje plaatsvinden. Hierdoor gaan bijvoorbeeld ook nuttige voedingsstoffen verloren, terwijl grote en eiwitgebonden afvalstoffen – die niet door het filter passen – niet goed worden >>>



Sterk ingezoomde microscopie-afbeelding met fluorescente kleuringen van tubuloids.

Deze zijn ongeveer 0,3-0,5 mm groot.

Afbeelding: Fjodor Yousef Yengej, Hubrecht Instituut

uitgescheiden. Ook hormonale functies, zoals activatie van vitamine D, worden niet nagebootst. Tubuloids hebben de potentie om juist deze functies uit te voeren, waardoor de nier veel beter vervangen wordt.'

'Wellicht kunnen we de patiënt ooit een stukje nier van lichaamseigen materiaal teruggeven, zonder de afweerreacties die nu gepaard gaan met een donornier'

Dialyse aanvullen of vervangen

Hoe zou dat in zijn werk moeten gaan? 'In het begin kunnen we de functionaliteit van de tubuloids wellicht combineren met het dialyseapparaat. Maar wie weet kunnen we er op lange termijn zelfs iets van maken dat te implanteren is en dus in het lichaam de nierfunctie overneemt.' Zo'n bio-artificiële nier staat nog ver van de praktijk af, maar vergezichten motiveren Yousef Yengej in zijn werk. 'Een andere optie is dat we de herstellende capaciteiten van de tubuloids gebruiken om de nierbuisjes lokaal te repareren als deze beschadigd zijn. Wie weet kunnen we ooit zelfs een groter, werkend stuk van de nier bouwen door tubuloids te combineren met lichaamsvriendelijke materialen en eventueel andere cellen. Dan kunnen we de patiënt daadwerkelijk een stukje

nier van lichaamseigen materiaal teruggeven, zonder de afweerreacties die nu gepaard gaan met een donornier.' Vooralsnog zijn deze toepassingen van organoïden toekomstmuziek, maar er wordt hard aan gewerkt. In samenwerkingen als het RegMed XB-consortium (zie kader) wordt de gekweekte, transplanteerbare nier gezien als een zogenaamde 'moonshot': een enorm ambitieus project dat hoe dan ook veel innovatie en verbetering zal gaan brengen in de behandeling van nierpatiënten.

RegMed XB

De naam RegMed XB staat voor Regenerative Medicine Crossing Borders. Dit virtuele instituut stimuleert internationale, multidisciplinaire onderzoekssamenwerking, om grensverleggende resultaten te boeken. Het gaat om onderzoek naar regeneratieve geneeskunde voor vooral diabetes, hartfalen, artrose en nierziekten.

In RegMed XB werken gezondheidsfondsen samen met wetenschappers, bedrijven en overheden. De Nierstichting speelt een actieve rol met het doel nierziekten te genezen.

Lees meer op <https://regmedxb.com>.