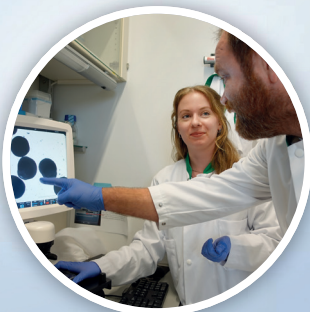


REGMED READS

EEN MAGAZINE OVER REGENERATIEVE
GENEESKUNDE IN HET LUMC



IN HET LABORATORIUM

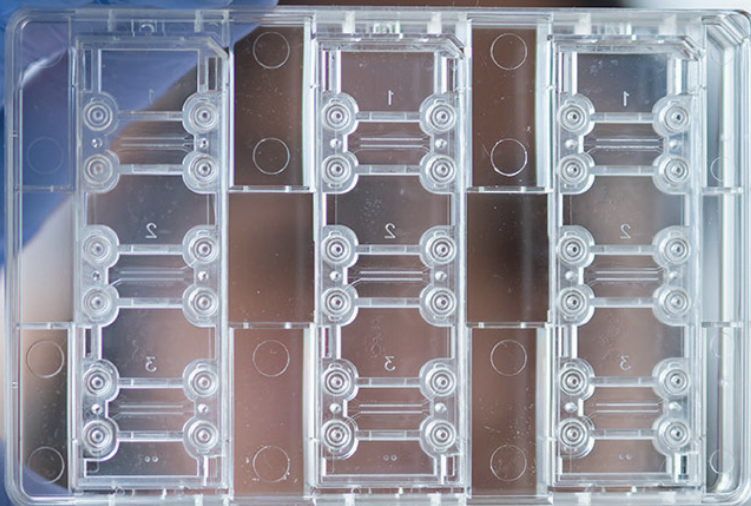


NAAR DE KLINIEK



VERBINDEN
EN INSPIREREN

*De geneeskunde van morgen,
vandaag in het LUMC*



INHOUD

- 4 Voorwoord - Beste lezer
- 5 Wat is regeneratieve geneeskunde?



Naar de kliniek

- 6 Siebe Spijker over Europese primeur
- 13 Reizende cellen als behandeling
- 19 Het patiëntperspectief: onmisbaar!
- 23 Eilandjes isoleren met PRISM
- 24 Een interview met... Chantal van Litsenburg

13



In het laboratorium

- 8 Een interview met... Heiko Locher
- 14 Nieuwe behandelingen voor hersenziekten
- 16 Op bezoek in Mirai House
- 20 Dag uit het leven van... Giorgia Mazzini
- 22 Stamcellen klaar voor de kliniek
- 22 Standaarden voor MPS-modellen
- 26 Stamceleilandjes: de toekomst?



08



20

Verbinden en inspireren

- 7 Kraamkamer voor innovaties
- 10 Waar geschiedenis en regeneratieve geneeskunde samenkomen
- 12 Samenwerking met het LBSP
- 18 Ontdek het in Leiden!



10



7

Colofon

Onder redactie van

- Mandy Segers, projectmanager regeneratieve geneeskunde
- Hessel Honkoop, adviseur wetenschapscommunicatie regeneratieve geneeskunde

In samenwerking met

Directoraat Communicatie

- Sylvia Bouwmeester
- Annemarie Schrijen-Zwaanenburg
- Lennart 't Hart

Met bijdrages van

- Giorgia Mazzini, PhD Student Afdeling Moleculaire Epidemiologie
- Lieke van Kempen, PhD Student Afdeling Ethiek & Recht

Vormgeving

- Engelen & De Vrind

Fotografie

- Niels Busch, in opdracht van reNEW
- Marc de Haan
- Redactie

Medische illustraties

- Manon Zuurmond

Oplage

- 250 (NL/EN) & 250 (EN)

Leiden, april 2025

LUMC
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
www.lumc.nl

Disclaimer

www.lumc.nl/disclaimer

Contact

regmedtheme@lumc.nl

Meer weten?

Onderzoekswebsite



Speerpunt



Of volg ons op sociale media

LinkedIn - LUMC Regenerative Medicine



LinkedIn - LUMC Transplantatiecentrum



Beste lezer,

Voor je ligt het allereerste RegMed Reads magazine. Hét magazine over regeneratieve geneeskunde in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

Regeneratieve geneeskunde neemt een prominente plek in binnen het LUMC en is één van de drie maatschappelijke speerpunten van het ziekenhuis. Door ons hele academisch medisch centrum heen werken we aan de behandelingen van morgen.

In dit magazine lees je over een aantal van deze prachtige ontwikkelingen. Het is een enerverende tijd, want jarenlange investeringen in onderzoek betalen zich inmiddels uit. Nieuwe regeneratieve behandelingen die ontwikkeld zijn in het LUMC bereiken onze patiënten. Zo lees je in dit magazine over reizende cellen die aangeboren afweerstoornissen genezen. Of over het gebruik van geherprogrammeerde stamcellen na niertransplantatie, een Europese primeur.

Daarnaast is er in deze editie speciale aandacht voor samenwerking met andere bedrijven en kennisinstellingen in Leiden. Lees over het Leiden Bio Science Park, de grootste Life Science campus van Nederland. En over samenwerking met de Universiteit Leiden op het gebied van onderwijs. Deze partijen zijn onmisbaar voor de ontwikkeling van een nieuwe generatie therapieën in het LUMC.

Namens de redactie wensen wij je heel veel leesplezier!

Prof. dr. Ton Rabelink, prof. dr. Christine Mummery en prof. dr. Niels Geijsen
Regenerative Medicine of Tissues and Organs - LUMC Theme for Innovation



Wat is regeneratieve geneeskunde?

Regeneratieve geneeskunde is een nieuwe manier van behandelen die helpt om zieke cellen, weefsels en organen weer goed te laten werken. Dit doen we door cellen, weefsels en organen te repareren, te vervangen of te herstellen na schade door ziekte of letsel.

In een samenleving waar steeds meer mensen ouder worden, zorgen langdurige ziekten voor grote druk op de maatschappij en op patiënten. Als mensen ouder worden, gaat de gezondheid van hun weefsels en organen achteruit. Bij sommige mensen gebeurt dit sneller door ziektes zoals hartziekten, nierproblemen of diabetes. Regeneratieve geneeskunde biedt hoop dat deze patiënten écht beter kunnen worden.

Hoe werkt het?

Veel van onze onderzoekers werken hiervoor met speciale cellen, stamcellen genaamd. Die kunnen zich in het laboratorium oneindig delen en ontwikkelen tot verschillende soorten cellen zoals hartspiercellen of huidcellen. Zo kunnen we in het laboratorium nieuwe cellen of zelfs kleine organen laten groeien.

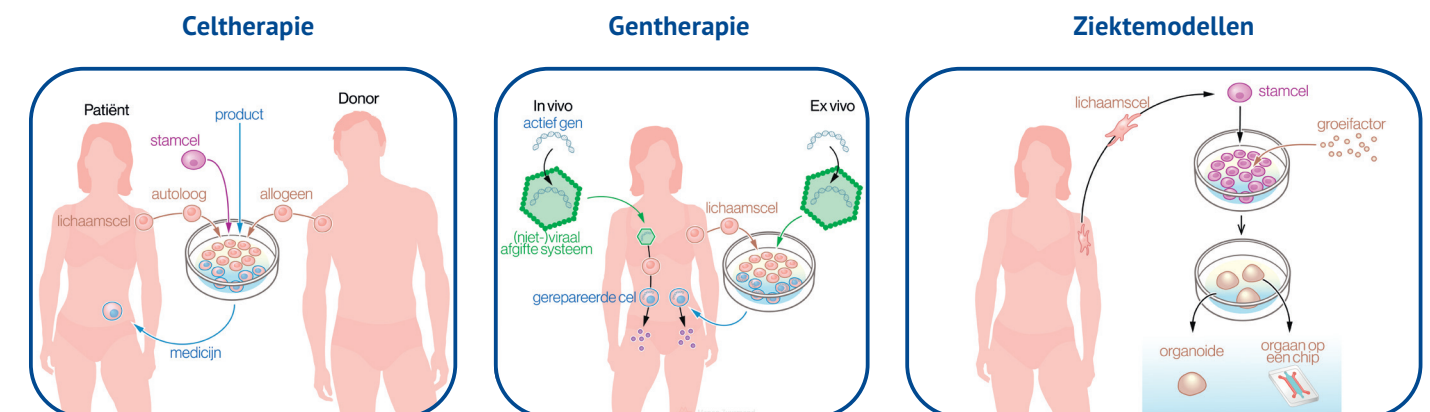
Deze kunnen we direct transplanteren om ziekten te genezen (celtherapie). Maar we kunnen ze met behulp van nieuwe technieken ook eerst in of buiten het lichaam repareren (gentherapie). Tot slot kunnen we ze bestuderen om ziektes beter te begrijpen en nieuwe behandelingen te ontwikkelen (ziektmodellen). Het klinkt misschien ongelooflijk, maar in dit magazine vind je allemaal voorbeelden van hoe onderzoekers in het LUMC aan regeneratieve geneeskunde werken!

Wat is de impact?

Regeneratieve geneeskunde is dus een innovatief en maatschappelijk relevant veld, met mogelijk een hele grote impact. Daarom is het ook één van de maatschappelijke speerpunten van het LUMC. Het veld helpt mensen gezond ouder te worden en kan bijdragen aan beheersbare zorgkosten. Bij grootschalige toepassing verandert ons zorgsysteem: patiënten hoeven niet meer de rest van hun leven medicijnen te slikken. Zij worden met hun eigen cellen, gentherapie of gerepareerd weefsel in één behandeling genezen.

Dit vraagt om nieuwe wet- en regelgeving, omdat huidige regels niet bij de ontwikkelingen passen. Ook zijn er vragen over kosten, toegang tot deze vaak dure behandelingen en ethische onderwerpen. Daarom is samenwerking met zorgverzekeraars, patiënten en de maatschappij essentieel.

Als we dit op een goede manier aanpakken kan regeneratieve geneeskunde zorgen voor economische groei en een gezondere samenleving. Hiervoor hebben we mensen nodig met de juiste kennis en vaardigheden. De studenten die wij als LUMC opleiden, zijn dus heel belangrijk voor de toekomst. We zijn trots op alle onderzoekers, artsen en ondernemers die onderdeel zijn van het ecosysteem dat alle vernieuwing mogelijk maakt. ■



LUMC geeft als eerste in Europa geherprogrammeerde stamcellen aan patiënten met donornier

Het LUMC heeft als eerste ziekenhuis in Europa een therapie op basis van geherprogrammeerde stamcellen toegediend aan een patiënt met een donornier. De toediening maakt onderdeel uit van een klinische studie die de veiligheid van deze innovatieve therapie beoordeelt. In een latere onderzoeksfase wordt gekeken of de behandeling afstoting van de donornier helpt voorkomen.

In 2006 zette de Japanse onderzoeker professor Shinya Yamanaka de wereld van stamcelonderzoek op zijn kop. Hij ontdekte een manier om gewone lichaamscellen (zoals huid- en bloedcellen) in stamcellen te veranderen. Deze geherprogrammeerde stamcellen, ook wel geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs) genoemd, kunnen veranderen in elk celtype in het menselijk lichaam. Zonder dat er embryonaal materiaal nodig is om ze te maken. Door deze eigenschap worden iPSCs veel gebruikt om in het lab ziektes te onderzoeken en medicijnen te testen.

Een primeur

Voor de nieuwe celtherapie in het LUMC zijn ook iPSCs gebruikt. De toepassing van zulke cellen voor de behandeling van patiënten is bijzonder en komt nog maar zelden voor. "Het is pas de eerste keer in Europa dat een therapie verkregen uit iPSCs wordt gebruikt bij patiënten met een getransplanteerde nier. Het is dus echt uniek," vertelt dr. Siebe Spijker, nefroloog in het LUMC en hoofd van de studie.

Afstoting voorkomen met zakjes cellen

Door enkele aanpassingen, worden de iPSCs omgezet in zogeheten mesenchymale cellen (MSCs). Zes en zeven weken na de niertransplantatie worden deze cellen, ongeveer 100 miljoen per keer, via een infuus toegediend aan de ontvanger. "De MSCs vertellen het immuunsysteem de nieuwe donornier niet zo agressief aan te vallen. Het idee is dat patiënten dankzij de cellen minder afstotingsmedicatie hoeven te slikken om de nier te behouden. Die medicijnen hebben een hoop nadelen," vertelt Spijker.

Het LUMC heeft eerder succesvolle onderzoeken gedaan met MSCs die werden verkregen door een beenmergpunctie. Een vervelende procedure voor de donor, waarmee maar één patiënt geholpen kan worden. Dankzij de nieuwe therapie wordt dat nu mogelijk verleden tijd. Spijker: "Met iPSCs kun je in het laboratorium een onbeperkte hoeveelheid MSCs maken en daarmee veel meer patiënten helpen. Dat biedt veel mogelijkheden."

Een nieuwe nier dankzij huidcellen?

Volgens Spijker is de celtherapie een "geweldige eerste stap" voor toekomstige stamcelbehandelingen in het LUMC: "iPSCs hebben veel potentie. Op dit moment maken we er bijvoorbeeld al mininiertjes of insuline producerende cellen van in het lab. In de toekomst kunnen we misschien transplanteerbare nieren en andere organen van iPSCs maken."

Hoe lang het zal duren voordat we werkende nieren kunnen genereren met iPSCs is volgens Spijker moeilijk te zeggen. "Maar mijn doel is om het nog tijdens mijn carrière mogelijk te maken," zegt de 40-jarige nefroloog. ■

Meer weten?

Spijker vertelt meer over het onderzoek op NPO Radio 1!



LUMC faciliteiten: een kraamkamer voor regeneratieve innovaties

De onderzoeksfaciliteiten van het LUMC bieden onderzoekers de mogelijkheid om gebruik te maken een breed scala aan state-of-the-art apparatuur en kennis voor onderzoek en ontwikkeling binnen regeneratieve geneeskunde. Ze zijn op die manier een échte kraamkamer voor regeneratieve innovaties. Hier lees je over twee van deze faciliteiten.

Het Centrum voor Cel- en Gentherapie

Het Centrum voor Cel- en Gentherapie (CCG) van het LUMC is een toonaangevende productie- en ontwikkelingsfaciliteit voor geavanceerde geneesmiddelen, zoals cel- en gentherapieën. Om geneesmiddelen veilig en van hoge kwaliteit te ontwikkelen en te produceren moet er volgens strikte richtlijnen gewerkt worden, bekend als Good Manufacturing Practice (GMP). Het CCG is een van de drie GMP-faciliteiten binnen LUMC. Het speelt een cruciale rol in de vertaling van innovatieve therapieën naar klinische toepassingen.

Onderzoekers die een nieuwe therapie naar de patiënt willen brengen kunnen aankloppen bij het CCG. Het CCG helpt hen hun productieproces te vertalen naar een kwalitatief hoogwaardig proces, zodat het geneesmiddel geschikt is om te gebruiken bij de patiënt. Het CCG beschikt over zes 'cleanrooms', waar in een steriele en gecontroleerde omgeving geneesmiddelen veilig worden geproduceerd.

In de 25 jaar dat het CCG bestaat zijn er al veel cel- en gentherapieën geproduceerd en naar de patiënt gebracht. Bijvoorbeeld immuuncellen gericht tegen maligniteiten, zoals CAR-T cellen. Maar ook genetische gemodificeerde stamcellen voor de behandeling van kinderen met immuundeficiënties (p.13) en pluripotente stamcellen (p.22) voor de productie van meer regeneratieve therapieën.



Het CCG is daarmee een essentiële schakel in de innovatie van geavanceerde medische behandelingen. Het draagt bij aan de verdere ontwikkeling van gepersonaliseerde en regeneratieve geneeskunde binnen het LUMC.



Leiden hiPSC Center

Het Leiden hiPSC Center is gevestigd in Mirai House op het Leiden Bio Science Park. Het is onderdeel van het LUMC en heeft jarenlange ervaring in de productie en modificatie van humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSCs) voor onderzoek. Deze veelzijdige cellen worden gebruikt om ontwikkeling te bestuderen, ziekten na te bootsen, geneesmiddelen te testen en celtherapieën te ontwikkelen. De faciliteit biedt onderzoekers een breed scala aan diensten.

Het centrum beschikt over meerdere goed gekarakteriseerde stamcellijnen van 'gezonde' donoren voor onderzoek. Daarnaast ondersteunt het onderzoekers patiënt-specifieke hiPSCs te verwerven uit primair weefsel, zoals bloed, urine of huid. Jaarlijks kan de faciliteit ongeveer 40 hiPSC-lijnen genereren, en in totaal zijn er tot nu toe 370 hiPSC-lijnen gemaakt.

De faciliteit is ook gespecialiseerd in genetische modificatie van hiPSCs. Bijvoorbeeld door met CRISPR/Cas9 kleine mutaties in patiënt-specifieke hiPSCs te corrigeren en daarmee (isogene) controlelijnen te maken. Maar ook door knock-out- of reporter-hiPSCs te maken of grote DNA-fragmenten efficiënt te integreren met behulp van controle-hiPSCs die een acceptor-site bevatten in veilige locaties zoals AAVS1 of CLYBL.

Het centrum deelt haar expertise met stamcelonderzoekers die ondersteuning nodig hebben bij hun projecten. Via consortia zoals reNEW, RegMedXB, NOCI en hDMT-INFRA onderhoudt het sterke internationale wetenschappelijke connecties. Het centrum organiseert regelmatig hands-on trainingen voor onderzoekers binnen en buiten deze netwerken. ■



Heiko Locher (m) in overleg met zijn onderzoeksgroep.

“Ik kan mijn nieuwsgierigheid combineren met het menselijke aspect.”

Als KNO-arts spreekt dr. Heiko Locher dagelijks patiënten met gehoor- en evenwichtsproblemen. Aandoeningen die ontstaan door problemen met het binnenoor. Vastberaden om deze patiënten nieuwe behandel mogelijkheden te bieden, combineert hij zijn werkzaamheden als arts met onderzoek binnen Regeneratieve Geneeskunde.

Je werkt als KNO-arts in het LUMC. Welke aandoeningen kom je zoal tegen?

Als arts en chirurg kom ik op de KNO-afdeling in aanraking met een grote verscheidenheid aandoeningen van het gehoor en evenwichtsorganen. Dat varieert van plotselinge of aangeboren doofheid tot de ziekte van Ménière. In het ziekenhuis word je steeds meer doordrongen van wat je wel en niet kan betekenen voor patiënten met deze ziektes. Met gehoorapparaten en cochleaire implantaten kunnen we gelukkig al een hoop patiënten helpen, maar in andere gevallen kunnen we nu weinig tot niets betekenen.



Onderzoek geeft mij sowieso veel energie.
Dat ik arts ben en dagelijks in contact sta met de kliniek, draagt daar alleen maar aan bij.



Er zijn écht nieuwe behandelingen nodig voor deze patiënten. Aan die nieuwe behandelingen werken mijn collega's en ik binnen regeneratieve geneeskunde. Ik combineer mijn taken als arts en chirurg namelijk met wetenschappelijk onderzoek.

Vanwaar deze combinatie?

Mijn interesse in onderzoek gaat terug naar mijn tijd als student Geneeskunde aan het ErasmusMC. Tijdens het vak Neurologie kwam ik in aanraking met een andere manier van denken. Waar komen klachten vandaan? Hoe werkt dat? En waarom gaat het fout? Daar wilde ik meer mee. Dus besloot ik vóór mijn coschappen een onderzoeksmaster te gaan doen in de neurowetenschappen. Dat beviel heel goed. Op het laboratorium kwam ik, toevallig of niet, ook voor het eerst écht in aanraking met het binnenoor. De fascinatie voor het orgaan is daarna altijd gebleven. Ik zie nu patiënten, voer operaties uit en leid een onderzoeksgroep. Een drukke combinatie, maar superleuk om te doen. Ik kan mijn nieuwsgierigheid combineren met het menselijke aspect.

Waar focust je onderzoek zich nu op?

Er zijn maar weinig behandelopties voor onze patiënten. Dat komt voor een groot deel doordat er heel veel onbekend is over de oorzaken van verschillende binnenoor-aandoeningen. In ons lab willen we daar verandering in brengen. Zodat die kennis als basis kan dienen voor nieuwe behandelingen.

We doen al ons onderzoek op menselijke weefsels en cellen. Omdat ik opereer, hebben we voor ons onderzoek soms toegang tot zeldzaam binnenoor-weefsel van mijn patiënten. Dat levert waardevolle inzichten op. Daarnaast kweken we zogeheten binnenoor-organoïden uit stamcellen. Dat zijn kleine 3D-modellen van het orgaan die we in het lab kweken.

Met deze organoïden kunnen we schade aan het binnenoor door verschillende factoren nabootsen. We bestuderen bijvoorbeeld het effect van chemotherapie op de binnenoor-organoïden. Of de invloed van het cytomegalovirus. Dat is de meest voorkomende oorzaak van doofheid die ontstaat tijdens de zwangerschap. Tot slot richt een groot deel van ons onderzoek zich op genetische gehoorproblemen die ontstaan door een fout in het DNA van de patiënt.

Hoe gaat dat onderzoek in zijn werk?

Om genetische gehoorproblemen te bestuderen, maken we organoïden met dezelfde fout in het DNA als patiënten en vergelijken ze met gezonde organoïden. We zien dan welk effect de fout heeft op de cellen van het binnenoor en proberen therapieën te ontwikkelen die de fout heel gericht herstellen. Dat doen we niet door het DNA direct aan te passen, maar aan te grijpen op het RNA. Dat geeft instructies in het DNA door aan de eiwitfabrieken van de cel.

We richten ons nu vooral op patiënten die later in hun leven geleidelijk doof worden. Die zijn gemakkelijker te behandelen dan mensen die heel plotseling doof worden of zelfs al vanaf de geboorte doof zijn. Het idee is dat al onze patiënten in de toekomst eerst een DNA-test ondergaan. Zo kunnen we vaststellen of hun gehoorproblemen door een fout in het DNA komt, ook bij volwassenen. Als dit zo is, komen ze mogelijk in aanmerking voor de nieuwe, gerichte therapieën. Als we daar op tijd mee beginnen, kunnen we voorkomen dat het gehoor verder achteruit gaat. En patiënten afhankelijk worden van een gehoorapparaat of zelf helemaal doof worden. Dat zou echt een *game-changer* zijn!

Wat levert jouw perspectief als KNO-arts op voor het onderzoek?

Onderzoek geeft mij sowieso veel energie. Dat ik arts ben en dagelijks in contact sta met de kliniek, draagt daar alleen maar aan bij. Het vergroot mijn *drive* – en die van de mensen om me heen – enorm. Maar het onderzoek zelf profiteert er ook van. Het beïnvloedt onze keuzes. Welke onderzoekslijnen zetten we uit? Wat gaan we doen, zodat de kans op klinische toepassing het grootst is? Doordat ik als dokter werk, kan ik de waarde van het onderzoek voor de patiënt veel beter overzien dan iemand die niet in de kliniek staat.

Ik ben nu 42, dus ik mag nog een tijdje werken. Als ik naar recente ontwikkelingen binnen de regeneratieve geneeskunde kijk, ben ik ervan overtuigd dat een aantal therapieën uit het laboratorium nog tijdens mijn carrière in de spreekkamer terecht gaan komen. Hoe mooi zou het zijn als daar ook therapieën uit ons eigen laboratorium bij zitten! ■

Leiden: Waar geschiedenis en regeneratieve geneeskunde samenkomen

De Universiteit Leiden biedt het interdisciplinaire onderzoeksprogramma Regeneratieve Geneeskunde aan. Dit programma startte in 2023 een innovatief onderwijsproject: wat als we studenten Geschiedenis en Biomedische Wetenschappen bij elkaar brengen? Studenten van de verschillende studies schrijven samen een verhaal waarbij het verleden en de toekomst gecombineerd worden aan de hand van een historisch voorwerp. Docenten van de Faculteit Geesteswetenschappen en het LUMC begeleiden hen daarbij, in samenwerking met het Rijksmuseum Boerhaave en online platform *Things That Talk*.



In 2024 gaf de groep van studenten biomedische wetenschappen Caitlin, Mieke en Megan en geschiedenisstudenten Noa en Rosalie de beste presentatie. Wij vroegen hen naar hun ervaringen.

Wat was het eerste wat je dacht toen je over dit project hoorde?

Rosalie: “Ik had eigenlijk over dit project heen gelezen toen ik het vak *Equalizers* uit mijn master *History* koos, dus het kwam voor mij een beetje uit de lucht vallen. Toen ik ineens werd ingeschreven bij het vak *stem cells, regeneration and development* dacht ik: wat gebeurt hier allemaal? Ik had er geen beeld bij hoe een stoffig geschiedenisbeeld en de harde wetenschap elkaar dan zouden aanvullen.”

Megan: “Ik las dat deze cursus over regenerative medicine ging dus ik dacht: die ga ik doen. Maar dat we deze opdracht erbij kregen had ik niet verwacht. Ik vond het in eerste instantie helemaal niet passen bij regeneratieve geneeskunde. Ik dacht: waarom gaan we dit doen?”

Mieke: “Er waren andere studenten die het vak niet kozen vanwege dit project, maar ik dacht: het project duurt slechts één week, terwijl het vak vier weken beslaat.”

Caitlin: “Ik vond juist de interdisciplinaire samenwerking in dit project interessant en heb daarom het vak gekozen. Ik vind wetenschapscommunicatie heel gaaf dus ik dacht echt: ‘wow, dit is een interessante manier om ermee om te gaan’. En om bij Rijksmuseum Boerhaave langs te gaan, dat vond ik vooral heel leuk.”

De meesten van jullie waren dus vrij sceptisch over het project. Is dit uiteindelijk omgeslagen in enthousiasme?

Megan: “Ik vond het achteraf best leuk. Ik heb geschiedenis op de middelbare school echt laten vallen zodra het kon. Maar ik vond het uiteindelijk ook weer leuk om een beetje die kant op te gaan. Het deel wat de geschiedenisstudenten geschreven hebben, vond ik erg interessant.”



“Ik had er geen beeld bij hoe een stoffig geschiedenisbeeld en de harde wetenschap elkaar dan zouden aanvullen”
ROSALIE

Rosalie: “Ook mijn ervaring is heel positief. Het was vanaf het begin eigenlijk ook gezellig, dat helpt heel erg. Ook het feit dat die harde wetenschap, waar ik normaal heel hard voor weg ren, eigenlijk best wel goed samengaat met geschiedenis. En dat je dus echt wel wat hebt aan elkaar in die zin. Dat samenwerkingsaspect, dat heeft me wel echt verrast.”

Caitlin: “Onze begeleider van *Things That Talk*, Fresco, zei op een gegeven moment dat hij bijna niet meer kon onderscheiden wie nou biomedische wetenschappenstudenten waren en wie de geschiedenisstudenten. Ik had dat zelf ook toen wij aan het samenwerken waren. Als we dan een beetje zaten te brainstormen over hoe dingen zouden zijn gegaan of welke effecten dat zou hebben gehad, dan was het helemaal niet meer aan een specifieke wetenschap gebonden. Ik vond dat ook wel echt heel gaaf om zo terug te zien.”

Wat neem je uit dit project mee in je toekomstige loopbaan?

Megan: “Meer out-of-the-box denken. Ik denk dat, dat is wat ik mee ga nemen in mijn toekomstige werk. En ook een beetje een leuk verhaal ervan te maken. Wat wij denk ik vaak doen is gewoon veel feiten, en dan vergeten we een beetje het verhaal.”

Mieke: “Ik zag creativiteit voornamelijk als iets als wat eigenlijk niet gepaard gaat met objectieve feiten. En dat hebben we hier eigenlijk wel gedaan, dus dat vond ik wel heel erg gaaf. Ik denk dat het ook wel iets is om mee te nemen. Want wij zullen toch wel veel bezig zijn met objectieve feiten, dingen die we meten en weten. Maar nu hebben we geleerd dat je daar nog steeds het creatieve aspect aan kan toevoegen.”

Rosalie: “Ik moet zeggen dat ik me ook best wel aansluit bij het creatieve gedeelte. Ik heb toch ook altijd wel de neiging om het echt bij de feiten te houden. En daar niet echt buiten te treden. Misschien eigenlijk ook best wel zonde dat ik dat nooit doe, juist in een vak als geschiedenis waar je dat ook wel wat meer mag en kan.”

Caitlin: “Doordat je er zo creatief over na kunt denken, kun je veel meer manieren gebruiken om de lezer ook daadwerkelijk geïnteresseerd te maken. Dat is wel heel gaaf. Ik denk wel dat je trucjes leert op zo’n manier. Dat je de emotie aan kunt spreken bijvoorbeeld. Dat ziet er natuurlijk in een wetenschappelijk artikel heel anders uit, maar ik denk wel dat dat dingen zijn die je kunt trainen. En zeker in wetenschapscommunicatie naar een wat breder publiek denk ik dat dit hele nuttige dingen zijn om te oefenen. Dat je mensen echt geïnteresseerd kunt houden door minder op de droge stof in te gaan.”

Wat zouden jullie willen meegeven aan toekomstige studenten die twijfelen of ze mee willen doen aan dit project?

Mieke: “Het is misschien wel de leukste week geweest van de vier. En ik ben dus iemand die totaal niet van geschiedenis of ethiek houdt. Ik zou zeggen: geef het zeker een kans. En mocht je het nou echt toch niet liggen, dan heb je wel nieuwe inzichten opgedaan.”

Over het voorwerp

Het voorwerp wat de studenten gekozen hebben is een oefenpop voor de verloskunde, die tussen 1790-1820 gemaakt is. De pop is gebruikt in het Academisch Ziekenhuis Leiden (wat later het LUMC is geworden), om mannelijke studenten op te leiden in de verloskunde. ■

Meer weten over dit project en de ervaringen van docenten? Lees hier.



LUMC en LBSP: door gedeelde focus, een sterke motor voor innovatie

Verbinden en
inspireren

Het LUMC maakt trots deel uit van het grootste park voor Life Sciences en Health in Nederland: het Leiden Bio Science Park (LBSP). In 1984 was het LUMC één van de zes oprichters van dit park. Sindsdien is het park flink gegroeid en werken er nu meer dan 215 organisaties samen.

Het LUMC en het LBSP delen dezelfde doelen en aandachtspunten, onder andere op het gebied van regeneratieve geneeskunde. Door deze gedeelde focus zijn we samen een sterke motor voor innovatie.

“We zijn trots en blij dat het LUMC onlosmakelijk onderdeel is van ons levendige en innovatieve ecosysteem waarin talrijke hoogwaardige Life Sciences- en Health-toepassingen worden ontwikkeld en geproduceerd. Wetenschap, onderwijs, zorg, ondernemers en overheid komen hier samen om innovatie te stimuleren en geavanceerde kennis om te zetten in behandelingen voor patiënten.”

ESTHER PETERS, DIRECTEUR LEIDEN BIO SCIENCE PARK

Van kennis naar samenleving - Valorisatie

Valorisatie betekent dat kennis uit onderzoek wordt gedeeld of dat het wordt gebruikt om iets te maken waar de samenleving beter van wordt. Vaak ontwikkelt LUMC hiervoor een techniek of product dat op de markt gebracht kan worden om onderzoek te verbeteren of om direct patiënten te helpen. Onderzoekers kunnen hiervoor patenten aanvragen, samenwerken met bedrijven of zelf een bedrijf starten. De vele bedrijven en mogelijkheden voor start-ups maken het LBSP ideaal voor valorisatie. Het park biedt toegang tot kennis, talent, een groot netwerk en investeringen. Dit maakt het LBSP aantrekkelijk voor groeiende en nieuwe bedrijven. Verschillende bedrijven, zoals Ncardia, NTrans Technologies, Genewity, NecstGen en StemX Bio, dragen bij aan de innovatie in de regeneratieve geneeskunde.

“Bij NecstGen maken we de volgende generatie therapieën mogelijk door ondersteuning te bieden aan de ontwikkeling en GMP-productie van cel- en gentherapieën. Zo helpen we in

de stap van het onderzoek naar de kliniek, om op die manier een verschil te kunnen maken in het leven van patiënten,” vertelt Paul Bilars, CEO van NecstGen.

Het delen van kennis is altijd een belangrijk onderdeel van valorisatie, maar vooral in een innovatief vakgebied als regeneratieve geneeskunde. Daarom nemen we graag deel aan activiteiten van en op het LBSP, zoals bezoeken uit het buitenland en de TechTalks. Hier delen onderzoekers hun nieuwste ontwikkelingen met andere professionals. Zo kunnen ze van elkaar leren op zoek gaan naar nieuwe samenwerkingen. Ook doen we mee aan de Dutch Bio Science Week (voorheen LSH-week), met publieksevenementen zoals de Public Regeneration Day en de Vitality Walk.

Onderwijs: de toekomst van regeneratieve geneeskunde

Het LUMC leidt al jaren studenten op tot topwetenschappers en -artsen. Regeneratieve geneeskunde is een nieuw en snel groeiend vakgebied met veel invloed op de samenleving. Daarom is het belangrijk dat ons onderwijs aansluit bij de ontwikkelingen en de behoeften van het veld. Zo leiden we professionals op die echt het verschil maken.

Studenten kunnen stage lopen bij de universiteit, maar ook bij bedrijven op het LBSP. Ook werken we samen aan nieuwe onderwijsactiviteiten, zodat studenten goed voorbereid zijn op de praktijk. Een voorbeeld is een cursus die opgezet is door de masterstudies biomedische wetenschappen (LUMC) en biofarmaceutische wetenschappen (Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen), in samenwerking met de Biotech Training Facility (BTF). In deze cursus leren studenten het proces van het maken van therapieën beter te begrijpen door het volgen van zowel theoretische als praktische training. Kortom, met onze activiteiten op het LBSP dragen we bij aan innovaties die levens kunnen veranderen! ■

TechTalk



Onderwijs



Reizende cellen genezen aangeboren afweerstoornissen

Naar de
kliniek

Onderzoekers van de afdeling Immunologie van het LUMC ontwikkelden een nieuwe therapie om patiënten met de aangeboren afweerstoornis RAG1-SCID te genezen. De therapie is de eerste voor deze variant van *severe combined immunodeficiency* (SCID). Het maakt gebruik van stamcellen uit het beenmerg van de patiënt, die in het lab worden gerepareerd. Inmiddels hebben de eerste vijf patiënten deze gerepareerde cellen ontvangen. “Voor onze behandeling reizen de cellen, niet de patiënt”.

Bubble boy disease

SCID is een zeldzame, ernstige aangeboren aandoening waarbij het afweersysteem niet goed werkt door een fout in het DNA. SCID-patiënten kunnen zichzelf niet beschermen tegen infecties, waardoor zelfs een simpele verkoudheid al gevaarlijk kan zijn. Vroeger werden zulke patiënten in een steriele omgeving in leven gehouden, zoals in een plastic bubbel. De ziekte wordt daarom ook wel ‘bubble boy disease’ genoemd.

Reizende cellen als alternatief

Patiënten met SCID zijn afhankelijk van een geschikte donor voor een beenmergtransplantatie. “Deze behandeling is verre van ideaal,” vertelt professor Frank Staal – groepsleider in het LUMC. “Zelfs wanneer een donor wordt gevonden, overlijdt een kwart van de patiënten. Een nog grotere groep ervaart bijwerkingen van de transplantatie die later grote gevolgen hebben op de kwaliteit van leven.”

De onderzoekers hebben nu een unieke therapie ontwikkeld als alternatief. Stamcellen worden uit het beenmerg van de patiënt gehaald en opgestuurd naar het Centrum voor Cel en Gentherapie in het LUMC. Daar worden de cellen opgegroeid en de fout in het DNA ‘gerepareerd’ door gentherapie. Staal: “Dat doen we nu voor fouten in het RAG1-gen, waardoor de patiënt geen T- en B-immuuncellen maakt. In de toekomst willen we dit ook doen voor fouten in andere genen zoals

RAG2.” De gerepareerde cellen worden vervolgens ingevroren en teruggestuurd naar de patiënt. Via een infuus krijgt de patiënt zijn eigen, gerepareerde cellen terug. Zodra ze in het beenmerg genesteld zijn, maken ze daar werkende afweercellen.

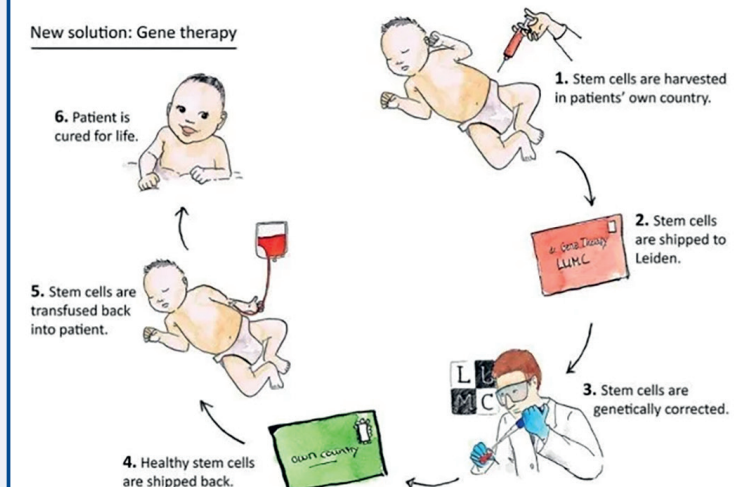
De wereld rond

Inmiddels zijn de eerste vijf patiënten binnen een klinische studie behandeld. Twee uit Nederland en de andere drie uit Turkije, Polen en Duitsland. Zij laten een veelbelovend eerste immuunherstel zien en worden gevolgd om de veiligheid en effectiviteit op lange termijn te bestuderen. Alle seinen staan op groen om met dezelfde aanpak zelfs patiënten uit Australië te behandelen.

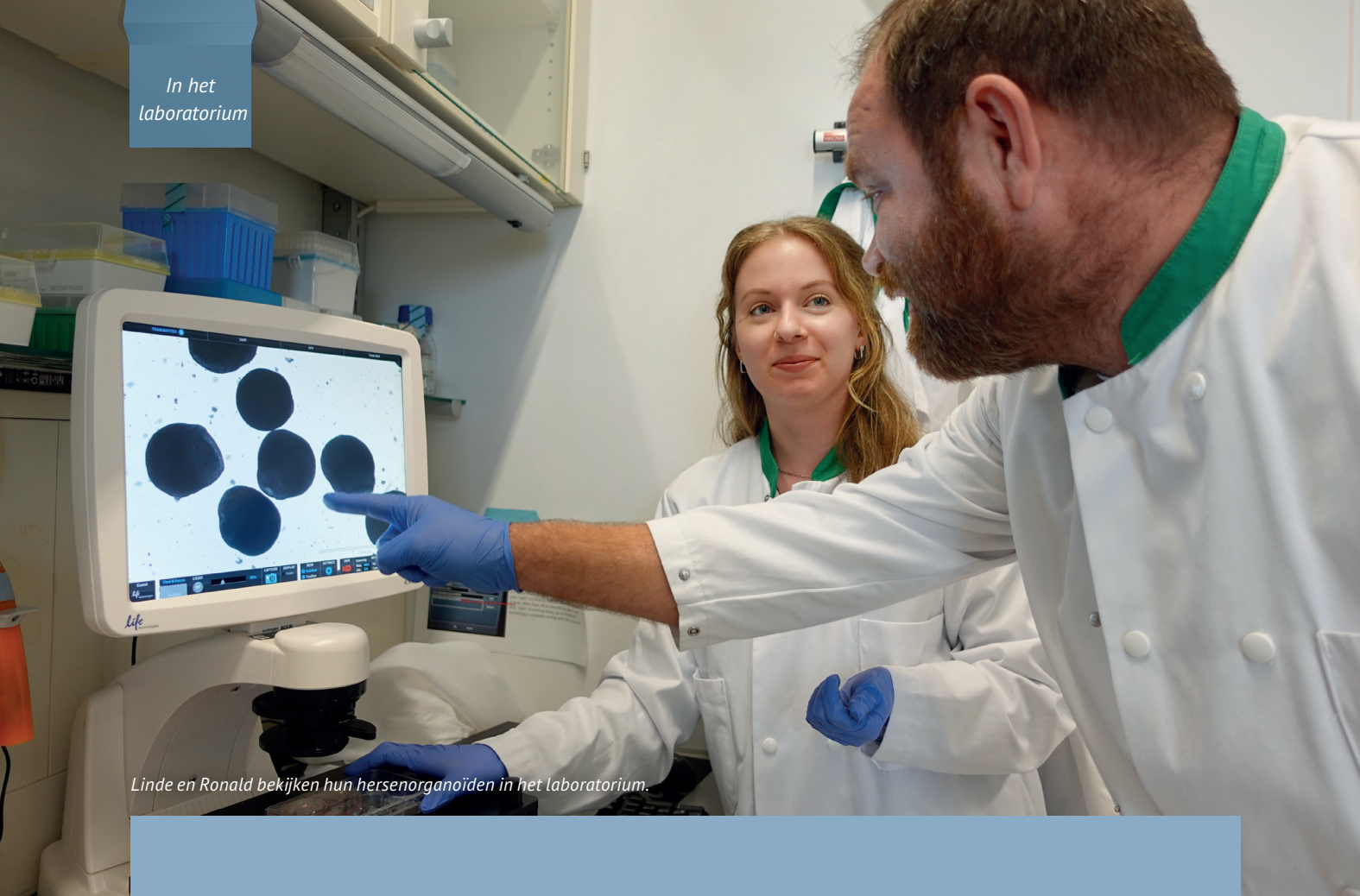
De patiënten uit Polen en Turkije zijn volgens het ‘ideaalbeeld’ behandeld en zijn zelf nooit in Leiden geweest. Alleen hun cellen maakten de reis naar het LUMC en terug. “Dit werd al gedaan voor donorstamcellen, maar nooit eerder voor gecorrigeerde stamcellen van de patiënt zelf. Dit vergroot de toepasbaarheid van de therapie enorm”, vertelt kinderarts dr. Lisa Ott de Bruin. Ze concludeert: “Door de cellen van de patiënt zelf te corrigeren, zijn de risico’s die bij een donor-beenmergtransplantatie komen kijken niet meer aan de orde.” ■

New solution: Gene therapy

New solution: Gene therapy



Credits: Lieneke de Post



Linde en Ronald bekijken hun hersenorganoïden in het laboratorium.

Onderzoek naar nieuwe behandelingen voor hersenziekten

In het LUMC wordt onderzoek gedaan naar nieuwe behandelingen voor erfelijke, vaak zeldzame hersenaandoeningen. Dat gebeurt met behulp van minuscule 3D-modellen van onze hersenen uit het laboratorium: organoïden. Onderzoekers Ronald Buijsen en Linde Bouwman van de afdeling Humane Genetica vertellen ons alles over dit werk.

Hersenen in verval

Ronald: "Linde en ik maken onderdeel uit van de NeuroD-onderzoeksgroep onder leiding van professor Willeke van Roon-Mom. We doen onderzoek naar erfelijke hersenaandoeningen, specifiek naar zogenaamde neurodegeneratieve ziektes. De hersenen van mensen met deze aandoeningen raken langzaam in verval, omdat de zenuwcellen die het lichaam aansturen, afsterven. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij de Ziekte van Huntington of Spinocerebellaire ataxie. Wij willen weten wat er fout gaat bij deze patiënten en hoe we de ziektes kunnen behandelen."

Linde: "We focussen ons op twee dingen om deze vragen te beantwoorden. Aan de ene kant proberen we de hersenziektes in het lab na te bootsen. Zo komen we meer te weten over het ontstaan en verloop van de ziektes. Aan de andere kant ontwikkelen en testen we nieuwe therapieën. Daarmee hopen we patiënten met deze zeldzame ziektes in de toekomst te kunnen helpen."

Brein in een schaalpje

Linde: "Om de hersenen na te bootsen in het laboratorium maken we gebruik van menselijke stamcellen. Deze kunnen we gebruiken om de verschillende celtypes uit het brein te maken. We brengen de cellen vervolgens samen om 3D-modellen van het brein te maken. Het resultaat zijn kleine bolletjes van maximaal 1 cm. Ongeveer duizend keer zo klein als echte menselijke hersenen. Dit noemen we organoïden."

Ronald: "De organoïden hebben dezelfde structuren en celtypes als echte hersenen, maar missen de organisatie van een echt brein. Ze kunnen dus niet denken zoals wij dat kunnen!"

Linde: "Precies, maar we kunnen zo wel hersenen bestuderen in een menselijke context, zonder het gebruik van proefdieren."

Whatsapp-groepjes

Ronald: "We proberen met de organoïden bepaalde kenmerken van de ziektes na te bootsen. De zenuwcellen in ons brein communiceren bijvoorbeeld met elkaar. Het is net alsof ze in een WhatsApp-groep zitten. Bij patiënten met hersenziektes treden er problemen op bij deze gesprekken. De WhatsApp-groep is bijvoorbeeld kleiner, of er wordt minder gechat in de groep."

Linde: "Door zieke en gezonde organoïden te vergelijken, leren we meer over de manier waarop de gesprekken verschillen en daarmee hoe de ziekte verloopt. Bovendien kunnen we ze gebruiken om de oorzaak te achterhalen, zodat we in kunnen grijpen."

Shoot the messenger

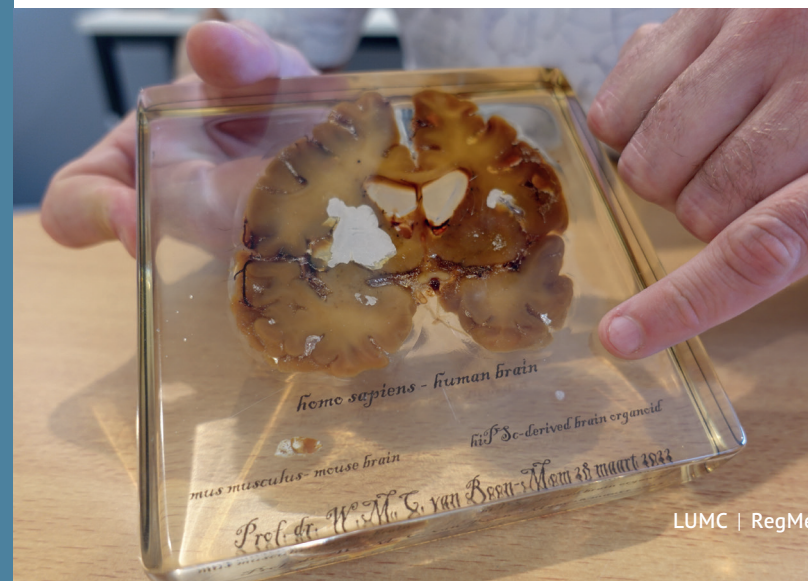
Linde: "Veel van de ziektes waar we onderzoek naar doen, ontstaan door de ophoping van 'foute' eiwitten in zenuwcellen. Bij patiënten bevatten deze eiwitten heel veel herhalingen in hun structuur die normaal niet aanwezig zijn. Om deze herhalingen te voorkomen, ontwikkelen wij therapieën die de handleiding voor de aanmaak van het eiwit – het RNA – herstellen."

Ronald: "Zo zorgen deze therapieën, die we AONs noemen, ervoor dat de herhalingen niet in de eiwitten terechtkomen. Daarmee hopen we ophoping van de foute eiwitten te voorkomen en daarmee de zenuwcellen te beschermen. De AONs kunnen we direct testen op onze zieke organoïden om te kijken of ze effectief zijn! Zo komt alles samen."

Samen vooruit

Ronald: "In ons lab doen we de eerste stappen van de ontwikkeling. Daarna werken we samen met bedrijven. De eerste AON die onder andere in het LUMC is ontwikkeld testen we op veiligheid in een fase 1/2 klinische studie. Dit doen wij samen met onder andere VICO Therapeutics, een bedrijf op het Leiden Bio Science Park."

Linde: "Veel van de ziektes waar we aan werken zijn ernstig, maar ook heel zeldzaam. Deze komen slechts bij 1 tot 10 op de 100.000 mensen voor. Voor de patiënten is het dus heel belangrijk dat hier toch onderzoek naar gedaan wordt. Ze zijn sterk betrokken bij het onderzoek, net als de artsen. Dat is heel waardevol. Samen gaan we er komen!" ■





In het
laboratorium

Locatiemanagers Bas Brinkhof en Marten Engelse voor Mirai House.

Op bezoek in Mirai House

In 2023 heeft het LUMC een nieuwe locatie geopend: het Mirai House aan de Sylviusweg 62, midden op het Leiden Bio Science Park. Hier werken meer dan 120 mensen van vier verschillende afdelingen samen onder één dak. Het feit dat zij allemaal werken aan onderzoek met orgaan-op-chip systemen en stamcellen maakt Mirai House een van de grootste stamcelonderzoekscentra van Europa. Bas Brinkhof en Marten Engelse zijn de trotse managers van deze LUMC-locatie.

Kijk mee met Mirai House in beeld!



1 Het LUMC deelt Mirai House met twee andere organisaties: Astellas en NecstGen. De medewerkers van NecstGen zijn onze directe burens en zitten aan dezelfde kant van het gebouw.



2 Op de eerste verdieping zijn de kantoor- en vergader-ruimtes te vinden. Maar de onderzoekers zijn meestal te vinden in de labs op de tweede verdieping. Wat Mirai House bijzonder maakt, is dat de laboratoria zijn ingedeeld op techniek in plaats van per onderzoeksgroep. Dit zorgt ervoor dat iedereen makkelijker kan samenwerken en onderzoekers uit verschillende onderzoeksgroepen van elkaar kunnen leren.

Zoals gezegd, draait het werk in Mirai House vooral om stamcellen. Om deze cellen te kweken, zijn er meerdere grote celkweeklaboratoria. Hier kweken de onderzoekers stamcellen die vervolgens kunnen differentiëren tot cellen uit verschillende organen zoals het hart, de huid, nieren, longen, alvleesklier en het binnenoor. De cellen die uit deze stamcellen worden geproduceerd, kunnen zo gebruikt worden om ziektes aan deze organen te bestuderen, nieuwe medicijnen te testen of zelfs nieuwe therapieën te produceren.



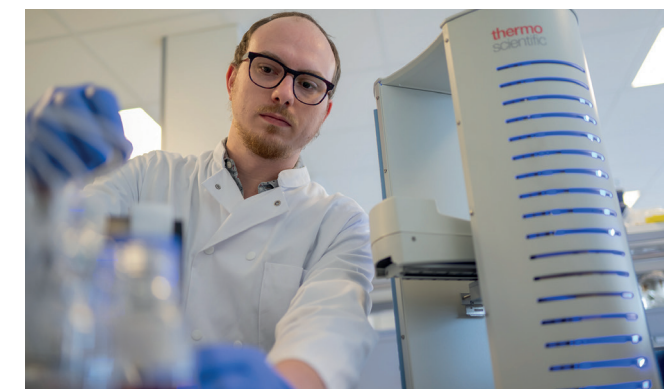
3 Een van de belangrijkste faciliteiten voor het onderzoek in de regeneratieve geneeskunde is ook in Mirai house te vinden: het Leiden hiPSC Center (p.7). Deze faciliteit heeft veel kennis en expertise op het gebied van hiPSC productie en modificatie. De faciliteit biedt allerlei services om stamcelonderzoekers in Mirai House, het LUMC en zelfs daarbuiten te ondersteunen.



4 Een deel van de gekweekte cellen wordt gebruikt in orgaan-op-chip systemen. In speciale laboratoria proberen onderzoekers zo omstandigheden voor de cellen te maken die zo goed mogelijk lijken op die in het menselijk lichaam.



→ Benieuwd naar hoe een long op chip werkt? Bekijk het hier!



5 Om de cellen te bestuderen, wordt gebruik gemaakt van geavanceerde technieken. In het Mirai House zijn daarom verschillende geavanceerde apparaten te vinden, die meerdere onderzoeksgroepen kunnen gebruiken. Zo hoeft niet iedere groep zijn eigen, dure apparaten aan te schaffen.

Benieuwd geworden naar Mirai House, het onderzoek of de faciliteiten? Kom eens langs! De koffie staat klaar. ■

Laagdrempelig kennismaken met regeneratieve geneeskunde: in Leiden kan het!

Verbinden en inspireren

Regeneratieve geneeskunde is een maatschappelijk speerpunt van het LUMC, en wetenschapscommunicatie sluit daar logisch op aan. We vinden het belangrijk om nieuwsgierigheid naar wetenschap te stimuleren. Vooral bij kinderen en jongeren. Zodat zij zich laten inspireren of beter begrijpen wat wetenschap voor hen kan betekenen. Maar ook volwassenen die normaal gesproken niet in aanraking komen met de wetenschap willen we bereiken. Zo willen we vertrouwen in de wetenschap en medische wereld vergroten. En mensen helpen een mening te vormen over keuzes van de overheid, bedrijven en wetenschappers. In Leiden bieden we verschillende mogelijkheden om laagdrempelig kennis te maken met wetenschap.

3 October University

Op 3 oktober vieren en herdenken we ieder jaar het Leidens Ontzet en is de hele stad op de been. Universiteit Leiden organiseert op die dag de WetenschapsWarenMarkt, één van de leukste activiteiten van het jaar. Dit evenement verbindt de stad met wetenschap en bereikt mensen die daar anders niet mee in aanraking komen. Onze onderzoekers delen enthousiast hun kennis over regeneratieve geneeskunde. Dit doen zij met behulp onder andere het StamcelSpel en een interactieve opstelling met animatiefilmpjes en fysieke objecten. Deze maakten wij samen met de Nationale Wetenschapsagenda. Van jong tot oud: iedereen leert iets nieuws. Zo begreep een bezoeker dankzij onze uitleg waarom zijn vrouw een nieuwe knie nodig had. Kritische vragen, bijvoorbeeld over de toegankelijkheid van dure behandelingen, helpen ons beter aan te sluiten bij wat mensen nodig hebben.



Meer weten?

Nacht van Ontdekkingen

Tijdens de Nacht van Ontdekkingen staan nieuwsgierigheid en creativiteit centraal. Dit is een perfecte plek voor de reNEW ARTxSCIENCE-wedstrijd. Binnen reNEW werken onderzoekers uit Leiden, Kopenhagen en Melbourne samen om stamcel-onderzoek te doen. Ze hopen hiermee het leven van mensen met chronische ziektes te verbeteren. Tijdens hun werk maken de onderzoekers, per ongeluk of expres, prachtige kunstwerken. De beste kunstwerken sturen onderzoekers in voor de ARTxSCIENCE-wedstrijd. Deze zijn te zien tijdens de Nacht van Ontdekkingen. Onderzoekers vertellen aan de hand van deze kunstwerken over stamcellen en hun onderzoek. Bezoekers ontdekken zo hoe stamcellen niet alleen kunnen helpen bij genezing, maar ook heel mooi zijn om te zien.

De volgende editie van de Nacht van Ontdekkingen vindt plaats op 20 september 2025. ■

Bekijk hier de aftermovie van Nacht van Ontdekkingen 2024



Hessel Honkoop, communicatieadviseur regeneratieve geneeskunde bij het LUMC: "Het onderzoek dat wij doen bij regeneratieve geneeskunde, dat moeten we ook aan de man brengen. Je moet mensen enthousiast krijgen. Zonder maatschappelijk draagvlak kun je het als wetenschapper wel vergeten. Gelukkig zijn er in Leiden genoeg kansen om dit te doen!"



Lieke van Kempen, Martine de Vries en Nienke de Graeff

Naar de kliniek

Het patiëntperspectief: onmisbaar bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën!



Bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën en technologieën als stamceltherapie, gentherapie, organoïden en orgaan-op-een chip modellen komen ook ethische vragen kijken. Het is belangrijk hier al vroeg over na te denken. Als onderzoekers op de afdeling Ethiek en Recht van het LUMC zijn we daarom actief betrokken bij deze ontwikkelingen. In ons onderzoek brengen we onder andere het perspectief van patiënten in kaart. Een onmisbaar onderdeel. Dit lichten we graag toe!

Regeneratieve geneeskunde

Het doel van regeneratieve geneeskunde is om de kwaliteit van leven van mensen met een ziekte of aandoening te verbeteren. Om dit doel te bereiken, is het belangrijk dat nieuwe therapieën aansluiten bij de behoeften en wensen van patiënten. Maar over welke behoeften en wensen hebben we het dan eigenlijk? Om dit te begrijpen moeten we goed naar patiënten luisteren. Hoe ervaren zij op dit moment bijvoorbeeld hun ziektelast? Waar hopen ze op bij de ontwikkeling van een nieuwe therapie? Waar maken ze zich zorgen over? En hoe wordt er gedacht over meedoen aan onderzoek?

Patiënt betrokkenheid

Het betrekken van patiënten bij het onderzoek naar nieuwe therapieën is niet zo vanzelfsprekend als het lijkt. Vaak schatten (lab)onderzoekers en artsen zelf, op basis van hun eigen inschattingen en ervaringen, in wat patiënten nodig hebben. De ontwikkeling van nieuwe therapieën verloopt dan in een rechte lijn, zonder dat er direct naar de gedachten van patiënten wordt gevraagd.

Dit kan problemen geven, want wat als later blijkt dat patiënten eigenlijk iets anders willen of nodig hebben? Door patiënten al tijdens het onderzoek te betrekken bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën verandert de 'rechte lijn' in een route met veel meer mogelijke afslagen.

Wij betrekken patiënten dan ook al vroeg bij het onderzoek, en brengen door middel van interviews hun perspectief in kaart. We interviewen onder andere mensen met diabetes type 1 en afweerstoornissen, waarvoor stamceltherapieën worden ontwikkeld. En mensen met een erfelijke vorm van gehoorverlies, waarvoor binnenoor organoïden (soms 'mini-orgaantjes' genoemd) worden ontwikkeld. Net als mensen met de spierziekte Duchenne, waarvoor een gentherapie wordt ontwikkeld.

Er zijn minstens vier voordelen van het betrekken van patiënten *tijdens* het onderzoek naar nieuwe therapieën. Patiënten kunnen ons namelijk vertellen (1) welke onderwerpen en vragen volgens hen onderzocht moeten worden, (2) hoe gemeten moet worden of een nieuwe therapie een succes is, (3) welke informatie ze nodig hebben om te kunnen beslissen over deelname aan onderzoek, en (4) of de therapie zou aansluiten bij hun wensen en behoeften, en wat daarin belangrijk is.

De invloed van het patiëntenperspectief

De resultaten van ons onderzoek worden gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften en gedeeld met de betrokken (lab)onderzoekers en artsen. Zo kan het patiëntenperspectief meteen worden gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën in het LUMC. Met ons onderzoek hopen we dat regeneratieve geneeskunde zo goed mogelijk aansluit bij de mensen voor wie het is bedoeld. En doen we nieuwe inzichten op voor verder ethisch onderzoek. Volgens ons is het patiëntenperspectief dan ook onmisbaar bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën en technologieën! ■



Een dag uit het leven van... *Giorgia Mazzini*

PhD-student in de artrose-onderzoeksgroep
(sectie Moleculaire Epidemiologie,
afdeling Biomedische Datawetenschappen)

Stel je een leven voor waarin pijn en stijfheid de dagelijkse activiteiten bemoeilijken en simpele bewegingen een uitdaging worden. Dit is de realiteit voor miljoenen mensen met artrose, één van de meest voorkomende oorzaken van gewrichtspijn en invaliditeit. In de Meulenbelt-onderzoeksgroep voor artrose van het LUMC werkt Giorgia aan baanbrekend onderzoek naar hoe stamcellen en regeneratieve geneeskunde kunnen bijdragen aan nieuwe, broodnodige behandelingen. Ze neemt ons mee in een typische dag uit haar leven.

07:00 De dag gefocust en rustig beginnen

Ik begin mijn dag om 7:00 uur, meestal met een kop thee en wat tijd met mijn kat. Voor hem zorgen geeft me een moment van rust voordat de drukte begint. Om 8:00 uur ben ik op mijn werkplek om mijn dag te plannen. Met experimenten, vergaderingen en studentenbegeleiding is structuur essentieel. Daarom stel ik een lijst op met prioriteiten, zodat ik gefocust blijf op wat echt belangrijk is.



09:00 Onderzoeken en begeleiden

Om 9:00 uur sta ik in het lab en dompel ik me volledig onder in mijn experimenten. Ik werk voornamelijk met geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSCs), die zich kunnen differentiëren in verschillende soorten weefsel. Ons lab heeft een speciaal protocol ontwikkeld om deze cellen te laten rijpen tot kraakbeen-producerende cellen. We willen deze cellen gebruiken om kraakbeenimplantaten te maken die verloren kraakbeen van patiënten met artrose kunnen vervangen.

Mijn grootste uitdaging is het optimaliseren van de cellen. Zodat deze betrouwbaar uitgroeien tot gezonde kraakbeen-vormende (chondrogene) cellen en het tegelijkertijd mogelijk is ze op grote schaal te maken. Dit is cruciaal, omdat de cellen soms hun kraakbeen-vormende vermogen verliezen. Zo werk ik aan het creëren van een betrouwbare, 'kant-en-klare' bron van kraakbeen voor transplantatie.

Labwerk vereist precisie en geduld. Elke stap is cruciaal en ik blijf me verbazen over hoe deze minuscule cellen zo'n enorme impact kunnen hebben. Naast mijn onderzoek begeleid ik studenten in hun labtechnieken en help ik hen vertrouwen te krijgen in hun experimenten. De balans tussen mijn eigen werk en begeleiding is soms uitdagend, maar het is enorm waardevol om studenten te zien groeien in hun vaardigheden.



12:00 Een pauze om op te laden en ideeën uit te wisselen

Tegen de middag ben ik toe aan een pauze. Ik lunch met vrienden en collega's uit verschillende afdelingen. Deze informele gesprekken zijn niet alleen leuk, maar leiden vaak tot nieuwe ideeën. Wetenschap is zo verweven en je weet nooit wanneer een gesprek een nieuwe idee of samenwerking oplevert!

12:30 Teamoverleg

Na de lunch is het tijd voor ons wekelijkse teamoverleg – een van mijn favoriete momenten van de week. We delen updates, denken samen na over oplossingen en stellen nieuwe doelen. Het is inspirerend om te zien hoe we bijdragen aan elkaars werk. Terwijl ik me richt op het optimaliseren van cellen voor kraakbeenimplantaten, onderzoeken anderen de mechanismen achter iPSC-differentiatie naar chondrocyt-achtige cellen. Weer anderen richten zich op mechanische belasting en het testen van menselijke osteochondrale explantaten. Deel uitmaken van zo'n gedreven team laat zien hoe ver we samen komen in de ontwikkeling van functionele iPSC-afgeleide kraakbeenimplantaten.

13:30 Analyseren en schrijven

Na de meeting richt ik me op computerwerk. Ik werk aan een techniek waarmee we tegelijkertijd de toegankelijkheid en transcriptie van DNA op celniveau kunnen analyseren. Dit levert enorme hoeveelheden data op die geanalyseerd moeten worden met gespecialiseerde scripts. Zo hopen we moleculaire inzichten te verkrijgen die het verschil verklaren tussen goede en minder goede kraakbeen-producerende cellen – geen makkelijke taak!

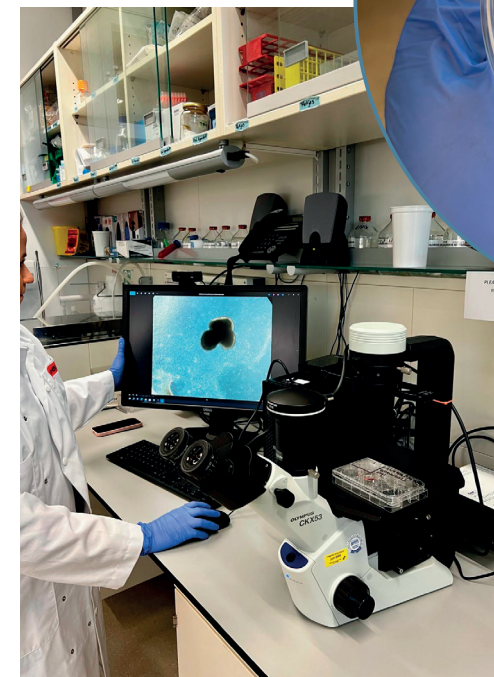


Daarnaast schrijf en beoordeel ik wetenschappelijke artikelen en beantwoord ik e-mails. Ik neem ook tijd om de nieuwste publicaties in regeneratieve geneeskunde door te nemen. Schrijven is een uitdagend, maar ook bevredigend aspect van mijn werk. Het is geweldig om een wetenschappelijk verhaal vorm te zien krijgen en te weten dat het bijdraagt aan een beter begrip van osteoarthritis.

18:00 De dag afsluiten en ontspannen

Om 18:00 uur rond ik mijn werkdag af en ga ik naar huis. Daar trek ik mijn hardloopschoenen aan en ga een stuk rennen. De cadans van het hardlopen helpt me mijn hoofd leeg te maken en over te schakelen van 'werkmodus' naar ontspanning. Daarna eet ik rustig en bel ik met mijn familie in Italië. Hun stemmen horen en samen lachen is een moment waar ik altijd naar uitkijk.

Later op de avond neem ik wat tijd voor mezelf. Ik kijk Netflix en laat de dag achter me. Terwijl de avond valt, blik ik terug ik op onze vooruitgang en kijk ik uit naar wat morgen brengt. Elke dag brengt ons een stap dichterbij baanbrekende ontdekkingen en nieuwe regeneratieve therapieën voor artrose-patiënten. ■



Standaarden zetten voor micro- fysiologische systemen

Microfysiologische systemen (MPS), zoals organen-op-een-chip, stellen wetenschappers in staat om de structuur en fysiologie van menselijk weefsel in het lab na te bootsen. Deze modellen zijn waardevol voor onderzoek naar ziekten en het testen van medicijnen. Toch blijft hun gelijkenis met echte organen onzeker, en grootschalige toepassing in medicijnontwikkeling is beperkt. Experts van het LUMC en andere Nederlandse onderzoekscentra, aangesloten bij het Netherlands Organ-on-Chip Initiative (NOCI), pleiten in Nature Biomedical Engineering voor meetbare standaarden om de betrouwbaarheid van MPS te verbeteren.

“Het is tijd om meetbare standaarden te ontwikkelen waarmee we verschillende MPS direct kunnen vergelijken en hun relevantie voor het menselijk lichaam kunnen beoordelen,” zegt professor Christine Mummery. “Pas dan zullen MPS geaccepteerde modellen worden voor medicijnontwikkeling en ziekteonderzoek.”

In hun publicatie onderscheiden de onderzoekers twee belangrijke kenmerken van MPS-modellen: ontworpen kenmerken – zoals zuurstofniveaus en vloeistofstromen, die nauwkeurig kunnen worden gecontroleerd – en emergente kenmerken, zoals celgedrag, die spontaan ontstaan maar gemonitord kunnen worden.

Door op basis van dit onderscheid standaarden te definiëren voor systemen zoals vessel-on-chip, gut-on-chip, brain-on-chip en heart-on-chip, bieden de onderzoekers handvatten voor wetenschappers en benadrukken ze het belang van standaardisatie. Nu MPS-technologie steeds vaker wordt toegepast, wordt deze noodzaak steeds urgenter.

“Met deze publicatie benadrukken we het belang van meetbare standaarden in MPS,” concludeert Mummery. “We helpen onderzoekers bij het kiezen van het juiste model voor hun wetenschappelijke vraag: is het model ‘fit-for-purpose’? Zo hopen we bij te dragen aan de inzet van deze systemen in medicijnontwikkeling.” ■

Lees meer



Stamcellen klaar voor de Kliniek

Om stamceltherapieën veilig en van hoge kwaliteit naar patiënten te brengen, moeten ze geproduceerd worden volgens strikte richtlijnen, bekend als Good Manufacturing Practice (GMP). Het LUMC Centrum voor Cel- en Gentherapie (p.7), ontwikkelde in samenwerking met onderzoekers van verschillende afdelingen nu een platform waarmee humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSCs) volgens deze strenge normen in eigen huis kunnen worden gekweekt. Dit is een cruciale stap om nieuwe celtherapieën uit het LUMC beschikbaar te maken voor patiënten.

GMP-productie van hiPSCs is complex: het moet plaatsvinden in een steriele, streng gecontroleerde omgeving, waarbij elke stap wordt gemonitord en zorgvuldig wordt gedocumenteerd. Dankzij het nieuwe platform kan het LUMC deze productie nu binnen het ziekenhuis uitvoeren – uniek in een academische setting.

“We hebben met het platform inmiddels twee partijen hiPSCs geproduceerd, die na validatie zijn goedgekeurd voor gebruik. We noemen deze partijen Master Cell Banks,” zegt Juan Novoa, eerste auteur van de studie.

Deze cellen kunnen gebruikt worden om verschillende celtypen te produceren die als potentiële therapie kunnen dienen zoals eilandjes van Langerhans, nierorganoïden, hartspiercellen, huidcellen, neuronen en binnenoorganoïden. Daarmee spelen ze een sleutelrol in de ontwikkeling van nieuwe regeneratieve behandelingen binnen het LUMC. ■

Publicaties



Innovatief project om eilandjes van Langerhans te isoleren voor transplantatie bij patiënten met type 1 diabetes

Ongeveer 100.000 Nederlanders hebben de diagnose type 1 diabetes. Deze vorm van diabetes is een auto-immuun ziekte. Dit betekent dat het afweersysteem de bètacellen in de alvleesklier bijna helemaal vernietigt. Daardoor maakt het lichaam bijna geen insuline meer aan. Hierdoor schommelt de bloedsuiker veel. Mensen met deze ziekte meten zelf hun bloedsuiker en spuiten insuline om hun bloedsuiker onder controle te houden.

Bètacel vervangende therapie

Bij sommige patiënten is het spuiten van insuline niet genoeg en blijft de bloedsuiker schommelen. Dit zorgt voor gevaarlijke situaties waarbij de patiënt bijvoorbeeld het bewustzijn kan verliezen. Ook hebben deze patiënten vaak andere lichamelijke problemen door hun type 1 diabetes. Voor deze patiënten kan een behandeling die bètacellen vervangt een oplossing zijn. Dit kan door een transplantatie van de alvleesklier of door alleen de eilandjes van Langerhans te transplanteren, waarin bètacellen zitten.

De PancReatic Islet Separation Method (PRISM)

Voordat de eilandjes getransplanteerd worden, moeten zij uit een donoralvleesklier geïsoleerd worden. Om dit technisch complexe en tijdrovende isolatie proces te vereenvoudigen en te optimaliseren, werd in het LUMC een nieuwe techniek ontwikkeld, de PancReatic Islet Separation Method (PRISM) (zie kader).

Het LUMC heeft het gebruik van PRISM voor klinische toepassing goedgekeurd. Daarnaast is er wereldwijd belangstelling vanuit andere ziekenhuizen waar eilandjes transplantaties gebeuren. Het LUMC is een samenwerking met een Amerikaans bedrijf aangegaan om PRISM apparatuur voor de andere ziekenhuizen te bouwen. ■



Meer weten over hoe PRISM is
ontworpen? Lees het in
Transplant Talks 2024 (pagina 6)



Van onderzoek tot therapie: regeneratieve geneeskunde binnen de muren van het academisch ziekenhuis

Ze werkte jarenlang in verschillende functies binnen de farmaceutische industrie. In 2022 besloot ze het roer om te gooien en maakte ze de overstap naar het LUMC. Chantal van Litsenburg werkt hier aan haar droom: bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën die voor iedereen die ze nodig heeft beschikbaar zijn. “Wat we willen kan eigenlijk helemaal niet, maar als het ergens gaat lukken, dan is het hier.”

Het begon met een gesprek met haar oud-studiegenoten Niels Geijssen en Frank Staal – beiden hoogleraar en onderzoeksleiders in het LUMC. Samen bespraken ze wat er nodig is om geneesmiddelen op een goede manier te ontwikkelen binnen een academisch ziekenhuis. Dit gesprek plantte een zaadje dat leidde tot de start van een regulatory office in het LUMC. Die helpt onderzoekers om geneesmiddelen naar de patiënt te krijgen.

In eerste instantie lag de focus van deze regulatory office op twee veelbelovende therapieën: een nieuwe gentherapie voor patiënten met Duchenne spierdystrofie in samenwerking met prof. Geijssen, en een stamcelgentherapie voor jonge patiënten met een aangeboren afweerstoornis samen met prof. Staal. Laatstgenoemde is echt een pionier op dit gebied en in het LUMC zijn inmiddels een aantal patiënten behandeld met zijn therapie in een klinische studie (zie ook p.13). In de toekomst wordt op een zelfde manier de ontwikkeling van andere therapieën ondersteund.

Andere mindset

Een flinke uitdaging, want juist voor de ontwikkeling van complexe geneesmiddelen binnen regeneratieve geneeskunde zoals cel- en gentherapieën is veel kennis vereist en moet voldaan worden aan strenge eisen. Bovendien zijn academische ziekenhuizen van oudsher vaak niet ingesteld op de ontwikkeling van zulke therapieën. “Academische ziekenhuizen doen heel goed onderzoek, maar zijn niet ingericht op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Als we het onderzoek écht naar de patiënt willen brengen, dan komt daar een andere instelling en aanpak bij kijken. Dat is de essentie van mijn rol: ik ben bezig om deze mindset te veranderen.”

Een unieke kans

Ondanks de uitdagingen is Chantal enthousiast over de ontwikkelingen binnen het LUMC. “Ik geloof dat mensen uiteindelijk het verschil maken en de mensen hier hebben de expertise en ervaring om dit project te laten slagen. Ze hebben een droom en zijn bereid dwars door muren te gaan om die te verwezenlijken. Dat is fantastisch.” Ze voegt hieraan toe dat het werk in een academisch ziekenhuis unieke kansen biedt in vergelijking met werk in de farmaceutische industrie. “Het mooie aan deze plek is dat we de ruimte hebben om therapieën te ontwikkelen die commercieel niet direct interessant zijn. De ziekten waaraan we werken zijn vaak zeldzaam en op zijn minst technologisch moeilijk te kraken. We hebben hier meer tijd om de puzzel te leggen, maar die tijd moeten we wel goed gebruiken.”



Naar de kliniek

Bruggen bouwen

In deze efficiëntie spelen Chantal en de regulatory office een belangrijke rol. “Met de onderzoekers bouwen we een brug terwijl we er samen overheen lopen. Gezamenlijk vormen we een steeds helderder beeld van de overkant, aan welke eisen de brug moet voldoen en de noodzakelijke bouwstenen om daar te komen.” Door samen na te denken over welke stappen cruciaal zijn, wordt zo voorkomen dat laat in de ontwikkeling van de geneesmiddelen obstakels opkomen en het proces opnieuw moet beginnen of zelfs volledig tot stilstand komt. Met als gevolg dat therapieën later of niet bij de patiënt terecht komen. “In de praktijk doe ik dat bijvoorbeeld door advies in te winnen bij de instanties die de nieuwe geneesmiddelen uiteindelijk goedkeuren. Of door ervoor te zorgen dat onze geneesmiddelen tijdens ontwikkeling officieel worden aangewezen als ‘weesgeneesmiddel’ – een medicijn voor zeldzame ziekten. Dit levert allerlei commerciële voordelen en hulp op.”

“Ik probeer – en dat is eigenlijk het leukste – vooral mensen vanuit de onderzoeksprojecten zelf aan ons te binden. De mensen die nodig zijn om het project te laten slagen. In de toekomst wordt het hopelijk standaard dat bij ontwikkeling van geneesmiddelen binnen het LUMC iemand betrokken is die met één been in het onderzoek staat en met één been in de regulatory office.”

Teamwork

Chantal doet dit niet alleen. In het LUMC komt verschillende expertise samen, van onderzoekers en artsen tot farmacologen en ethici. Er is bijvoorbeeld een nauwe samenwerking met het LUMC Centrum voor Cel- en Gentherapie (p.7), waar Pauline Meij met haar team al op kleine schaal regeneratieve therapieën vervaardigt en precies weet aan welke eisen ze moeten voldoen.

Samen met haar collega Yuxi Zhao probeert ze bovendien zo veel mogelijk onderzoekers enthousiast te maken voor het werk in de regulatory office en hen aan zich te binden. “Ik probeer – en dat is eigenlijk het leukste – vooral mensen vanuit de onderzoeksprojecten zelf aan ons te binden. De mensen die nodig zijn om het project te laten slagen. In de toekomst wordt het hopelijk standaard dat bij ontwikkeling van geneesmiddelen binnen het LUMC iemand betrokken is die met één been in het onderzoek staat en met één been in de regulatory office.”

Einddoel

“Een aantal van onze therapieën willen we doorontwikkelen. Geneesmiddelen die niet alleen in klinische studies getest kunnen worden, maar uiteindelijk ook écht alle patiënten kunnen bereiken doordat we een goed dossier hebben opgebouwd en het proces zorgvuldig hebben doorlopen.” Deze geneesmiddelen kunnen als een blauwdruk dienen voor andere geneesmiddelen die ontwikkeld worden binnen het LUMC. “Als onderzoekers in de toekomst weten dat ze bij de regulatory office aan moeten kloppen voor goed advies en hulp dan is mijn missie geslaagd. Dat is mijn doel: dat moet er staan.” ■

Stamceleilandjes: de toekomst voor patiënten met Type 1 Diabetes?

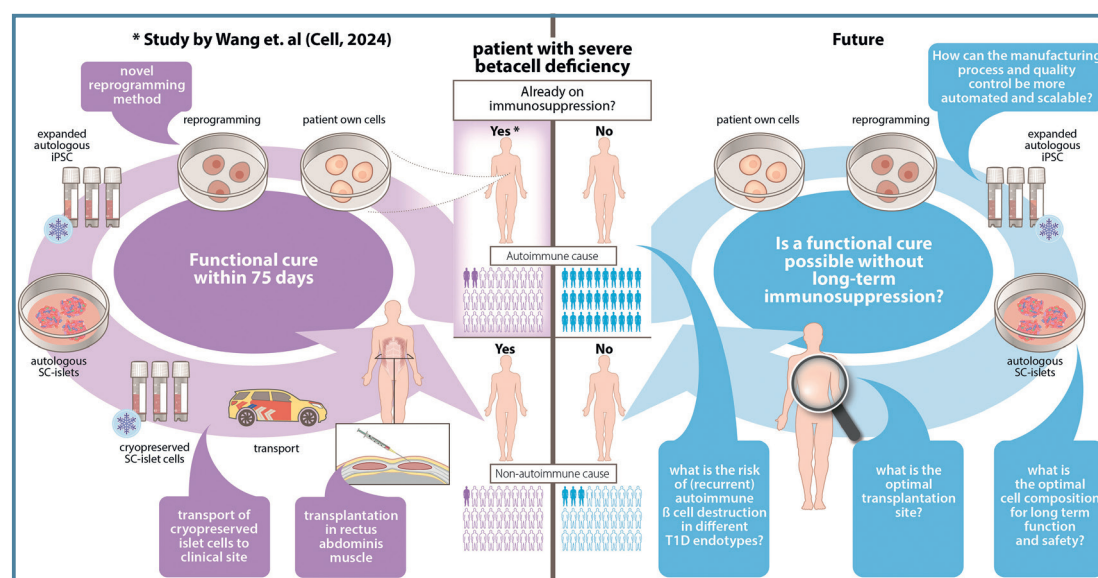
Wetenschappers zijn mogelijk een stap dichterbij een functionele genezing van type 1 diabetes (T1D). Chinese onderzoekers toonden laatst voor het eerst aan dat insuline producerende cellen, gekweekt uit de eigen stamcellen van een patiënt, succesvol getransplanteerd kunnen worden en de patiënt functioneel genezen. Dit zou levenslange insuline-injecties overbodig kunnen maken.

T1D is een auto-immuunziekte die de insuline producerende cellen in de alvleesklier vernietigt en miljoenen mensen wereldwijd treft. Voor patiënten is momenteel maar één genezende behandeling mogelijk: transplantatie van insuline producerende cellen via een pancreas- of, minder invasieve, eilandjestransplantatie. Het LUMC is het enige ziekenhuis in Nederland dat eilandjestransplantaties uitvoert, maar is hiervoor nog wel afhankelijk van schaarse donororganen.

Om dit probleem te omzeilen, onderzoeken wetenschappers de mogelijkheden om insulineproducerende eilandjes te maken van stamcellen.

Professor Eelco de Koning en associate professor Françoise Carlotti van het LUMC bespreken de toekomst van deze stamceleilandjes in een commentaar in het tijdschrift *Cell Stem Cell*. Ze bespreken hierin de Chinese studie en de twee hoofdrichtingen waarop onderzoekers wereldwijd zich focussen: kant-en-klare stamceleilandjes, die in grote aantallen geproduceerd kunnen worden en gepersonaliseerde 'eigen' eilandjes, afgeleid van de stamcellen van een patiënt zelf. De eerste optie is schaalbaar en zou daardoor economische voordelen kunnen bieden, maar vereist vooralsnog wel afweeronderdrukkende medicatie. De Chinese studie suggereert dat 'eigen' eilandjes gebruikt kunnen worden, maar er is nog veel onduidelijk. "De patiënt in deze studie gebruikte al afweeronderdrukkers vanwege een eerdere transplantatie," legt De Koning uit. "We moeten onderzoeken of transplantaties met deze 'eigen' eilandjes ook zonder die medicatie succesvol zijn."

Toekomstig onderzoek, zoals dat van De Koning en Carlotti in het LUMC, zal uitwijzen of en op welke manier stamceleilandjes een toekomst zonder insuline-injecties kunnen bieden voor T1D-patiënten over de hele wereld. ■



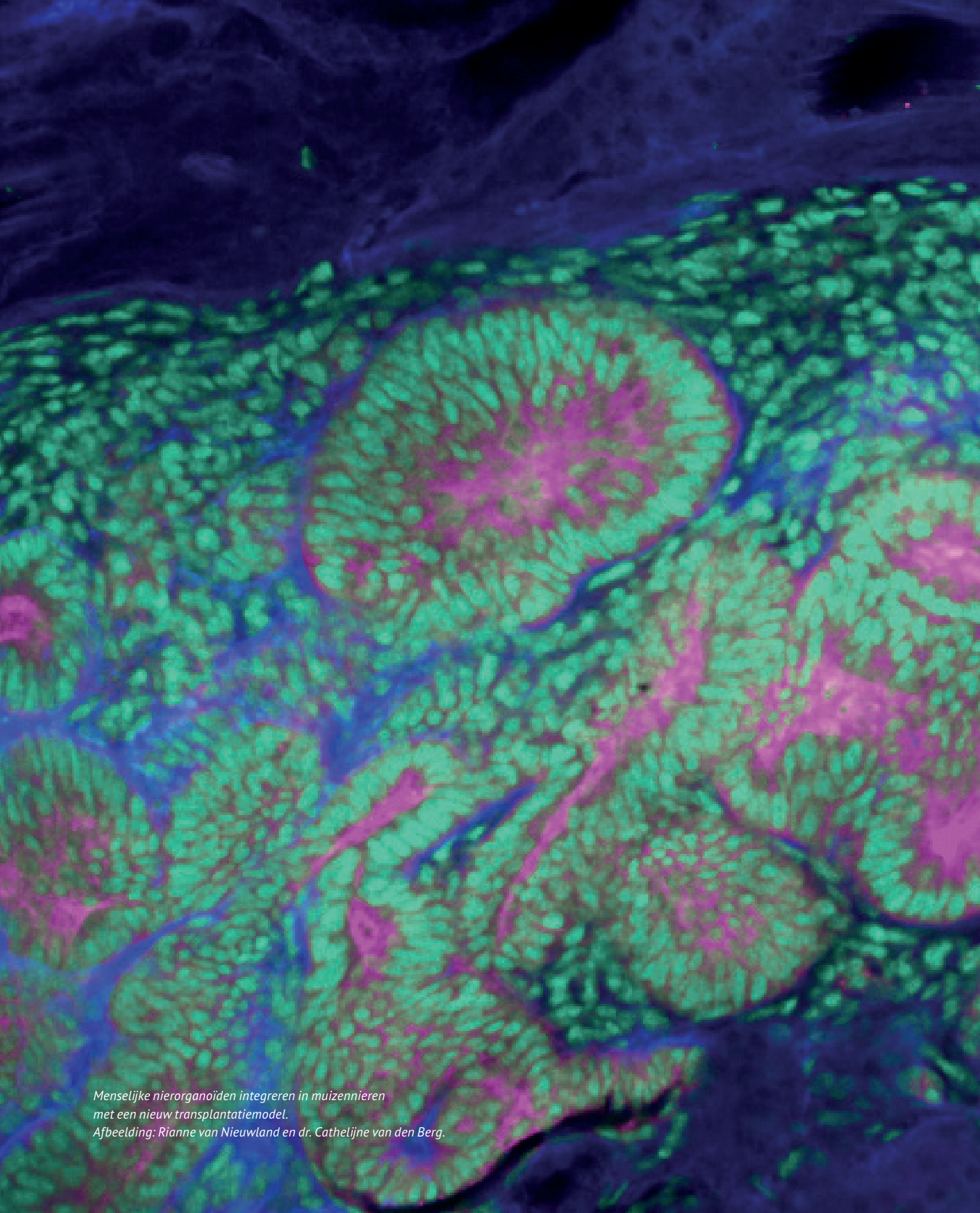
Lees de publicatie hier



Meer weten over het werk van De Koning?



Afbeelding van een binnenoorganoïde (slakkenhuis). Afbeelding: Amy Lucassen.



*Menselijke nierorganoïden integreren in muizenieren met een nieuw transplantatiemodel.
Afbeelding: Rianne van Nieuwland en dr. Cathelijne van den Berg.*