

Oplossingen voor ongeneeslijke longziekte COPD

Doorbraak in de maak

Over tien jaar is de ongeneeslijke longziekte COPD 's werelds derde doodsoorzaak. Althans, dat voorspelt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Dat vooruitzicht drijft prof. dr. Hans Clevers en het Longfonds om een oplossing te vinden. 'Als het ons lukt longweefsel te herstellen, realiseren we een medische doorbraak van wereldformaat.'

Hij is net geland van een vlucht uit New York en vertrekt over een paar dagen weer naar een volgend congres. Arts en biochemicus Hans Clevers (61) is wereldberoemd in de medische wetenschap. Dankzij zijn ontdekkingen kan het in de nabije toekomst mogelijk worden om ziek weefsel te genezen of om oud of versleten weefsel te vervangen. Zover is het nog

niet, haast Clevers zich te zeggen, want hij is terughoudend met beloften. 'Maar de kans is groot dat we over een jaar of vijf wel snel en gericht medicijnen kunnen gaan ontwikkelen voor COPD en andere ziekten die nu nog ongeneeslijk lijken.' COPD is een afkorting van *chronic obstructive pulmonary disease*, ofwel Chronische Obstructieve Longziekte. Patiënten hebben last van ontstoken longblaasjes, hoesten veel, zijn kortademig en voelen zich vaak benauwd.

Ontdekkingstocht

De ontdekkingstocht van Clevers start begin jaren negentig met zijn nieuwsgierigheid naar het menselijk afweersysteem. 'Bijna alle onderdelen van ons lichaam gaan minder lang mee dan het lichaam zelf', vertelt de hoogleraar moleculaire genetica van het Utrechtse Hubrecht Instituut. 'Zo worden de cellen in de darm elke vier tot vijf dagen helemaal vernieuwd, die van de huid gaan drie tot zes maanden mee en die van de lever één tot twee jaar.' Dat komt omdat de cellen van deze organen hard moeten werken. 'De longcellen nemen zuurstof op en beschermen het lichaam tegen indringers: virussen en bacteriën van buiten die met de ademhaling het lichaam in komen. Ook cellen in de huid en de dikkedarmwand voeren zo'n dubbele functie uit.'

'De vraag van de patiënt is onze leidraad'

Alleen al in Nederland lijden 1,2 miljoen mensen aan ongeneeslijke longziekten. De zware ziektelast en de grote maatschappelijke gevolgen maken het vinden van oplossingen urgenter dan ooit. De aanpak van LONGFONDS | Accelerate is gericht op snelle medische doorbraken.

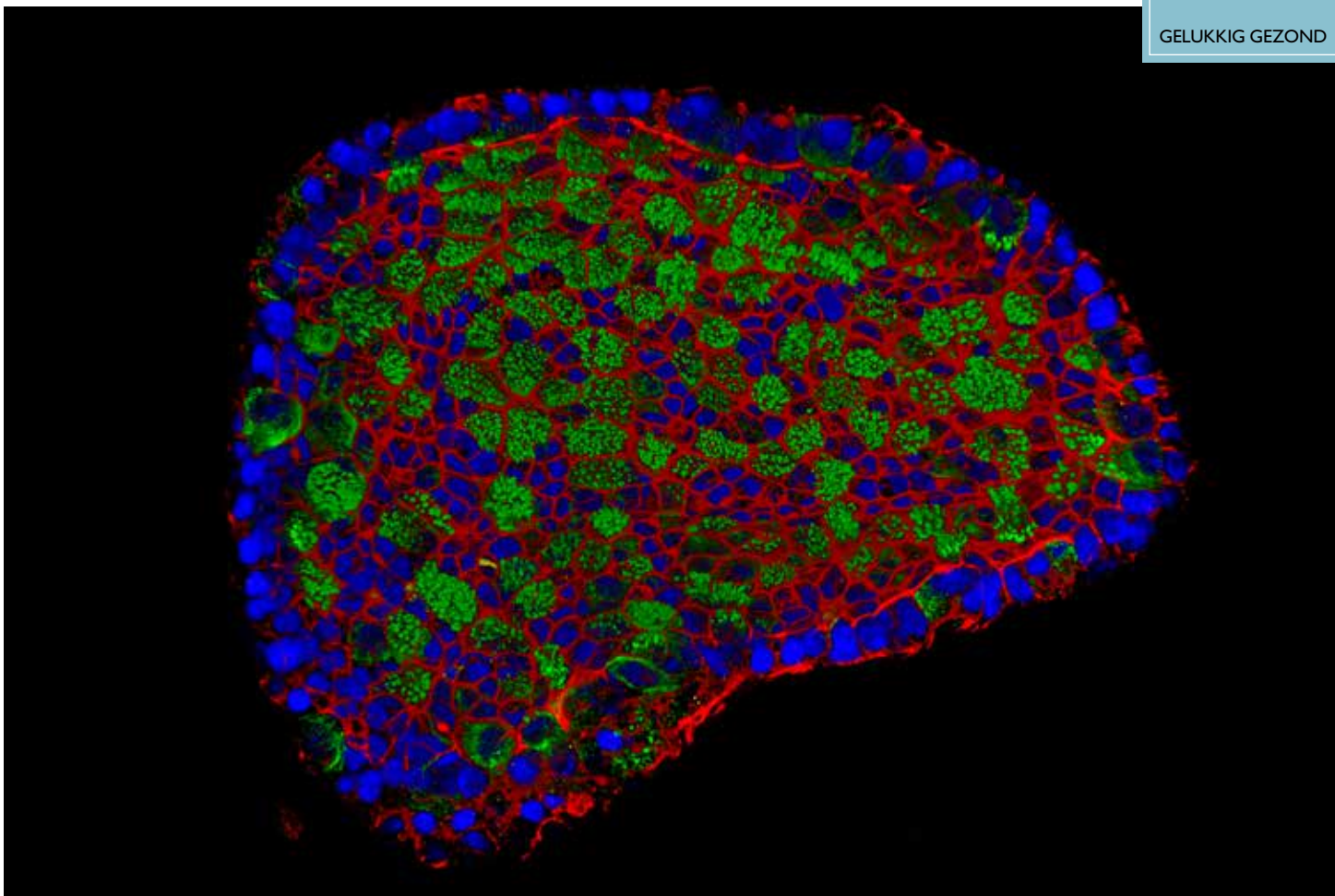


Michael Rutgers

'Meestal dienen wetenschappers onderzoeksvoorstellen in bij financiers als de farmaceutische industrie, fondsen en patiëntenorganisaties. Wij hebben dat omgedraaid', vertelt directeur Michael Rutgers (61) van het Longfonds. 'De vraag van de patiënt is onze leidraad. En die vraag luidt: ontwikkel een genezende behandeling voor COPD.'

Het Longfonds nam de regie en initieerde LONGFONDS | Accelerate – een resultaatgericht en internationaal samenwerkingsprogramma waar het onderzoek van professor Clevers onderdeel van is. Onderzoekers van academische topinstituten, artsen, longpatiënten en maatschappelijke partners bundelen hierin

hun krachten om snel en gericht resultaten te boeken. Rutgers: 'Patiënten willen toegankelijke en effectieve oplossingen voor hun longziekte. We maken nu een vliegende start en willen, met behulp van maatschappelijke partners en financiers, binnen vijf jaar onze doelen behalen.'



Onsterfelijke moedercellen

Aan de basis van het vernieuwingsproces staan de stamcellen: onsterfelijke ‘moedercellen’ die zich onbeperkt kunnen delen en zo dochtercellen voor organen produceren. ‘Stamcellen weten precies met welke snelheid ze nieuwe cellen moeten aanmaken – ook bij schade. De stamcellen bepalen ook welke functie een cel krijgt. In de longen is dat de opname van zuurstof of het filteren van onzuiverheden’, legt Clevers uit. ‘Dat wil zeggen: in een gezonde long. Als de productie in de stamcel verstoord raakt, wordt iemand ziek. Maakt de stamcel te veel weefsel, dan ontstaat er een overschot. Dat groeit meestal uit tot een tumor. Maar het kan ook dat de stamcel uitgeput raakt en juist niet meer genoeg nieuw gezond weefsel aanmaakt om beschadigingen te herstellen. Dat speelt waarschijnlijk een rol bij ziekten als COPD: longblaasjes gaan

kapot en worden niet meer gerepareerd of vervangen.’

Mini-orgaan

Waar dat reparatieproces precies misgaat, wil Clevers graag ontrafelen. Organoïden – een andere vinding van Clevers – kunnen daar een grote rol bij spelen. Clevers legt uit: ‘In 2009 wilden we in het laboratorium het proces nabootsen van deling van de stamcel. Dat was nog nooit gedaan en zou onmogelijk zijn. De Japanse onderzoeker Toshiro Sato uit mijn onderzoeksgroep lukte het wél om gezonde cellen buiten het lichaam te kweken. Alleen gebeurde er iets dat we niet hadden verwacht. We kregen niet méér van dezelfde stamcellen, maar een complete structuur van de binnenbekleding van de darm. Een mini-stukje gezond, lichaamseigen weefsel van een orgaan, zeg maar. Dat noemen we orga-

Met behulp van organoïden, zoals mini-longen, kunnen medicijnen getest worden om stamcellen in de ‘echte’ longen te reactiveren

‘Ik wil graag ontrafelen waar het reparatieproces van cellen misgaat’

noïde.' Daarmee opent zich een wereld van mogelijkheden. 'Zo'n mini-orgaan vormt ideaal materiaal om basaal en klinisch onderzoek op te verrichten. Zo kunnen we bij COPD uitzoeken waarom longblaasjes zich niet meer herstellen en daar in een latere fase behandelmogelijkheden op testen.'

Wereld van mogelijkheden

Op dit moment is er nog niet zo'n organoïde van longblaasjes ontwikkeld. Daar wordt hard aan gewerkt. Onder regie van het Longfonds is hiervoor een internationaal consortium opgericht, onder leiding van de Utrechtse hoogleraar. Dat consortium draagt de naam BREATH. 'Het unieke van deze groep is dat het Longfonds experts van over de hele wereld bijeen heeft gebracht', vertelt Clevers verheugd. 'Meestal betreft een nationaal fonds alleen onderzoekers uit eigen land bij een project, of in uitzonderlijke gevallen uit andere Europese landen. Maar bij BREATH telt alleen het doel, en dat is longregeneratie mogelijk maken. Dat moet op korte termijn. Je mag het gerust revolutionair noemen van het Longfonds, dat zij wetenschappers die hier het meest vanaf weten bijeen heeft weten te brengen, zelfs op trans-atlantisch niveau.'

Stamcel inhaleren

Zodra duidelijk is waar het misgaat, zijn daarop behandelingen te ontwikkelen. Bijvoorbeeld met het toedienen van medicijnen om stamcellen te stimuleren om weer aan het werk te gaan. 'Ik verwacht dat we over vijf jaar de eerste klinische onderzoeken kunnen doen met longstamcellen die beschadigd longweefsel herstellen', vertelt Clevers. 'Als dat lukt, realiseren we een medische doorbraak van wereldformaat. Naast medicijnen kun je denken aan gekweekte longstamcellen die we terugplaatsen bij de patiënt. Al is het nog een uitdaging om te kijken hoe je zo'n kleine stamcel op de juiste plek in het lichaam krijgt. Dat gaat niet met de hand of via een operatie. Wellicht kan dat via inhalatie of een injectie. Maar dat moet het onderzoek ons leren.'



Hans Clevers is Consortiumleider Longregeneratie en professor Moleculaire Genetica aan de Universiteit Utrecht

Geen ethisch bezwaar

Het inzetten van organoïden bij dat onderzoek kan de genezing van COPD verder versnellen. Clevers: 'Het voordeel van een organoïde is dat je hierop veel sneller, goedkoper en zonder ethische bezwaren kunt testen: je gebruikt nu gekweekt weefsel in het lab in plaats van dat je duur en tijdrovend onderzoek moet verrichten op proefdieren en mensen. Een organoïde zal nooit het reguliere onderzoek vervangen: het is niet een heel lichaam. Maar je kunt wel snel grote stappen maken. Mijn ambitie? Dat er straks een stamcellenbank bestaat. Patiënten kunnen daar dan terecht voor een stamcel die defect weefsel in een orgaan kan repareren of vervangen. Voor COPD, en nog veel meer andere ziekten die nu nog ongeneeslijk lijken.' [NQ]

'Het voordeel van een organoïde is dat je daarop veel sneller, goedkoper en zonder ethische bezwaren kunt testen'