

FUNDAMENTEEL ONDERZOEK: HET KRAKEN VAN EEN COMPLEXE PUZZEL

**TRANSPLANTATIE, REGENERATIE EN EEN MOGELIJKE GENEZING VOOR DIABETES TYPE 1
(EN DIABETES IN HET ALGEMEEN)**

Uit het verleden en heden blijkt dat België een koploper is in onderzoek naar diabetes. Elke dag opnieuw zetten verschillende onderzoekers in ons land zich in om betere oplossingen te vinden voor de behandeling van diabetes. Verschillende studies die momenteel lopen in onze ziekenhuizen, kennen hun basis in het fundamenteel onderzoek. Maar wat is dat juist? Wat is het verschil met klinisch onderzoek en hoe draagt het bij aan de diabeteszorg van de toekomst? We spreken erover met Nico De Leu en Willem Staels, arts-onderzoekers aan de VUB.

**Karen Ruys - Diabetes Liga vzw, diëtiste-diabeteseducator, Kenniscentrum - Infolijn
Lynn Detrixhe - Diabetes Liga vzw, Communicatie, Marketing & Fondsenwerving**



Links: Willem Staels, rechts: Nico De Leu

Nico De Leu

- 43 jaar, geboren in Asse, woont in Ternat
- Studeerde geneeskunde aan VUB
- Endocrinoloog in ASZ Aalst en UZ Brussel
- Hoofdonderzoeker van het Beta Cell Neogenese labo (BENE) aan de VUB

Willem Staels

- 37 jaar, geboren in Geraardsbergen, woont in Anderlecht
- Studeerde geneeskunde aan UGent
- Werkte in Institut Cochin en Hôpital Necker in Parijs (2018-2020)
- Kinderendocrinoloog in UZ Brussel
- Hoofdonderzoeker van het Beta Cell Neogenese labo (BENE) aan de VUB



DE BASIS VOOR EEN DOORBRAAK

Wat is fundamenteel onderzoek?

Nico De Leu: "Misschien is het handig om te kaderen dat onderzoek opgedeeld kan worden in 3 categorieën: fundamenteel,

translationeel en klinisch onderzoek. Wat Willem en ik doen bij BENE is voornamelijk fundamenteel en translationeel onderzoek. Fundamenteel onderzoek ligt aan de basis van

alle medische doorbraken, het gaat over kennis verwerven over hoe ons lichaam in elkaar zit. Het is basisonderzoek dat de vraag stelt: hoe werkt iets en waar gaat het mis bij ziekte?"

Willem Stael: "Wij bestuderen onder andere de bètacel, de pancreas en de mechanismen die kunnen helpen om te komen tot de genezing voor diabetes. Bij diabetes type 1 valt het immuunsysteem de bètacellen van de pancreas aan, waardoor deze quasi geen insuline meer aanmaken. Wij zoeken, tijdens fundamenteel onderzoek, naar verschillende methoden om de bètacellen te laten 'hernieuwen', ofwel door de verloren gegane functie in de pancreas zelf te herstellen (regeneratie) ofwel door bètacellen te transplanteren."

De Leu: "Willem en ik doen ook aan translationeel onderzoek. Hierbij nemen we inzichten uit het fundamenteel onderzoek mee in de eerste stappen naar de kliniek, met als doel de geneeskunde en dus mensen met diabetes vooruit te helpen. We kijken na of interventies die we doen op celniveau in een behandelvorm gegoten kunnen worden en testen deze op proefdieren en/of menscellen. Als die stap succesvol is, dan kan je verdergaan naar klinisch onderzoek. Bij klinisch onderzoek worden de onderzoeksideeën bij mensen getest in een ziekenhuis."

Stael: "Fundamenteel onderzoek is van groot belang. Je kan de status-quo van zorg die je nu geeft, doorbreken en naar een nieuw niveau tillen. We bekijken wat er al is, welke tekortkomingen er zijn in klinisch onderzoek en hoe we deze kunnen oplossen. Zonder fundamenteel onderzoek heb je geen nieuwe inzichten, geen nieuwe kennis en blijf je eigenlijk alles min of meer op dezelfde manier behandelen. Zo hebben we al 100 jaar insuline,

maar we weten dat we meer kunnen doen. Die insulines zijn steeds beter geworden en de diabetestechnologie gaat vooruit, maar conceptueel blijven we hangen. Als ons vak geneeskunde is, dan moeten we op termijn kunnen genezen."



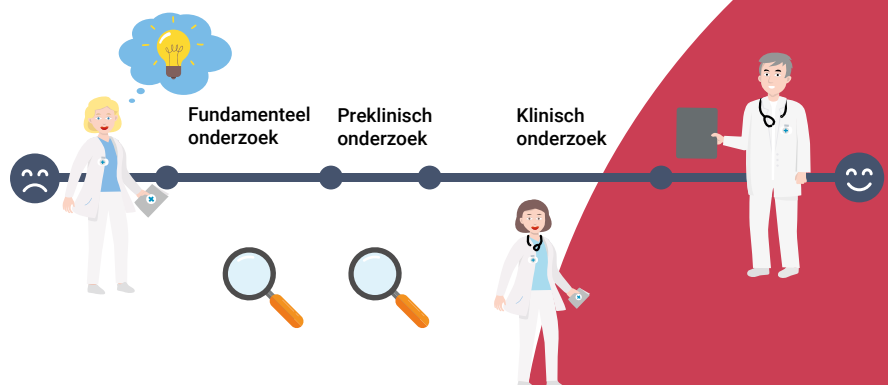
TRANSPLANTATIE

Julie spreken over regeneratie en transplantatie. Wat is dat precies?

De Leu: "Bij iemand met diabetes is er sprake van een verlies van functionele bètacelmasse wat resulteert in onvoldoende aanmaak van insuline en verhoging van de bloedsuikerspiegel. Dit treedt op bij personen met diabetes type 1, vanaf het begin, maar is ook een probleem bij personen met diabetes type 2, zij het later in het ziekteverloop. Bij diabetes verlies je deze bètacellen omdat ze doodgemaakt zijn door je immuunsysteem (type 1) of omdat ze tegen een te grote weerstand ('insuline-resistentie') moeten werken en finaal uitgeput geraken (type 2). Hoe kan je dat celverlies herstellen? Mogelijke oplossingen zijn transplantatie of regeneratie. Bij transplantatie ga je de verloren cellen vervangen door patiënten nieuwe cellen te geven die van elders afkomstig zijn, dus van donoren of stamcellen. Regeneratie daarentegen is het herstel van de bètacellen

in de eigen pancreas. Binnen onze onderzoeksgroep BENE zoeken we naar verschillende modellen en technieken om beide therapeutische opties mogelijk te maken en te optimaliseren.

Prof. Dr. Bart Keymeulen (UZ Brussel) rapporteerde onlangs een belangrijke doorbraak in transplantatie als celtherapie voor diabetes. Binnen dit klinisch onderzoeksproject werden insuline producerende bèta-achtige cellen gemaakt van stamcellen en getransplanteerd bij mensen met type 1 diabetes. Bij een aantal personen functioneerden deze cellen en hielpen ze met de suikercontrole, maar niet bij iedereen. Vaak hebben getransplanteerde bètacellen onvoldoende doorbloeding (vascularisatie) waardoor hun overleving in het gedrang komt en dus hun werking. Je moet terugkeren naar fundamenteel en translationeel onderzoek om te weten hoe dat komt en wat we hieraan kunnen doen. Dat is dan ook een van de belangrijke onderzoekslijnen binnen onze onderzoeksgroep: hoe kunnen we getransplanteerde cellen beter laten revasculariseren? De bètacel is namelijk een cel die de suikerspiegel in de bloedbaan moet aanvoelen en in functie daarvan insuline moet vrijstellen. De link tussen bloedvaten en bètacellen is dus cruciaal."



ONDERZOEK

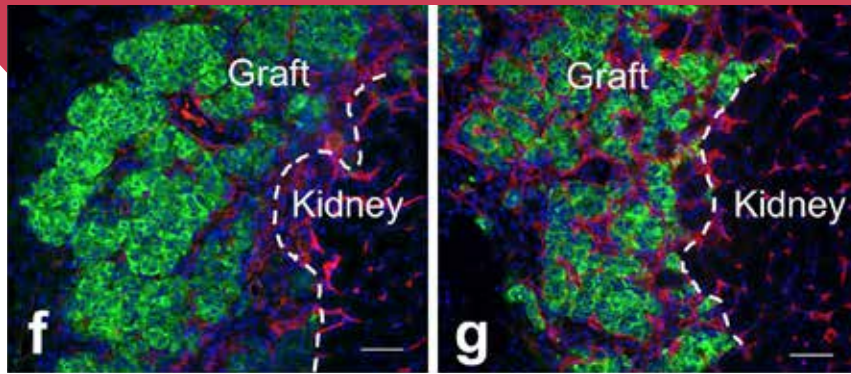
Staels: “Een van de problemen bij transplantatie van bètacellen, naast de mindere doorbloeding, is dat er te weinig donoren zijn. Om 1 persoon met diabetes te genezen, heb je zo’n 2 à 3 donoren nodig. Niet super efficiënt als behandeling. Daar kan het gebruik van stamcel-afgeleide betacellen en een adequate revascularisatie (= herstel van de doorbloeding) na transplantatie een deel van de oplossing zijn. Maar het is niet eenvoudig.”

De Leu: “Een tijdje geleden hebben we een innovatieve techniek (‘mRNA therapie’) toegepast om de revascularisatie van getransplanteerde eilandjes bij proefdieren te verbeteren (zie figuur 1). mRNA is de genetische code die je cel aanmaakt om een eiwit te maken. Het eiwit is datgene dat een bepaalde functie uitoefent. Met dit in het achterhoofd hebben we net voor de transplantatie van de betacellen, een genetische code meegegeven die er voor zorgt dat de getransplanteerde betacellen een specifieke eiwit aanmaken die bloedvatjes aantrekt en sneller de normale bloedvatvorming ter hoogte van de getransplanteerde cellen herstelt. Op basis van onze experimenten hebben we gezien dat de getransplanteerde bètacellen effectief meer en sneller bloedvat-ingroei vertoonden als je die code meegeeft. Daardoor is de overlevingskans van de getransplanteerde cellen groter en hun werking beter.”

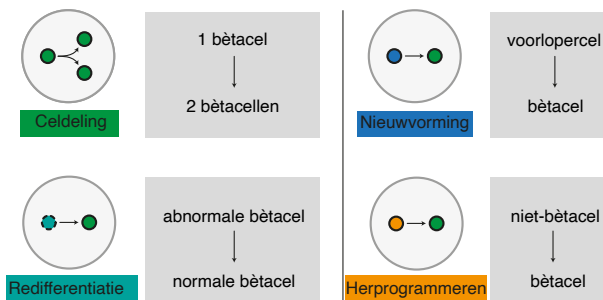


REGENERATIE

Staels: “Daarnaast focussen we ons ook op regeneratie. Bij regeneratie of het herstel van de bètaceel zijn er vier belangrijke concepten of strategieën (zie figuur 2) die we onderzoeken.



Figuur 1: mRNA therapie versnelt en verbetert de doorbloeding van getransplanteerde betacellen. Controle (links) en mRNA-behandelde (rechts) betacel-ent (‘Graft’) 7 dagen na transplantatie onder het nierkapsel (‘Kidney’) van recipiënt muizen. Groen: bètacellen; Rood: bloedvaten (naar Staels, De Leu et. al, Diabetologia (2018)).



Figuur 2: regeneratie

Bij iemand met beginnende diabetes type 1, zijn eigenlijk nog voldoende bètacellen aanwezig om wat insuline te maken, maar onvoldoende in aantal en functie voor een goede glycemiecontrole. In deze context kan je werken met de nog resterende bètacellen en hun aantal en/of functie trachten te herstellen via proliferatie of redifferentiatie.

- Proliferatie: 1 bètaceel stimuleren tot celdeling om zo 2 bètacellen te krijgen. Op die manier kan het werk van de bètacellen verdeeld worden over meer cellen.
- Redifferentiatie: bij diabetes ondervinden de bètacellen verschillende vormen van stress waardoor ze abnormaal worden qua identiteit en functie. De aanwezige bètaceel die minder goed werkt is

een gedifferentieerde bètaceel die je kan proberen te redifferentiëren naar een goedwerkende normale bètaceel.

Zit je in een meer vergevorderd stadium van diabetes en heb je eigenlijk weinig tot geen bètacellen meer over? Dan moet je voor regeneratie werken met andere celtypen in de pancreas. Dit kunnen progenitoren of niet-bètacellen zijn.

- Progenitoren: dit zijn voorlopercellen die gedurende de ontwikkeling bètacellen geven en die je mogelijk kan heractiveren bij schade.
- Niet-bètacellen: buurcellen, zoals alfacellen of deltacellen die al hormonen produceren (bijvoorbeeld glucagon), die je kan aansturen om zich om te vormen tot insulineproducerende cellen.



Via deze 4 mogelijke mechanismen kan je werken naar regeneratie of herstel van de bètacellen. Afhankelijk van de hoeveelheid bètacellen die je nodig hebt, kan je dan een ander herstelmechanisme aanspreken.”

De Leu: “We geloven eigenlijk binnen de behandeling voor type 1 diabetes in een combinatie van enerzijds immuun interventies (het stoppen van de immuun aanval op de bètacellen) en anderzijds regeneratie of transplantatie om het aantal bètacellen te herstellen. Iemand met diabetes type 1 in een vergevorderd stadium heeft al 70 à 80% van zijn bètacellen verloren, maar ook iemand in een vroeg stadium heeft al verlies van de cellen die insuline maken.”

Staels: “Je kan dan wel zeggen, ik hou nu de immuunaanval tegen en behoud het aantal bètacellen, maar die bètacellen – die al met minder zijn - geraken op termijn ook uitgeput en dan moet je kijken naar een andere oplossing.”

De Leu: ‘Combinatietherapie is trouwens ook interessant voor personen met diabetes type 2. Bij type 2 diabetes werken de nog aanwezige bètacellen harder om insulineresistentie tegen te gaan en geraken op een bepaald ogenblik uitgeput. De cellen maken dan geen insuline meer of gaan dood. Dus ook bij diabetes type 2 heb je nood aan regeneratieve therapieën die je dan dient te combineren met levenswijlaanpassingen en/of medicatie die de onderliggende insuline resistentie laat afnemen en de stress op de resterende of nieuwgevormde betacellen wegneemt.”

EEN LANGE WEG NAAR VOLDOENING

Er zijn veel verschillende pistes, maar het is wel een heel ingewikkelde puzzel.

Staels: “Vaak wordt een mogelijke genezing van/voor diabetes te eenvoudig weergegeven en dat kan frustrerend zijn. ‘Als het zo simpel is, dan kan het toch niet zo lang duren?’ Maar het is niet eenvoudig en er zijn veel projecten die in verschillende stadia van ontwikkeling zitten. Transplantatie van donoreilandjescellen staat bijvoorbeeld al redelijk ver. Transplantatie van stamcel-afgeleide bètacellen minder, maar het komt eraan. Regeneratie zit nog maar in de beginfase. De concepten (zoals in figuur 2) zijn pas duidelijk geworden de voorbije 10 jaar. Op dit moment werken we op verschillende projecten van regeneratie en transplantatie in het labo, maar er zijn heel wat hindernissen waarvoor we oplossingen moeten bedenken.”

Het is een lange weg naar voldoening, die soms jaren duurt. Hoe blijven jullie gemotiveerd?

Staels: “Door een goeie sparring partner en vriend te hebben zoals Nico. Het is superfijn om te werken bij BENE. Ons werk is intellectueel uitdagend en creativiteit is de sleutel om tot oplossingen komen. De manier waarop jij een oplossing bedenkt, wordt dan eigenlijk meegenomen in “de oplossing”, maar behoud dus een beetje jouw signatuur. Een andere drijfveer is zien waar de huidige behandelingen tekortschieten. Nico en ik werken, naast het onderzoek, in het ziekenhuis met kinderen of volwassenen met diabetes. Zelf met de allernieuwste technologie blijft een

goede glycemieregeling erg moeilijk. Ouders voelen zich al eens schuldig omdat ze maar niet kunnen komen tot “perfecte” glycemiecontrole bij hun kind, maar dat hoeft niet. Het zijn de tekortkomingen van onze huidige behandelingen die zorgen voor weinig ademruimte.”

De Leu: “We zien de impact van diabetes op de levenskwaliteit van onze patiënten en hun omgeving. Als je dan een steentje kan bijdragen tot een innovatieve therapie die hun zorgen gedeeltelijk kan wegnemen, dat is waarom je het doet. Het is ook intrigerend om op de hoogte te zijn van de tekortkomingen van de huidige therapieën en creatief te zijn in het vinden van mogelijke oplossingen.”

Staels: “Mensen hebben er begrip voor dat er nog geen oplossing is. Ik denk ook dat het helpt dat we niet bij de pakken blijven zitten en samen blijven werken aan oplossingen. Ook al kunnen we geen concreet jaar geven, wel kunnen we tonen dat we vooruitgaan en blijven zoeken naar beter.”

We willen Nico De Leu en Willem Staels, maar ook andere onderzoekers bedanken voor hun inzet en tomeloos enthousiasme om deze moeilijke puzzel te blijven leggen. Samen streven we naar een beter leven met diabetes.

Wil je meer weten over (steun aan) hun onderzoek, surf naar bene.research.vub.be