

Inhoudsopgave

1. Inleiding	4
2. Verleden en heden	5
3. Nieren en hart- en vaatziekten	7
4. Nieren en vaten – vaten en nieren	9
5. Vernieuwen als nieuwe behandeloptie: Regeneratieve Geneeskunde	14
6. Regeneratie van bloedvaten en nieren: bloedvaten en nieren vernieuwd	19
7. Translationeel onderzoek	24
8. Mechanismen	25
9. De implanteerbare kunstnier	27
10. Afronding	28
11. Dankwoord	31
12. Literatuur	37

Mijnheer de Rector Magnificus,

geachte collega's,

beste vrienden en familie,

waarde toehoorders,

1. Inleiding

Nieren zijn regelmatig in het nieuws. U herinnert zich wellicht de veelbesproken en met een Emmy bekroonde 'Grote Donor Show', een eenmalig live uitgezonden Nederlands televisieprogramma. Het bleek uiteindelijk een stunt te zijn om meer aandacht te krijgen voor donororganen. Maar ook discussies over het geen bezwaar systeem, actieve donorregistratie, de recente actie van Hyves en 'donor, ja of nee', Samaritaanse nierdonoren en discussies over het betalen van nierdonoren krijgen veel media aandacht. En dan zijn er de berichten over orgaan toerisme en handel in nieren. Nieren en nierziekten houden ons dus allemaal bezig en niet voor niets: nieren zijn voor ons allen van levensbelang.

Ik ben bijzonder verheugd vandaag de leerstoel Experimentele Nefrologie, de wetenschap van nieren en nierziekten, aan de Universiteit van Utrecht te aanvaarden. In mijn voordracht wil ik u laten zien dat nieren en nierziekten onze aandacht zeer verdienen, niet alleen in de media maar zeker ook in zorg, opleiding en wetenschap. Ik wil met u bespreken hoe het beeld van de patiënt met nierziekte in de tijd is veranderd onder invloed van ontwikkelingen in de behandeling maar ook door veranderingen in onze leefwijze. Chronische nierziekten zijn op dit moment een belangrijk gezondheidszorg-probleem, en vormen een bedreiging voor niet alleen de nier maar ook voor hart en bloedvaten. Wetenschappelijk onderzoek op dit gebied is dan ook van groot belang. Ik wil u meenemen naar een aantal wetenschappelijke ontwikkelingen die - naar ik hoop - uiteindelijk zullen leiden tot een betere behandeling en toekomst voor nierpatiënten. Ik zal hierbij vooral ingaan op de ontwikkeling van methoden om nieren te regenereren of wel vernieuwen. 'De nieren vernieuwd' is daarom de titel van mijn rede.

2. Verleden en heden

Nieren zijn niet opvallend: je hoort ze niet, je ziet ze niet en je voelt ze meestal niet. Hoe belangrijk nieren zijn merken we eigenlijk pas als ze (bijna) niet meer werken, en dat is dan meteen een ernstige situatie. Tot de 2^e wereldoorlog was je wanneer je nieren niet meer werkten ten dode opgeschreven, er treedt letterlijk vergiftiging op omdat de belangrijke bloedzuiverende werking van de nieren wegvalt, daarnaast kan sprake zijn van hoge bloeddruk en het vasthouden van vocht.

De Nederlandse internist Willem Kolff werd in de jaren '40 van de vorige eeuw geconfronteerd met het uitzichtloos lijden van deze patiënten en heeft zich gewijd aan de ontwikkeling van de kunstmatige nier. Tijdens de 2^e wereldoorlog lukt het hem onder moeilijke omstandigheden om een kunstnier te bouwen - met een waterpomp uit een T-Ford, wat onderdelen uit een Duitse bommenwerper en een handvol worstenvellen. Uiteindelijk redt hij hiermee als eerste ter wereld een nierpatiënt het leven ¹. Het is de basis van de hemodialyse zoals die vandaag de dag nog steeds wordt toegepast en waaraan vele mensen hun leven danken. Het is mooi dat de Nierstichting hun programma dat ondersteuning biedt aan talentvolle onderzoekers naar hem heeft vernoemd.

Hoewel dialyse in principe levens redt is de behandeling zwaar en het effect niet optimaal, slechts 10-20% van de nierfunctie wordt vervangen en een aanzienlijk deel van de problemen blijft bestaan. Een betere nierfunctievervangende behandeling is niertransplantatie. In 1954 werd in Boston door latere Nobelprijs winnaar Joseph Murray de eerste succesvolle niertransplantatie uitgevoerd bij een patiënt die een nier kreeg van zijn identieke tweelingbroer ². Met de ontwikkelingen in de transplantatie immunologie en ontwikkeling van steeds betere behandelingen om afstoting te voorkomen wordt niertransplantatie bij de grote meerderheid van patiënten met nierfalen nu gezien als de beste behandeloptie. Ook transplantatie is echter niet zonder problemen. Er bestaat risico op afstoting van de nier en er kunnen problemen optreden gerelateerd aan het gebruik van medicijnen die afstoting moeten voorkomen. En er zijn lange wachttijden vanwege een ernstig tekort aan donornieren, een belangrijke reden voor de media aandacht waarover ik eerder sprak.

3. Nieren en hart- en vaatziekten

Tegenwoordig hoef je met de ontwikkeling van dialyse en niertransplantatie dus niet meer direct te overlijden als je nieren niet meer werken. Ook daarnaast is er in de afgelopen tientallen jaren veel vooruitgang geweest in de behandeling van patiënten met nierziekten. Toch is de situatie nog verre van ideaal. De levensverwachting van nierpatiënten is aanzienlijk slechter dan die van gezonde mensen, vooral door een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

U weet waarschijnlijk dat wereldwijd hart- en vaatziekten verreweg de belangrijkste oorzaak zijn van ziekte en sterfte³. In Nederland overlijden dagelijks ongeveer 110 mensen aan hart- en vaatziekten⁴. Hart- en vaatziekten zijn dus voor ons allen een belangrijk risico. Bij patiënten met een chronische nierziekte is dit risico nog hoger⁵. Dialysepatiënten hebben een wel 10 tot 20 maal verhoogd risico om te overlijden ten opzichte van gezonde mensen^{6,7,8}. Wat daarnaast steeds duidelijker wordt is dat ook patiënten met veel minder ernstige nierschade al een duidelijk verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten^{9,10}. Helaas komt dergelijke milde tot matige chronische nierschade vrij vaak voor, schattingen noemen 8-10% van de bevolking¹¹. Met de vergrijzing en toename van overgewicht, hoge bloeddruk en diabetes zal dit de komende jaren verder toenemen.

Chronische nierschade en hart- en vaatziekten zijn te beschouwen als elkaar versterkende ongunstige factoren. Hart- en vaatziekten gaan namelijk vaak gepaard met verminderde nierfunctie terwijl een verminderde nierfunctie nu juist weer een ongunstige invloed heeft op het risico op hart en vaatziekten.

Kortom, chronische nierschade is een veel voorkomend en groeiend gezondheidszorgprobleem. De patiënten worden niet alleen bedreigd door het risico om de nierfunctie volledig te verliezen en afhankelijk te raken van dialyse of transplantatie maar ook door het verhoogde risico op hart en vaatziekten. Sterker nog, de kans om aan hart- en vaatziekten te overlijden is in de grote groep van patiënten met milde tot matige nierschade groter dan het risico om aan de dialyse terecht te komen¹².

4. Nieren en vaten – vaten en nieren

Hoe zit dat nu precies met dat verband tussen nieren en vaten en nierziekten en hart- en vaatziekten? Dat is een belangrijke maar niet zo eenvoudig te beantwoorden vraag, en één van de vragen waar wij ons als afdeling Nefrologie - met veel anderen - in ons wetenschappelijk onderzoek over buigen.

In de *Epocares studie groep* - een samenwerkingsverband tussen onze afdeling en de afdeling Cardiologie in het UMC Utrecht, dr. Branko Braam van de University of Edmonton in Canada en dr. Carlo Gaillard uit het Meander Medisch Centrum in Amersfoort - onderzoeken wij hoe hart- en nierfalen elkaar kunnen versterken en hoe dit uiteindelijk leidt tot een slechte prognose. Wij richten ons hierbij voornamelijk op interacties tussen de zogenoemde cardiorenale connectoren: het bloeddrukregulerende renine-angiotensine systeem, de balans tussen stikstofoxide en oxidatieve stress, laaggradige ontsteking, en het sympathisch zenuwstelsel.

Lennart Bongartz, een van de onderzoekers in onze groep, heeft in het afgelopen jaar een diermodel ontwikkeld waarin hij de versterking tussen hart en nierfalen kon aantonen ¹³, dit model zal ons de komende jaren verder helpen om deze ongunstige interactie nader te karakteriseren en de effectiviteit van verschillende behandelingsmogelijkheden te testen. Daarnaast hebben de onderzoekers Kim Jie en Karien van der Putten een gerandomiseerde klinische studie opgezet – de Epocares studie - waarin zowel de klinische alsook de cellulaire effecten van het hormoon erythropoietine (EPO) in patiënten met hart- en nierfalen nader worden bestudeerd ¹⁴.

Belangrijk in de relatie tussen verminderde nierfunctie en hart- en vaatziekten is dat in patiënten met chronische nierschade sneller en meer atherosclerose oftewel slagaderverkalking optreedt. Slagaderverkalking is verreweg de belangrijkste oorzaak van hart- en vaatziekten. Deze chronische ziekte tast de slagaders aan, waardoor ze vernauwd of afgesloten kunnen raken. In de bescherming tegen slagaderverkalking speelt het binnenste bekleedende laagje van het bloedvat, het endotheel, een belangrijke rol. Dit dunne laagje cellen reguleert verschillende belangrijke processen die zorgen dat de bloedvaten goed blijven functioneren. Bij patiënten met verminderde nierfunctie kan beschadiging optreden van het endotheel, onder invloed van de verhoogde aanwezigheid van bepaalde afvalstoffen

in het bloed, verstoring van het calcium-fosfaat metabolisme, de aanwezigheid van laaggradige ontsteking en oxidatieve stress maar ook hoge bloeddruk en diabetes. Hierdoor valt de bescherming van het endotheel weg en krijgt slagaderkalking een kans.

Nieren zijn ook voor een belangrijk deel opgebouwd uit bloedvaten. De nier bestaat uit ongeveer een miljoen kleine functionele eenheden: de nefronen. In deze nefronen wordt het bloed gefilterd, wel 170 liter per dag, waardoor de afvalstoffen terecht komen in de urine. Eén nefron bestaat dan ook onder andere uit een kluwentje van microscopisch kleine bloedvaten. Schade aan de vaatwand, het endotheel, kan dus ook in de nier optreden, met als gevolg zuurstofgebrek ofwel hypoxie in de nier en daardoor snellere achteruitgang van de nierfunctie. Anderzijds kan hypoxie in de nier weer op allerlei manieren zijn invloed hebben op het hart, de bloeddruk en de bloedvaten.

Ook deze versterkende negatieve spiraal waarin nierschade en vaatschade elkaar versterken is een belangrijk onderwerp voor onderzoek. Op onze afdeling onderzoeken postdoc dr. Maarten Koeners, arts-onderzoeker Laima Siddiqi, dr. Jaap Joles en dr. Peter Blankestijn hoe hypoxie in de nier een rol speelt in het verslechteren van de nierfunctie en het verhogen van de bloeddruk en welke interventies mogelijk zijn om in deze versterkende spiraal naar beneden in te kunnen grijpen. Postdoc Sebastiaan Wesseling, nefroloog Alferso Abrahams en dr. Jaap Joles onderzoeken of er naast stikstofoxide (NO) andere back-up systemen zijn om nieren en vaten te beschermen en welke mogelijkheden er zijn deze systemen te ondersteunen of stimuleren om zo de negatieve spiraal te doorbreken.

We kunnen chronische nierschade op dit moment niet genezen maar gelukkig is het wel mogelijk om, bij tijdig ingrijpen, de achteruitgang van nierfunctie te vertragen en het cardiovasculair risico te verminderen door een combinatie van onder andere leefstijl interventies, goede behandeling van hoge bloeddruk en van eiwitverlies in de urine en adequate diabetesbehandeling. In de Masterplan studie ¹⁵ onderzoeken nefrologen Arjan van Zuilen en dr. Peter Blankestijn van onze afdeling - in samenwerking met onder andere het Juliuscentrum, Prof Jacques Wetzels uit het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud in Nijmegen en in samenwerking met verschillende andere ziekenhuizen in Nederland – of een strikte, multifactoriële behandeling met hulp van nurse practitioners de achteruitgang van nierfunctie en het risico op hart- en vaatziekten gunstig kan beïnvloeden.

Nog mooier zou het zijn als we van nieren en bloedvaten *herstel* konden bevorderen: vaten en nieren vernieuwd dus. Dat brengt mij op het vakgebied van de Regeneratieve Geneeskunde.

5. Vernieuwen als nieuwe behandeloptie: Regeneratieve Geneeskunde

Een salamander is in staat om wanneer een pootje wordt geamputeerd dit volledig te vernieuwen, een mooi voorbeeld van regeneratie. De mens heeft een aanzienlijk minder goed regeneratief vermogen maar ook bij ons zijn voorbeelden van lichaamseigen herstel of regeneratie. U kent mogelijk het verhaal van Prometheus uit de Griekse mythologie. Prometheus werd door oppergod Zeus gestraft. Hij werd aan de berg Kaukasus gekluisterd waar de adelaar van Zeus dagelijks terugkeerde om zich aan een stuk van de lever van Prometheus tegoed te doen. Doordat de lever elke nacht weer aangroeide had deze kwelling tot het einde der dagen kunnen doorgaan. Uiteindelijk kwam de situatie tot een eind doordat de held Heracles de adelaar van Zeus doodde maar het is een prachtige illustratie van de grote regeneratiecapaciteit van de lever.

De Regeneratieve Geneeskunde is de geneeskunde die zich richt op lichaamseigen herstel van aangedane weefsels en organen ¹⁶. Dit betreft onder andere tissue engineering, dwz het gebruik van biomaterialen, maar ook cellulaire therapie, het gebruik van cellen, vaak stamcellen.

Wat zijn stamcellen? Een stamcel is een cel die zichzelf kan vernieuwen en kan uitgroeien tot allerlei verschillende cellen. In het allervroegste stadium in de embryonale ontwikkeling is dit vermogen nog het sterkst: deze stamcellen kunnen tot werkelijk alle soorten lichaamscellen uitgroeien. Later in de ontwikkeling ontstaan stamcellen die al een klein beetje gespecialiseerd zijn en niet meer tot élk celtype kunnen uitgroeien maar alleen tot bepaalde soorten. Ook in het volwassen lichaam zijn nog stamcellen aanwezig. Deze zogenaamde adulte stamcellen kunnen cellen die verloren gaan vervangen en zorgen voor herstel van weefsels na schade. De meeste volwassen stamcellen kunnen alleen nog uitgroeien tot de verschillende cellen uit het orgaan waar ze gevonden zijn. Volwassen stamcellen die al zijn voorbestemd om zich in een bepaalde richting te ontwikkelen noemt men wel progenitor (voorloper) cellen. Regeneratieve Geneeskunde richt zich er op om ziektes te behandelen door niet functionerende weefsels of organen te vervangen met gebruik van stamcellen.

Het gebruik van stamcellen en voorlopercellen als therapie staat erg in de belangstelling en niet alleen in de wetenschappelijke wereld. Aan het begin van mijn voordracht noemde ik dat nieren regelmatig in het nieuws zijn maar dat is niets vergeleken bij de media aandacht voor stamcellen. Niet zo vreemd want de gedachte dat van stamcellen een soort reserve onderdelen kunnen worden gemaakt is erg aantrekkelijk, zeker wanneer dit nog eens wordt onderstreept met krachttermen zoals op een voorpagina van TIME Magazine *'hoe de komende revolutie in stamcellen uw leven zou kunnen redden'* ¹⁷. Helaas wordt hiervan misbruik gemaakt door obscure privé klinieken die tegen hoge bedragen stamcel therapie aanbieden voor een grote hoeveelheid ziektes waaronder de ziekte van Parkinson, Alzheimer, multiple sclerose en diabetes. Voor de werkzaamheid van de geboden behandelingen is geen enkel wetenschappelijk bewijs en er zijn reële gezondheidsrisico's aan verbonden. In 2006 werd een privékliniek in Rotterdam door de Inspectie voor de Gezondheidszorg gesloten omdat celtherapie werd aangeboden met stamcellen waarvan de herkomst onduidelijk was en waarvan analyse certificaten ontbraken. Naar aanleiding hiervan werd de 'Regeling Stamceltransplantatie' afgekondigd: experimentele stamcel therapieën mogen met het oog op de bescherming van patiënten uitsluitend in de Universitair Medische Centra en in het Nederlands Kanker Instituut worden uitgevoerd, waarbij elk experiment moet voldoen aan de vereisten die de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen stelt ^{18,19}. Helaas heeft dit nog geen einde gebracht aan de praktijken van dit soort commerciële klinieken, in Nederland zijn ze niet meer actief maar vanuit het buitenland trekken ze met hun handel in valse hoop nog steeds patiënten naar zich toe.

Gelukkig staat hier heel veel goed en gedegen onderzoek op het gebied van Regeneratieve Geneeskunde tegenover. Regeneratieve Geneeskunde is een relatief nieuw en zich sterk ontwikkelend veld. In een recente wetenschapsverkenning door de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) ²⁰ werd geconcludeerd dat Nederland een sterke positie inneemt binnen het wetenschapsgebied Regeneratieve Geneeskunde: wat betreft aantallen publicaties staat Nederland wereldwijd op de 10^e plaats en binnen Europa op de 5^e plaats. Deze gunstige positie is mede te danken aan een forse investering door de Nederlandse overheid vanuit de aardgasbaten, gematcht door private en publieke partners. Dit zijn echter relatief korte programma's. Eén van de mijns inziens terechte aanbevelingen van de commissie is dan ook meer structurele financiering voor onderzoek op het gebied van

Regeneratieve Geneeskunde om de internationale positie van Nederland hierin te versterken.

Ook in Utrecht heeft in 2006 de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum een Strategische Impuls gegeven aan Regeneratieve Geneeskunde onderzoek met als doel het faciliteren van de ontwikkeling van een UMC-breed en internationaal competitief programma Regeneratieve Geneeskunde. Ik ben er trots op van dit Regeneratieve Geneeskunde of Regenerative Medicine (RM) Programma deel uit te maken. In de afgelopen jaren heeft het zich onder voorzitterschap van collega's prof. Wouter Dhert en prof. Paul Coffey ontwikkeld tot een RM programma met een duidelijk landelijk gezicht. Er is een nieuwe samenwerkingsgerichte en divisieoverstijgende dynamiek ontstaan, met een gezamenlijk RM-stamcel laboratorium en stevige verbindingen tussen het fundamentele en het toepassingsgerichte en patiëntgebonden RM onderzoek. Er is een goede output in publicaties en uitstekende werfkracht gerealiseerd en een PhD onderwijsprogramma is gestart.

Al met al bestaat in Utrecht een vruchtbare omgeving voor onderzoek op het gebied van Regeneratieve Geneeskunde, hetgeen nog eens wordt onderstreept met de recente keuze voor Regeneratieve Geneeskunde/Stamcellen als een van de zes onderzoeksprogramma's van het UMC Utrecht.

6. Regeneratie van bloedvaten en nieren: bloedvaten en nieren vernieuwd

Wat kan regeneratieve geneeskunde nu betekenen voor nierpatiënten? De nier is een complex orgaan. Zoals ik eerder besprak is het opgebouwd uit ongeveer een miljoen nefronen. Deze nefronen bestaan weer uit glomeruli, waar het bloed wordt gefilterd en tubuli, buisstructuren waar het gefilterde bloed als voorurine terecht komt. Hier wordt de urine verder geconcentreerd, worden nuttige stoffen terug gehaald naar het bloed en schadelijke stoffen verwijderd via de urine. De nier heeft dus een ingewikkelde structuur en bestaat uit een groot aantal verschillende hoog gespecialiseerde cellen. Regeneratieve Geneeskunde voor de nier kent dan ook vele uitdagingen.

Er zijn nieronderzoekers die met enige afgunst en veel interesse kijken naar vissen. Vissen zijn namelijk in staat tot neonefrogenese ofwel het vormen van nieuwe nefronen. In de mens stopt het vermogen om nieuwe nefronen te vormen bij de geboorte. Toch is wel enig

herstel van nierfunctie mogelijk, vooral in geval van acute schade aan de nier. De vraag is nu of in de nier stamcellen aanwezig zijn die een rol spelen in dit herstel. Hierover is veel discussie, onderzoekers menen op verschillende plaatsen in de nier stamcellen te hebben aangetroffen ²¹.

Ook in Utrecht wordt onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van stamcellen in de nier, dit gebeurt in het Hubrecht laboratorium in de groep van Prof. Hans Clevers. Eerder toonde de Clevers groep aan dat in de volwassen darm stamcellen met het eiwit Lgr5 uitgroeien tot darmweefsel ²² en dat Lgr6-positieve stamcellen aan de basis staan van de vorming van een complete opperhuid ²³. Of dergelijke stamcellen ook in de nier een rol hebben is nu een van de onderzoeksvragen, waarbij dr. Maarten Rookmaaker van onze afdeling nauw betrokken is.

Wij kiezen daarnaast voor een andere benadering om herstel van nieren te bevorderen. Zoals ik eerder beschreef bevat de nier veel bloedvaten en draagt schade aan het endotheel van deze bloedvaten bij aan het verslechteren van de nierfunctie. Herstel van het endotheel van de bloedvaten in de nier zal dus achteruitgang van nierfunctie kunnen tegengaan.

Nu werd zo'n tien jaar geleden in Boston, door de groep van Isner, ontdekt dat bij het herstel van een beschadigde vaatwand niet alleen lokale endotheelcellen, maar ook stamcellen uit het beenmerg een rol spelen ²⁴. Vanuit het beenmerg reizen deze zogenaamde endotheel voorloper cellen via de bloedbaan af naar de beschadigde vaten, waar ze beschadigingen repareren en zondig nieuwe vaatjes maken. U kunt zich voorstellen dat deze ontdekking veel aandacht heeft gekregen: het bood plotseling een nieuw aangrijpingspunt om bloedvaten te herstellen of nieuwe bloedvaten te vormen. Enerzijds interessant in geval van vaatziekten maar anderzijds, gezien het belang van bloedvaten in de nier, misschien ook in geval van nierschade.

En hoewel het mechanisme waarop deze beenmergcellen hun werk doen nog niet is opgehelderd werd al snel de stap naar de kliniek gezet. In de afgelopen jaren zijn verschillende klinische studies verricht waarin eigen beenmergcellen zijn toegediend o.a. in patiënten met ernstig vaatlijden aan de benen. Verschillende van deze studies laten gunstige effecten zien, echter studies tot nu toe waren klein en hadden niet de juiste controles. Dat is de reden dat wij in 2006 in nauwe samenwerking met prof. Frans Moll en zijn collega's van

de afdeling Vaatchirurgie de Juventas studie hebben opgezet, verwijzend naar de Romeinse godin van de jeugd, Juventas, vanwege ons doel om vaten te vernieuwen of verjongen ²⁵. Arts-onderzoekers Ralf Sprengers en Martin Teraa onderzoeken in deze studie of het toedienen van beenmergstamcellen de doorbloeding van het been kan verbeteren en zo amputaties kan voorkomen in patiënten waarvoor een operatie of dotterbehandeling geen optie meer is. We hebben gekozen voor een grote patiëntengroep en een dubbelblinde placebogecontroleerde studie opzet. Dat betekent dat zowel arts als patiënt niet weten wie van de patiënten echt beenmergcellen of een placebo (middel zonder werkzame stof) krijgt.

We zijn nu ongeveer halverwege de studie. Helaas is het door de dubbelblinde studieopzet niet mogelijk u nu al iets over de uitkomsten te vertellen, we weten immers nog niet wie welke behandeling heeft gekregen. Uiteindelijk zal het juist door deze studieopzet voor ons mogelijk zijn om duidelijke objectieve conclusies te trekken over de werkzaamheid van deze behandeling.

Ik wil u weer mee terugnemen naar de nier. Zoals ik u al vertelde zijn bloedvaten en endotheel in de nier belangrijk. Een aantal jaren geleden hebben wij aan kunnen tonen dat endotheel voorlopercellen uit het beenmerg ook een rol spelen bij het herstel van het hooggespecialiseerde endotheel van de nier ²⁶. In de nieren van een vrouwelijke patiënte, die eerder wegens leukemie een beenmergtransplantatie van haar broer had gekregen, vonden wij een aantal endotheelcellen met Y-chromosoom, mannelijke endotheelcellen dus. Deze mannelijke cellen in de vrouwelijke nier moesten wel afkomstig zijn uit het beenmerg. In combinatie met onze bevindingen in dierexperimentele studies ²⁷ duidt dit erop dat ook bij nierherstel beenmergcellen een rol spelen.

Kunnen we dan ook beenmergcellen gebruiken om de nier te herstellen of vernieuwen? Onderzoekers Arianne van Koppen en Diana Papazova uit mijn groep onderzoeken dat. Arianne van Koppen heeft in het afgelopen jaar overtuigend aangetoond dat het toedienen van gezonde beenmergcellen de achteruitgang van de nierfunctie in een diermodel van chronische nierschade kan verminderen ²⁸. Vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of wij deze mooie bevinding uiteindelijk zullen kunnen vertalen - 'transleren' - naar toepassing van celtherapie bij nierschade in de mens.

Dit brengt mij op:

7. Translationeel onderzoek

Onder translationeel onderzoek verstaat men de vertaling van inzichten uit fundamenteel onderzoek naar klinische toepassing en ook omgekeerd vertaling van vraagstellingen uit de kliniek naar onderzoekbare vraagstellingen voor het laboratorium.

Enkele jaren geleden werd door de National Institutes of Health in de Verenigde Staten en door de British Academy of Medical Sciences een *'Translational Gap'* geconstateerd: een groeiende afstand tussen fundamenteel en klinisch onderzoek waardoor vernieuwingen in preventie en patiëntenzorg steeds meer achter lopen bij de voortgang in de basale wetenschappen²⁹. In het vooraanstaande wetenschappelijk tijdschrift *Nature* werd dit nog krachtiger omschreven als *'vallei des doods'*³⁰. In verschillende landen zijn in reactie hierop programma's opgezet om translationeel en klinisch onderzoek te stimuleren. Ook in Nederland is actie ondernomen. ZonMw heeft een programma Translationeel onderzoek ontwikkeld. Voor het programma Translationeel Adult Stamcel onderzoek is door het ministerie van VWS over een periode van 14 jaar € 23,5 miljoen euro toegezegd voor onderzoek naar mogelijke nieuwe toepassingsmogelijkheden van adulte stamcellen. Ik ben bijzonder blij en vereerd dat wij vorig jaar in de eerste ronde van dit Translationeel Adult Stamcel programma een grote achtjarige subsidie hebben gekregen om stamceltherapie voor ernstig vaatlijden verder te ontwikkelen. Dit project behelst zowel een klinische studie alsook basaal onderzoek, gericht op ontrafelen van werkingsmechanismen.

8. Mechanismen

Zoals ik u vertelde is de stap naar de kliniek in dit veld snel gezet. Om uiteindelijk patiënten met vaat- en nierschade optimaal te kunnen behandelen - en daadwerkelijk vaten en nieren te vernieuwen – zullen we naast de klinische en dierexperimentele studies meer inzicht moeten verwerven in de mechanismen die ten grondslag liggen aan vaatwandherstel.

Om het herstelproces gunstig te beïnvloeden is het belangrijk te weten welke cel nu precies verantwoordelijk is voor dit herstel, en misschien nog wel belangrijker, welke cel juist ongunstige effecten heeft doordat deze bijvoorbeeld ontsteking of slagaderverkalking

bevordert. Ook het effect van bepaalde ziekten op het herstelproces verdient nader onderzoek. In de afgelopen jaren hebben wij aangetoond dat als mensen lijden aan chronische aandoeningen, zoals problemen met hart- en bloedvaten, nierfalen en diabetes, er minder endotheel voorloper cellen in hun bloed aanwezig zijn - tot ongeveer de helft van wat normaal is. Ook is de activiteit van die cellen minder groot, de cellen zijn minder goed in staat om endotheel herstel en vaatgroei te bevorderen³¹⁻³⁴. Olivia van Oostrom heeft in haar promotieonderzoek laten zien dat voorlopercellen onder invloed van diabetes zelfs kunnen bijdragen aan versnelde vorming van slagaderverkalking. Het onderzoeksproject waar postdoc Joost Fledderus en onderzoeker Hendrik Gremmels aan werken richt zich erop de celtypen die verantwoordelijk zijn voor het herstelproces te identificeren en methoden te vinden om de functie van de cellen te stimuleren.

Arts-onderzoeker Peter Westerweel bestudeert hoe op beenmergniveau mobilisatie van endotheel voorlopercellen tot stand komt, welke factoren hierop van invloed zijn en hoe we dit proces gunstig kunnen beïnvloeden.

Postdoc Bas van Balkom richt zich op de vraag hoe communicatie verloopt tussen cellen om vaatwandherstel in werking te stellen. Hoe weten de voorlopercellen wanneer ze waar naartoe moeten, welke signalen worden door beschadigd weefsel geproduceerd, hoe bereikt dit het beenmerg en de stam of voorlopercellen en hoe kunnen we deze processen beïnvloeden en eventueel benutten om het herstelproces te bevorderen.

Uiteindelijk willen wij met deze combinatie van klinisch, dierexperimenteel en mechanistisch onderzoek betere inzicht krijgen in het herstelproces van vaten en nieren en daarmee verbeterde regeneratieve behandelingen ontwikkelen.

9. De implanteerbare kunstnier

Naast ons onderzoek naar het herstellen of vernieuwen van nieren zijn wij als afdeling ook nauw betrokken bij onderzoek naar de ontwikkeling van een biologische kunstnier. In 2006 heeft de Nierstichting Nederland het *Programma Implanteerbare Kunstnier* geïnitieerd om innovatief onderzoek naar de ontwikkeling van een biologische kunstnier een forse impuls te geven. Uiteindelijk doel is een implanteerbaar apparaat of weefsel te ontwikkelen dat de functie van de nieren op een zo natuurlijk mogelijke manier nabootst. Gezien de

complexiteit en vele functies van de nier geen eenvoudige zaak. Inmiddels zijn binnen Nederland maar ook in Europees verband samenwerkingen opgezet tussen onderzoekers op het gebied van nefrologie, stamcelbiologie en tissue engineering van UMC's, technische universiteiten en biotechnologie bedrijven gericht op verbetering van de huidige dialysetechnieken en de ontwikkeling van een draagbare en implanteerbare kunstnier.

10. Afronding

Dames en heren,

In 1850 was de levensverwachting bij de geboorte 40 jaar, nu is dat bijna 80 jaar. Naar verwachting zal de levensverwachting tot 2050 verder toenemen met een jaar of zes. Dit heeft belangrijke consequenties. Door de vergrijzing, het succes van de medische technologische vooruitgang maar ook toename van ongezonde leefstijlgewoontes, stijgt het aantal mensen met een chronische ziekte³⁵. Ook het aantal mensen met chronische nierschade neemt toe. Ik heb u laten zien hoezeer dat onze aandacht verdient.

Behalve dat het aantal mensen met een chronische ziekte toeneemt hebben mensen steeds vaker meerdere aandoeningen tegelijkertijd. Dit heeft consequenties voor de patiënt maar ook voor de zorg. Waar wij in ons geneeskundig handelen steeds meer evidence-based richtlijnen als leidraad trachten te gebruiken, houden de huidige evidence-based richtlijnen nauwelijks rekening met patiënten met multiproblematiek. Waar de medische kennis almaar groeit en de behoefte aan sub- en superspecialisatie zelfs binnen bestaande sub- en superspecialismen toeneemt, is steeds vaker kennis nodig om de gehele patiënt te kunnen bekijken. In toenemende mate is een multidisciplinaire, integrale en individuele behandeling vereist. Samenwerking, goede communicatie en korte lijnen tussen specialismen zijn noodzakelijk. Dit geldt zeker ook voor de zorg voor de patiënt met chronische nierschade.

Om stappen voorwaarts te kunnen maken in de behandeling van patiënten met chronische nierschade is wetenschappelijk onderzoek nodig en ook hier is multidisciplinariteit van belang. Naast basaal en klinisch onderzoek is het belangrijk dat hiertussen een brug wordt geslagen met translationeel onderzoek. Universitair Medische Centra zijn bij uitstek een geschikte plaats om deze bruggen te slaan. Al in een vroeg stadium zullen wij biomedische en medische studenten voor dit onderzoek moeten interesseren.

Chronische nierschade is een wereldwijd groeiend probleem met belangrijke consequenties. Toch is het relatief onderbelicht. Met meer aandacht en bewustwording is winst te behalen³⁶: betere herkenning, vroegere en striktere behandeling van hoge bloeddruk en ook leefstijl interventies zoals minder zoutinname en gewichtsreductie kunnen achteruitgang van nierfunctie vertragen.

Ik heb u een beeld gegeven van een aantal wetenschappelijke ontwikkelingen en onderzoek waar wij ons de komende jaren mee bezig zullen houden waarvan ik hoop dat die uiteindelijk zullen leiden tot een betere behandeling en toekomst voor nierpatiënten. Regeneratieve geneeskunde biedt veelbelovende mogelijkheden. De komende jaren zullen ons leren of we uiteindelijk in staat zullen zijn vaten en nieren te vernieuwen.

11. Dankwoord

Bijna aan het eind van mijn rede gekomen wil ik enkele woorden van dank uitspreken:

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht dank ik voor het vertrouwen dat spreekt uit mijn benoeming.

Mijn benoeming had vorig jaar een extra feestelijk tintje. Ook ik was plotseling in het nieuws en dat ging dit keer niet om nieren of om stamcellen maar omdat ik de 100^e vrouwelijk hoogleraar op dat moment aan de Universiteit Utrecht was, waarmee de Universiteit Utrecht wat betreft het percentage vrouwelijke hoogleraren boven het landelijk gemiddelde kwam. Prachtig, hoewel... met een schaduwzijde als u bedenkt dat er in totaal 667 Utrechtse hoogleraren zijn, 15% vrouw dus in Utrecht tegenover een nog bedroevender landelijk gemiddelde van rond de 10%, veel lager dan in de rest van Europa ³⁷.

Waardoor ook veroorzaakt: glazen plafonds, plakkende vloeren; gelukkig zijn er in Europa, in Nederland en zeker ook in Utrecht voorzichtige pogingen om de doorstroming van vrouwen naar hoogleraarposities of andere leidinggevende posities te bevorderen. Gestreefd wordt naar 20% vrouwelijke hoogleraren in 2020. De Universiteit Utrecht heeft overigens een opvallende voorkeur voor glazen plafonds (zie bijvoorbeeld het glazen plafond in het Hijmans van den Bergh gebouw, het onderwijs gebouw van het UMC Utrecht). Waarschijnlijk is het een bewuste keuze van de Universiteit om studenten Geneeskunde - waarvan ongeveer 70% vrouw is –onder glazen plafonds hun onderwijs te laten genieten als voorbereiding om hier uiteindelijk doorheen te kunnen breken.

De divisieleiding van de Divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie en in het bijzonder hooggeleerde Elsken van der Wall dank ik voor de ruimte, het vertrouwen en de steun die ik in de afgelopen jaren heb gekregen.

Mijn promotoren, hooggeleerde Rabelink en Koomans, beste Ton en Hein. Dank voor een inspirerende en enthousiasmerende promotietijd, het heeft mij een sterke basis geboden. Beste Ton, ik heb ontzettend veel van je geleerd. We delen een fascinatie voor onderzoek in nieren en vaten en ik hoop dat we ook in de toekomst hieraan samen kunnen werken.

Hooggeleerde Schalekamp, beste Maarten. Als student Geneeskunde moest ik aan het eind van mijn studie een onderzoeksstage doen. Zoals zoveel Geneeskunde studenten had ik een voorkeur voor 'iets met patiënten'. Ik ben nog steeds dankbaar dat je me toen toch het laboratorium in hebt weten te loodsen. Het heeft mij de wereld van translationeel onderzoek op het gebied van nieren, bloedvaten en hoge bloeddruk ingetrokken, ik heb het nooit meer los kunnen laten.

Mijn collega stafleden op de afdeling Nefrologie - Walther Boer, Peter Blankestijn, Arjan van Zuilen, Franka van Reekum, Maarten Rookmaaker, Alferso Abrahams, Pieter Vos, Peter Boer, Jaap Joles en tot begin van dit jaar Ronald Hené – ik dank jullie voor de warme en prettige ontvangst in jullie midden. Ik ben er trots op deel uit te maken van een groep specialisten met zoveel klinische kennis, ervaring en toewijding maar ook met een enorme liefde voor wetenschappelijk onderzoek en opleiding. De afdeling heeft moeilijke tijden gezien maar in de huidige vernieuwde structuur en met deze enthousiaste groep gaan we een mooie toekomst tegemoet.

Collega's van de afdeling Vasculaire Geneeskunde, in het bijzonder hooggeleerde Visseren en dr Spiering, beste Frank en Wilko. Tot vorig jaar was ik jullie directe collega, nu zitten we iets verder van elkaar maar zoals gezegd: nieren en vaten zijn zeer verbonden en dat geldt ook voor ons en onze afdelingen, ik hoop de komende jaren op een blijvende en groeiende goede samenwerking.

Promovendi die ik tot nu toe heb begeleid en promovendi die nu op onze afdeling werkzaam zijn, postdocs, analisten en studenten. Ik dank jullie voor jullie inzet en enthousiasme, het is een genoegen met jullie te werken. We hebben een prachtige mix op onze afdeling van klinische en meer basale onderzoekers, het geeft een goede dynamiek en zorgt dat wij daadwerkelijk translationele geneeskunde kunnen toepassen: *'from bench to bedside and back'*.

Zoals gezegd vergt de benadering van nierpatiënten een multidisciplinaire aanpak, heeft het onderzoek op het gebied van chronische nierschade vele aspecten en is Regeneratieve Geneeskunde bij uitstek een multidisciplinair onderzoeksveld. Er zijn vanuit onze afdeling dan ook veel belangrijke samenwerkingsverbanden zowel binnen als buiten het UMC

Utrecht. Ik ben velen dank verschuldigd. Slechts enkelen kan ik hiervan afzonderlijk bedanken.

Hooggeleerden Pasterkamp en Doevendans en dr. de Kleijn, beste Gerard, Pieter en Dominique. We delen een laboratorium en dat scheidt een band. Het is fijn zulke goede burens te hebben. Dank voor de prettige samenwerking, in goede en minder goede tijden.

De collega's van het Regeneratieve Geneeskunde Programma dank ik voor de goede samenwerking: het geheel is hier duidelijk veel meer dan de som der delen.

De Juventas studie is een grote en complexe studie die alleen mogelijk is door de inspanningen van velen. De collega's van de Vaatchirurgie, Hematologie, Radiologie, Cardiologie, het Juliuscentrum en de Gen en Celtherapie faciliteit en de verwijzende specialisten dank ik voor hun continue steun en enthousiasme.

Ik prijs mij gelukkig dat ik in de afgelopen jaren van verschillende subsidiegevers ondersteuning voor mijn onderzoeksprojecten heb mogen ontvangen. De Nierstichting Nederland, de Nederlandse Hartstichting, ZonMw, Netherlands Foundation of Cardiovascular Excellence, BioMedical Materials program (BMM) en de Catharijne Stichting dank ik voor hun steun.

Mijn ouders wil ik bedanken voor alles wat ze altijd voor mij en ons gezin doen en hebben gedaan.

Tenslotte, als allerlaatste, het allerbelangrijkste, mijn thuis.

Lieve Perry,

Lieve Milan, Bente en Noor,

jullie zijn geweldig.

Ik heb gezegd.

12. Literatuur

1. Kolff WJ. Lasker Clinical Medical Research Award. The artificial kidney and its effect on the development of other artificial organs. *Nat Med.* 2002;8(10):1063-5.
2. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(1):201-4.
3. World Health Organisation. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
4. Vaartjes I, van Dis I, Visseren FLJ, Bots ML. Rapport Hart- en Vaatziekten in Nederland 2009. Hart- en vaatziekten in Nederland 2009, cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2009.
5. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009 Oct 28;302(16):1782-9.
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5)(suppl 3):S112-S119.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12)(suppl):S16-S23
8. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006 Sep 15;82(5):603-11.
9. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 62: 1402–1407, 2002
10. Ritz E, McClellan WM. Overview: Increased Cardiovascular Risk in Patients with Minor Renal Dysfunction: An Emerging Issue with Far-Reaching Consequences. *J Am Soc Nephrol* 15:513-516, 2004
11. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008 Apr 11;8:117.
12. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 22;164(6):659-63.
13. Bongartz LG, Braam B, Verhaar MC, Cramer MJM, Goldschmeding R, Gaillard CA, Doevendans PA, Joles JA. Transient nitric oxide reduction induces permanent cardiac systolic dysfunction and worsens kidney damage in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:R815-23.
14. van der Putten K, Jie KE, Emans ME, Verhaar MC, Joles JA, Cramer MJ, Velthuis BK, Meiss L, Kraaijenhagen RJ, Doevendans PAFM, Braam B, Gaillard CAJM. Erythropoietin treatment in patients with combined heart and renal failure; objective and design of the EPOCARES study. *Journal of Nephrology*, in press.
15. Van Zuilen AD, Wetzels JF, Bots ML, Van Blankestijn PJ; MASTERPLAN Study Group. MASTERPLAN: study of the role of nurse practitioners in a multifactorial intervention to reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2008 May-Jun;21(3):261-7.
16. DutchFoRM. Dutch Forum for Regenerative Medicine, Regenerative Medicine brochure. Den Haag: ZonMw, 2008. <http://www.dutchform.org>
17. TIME Magazine February 9, 2009 Vol. 173 No. 5
18. Besluit van de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport van CZ/IZ-2721951, houdende regels ten aanzien van stamceltransplantatie (Regeling Stamceltransplantatie). 2006
19. De minister van Volksgezondheid WeS, A. Klink. Besluit van 19 juni 2007, houdende aanwijzing van bijzondere medische verrichtingen (Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen 2007). *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden.* 2007;238:1-9
20. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. Stevig in de steigers. Kansen voor de regeneratieve geneeskunde in Nederland. Amsterdam, KNAW 2009; Verkenningen nr 14.
21. Benigni A, Morigi M, Remuzzi G. Kidney regeneration. *Lancet.* 2010 Apr 10;375(9722):1310-7.

22. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009 May 14;459(7244):262-5.
23. Snippert HJ, Haegebarth A, Kasper M, Jaks V, van Es JH, Barker N, van de Wetering M, van den Born M, Begthel H, Vries RG, Stange DE, Toftgård R, Clevers H. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science*. 2010 Mar 12;327(5971):1385-9.
24. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
25. Sprengers RW, Moll FL, Teraa M, Verhaar MC. Rationale and design of the JUVENTAS trial for repeated intra-arterial infusion of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51:1564-1568.
26. Rookmaaker MB, Tolboom H, Goldschmeding R, Zwaginga JJ, Rabelink TJ, Verhaar MC. Bone-marrow-derived cells contribute to endothelial repair after thrombotic microangiopathy. *Blood* 2002;99:1095.
27. Rookmaaker MB, Smits AM, Tolboom H, van 't Wout W, Martens AC, Goldschmeding R, Joles JA, van Zonneveld AJ, Grone HJ, Rabelink TJ, Verhaar MC. Bone marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2003;163:553-562.
28. Koppen AN, Joles JA, Bongartz L, Reichardt H, Verhaar MC. [Bone marrow derived cells reduce progression of renal failure and glomerulosclerosis in rats with chronic kidney disease](#). *J Am Soc Nephrol Abstracts Issue 20:2009*. Abstract TH-PO111.
29. Raad voor Gezondheidsonderzoek. Translationeel onderzoek in Nederland – Van kennis naar kliniek. Den Haag: Raad voor gezondheidsonderzoek; 2007.
30. Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):840-2
31. Jie KE, Zaikova MA, Bergevoet M, Peter E, Westerweel PE, Rastmanesh M, Blankestijn PJ, Boer WH, Braam B, Verhaar MC. Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1875-82.
32. Westerweel PE, Hoefler IE, Blankestijn PJ, de Bree P, Groeneveld D, van Oostrom O, Braam B, Koomans HA, Verhaar MC. End-stage renal disease causes an imbalance in endothelial versus smooth muscle progenitor cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1132-40.
33. Westerweel PE, Visseren FL, Hajer GR, Olijhoek JK, Hoefler IE, de Bree P, Rafii S, Doevendans PA, Verhaar MC. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy versus simvastatin/ ezetimibe combination therapy. *Eur Heart Journal* 2008; 29:2808-17.
34. van Oostrom O, de Kleijn DPV, Fledderus JO, Pescatori M, Stubbs A, Tuinenburg A, Lim SK, Verhaar MC. Folic acid supplementation normalizes the endothelial progenitor cell transcriptome of patients with type 1 diabetes: a case-control pilot study. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8:47.
35. van der Lucht F, Polder JJ. Kernrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010 Van gezond naar beter. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2010.
36. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. [Early recognition and prevention of chronic kidney disease](#). *Lancet*. 2010;375(9722):1296-309.
37. Stichting de Beauvoir. Monitor vrouwelijke hoogleraren 2009.