

## **Van algoritme tot cel: over genezing van type 1 diabetes in een tijdperk van technologie en regeneratieve geneeskunde**

Mevrouw de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

“Dokter, denkt u dat ik genezing van type 1 diabetes nog mee zal maken?” Regelmatig krijg ik deze vraag in mijn spreekkamer. Wat zou ik graag een recept schrijven met “Een miljard insulineproducerende cellen, eenmalige injectie” En vervolgens in het dossier “Vervolgafspraak niet nodig”. Een recept voor genezing. Een utopie of is er hoop?

Laten we teruggaan in de tijd. Naar 1919. Elizabeth Hughes is de 11-jarige dochter van de Amerikaanse politicus Charles Evans Hughes. Bij Elizabeth was type 1 diabetes vastgesteld. Een aandoening waarbij de insulineproducerende cellen vernietigd worden door het eigen afweersysteem. Deze cellen bevinden zich in ongeveer 1 miljoen Eilandjes van Langerhans - tropisch-klinkende celclusters die als een archipel in de alveesklier liggen. Zonder insuline lopen glucosewaarden in het lichaam gevaarlijk hoog op. In die tijd was de diagnose een doodvonnis, waarbij het overlijden kon worden uitgesteld door een uithongeringsdieet. Tegelijkertijd waren onderzoekers koortsachtig op zoek naar dat ene stofje in de alveesklier dat verantwoordelijk is voor normale glucosewaarden. U kunt zich voorstellen dat Elizabeth en haar ongetwijfeld wanhopige ouders hun arts dezelfde vraag stelden: “Dokter, denkt u dat ik genezing nog zal meemaken?”

In het boek *Breakthrough* van Thea Cooper en Arthur Ainsberg wordt het verhaal over Elizabeth en haar ouders verteld. Een doorbraak kwam in 1921 met de ontdekking van insuline in Canada. Elizabeth kon blijven leven. De krant Toronto Daily Star opende met “Toronto doctors on track of diabetes cure”. Maar was het wel genezing?

“Genezing” is een woord met grote betekenis voor mensen met een acute of chronische aandoening. In klassieke medische zin betekent genezing dat de behandeling is afgerond en er geen restverschijnselen van de ziekte of blijvende bijwerkingen van de behandeling zijn. Voor een ongecompliceerde luchtweginfectie passen die criteria goed. Maar als we er zo naar kijken geldt genezing slechts voor een beperkt aantal aandoeningen – want de lichamelijke en psychische littekens van met name chronische aandoeningen zijn vaker wel dan niet aanwezig. Dus wat bedoelt iemand met type 1 diabetes die mij vraagt of genezing nog mogelijk is?

De ontdekking van insuline was een levensreddende doorbraak, maar geen genezing. De kapotte cellen herstellen niet. Insuline vervangt slechts wat het lichaam niet meer zelf kan maken. Mensen met type 1 diabetes moeten zichzelf dagelijks insuline toedienen — via injecties of pompje. Ze meten hun glucosewaarden continu met sensoren of vingerprikken. Vrijwel alle dagelijkse activiteiten beïnvloeden die waarden. Te veel insuline leidt tot te lage glucosewaarden – hypo’s - met risico op bewusteloosheid. En ondanks insuline ontstaat door langdurig verhoogde glucosewaarden – hypers - schade aan hart en bloedvaten. Type 1 diabetes heb je ook niet alleen. De impact op ouders van kinderen met type 1 diabetes, op partners, broers en zussen is zeer groot. Mensen zeggen wel vaker tegen me “Type 1 diabetes is als een tweede baan. Eentje waar je nooit een dag vrij van hebt.” Het is volkomen begrijpelijk dat deze mensen een diep verlangen hebben naar genezing.

De afgelopen decennia hebben zich twee parallelle ontwikkelingen voorgedaan die mijn kijk op genezing hebben veranderd. Aan de ene kant is er technologie, met apparaatjes aan je lichaam, en aan de andere kant is er biotechnologie met levende weefsels en cellen.

De technologische vooruitgang is indrukwekkend. Algoritmen, door mensen gecodeerd, sturen steeds kleiner wordende insulinepompjes aan op basis van glucosewaarden van sensoren op de huid. Technologie probeert buiten het lichaam een alveesklier na te bootsen. En dat lukt steeds beter. We leven in een tijd waarin de afstand tussen biologie en technologie kleiner wordt. Iemand met type 1 diabetes zei laatst tegen mij: “Dokter, die glucosewaarden zijn zo goed dat ik even was vergeten dat ik diabetes heb.” Even vergeten dat je diabetes hebt. Hoe dicht kan je met technologie genezing benaderen?

Maar technologie kent ook een keerzijde. Sensoren laten los. Pompjes verliezen verbinding. Alarmen gaan ’s nachts af. Software updates zijn nodig. Daardoor ontstaat een nieuwe vorm van onzekerheid — digitale onzekerheid. Denk maar aan gedoe met uw smartphone. En technologie schept ook verwachtingen bij mensen in de omgeving. Als het dan niet goed gaat, wordt dat soms als persoonlijk falen gevoeld, terwijl de technologie nog verre van perfect is. Door technologie vermindert en verandert de ziektelast, maar verdwijnt niet. Die “tweede baan” kan iemand met type 1 diabetes niet opgeven.

De tweede ontwikkeling – een biotechnologische - is de regeneratieve geneeskunde. Het concept dat we het lichaam kunnen laten herstellen met nieuwe weefsels of cellen. Is genezing er pas als je lichaam weer autonoom functioneert? Insulineproducerende cellen zijn het product van een lange evolutie. Ze meten precies wat de glucosewaarde in het bloed is, en kunnen nauwgezet de juiste hoeveelheid insuline afgeven. Een soort algoritme in de cel, nu door DNA gecodeerd, regelt deze functie op perfecte wijze. Het is dan ook logisch dat een echte oplossing uit nieuwe insulineproducerende cellen bestaat.

Het transplanteren van deze cellen om die normale glucosewaarden te bereiken, ook wel functionele genezing genoemd, is het domein van mijn onderzoeksgroep. Dat kan via transplantatie van de reeds genoemde Eilandjes van Langerhans afkomstig van overleden orgaandonoren, waar echter een belangrijk tekort aan is. Voor een kleine groep mensen met zeer complexe type 1 diabetes geeft deze behandeling een enorme verbetering van kwaliteit van leven. Maar deze cellen zijn oorspronkelijk van iemand anders. Dus afstotingsremmende medicatie met potentieel veel bijwerkingen is levenslang nodig. En daarmee ontstaat opnieuw de vraag: wat is genezing? De glucosewaarden zijn normaal. Diabetes is functioneel genezen. Maar angst voor afstoting en terugkeer van diabetes blijft. Er is een nieuwe afhankelijkheid — niet van software updates, maar van medicatie.

Revolutionaire ontwikkelingen in stamceltechnologie bieden hier perspectief. In onze onderzoeksgroep kunnen we tegenwoordig binnen een maand insulineproducerende cellen maken uit stamcellen. Dit is een onuitputtelijke bron van cellen. En het aanbrengen van genetische veranderingen in de stamcellen biedt een mogelijkheid voor oplossingen waarbij afstotingsremmende medicatie niet meer nodig is. Dat betekent hoop. Niet alleen voor een kleine groep, maar uiteindelijk voor iedereen met type 1 diabetes.

Deze hoop doet nieuwe vragen oproepen. Hoe passen we deze nieuwe ontwikkelingen in ons zorgsysteem? Wie krijgt als eerste toegang? Wat betekent dit voor rechtvaardigheid en solidariteit? Dit zijn ethische en maatschappelijke vragen. Binnen de muren van deze universiteit onderzoeken we niet alleen wat en hoe iets werkt, maar ook wat het betekent als het werkt. De afdeling medische ethiek, gezondheidseconomen, psychologen en rechtenfaculteit zijn daarom al vanaf het begin betrokken bij dit type onderzoek.

Met name de kosten en toegankelijkheid van nieuwe celtherapieën zie ik als een grote uitdaging. De productie van een celtransplantaat, de bijbehorende regelgeving, distributie en toediening is zeer complex. Schaalvergroting zal enorm belangrijk zijn om dit soort behandelingen voor een redelijke prijs toegankelijk te maken. Het Leiden Bioscience Park heeft een belangrijke rol bij de transitie van academische innovatie naar een schaalbaar product dat een weg naar de samenleving moet vinden. De Universiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum hebben binnen dit ecosysteem een unieke positie. Vanuit verschillende wetenschappelijke, maatschappelijke, en commerciële valorisatie gezichtspunten moeten we deze complexe problemen oplossen. Genezing hoort inclusief te zijn, niet alleen voorbehouden aan landen en mensen met de juiste middelen.

En dan is er nog het verwachttingsmanagement. Want er is een groot snelheidsverschil tussen hoop en wetenschap. Hoop gaat razendsnel met sociale media als een krachtige motor. Wetenschap beweegt langzamer en moet eerst vele vragen zorgvuldig beantwoorden – hoe goed en langdurig werkt de therapie? Is die veilig? De vraag “Waarom duurt het zo lang?” krijg ik vaak. Het is onze taak om de beloftes van de regeneratieve geneeskunde uit te leggen, en daarmee hoop te geven, maar tegelijkertijd ook realistisch te zijn over tijdspaden.

Versnelling door meer focus en meer middelen kan wel. Drie maanden geleden hebben we in het LUMC Cure One geopend: een onderzoekscentrum met een groep geweldige onderzoekers dat zich volledig richt op genezing van type 1 diabetes. Cure One is ontstaan uit een unieke samenwerking tussen Stichting DON en het LUMC, en wordt gesteund door het Diabetes Fonds. Hoe mooi zou het zijn om daarnaast op grote schaal mensen met type 1 diabetes te betrekken die mede bepalen wat we meten en waarom. “Citizen science”, burgerwetenschap. Op die manier kunnen wij ook meer te weten komen over wat zij relevant vinden als het gaat om genezing.

Functionele genezing is een stip op de horizon voor mensen met type 1 diabetes. En die stip wordt steeds groter. Tegelijkertijd behelst genezing veel maar dan het hebben van normale glucosewaarden. Iemand die zowel een longtransplantatie als een eilandjestransplantatie onderging vertelde dit mij als volgt:

“Een longtransplantatie heeft mijn leven gered. Een eilandjestransplantatie heeft mij mijn leven teruggegeven.”

Ik heb gezegd