

In deze ncfs vooruit praten we met Jeffrey Beekman, hoogleraar cellulaire ziektemodellen in het UMC Utrecht. Over onderzoek doen, minidarmpjes en gentherapie.

Tekst Dominique Zomer Fotografie Linda Bourituis



Jeffrey Beekman:

“Wij hebben een eerste bewijs geleverd dat genezing van CF mogelijk zou moeten zijn”

Jeffrey, wie ben je?

“Ik ben een nieuwsgierige vader van middelbare leeftijd. Ik vind het leuk om bezig te zijn, zo heb ik de laatste vijf jaar veel geklust aan ons huis in mijn vrije tijd.”

Wat heb jij van je ouders meegekregen?

“Het verstand van mijn moeder, het gemakkelijk wegpraten van m'n vader.”

Je bent hoogleraar cellulaire ziektemodellen. Wat houdt dat in?

“Dat betekent dat ik het laboratoriumonderzoek naar CF in het UMC Utrecht aanstuur. De focus ligt op celmodellen zoals de minidarmpjes, ook wel organoids genoemd. We proberen de individuele variatie bij CF te begrijpen, wat betreft ziekteverloop en reactie op medicijnen. Dát begrijpen en voorspellen leidt tot betere zorg en behandeling.”

Hoe ziet een gemiddelde werkdag eruit voor jou?

“Mijn eerste taak is het bedenken en schrijven van projecten, en het coördineren van de mensen die het werk

uitvoeren. De tweede taak is hen aansturen. Ik probeer ervoor te zorgen dat ze goed in hun vel zitten, dat ze weten waarom zij belangrijk zijn en waarom het werk belangrijk is. Ik ben dus inhoudelijk bezig én als coach. De verdeling van deze twee taken is ongeveer 75/25.”

Wat drijft jou als onderzoeker?

“Ik ben gefascineerd door levende processen. Het blijft wonderlijk dat uit processen van cellen een mens ontstaat. Met cellulair onderzoek ga je terug naar de basis. Daarnaast is de uitdaging van onderzoek doen: iets maken wat er nog niet is. Die innovaties zijn vooral waardevol voor mensen waar de medische nood hoog is, zoals bij CF.”

Wat vind je het minst leuk aan onderzoek?

“Wat je er instopt, komt er niet altijd uit. Je kan hard werken en superslim zijn en gewoon pech hebben. Pionieren, wat wij voornamelijk doen, is lastig maar tegelijkertijd ook de uitdaging.”
“Ook de traagheid van het systeem is een nadeel. We hebben de minidarm-

pjes waarmee we kunnen zien welke patiënt mogelijk reageert op CFTR-modulatoren (medicijnen die de oorzaak van CF aanpakken, red.). Toch zijn we al heel lang bezig om te zorgen dat iemand op basis van die resultaten een medicijn vergoed krijgt. En dan ben ik nog de wetenschapper en niet iemand met CF die op medicatie wacht.”

Waarom werk je in het veld van CF?

“CF heeft de combinatie van zowel het cellulair onderzoek én het toepassen bij de mens met CF. Het werken met een genetische, zeldzame ziekte die kinderen treft is ook mijn drijfveer. En heel praktisch: in Utrecht is een groot CF-centrum waar eerst nog geen cellulair werk werd gedaan. Hier kan ik dus iets betekenen, in plaats van in een hoekje van de samenleving.”

“Het mooie van het CF-veld is dat de focus echt op de mens met CF ligt. In andere onderzoeksgebieden is er meer concurrentie met andere onderzoekers. Wij willen vooruit, samen het beste voor de patiënt. En ik heb geleerd dat als je echt iets wilt bereiken, je dat samen moet doen.”

Je werkt met celmodellen zoals minidarmpjes. Waarom?

“Vanaf het begin wilden we de individuele variatie bij CF begrijpen op cellulair niveau. Om zo dicht mogelijk bij de patiënt te blijven, deden we dat al snel met bloed of neuscellen van mensen met CF. Beide materialen waren toen lastig te kweken, in leven te houden.”

“Vervolgens werden meerdere technieken ontwikkeld om met stamcellen te werken. Eén daarvan was de methode van Hans Clevers van het Hubrecht Instituut om uit stukjes weefsel van een mens miniorgaantjes te maken, die ook nog eens lang in leven te houden zijn. Ik ben toen naar Hans gegaan. Binnen twee maanden ontdekten we dat minidarmpjes kunnen zwellen en dat minidarmpjes van mensen met CF dit niet of nauwelijks doen. Uiteindelijk is in 1,5 jaar het hele laboratorium overgestapt op het werken met minidarmpjes.”

“Parallel aan deze ontdekking kwamen de CFTR-modulatoren voor mensen met CF op de markt. Eerst waren deze

middelen maar voor een kleine groep mensen beschikbaar. De vraag die we vanaf toen wilden beantwoorden met de minidarmpjes was: wie gaat hier baat bij hebben?”

Je doet ook onderzoek naar gentherapie. Wat houdt dat in?

“Wij hebben recent laten zien dat je in menselijke stamcellen in het laboratorium CF kan genezen. Dit is voor CF niet eerder aangetoond. De eerste keer deden we dat nog met knippen en plakken, nu is dat eleganter door het foutje uit te gummen en te herstellen. Daarmee is het een eerste bewijs dat genezing van CF in mensen mogelijk zou moeten zijn. De resultaten zijn veelbelovend, maar gentherapie blijft spannend.”

Hoe zie jij de toekomst wat betreft gentherapie voor mensen met CF?

“Bij de studies die nu gaan beginnen, waarbij behandelingen worden getest in mensen, gaat het om inhalatie van gezonde CFTR-genen in de longen. Dat is een goed begin, maar ik zie het wel als een tussenstap. Want het nadeel

van gezonde CFTR-genen inhaleren, is dat het DNA daarmee niet wordt gerepareerd. Je moet met regelmaat blijven inhaleren. Genezing van CF gaat lukken als we het foutje weggummen en iets goeds neerschrijven, door het hele lichaam. Voordat dit mogelijk is, zijn we misschien wel twintig jaar verder.”

“Overigens doen de CFTR-modulatoren ook al veel. Als deze medicijnen op de lange termijn veilig blijken en ook heel jonge kinderen hiermee behandeld worden, hoeveel moet er dan nog gerepareerd worden? Voor de mensen die geen baat hebben bij CFTR-modulatoren, zal gentherapie sowieso nodig zijn.”

Wat wil jij mensen met CF meegeven?

“Ik hoop dat ze hoop kunnen houden, ook de groep mensen waar nu nog niks voor is of aankomt. Het is prachtig te zien hoe snel de ontwikkeling is met nieuwe vormen van gentherapie. En je ziet ook al de eerste toepassingen in de kliniek. Er zijn dus al veel stappen gezet, maar we zijn er nog niet.”

