

# Veroudering na transplantatie afremmen

Mensen die een niertransplantatie hebben ondergaan, **verouderen sneller** dan normaal. Moleculair bioloog en promovenda Hester van Willigenburg (Erasmus MC) onderzoekt hoe je dat kunt voorkomen. De hoofdrolspelers in haar onderzoek: de zogenaamde 'senescente cellen'. Dat zijn verouderde cellen die zich niet meer delen maar nog wel actief zijn in het lichaam. Van Willigenburg bestudeert welke rol ze spelen bij niertransplantaties. Zo hoopt ze bij te dragen aan een langer en vooral gezonder leven voor (nier)transplantatiepatiënten.

**tekst:** Jessica Brussee  
**fotografie:** Madeleine Sars

**Hester van Willigenburg (28)** is nieuwsgierig. 'Hoe werkt het leven op aarde? Hoe zit de mens in elkaar? Dat elke werkdag te mogen ontrafelen is toch de beste baan die er is?' De afgelopen jaren deed ze bij de afdelingen Moleculaire genetica en Heelkunde van het Erasmus MC promotieonderzoek naar veroudering in de nieren. Dit najaar hoopt zij haar onderzoek af te ronden. 'Na mijn promotie wil ik zeker verder in het onderzoek', zegt ze. 'Er zijn nog zoveel interessante dingen om te onderzoeken.'

## Prijswinnaar

In maart won Van Willigenburg de Chiesi-prijs voor het beste onderzoeks idee op het gebied van transplantatie. Deze prijs ter waarde van € 5000 werd uitgereikt tijdens het jaarlijkse congres van

de Nederlandse Transplantatie Vereniging. Van Willigenburg gebruikt het geld voor onderzoek naar het effect van het afweersonderdrukkende medicijn tacrolimus op veroudering bij muizen. Een onderzoeks-idee dat zij zelf bedacht: 'Tacrolimus is een afweersonderdrukkend medicijn dat mensen gebruiken na een niertransplantatie. Het voorkomt dat het lichaam de donornier afstoot. Maar tacrolimus kan ook negatieve effecten hebben. Zo zorgt het er mogelijk voor dat het lichaam verouderde cellen, de zogenaamde 'senescente cellen', niet goed meer opruimt. En dat kan er weer voor zorgen dat transplantatiepatiënten op den duur meer last krijgen van ouderdomsziekten, zoals diabetes of hart- en vaatziekten. Wat precies het effect is van tacrolimus op deze senescente cellen ga ik de komende maanden onderzoeken.'





Onderzoeker Hester van Willigenburg: 'Er zijn nog zoveel interessante dingen om te onderzoeken'

### Verouderde cellen

Hoe komen mensen eigenlijk aan die senescente cellen, en waar zitten ze? 'De cellen komen overal in het lichaam voor', antwoordt Van Willigenburg. 'Ze ontstaan doordat cellen in ons lichaam elke dag een beetje schade oplopen. Dat komt door processen in de cel zelf, zoals chemische reacties, maar ook door invloeden van buitenaf, zoals roken. Op een zeker moment is er zoveel schade dat een cel niet goed meer werkt. De cel vormt dan een gevaar voor het lichaam. Zij kan ongeremd gaan delen en zo een kankercel worden. En dat is niet de bedoeling. Zo'n cel heeft gelukkig nog twee andere opties. De eerste is dat de cel doodgaat. Zij wordt dan afgebroken en opgeruimd. De tweede is dat de cel een 'senescente cel' wordt. De cel blijft wel werken, maar stopt met delen.

## Mogelijk voorkomen de afweeronderdrukkende medicijnen dat het afweersysteem senescente cellen opruimt

Hiermee voorkomt zij dat zij beschadigingen doorgeeft aan haar dochtercellen.'

Maar daarmee is het probleem niet volledig opgelost, want senescente cellen zorgen ervoor dat ons lichaam sneller verouderd. Van Willigenburg: 'Ze kunnen ontstekingsstoffen uitscheiden. Soms is dat gunstig,



## ‘We hopen dat ons onderzoek bijdraagt aan een langer, gezonder leven na de transplantatie’

bijvoorbeeld op een plaats in het lichaam waar er een wond is. Daar bevorderen zij de wondheling. Maar op andere plaatsen in het lichaam kunnen ontstekingsstoffen schadelijk zijn. Er ontstaan dan namelijk ontstekingsreacties op plaatsen waar er helemaal geen wond of ontsteking is. Hierdoor raken weefsels en organen beschadigd en ontstaan er uiteindelijk ouderdomsziekten.’

### Veroudering afremmen

Om schade en veroudering af te remmen is het dus belangrijk om senescente cellen op te ruimen. En daar gaat het soms mis. Zowel bij normale veroudering als bij een orgaantransplantatie stapelen senescente cellen zich op. Van Willigenburg: ‘Bij jonge mensen ruimt het afweersysteem de senescente cellen na verloop van tijd op. Maar als mensen ouder worden, werkt het afweersysteem minder goed. Hierdoor komen er steeds meer senescente cellen die zorgen voor ontstekingsprocessen en schade. Bij orgaantransplantatie gebeurt hetzelfde. Allereerst zijn donororganen vaak afkomstig van oudere mensen. Hierdoor bevatten zij al meer senescente cellen. Daarnaast loopt het orgaan tijdens de transplantatie veel schade op. Dat komt door het tijdelijk stopzetten en weer op gang brengen van de doorbloeding. Ook hierdoor ontstaan senescente cellen.’ Van Willigenburg vermoedt dat de afweeronderdrukkende medicijnen die mensen na een transplantatie gebruiken, voorkomen dat het afweersysteem senescente cellen opruimt. ‘Hierdoor verouderen transplantatiepatiënten mogelijk sneller dan normaal. Iets wat dit idee ondersteunt is dat deze patiënten meestal niet overlijden aan de gevolgen van orgaanfalen, maar wel aan een ouderdomsziekte.’

### Onderzoek bij muizen

De komende maanden onderzoekt van Willigenburg of tacrolimus bij muizen inderdaad verhindert dat senescente cellen worden opgeruimd. ‘In mijn onderzoek vergelijk ik twee groepen muizen’, licht ze toe. ‘Eén groep behandel ik met tacrolimus.

De andere groep krijgt alleen een niet-werkzame controle-vloeistof.

Na drie maanden meet ik hoeveel senescente cellen de muizen in hun lichaam hebben, en of dit verschilt

tussen de twee groepen. Daarnaast kijk ik ook naar andere verouderingskenmerken, zoals de hoeveelheid littekenweefsel oftewel fibrose in de nieren. Ik verwacht dat de muizen die tacrolimus krijgen meer verouderingskenmerken hebben dan muizen die dat niet krijgen. Maar of dat echt zo is, moeten we afwachten.’

### Langer en gezonder leven

Van Willigenburg hoopt dat haar onderzoek eraan bijdraagt dat (nier)transplantatiepatiënten in de toekomst minder snel verouderen. ‘Stel dat tacrolimus inderdaad zorgt voor meer senescente cellen en een snellere veroudering’, legt van Willigenburg uit. ‘Mogelijk kunnen we daar dan iets aan doen. Op dit moment zijn er twee dingen waarvan is aangetoond dat ze veroudering vertragen. Dat zijn ten eerste regelmatig bewegen en ten tweede gezond en minder eten. Voor nierpatiënten is het sowieso belangrijk om op hun dieet te letten. Maar dit kan dus tegelijk helpen om het aantal senescente cellen te verminderen.’

Voor de toekomst is er misschien nóg een manier om deze cellen op te ruimen. ‘Er zijn stoffen, de zogenaamde senolytica, die senescente cellen opruimen. Daarmee kun je veroudering tegengaan of zelfs terugdraaien.

Op dit moment zijn die stoffen vooral onderzocht bij muizen. De eerste pilotstudie bij mensen is dit jaar gestart. Als deze stoffen werken, kunnen we die in de toekomst wellicht toevoegen aan de medicijnen die mensen al gebruiken na een niertransplantatie. Tacrolimus zorgt er dan voor dat het lichaam de donornier niet afstoot, terwijl senolytica de senescente cellen opruimen. Hiermee kunnen de effecten van tacrolimus op het verouderingsproces verminderd worden. We hopen dat patiënten hierdoor langer en vooral gezonder leven na een (nier)transplantatie. Dat zou toch grandioos zijn?’ ∞