

Samenvatting toegekende aanvraag

juli 2009

Titel: Living Membranes for an Intradialytic <i>Biological Kidney Support Device (BioKid)</i>
Projectcode:
Projectleider(s): Prof.dr. R.A. Bank, University Medical Center Groningen Dr. L.P.W.J. van den Heuvel, Radboud University of Nijmegen Medical Centre
Samenwerking: Dit project is één van de gehonoreerde projecten binnen het BioMedical Materials Programma. BMM is een publiek-private samenwerking waarbinnen de overheid de helft van de projectkosten voor haar rekening neemt. Een kwart van het bedrag dient door de industriële partners bekostigd te worden (waarvan minimal 50% 'in cash'). Het resterende kwart moet opgebracht worden door de academische partners (veelal 'in kind', overhead infrastructuur etc.). Het programma loopt tot 30 juni 2013. Dit innovatieve project komt tot stand door een samenwerking tussen de Nierstichting, de Universitair Medische Centra van Groningen en Nijmegen, de Technische Universiteiten van Eindhoven en Twente, PharmaCell BV en SupraPolix BV.
Programma: Implanterbare Kunstnier
Trefwoorden: 1. uremic toxin 2. dialysis 3. supramolecular polymer 4. renal epithelial cells 5. bioactive membrane
Doel: De BioKid beoogt de kwaliteit van de dialysebehandeling te verbeteren door een toegevoegde zuiveringsstap waarbij niercellen selectief afvalstoffen (in het bijzonder die afvalstoffen die gebonden zijn aan eiwitten in het plasma) te verwijderen. Verschillende studies hebben laten zien dat het verwijderen van die afvalstoffen (o.a. organische anionen, kationen en advanced glycation end products) leidt tot minder cardiovasculaire comorbiditeit. Hoewel er sterke aanwijzingen zijn dat dit zo is, is de effectiviteit van niercellen voor afdoende plasmazuivering niet bewezen. Een uitdaging hierbij is het kweken van niercellen op een polymeer membraan in de juiste configuratie enerzijds en het behoud van differentiatie van niercellen in een uremische milieu anderzijds. Dit project heeft daarom de volgende doelen: <ol style="list-style-type: none">1. De ontwikkeling van een zogenaamd 'levend membraan', i.e. een plat membraan waarop de nier epitheelcellen langdurig kunnen hechten, en kunnen overleven onder uremische condities met behoud van zoveel mogelijk uremische toxine transport capaciteit.2. Het definiëren van een optimale configuratie waarop het transport van moleculen over de membraan zo efficiënt mogelijk verloopt.3. Het demonstreren van een 'proof-of-concept' voor verwijdering van uremische toxines met behulp van 'levende membranen'.4. Het opstellen van een protocol voor de kweek van nierepitheelcellen, het vervaardigen van levende membranen, evenals de preservatie van levende membranen onder GMP condities.

Samenvatting:

Ondanks de dialyse leiden veel eind-stadium nierfalen patiënten in meer- of mindere mate aan uremie. Dit wordt veroorzaakt door de ophoping van afvalstoffen met verschillende fysische en chemische eigenschappen, die door dialyse slecht- of niet te verwijderen zijn (uremische toxines). In het verleden zijn verhoogde plasmaspiegels van sommige van deze toxines geassocieerd met een verhoogde ziektelast en sterfte. Tot op heden zijn pogingen om de plasmaspiegels van deze toxines te verlagen maar beperkt succesvol gebleken. Niercellen kunnen helpen om deze afvalstoffen selectief uit het bloed te verwijderen. Hiervoor hebben de onderzoekers zich laten inspireren door de nier zelf. In de gezonde nier worden deze afvalstoffen door de epitheelcellen van de nierbuisjes actief vanuit het bloed in de urine uitgescheiden. De Biological Kidney (BioKid) bestaat uit gekweekte nierbuis epitheelcellen op polymeer membranen. Deze zogenaamde 'levende membranen' worden gebruikt om, naast de conventionele dialysebehandeling, een extra zuiveringsstap te bewerkstelligen.

In de BioKid zijn deze humane nierbuis epitheelcellen door middel van een poreus membraan gescheiden van de bloedbaan van de patiënt. Om de vitaliteit en de kwaliteit van de levende membranen zo goed mogelijk te bewaren, worden aan het polymeer biologische factoren gekoppeld die de differentiatie van nierepitheelcellen buiten het lichaam en in uremische condities ondersteunen. In het project zal in de eerste instantie gebruik gemaakt worden van verschillende extracellulaire matrix –afkomstige peptiden. Door gebruik te maken van complexe supramoleculaire chemie is het mogelijk om de samenstelling en de hoeveelheid van deze peptiden te controleren. De effectiviteit van deze peptide samenstelling op niercelfunctie en transport van uremische toxines zal bepaald worden in een kleine opstelling. Vervolgens zal er worden gezocht naar een optimale configuratie van membranen (bijv. holle vezels) om het transport per volume-eenheid plasma te maximaliseren. Op basis van *in vitro* testen met uremisch plasma zal er een extrapolatie worden gedaan om vast te stellen hoeveel geselecteerde uremische toxines er in een bepaalde tijdseenheid verwijderd kunnen worden en of deze therapie geschikt is om de kwaliteit van de dialyse te verbeteren.

Looptijd:

Aanvraag: juni 2009

Periode: eind 2009 – medio 2013

Duur: ongeveer 3,5 jaar

Totale projectkosten:

De totale projectkosten van de BioKid bedragen 3.9 miljoen euro waarvan dus bijna €2 miljoen als subsidie van de overheid wordt ontvangen. De participerende bedrijven dragen hieraan ongeveer €1 miljoen bij, waarvan de Nierstichting €665.000 voor haar rekening neemt.

Resultaten en conclusies:

Implementatie en vervolg:

Publicaties, incl. promotie en proefschrift, octrooi: