

Prof.dr. E.J.P. de Koning

Van cel naar archipel



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Van cel naar archipel

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. E.J.P. de Koning

bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar op het gebied van
Diabetologie, in het bijzonder bètaceltransplantatie en -regeneratie

aan de Universiteit Leiden

vanwege de Diabetes Vereniging Nederland

op vrijdag 7 december 2012



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders

“Dus u gaat voor mij een schat ontdekken?” Dit vroeg mijn patiënt met type 1 diabetes toen we aan het einde van het consult waren gekomen. Zoals vaker was zij geïnteresseerd in het wetenschappelijk onderzoek naar oplossingen voor haar diabetes. Zij keek mij enigszins sceptisch aan maar ik meende ook een verwachtingsvolle blik in haar ogen te ontdekken. Ze had namelijk een stukje over mijn onderzoek gelezen in het blad van de Diabetes Vereniging Nederland. Over stamcellen die mogelijk eilandjes worden en insuline kunnen gaan maken. Die haar van haar diabetes zouden kunnen afhelpen Want voor haar is de “schat” een leven zonder diabetes. De formulering van haar vraag raakt aan de kern hoe vele patiënten het wetenschappelijk onderzoek zien. Ze vroeg namelijk niet “Dus u gaat voor mij een schat zoeken?”. Patiënten willen diep in hun hart ontdekkers, geen onderzoekers. Ontdekkingen die ook werkelijk een oplossing betekenen voor hun diabetes. En liefst op de korte termijn.

Ik ga u meenemen naar het eilandenrijk dat centraal staat in het ontstaan van alle typen diabetes. Van wetenschappelijk onderzoek naar innovatieve behandelingen. Van cel naar archipel.

Maar wat is diabetes? In de eerste eeuw van onze jaartelling beschreef Aretaeus diabetes als “het smelten van spieren en ledematen in de urine”.¹ Deze beschrijving geeft aan dat naast het wegwijnen van de patiënt de enorme urineproductie opvallend is. Diabetes betekent dan ook “doorstroming”. Dat in vroegere tijden al bekend was dat er een probleem in de suikerstofwisseling bestond blijkt uit de toevoeging “mellitus”, wat zoet betekent. Dus diabetes mellitus is zoete doorstroming. Onze collega’s in vroegere tijden proefden de urine om een diagnose te stellen. En als de glucose te hoog werd volgde een coma en tot begin vorige eeuw onherroepelijk de dood.

Tot 1889 had men geen idee waar in het lichaam gezocht moest worden om diabetes te verklaren. In dat jaar ontdekten Joseph von Mering en Oskar Minkowski dat het verwijderen van de

alvleesklier, verder pancreas genoemd, diabetes tot gevolg had bij honden.² Van de pancreas, die achter de maag in de buikholte ligt, had men lang gedacht dat deze alleen maar spijsverteringsenzymen maakte. Met een simpele proef werd de relatie tussen de pancreas en diabetes onomstotelijk vastgelegd.

Maar wat was dan deze factor die de glucose omlaag kon brengen en waar werd die in de pancreas geproduceerd? Al snel ging men gegevens van 20 jaar eerder bekijken. In 1869 verdedigde de geneeskunde student Paul Langerhans zijn dissertatie aan de Universiteit van Berlijn.³ Hij had twee jaar microscopisch onderzoek gedaan in het laboratorium van Virchow, een beroemde patholoog. Zowaar een bekend tafereel, want onze studenten die voor stages komen plaatsen wij ook vaak achter een microscoop voor uitgebreide celanalyse. In zijn dissertatie beschreef hij cellen die in groepjes verspreid liggen tussen het weefsel dat spijsverteringsenzymen maakt.

Opvallend genoeg is er geen enkele tekening in zijn dissertatie. Paul Langerhans heeft hierna vrijwel nauwelijks meer aandacht besteed aan deze “celgroepen” zoals hij ze noemde. Retrospectief een van de belangrijkste ontdekkingen op het gebied van diabetes voor die tijd, maar niemand die dat toen nog beseftte. Hij kreeg longtuberculose en trok zich terug op, hoe kan het ook anders, een eilandje. Madeira. Hij stierf op 40-jarige leeftijd, zonder ooit geweten te hebben dat eilandje en Langerhans onlosmakelijk met elkaar verbonden zouden blijven. Pas vijf jaar later werd de term Eilandje van Langerhans naar voren geschoven voor de door hem beschreven celgroepen.⁴ De eilandjes werden toen beschouwd als de meest waarschijnlijk locatie voor de productie van de onbekende factor die de glucose verlaagt. En daarom werd deze onbekende factor toen al insuline genoemd.

Het was een tijd waarin wetenschappers wereldwijd probeerden die onbekende factor “insuline” te isoleren. Patiënten en hun familie moeten radeloos zijn geweest want patiënten waren immers nog steeds ten dode opgeschreven. Dit leidde

tot experimentele behandelingen. Zo kon het gebeuren dat de eerste pancreas transplantatie al in 1894 plaatsvond bij een zeer zieke 15-jarige jongen met diabetes.⁵ Een stuk schapepancreas werd onder de huid gebracht. Maar na een paar dagen later volgde toch de dood.

Pas in de zomer van 1921 slaagden Frederick Banting en de student Charles Best in Toronto er in om insuline te zuiveren en het leven te redden van een 14-jarige stervende jongen.⁶ Dit was een revolutionaire ontdekking. Voor grote groepen patiënten kon al snel insuline, geïsoleerd uit runderen, beschikbaar komen.

We hebben dus een eilandenrijk in ons lichaam dat insuline maakt. Transplantatie en regeneratie van deze archipel is de focus van mijn leerstoel. Met het blote oog zijn de eilandjes niet te zien. Maar met een microscoop en aankleuring van de insuline producerende cellen met een groen fluorescerend label vormen ze inderdaad een gordel van smaragd. Ik vermoed dat Multatuli ook dit eilandenrijk 'Insulinde' zou hebben genoemd.

Het zijn er ongeveer één miljoen, en ze maken slechts 1% van het pancreasweefsel uit dat voornamelijk spijsverteringsenzymen maakt. De eilandjes worden bewoond door verschillende soorten hormonale cellen. De insulineproducerende cellen, verder bètacellen genoemd, komen het meest voor. Deze registreren dag en nacht de glucosewaarde in het bloed. De perfecte glucosesensor. En ze maken continu meer of minder insuline naar aanleiding van die glucosewaarde. Dit insuline zorgt ervoor dat glucose in cellen van het lichaam wordt opgenomen waardoor de glucosespiegel daalt. Als de bètafunctie achteruit gaat en de glucosewaarde is teveel gestegen dan heeft u diabetes.

Bij mijn patiënt zijn de bètacellen te gronde gegaan door een autoimmuun proces waarbij het afweersysteem van het lichaam door nog onbekende oorzaak de eigen bètacellen af-

breekt. Dit wordt ook wel type 1 diabetes genoemd.⁷ In Nederland zijn er bijna 100.000 patiënten met type 1 diabetes.⁸ Kinderen en adolescenten vormen de groepen waarbij het vaakst de diagnose wordt gesteld. Pillen zijn er niet, alleen insuline dat via injecties of een pompje door de patiënt zelf onderhuids moet worden toegediend. En als je geen insuline neemt ga je dood.

Door de ontdekking van insuline veranderde type 1 diabetes van een dodelijke ziekte in een chronische ziekte.^{9,10} Maar de behandeling met insuline is niet goed genoeg. Hoge glucosewaarden blijven bestaan. Want enkele injecties insuline per dag kunnen nooit dezelfde nauwe glucosebandbreedte bereiken als de bètacellen die 24 uur per dag aan de slag zijn. Deze verhoogde glucosewaarden zijn schadelijk voor kleine en grote bloedvaten. Hierdoor is diabetes een van de belangrijkste oorzaken van blindheid, amputaties en nierfalen, waarvoor dialyse of niertransplantatie nodig is.

Daarnaast brengt de insulinebehandeling zelf ook acute gevaren met zich mee. Glucose is een cruciale brandstof voor de hersenen. Een continue toevoer is vereist om bij bewustzijn te blijven. Bij teveel toegediend insuline zal de glucose zo laag worden dat patiënten een zogenaamde hypo krijgen, een te lage glucosewaarde. Trillen, verlies aan concentratie, hongergevoel en gedragsverandering zijn verschijnselen van een hypo. Een snelle inname van glucose kan deze lage glucose weer corrigeren. Maar het gevaar loert dat de hypo zo diep is dat een patiënt buiten bewustzijn raakt. Voor patiënt en omgeving zijn dit traumatische ervaringen. Patiënten met type 1 diabetes zeilen tussen Scylla en Charibdis: de glucosewaarden zo laag mogelijk houden om lange termijn complicaties te voorkomen maar hierdoor een grotere kans op hypo's, of hogere glucosewaarden accepteren met minder kans op hypo's maar een groter risico op langetermijn complicaties.

Ik heb het voorrecht gehad om te midden van een groep patiënten met type 1 diabetes gedurende twee weken de Kili-

manjaro te beklimmen, georganiseerd door de BasvandeGoor Foundation.¹¹ Voor mij was dit een belangrijke les in de dagelijkse praktijk van diabetes zelfregulatie: elke dag is voor patiënten met type 1 diabetes een gedoe, en sommigen noemen het een worsteling.

Veel patiënten zeggen dat je met type 1 diabetes er een baan bij hebt. En dat geldt zeker voor ouders met kleine kinderen met type 1 diabetes. Meerdere keren per dag een vingerprik om de glucose te meten, vier maal per dag jezelf of je kind een insuline injectie toedienen of een insuliepompje bedienen, bij elke activiteit en situatie nadenken of er niet een risico is op een hypo. En tegelijkertijd de ongerustheid dat er langetermijncomplicaties op de loer liggen. Dit bracht de vooraanstaand onderzoeker Michael Brownlee tot de uitspraak: “De ontdekking van insuline door Banting heeft er voor patiënten met type 1 diabetes voor gezorgd dat ze net lang genoeg leven om blindheid, nierfalen en hartziekten te ontwikkelen”⁹.

Zo cynisch en somber ben ik niet. Er zijn wel degelijk belangrijke stappen gemaakt in de behandeling van diabetes. Door technologische verbeteringen is zelfregulatie gemakkelijker geworden en door vroege en intensievere medicamenteuze therapie worden complicaties verminderd of uitgesteld.¹⁰ Maar uitstel is geen afstel. En ik moet constateren dat er voor de brede groep van patiënten met diabetes geen enkele ontdekking is gedaan die genezing dichterbij heeft gebracht. Naar mijn mening is het huidige onderzoek naar nieuwe therapieën, zowel bij de farmaceutische industrie als bij de kennisinstellingen, teveel gericht op glucoseverlaging en te weinig op genezing.

Dus welke huidige en theoretische opties zijn er om patiënten een leven zonder diabetes te geven? Ten eerste redden wat er te redden valt aan eilandjes die kapot gaan. Ten tweede signalen geven aan overgebleven bètacellen op eilandjes zodat ze gaan uitgroeien. Ten derde de pancreas of de eilandjes van een orgaanonor transplanteren. En ten vierde eilandjes uit stamcellen maken om vervolgens te transplanteren.

De eerste optie: bètacellen redden. Bij autoimmuunziekten gaan nooit alle hormonale cellen verloren. Ook bij type 1 diabetes is al langer bekend dat een gedeelte van de bètacellen nog kan functioneren.¹² Mijn patiënten die nog in substantiële mate zelf insuline maken, zijn in het algemeen gemakkelijker te behandelen en hebben minder risico op lange termijn complicaties en hypo's. Derhalve is er een belangrijke rationale om op het moment dat de diagnose type 1 diabetes wordt gesteld, en het liefst nog daarvoor, interventies uit te voeren om nog zoveel mogelijk bètacellen te redden van de ondergang.¹³

Recent hebben we geparticipeerd in een Europees onderzoek naar de effecten van remmers van het eiwit interleukine-1bèta bij patiënten met recent ontstane type 1 diabetes. Recrutering van deze patiëntengroep om aan wetenschappelijk onderzoek deel te nemen is in het algemeen zeer lastig. Door de bereidwilligheid van vele internisten in ziekenhuizen binnen en buiten de Leidse regio zijn we in staat geweest om binnen deze Europese studie de meeste patiënten te recrutereren. Functionele samenwerking tussen klinici in verschillende ziekenhuizen, gebaseerd op wetenschappelijke interesse, geeft de potentiële kracht van de klinische onderzoekstructuur in Nederland aan. Meer archipel, minder afdrijvende eilandjes.

De uitkomsten van deze en vele andere immuuninterventie onderzoeken zijn echter teleurstellend geweest. Bètacelpreservatie blijkt moeilijk.¹³ De juiste doelen voor immuuninterventie zijn nog niet gevonden. De onderzoeksgroep van Bart Roep in het LUMC heeft een prachtige reputatie als het gaat om immunologisch onderzoek op het gebied van autoimmuun diabetes. Ik kijk ernaar uit om vanuit een klinische setting bij te dragen aan de ontwikkeling van innovatieve bètacelpreservatie-therapie. Voor het LUMC als vooraanstaand diabetescentrum in het algemeen en als centrum voor de ontwikkeling van innovatieve diabetestherapie in het bijzonder is academische kinderdiabetologie hierbij onmisbaar. Juist de groep van jongere patiënten met type 1 diabetes kan baat hebben bij interventies om bèta-celfunctie te behouden.

De tweede optie: overgebleven bètacellen prikkels geven zodat ze weer kunnen delen. Nu komen we op het gebied van de regeneratieve geneeskunde. Dit is het vakgebied gericht op regeneratie of vervanging van cellen of weefsels in ons lichaam. Sommigen zien dat als een kans voor een tweede jeugd.

Het lichaam heeft echter een sterk wisselend vermogen tot regeneratie. Van sommige weefsels merkt u dat continu, zoals de huid die zich elke paar dagen vernieuwt. Van andere weefsels zoals bot merkt u weinig maar bij bot gebeurt dit elke tien jaar. Hoe zit dat met een pancreas? Bij muizen en ratten kunnen we 70% van de pancreas verwijderen waarna de pancreas weer aangroeit. Maar bij mensen regenereert de pancreas na schade niet. Daarom zijn onderzoeksresultaten over eilandjesregeneratie bij proefdieren zo moeilijk te vertalen naar toepassing bij mensen. Als je bij gezonde mensen de halve pancreas weghaalt krijgt de helft diabetes. Regeneratie schiet dus tekort.

6

Hoe interessant regeneratie van overgebleven bètacellen voor patiënten met type 1 diabetes ook klinkt, ik ben daar somber over. Allereerst omdat er dus vrijwel geen intrinsiek regeneratief vermogen van pancreas en eilandjes is. Daarnaast leidt de schade aan de eilandjes tot verlittekening en verstoring van de fragiele eilandjesarchitectuur. Verlittekening bemoeilijkt regeneratie. Kijk maar naar de huid. En tot slot zijn artsen terughoudend om groeifactoren systemisch toe te dienen vanwege het veiligheidsaspect: groeifactoren zijn nodig voor regeneratie maar ook geassocieerd met kanker. Hoe ouder de leeftijd, hoe groter het risico op maligne groei.

Derhalve kom ik bij de derde optie: bèta-celtransplantatie. Deze wordt reeds toegepast bij patiënten. Mijn stelling is dat transplantatie van insulineproducerende cellen, bèta-celtherapie, de enige therapie is om een normale glucoseregulatie zonder hypo's te verkrijgen bij mensen met ernstige bèta-cel schade. In ieder geval voor de 100.000 mensen met type 1 diabetes zouden we dit in de toekomst moeten regelen.

Het LUMC heeft in Nederland en Europa een centrale posi-

tie verworven op het gebied van bèta-celtherapie. Deze kent momenteel twee vormen: pancreastransplantatie en eilandjes-transplantatie. Het fundament voor deze bèta-celtherapie in Leiden is gelegd door de afdeling heelkunde. In 1984 werd hier in Leiden de eerste pancreastransplantatie op Nederlandse bodem verricht. De diabetes verdwijnt vaak reeds op de operatietafel en na vijf jaar is ongeveer 80% van de patiënten nog steeds zonder insuline. Mijn patiënt aan het begin van mijn oratie zou dit een echte oplossing hebben genoemd. De chirurg als haar ideale diabetoloog.

Maar een pancreastransplantatie is voor de patiënt een belastende operatie en kan gepaard gaan met aanzienlijke complicaties. Die complicaties hebben vaak te maken met het fragiele pancreasweefsel dat spijsverteringsenzymen maakt. En dat heeft voor de patiënt geen enkel nut want de eigen pancreas functioneert wat die enzymen betreft nog goed.

Als het om de verhouding getransplanteerd weefselvolume versus relevante functie gaat, dan steekt een pancreastransplantatie schril af bij de meeste andere orgaantransplantaties. 99% van het weefsel wordt voor niets getransplanteerd. Alleen die 1% eilandjes zijn van belang. Dus waarom niet alleen de eilandjes transplanteren?

Dat is nu inderdaad mogelijk.¹⁴ Allereerst moeten eilandjes uit een donorpancreas worden geïsoleerd. Dit gebeurt door een isolatieteam in een speciaal laboratorium. Het is het meest ingewikkelde, tijdrovende en kostbare gedeelte van het programma. Vervolgens de transplantatieprocedure zelf die relatief simpel is. De 400.000-800.000 geïsoleerde eilandjes worden in de poortader van de lever onder lokale verdoving ingebracht. Geen operatie maar een radioloog die de infusie van eilandjes mogelijk maakt. De eilandjes raken vast in de lever en gaan daar functioneren. De patiënt kan na een paar dagen weer naar huis.

In de periode eind 2004-2005 heb ik in het Joslin Diabetes

Center in Boston ervaring kunnen opdoen in eilandjesisolatie en -transplantatie. Na terugkomst in Leiden hebben we een klinisch eilandjestransplantatie-programma in Nederland geïntroduceerd. Marten Engelse, hoofd van het humane eilandjes isolatieteam, heeft een cruciale rol gespeeld om het isolatie-programma te operationaliseren. Maar dat had nooit gekund zonder de infrastructuur en de financiële middelen die het LUMC beschikbaar heeft gesteld om innovatieve bèta-celtherapie in Nederland mogelijk te maken. Een project dat ook werd ondersteund door het Diabetes Fonds.

Hoewel een academisch ziekenhuis soms als een verzameling autonome eilandjes wordt gezien, met op elk eilandje een eigen sociaal-culturele evolutie, heb ik slechts enthousiasme, interesse en steun gezien bij meer dan tien afdelingen binnen het ziekenhuis die bij het programma zijn betrokken. En buiten het LUMC zijn Eurotransplant, de Nederlandse Transplantatie Stichting en transplantatiecoördinatoren in Nederland van groot belang. Het ontwikkelen van innovatieve therapieën is niet alleen de kracht maar ook de taak van een universitair medisch centrum. Het feit dat het LUMC twee maanden geleden de 7^e Europese eilandjesisolatie-workshop heeft georganiseerd geeft aan dat we in relatief korte tijd onze stempel hebben gedrukt op bèta-celtherapie in Europa.

Welke patiënten komen daarvoor in aanmerking? Ik leg u de volgende casus voor.

Sinds zijn 7^e jaar, meer dan 45 jaar lang, diende hij zichzelf insuline-injecties toe vanwege type 1 diabetes. De diabetes had echter zijn tol geëist. Hij was al tientallen jaren blind. Zijn nieren waren door de diabetes zo beschadigd dat hij reeds twee niertransplantaties had ondergaan. Hij wilde een zo scherp mogelijke glucoseregulatie om zijn getransplanteerde nier tegen hoge glucosewaarden te beschermen, maar betaalde de prijs met hypo's ondanks uitgebreide begeleiding en technische hulpmiddelen. Hij voelde hypo's niet meer goed aankomen. Zeilen tussen Scylla en Charibdis. Hij was weer alleenstaand maar zijn tienerkinderen woonden de helft

van de tijd bij hem in. De kinderen waren primair niet bezorgd om die nier. Zij waren bang dat ze weer een ambulance moesten bellen als hun vader buiten bewustzijn was door een hypo. Of dat hun vader "raar" zou doen in het openbaar. Ook door een hypo. Na ruim één jaar wachttijd onderging hij een eilandjestransplantatie. Reeds na enkele dagen had hij geen hypo's meer. En hij kon na zes weken zijn insuline stoppen. Nu, bijna twee jaar later, is dat nog steeds het geval. Zijn leven is helemaal veranderd. Maar ook dat van zijn kinderen.

Wat is nu voor deze patiënten de belangrijkste verandering? Geen insuline-injecties of geen vingerprikken is vaak niet het eerste wat wordt genoemd. Maar wel de afwezigheid van hypo's, het verdwijnen van de ongerustheid, het weer voorspelbaar maken van de glucoseregulatie waardoor je onbevangen kunt eten, slapen, sporten en uitgaan.

Na gemiddeld twee eilandjesinfusies is 50-60% van onze eilandjes transplantatiepatiënten zonder insuline. Maar dat effect persisteert meestal niet op de lange duur, waarschijnlijk door een groot aantal factoren. Wat die lange termijn functie betreft zijn getransplanteerde eilandjes nog inferieur aan een getransplanteerde pancreas. Want de eilandjes functie in de lever neemt langzaam af en na verloop van tijd is een lage dosering insuline vaak weer nodig. Desondanks blijven de gunstige effecten op hypo's en lange termijn complicaties bestaan zolang de eilandjes nog een partiële functie hebben.

Met steun van de overheid zijn we twee jaar geleden een consortium in Nederland gestart om eilandjestransplantatie te verbeteren en om het risico voor de patiënt verder te verminderen - het Diabetes Cell Therapy Initiative. Samen met de Universiteit van Twente en de Universiteit van Groningen, verschillende biotechnologie bedrijven en het Diabetes Fonds. Geen naakte eilandjes meer in de bloedbaan inspuiten waarbij we weten dat er veel eilandjesschade optreedt, maar eilandjes verpakken in biomaterialen met een micro-omgeving van cellen en factoren die gunstig zijn voor overleving.

Over de afgelopen jaren heeft samenwerking met de groep van Marcel Karperien en Aart van Apeldoorn aan de Universiteit Twente en de groep van Paul de Vos in Groningen geleid tot veel gemeenschappelijke onderzoeksprojecten. Het samenbrengen van kennis over eilandjesbiologie en biomaterialen is essentieel voor de toekomst van bètaceltherapie.

Vaak wordt de vraag gesteld of deze innovatieve therapie wel kosteneffectief is? Een bètaceltransplantatie van enkele tienduizenden euro's is veel duurder dan insuliner therapie van enkele duizenden euro's per jaar. Echter het uitstellen van complicaties kan veel meer financiële impact hebben. Er is aangetoond dat door diabetes veroorzaakte afwijkingen in nieren verdwijnen door bètaceltherapie.¹⁵ Iemand een jaar van de dialyse afhouden scheelt ongeveer € 60.000. Derhalve is bètaceltherapie juist in een vroeg stadium gewenst voordat irreversibele complicaties optreden.

Door het eilandjestransplantatie-programma zijn we nu in staat om verschillende vormen van bètaceltherapie in het LUMC aan te bieden. Bij eilandjestransplantatie ligt daarbij een belangrijk accent op hypoproblematiek. Ik kijk er dan ook naar uit om binnen de afdelingen heerkunde, nierziekten, endocrinologie, immunohematologie en bloedtransfusie, en radiologie dit bètaceltherapie-programma verder uit te bouwen.

Toch kan dat uitbouwen van het programma slechts in beperkte mate gebeuren. De belangrijkste prijs die betaald moet worden voor bètaceltherapie is het gebruik van middelen die afstoting remmen. Deze middelen kunnen een aantal vervelende bijwerkingen veroorzaken zoals infecties en bepaalde typen kanker, met name huidkanker. Daarom zijn we terughoudend met transplantatie bij patiënten met type 1 diabetes zonder nierfalen. De vertaling van dit klinisch probleem naar het wetenschappelijk onderzoek is ook duidelijk. Lokale remming van afstoting. Geneesmiddelen met minder bijwerkingen. Of eilandjes onzichtbaar maken voor het immuunsysteem. Bijvoorbeeld door ze in te pakken in biomaterialen waardoor

ze onzichtbaar zijn voor afweercellen maar wel glucose kunnen detecteren en insuline kunnen afgeven.¹⁶ Stealth-eilandjes.

Een tweede reden dat het programma slechts in beperkte mate kan worden uitgebouwd is het geringe aantal orgaandonoren in Nederland. Slechts 221 in 2011.¹⁷ Om dit in perspectief te zien: elk jaar komen er in Nederland ongeveer 1600 patiënten met type 1 diabetes bij. Het huidige bètaceltherapie-programma zal dus nooit voor meer dan een zeer beperkte groep patiënten beschikbaar kunnen zijn. Voor bètaceltherapie bij een veel bredere groep patiënten hebben we grote hoeveelheden bètacellen nodig.

En dan kom ik bij de vierde en laatste optie om patiënten van hun diabetes af te helpen: het gebruik van alternatieve celbronnen. De toekomst. Stamcellen zijn cellen die in staat zijn zichzelf te vernieuwen zodat er een onuitputtelijke bron van cellen is. Tegelijkertijd moeten deze cellen ook onder invloed van specifieke signalen kunnen uitrijpen tot een gespecialiseerde cel. Regeneratie in een kweekbakje. Van cel naar archipel.

Het prototype stamcel is de embryonale stamcel. Deze cel heeft pluripotente eigenschappen wat wil zeggen dat het in principe kan uitrijpen tot elke cel van ons lichaam. Ze hebben nog geen beslissing genomen wat ze willen worden. Het Amerikaanse bedrijf ViaCyte heeft aangetoond dat ze in kweekbakjes embryonale stamcellen zo kunnen laten uitrijpen dat ze uiteindelijk insuline gaan produceren.¹⁸ Een potentieel probleem van embryonale stamcellen is een verhoogd risico op ontanding in kankercellen. Dus als je deze cellen wilt transplanteren dan zal je ze tegelijkertijd in biomaterialen moeten opsluiten. ViaCyte plaatst cellen in een soort minuscuul theezakje dat onder de huid kan worden ingebracht. Men heeft de intentie om met dit celproduct in 2014 een studie bij patiënten uit te voeren.¹⁹

Ons onderzoek richt zich op zogenaamde volwassen stamcellen in de pancreas.²⁰ In vergelijking met embryonale stamcellen zijn deze cellen moeilijker een gewenste richting op te krijgen

en minder goed in delen. Maar omdat ze al in de pancreas zitten zijn ze mogelijk al wel een eind op weg om bètacel te worden. En daardoor zijn de cellen interessant. Het onderzoek met deze volwassen stamcellen vindt plaats middels een nauwe samenwerking tussen het LUMC en het Hubrecht Instituut voor ontwikkelings- en stamcelbiologie in Utrecht. Met Françoise Carlotti in het LUMC en Cindy Loomans in het Hubrecht Instituut hebben we de mogelijkheden om belangrijke stappen te zetten naar het genereren van bètacellen. In beperkte mate zijn we hiertoe al in staat. De komende jaren zal leren of we veel grotere aantallen bètacellen vanuit volwassen stamcellen kunnen genereren en of dit veilig is.

Een vraag die ik vervolgens vaak krijg voorgelegd, met name van patiënten, is wat ik dan bedoel met “de komende jaren”. Hoeveel jaren zijn dat? Op dit moment is elk getal een gok. Wetenschappers zijn van nature geneigd om mooie resultaten van wetenschappelijk onderzoek als grote ontdekkingen te presenteren. Maar in de communicatie naar patiënten toe mogen wij, maar ook de media, niet onderschatten hoe sensitief patiënten zijn voor alle informatie die met remissie van diabetes, door patiënten snel geïnterpreteerd als genezing, te maken heeft. Recent vroeg een patiënt of ze mee kon doen aan wetenschappelijk onderzoek naar genezing van haar diabetes. Toen ik haar uitlegde dat dit vooralsnog niet mogelijk was sprak ze enigszins boos: *“We krijgen altijd te horen dat genezing er aankomt. Ik heb steeds het gevoel dat een worst wordt voorgehouden en op het moment dat ik wil toehappen, wordt die snel weggetrokken”*. U ziet, van schatten ontdekken tot weggetrokken worsten, mijn polikliniek is nooit saai.

Hoe kunnen we een realistisch beeld scheppen zonder dat er moedeloosheid ontstaat over wetenschappelijke vooruitgang die er voor patiënten toe doet. Hoop geven zonder overspannen verwachtingen op te wekken?. En tegelijkertijd ervoor zorgen dat het wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe vormen van bètaceltherapie wordt uitgebreid? Voor dit laatste is veel geld nodig.

In Nederland heeft de Stichting Diabetes Onderzoek Nederland de afgelopen jaren een voortrekkersrol gespeeld om private donateurs geïnteresseerd te krijgen voor fundamenteel wetenschappelijk diabetes onderzoek gericht op genezing.

Ook wij zetten ons in om patiënten, familie, private donateurs, overheid, industrie en gezondheidsfondsen actief te betrekken bij ons wetenschappelijk onderzoek. De met het LUMC verbonden Bontius Stichting speelt hierbij een actieve rol.

Tijdens mijn verblijf aan het Joslin Diabetes Center in Boston heb ik geleerd hoe belangrijk dit is. Vaak hielp het ook om een bekende inwoner van Boston bij het onderzoek te betrekken. Mijn favoriet is John Ratzenberger oftewel Cliff Clavin, de postbode uit de televisieserie Cheers. Als je hem indolent aan de bar in Cheers zag zitten naast zijn corpulente maatje Norm dan wist je dat het gesprek niet ging over fundamenteel diabetes onderzoek.

Maar buiten de serie heeft hij een zoon met type 1 diabetes. En daardoor was hij zeer gemotiveerd om zich voor het Joslin Diabetes Center in te zetten. Het woord “beleving” als strategie om “stakeholders” te betrekken bij het wetenschappelijk onderzoek geeft de inhoud misschien het beste weer. Rondleidingen in onze eilandjesisolatie-laboratoria, eilandjes ontdekken onder een microscoop, mensen laten praten met jonge onderzoekers in een informele setting. De gedrevenheid en uitstraling van jonge onderzoekers, daar kan geen maandelijks nieuwsbrief tegen op.

Naar mijn mening is dit het type beleving dat nodig is om mensen en instanties aan je onderzoek te binden. Dit persoonlijk contact zal leiden tot een beter begrip over de kleine maar onontbeerlijke stappen die vaak in het onderzoek moeten worden gezet. En tot een beter begrip over kosten. We kunnen nu eenmaal niet ontkennen dat wetenschappelijk onderzoek kostbaar is. Mary Lasker, een van Amerika's belangrijkste filantropen en pleitbezorgers voor veel grotere overheidsfinanciering

van biomedisch onderzoek, verwoordde dit als volgt: “If you think research is expensive, try disease”.

Velen van u zullen het beeld van patiënten met diabetes dat ik tot nu toe heb opgeroepen niet herkennen uit de media. En inderdaad, als in de media over diabetes wordt gesproken dan gaat het meestal over type 2 diabetes, ook wel ouderdomsdiabetes genoemd, dat 90% van alle patiënten met diabetes uitmaakt. Er is een enorme toename van het aantal diabetespatiënten in Nederland. Momenteel zijn dit er 1 miljoen en in 2025 waarschijnlijk 1,3 miljoen.⁸

De oorzaak hiervoor is met name een combinatie van erfelijke factoren, overmatige calorie-inname en te weinig lichaamsbeweging. In Nederland heeft op dit moment meer dan 50% van de volwassen bevolking overgewicht.²¹ Door deze leefstijl gaat het eilandrijk langzaam te gronde.²² En bij een kritische grens van functionele aftakeling gaat de glucose stijgen en ontstaat diabetes. Een gordel van uitdovend smaragd. Niet de tsunami zoals bij type 1 diabetes, maar een langzaam stijgende zeespiegel.

Aanvankelijk kan met behulp van dieet en veel lichaamsbeweging de glucose nog in toom worden gehouden. Een eilandje is altijd groter bij eb dan bij overvloed. Maar door de continue afname in eilandjesfunctie zijn leefstijlmaatregelen na verloop van tijd niet meer toereikend. Dan moet worden gestart met glucoseverlagende tabletten, en zelfs met insuline als het water de eilandjes dreigt te overspoelen. Ook voor type 2 diabetes zijn er geen pillen die de ziekte genezen.

In extreme gevallen van morbide vetzucht zijn er nog altijd chirurgen. Een van de in aantal snelst groeiende ingrepen is de bariatrische chirurgie. Hierbij wordt de maag verkleind en wordt vaak ook een bypass gemaakt van een stuk van de darm. Gewichtsverlies van vaak tientallen kilogrammen is het gevolg. Er treedt hierbij een enorme verbetering van de eilandjesfunctie op. U kunt het beschouwen als een positieve klimaatveran-

dering met dalende zeespiegel. Bij deze ingreep verdwijnt de diabetes bij 50-75% van de patiënten.^{23,24} De chirurg, ook voor type 2 diabetes, als ideale diabetoloog. Het begint voor inter-nisten een wat treurige oratie te worden.

Maar waarom geen bètaceltherapie bij type 2 diabetes als de eilandjes ook bij dit type diabetes te gronde gaan? In Nederland komen momenteel alleen patiënten met type 1 diabetes in aanmerking. Echter wereldwijd hebben reeds honderden patiënten met type 2 diabetes een pancreastransplantatie ondergaan.²⁵ En met goede resultaten als het gaat om glucoseregulatie en stabilisatie van diabetische complicaties. Naar mijn mening zou een kleine groep van patiënten met type 2 diabetes en andere vormen van diabetes in aanmerking moeten kunnen komen voor bètaceltherapie. Namelijk die groep met aanzienlijke bètacelschade en belangrijke acute en chronische complicaties. In samenwerking met Eurotransplant hebben we de discussie hierover geopend.

Innovatief wetenschappelijk onderzoek moet leiden tot een betere behandeling van patiënten. Dat brengt me bij een van de grootste eilanden van de academische archipel: de zorg. Als we het over innovatieve behandelingen hebben, dan komen we uit bij topreferente zorg, specifieke specialistische behandelingen die in universitaire medische centra kunnen worden geleverd. Dat is één van de pijlers van het bestaansrecht van UMC's. Maar moet een UMC zich tot die specialistische zorg beperken? Het accent op topreferente zorg wordt vanuit de overheid, de verzekeraars, de ziekenhuizen en de behandelaars gestimuleerd.

Maar het gezichtspunt van de patiënt met diabetes die in een UMC terecht komt is anders. Natuurlijk wil de patiënt graag specialistische zorg. Maar bij elke patiënt met diabetes is ook een stuk basiszorg nodig: glucoseregulatie, zelfmanagement, controle van overige complicaties. Ik zou willen stellen dat de perceptie over kwaliteit van zorg bij een patiënt met diabetes met name wordt bepaald door de organisatie en kwaliteit van de basiszorg. Terwijl wij als behandelaars vaak aannemen dat

het juist onze knappe kunstjes en specifieke expertise zijn die gepercipieerde kwaliteit van zorg bepaalt.

Academische diabetologie dient naast specialistische zorg ook uit goed georganiseerde basiszorg te bestaan. Beide moeten kwalitatief hoogstaand zijn. Derhalve zie ik ook het ontwikkelen van nieuwe vormen van basiszorg die passen binnen de tweede en derde lijn als onze taak.

De ziekenhuisverzekeraar keten Kaiser Permanente²⁶ in de Verenigde Staten heeft een interessant model waarbij de zorg wordt verdeeld in drie verschillende niveaus. Het hoogste niveau bevat patiënten die intensieve zorg behoeven, met complexe medische of psychosociale problemen. In het middelste niveau is sprake van een matige zorgbehoefte met patiënten nog in een proces van zelfzorgoptimalisatie. En het laagste niveau van zorg bestaat uit mensen die aan optimale zelfzorg doen. Intuïtief categoriseren wij als artsen diabetespatiënten al vaak op deze manier, maar de organisatie van diabeteszorg loopt hier meestal niet mee synchroon. Dat levert inefficiëntie op. Naar mijn mening besteden de huidige standaarden voor diabeteszorg onvoldoende aandacht aan differentiatie van zorgbehoefte. Therapie op maat is nodig.

Er zou ook meer aandacht moeten zijn voor het ontwikkelen van kwaliteitsindicatoren voor diabeteszorg die er voor de patiënt toe doen. Momenteel zijn dat met name procesindicatoren (hoe vaak worden voeten, bloeddruk of cholesterol gecontroleerd) en intermediaire uitkomst indicatoren (wat is de hoogte van bloeddruk of cholesterol). Geen van deze indicatoren is direct relevant voor de patiënt. Wat er wel toe doet? Een amputatie, een laserbehandeling van de ogen, een hartinfarct, noodzaak tot dialyse, depressie, hypo's waarbij hulp van derden nodig is, absentie van werk, kwaliteit van leven. Dan pas kunnen we overgaan op "value-based health care".^{27,28} Een concept dat erop neerkomt dat financieel gestuurd wordt op voor de patiënt relevante kwaliteit van zorg die wordt geleverd, niet meer op het aantal verrichtingen dat wordt gedaan

of het aantal patiënten dat wordt gezien. Het Joslin Diabetes Center is hier een passend voorbeeld van.²⁷ Ik ben een groot voorstander van deze benadering. Ook in Nederland moet dit in de tweede en derde lijn mogelijk zijn. Innovatieve therapieën die uit het experimentele stadium zijn kunnen dan ook meegewogen worden.

Dames en heren studenten. Belangrijke onderzoekers op diabetes gebied waren studenten: ik heb ze genoemd Paul Langerhans en Charles Best. En ik kan u geruststellen, u hoeft niet continu achter een microscoop te zitten. In een tijd waarin opleidingen qua lengte worden teruggedraaid en beursstelsels worden ingewisseld door leenstelsels, ben ik ongerust dat wetenschappelijk onderzoek tijdens de opleiding steeds meer onder druk zal komen te staan. Een zorgelijke ontwikkeling. Want de toekomst van de geneeskunde ligt in het begrijpen van cellulaire processen en moleculaire mechanismen waarop innovatieve therapieën worden gebaseerd. Door het karakter van ons onderzoek, met zowel fundamenteel- als klinisch-wetenschappelijke elementen, en door u actief te betrekken bij het bètaceltherapieprogramma hopen wij u te kunnen blijven enthousiasmeren.

11

Dames en heren, ik zou graag deze oratie willen beëindigen met het bedanken van personen en organisaties die voor mij een belangrijke rol hebben gespeeld.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het vertrouwen om met deze leerstoel de diabetologie in Leiden en in het bijzonder de bètaceltherapie verder te versterken.

Ik dank de Diabetes Vereniging Nederland voor het instellen van deze leerstoel. Bètaceltherapie en regeneratieve geneeskunde heeft de toekomst als het gaat om werkelijke oplossingen voor patiënten met al langer bestaande type 1 diabetes. Dat de belangenvereniging van mensen met diabetes mij als arts en onderzoeker op deze wijze steunt vind ik een grote eer.

Zeer veel clinici hebben in de loop der tijd een belangrijke bijdrage geleverd aan de arts die ik ben geworden. Ik dank de internisten van het Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Zij hebben mij na drie jaar Engeland begeleid aan het begin van de opleiding interne geneeskunde. Ik had toen mijn naam niet mee. De medische soap serie Medisch Centrum West was begin 1994 opgehouden maar zeer populair. Met daarin onder andere zuster Ingrid en de botte internist Eric Koning Op een gegeven moment ben ik opgehouden mensen te corrigeren die mij Eric noemden.

Vervolgens dank aan alle internisten en endocrinologen in het UMC Utrecht waar ik de opleiding tot internist en endocrinoloog volbracht. Omdat je nooit te oud bent om te leren horen in dit rijtje ook mijn collega's Hans de Fijter, Paul van der Boog en Stefan Berger thuis. Zij hebben mij nog relatief recent omgevormd tot transplantatie-endocrinoloog.

Zeer gewaardeerde collega's van de afdeling endocrinologie en nierziekten. Ik besef heel goed dat het werken op twee afdelingen voordelen en nadelen meebrengt, zowel voor u als voor mij. Over deze constructie bent u naar mij toe altijd zeer loyaal geweest en ik kan me geen betere groep van clinici en onderzoekers als collega's wensen.

Zeer gewaardeerde collega's van het diabetesteam. Diabeteszorg kan alleen maar kwalitatief uitstekend zijn indien de patiënt centraal staat met een toegewijd interdisciplinair werkend team daaromheen. Ik zie uit naar de nieuwe vormen van getrapte diabeteszorg die we willen ontwikkelen.

Transplantatiechirurgen en medewerkers van de afdeling heelkunde. Dank voor uw steun en prettige samenwerking. Twee keer heb ik in mijn oratie genoemd dat, voor sommige patiënten, chirurgen de ideale diabetoloog zijn. U vergeeft mij hopelijk dat ik als internist toch mijn uiterste best ga doen om u in de wat verdere toekomst van die plaats te verdringen.

Ik dank het Hubrecht Instituut in Utrecht voor de mogelijkheid om ons diabetes stamcelonderzoek verder uit te bouwen. Het is een eer om binnen deze groep van topwetenschappers te kunnen werken.

Heel trots ben ik op de bevoegdheid en inzet van onderzoekers, analisten en studenten van het eilandjes isolatieteam, onze onderzoeksgroep in het LUMC en onze onderzoeksgroep in het Hubrecht Instituut. Jullie mogen trots op jezelf zijn. Dit is ook jullie dag.

Speciaal dank aan de promovendi Rianne Ellenbroek, Siebe Spijker, Maaïke Roefs, Jeetindra Balak, Mathias Roost, Jason Doppenberg en Nerys Williams. Jullie zijn de toekomst voor de wetenschap.

Hooggeleerde Mummery, beste Christine. Reeds vlak na mijn terugkomst uit Amerika informeerde ik naar je interesse voor diabetes stamcelonderzoek. Het is een genoegen om nu in het LUMC een gezamenlijk project te hebben. Ik dank je voor het zitting nemen in het curatorium.

Hooggeleerde Hoeben, beste Rob. Je betrokkenheid bij ons onderzoek ervaar ik als heel belangrijk voor onze groep. Ik waardeer je scherpe inbreng en verheug me op verdere samenwerking.

Verschillende mentoren hebben in verschillende perioden een cruciale rol gespeeld. Allereerst Willem Erkelens, indertijd opleider interne geneeskunde in het UMC Utrecht. Zijn charisma en amicale maar tegelijkertijd professionele manier waarop hij met patiënten omging is altijd een voorbeeld voor me geweest. Willem is in 2004 overleden. Hij zou dit een mooie dag hebben gevonden.

Daarnaast verschillende topwetenschappers die mij begeleid hebben in het eilandjesonderzoek Tijdens mijn promotietijd in Oxford waren dat Robert Turner en Anne Clark en enkele

jaren geleden in Boston Susan Bonner-Weir en Gordon Weir. Zij hebben mijn belangstelling voor eilandjesonderzoek en diabeteszorg in belangrijke mate gestimuleerd.

En tenslotte Hooggeleerde Rabelink, beste Ton. De combinatie van jouw scherpe analytisch vermogen, visie en empathie zijn voor mij een groot voorbeeld. Jij weet als geen ander wetenschap op hoog niveau, kliniek en organisatie te combineren. Ik weet nog steeds niet hoe je dat doet maar ik heb er grote bewondering voor.

Lieve mam en pap, als geen ander hebben jullie het pad kunnen volgen dat ik gelopen heb op weg hier naartoe. Jullie onvoorwaardelijke steun was altijd een baken van zekerheid. Dat jullie hier aanwezig kunnen zijn betekent alles voor mij.

Ik ga altijd graag naar zuidelijke landen op vakantie. Als je daar vertelt dat je vier zonen hebt, ontvang je voor een heel jaar blikken van bewondering. Meestal van mannen. Jasper, Ole, Naut en Ties: zo verschillend, maar ook zo verbonden. Ik ben trots op jullie. Lieve Hens, jij ontvangt in zuidelijke landen vaak de meewarige blikken. Van vrouwen. Het is lastig om voor te stellen hoe het is om met vijf mannen om je heen te leven. Als er één persoon zo nu en dan een eilandje verdient om zich op terug te trekken en op adem te komen ben jij het wel. Even van archipel naar cel.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Bliss M. The discovery of insulin. 1982. Chicago/Toronto, The University of Chicago Press/McClelland and Stewart Limited.
2. Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pancreasextirpation. Arch.Exp.Pathol.Pharm. 26, 371-387. 1889.
3. Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. 1869. Berlin, G. Lange.
4. Laguesse E. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. C.R.Soc.Biol.Paris 30, 819-820. 1893.
5. Williams PW. Notes on diabetes treated with extracts and by graft of sheep's pancreas. Br.Med.J. 2, 1303. 1894.
6. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher A.A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Can.Med.Assoc.J. 12, 141. 1922.
7. Roep BO, Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human Type 1 diabetes. Curr.Opin.Immunol. 2011; 23(6): 746-753.
8. Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025. 2009. Bilthoven, RIVM.
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 2005; 54(6): 1615-1625.
10. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med 2012; 367(14):1332-1340.1
11. Bas van de Goor Foundation. High on insulin. 2008. Deventer, ...daM Uitgeverij.
12. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2003; 26(3): 832-836.
13. Skyler JS, Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. Diabetes 2011; 60(1): 1-8.
14. De Kort H, De Koning EJ, Rabelink TJ, Bruijn JA, Bajema IM. Islet transplantation in type 1 diabetes. BMJ 2011; 342: d217.
15. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339(2):69-75.
16. De Vos P, Spasojevic M, Faas MM. Treatment of diabetes with encapsulated islets. Adv.Exp.Med.Biol. 2010; 670: 38-53.
17. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2011.
18. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nat. Biotechnol. 2008; 26(4): 443-452.
19. <http://viacyte.com/press-releases/viacyte-appoints-steve-altman-to-its-board-of-directors/>
20. Lysy PA, Weir GC, Bonner-Weir S. Concise review: pancreas regeneration: recent advances and perspectives. Stem Cells Transl.Med. 2012; 1(2): 150-159.
21. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/lichaamsgewicht/hoeveel-mensen-hebben-overgewicht-of-ondergewicht/>
22. De Koning EJ, Bonner-Weir S, Rabelink TJ. Preservation of beta-cell function by targeting beta-cell mass. Trends Pharmacol.Sci. 2008; 29(4): 218-227.
23. Mingrone G, Panunzi S, De GA et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N.Engl.J.Med. 2012; 366(17): 1577-1585.
24. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N.Engl.J.Med. 2012; 366(17): 1567-1576.
25. Sampaio MS, Kuo HT, Bunnapradist S. Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 2 diabetic recipients. Clin.J.Am.Soc.Nephrol. 2011; 6(5): 1198-1206.
26. Kaiser Permanente. Diabetes Population Management Program.
27. Porter ME, Kimball RC. Value-based health care delivery. Summit Report 2008. Harvard Business School.
28. Porter ME. What is value in health care? N.Engl.J.Med. 2010; 363(26): 2477-2481.

PROF.DR. EELCO J.P. DE KONING



- 2011 Benoeming tot Bijzonder Hoogleraar Diabetologie, in het bijzonder bèta-celtransplantatie en -regeneratie, Universiteit Leiden
- 2010 - heden Groepsleider, Hubrecht Instituut, Utrecht
- 2006 - heden Hoofd klinisch eilandjes transplantatie programma, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2004 - 2005 Visiting scientist, Joslin Diabetes Center (Harvard University)
- 2004 - heden Staflid, afdeling Nierziekten en afdeling Endocrinologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2001 - 2004 Staflid, afdeling Interne Geneeskunde, UMC Utrecht
- 2000 - 2001 Specialisatie Endocrinologie, UMC Utrecht
- 1994 - 2000 Specialisatie Interne Geneeskunde, UMC Utrecht
- 1994 Promotie, Universiteit Utrecht
- 1991 - 1994 Onderzoeker, Diabetes Research Laboratories (Oxford University)
- 1983 - 1991 Studie Geneeskunde, Universiteit Utrecht

Eelco de Koning (1963) vertrok na zijn artsexamen in 1991 naar Engeland om diabetes onderzoek op het gebied van eilandjes biologie en pathologie te verrichten aan de Diabetes Research Laboratories in Oxford. Na zijn promotie en opleiding tot internist-endocrinoloog bleef hij in het UMC Utrecht betrokken bij wetenschappelijk onderzoek naar diabetes en complicaties. In 2004 vertrok hij met zijn gezin naar Boston om in het Joslin Diabetes Center ervaring op te doen in humane eilandjes isolatie en transplantatie, en in stamcelonderzoek bij diabetes. Hij coördineerde de introductie van een klinisch eilandjes transplantatie programma voor patiënten met diabetes in Nederland dat sinds 2007 operationeel is in het Leids Universitair Medisch Centrum. Hij leidt het Diabetes Cell Therapy Initiative (DCTI) consortium in Nederland en is betrokken bij nationaal en internationaal wetenschappelijk diabetes onderzoek, in het bijzonder op het gebied van eilandjes transplantatie en toepassing van stamcellen als therapie voor patiënten met diabetes. Dit onderzoek wordt onder zijn leiding ook in het Hubrecht Instituut in Utrecht uitgevoerd. In het LUMC coördineert hij de sectie diabetes van de afdeling interne geneeskunde.



Universiteit
Leiden