



TONY MIKOS KWEEST GEAVANCEERDE KUNSTMATIGE WEEFSELS IN HET LABORATORIUM

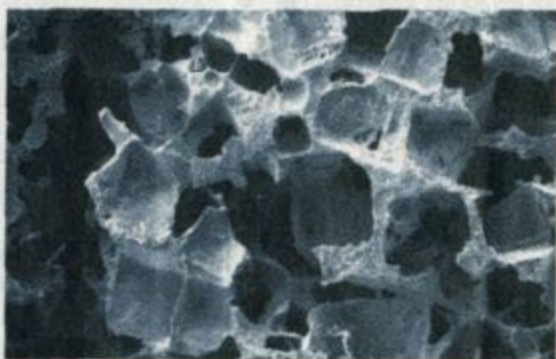
‘Doorbloeding is het grootste obstakel’

Volgens de Amerikaanse tissue engineer Antonios Mikos zijn gekweekte ‘neo-organen’ uit het laboratorium binnenkort werkelijkheid. Deze week gaf hij in Den Haag de jaarlijkse NWO/Huygenslezing.

Sander Voormolen

zijn baanbrekend onderzoek naar botimplantatie. Met bewondering kijkt Mikos ook naar het onderzoek van Isotis, een van oorsprong Nederlands bedrijf dat zich richt op producten voor weefselherstel. “In Nederland gebeurt opvallend veel op het gebied van tissue engineering, daarin streven jullie buurlanden als Duitsland en Frankrijk voorbij”, aldus Mikos. Het grote tekort aan donororganen is de drijfveer achter het onderzoek naar tissue engineering, zegt Mikos. “Veel patiënten overlijden terwijl zij op een wachtlijst staan voor een orgaan, bijvoorbeeld een lever, hart of longen. Ik ben ervan overtuigd dat tissue engineering hier soelaas zal bieden. Nu is het nog een kostbare oplossing maar door de vorderingen in de techniek gaat dat veranderen.”

U voorspelt dat een gekweekte lever over tien jaar realiteit is. Maar dat is een relatief simpel orgaan, voornamelijk bestaand uit één celtipe. Een nier zit al veel ingewikkelder in elkaar. Is die niet veel moeilijker na te maken?
Tony Mikos: “Gemeten aan het aantal celtypen dat er in voorkomt is de lever inderdaad een



● **Sponsachtige structuur van een matrijs voor tissue engineering. Het polymeer vormt zich rond zoutkristallen die in water worden opgelost, zodat een holle structuur overblijft.**

● **Rechts. Stamcellen van een patiënt koloniseren makkelijk in de holle ruimtes.**
FOTO'S RICE UNIVERSITY

simpel orgaan. Toch is hij een van de moeilijkste om te regenereren. Dat komt omdat de lever een van de sterkst doorbloede organen is in het menselijk lichaam. En het belangrijkste probleem in tissue engineering ligt juist op het vlak van de doorbloeding van nieuwe weefsels. Zodra we dat weten op te lossen, zullen we in staat zijn lever, alvleesklier, nieren en andere organen te regenereren.”

Waarom is doorbloeding zo cruciaal?
“Een goed vatenstelsel is essentieel om cellen van zuurstof en nutriënten te voorzien, en om afvalstoffen af te kunnen voeren. Traditioneel werden vervangende weefsels *in vitro* gekweekt in het laboratorium en vervolgens overgeplaatst naar het lichaam. Maar dergelijke getransplanteerde weefsels blijken niet te overleven zodra ze dikker zijn dan een millimeter. Het enige weefsel dat op dit moment in grotere afmetingen een transplantatie overleeft is kraakbeen. Dat komt omdat kraakbeen niet doorbloed is en bestaat uit cellen met een zeer lage stofwisselingsactiviteit. Levercellen of beencellen hebben juist een zeer hoge stofwisseling. Dat maakt het regenereren van weefsels met die cellen lastig.”

Met hormonen die de vaatgroei stimuleren kan men toch een goede doorbloeding verkrijgen?
“Ja, dat klopt. We hebben tegenwoordig twee strategieën. De ene is dat we proberen de groei van een vatenstelsel *in vitro* te stimuleren. Bijvoorbeeld door tijdens de groei van de belangrijkste celtypes van het betreffende orgaan ook endotheelcellen te kweken, die de binnenkant van het bloedvat bekleden, en door matrijzen te hanteren met een zodanige structuur dat zij de juiste opbouw van vaten mogelijk maken. In de tweede methode proberen we het vatenstelsel *in vivo* op te bouwen, na de transplantatie van het weefsel in het lichaam van de patiënt. Maar dat blijkt een lastige horde.”

Wat is volgens u het beste cellulair uitgangsmateriaal om neo-organen of implantaten van te maken?
“Er zijn diverse mogelijkheden. We kunnen uitgaan van cellen van de patiënt zelf, van die van een ander individu of van dierlijke cellen. De beste bron, gemeten naar alle maatstaven, is eigen celmateriaal van de patiënt: dat reduceert het risico op besmetting of afstoting tot een minimum. Maar er zijn ook beperkingen. Het oogsten van cellen aan de ene kant van het lichaam, en ze terugplaatsen op een andere plek, is tegenwoordig mogelijk in een chirurgische operatie. Maar als je cellen uitneemt en ze enige tijd gaat kweken, worden ze anders gereguleerd. We weten nog niet goed of de cellen hetzelfde zijn gebleven. “Stamcellen zijn een excellente bron voor neo-organen. Tegelijk geven ze nog veel problemen. Niet alleen van politieke en ethische aard, ook wetenschappelijke. Bij tissue engineering gaat het in de regel om volwassen stamcellen, geïsoleerd uit beenmerg of vetweefsel. Hoewel vol-



wassen stamcellen tot minder celtypes kunnen differentiëren dan embryonale stamcellen, zijn ze toch veelbelovend voor veel orthopedische toepassingen. Wel zijn nog de nodige problemen te overwinnen. Zo moeten we de cellen precies in de juiste richting zien te laten differentiëren, hun groei nauwkeurig controleren en de beste manier vinden om ze op de juiste plaats in het lichaam af te leveren. Dat is niet eenvoudig.”

Welke toepassingen heeft u voor ogen bij het ontwikkelen van injecteerbare implantaten?
“Bij het herstellen van botmateriaal aan de schedel kan met een mri- of ct-scan de exacte afmeting van de prothese opgemeten worden, en kan het nieuwe stuk bot zich vormen op een precies passende geprefabriceerde matrijs. Maar er zijn ook defecten die bijvoorbeeld zijn ontstaan na het verwijderen van een tumor, of bij een ongeluk. Dan is het heel moeilijk om de exacte vorm te herstellen. Er bestaat daarom grote behoefte aan implantaten die zich ter

plekke in het juiste model laten vormen. Dat kan via injecteerbare matrijzen die het gat opvullen en de kolonisatie van nieuwe cellen mogelijk maken. “Na injectie kunnen de matrijzen zich in een kwartier formeren. Afhankelijk van het type initiator dat we vooraf aan het polymeer toevoegen, polymeriseert het materiaal onder invloed van de lichaamstemperatuur of door behandeling met UV-licht. Het voordeel van lichtpolymerisatie is dat de chirurg exact begin en einde van de polymerisatiereactie kan bepalen. Maar omdat licht niet diep in het lichaam doordringt is deze methode alleen geschikt voor dunne weefsels als huid of kraakbeen. Bij reparaties van dikkere weefsels is temperatuurpolymerisatie geschikter.”

U werkt ook aan de ontwikkeling van weefseltransplantaten die bestaan uit verschillende lagen. Wat is daarvan het nut?
“Veel weefsels bestaan niet uit één homogeen celtipe. Die variëteit aan verschillende cellen is vaak cruciaal voor de functie van het weefsel. Neem leverweefsel, dat is heel homogeen omdat het bestaat uit een celtipe dat gelijkmatig over de ruimte is verdeeld. Vergelijk dat eens met een gewricht. Dat bestaat uit botweefsel bedekt met een laagje kraakbeen. Tussen die twee weefsels bestaat geen plotselinge overgang, die verloopt geleidelijk. Deze opbouw in zones van het weefsel is verantwoordelijk voor de eigenschappen van het gewricht. Wij proberen dat na te bootsen in kunstmatige nieuwe gewrichten door matrijzen te gebruiken met verschillende celtypen in verschillende stadia van differentiatie. Hormonen spelen een grote rol in het controleren van de differentiatie. “Maar je kunt die hormonen niet via kweekvloei-stof toedienen. We incorporeren ze daarom direct in de matrijzen of verpakken ze in microbolletjes die de hormonen gecontroleerd aan hun omgeving afgeven. Daarbij zullen we in de verschillende lagen ook verschillende hormonen moeten inbouwen. En vaak moeten die hormonen ook nog op één bepaald tijdstip actief zijn, niet eerder en niet later. Timing is cruciaal.”

Er bestaat bij het brede publiek weerstand tegen deze ontwikkelingen. Denk aan de afschuw die de foto van een muis met een menselijk oor op zijn rug wereldwijd wekte.
“Dat beeld van een muis met een menselijk oor op zijn rug is totaal verkeerd opgevat. Het ging om een simpel diermodel dat aantoonde dat het mogelijk was nieuw weefsel te maken en te vormen. De onderzoekers waren allerminst van plan in dieren op maat gemaakte onderdelen van het menselijk lichaam te produceren. Maar zo kwam het wel over. Toch heeft de muis met het menselijk oor op zijn rug tissue engineering een dienst bewezen. Iedereen zag dat de wetenschap in staat was een nieuwe oorschelp te kweken.”

Wat heeft tissue engineering nog in petto?
“Er is momenteel een grote hype gaande rond bedrijven die de eerste toepassingen van tissue engineering in de kliniek testen. De eerste generatie producten concentreert zich op huid en kraakbeen. Dat ligt voor de hand, dat is relatief eenvoudig. De huid is tweedimensionaal en kraakbeen heeft geen bloedvaten, dus in beide gevallen levert de doorbloeding van de implantaten geen problemen op. “In de volgende generatie tissue engineering-producten zal de focus liggen op orthopedische toepassingen in botweefsel, ligament en – opnieuw – kraakbeen. In beeld komt dan osteoarthritis: reuma. Een therapie die deze aandoening verhelpt zal een revolutie in de geneeskunde ontketenen. Als laatste zijn de organen betrokken bij de stofwisseling aan de beurt, zoals de lever en de alvleesklier. De belangrijkste kwestie is daar, zoals opgemerkt, de vascularisatie. “Het is wel wat ironisch dat wij de vaatgroei proberen te stimuleren, terwijl collega’s in het kankeronderzoek hem juist willen remmen. Dezelfde moleculaire mechanismen die via vaatgroei leiden tot het groeien van een tumor, zijn voor ons de sleutel tot het bouwen van functionele organen. Altijd is er de zorg dat hormonen die vaatgroei stimuleren in nieuwe organen tumoren zouden kunnen stimuleren. Voorzichtig is geboden.”

