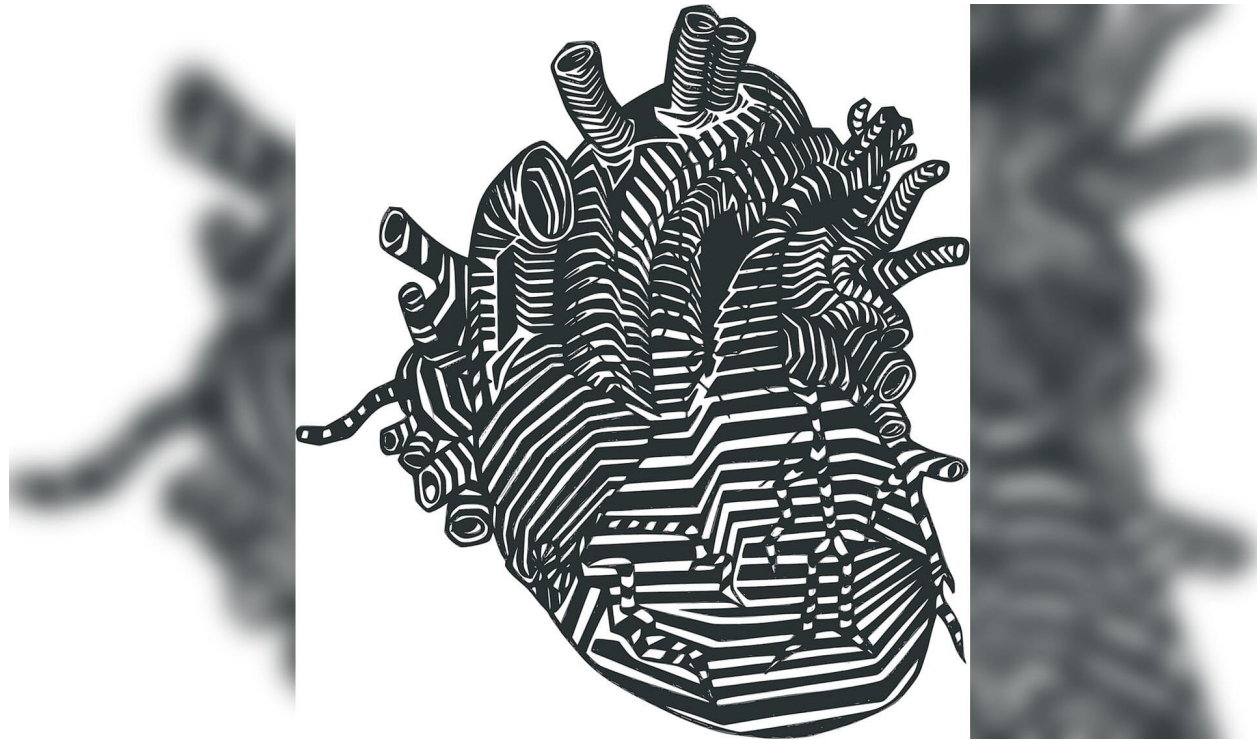


Een hart uit het laboratorium

Nieuws

Het is al gelukt: een rattenhartje maken in het laboratorium. Nieuwe perspectieven dienen zich aan voor orgaantransplantatie. Hoe reëel zijn die?

[Rineke Voogt](#)



Een hart uit het laboratorium

In Nederland wachten momenteel ruim duizend mensen op een nieuw orgaan. De gemiddelde wachttijd voor een donorhart is anderhalf jaar, voor een nier bijna vier.

Wetenschappers werken aan nieuwe oplossingen: kunstmatige organen, gemaakt van levend materiaal. Is een labgekweekte long of lever de toekomst?

Tekst loopt door onder de advertentie

In 2008 slaagden Amerikaanse wetenschappers erin een kloppend hart te laten groeien in een laboratoriumbakje. Ze namen een rattenhart, wisten alle cellen weg zodat alleen de kale hartstructuur overbleef, en stopten in die mal nieuwe hartstamcellen uit rattenembryo's. De cellen bleven hangen en begonnen te groeien. Warempel: na drie dagen begonnen de hartjes er weer rood uit te zien en met behulp van een pacemaker konden ze zelfs kloppen.

Een hart uit het lab! Aan dat eerste geslaagde experiment zaten weliswaar wat haken en ogen – de labhartjes hadden slechts twee procent van de pompkracht van een normaal rattenhart, en de vraag is nog maar of dezelfde truc voor een mensenhart zou werken – maar de methode van 'ontcellen' en 'hercellen' (zie kader) lijkt veelbelovend.

Zo kwam vorige maand een andere Amerikaanse onderzoeksgroep in het nieuws, die met dezelfde truc een hele ledemaat had weten te kweken: de voorpoot van een rat. Bijzonder, want zo'n lichaamsdeel bestaat uit veel verschillende cellen met specialistische functies. Na een paar tests bleek dat de spieren konden samentrekken, om het klauwtje open en dicht te laten gaan. En toen de poot bij een gezonde rat werd geplaatst, kwam ook de bloedcirculatie goed op gang. Of de spieren in de eenmaal getransplanteerde poot nog steeds functioneerden, werd echter niet getest.

Een *proof of principle*, noemen de onderzoekers het: als het lukt om met deze techniek zoiets ingewikkelds als een voorpoot te kweken, moeten andere ledematen ook lukken – over een jaar of twintig.

voorzichtig

Andere wetenschappers zijn minder optimistisch. Een hand heeft zo veel verschillende onderdelen en celweefsels en er zijn duizenden zenuwen nodig om de hand te laten functioneren: leuk voor onderzoek, maar niet geschikt voor klinische toepassing, zegt de Weense Oskar Aszmann, uitvinder van een bionische hand in de *New Scientist*.

Ook Dimitrios Stamatialis, hoogleraar aan de Universiteit Twente en gespecialiseerd in (bio)kunstmatige organen, is voorzichtig. 'Het gebruik van 'ontcelde' organen lijkt een kansrijk concept, maar er moeten nog veel hobbels genomen worden voordat dit bij mensen kan worden getest.'

Er zitten allerlei technische haken en ogen aan: het orgaan kan – net als bij een reguliere transplantatie – door de ontvanger worden afgestoten of niet naar behoren werken. Ga je van een kunstmatig orgaan – een apparaat dat een orgaan vervangt – naar een biokunstmatig orgaan of zelfs naar implanteerbaar gekweekt weefsel, zegt Stamatialis, dan neemt de complexiteit steeds meer toe (zie kader).

Daarnaast zijn er nog steeds oude organen nodig om een nieuwe te maken. Hoewel: de structuur van een orgaan kun je – in theorie – ook nabouwen. Wetenschappers van de Technische Universiteit Eindhoven en Universiteit Utrecht zijn daarmee bezig. Op een iets kleinere schaal weliswaar: met een hartklep van biologisch afbreekbaar materiaal hopen ze een alternatief te vinden voor een metalen hartklep. Op de hartklepstructuur moeten zich na implantatie cellen gaan hechten, die de functie van de klep overnemen. De patiënt heeft dan een hartklep van volledig lichaamseigen materiaal.

De verwachtingen voor de hartklep, die nu nog bij dieren wordt getest, zijn positief. Toch is de stap van één onderdeel naar een heel orgaan groot, zegt Bernard Roelen, ontwikkelingsbioloog bij de faculteit diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht. 'Organen zijn erg complex. Denk bijvoorbeeld aan een nier: daar zijn zo veel verschillende cellen bij betrokken, met specifieke functies. Buisjes waarin vloeistof heen en weer wordt geleid; dat ingewikkelde geheel laten groeien in het laboratorium zie ik niet snel gebeuren.'

prachtig systeem

Technisch is het daarnaast moeilijk om een menselijk orgaan in een lab te laten groeien vanwege het formaat. In het lichaam krijgen organen continu bloed aangevoerd om zuurstof en voedingsstoffen te kunnen opnemen en afvalstoffen af te geven. 'Een prachtig systeem, maar in het lab valt dat nauwelijks na te bootsen', zegt Roelen.

Of gekweekte organen uit het laboratorium de toekomst hebben, is dan ook de *billion dollar question*, volgens Stamatialis. Natuurlijk, kleine successen zijn al geboekt. Combinaties van apparaten en cellen zijn in de maak. We kunnen huidweefsel kweken voor verschillende toepassingen, bijvoorbeeld om iemand met brandwonden nieuwe huid te geven. We kunnen kraakbeen kweken in een bakje. Maar stukjes weefsel zijn niet te vergelijken met hele organen. 'Als ik zeg dat de techniek veelbelovend is, worden mensen te optimistisch. Vergelijk het met kweekvlees: een aantal jaar geleden dachten mensen ook dat we binnenkort vlees uit het lab zouden eten, zonder dierenleed. De praktijk blijkt een stuk weerbarstiger: alleen al wat betreft kosten is dat voorlopig niet haalbaar.'

'De wetenschap gaat maar door, dus ik durf niet te zeggen dat het nooit lukt', zegt de Utrechtse bioloog Roelen. 'Maar voorlopig kan er nog helemaal niks.' Binnen de wereld van de stamcelwetenschap is bovendien een kleine verschuiving bezig. 'Vijftien jaar geleden dacht men: als we de goede manier vinden, kunnen we elk orgaan namaken. Nu is de gedachte: het is beter om mini-orgaantjes te maken.' Niertjes en levertjes van piepkleine afmetingen kunnen makkelijker in het lab worden gekweekt. Nuttig voor onderzoek naar het functioneren van een orgaan of de werking van medicijnen.

Dimitrios Stamatialis van de Universiteit Twente denkt dat chip-organen, kleine apparaatjes met levende cellen die een echt orgaan simuleren, dan ook veel potentieel hebben. Mogelijk kunnen ze in de toekomst zelfs dierproeven vervangen. En als er cellen van een patiënt voor worden gebruikt, kan een test op een miniorgaan zelfs uitwijzen welke medicijncocktail het beste werkt voor die patiënt. Stamatialis werkt zelf aan de ontwikkeling van nieren en longen op chips.

Toch neemt de vraag naar biokunstmatige organen voor transplantatie toe, denkt Stamatialis. Natuurlijk gaat ook de ontwikkeling van niet-biologische kunstmatige organen door – zo zijn er steeds betere automatische insulinepompen met sensors beschikbaar, die bij diabetes type 1--patiënten kunnen helpen de bloedsuikerspiegel goed te houden. Maar zo'n kunstmatige alvleesklier is niet hetzelfde als een biologische alvleesklier: die heeft nog meer functies dan alleen de afgifte van insuline en speelt bijvoorbeeld een rol in de spijsvertering. Een volledige, biologische alvleesklier is dus nog steeds wenselijk.

in een dier

Het kweken van zo'n orgaan hoeft overigens niet per definitie in het laboratorium – opkweken kan ook in een dier, vertelt ontwikkelingsbioloog Roelen. Japanse onderzoekers slaagden er in 2010 in om een alvleesklier van een rat op te kweken in een muis. In een muizenembryo schakelden de onderzoekers het gen uit dat verantwoordelijk is voor de alvleesklier, en injecteerden stamcellen van een rat. Die stamcellen vulden het gat van de ontbrekende alvleesklier op: er ontstond een alvleesklier gemaakt van rattencellen.

Hoewel ook dit type onderzoek zich nog in een pril stadium bevindt, zou het technisch ook voor menselijke organen mogelijk zijn, denkt Roelen. Voor stamcellen is een embryo een ideale omgeving, want daar kunnen ze zich automatisch vormen tot een orgaan. Maar haken en ogen zitten er ook aan: 'Je moet zeker weten dat de stamcellen zich specialiseren tot cellen van het orgaan – en niet tot een ander type cel. Anders krijg je sciencefictionachtige toestanden, met organismen die half dier half mens zijn.'

Daarnaast zorgt xenotransplantatie, het transplanteren van een orgaan van dier naar mens, voor allerlei risico's zoals ziektes die kunnen worden overgedragen. 'Voorlopig is dit nog toekomstmuziek.'

Technische moeilijkheden genoeg. Maar praten we over het kweken van organen, dan komen er ook ethische vragen om de hoek kijken. Allereerst vormen de kosten een belangrijke belemmering, zegt Stamatialis desgevraagd. Een ethisch vraagstuk, zegt hij, want: wie zal gebruik kunnen maken van de organen, als ze zo duur zijn om te maken? Dekt de verzekeraar de kosten? Bovendien: waaraan geef je je onderzoeksgeld uit, en hoeveel? Dit type onderzoek is duur en voornamelijk niet toepasbaar.

Daarnaast is het gebruik van stamcellen omstreden. Een stamcel is een cel die langdurig in staat is zich te vermeerderen en die zijn bij uitstek te vinden in (menselijk) embryonaal weefsel. Mag je voor dat doel embryo's kweken? Maar stamcellen hoeven niet per definitie uit embryo's gehaald te hoeven worden, zegt Roelen. Zogenaamde iPS-cellen kunnen uit volwassen lichaamscellen worden gevormd en getransformeerd worden in een ander type cel. Zo kan bijvoorbeeld een miniorgaan worden gekweekt om voor de patiënt relevante medicijntests op te doen.

Het gebruik van dieren voor dit onderzoek is ook een lastige kwestie, vindt Roelen. Voor een biokunstmatig orgaan zijn vaak alsnog oude organen van een donor nodig. En kweek je een orgaan in een dier, dan staat dat dier volledig in dienst van die lever of dat hart. 'Je moet oppassen dat je dieren niet gebruikt als kweekvat of productiemiddel', zegt Roelen. En daarnaast: stel dat je een menselijk hart in een varken probeert te kweken, dan moet je je goed afvragen of dat dier eronder lijdt. De vraag is bovendien of je dat hart dan een varkenshart of een mensenhart moet noemen, zegt Stamatialis. 'Hoe gaan we dat doen? Dat zijn haast filosofische vragen.'

Het kweken van organen roept de nodige vragen op, concludeert Stamatialis – de techniek kan, zoals elke technologie, goed en slecht gebruikt worden. Daar moeten we goed over nadenken. En de vragen moeten niet alleen door wetenschappers maar breder in de maatschappij beantwoord worden, vindt hij. Net als de discussie over robots in de zorg: het gaat er niet alleen om wat er technisch mogelijk is, maar ook wat de patiënt en de omgeving ervan vindt. 'Uiteindelijk komt het erop neer dat we naar oplossingen zoeken die het beste zijn voor de patiënt. Er zijn gewoonweg te weinig donororganen – in sommige landen verkopen mensen zelfs hun nieren – dus alternatieven zijn nodig.'

Wat is een kunstmatig orgaan?

Kunstmatige organen bestaan in soorten en maten: geheel gemaakt van synthetisch materiaal, deels van biologisch materiaal ('biokunstmatig') of zelfs volledig van levende cellen.

Kunstmatige organen in de strikte zin bestaan al een poos: denk bijvoorbeeld aan een pacemaker, een cochleair implantaat of een beenprothese. Sommige onderdelen van het lichaam kunnen daarmee al worden vervangen.

Zogenaamde biokunstmatige organen zijn een combinatie van een apparaat met echte cellen, bijvoorbeeld een draagbaar filter waarin echte niercellen zijn gebruikt. De gekweekte rattenhartjes bestaan zelfs volledig uit levend materiaal, afkomstig van een donor en gekweekt weefsel. De mogelijkheden van zulke biokunstmatige of gekweekte organen worden volop onderzocht, maar zijn nog niet beschikbaar voor medisch gebruik.

Ontcellen

Een nieuw, lichaamseigen orgaan laten groeien met behulp van een oud orgaan – hoe werkt dat?

Stap 1: een orgaan van een overleden donor wordt behandeld met een zeepachtig goedje om al het zachte weefsel weg te wassen. Alleen de kale structuur van het orgaan, voornamelijk gemaakt van de stof collageen, blijft over. De architectuur van het originele orgaan – inclusief de structuur van bloedvaten, spierweefsels of botten – blijft behouden.

Stap 2: het orgaan wordt ‘herceld’ door de mal te bekleden met cellen van de ontvanger. Dat kunnen stamcellen zijn, die zich dan specialiseren in het benodigde celtype zoals een hartspiercel of een niercel. Bij een Amerikaans experiment met een labgekweekte nier in 2013 werden niercellen uit rattenembryo's gebruikt. Het orgaan groeit, onder gunstige omstandigheden in het lab, weer uit tot een werkend geheel.

Stap 3: als het orgaan naar behoren werkt, kan het getransplanteerd worden in de ontvanger. Omdat er geen cellen van de donor overgebleven zijn, is de kans dat het orgaan door het immuunsysteem van de ontvanger afgestoten wordt kleiner.