

Van Blitterswijk: 'De vorm van een cel kan zijn functie bepalen'

Cellen temmen met slimme klei

Lieke de Kwant

'Vorm bot'. 'Maak bloedvaten'. 'Ga hechten'. Celbioloog prof. Clemens van Blitterswijk heeft met zijn Twentse onderzoeksgroep een manier gevonden om menselijke voorlopercellen opdrachten te geven. Vandaag ontvangt hij de Federa-prijs.

'Een face-to-face-interview? Dan ben je in augustus een keertje aan de beurt', verzucht de secretaresse van Clemens van Blitterswijk. 'Wij zien hem ook nauwelijks'. Ze kan alleen een telefonisch interview regelen. 'Nou, zo erg is het niet meer hoor', zegt de hoogleraar weefselregeneratie later lachend aan de telefoon. 'Per 1 mei heb ik een van mijn bestuursfuncties neergelegd om meer tijd vrij te maken voor mijn werk als durfkapitaalverschaffer bij Life Sciences Partners (zie kader 'Clemens van Blitterswijk', red.). Maatschappelijke relevante toepassingen van wetenschap vind ik heel boeiend. Al is en

Clemens van Blitterswijk: 'De uitdaging voor ons lab is om steeds grotere, complexere weefsels te maken.'



blijft de wetenschap mijn echte drive. Ik geef natuurlijk nog gewoon leiding aan mijn eigen onderzoeksgroep.'

Klassieke weefselweek

Die groep, aanvankelijk gevestigd in Leiden, ging in de vroege jaren negentig als een van de eerste aan de slag met *tissue engineering* op een manier die Van Blitterswijk twintig jaar later 'klassiek' noemt. 'Het oorspronkelijk idee was: je kweekt botvormende stamcellen van de patiënt op dragermateriaal, plaatst het gekweekte weefsel terug in het lichaam en dan ontwikkelt het zich daar netjes verder. Dan wordt het bot.' In dieren lukte dat, maar de eerste klinische resultaten – 'we spreken begin 21ste eeuw; meer dan honderd manjaren zaten er al in' – vielen tegen.

'Bij mensen gaat het om grotere volumes dan bij proefdieren', vertelt Van Blitterswijk. 'Cellen zijn dan soms ver verwijderd van vaatweefsel. Het duurt even voordat er vaten in je gekweekte weefsel zijn gevormd en dan zijn je cellen al dood.' Daarnaast vermenigvuldigen menselijke cellen zich moeizamer dan dierlijke. De klinische tegenvallers gingen de onderzoekers op verschillende manieren te lijf. Ze stimuleerden onder meer met succes de vaatvorming in gekweekte weefsels in het lab, waardoor de slagingskans na transplantatie steeg.

Instructieve keramiek

Min of meer tegelijkertijd leidde een ander spoor in het onderzoek van de inmiddels

Twentse groep echter tot minstens even goede resultaten, en dan veel eenvoudiger. ‘We werkten altijd al met keramiek van calciumfosfaten. Dat had een glad, gesloten oppervlakte. Op een gegeven moment maakten we een poreuze variant met kleine gaatjes erin. Daar deden gekweekte cellen het heel goed op. We hebben dat materiaal met tientallen miljoenen cellen erop in een spier geïmplanteerd, en ter controle ook zonder cellen. Toen bleek verrassend genoeg dat we met het materiaal alléén net zoveel bot konden maken als met de combinatie van materiaal en cellen. De stamcellen uit de spier die op het kale keramiek terecht kwamen, kregen op een of andere manier de opdracht om bot te vormen.’

Het materiaal, dat Van Blitterswijk *instructive scaffold* of instructieve keramiek noemt, bleek zeer geschikt om bijvoorbeeld beschadigd bot te repareren of ruggenwervels te fuseren. ‘We hebben het vergeleken met de gebruikelijke methoden, *autografting* en toevoeging van groei-

factor, en in beide gevallen doet het keramiek het net zo goed of beter. Het is veel voordeliger dan groeifactor, wat in de Verenigde Staten wel wordt gebruikt. Het is ook stevig; precies wat een chirurg nodig heeft. En je hoeft niet op een andere plek botweefsel te verwijderen, zoals bij *autografting*. Daarover zeggen we wel eens: dat is een gat in de weg dichtend door verderop een nieuw gat te maken.’

Als klap op de vuurpijl ruimt het keramiek zichzelf keurig op na gedane arbeid. ‘Het lost in een jaar tijd op. Omdat het is gemaakt van calciumfosfaten, waar ook botten uit bestaan, is het afstotingsgevaar al klein, maar het beste implantaat is toch een implantaat dat weg is.’

Braille voor cellen

Waarom het keramiek zijn werking precies dankt, wisten de wetenschappers aanvankelijk niet. ‘De ontdekking was een grote bron van inspiratie. Want het is nogal wat dat je door aanpassing van een oppervlakte zulke krachtige reacties kunt krijgen. Het keramiek zegt “vorm bot” en de cellen lezen dat. Toen we eenmaal wisten dat dat kan, wilden we natuurlijk uitzoeken hoe het werkt. En vooral: wilden we meer instructies kunnen geven. “Stoot af”, “maak zenuwweefsel”. Zie het als braille voor cellen.’

Er is alleen geen woordenboek bij geleverd en daarom heeft het ook iets weg van hiërogliefen, vervolgt de hoogleraar. ‘We begrijpen deze taal nog niet helemaal en de steen van Rosetta (de sleutel tot ontcijfering van hiërogliefen, *red.*) hebben we nog niet gevonden.’ Dat is nu het doel: ‘Onze eigen steen van Rosetta maken voor weefselinstructies.’

Daar is inmiddels een begin mee gemaakt. ‘Wiskundigen hebben voor ons een algoritme ontwikkeld waarmee we miljoenen microscopisch kleine oppervlaktestructuren hebben gemaakt, vergelijkbaar met de gaatjes in het instructieve keramiek, maar dan met wisselende vormen. We hebben ruim 2100 van deze structuren geselecteerd waarop we telkens een aantal cellen hebben gezaaid en die hebben we met automatische microscopen bestudeerd. Enkele hits heeft dat al opgeleverd, naast “maak bot”, namelijk “hecht” en “vermenigvuldig”. De komende tien jaar gaan we hiermee door om de lijst aan te vullen.’

Er zijn allerlei toepassingen mogelijk, zegt Van Blitterswijk. ‘Denk aan stents met een oppervlakte waar bloedplaatjes niet op hechten of borstprothesen die verlittekening tegengaan.’ De eerste toepassing van cellenbraille is zelfs al een feit, want een Amerikaans bedrijf heeft

Clemens van Blitterswijk

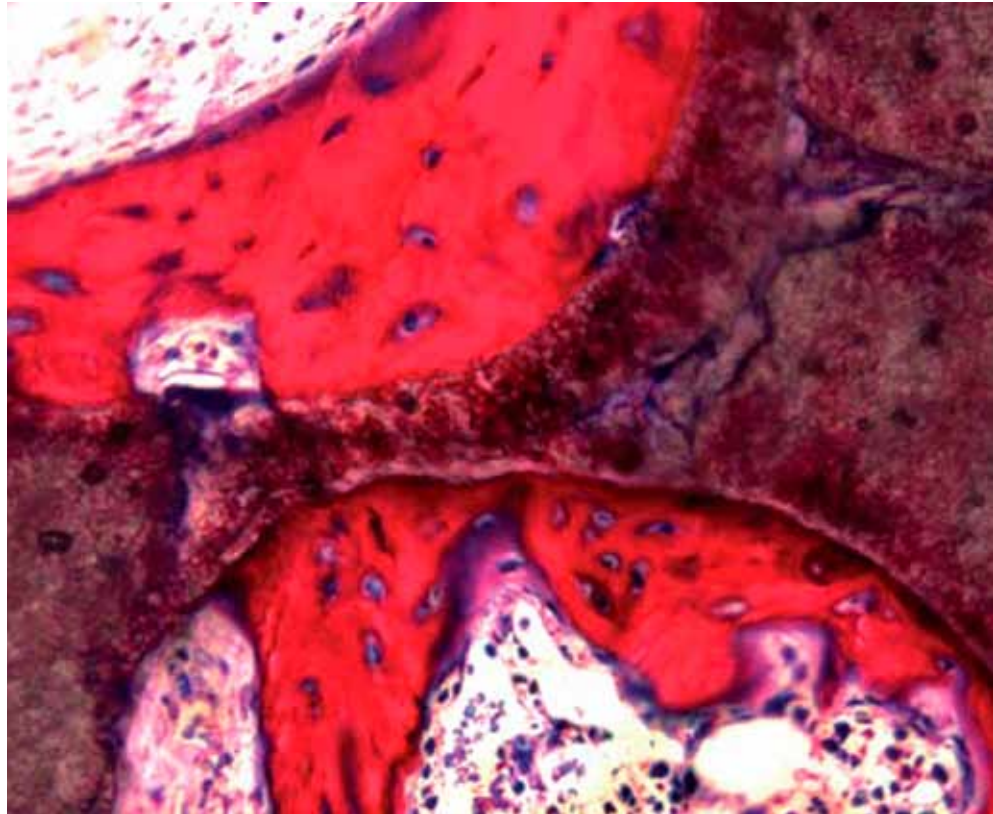
Celbioloog Clemens van Blitterswijk (1957) begon zijn carrière bij de afdeling Kno in Leiden, waar hij keramische middenoorimplantaten ontwikkelde. Aanvankelijk kweekte hij slechts cellen voor het testen van de materialen, maar geleidelijk verschoof zijn focus naar weefselkweek. Sinds 2002 geeft hij leiding aan de vakgroep Tissue Regeneration aan de Universiteit Twente. Daarnaast werkt hij bij kapitaalverschaffer Life Sciences Partners (LSP), die investeert in medische techniek die de verdere kostenstijgingen in de gezondheidszorg kan tegengaan. Begin mei is Van Blitterswijk benoemd tot lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW).

Federa-prijs

Op vrijdag 8 juni ontvangt Clemens van Blitterswijk de Federa-prijs ter bevordering van het biomedische onderzoeksklimaat. Volgens juryvoorzitter prof. Wouter Dhert zou ‘de regeneratieve geneeskunde in Nederland niet zijn wat die is’ zonder hem. ‘Van Blitterswijk is van grote betekenis geweest voor de ontwikkeling van het veld in Nederland en voor het internationaal op de kaart zetten ervan. Hij heeft een buitengewoon goede staat van dienst als onderzoeker en is een man met een onconventionele, creatieve visie. Wij moeten hem vooral roemen om de manier waarop hij materiaalkunde en biologie combineert, en voor zijn werk richting complexiteit van weefsels.’

Overigens is Van Blitterswijk niet de enige prijswinnaar van dit jaar. De Federa eert ook een wetenschapper uit de tandheelkunde die zich bezighoudt met de regeneratie van botweefsel: prof. John Jansen van de vakgroep Periodontology and Biomaterials (Radboud Universiteit Nijmegen).

Nieuw bot (rood) groeit op instructief keramisch materiaal dat is geïmplant in een beschadigd dierlijk bot.



miljoenen betaald voor de licentie voor het 'maak bot'-keramiek. In de VS zelf wacht het nog op goedkeuring, maar in Australië en enkele Europese landen wordt het onder de merknaam Attrax al gebruikt. Van Blitterswijk: 'In Nederland lopen twee klinische studies met het materiaal, in Nijmegen en Utrecht.'

Functie volgt vorm

Intussen is Van Blitterswijk alweer volop aan het nadenken over vervolgstappen. 'De uitdaging voor ons lab is om steeds grotere, complexere weefsels te maken. Daarvoor moet je het zelforganiserend vermogen van gekweekte cellen verder uitbouwen.' Over de eerste doorbraak op dit gebied heeft de groep in februari van dit jaar gepubliceerd in PNAS. 'We hebben nu niet individuele cellen in een vorm gedwongen, maar zogenaamde miniweefsels van enkele millimeters, met stamcellen en bloedvaatjes. En wat zie je: ronde miniweefsels gedragen zich anders dan driehoekige. In de punten van de driehoek, waar meer mechanische spanningen optreden, gaan cellen uit zichzelf meer bloedvaten vormen.'

Het is nieuw bewijs voor Van Blitterswijks belangrijkste stelling: functie volgt vorm. 'Tot nu toe dacht men: de vorm van een cel is het resultaat van de functie. Maar bij het instructieve keramiek en in de vervolgonderzoeken zie we

het omgekeerde: als ik een cel in een bepaalde vorm dwing, gaat die een bepaalde functie vervullen.'

Naar de verklaring van dit verschijnsel is het nog raden. 'Daar laten we onze fantasie wel eens over gaan en dan speculeren we dat het te maken heeft met de vroege evolutie. Toen groeiden cellen in een specifieke fysieke omgeving bepaald door bijvoorbeeld kristallen. Mogelijk hebben die omgevingsfactoren de vorm en daardoor de functiedifferentiatie van de cellen bepaald. Maar dat is voorlopig pure speculatie. Om daar meer over te weten te komen, gaan we ons verder ontwikkelen in de richting van de embryologie.'

Spin-off

Een meer fundamentele onderzoeksrichting dus. En die toepassingen dan, waar hij zo van houdt? Dat zit wel goed, zegt Van Blitterswijk. Er zijn tot nu toe vijftien klinische trials uit zijn groep voorgekomen en gemiddeld ontstaat er één spin-offbedrijfje per jaar. 'Toen in de jaren tachtig ons eerste bedrijfje werd opgericht, was dat not done in de wetenschap. Gelukkig is het inmiddels heel gewoon. Als maar duidelijk is waar de belangen liggen. Dus ik investeer met Life Sciences Partners natuurlijk ook niet in onze eigen spin-off. Die dingen moet je wel zuiver houden.'



Meer over Clemens van Blitterswijk en zijn onderzoeksgroep en links naar interviews met eerdere winnaars van de Federa-prijs vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

<http://www.utwente.nl/tnw/tr/staff/professors/clemens-vanblitterswijk/>

Interviews met eerdere winnaars van de Federa-prijs:

2011: De strijd tegen dichtslibbende aderen

2010: De kloof tussen kennis en praktijk

2009: 'Aftakeling is onvermijdelijk'