

Het oor moet nog

Om het schrijnende tekort aan donororganen op te lossen, willen wetenschappers zelf organen maken. Maar zover is het nog lang niet. ‘Tussen cellen moet een magische chemie ontstaan om samenwerking mogelijk te maken, en die ontbreekt in 3D-printing.’

Door **DIRK DRAULANS**

Tijdens een ingreep om de ontstoken appendix van een tienermeisje te verwijderen, ontdekten artsen een tumor op een van haar eierstokken. Nader onderzoek wees uit dat het gezwel een miniatuurhersentje omvatte, ingekapseld in een flinterdun schedeltje. De case werd beschreven in het vakblad *Neuropathology*. Het is niet uitzonderlijk dat vreemd weefsel in een tumor terecht komt, wel dat daaruit een structuur ontstaat die wegheeft van een klassiek orgaan. De hersencellen in de tumor bleken zelfs elektrische signalen met elkaar uit te wisselen.

Wat de natuur kan, moeten wij ook kunnen, vinden wetenschappers. Twee weken geleden beschreven onderzoekers in *Cell Reports* hoe ze experimentele minihersenen hadden gemaakt in laboratoriumschaaltjes. Ze vertrokken van huidcellen, die ze terugschakelden tot eenvoudige stamcellen. Die kunnen in principe uitgroeien tot om het even welke weefselcel. Vervolgens stelden ze de stamcellen bloot aan de juiste chemische prikkels om zich te ontwikkelen tot hersencellen. Die vormden wat

men in het jargon een ‘organoïde’ noemt: een voorloper van een echt orgaan.

De hersentjes hadden een diameter van een halve centimeter en waren zes lagen dik. Ze leken erg op de beginnende hersenen van een embryo en zouden geschikt zijn voor onderzoek naar hersenafwijkingen die met autisme of aanverwante aandoeningen te maken hebben. Maar de methode heeft grote beperkingen: ze kan alleen worden gebruikt om te bestuderen wat er in hersenen gebeurt in de eerste fase van hun ontwikkeling. Zodra het menselijk brein verder uitgroeit, wordt het een stuk complexer en gedraagt het zich anders.

Af en toe slagen wetenschappers erin iets te maken wat de natuurlijke activiteit van een orgaan simuleert. Zo liet *Nature Communications* een maand geleden weten dat er miniversies van vrouwelijke voortplantingsorganen gemaakt zijn die een soort menstruele cyclus vertonen. Daarvoor werden stukjes van diverse organen – eierstokken, eileiders, baarmoeder en baarmoederhals – met elkaar in verbinding gebracht, waarna hormonale veranderingen optraden die wat aan een eenvoudige menstruatiecyclus deden denken.

Meestal groeien artificiële orgaantjes op een eiwitstaketsel, waardoor ze een structuur in drie dimensies kunnen aan-

nemen. Dikwijls vergt hun creatie relatief weinig biotechnologische sturing: de cellen weten wat ze moeten doen, op basis van de informatie in hun genen. Haast van alle menselijke organen zijn al miniversies voor laboratoriumgebruik beschikbaar. Maar die zijn zelden bruikbaar als echt orgaan – ze blijven steken in een vroege fase van de ontwikkeling.

Minder proefdieren

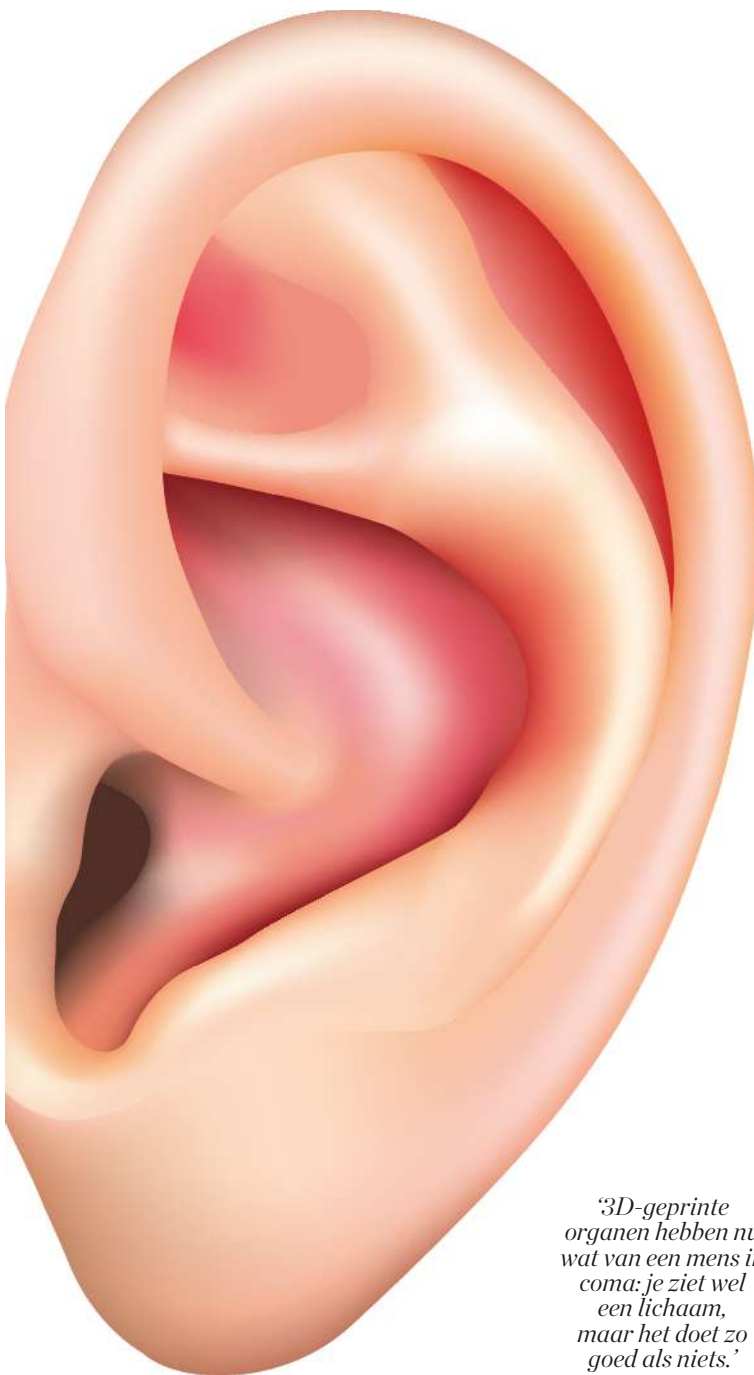
Al dat knutselwerk met miniorganen moet het onderzoek naar hoe weefsels functioneren en reageren op geneesmiddelen vooruithelpen. Dat zal tot gevolg hebben dat er minder proefdieren hoeven te worden ingezet voor wetenschappelijk onderzoek. De diertjes zullen worden vervangen door menselijke weefselstalen die zich als een orgaan gedragen – veel resultaten uit proefdierenonderzoek zijn trouwens niet zomaar toepasselijk op mensen. De orgaantjes kunnen worden gebouwd op plastic chips. Via kanaaltjes in de chips kunnen dan stoffen worden ingebracht om hun effect op de orgaancellen te testen. ‘*Organ-on-a-chip*’ heet de nieuwe techniek in het jargon, of in een uitgebreidere versie: ‘*body-on-a-chip*’. Dat laatste is een keten van orgaantjes, zodat de effecten van een stof op verschillende organen tegelijk kunnen worden bestudeerd.

leren horen

‘Dat is belangrijk voor het onderzoek naar eventuele neveneffecten van nieuwe geneesmiddelen’, zegt Bart Landuyt van de Afdeling dierenfysiologie en neurobiologie aan de KU Leuven. ‘Zo is het bijvoorbeeld mogelijk dat een nieuw testgeneesmiddel gedeeltelijk wordt verwerkt in de lever, waardoor andere stoffen dan die welke je in het systeem spoot de nieren bereiken. Dat kan nefaste gevolgen hebben. Als je alleen het effect op de lever test, kun je later in klinische studies op patiënten toch problemen krijgen. En aangezien klinische studies peperduur zijn, proberen farmaceutische bedrijven zo veel mogelijk mislukkingen te vermijden.’

Het punt is dat miniorgaantjes op dezelfde manier op ziektes en geneesmiddelen moeten reageren als de echte organen in ons lichaam. Landuyt en zijn collega’s kregen na jaren werk een stevige realitycheck te verwerken: ‘Wij hebben in het kader van een Europees project een body-on-a-chip gemaakt. Het concept werkt perfect, alleen is het veel te duur om voor routineonderzoek gecommercialiseerd te worden. Je kunt er geen miljoenen chemische stoffen mee screenen op hun nut als geneesmiddel. Er wordt nu gezocht naar manieren om het goedkoper te maken, maar het zal nog even duren voor we zover zijn.’

Een breekpunt is de kostprijs van de polymeerchemie die nodig is om het substraat te maken waarin de orgaantjes op de plastic chips moeten groeien. In samenwerking met het Belgische filiaal van het Japanse bedrijf JSR Micro werken Landuyt en zijn collega’s nu aan de ontwikkeling van efficiëntere (en dus ►



‘3D-geprinte organen hebben nu wat van een mens in coma: je ziet wel een lichaam, maar het doet zo goed als niets.’

goedkopere) polymeerstructuren om de vorming van orgaantjes in goede banen te leiden. 'Onze driedimensionale structuurtjes van levercellen en van cellen uit kankertumoren lijken qua genetische expressie veel beter op wat er in het originele orgaan gebeurt dan de vroegere weefselculturen in twee dimensies die op een plaatje gelegd werden', stelt Landuyt. 'Ons werk is dus zeker een stap in de goede richting.'

Landuyt probeert ook een nieuwe techniek uit om door middel van elektrische stroompjes specifieke karakteristieken van cellen in een miniorgaantje op een chip te meten. 'We voeren experimenten uit om het bewijs te leveren dat het een goede techniek is om stoffen efficiënt te screenen op hun potentie als geneesmiddel. Maar het is een werk van lange adem. Geneesmiddelenonderzoek is een complexe materie met veel betrokken partijen. Daarenboven is de sector sterk gereguleerd, zeker in de Verenigde Staten maar ook in Europa. Het is bijgevolg niet gemakkelijk om met een nieuwe techniek dat circuit binnen te dringen.'

Bio-inkt

Een stap verder dan het bouwen van mini-orgaantjes op een chip is het 3D-printen van weefsels. Met speciale printers waarin meestal geheimzinnige (want onder octrooi genomen) combinaties van stoffen en cellen als bio-inkt gebruikt worden, pogen wetenschappers de omstandigheden te vinden waarmee ze organen kunnen namaken. 3D-printen veroorzaakt momenteel een revolutie in het materialenonderzoek en de industriële constructie. In de geneeskundige wereld wordt de techniek gebruikt om medische apparaten, prothesen en gebitten te maken. Maar het printen van weefsels en organen staat nog niet ver.

'Het blijft een complex gebeuren', stelt Landuyt. '3D-geprinte organen hebben nu wat van een mens in coma: je ziet wel een lichaam, maar het doet zo goed als niets. Tussen cellen moet een magische chemie ontstaan om een samenwerking mogelijk te maken, en die ontbreekt in 3D-printing. De sleutel tot succes is het vinden van de chemie die de vonk tussen cellen doet overslaan. Zolang die

er niet is, zal de bruikbaarheid van de techniek beperkt blijven. Maar ik ga ervan uit dat we binnen een aantal jaren zover zullen zijn. Dan kan het échte werk beginnen.'

Nochtans duiken er de laatste maanden in vakbladen regelmatig hoeraberichten op. In januari verschenen in *Biofabrication* resultaten over het bioprinten van stukken huid, die gebruikt kunnen worden om zware brandwonden te genezen, of om medische experimenten over nieuwe cosmetica uit te voeren. De auteurs beweerden onomwonden dat hun product zó op de

een methode om door middel van 3D-printing eenvoudige bloedvatennetwerken te maken. Dat wordt als een doorbraak beschouwd, want zonder bloedvaten kan artificieel weefsel niet 'leven': het kan niet ademen, zich niet voeden, geen afvalstoffen afvoeren. Het invlechten van een bloedvatensysteem in een geprint orgaan zal essentieel zijn om een bruikbare werking te genereren. Het feit dat het kunstmatige bloedvatennetwerk bijna moeiteloos aangesloten kon worden op een bestaand netwerk, droeg bij tot de euforie. Een overzichtsartikel in *Trends*

Science Photo Library



3D-PRINTEN. Nieuwe organen zullen worden gemaakt met cellen van de patiënt zelf, wat afstotingsverschijnselen zal beperken.

markt zou kunnen. In april lanceerden andere onderzoekers in *Circulation Research* een 3D-techniek om stukjes hartweefsel te fabriceren, waarmee littekens op de hartspier na een hartaanval hersteld kunnen worden.

Belangrijk was de publicatie in maart in *Biomaterials* over de ontdekking van

in *Biotechnology* beschouwde de creatie van een bloedvatennetwerk als een van de vijf relatief snel haalbare speerpunten voor het 3D-onderzoek, naast het creëren van nieuwe huid, nieuwe beenderen (onder meer voor gezichtsreconstructie) en efficiëntere manieren om body-on-a-chips te maken.

Uiteindelijk moet de technologie leiden tot de productie van functionele organen, waardoor patiënten niet langer op het orgaan van een overledene hoeven te wachten. De nieuwe organen zouden daarenboven

Van haast alle menselijke organen zijn al miniversies voor laboratoriumgebruik beschikbaar.

gemaakt kunnen worden van lichaams-eigen cellen, waardoor afstotingsverschijnselen na transplantatie tot een minimum zouden worden beperkt. Maar zover zijn we nog lang niet. Materiaalengenieur Jan Schrooten van Antleron in Leuven promoot het concept van cellen als een grondstof die door middel van 3D-printing in organen en andere nieuwe producten wordt omgezet. 'We willen biologische, technologische, klinische, economische én juridische actoren samenbrengen om 3D-printing van weefsels naar een niveau te tillen

dimensies – als je de tijd erbij neemt – dus is het belangrijk dat we zoeken naar middelen om de modellen te verbeteren.'

Knutselen in de garage

De 3D-printingstechnologie voor organen zit volgens Schrooten momenteel nog in de fase van het 'knutselen in de garage': 'Je kunt er op heel kleine schaal leuke dingen mee doen, maar het is voorlopig onmogelijk om het uit te breiden naar iets wat commercieel haalbaar is. Geen enkele van de professionele 3D-printers is vandaag in staat om op een klinisch

werkende hersenen, is zeer de vraag. Voor simpele toepassingen als stukken huid of wat kraakbeenweefsel voor het bijspijkeren van gewrichten zullen we nog een jaar of vijf nodig hebben. Je moet er ook rekening mee houden dat je enorme aantallen cellen nodig hebt om weefsels te maken. Zelfs de systemen voor grootschalige commerciële productie van cellen bestaan nog niet.'

Schrooten wijst op de analogie met de eerste ontwikkelingen inzake 3D-printen van materialen: 'De eerste prototypes van een 3D-geprinte telefoon zagen eruit als een perfecte telefoon, maar je kon er niet mee telefoneren. We zien nu iets vergelijkbaars in het printen van weefsels. Herinner je je de spectaculaire beelden van zo'n kwarteeuw geleden van een mensenoer op de rug van een muis? Wel, dat oor zag er goed uit, maar je kon er niet mee horen. En dat kan vandaag nog altijd niet. Een oor waar je niet mee kunt horen, is toch geen oor? Onderzoekers willen nog iets te veel de natuur nabootsen, terwijl het erom gaat cellen in zo'n constellatie te brengen dat ze kunnen fungeren als een weefsel of een orgaan, onafhankelijk van hoe het geheel eruitziet.'

Volgens Schrooten levert Vlaanderen vooruitstrevend werk in zowel 3D-printing als biotechnologie en medisch onderzoek. 'Als we de juiste mensen kunnen doen samenwerken in de context van wat we regeneratieve geneeskunde noemen, kunnen we nog meer vooruitgang boeken. Het zal ook een nieuwe aanpak vergen om de technologieën goedgekeurd te krijgen. Bij 3D-geprinte organen gaat het niet langer om een medicijn dat voor iedereen geldt, maar om een technologie waarmee voor elke patiënt iets anders gemaakt wordt. Als je dat telkens opnieuw door de autoriteiten moet laten goedkeuren, ga je je muurvast lopen en amper nog kunnen vernieuwen. Daarenboven ga je voor elke toepassing steunen op individuele gegevens van een patiënt. Dat verandert fundamenteel de verhouding tussen arts en patiënt. De technologie staat nog maar in haar kinderschoenen, maar het is zeker niet te vroeg om al grondig na te denken over de consequenties van het toepassen ervan.' ●



BelgaImage

3D-PRINT VAN EEN OOR. Onderzoekers willen nog iets te veel de natuur nabootsen, terwijl het erom gaat cellen te laten fungeren als een weefsel of een orgaan.'

waarop medische doorbraken mogelijk zijn en maatschappelijke meerwaarde kan worden gecreëerd', zegt Schrooten. 'Nu worden veel tests van bijvoorbeeld geneesmiddelen gedaan op tweedimensionale laagjes van cellen in laboratoriumomstandigheden. Maar een mens is toch geen muis van 70 kilo in twee dimensies? Hoeft het dan te verwonderen dat veel tests geen bruikbare resultaten opleveren, waardoor potentieel nuttige geneesmiddelen niet ontdekt worden? Cellen gedragen zich anders in drie of zelfs vier

relevant niveau met levende cellen te werken. Ik vermoed dat het nog minstens tien tot twintig jaar zal duren voor we met 3D-printing functionele organen zullen maken. Dat zal het snelst lukken met vrij eenvoudige organen als een lever, maar of het ooit mogelijk wordt om een functioneel hart te maken, laat staan normaal

'De 3D-technologie zal de verhouding tussen arts en patiënt fundamenteel veranderen.'