



## DE VLIEGENDE AUTO

Hoe gaan wetenschap en technologie ons leven veranderen? De Volkskrant gaat deze zomer op zoek naar de zonnige zijde van de vooruitgang – van vliegende auto's tot de onsterfelijke mens. **DEEL 7: De toekomst van transplantaties**

# Op zoek naar onze innerlijke salamander

Kapotte organen die zichzelf repareren, verdwenen weefsels die weer aangroeien. Als er één vakgebied is dat het in zich heeft om de toekomst te veranderen, is het wel de regeneratieve geneeskunde, de tak van wetenschap die mensen wil helen door hun verborgen vermogen tot herstel aan te wakkeren. 'Dat lichaam kan zichzelf repareren. We weten alleen nog niet goed hoe het moet.' Door **Maarten Keulemans**

**D**e Groningse bioloog Marco Harmsen is geen man van grote beloften. Begrijpelijk: toen hij eens op televisie vertelde over hoe kapotte harten zichzelf kunnen repareren (in theorie, ooit, misschien), ging de volgende dag prompt de telefoon. 'Een patiënt aan de lijn: wanneer kan ik iets inspuiten?', vertelt hij. 'Dat maakt het zo lastig. We ontdekken veel, maar de grote ontwikkelingen duren veel langer. Het is nu nog erg *trial and error*. En tot nu toe blijkt dat de behandelingen die we bedenken steeds maar deels effectief zijn.'

**U staat aan het hoofd van een onderzoeksgroep voor 'regeneratieve geneeskunde'. Wat is dat eigenlijk?**  
'We willen leren hoe we organen en weefsels die kapot gaan van binnenuit kunnen regenereren. Dat we, nadat de patiënt bijvoorbeeld een hartaanval heeft gehad, een slimme pil hebben of een apparaat waar we zo'n patiënt in stoppen, waarna het weer helemaal goed komt. Dat is bij wijze van spreken à la *Star Trek* bij de patiënt langskomt met je tricolor en bzzzzt, het lichaam zet zich in gang – daar moeten we naar toe werken. Ik denk dat daar ook de nanotechnologie om de hoek komt kijken. Je brengt dan nanodeeltjes in het lichaam die je van buitenaf activeert, door de patiënt bijvoorbeeld te bestralen met magnetisme, licht of geluidsgolven.'

**Wat doet zo'n nanodeeltje dan?**  
'Die zou je naar een orgaan of weefsel sturen om er een pakketje instructies te bezorgen: zus en zo moet je weer aangroeien.'

**Zo'n nanodeeltje is dus in feite een containertje met biochemische signaalstoffen erin. En als hij op de plek van bestemming is, maakt u hem van buitenaf stuk.**  
'Precies. Er zitten genetische instructies in, of groeifactoren. Als je er op een gegeven moment in zou slaan om die precies op de plek waar ze nodig zijn te laten bezorgen door nanodeeltjes en ze dan heel speci-

### CV MARCO HARMSEN (1958)

**1984** Afgestudeerd als moleculair-bioloog, Rijksuniversiteit Groningen (cum laude)

**1990** Gepromoveerd op onderzoek naar virusziekten bij schimmels

**1990** Werkzaam als postdoc, UMC Groningen

**2000** Oprichter Stamcel en Tissue Engineering Groep, UMC Groningen

**2006** Universitair hoofddocent Regeneratieve Geneeskunde, UMC Groningen

**2009** Leider CAVAREM, onderzoeksgroep Cardiovasculair Regeneratieve Geneeskunde, UMC Groningen

fiek te werk laten gaan: eerst de vaatvorming, dan de spiercellen, dan doe je de ontwikkelingsbiologie na.'

**Waarom groeien menselijke organen die kapot gaan of armen die we kwijtraken eigenlijk niet meer aan? Bij de staart van een salamander lukt het toch ook?**

'Dat komt omdat we anders dan salamanders niet een zogeheten blaas- teem kunnen maken. Volwassen mensen kunnen geen primitief weefsel meer aanmaken dat lijkt op wat er in een embryo zit en dat vervolgens uitgroeit tot alle componenten van zo'n arm: bot, zenuwstelsel, spieren. Dat hebben we negen maanden gedaan in de baarmoeder en dan is het klaar. Daarna hebben we nog maar een beperkte manier om te herstellen. We kunnen gaten dichtmaken met littekenweefsel, een soort stopverf eigenlijk, maar geen organen meer teruggroeien.'

**Toch zit het nog wel ergens in ons systeem. Wondjes in de huid herstellen zich en bij kleine kinderen die hun vingertopje kwijtraken, groeit hij weer aan.**

'Ja, daarom proberen we te begrijpen wat er precies gebeurt in de cellen en weefsels van het embryo. Dat proberen we toe te passen in de volwassen, verouderende patiënt. Maar het diepere probleem is: eigenlijk horen we niet zo oud te worden. Op een gegeven moment zijn je weefsels uitgegrijsd en functioneel, en evolutionair gezien moet het dan blijven werken tot we ons hebben voortgeplant – meer niet. Het is een grote uitdaging om dat allemaal te doorbreken.'

**Wat geeft u dan toch de hoop dat het mogelijk is?**

'De afgelopen decennia hebben we veel geleerd. We werken vanuit het dogma dat ieder type cel ieder ander type cel kan worden. Om dat in een levend organisme voor elkaar te krijgen is nog een mijl op zeven, maar daar ligt volgens mij wel de toekomst. Als je de juiste knopjes weet in te drukken, om het even plastisch te zeggen, kun je alles bewerkstelli-

gen. Dat is waarmee we nu bezig zijn: de juiste knoppen vinden.'

**Een jaar of tien geleden dachten veel onderzoekers dat het zou lukken met stamcellen, de nog ongespecialiseerde cellen waaruit alle soorten cellen ontstaan. Je zou zeggen: als na een hartaanval een deel van het hart is afgestorven, hup, stamcellen erin, klaar.**

'Maar helaas. Het is niet inspuiten, twee keer schudden en tot morgen.'

**Waarom eigenlijk niet?**

'Het is geprobeerd, en al snel bleek dat het bij een aantal patiënten tot een iets verbeterde hartfunctie leidde. Maar bij veel patiënten ook niet. Achteraf gezien was het naïef om die cellen te gaan inspuiten en te verwachten dat er dan vast wel hartspierweefsel zou ontstaan. Inmiddels weten we dat die stamcellen zich veel minder goed inbouwen dan men destijds dacht. Kijk, na zo'n infarct is er van alles loos in zo'n hart: er is een ontsteking gaande, er gaan cellen dood, de bloedvaten staan open om dode cellen af te voeren. Dat betekent dus ook dat de stamcellen die je inspuit zo weer weg zijn.'

**Het gevolg van de hype rond de stamcellen was dat er een run ontstond van ongeneeslijk zieke patiënten met bijvoorbeeld multiple sclerose naar China. Om stamcelbehandeling te ondergaan.**



We spelen echt met de natuur... en soms lukt het nog ook

'Ja, dramatisch. Ik vind dat dus heel triest. Het kost niet alleen veel geld, maar veroorzaakt ook zeer veel leed.'

**De stamcelmode was een zwarte bladzijde?**

'Nee, dat ook weer niet. Ik denk dat het cowboygedrag van de cardiologen goed is geweest, omdat het iedereen deed beseffen dat het soms wel degelijk werkt. Dat hebben zij laten zien. Inmiddels zijn we weer een stap verder: er zijn nu onderzoekers die die stamcellen met weefsellijm letterlijk proberen vast te plakken aan het hart. En er zijn pogingen met kleine bolletjes die in het hart worden ingespoten, die je dan instructies en groeifactoren meegeeft, zodat die stamcellen weten wat ze moeten doen. Dat is natuurlijk heel fancy. En geeft beter begrip van wat er in zo'n orgaan gebeurt.'

**Een andere aanpak is om organen buiten het lichaam te maken, met cellen van de patiënt zelf. Regelmatig worden we verrast door kloppende muizenharten, rattenlongen en andere organen die men in het lab heeft gekweekt. Die organen maakt men door een bestaand orgaan te ontdoen van cellen, zodat er alleen een raamwerk van bindweefsel overblijft, en dat in te zaaien met stamcellen.**

'Ja, dat klopt. Ik vind het waanzinnig knap wat ze doen. Je moet je voorstellen: als je een orgaan van cellen ontdoet, dan blijven er alleen vliesjes over. De extracellulaire matrix, heet dat. Die matrix is waanzinnig dun. En heel watergevoelig: als je erop ademt, dan frommelt hij al in elkaar. Het is dus een enorme tour de force om daar cellen tussen te krijgen. Alleen al om die reden denk ik: op termijn gaat dat de therapie die we zoeken niet worden.'

**Intussen werkt het toch maar mooi. Vorig jaar wisten onderzoekers een in het lab gemaakte long te transplanten naar een muis.**

'Toch is ook daar het woord cowboyachtig een beetje op zijn plaats. Zo'n orgaan is zo complex. Kijk, met zo'n matrix heb je het bindweefsel, met de gaatjes erin voor de bloedvaatjes



Bioloog Marco Harmsen over de – al weer verdwenen – hype rond stamcelbehandelingen: 'Het is niet inspuiten, twee keer schudden en tot morgen.'

Foto Joost van den Broek / de Volkskrant

en al. Het is nogal naïef om te denken dat die bloedvaatjes er dan weer keurig doorheen groeien. Dat zou te mooi zijn. En zenuwen, die zijn ook heel belangrijk. Een spier gaat dood als hij geen zenuwpraktels krijgt.'

**Cowboyachtig, dat woord gebruikt u nu alweer. Leven we in het Wilde Westen van de regeneratieve geneeskunde?**

'Nee, het zijn gewoon pogingen. Ik vind het wel moedig. Ik bedoel het niet per se negatief. Artsen gaan erop uit en proberen iets. Daar leren we dan weer van.'

**Uzelf bent samen met de Universiteit Twente betrokken bij een weer iets andere aanpak, waarbij u een raamwerk maakt van kunststof. Waarna u het inzaait met stamcellen.**

'Inderdaad, de Twentse polymeerchemici hebben een fantastisch, poreus, rubberachtig materiaal ge-

maakt, en wij kunnen de cellen voorbereiden en het raamwerk doorgroeien met cellen. Zo kunnen we een buisje maken dat inderdaad net als een bloedvat reageert. Er is wel een obstakel: deze synthetische raamwerken worden uiteindelijk afgebroken door het lichaam. En het lichaam kent die polymeren niet, dus krijg je een soort ontstekingsreactie. Daar zit de uitdaging: we moeten een materiaal hebben dat niet zo'n sterke reactie uitlokt dat de patiënt er ziek van wordt.

'Er is wel iets gaande. Biologen, artsen en chemici beginnen elkaars taal te begrijpen. Inmiddels werkt men aan zogeheten *smart scaffolds* (slimme raamwerken, red.). Dat zijn raamwerken die bioactiviteit hebben, doordat er bijvoorbeeld groeifactoren aan worden gekoppeld of kleine peptiden waardoor cellen er beter aan hechten.'

**Waarom zouden we nog zoeken naar**

**die nanopil waarvan onze organen weer spontaan aangroeien?**

'Het economische antwoord is dat alles wat je buiten het lichaam moet maken gewoon te duur is. Bovendien wil men in de kliniek een kant-en-klaar product hebben. De clinicus wil zo'n patiënt in de ope-



Biologen, artsen en chemici beginnen elkaars taal te begrijpen

rietkamer helpen. Niet eerst iets eruit halen wat naar het lab moet en eindeloos worden gekweekt, zodat het na zoveel tijd pas de patiënt in kan. Dat is gewoon niet handig. Vandaar dat ik denk dat alle stamcellen en hulpmiddelen die we nu gebruiken instrumenteel zijn, om het proces van regeneratie te kunnen begrijpen. Dat lichaam kan zichzelf repareren. We weten alleen nog niet hoe het moet. En ik denk eerlijk gezegd dat we nog een grote doorbraak nodig hebben voordat we dat leren.'

**Waar staan we in 2040, denkt u?**

'Ik denk dat de regeneratieve geneeskunde dan is ingebed in de diverse specialismen, van interne geneeskunde en orthopedie tot neurologie en cardiologie. Er zal een palet aan regeneratief-medicatie toepassingen zijn toegevoegd aan de reguliere behandelwijzen, uiteenlopend van slimme nanodeeltjes die door

de arts of chirurg kunnen worden toegediend tot slimme raamwerken die tijdens een operatie met de eigen cellen van de patiënt worden gecombineerd om het kapotte deel van bijvoorbeeld een gewricht of spier te vervangen. Verder zullen er medicijnen verkrijgbaar zijn die de verlittekening ten gevolge van orgaan schade tegengaan. Allemaal om de reparatie van binnenuit te bevorderen.'

**Kloppende harten die in het lab worden gemaakt, organen die vanzelf weer aangroeien... Lieve help, waarover hebben we hier het eigenlijk?**

'Het is spannend. We spelen echt met de natuur. We snappen de mechanismes nog niet, en het is vaak redelijk onvoorstelbaar dat iets zou lukken. En dan gaat iemand het proberen, en soms lukt het nog ook. Terwijl niemand dat had kunnen verzinnen.'