

TRANSPLANTATIES

Uitgeverij Academia Press
Coupure Rechts 88
9000 Gent
België

www.academiapress.be

Uitgeverij Academia Press maakt deel uit van Lannoo Uitgeverij,
de boeken- en multimediodivisie van Uitgeverij Lannoo nv.

ISBN 978 94 014 8360 5
D/2022/45/93

NUR 740
Bert Van den Bogerd
Transplantaties. Over organen, donoren en orgaankweek
Gent, Academia Press, 2022, 96 p.

Vormgeving cover: Studio Lannoo
Vormgeving binnenwerk: Studio Lannoo

© Bert Van den Bogerd & Uitgeverij Lannoo nv, Tielt

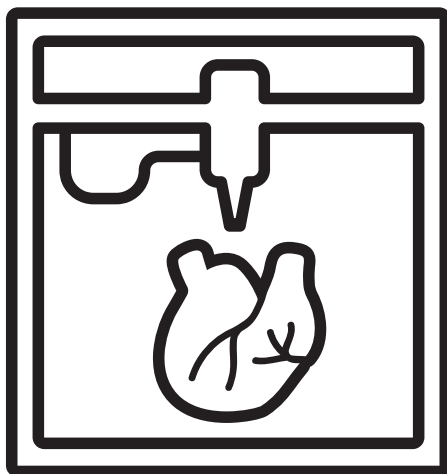
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden
verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk,
fotokopie, microfilm of op welke andere wijze ook, zonder
voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.



Bert Van den Bogerd

TRANS PLANTATIES

Over organen, donoren
en orgaankweek



ACADEMIA
PRESS

*Voor Lente en Ada,
Zonder hen zou ik nog niet de helft zijn
van wie ik ben vandaag.*

INHOUD

INLEIDING	7
DE VERSCHILLENDE LAAGJES VAN HET MENSELIJK LICHAAM	9
ORGAANTRANSPLANTATIE: EEN KLEURRIJKE GESCHIEDENIS EN EEN BOEIENDE TOEKOMST	15
Transplantatie van ... wat?!	20
We have pig news for you	22
De hoofdtransplantatie: liever donor dan acceptor?	23
Hoe verloopt een transplantatie voor de patiënt?	25
DE UITDAGINGEN VAN ORGAAN- EN WEEFSELTRANSPLANTATIE	29
Het leger van het lichaam	30
Officiële criteria	31
Te weinig organen	32
HET BOUWEN VAN ORGANEN IN EEN LABORATORIUM	37
De functie	37
De cellen	39
De dragerstructuur	45
Andere toepassingen van gekweekte weefsels	47

KUNNEN WE AL BIOSYNTHETISCHE ORGANEN TRANSPLANTEREN?	49
De huidige goedgekeurde cel- en genterapieën	50
Uitdagingen aan het concept van weefsel- en orgaankweek	52
MINI-ORGANEN KWEKEN ZOALS COMPUTERCHIPS	61
De preklinische ontwikkeling van een geneesmiddel	61
Organoïden	65
Orgaan-op-chiptechnologie	65
Andere toepassingen van mini-organen	67
CASESTUDY 1: HOORNVLIESTRANSPLANTATIES	69
Inleiding	69
Het hoornvlies in ziekte en gezondheid	71
Het immuunsysteem van het hoornvlies	72
Hoornvliestransplantaties: heden en verleden	72
Synthetische hoornvliesen	76
Osteo-odonto-keratoprothese: oog om oog, tand om tand	77
CASESTUDY 2: HOORNVLIEZEN NABOUWEN IN HET LABORATORIUM	79
Limbale stamceldeficiëntie	79
De dystrofie van Fuchs	81
Het onderzoek	83
EEN BLIK VOORUIT	87

INLEIDING

De mens is altijd al geïnteresseerd geweest in transplantaties. Het concept lijkt nu eenmaal zo simpel: we vervangen een defect lichaamsdeel of orgaan door een gezond exemplaar dat afkomstig is van een mens (of misschien wel een dier). De dappere pioniers van weefsel- en orgaantransplantaties waren heel praktisch ingesteld en probeerden hun theorieën aanvankelijk te bewijzen door ze gewoon uit te testen, met alle resultaten van dien. De voorbije honderd jaar zijn onze wetenschappelijke kennis en medische technologie vele malen meer uitgebreid dan de hele periode ervoor. Dat stelt ons nu in staat om op basis van eerdere fundamentele experimenten transplantaties uit te voeren waarvan we beter kunnen voorspellen dat ze een realistische slaagkans hebben. Bovendien zijn we in het tijdperk aangekomen waar het donororgaan niet altijd meer afkomstig is van een levend wezen, maar gekweekt kan worden in het laboratorium. Of nog sterker: misschien is het donororgaan afkomstig uit een stal, want heel recent is het eerste genetisch gemodificeerde varkenshart in een patiënt getransplanteerd.

In dit boek gaan we dieper in op al deze thema's om je interesse op te wekken en je kort te laten kennismaken met de verschillende facetten van de regeneratieve geneeskunde. Ik heb ervoor gekozen om op verschillende plekken een stukje geschiedenis te verwerken. Zo kun je de zaken in perspectief plaatsen en de drijfveren ontdekken waarom we zo graag willen kunnen transplanteren.

Ik ben zelf een biomedisch wetenschapper met een passie voor regeneratieve geneeskunde. Mijn vakgebied ligt specifiek in het nabouwen van het hoornvlies, het doorzichtige vlies aan de voorkant van ons oog, zeg maar het raam van ons lichaam. Wanneer dat raam beschadigd is, kunnen we blind worden. Oogartsen kunnen veel hoornvliesaanplantingen behandelen, maar niet allemaal. De oplossing is om een hoornvlies te kweken in een laboratorium; meer daarover in het laatste hoofdstuk.

Mijn interesse in het namaken van organen is ontstaan toen ik rond mijn twintigste stootte op een foto van de ‘Vacanti-muis die voor het eerst gepubliceerd werd in 1996. Dat is een muis met een menselijk oor op zijn rug. Dat klonk voor mij als een fenomenale ontdekking en het was een teken dat niets onmogelijk was in de wereld van de orgaankweek. Ik dacht dat het maar enkele jaren zou duren vooraleer 3D-printers nieuwe organen konden printen die we met gemak konden transplanteren. Helaas, op dit moment (lees: bijna dertig jaar na het ontdekken van de muis) zijn we nog niet zover. En dan blijkt bij het opzoeken van de Vacanti-muis dat het oor slechts een oorvorm was waar ze cellen overheen lieten groeien, waardoor het de schijn gaf van een menselijk oor. Hoe dan ook, de regeneratieve wetenschap blijft een fascinerende discipline die al ongelooflijk veel resultaat geboekt heeft. In de komende tien jaar wordt er sowieso een weefsel geprint en getransplanteerd, nu meen ik het écht.

Veel leesplezier,
Bert

1 DE VERSCHILLENDE LAAGJES VAN HET MENSELIJK LICHAAM

No knowledge can be more satisfactory to a man than that of his own frame, its parts, their functions and actions.

– Thomas Jefferson, de derde president van de Verenigde Staten

Sluit je ogen en stel je een eenvoudig huis voor. Beeld je nu in dat we met een grote sloopmachine het hele huis kapotmaken. De grote berg bouwafval bestaat voornamelijk uit bakstenen, de kleinste eenheid waaruit een huis is opgebouwd. Bouwvakkers moeten de bakstenen op elkaar metselen met cement totdat ze één geheel vormen. Op hun beurt vormen de muren dan een kamer en verschillende kamers bij elkaar vormen opnieuw een functionele eenheid, het huis. Wat heeft dit voorbeeld in hemelsnaam te maken met het menselijk lichaam? In dit hoofdstuk zullen we zien dat het lichaam uit verschillende lagen bestaat, net zoals ons huis. We focussen hier meer bepaald op de verschillende organisatieniveaus, van laag naar hoog, oftewel vanop celniveau tot het niveau van een compleet lichaam.

De baksteen van ons lichaam is namelijk de cel, de kleinste structurele en functionele eenheid. De cellen die vandaag in ons lichaam zitten, zijn het resultaat van bijna vier miljard jaar evolutie en bestaan uit een verzameling van celorganellen (kleine structuren die een gespecialiseerde functie hebben binnenin de cel) en een celkern met genetisch materiaal.

Deze structuren worden omgeven door een celmembran en daarbovenop heeft elke cel ook een cytoskelet dat je kunt vergelijken met de stokken van een tent die de cel stevigheid geeft en het celvocht bijhoudt. Tijdens de evolutie zijn cellen niet alleen verbeterd, maar hebben ze bacteriën opgeslokt die nu een deel van de cel geworden zijn. Dat is het geval met de mitochondriën, de energiefabrieken van onze cellen, die eerst aparte bacteriën op zichzelf waren, maar intracellulair in symbiose met onze cellen zijn gaan leven. Nu nog hebben de mitochondriën een eigen dubbele celmembran en hebben ze nog steeds hun eigen DNA.

Cellen van hetzelfde type, ook wel homogene cellen genoemd, zitten in het lichaam netjes georganiseerd in weefsels, net zoals bakstenen met cement een muur vormen. Dezelfde gespecialiseerde cellen zitten verpakt in een draagerstructuur die de extracellulaire matrix wordt genoemd en die voor stevigheid zorgt. In het lichaam onderscheiden we vier verschillende soorten weefsel – spier-, bind-, zenuw- en epitheelweefsel – die per orgaan meer of minder uitgesproken kunnen zijn. In de hersenen is er bijvoorbeeld heel veel zenuwweefsel, terwijl er veel minder zenuwen te vinden zijn in de lever. Onze beenderen bestaan dan weer uit heel veel (verkalkt) bindweefsel, maar dat is veel minder aanwezig in onze darmen.

Net zoals verschillende muren een ruimte afbakenen, en zo een kamer met een bepaalde functie ontstaat (bv. een badkamer of een keuken), zo vormen verschillende weefsels een orgaan met een gemeenschappelijk doel en een bepaalde functie. De bekendste organen zijn diegene die zich in de romp van ons lichaam bevinden. Toch enkele voorbeelden? Iedereen kent bijvoorbeeld de maag, de lever en de nieren.

Maar de lijst van organen is veel langer, want andere organen zijn bijvoorbeeld lymfeklieren, de schildklier of onze tong, die elk bestaan uit meerdere lagen van gespecialiseerde cellen met een gemeenschappelijk doel. Vaak wordt het grootste orgaan van de mens, dat wel twee vierkante meter beslaat, over het hoofd gezien, namelijk de huid. Inderdaad, de huid is ook een structuur die opgebouwd is uit verschillende weefsels die bestaan uit gespecialiseerde cellen met een gemeenschappelijk doel: het afschermen van ons lichaam tegen de buitenwereld.

Het laatste niveau van organisatie is dat de verschillende organen verbonden zijn en met elkaar communiceren om een functioneel systeem te vormen. Zo staan onder andere organen van het spijsverteringsstelsel met elkaar in contact om een maaltijd te verteren, af te breken tot voedingsstoffen en restmateriaal: de stoelgang. Andere systemen zijn bijvoorbeeld het bloedvatstelsel, het zenuwstelsel of het lymfesysteem.

Weefsels en organen kunnen ziek worden of beschadigd worden tot op het punt dat ze niet meer naar behoren werken. Het uitvallen van een volledig orgaan brengt dan het hele systeem in het gedrang. Als een vitaal systeem uitvalt, bijvoorbeeld ons ademhalingssysteem, kan dat kritieke gevolgen hebben voor de gezondheid van ons lichaam. Dat kan gebeuren door uitwendige factoren die het hele orgaan beschadigen (bv. traumatische schade door een ongeval) of die specifiek cellen beschadigen, zoals in het geval van roken en onze longcellen. Ook bacteriële en virale infecties kunnen permanent organen beschadigen, bijvoorbeeld het coronavirus. Dat komt binnen via het ademhalingsstelsel en nestelt zich in longcellen en staat erom bekend een intense afweerreactie uit te lokken. Ons afweersysteem schiet in actie om de ziekteverwekker te

eliminieren en stuurt de soldaten van ons immuunsysteem massaal naar de longen. Een heel heftige afweerreactie zoals die bij COVID-19 kan aanleiding geven tot permanent littekenweefsel in de longen waardoor minder zuurstof in het bloed kan terechtkomen.

Maar ook inwendige beschadiging van weefsel kan voorkomen. Dat wil zeggen dat het veroorzaakt wordt door ons eigen lichaam. Voorbeelden daarvan zijn een auto-immuunziekte waarbij onze immuuncellen ons eigen weefsel aanvalen of een aangeboren aandoening waarbij een genetische fout ertoe leidt dat cellen hun geprogrammeerde functie niet kunnen uitoefenen. Wanneer deze genetische fout een ongeremde groei van cellen veroorzaakt, spreken we van kanker.

Cellen bezitten ongelooflijke mechanismen om zichzelf te genezen of om, wanneer de schade te groot is, gecontroleerd dood te gaan. Die mechanismen zitten geprogrammeerd in het DNA van elke cel en zijn aanwezig in elke diersoort. Sommige zijn meester geworden in het opnieuw laten groeien van beschadigde delen van het lichaam. Zo kan bijvoorbeeld een zeester hele ledematen weer laten aangroeien wanneer ze afgehakt worden. Of nog specialer: de axolotl, oftewel molsalamander, die zou regelrecht uit een sciencefictionfilm kunnen komen, want die kan niet alleen ledematen, maar ook nog eens organen laten bijgroeien als ze stuk zijn. Ook mensen maken voortdurend nieuwe cellen aan. We maken bijvoorbeeld twee miljoen rode bloedcellen aan per seconde, en de buitenkant van onze huid wordt elke twee tot vier weken volledig vernieuwd. Zo verliezen we per jaar ongeveer zo'n 510 gram huidcellen. Onze lever heeft ook regeneratiemogelijkheden en groeit naargelang onze gewoonte. Tijdens de zwangerschap neemt de grootte van onze lever toe door gewichtstoename en

extra zuivering voor de foetus en bij gewichtsverlies krimpt hij om altijd dezelfde verhouding tussen lever en lichaamsgewicht te hebben. Bij levende orgaantransplantatie (van je naaste familie) is het zelfs voldoende om één leverkwab te transplanteren, die dan uitgroeit tot een hele lever. Bij kleine kinderen die een levertransplantatie nodig hebben, is zelfs maar 15% van een volwassen lever voldoende om te transplanteren.

Helaas kan ons lichaam niet alle organen laten regenereren zoals de molsalamander of zoals onze lever. In sommige gevallen is ons genezingsproces niet toereikend: bij ernstige brandwonden kan ons lichaam bijvoorbeeld de huid niet meer voldoende genezen en kunnen we dat proces met onze traditionele medicijnen ook niet stimuleren. Maar ook het tegenovergestelde kan gebeuren wanneer ons lichaam ons te veel wil helpen. Wanneer het wondhelingsproces te agressief in zijn werk gaat, krijgen we overmatig littekenweefsel dat de functie, maar ook het uitzicht van onze weefsels kan beperken. In beide gevallen kan de dokter een orgaantransplantatie overwegen waarbij het zieke weefsel of orgaan wordt vervangen door een gezond exemplaar. Op deze manier wordt de goede werking van alle systemen hersteld.

2 ORGAANTRANSPLANTATIE: EEN KLEURRIJKE GESCHIEDENIS EN EEN BOEIENDE TOEKOMST

To infinity and beyond

– Buzz Lightyear, *Toy Story* (animatiefilm uit 1995)

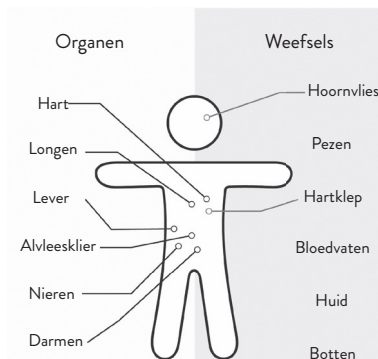
Het vervangen van een defect lichaamsonderdeel door een gezond exemplaar is zo oud als de straatstenen. Er zijn teksten teruggevonden over hoe de Indische dokter Samhita al in 1.000 v.C. huid transplanteerde van een lichaamsdeel naar een (brand)wond bij dezelfde persoon. In de zestiende eeuw reconstrueerde de Italiaanse chirurg Gasparo Tagliacozzi, volgens velen de grondlegger van de plastische chirurgie, neuzen en oren bij patiënten met huid die van hun arm afkomstig was. Er was in die tijd een hoge nood aan deze operaties vanwege de populariteit van zwaardduels waarbij men weleens een oor of neus kon verliezen. Huidweefseltransplantaties werden in de negentiende eeuw regelmatig uitgevoerd. Winston Churchill beschrijft zelfs in zijn biografie hoe hij tijdens zijn legerdienst moet dienstdoen als weefsel-donor voor een kameraad soldaat:

There was no escape, and as I rolled up my sleeve he [an Irish doctor] added genially ‘Ye’ve heeard of a man being flayed aloive? Well, this is what it feels loike.’ He then

proceeded to cut a piece of skin and some flesh about the size of a shilling from the inside of my forearm.

Hoe kleurrijk en fabelachtig deze overleveringen ook verteld worden, er wordt weinig gesproken over de afstoting van organen of hoeveel transplantaties er daadwerkelijk voor een lange tijd slaagden. We moeten doorspoelen naar de twintigste eeuw, waar medische vooruitgang de eerste transplantaties technisch mogelijk maakten op een wetenschappelijk onderbouwde manier.

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie werden er in 2018 146.840 transplantaties uitgevoerd ter wereld, enkel en alleen van zogenaamde vitale organen, waaronder we hart, nier, darm, lever, long en pancreas rekenen. Dat is gelijk aan zeventien transplantaties per uur! Anderzijds moeten we weefseltransplantaties niet onderschatten (zie hoofdstuk 1 voor het verschil tussen een orgaan en een weefsel). Figuur 1 bevat een niet-exhaustieve lijst van welke weefsels en organen vaak worden getransplanteerd.



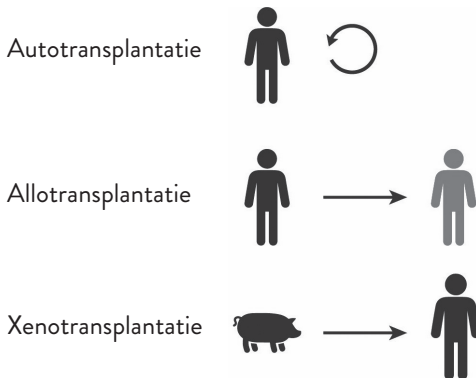
Figuur 1. Vaak getransplanteerde weefsels en organen.

Op basis van het verschil tussen de donor en de acceptor, respectievelijk de persoon die het weefsel of orgaan geeft en de persoon die het ontvangt, spreken we van verschillende soorten transplantaties (zie figuur 2):

- ▶ *Autotransplantatie*: wanneer de donor en acceptor dezelfde persoon zijn. Een voorbeeld van een autotransplantatie is een autologe huidtransplantatie om een brandwond te genezen.
- ▶ *Allotransplantatie*: wanneer de donor een andere persoon is dan de acceptor, maar beide individuen zijn van dezelfde 'soort'. De donor kan zowel levend als overleden zijn. Onder levende donoren verstaan we ook hersendode donoren waarvan de bloedsomloop op gang gehouden wordt tot het moment van wegnemen van de organen of weefsels. De bekendste orgaandonaties van levende donoren zijn beenmergtransplantaties bij leukemiepatiënten, nier- of (gedeeltelijke) leverdonaties. Ook overleden donoren kunnen organen afstaan: onder andere hoornvlies, (gehoors)beentjes, huid, hartkleppen en trommelvlies. Deze organen worden meestal binnen 24 uur weggehaald bij de donor en opgeslagen in weefselbanken tot wanneer ze gebruikt kunnen worden voor een transplantatie. Een weefselbank is een plaats waar organen en weefsels in speciale ovens bewaard worden die onze lichaamstemperatuur en zuurstof simuleren om ze levend te houden.
- ▶ *Xenotransplantatie* gebeurt wanneer de donor en de acceptor niet alleen verschillende individuen zijn, maar ook van een verschillende soort zijn. De eerste xenotransplantaties in de twintigste eeuw waren met donororganen afkomstig van apen, omdat ze dachten dat die het meest op de mens leken. In de jaren zestig werden zowel

chimpanseeharten en -levers getransplanteerd, maar met gering succes en geen goede langetermijnresultaten. De meest voorkomende xenotransplantatie vandaag is die van een hartklep afkomstig van een varken die wordt geïmplantieerd bij mensen met een defecte hartklep. Deze procedure wordt al meer dan vijftig jaar uitgevoerd. Varkensorganen zijn interessant omdat de structuur van vele varkensorganen erg sterk op die van de mens lijkt en de varkens zelf makkelijk te kweken zijn en relatief snel groeien. Bovendien is de grootte van onze organen vergelijkbaar.

Allogene transplantaties zijn de meest uitgevoerde vorm van orgaantransplantatie. In 1954 gebeurde de allereerste succesvolle transplantatie van een vitaal orgaan, een nier, door de Amerikaanse dokters Murray en Merrill, respectievelijk een plastisch chirurg en een nierspecialist. Dat was vier jaar voor de ontdekking van zogenaamde weefseltypering om orgaanafstoting te voorkomen. De reden voor het succes van de



Figuur 2. Verschillende soorten transplantaties

niertransplantatie was dat de transplantatie werd uitgevoerd tussen twee identieke tweelingbroers. In 1991 ontving dr. Murray daarvoor de Nobelprijs voor de Geneeskunde, dr. Merrill was jammer genoeg al overleden (de Nobelprijs wordt niet toegewezen na de dood van een wetenschapper).

De eerste levertransplantatie werd in 1963 uitgevoerd door dr. Thomas Starzl in de Verenigde Staten. Na 150 experimenten bij honden identificeerde dr. Starzl hoe hij het best de lever kon verwijderen, bewaren en weer implanteren. Het succes was eerder minimaal; van de vijf patiënten die hij in 1963 opereerde, stierf er eentje tijdens de ingreep en de anderen stierven 6 tot 23 dagen later. Het is pas sinds 1980 dat patiënten langer dan een jaar met een nieuwe lever konden leven, onder andere dankzij het onderzoek naar en het gebruik van cyclosporine, een krachtig medicijn om het immuunsysteem te onderdrukken dat in 1972 ontdekt werd door dr. Jean-Francois Borel.

De pancreas, of alvleesklier, speelt een rol bij onze vertering en de regeling van de bloedsuikerspiegel. Een pancreas is van vitaal belang, maar raakt beschadigd bij patiënten met suikerziekte, meer bepaald diabetes mellitus type 1. Behalve van overgewicht en hartziekten is er in de moderne tijd sprake van een suikerziekte-epidemie. Die staat op de negende plaats van doodsoorzaken wereldwijd. De eerste pancreastransplantatie vond in 1966 plaats in de Verenigde Staten: dr. Lilly en dr. Kelly voerden die uit bij een 28-jarige vrouw. De operatie was een succes, want na de operatie hoefde ze zelfs geen extra insuline meer in te nemen om haar bloedsuikerspiegel onder controle te houden. De vrouw stierf drie maanden later door een bloedprop in haar longen. Net zoals bij de niertransplantaties was de ontdekking van cyclosporine van cruciaal belang om de weefselafstoting drastisch te verminderen.

De allereerste transplantatie van een menselijk hart vond plaats in 1967 in het Groote Schuur-ziekenhuis in Kaapstad, Zuid-Afrika. Dr. Christiaan Barnard deed vijf uur over de ingreep en werd op slag de bekendste dokter wereldwijd. De legende gaat dat de eerste woorden van de acceptorpatiënt luiden: 'Ik leef nog'. De eerste twee weken herstelde de patiënt snel, maar hij liet jammer genoeg het leven als gevolg van een longontsteking achttien dagen na de operatie.

Nier-, hart- en levertransplantatie zijn de bekendste soorten, maar niet de enige en zeker niet de vroegste. Al in 1869, bijna honderd jaar voor de eerste niertransplantatie, vond de eerste geslaagde huidweefseltransplantatie plaats. Ook in 1905 vond al de eerste succesvolle hoornvliestransplantatie plaats, dit is het doorzichtige stukje weefsel aan de voorkant van ons oog. Aan de andere kant zijn er ook nog vele andere weefsels en organen bijgekomen, waaraan we niet direct denken. Hieronder volgt een greep uit een iets exotischere collectie transplantaties.

Transplantatie van ... wat?!

In 2006 voerden chirurgen in een Chinees ziekenhuis de allereerste penistransplantatie uit bij een 44 jaar oude man die zijn penis verloren had tijdens een ongeval. Hoewel de operatie goed uitgevoerd werd, lieten de patiënt en zijn vrouw de ingreep ongedaan maken wegens psychologisch trauma opgelopen tijdens dit proces, wat veel vragen uitlokte in de wetenschappelijke wereld over de psychologische ondersteuning die werd geboden door het team. In 2014 werd vervolgens in Zuid-Afrika de eerste 'succesvolle' penistransplantatie uitge-