

De techniek & ethiek van het kweken van menselijke organen in dieren

Daar graast een orgaandonor

Dit jaar zijn wetenschappers er voor het eerst in geslaagd menselijke stamcellen een bijdrage te laten leveren aan de weefselgroei van dieren. Zulke mens-dier-chimeren zouden dé oplossing voor het orgaantekort kunnen zijn. Maar de ontwikkeling biedt ook voer voor ethische discussies.

Tekst: Marysa van den Berg

Iedere maand krijgen tien Nederlanders te horen dat ze dringend een donororgaan nodig hebben. Helaas groeit de transplantatiewachlijst nog altijd. Wetenschappers werken zich een slag in de rondte om dit orgaantekort op te lossen. Ze willen dit doen door menselijke stamcellen – cellen die zich nog kunnen ontwikkelen tot elke type cel – in het lab uit te laten groeien tot driedimensionale, functionele en transplanteerbare organen. Maar deze pogingen zijn tot nu toe niet erg succesvol.

Juan Carlos Izpisua Belmonte en collega's van het Salk Institute for Biological Studies gooien het daarom over een iets andere boeg. Ze proberen de menselijke stamcellen niet tot transplanteerbare organen uit te laten groeien in een schaalpje in het lab, maar in dieren. Als eerste stap creëerden ze begin dit jaar een varkensembryo met menselijke cellen – met succes. Maar willen we dat eigenlijk wel: een stukje mens in een dier?

Gelukt rattenhart

De techniek van het creëren van zogenoemde mens-dier-chimeren – dieren met een stukje mens – heet *interspecific blastocyst complementation*. Dit berust op het veranderen van het bouwplan van een embryo. In zo'n bouwplan, gecodeerd in het DNA van elke cel en afhankelijk van de omgeving, staat beschreven hoe en wanneer een orgaan moet ontstaan in de ontwikkeling van een embryo. Tijdens het stadium van de blastocyst, een bevruchte eicel van ongeveer vijf dagen oud, begint dit bouwplan zich te ontvouwen. Wanneer je het voor of tijdens dit moment verandert, is dat terug te zien in het resulterende embryo en zelfs in het uiteindelijk geboren dier. Die verandering zit hem in het wissen van bepaalde cruciale genen. “Daardoor kan het embryo een bepaald orgaan niet maken: er mist een stukje in het bouwplan”, legt Izpisua Belmonte uit. “Als je nu menselijke stamcellen aan de blastocyst toevoegt, dan zullen die automatisch het gecreëerde ‘gat’ gaan opvullen. Ze specialiseren zich dan tot het betreffende orgaan. Oftewel: het bouwplan wordt weer compleet gemaakt. Alleen is het weefsel nu niet dierlijk, maar menselijk.”

De stamcellen die voor deze techniek worden gebruikt, zijn geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's). Deze zijn niet geplukt uit menselijke embryo's, maar afkomstig van volwassen lichaamcellen die zijn hergeprogrammeerd tot stamcellen. Izpisua Belmonte en zijn collega's testten de techniek eerst bij muizenembryo's. Ze schakelden de genen nodig voor de ontwikkeling van onder andere een hart, een oog en een galblaas uit en injecteerden op het juiste moment rattenstamcellen in het embryo. Het lukte: er werden muizen geboren met een rattenhart, een rattenoog of een rattengalblaas.

Tour de force

Dit alles is al spectaculair te noemen, maar daarna begon het echte werk. Wat als we menselijke stamcellen introduceren in een blastocyst van een andere soort, namelijk een varken? De gehele missie bleek volgens Izpisua Belmonte een flinke tour de force te zijn. Zo omvatte het onderzoek 1500 varkensembryo's en zeker veertig medewerkers, onder wie varkensboeren. Uiteindelijk is het de onderzoekers gelukt diverse typen menselijke stamcellen in de varkensembryo's te krijgen. Vervolgens werden de bevruchte varkenseicellen in de baarmoeder van zeugen geïmplanteerd. Na drie tot vier weken werden de embryo's verwijderd en bestudeerd. Ze bleken zich inderdaad menselijke weefsels te bevatten.

Maar de vraag is nu: kunnen de cellen uiteindelijk uitgroeien tot complete organen? Ja, zo blijkt uit een experiment van Hiromitsu Nakauchi en collega's van Stanford University bij muizen en ratten. De Japanners lieten een muizen-alvleesklier in ratten groeien, met de bedoeling die te transplanteren in ratten die genetisch zo waren gemodificeerd dat ze suikerziekte hadden. Zo hoopten ze de muizen te genezen van hun suikerziekte. Dat lukte: de bloedsuikerspiegel van de muizen bleek met succes te zijn hersteld voor meer dan een jaar.

Koe als kweekstation

Orgaankweek in dieren, waarna het resulterende orgaan een ziekte geneest, lijkt dus te werken. Maar een menselijk orgaan laten groeien in een varken en dat transplanteren naar een menselijke patiënt vergt meer onderzoek. Bij het experiment van Izpisua Belmonte bedroeg het aantal menselijke cellen minder dan 0,001 procent van het totale aantal cellen. "Willen we geschikte organen voor mensen maken, dan moeten we dit flink opschroeven, want de meeste organen bestaan uit ten minste 0,1 procent van alle cellen", zegt hij. "Daarvoor moeten we nog betere menselijke stamcellen maken, die verenigbaar zijn met het betreffende dier. Verder moeten er organen ontstaan die ook andere celtypen van menselijke oorsprong bevatten. Bijvoorbeeld voor bloedvaten, die hard nodig zijn voor de juiste werking van het orgaan.

Varkens zijn niet de enige dieren die kunnen worden gebruikt als 'kweekstation' voor de menselijke organen. Ook andere boerderijdieren komen volgens Izpisua Belmonte in aanmerking. "Groot vee als varkens, koeien en schapen zijn het meest geschikt, omdat zowel de orgaangrootte als de fysiologie redelijk overeenkomt met de mens. Bovendien zijn ze erg toegankelijk."

Angst van Schippers

Het onderzoek van Izpisua Belmonte beperkte zich nog tot het laten groeien van de chimeer-embryo's voor slechts vier weken. Dit bleek genoeg om kennis te vergaren en tegelijkertijd geen ethische commissies tegen de schenen te schoppen. Want een mens-dier-chimeer ook echt geboren laten worden en opofferen, waarna het menselijke orgaan naar een patiënt wordt overgebracht, roept ethische vragen op. Wat zijn die precies en wat kunnen we er tegen inbrengen?

Dat is precies de vraag die bio-eticus Wybo Dondorp van de Universiteit van Maastricht samen met collega Guido de Wert probeert te beantwoorden. Binnenkort gaat hun essay naar minister Schippers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, die om dit onderzoek heeft gevraagd. Eerder liet zij weten dit soort mens-dier-chimeer-experimenten te willen verbieden. Maar met de essay-opdracht lijkt de minister nu toch eerst het maatschappelijk debat hierover te willen stimuleren.

Volgens Dondorp zijn er drie punten waarover mensen zich zorgen maken. "Om te beginnen de mogelijke vermenselijking van het dier. Vooral als het erom draait dat de stamcellen een bijdrage zouden kunnen leveren aan de hersenontwikkeling. Stel dat dieren menselijke cognitieve vermogens zouden ontwikkelen na het toevoegen van de menselijke stamcellen?" Een problematische vermenselijking zou ook aan de orde kunnen zijn bij de vorming van de geslachtscellen, gaat Dondorp verder: "Wat als het ontstane chimeer menselijke eicellen of zaadcellen heeft en vervolgens paart met een chimeer die eveneens hierover beschikt? Dan kan er in potentie een varken of koe rondlopen met een menselijke foetus in ontwikkeling. Maar elke wetenschapper die ik spreek, zegt dat deze zorgen ongegrond zijn. Ten eerste omdat de hoeveelheid menselijke cellen in het dier heel gering is en ten tweede omdat de cellen functioneren in een dierlijke celomgeving; die bepaalt wat de cellen gaan doen."

Ook Izpisua Belmonte vindt de kans op vermenselijking wel meevallen. Hij geeft aan dat in zijn onderzoek geen menselijke cellen zijn aangetroffen in de hersenen van de mens-varken-chimeer-embryo's. "Om helemaal zeker te zijn, kunnen we *safety switches* inbouwen die moeten voorkomen dat de stamcellen in verkeerde celtypen veranderen."

Een ander punt dat van belang is bij dit soort experimenten, is het dierenwelzijn. Dondorp: "Een menselijk orgaan laten groeien in een varken of koe kan voor het dier niet prettig zijn." Bijvoorbeeld omdat het orgaan andere organen in de weg zou kunnen zitten. Daarnaast moet het dier natuurlijk worden opgeofferd om aan het orgaan te komen. Mag dat eigenlijk wel: dieren op die manier gebruiken voor onze eigen behoeftes? "Ons uitgangspunt is dat als mensen vinden dat we dieren mogen gebruiken voor vleesconsumptie, het moeilijk vol te houden is dat dieren houden voor orgaanooft een stap te ver is." Ook Izpisua Belmonte is daar mee eens. Hij

zegt: “Als we slechts één op de duizend varkens bestemd voor vleesconsumptie zouden gebruiken voor de groei van menselijke donororganen, dan zouden we in één klap het orgaantekort in de VS hebben opgelost.”

Pandemie-gevaar

Een derde bron van zorgen is de veiligheid. Een menselijk orgaan in een dier is namelijk niet 100 procent menselijk. Er hebben zich meestal ook wat cellen van het donordier tussen gewurmd. Deze zouden afstoting kunnen veroorzaken. Maar het onderzoek van Nakauchi liet zien dat de muizen na de operatie maar vijf dagen immunosuppressiva, medicijnen die de afstoting verkleinen, nodig hadden. Mensen die nu een transplantatie krijgen, moeten deze medicijnen vaak hun leven lang slikken. Maar door iPSC-cellen – gemaakt uit cellen van de patiënt zelf – te gebruiken bij orgaankweek in dieren, lijkt inderdaad de kans op afstoting aanzienlijk af te nemen.

Een groter aandachtspunt is het eventuele meekomen van gevaarlijke virussen en bacteriën. In het ergste geval zou het tot een pandemie kunnen leiden. Het proberen te verwijderen van potentiële ziektemakers vóór transplantatie van het orgaan en het steriel houden van de chimeer-dieren zijn manieren om de kans hierop te verkleinen.

Ondanks al deze mogelijke bezwaren staat het publiek niet negatief ten opzichte van orgaankweek in dieren. Dondorp en zijn collega's peilden een paar jaar terug de mening van enkele groepen mensen (studenten, veertigplussers en patiënten die op de transplantatiewachlijst staan dan wel kortgeleden een donororgaan hebben ontvangen) in discussievorm. “Daaruit bleek dat men vaak een dubbele houding heeft. Mensen zijn er aan de ene kant voor, omdat het levensreddend is. Tegelijkertijd zijn er ook gevoelens van: gaan we niet te ver in het tot instrument maken van dieren voor menselijke behoeften? Maar: de meesten wijzen de technologie niet bij voorbaat van de hand.”

Vooralsnog krijg Izipisua Belmonte zowel positieve als negatieve reacties: “Dit lijkt me volkomen natuurlijk, want dit type onderzoek komt op onbekend terrein.” Hij laat zich niet weerhouden door angstige reacties. “We willen nu niet-menselijke primate-stamcellen in varkensembryo's gaan inbrengen. We hopen dan te leren hoe we het percentage menselijke stamcellen op kunnen voeren. Daarnaast willen we strategieën ontwikkelen die voorkomen dat de stamcellen bijdragen aan de hersenontwikkeling van de chimere. Dat zou al veel angsten van mensen wegnemen.” En wie weet staan er dan in de toekomst chimere op de bestellijst voor patiënten in nood voor een donororgaan.

Marysa van den Berg is wetenschapsjournalist, met een biofarmaceutische achtergrond. Voor dit artikel sprak zij met stamcelbioloog prof. Juan Carlos Izipisua Belmonte (Salk Institute for Biological Studies) en bio-ethicus dr. Wybo Dondorp (Universiteit Maastricht). Daarnaast raadpleegde zij onder andere de volgende literatuur: Juan Carlos Izipisua Belmonte e.a.: *Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells*, Cell (26 januari 2017) | Hiromitsu Nakauchi e.a.: *Interspecies organogenesis generates autologous functional islets*, Nature (9 februari 2017) | M. Rijnen e.a.: *Dilemma's rond orgaankweek*, Medisch Contact (20 februari 2014)

Bottomline

- In Nederland sterven elk jaar 150 patiënten die op de wachlijst stonden voor een donororgaan. Orgaankweek in dieren zou dé oplossing kunnen zijn voor het tekort.
- Bij *interspecific blastocyst complementation* worden (menselijke) stamcellen geïnjecteerd in bevruchte eicellen. Deze stamcellen groeien uit tot het orgaan dat het embryo anders zou missen. Op deze manier ontstaat een mens-dier-chimeer.
- Dit soort experimenten roept veel ethische vragen op: worden deze chimere een beetje mens, hoe zit het met het dierenwelzijn en is het allemaal wel veilig? Ondanks deze zorgen staan de meeste mensen open voor deze nieuwe technologie.

- In de Griekse mythologie is een chimeer een monsterlijk wezen. Maar ook een engel wordt soms als een chimeer gezien. En ja, chimereën zouden middels transplantatie inderdaad de mens kunnen beschermen.
- In 2015 zonden elf chimeer-wetenschappers een brief naar het NIH wegens het verbod op de experimenten. Ze vreesden voor stagnatie in de regeneratieve geneeskunde, stamcelbiologie en ontwikkelingsbiologie.
- In de NL embryowet staat dat chimeer-embryo's met menselijke embryonale stamcellen niet langer dan veertien dagen mogen bestaan. Dat geldt dus niet voor stamcellen verkregen uit lichaamscellen. Dit wil de minister veranderen.
- Hiromitsu Nakauchi experimenteerde eerst in Japan met zijn chimereën, maar omdat de overheid moeilijk deed over toestemming hiervoor, zette hij zijn onderzoek voort in de VS.
- Al jaren worden 'gehumaniseerde' dieren in de wetenschap gebruikt, zoals muizen die menselijk weefsel van het immuunsysteem kregen.
- Het 'wissen' van de genen voor ontwikkeling van een bepaald orgaan gebeurt meestal met CRISPR/Cas, een techniek waarmee heel specifiek in het DNA kan worden geknipt.

KADER: lijst

Menselijke organen uit dieren: de mogelijkheden

- Orgaankweek voor transplantatiedoeleinden. Voordelen: direct beschikbaar (niet meer op wachtlijst hoeven) en met stamcellen uit eigen lichaamscellen, dus nauwelijks kans op afstoting.
- Het testen van potentiële nieuwe geneesmiddelen. Voordelen: mogelijk minder dierproeven nodig en organen zijn menselijk, dus ligt dicht bij werkelijkheid
- Bestudering van het ontstaan van ziektes. Zelfs van patiënt zelf, door zijn eigen stamcellen te gebruiken en te zien wat er misgaat bij groei van het zieke orgaan.
- Onderzoek van de beginstadia van embryo-ontwikkeling. Dat is nu niet mogelijk, omdat een levende menselijke embryo niet zomaar uit de baarmoeder mag worden verwijderd.
- Bestudering van het verschil in orgaangroei tussen verschillende dieren.

Kijk voor links met meer informatie op www.kijkmagazine.nl/artikel/chimeer-donoren