

## **Biologische pleisters om een beschadigd hart te herstellen**

Een hart kan zichzelf niet herstellen als het beschadigd is, zoals onze huid of darmen dat wel kunnen. Dat is een probleem voor mensen die, zoals Anke Smits(\*) het formuleerde tijdens haar lezing voor het Wageningse Natuurwetenschappelijk Gezelschap, "te veel hebben genoten van de verworvenheden van de westerse wereld". Te veel eten, drinken of anderszins ongezond leven kan leiden tot vetophoping in het hart en de bloedvaten. Vervolgens kan bloedstolsel, soms gevormd op de plek van een vetophoping, losschieten en coronaire bloedvaten verstoppen: een hartaanval.

De lezing van Anke Smits, assistent professor Cardiovasculaire Celbiologie bij het Leids Universitair Medisch Centrum, ging over de wijze waarop stamcellen gebruikt kunnen worden om een defect hart te repareren. Omdat een hart dat niet zelf kan, kunnen medici op dit moment eigenlijk alleen aan symptoombestrijding doen, bijvoorbeeld door het bijschakelen van een externe mechanische pomp, of het toedienen van bloedverdunners. Want als een hartcel afsterft, dan vindt er geen lokale spieraanmaak meer plaats, waardoor de pompkracht van het hart vermindert. Door de vorming van bindweefsel en littekenweefsel wordt het hart weliswaar "bij elkaar gehouden", maar kan het niet meer zo goed functioneren dat het kan voldoen aan de vraag van het lichaam naar zuurstof en voedingsstoffen. Er is dan met andere woorden een mismatch tussen vraag en aanbod, als gevolg van hartfalen.

### **Harttransplantaties**

Als niets meer helpt, is een harttransplantatie nog de enige oplossing. Probleem daarbij is het gebrek aan donoren. Anke Smits: "In 2017 bijvoorbeeld zijn er in Nederland 38 harttransplantaties uitgevoerd, maar stonden er 107 mensen op de wachtlijst." Vandaar dat naarstig gezocht wordt naar andere manieren om hartpatiënten te helpen. Zo is bijvoorbeeld gedacht aan het gebruik van varkensharten. Met behulp van genmodificatie en immuunsysteem-onderdrukkende medicatie slaagden wetenschappers er al in om een varkenshart zo'n 2,5 jaar kloppende te houden in een baviaan. Maar er zijn naast de technische problemen, ook nogal wat ethische problemen als dit ook op mensen getest zou worden.

Daarom wordt sinds 2000 gewerkt aan methoden om het hart te repareren met behulp van stamcellen (ongedifferentieerde voorlopercellen). In eerste instantie deed men dit door beenmergcellen te injecteren op de plek waar het hart een defect had, in de hoop dat het zich met behulp van deze stamcellen zou repareren. Er vond weliswaar enige verbetering van de pompfunctie plaats, maar er werden geen nieuwe spiercellen gevormd. Ook probeerde men het met stamcellen van bloed, van de skeletspieren en van het vetweefsel. Geen van deze behandelingen was echter afdoende: geen of te weinig nieuw spierweefsel, geen elektrische geleiding, dus geen spiercontractie... Een andere optie is het gebruik van embryonale stamcellen uit een bevruchte eicel. Los van het ethische vraagstuk is deze methode riskant omdat de cellen zich ongeremd kunnen blijven delen, met dus een kans op tumoren.

### **De Koude Oorlog**

De volgende stap in het onderzoek die Anke Smits beschreef ging uit van de veronderstelling

dat we het toch in het hart zelf moesten zoeken. Tot dan werd echter gedacht dat het hart na beschadiging geen nieuwe hartcellen kan aanmaken. Maar is dat echt zo? "De Koude Oorlog van begin deze eeuw heeft ons bij dit onderzoek op weg geholpen," zei Smits tot verbazing van de toehoorders. "Er zijn toen veel atoomproeven gedaan, waardoor het gehalte  $^{14}\text{C}$  in de atmosfeer toenam, en dit is terug te vinden in het lichaam van mensen die toen leefden. Aan de verhouding  $^{14}\text{C}$  en 'gewone' C in het lichaam kan worden afgelezen wanneer een cel is aangemaakt. En zo bleek dat mensen wel degelijk ook op latere leeftijd nog nieuwe hartcellen aanmaken.

In vervolgonderzoek werden progenitorcellen (voorlopercellen) geïsoleerd uit het hartoortje, een flapje van de linkerboezem. Deze werden in kweekbakjes verder opgekweekt, waarbij bleek dat ze poriën ontwikkelden om elektrische signalen door te geven. Het waren dus hartspiercellen. Maar konden ze een hart ook repareren? Bij muizen bleek dat het hart er wel sterker van werd, maar dat ze hartfalen alleen konden verminderen, niet voorkomen. Ook bleken ze niet "samen te werken" met de oude nog aanwezige hartcellen. Bijkomend technisch probleem was nog dat er voor muizen zo'n half miljoen cellen nodig waren, en dat dat bij de veel grotere harten van mensen tot in de miljarden zou lopen.

### **Hartweefsel uit een kweekbakje**

Op dit moment wordt alweer aan nieuwe technieken gewerkt, namelijk bio-engineered hartweefsel. Dat zijn gekweekte hartspiercellen die als een soort pleister op het hart worden geplakt om het beschadigde hart te ondersteunen. Bij muizen en ratten lukt dit al. Om deze techniek toe te passen is echter nog steeds een open-hartoperatie nodig, en de medische wetenschap wil daar graag vanaf. Daarom wordt geëxperimenteerd met microweefsels die met behulp van een katheter via de lies naar het hart worden gedacht om afgestorven hartcellen te vervangen.

Dankzij de Koude Oorlog is dus ontdekt dat het hart meer herstelcapaciteit heeft dan gedacht, en voorlopercellen spelen daarbij een cruciale rol. In het laboratorium proberen celbiologen als Anke Smits erachter te komen hoe het systeem precies werkt. In tegenstelling tot sommige Amerikaanse onderzoekers vindt zij het namelijk heel belangrijk om eerst de biologische werking van het systeem te doorgronden alvorens het op mensen toe te passen. Bij endogeen weefselherstel speelt het epicard een belangrijke rol. Het epicard is het dunne vlies dat het hartspierweefsel omgeeft. Het is tevens de binnenlaag van het hartzakje (pericard), een dubbellagig met vocht gevuld zakje rondom het hart dat voorkomt dat het bij het kloppen tegen andere organen schuurt en ervoor zorgt dat het hart op zijn plaats blijft zitten.

Het epicard ligt direct op de spiercellen van het hart, en speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van het hart in het embryo, bij de aanleg van bloedvaten en spieren. Bij volwassenen is het als het ware een slapende laag cellen. Bij hartfalen wordt het epicard echter actief, het vormt een verdikking die het hart beter laat functioneren. Anke Smits: "Het levert echter nooit dezelfde actieve bijdrage aan de vorming van hartweefsel als tijdens de ontwikkeling van het hart. In het onderzoek wordt nu gekeken of we iets kunnen leren van jonge epicardcellen dat toegepast kan worden om volwassen epicardcellen beter te activeren na schade."

Epicardiale cellen kunnen in het laboratorium met chemische stoffen zodanig worden beïnvloed dat zij actief de hartschade zouden kunnen herstellen. Het uiteindelijke doel van het onderzoek is om van exogene behandeling over te gaan naar endogene behandeling van hartfalen. In de toekomst kan dat, hoopt Anke Smits, door de hartcellen lokaal als een pleister op het epicard van het hart te plakken en ze met behulp van chemische stoffen te activeren.

*(\*) In de uitnodiging voor de lezing stond Marie-José Goumans van het LUMC als spreker vermeld. Die moest op het laatste moment wegens persoonlijke omstandigheden verstek laten gaan. Haar collega Anke Smits was zo vriendelijk voor haar in te vallen.*