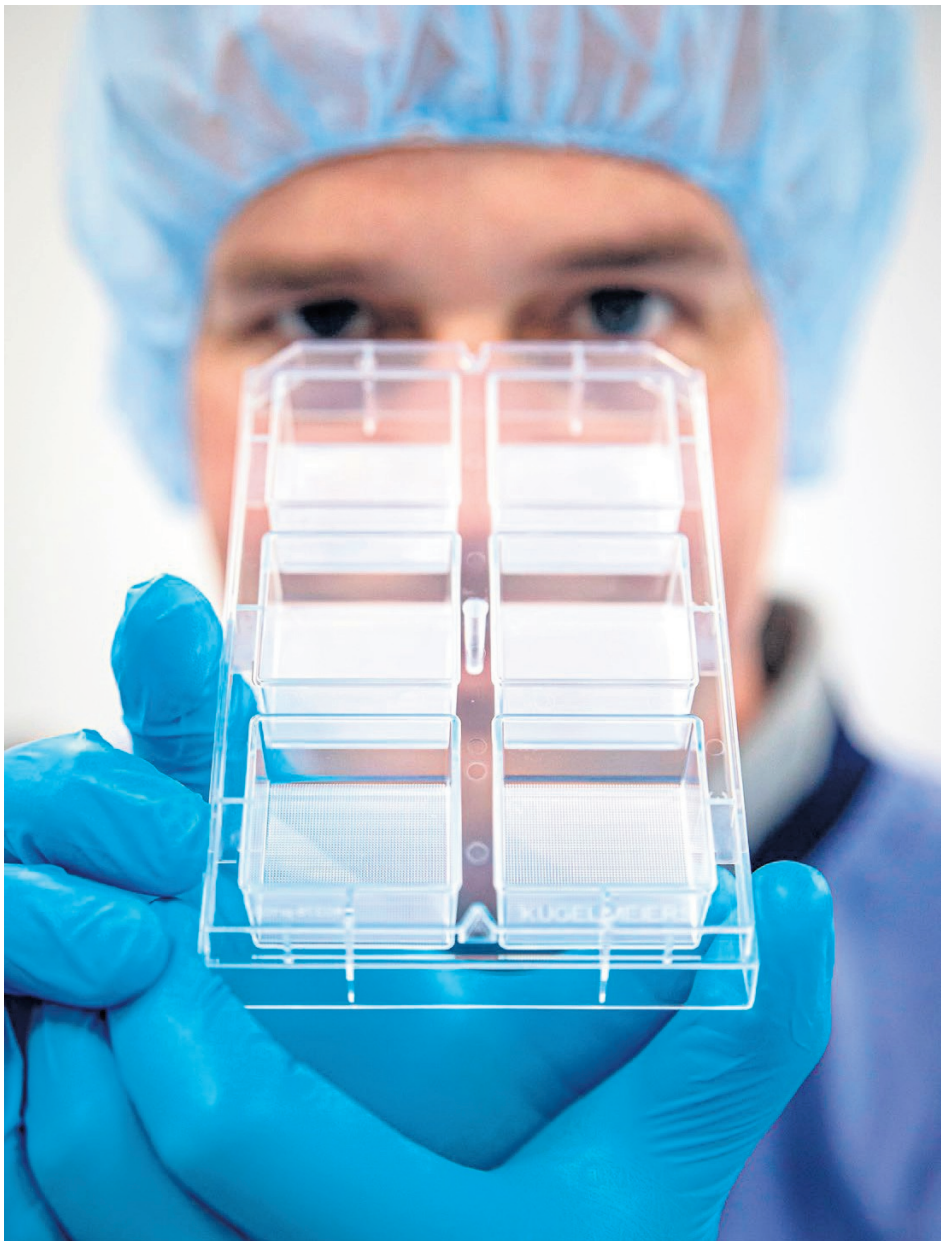




Onderzoeker Bart Spee met het plaatje met uitsparingen voor de cellen.

Stap 1: Cellen opkweken en vermeerderen

Hier in deze ruimte worden binnenkort de eerste cellen binnengebracht die de basis gaan vormen voor de geprinte kunstlever. Daar zijn drie celtypen voor nodig, vertelt Spee. Tijdens een bioprint worden levercellen afgenomen bij een mens. Daarnaast worden bloedcellen afgenomen, en vetweefsel. Die drie cellen worden straks de bouwstenen van de kunstlever.

Nadja Hansen haalt al een schaalpje met cellen uit een kast, om alvast wat testen mee te doen. Ze legt ze onder de microscoop. Het zijn menselijke levercellen. Ze groeien in bolletjes, in cyste-achtige vormen. Hier zie je zo'n 500 cellen per bolletje, vertelt Spee. "Maar denk je even in, we moeten er uiteindelijk zo'n 1,5 miljard van hebben. Per lever."

Er moet dus massaal opgeschaald worden. Alleen onder de optimale groeiomstandigheden lukt dat. "We hebben de vloeistof waarin die cellen zwemmen, waar we steeds de benodigde hoeveelheden voedingsstoffen aan toevoegen", vertelt Hansen. Dat proces duurt ongeveer twee weken. Ook de bloedcellen en de vetweefselcellen worden opgekweekt, elk volgens een eigen recept. De kunst is om ze alle drie tegelijk klaar te hebben voor de volgende stap. "Dat is best wel een kwestie van goed timen."

Stap 2: Weefsel bouwen

Als de drie celtypen er klaar voor zijn, worden ze bij elkaar gebracht op een kunststof plaatje. Dat plaatje is speciaal gemaakt voor dit project. In die plaat zitten minuscule uitsparingen. 20.000 knikkerkuiltjes per plaatje, die ongeveer zo groot zijn als een paspoort. Puur door de zwaartekracht dwarselen de cellen daarin naar beneden. Precies in de juiste porties in die 20.000 welletjes. "Ze kunnen zich nergens aan vasthechten, dus dan gaan ze zich aan elkaar vasthouden", legt Spee uit. "Dan krijg je een bolletje van cellen, wat onze bouwsteentjes zijn." Als je die cellen allemaal bij elkaar gaat plaatsen, dan neemt dat regeneratieve vermogen van de lever het over, vertelt

Spee. "Het gaat weefsel bouwen."

In een vorig onderzoeksproject heeft Spee al eens een lever ter grootte van het topje van een pink gemaakt. Nu werkt hij richting de grootte van een golfbal. Daarvoor zou hij minstens zestig platen met 20.000 bouwstenen nodig hebben. En daar komt de automatisering om de hoek kijken.

Het zou ondoenlijk zijn qua mankracht om al die cellen met de hand in het laboratorium te vormen. Het zou ook simpelweg te lang duren. Natuurlijk werken ook andere laboratoria met computers en robots. Maar hier in Maastricht reikt de expertise nog wat verder: er is een soort lopende band, waar het hele proces geautomatiseerd verloopt.

De logistieke robotarm is de spil. Die scant schaalpjes met cellen en verplaatst ze in de gevraagde volgorde van apparaat naar apparaat. De pipetterobot doet z'n taakje. En hup weer door. Er komt geen menselijke hand aan te pas, behalve natuurlijk de handen die het computerprogramma in elkaar zetten dat de robots uitvoeren.

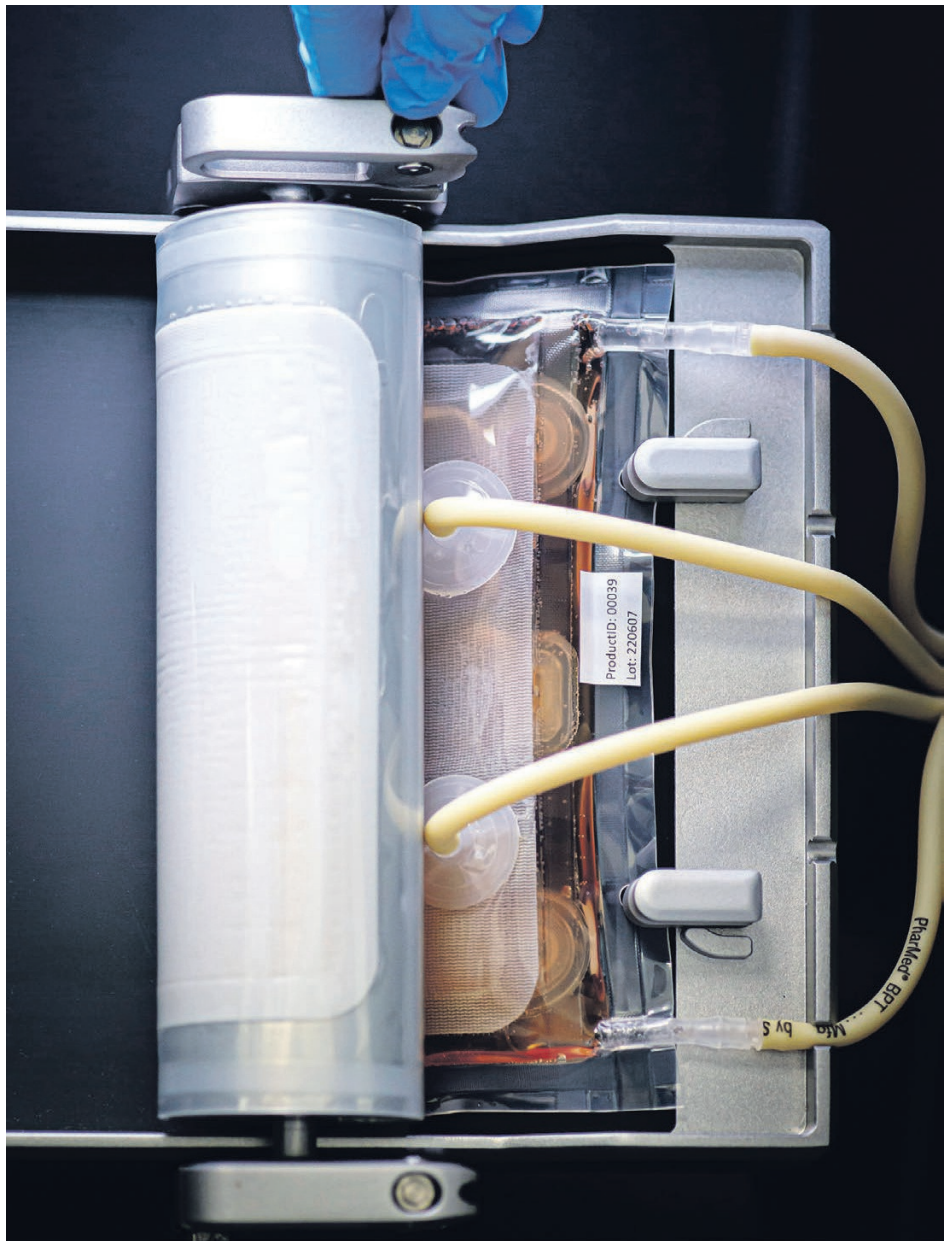
Kenny van Kampen heeft zo'n hand die dat kan. Hij legt uit waarom het zo belangrijk is dat iedere lever straks volgens exact dezelfde methode wordt gefabriceerd. "Je wilt vooral consistent werken."

De robots werken secuurder, veiliger en sneller dan de mens. Stel dat de lever over vele jaren echt klaar is om in een mens getransplanteerd te worden, dan moet aan autoriteiten precies uitgelegd kunnen worden hoe dit proces verloopt. "Elke keer als je een lever print, moet er hetzelfde uitkomen."

Stap 3: Printen

De grote afwezige in deze cleanroom in Maastricht is nu nog de bioprinter. Het apparaat wordt op dit moment gemaakt in Athene. Waar is die printer voor nodig? "Er zit natuurlijk wel een opbouw in zo'n lever, en die kan je alleen nabootsen door gebruik te maken van 3D-bioprinters", zegt Spee.

Hij legt uit: met een laser worden minuscule bolletjes van gekweekte cellen, ingebed in een soort gelatinepudding op een dunne glasplaat, een voor een op hun plek 'geschoten'. De laser geeft korte pulsen af,



In een vloeistof worden de cellen vermeerderd.

waardoor kleine drukgolven ontstaan die de bolletjes exact op de juiste positie deponeert. Zo wordt laagje voor laagje de structuur van de lever nagebootst — inclusief ruimte voor bloedvaten. Dat moet snel en precies gebeuren, want de lever-in- wording heeft snel weer voedingsstoffen nodig om in leven te blijven.

Tijdens het printen komt de lever-in- wording in een vaatbed terecht, met al uitgerijpte bloedvaten. Over het belang van de bloedvaten leerde Spee al in een eerder project. Hij transplanteerde al eens een minder geavanceerde versie van een deel van een kunstlever in een muis. Maar omdat de bloedvaten niet goed genoeg waren, hechtte het orgaan niet goed. Daar zijn oplossingen voor bedacht.

Het aanleggen van een vaatsysteem in en rond dit nieuw te vormen orgaan is een deel van het pionierswerk in dit project. "De kennis die we hier opdoen is hopelijk ook te gebruiken voor het maken van andere organen", zegt Spee. Ook de bloedvaten worden gemaakt van lichaamseigen cellen van de patiënt.

Stap 4: Transplanteren

Het duurt zo'n vijf tot zes weken om van drie celtypen menselijke cellen een geprinte kunstlever te maken ter grootte van een golfbal. De eerste levers die in Maastricht geprint gaan worden, zijn onderzoeksobjecten. Ze zullen grondig bestudeerd en verfijnd worden. Maar als alles goed gaat, wordt er uiteindelijk ook een aantal levers getransplanteerd. Niet in een mens, maar in een varken.

Alleen in Spanje zijn er varkens die voor dit type onderzoek geschikt zijn gemaakt met behulp van genetische manipulatie. Dat is noodzakelijk, want als de varkens een normaal werkend immuunsysteem zouden hebben, zal hun lijf de menselijke cellen meteen aanvallen.

Dit betekent wel dat de levers straks naar Spanje moeten worden gebracht. Geen sinecure. Het orgaan moet onder de juiste omstandigheden vervoerd worden, per vliegtuig, zo snel mogelijk.

Maar dat de levers straks goed en wel in

Spanje aankomen, daar heeft Spee vertrouwen in. "We gaan sowieso kunnen printen en transplanteren", denkt hij.

De grootste vraag wordt volgens hem hoe de cellen in de varkens gaan reageren. "We kunnen straks gaan meten in het bloed: is die lever die we hebben getransplanteerd functioneel? Dat zou ons grootste succes zijn, als we dat kunnen laten zien."

De toekomst

Stel dat over vier jaar een lever succesvol in een varken is getransplanteerd, is er dan al zicht op de stap naar de mens? Dat blijft heel moeilijk te zeggen, zegt Spee. Op patiëntendagen zegt hij altijd eerlijk: **tien, vijftien jaar zal het nog duren**. En toch kijkt hij samen met collega's al wel vooruit. Zo wordt vast nagedacht over de eerste klinische onderzoeken met mensen.

Ook worden de kosten berekend, om te weten of kunstlevers niet duurder zijn dan een reguliere orgaandonatie. Eerste schattingen wijzen uit dat de kosten vergelijkbaar zijn. Dat komt deels doordat patiënten met een geprinte lever van eigen cellen niet levenslang medicijnen tegen afstoting hoeven te gebruiken. Spee onderzoekt met collega's **of patiënten wel openstaan voor het ontvangen van een kunstlever**. "Want we kunnen zulke mooie technieken ontwikkelen, maar als de patiënt ze niet wil... Dit zijn vragen waar we samen met leverpatiënten over nadenken." Wat is uiteindelijk het spannendste deel van dit project? "De biologie", zegt Spee meteen. "Je werkt met levend materiaal. De apparaten heb je in de hand. Maar hoe de biologie het doet, dat is altijd de vraag."