

Esther Middelkoop, VUmc Amsterdam

## Een half A4-tje vol huidcellen

**Het grootste probleem bij mensen met brandwonden is niet zozeer meer hun overleving, maar de kwaliteit van de genezing van hun huid. Het is een lastig karwei om wonden op een fatsoenlijke manier dicht te krijgen, weet prof. dr. Esther Middelkoop, hoogleraar Huidregeneratie en Wondgenezing bij het VUmc in Amsterdam. 'Niet alleen belemmert littekenweefsel het herstel van de oorspronkelijke functie van de huid, het heeft ook een enorm negatief cosmetisch effect. Alleen transplantatie met eigen huid kan een aantal van die problemen voorkomen. En wellicht in het laboratorium gekweekte huid. Daarmee voeren we nu een klinische studie uit.'**

De huid is een complex orgaan. Als barrière met de buitenwereld moet de huid het transport van warmte (via bloedvaatjes, zweetklieren en haarzakjes) en signalen (tastzintuigen) reguleren en het inwendige beschermen tegen beschadiging, uitdroging, giftige stoffen en besmetting met micro-organismen. In de huid liggen zeer veel immuuncellen als eerste afweer tegen binnendringende bacteriën, virussen en andere parasieten. Door een combinatie van verschillende lagen en diverse orgaantjes is de huid een elastische en stevige

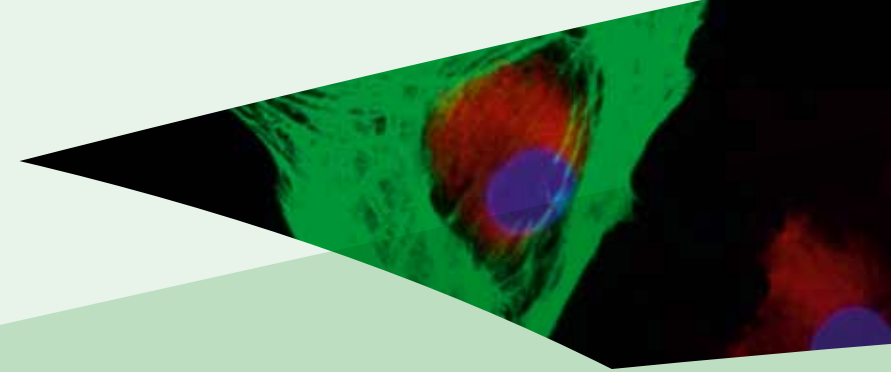
beschermingslaag die tegen een stootje kan. Het zelfherstellend vermogen van de huid is legendarisch, maar als de beschadigingen te groot zijn, zoals bij flinke brandwonden, sluit de laag zich weliswaar weer, maar worden niet alle functies hersteld. Overigens is het wondgenezingsproces bij snijwonden anders dan bij brandwonden en dit is weer anders dan bij chronische wonden, zoals optreden bij diabetes.

De primaire afweerfunctie van de huid is een groot probleem bij transplantatie van de opperhuid, vanwege de immunoreacties. 'Het is daarom lastig opperhuidcellen van donoren te gebruiken', zegt Middelkoop, wier leerstoel bij de afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie is gelieerd aan de Nederlandse brandwondencentra. 'Daarom gebruiken we meestal huid van de patiënt zelf. Maar als iemand veel brandwonden heeft, wil je niet ook nog eens grote wonden maken in de weinige intacte huid die over is. Die beschadigingen wil je zo klein mogelijk houden en daarom proberen we huidcellen in het laboratorium op te kweken tot te transplanteren huid.' Daarvoor bestaan verschillende technieken die op diverse plaatsen in Nederland, en ook elders ter

wereld, worden onderzocht en in praktijk gebracht. Het opkweken van keratinocyten (de opperhuidcellen) samen met muizencellen die groeifactoren produceren is daar een van. Het maken van een construct met een bovenlaag (opperhuid) en onderlaag (lederhuid) in kweekbakjes is een andere.

### **Sponsjes met huidcellen**

Middelkoop: 'We zijn natuurlijk niet zo gecharmeerd van het gebruik van dierlijke cellen en dierlijke eiwitten, vanwege de mogelijke overdracht van onbekende ziekten. Daarom gebruiken we goed gedefinieerde kweekmedia met zeer goed gezuiverde eiwitten. We experimenteren ook met het toevoegen van andere cellen van de donor aan de weefselkweek. Wij geven de voorkeur aan het kweken van losse cellen en niet van een volledige huid omdat dit veel sneller gaat en meer opbrengt. Wel zaaien we de cellen twee dagen voor het gebruik in dunne sponsjes van (dierlijk) collageen. Op deze manier kunnen we van een kleine hoeveelheid cellen uit één vierkante centimeter huid in twee weken sponsjes maken ter grootte van ruim een half A4-tje en gebruiken voor de genezing van brandwonden. We testen dit



*Mesenchymale stamcel*

systeem nu in de kliniek om te zien of deze vorm van huidsubstitutie op de korte en langere termijn zinvol is.' Hoewel bloedvaten wel regenereren en in de huidmatrix binnendringen, blijft de vorming van haarzakjes, zenuwen en zweet- en talgklieren, vooralsnog een probleem.

Middelkoop onthult de truc dat in zowel de opperhuid- als de lederhuidcomponent van de gekweekte huid ook stamcellen worden mee gekweekt. 'Voor het verkrijgen van de opperhuidcellen kun je nog wel een schaafwondje maken, maar voor lederhuidcellen moet je echt een diepe wond maken en dat kun je bij patiënten niet maken. Daarom moet je artificiële componenten, zoals een matje van runderhuid, gebruiken of stamcellen uit beenmerg of navelstreng. Stamcellen zijn lastig te krijgen. Vetweefsel is er ook een goede bron van, maar het is onduidelijk of deze stamcellen, behalve spieren vetcellen en bot en kraakbeen, ook lederhuidcellen kunnen vormen. We

beheersen de technieken om de stamcellencellen de juiste kant op te sturen nog onvoldoende.' Dit soort ontwikkelingen is veelbelovend, zegt Middelkoop. Maar ze gaan altijd langzamer dan iedereen wil. 'Voor meer algemene toepassing moet je eerder aan een horizon van tien jaar denken dan aan vijf jaar.'

#### **Wondmodel**

In het kader van het DPTE-programma hebben Middelkoop en haar collega's ook een wondmodel ontwikkeld, waarmee in het laboratorium het herstel van brandwonden kan worden bestudeerd. Dit model is gebaseerd op huid die is gedoneerd door patiënten die een buikwandcorrectie ondergingen. Plakjes huid worden met de onderkant geplaatst in een speciaal kweekmedium en aan de bovenkant blootgesteld aan de lucht. Minstens drie weken lang blijken de huidmonsters te gedijen en zich net zo te gedragen als normale huid. Alle eigenschappen van de normale huid zijn aanwezig in dit model, zoals de fibroblasten

en keratinocyten van de opper- en lederhuid, maar ook bloedvaatjes en enkele cellen van het afweersysteem. Zelfs de gebruikelijke extracellulaire componenten die de huid stevigheid geven, zijn vertegenwoordigd. Middelkoop: 'We hebben kunstmatig derdegraads brandwonden op deze huid aangebracht en gevolgd hoe het herstel plaatsvindt. Dat lijkt in sterke mate op het herstel van de huid in vivo. Ook hebben we de reactie van de huid op een gesimuleerde bacteriële infectie onderzocht. Dit model, dat we nog verder moeten verbeteren, biedt mogelijkheden voor onderzoek naar de effecten van schadelijke stoffen, geneesmiddelen en cosmetica. Zo kan het bijdragen aan de vermindering van het proefdiergebruik.'