

Focus regeneratieve tandheelkunde ligt voornamelijk op botweefsel

# ***Kweken van tand voorlopig toekomstmuziek***



*Nee, de komende jaren zijn wetenschappers nog niet in staat een echte tand te kweken. Maar het kweken van andere weefsels – vooral bot – vordert gestaag. Weefselregeneratie heeft de toekomst.*

TEKST: ANNE DOELEMAN; FOTO'S: SHUTTERSTOCK, UMC UTRECHT

> **I**n principe zijn alle weefsels te regenereren. Bot, kraakbeen, parodontaal ligament, huid, zenuwen, bloedvaten; you name it. Dat biedt vele toepassingmogelijkheden: van het kweken van bot, wellicht zelfs met de bloedvaten erin, tot mogelijk zelfs een tand. Maar dat laatste is nog toekomstmuziek, zegt John Jansen, tandarts en hoogleraar biomaterialen in het Radboudumc. Zijn vakgroep Biomaterialen is op dit vlak de grootste groep in Nederland en ook wereldwijd een van de grotere groepen. Voorlopig ligt de focus in de regeneratieve tandheelkunde voornamelijk op het regenereren van botweefsel, vooral ten behoeve van grote botdefecten, sinuslithing en ook – in het UMC Utrecht – het dichten van de gnathoschisis. Voordelen te over ten opzichte van de huidige technieken: er hoeft geen bot elders meer geoogst te worden, het is lichaamseigen materiaal en het kan – in tegenstelling tot een kunststof implantaat – met het lichaam meegroeien. >

NEDERLANDS TANDARTSENBLAD > 14 MAART 2014

> Veel producten worden eerst in de tandheelkunde toegepast en dan in de orthopedie of traumachirurgie. In de tandheelkunde kun je goed zien of iets werkt of niet en als het fout gaat, is het materiaal heel makkelijk te verwijderen. Het kweken van tanden, daar gelooft Jansen voorlopig niet in. Veel te complex, want een tand bestaat uit veel verschillende weefsels: dentine, glazuur, pulpaweefsel met een bloedvat, zenuw, parodontaal ligament. “Het is waanzin om te veronderstellen dat je dat op basis van de huidige kennis kunt namaken, zoals soms beweerd wordt”, zegt Jansen.

### Vetweefsel

In de regeneratieve geneeskunde – en ook tandheelkunde – wordt gebruikgemaakt van het wondgenezingspotentieel dat in het lichaam aanwezig is. “Het is bedoeld als een soort push om het proces sneller te laten verlopen en optimaal herstel te brengen”, zegt Jansen. Uit de foetale chirurgie is gebleken dat weefsel

in staat is zich volledig te herstellen, zonder littekenweefsel. Omdat in stamcellen de bron van weefselherstel zit, zijn stamcellen op die manier in de regeneratieve geneeskunde terechtgekomen.

In de botregeneratie wordt de laatste jaren steeds meer geprobeerd de manier na te bootsen waarop de natuur bot maakt, zegt universitair docent botregeneratie MKA-chirurgie Debby Gawlitta van het UMC Utrecht. Er zijn twee soorten botvorming: direct – met vascularisatie en botstamcellen – en endochondraal via kraakbeen, wat minder gevasculariseerd is. Beide routes wil het onderzoeksteam in het UMC Utrecht bewandelen. Stamcellen kunnen daarbij gebruikt worden om de processen te versnellen. Ze kunnen geïsoleerd worden uit verschillende weefsels, zoals vetweefsel, beenmerg of huidweefsel, en kunnen dan ook weer worden ingezet om verschillende weefsels te vormen. De stamcellen worden gezaaid op een dragermateriaal en vervolgens gestimuleerd. Zo’n stimulus kan iets chemisch zijn, zoals een groeifactor, of een elektrische prikkel – voor bijvoorbeeld hartspiercellen – of een mechanische prikkel.

Op die manier kan een stamcel ‘verteld’ worden wat hij moet doen en wat voor weefsel hij moet worden, legt Gawlitta uit. Die mogelijkheden worden nu allemaal onderzocht. “We kunnen in het lab al redelijk goed vertellen wat een cel moet doen, maar om helemaal tot het eindstadium te komen – en bijvoorbeeld een stukje bot te laten vormen – dat lukt meestal niet in het lab. Daarvoor plaatsen we het materiaal in een dier of mens.”

Het lukt inmiddels om heel kleine stukjes bot te maken op plaatsen waar normaal gesproken geen bot zit. “Als we dergelijke constructen onder de huid van een rat implanteren”, zegt Gawlitta, “vormt zich daar in een paar weken tijd een stukje bot.”

### Regelgeving

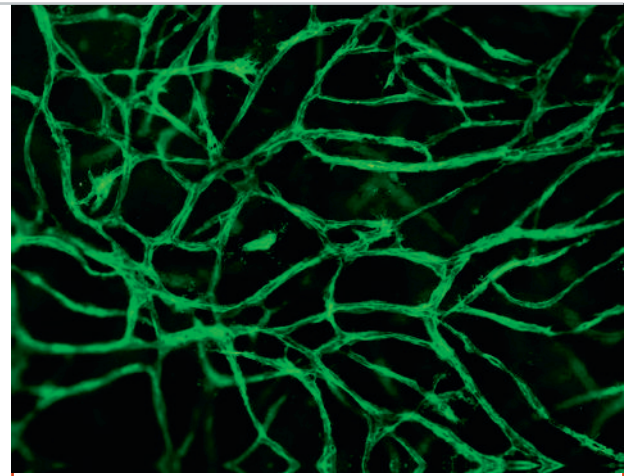
Ook op ACTA wordt gewerkt met stamcellen en groeifactoren ofwel biomoleculen. Om de sinusbodem te verhogen worden stamcellen, gemengd met calciumfosfaatkorrels, in het defect teruggeplaatst. Stamcellen laten het weefselherstel een stuk sneller gaan, zegt ACTA-celbioloog Ton Bronckers.

De Nijmeegse groep van Jansen kiest ervoor om het materiaal centraal te stellen, zonder stamcellen en groeifactoren. Jansen: “Het hele proces van selectie van stamcellen en deze toevoegen aan je materiaal is zo complex dat ik niet geloof dat daar ooit een klinische toepassing voor is.” Bovendien, zegt hij, is het lichaam in staat om spontaan bot te vormen, zoals bij calcifica-

## De natuur imiteren

De biomimetische tandheelkunde wil weefsels zo herstellen dat de natuur wordt geïmiteerd. In die zin heeft het duidelijk raakvlakken met regeneratieve tandheelkunde. Tandten worden gerestaureerd met materialen die zo natuurlijk mogelijk zijn, zoals porselein, en het gebit moet zo min mogelijk geschonden worden. Hans van Pelt, docent bij- en nascholing op ACTA, ziet veel voordelen. “Iedereen zou met de eigen dentitie oud moeten kunnen worden. We moeten respect hebben voor de natuur en deze proberen te begrijpen, in plaats van de arrogantie te hebben om te proberen de natuur na te maken met bijvoorbeeld implantaten en kronen. Daarmee creëer je alleen maar schade.” In de biomimetische tandheelkunde, zo’n twintig jaar geleden gestart in Zwitserland, wordt zo veel mogelijk geprobeerd het bot te behouden, een zenuwbehandeling te voorkomen en functieherstel te verkrijgen, met zo min mogelijk afslippen van de elementen. Hij wijst in dat verband op Curadent, een product dat volgens hem zelfs tot in dentine doorgedrongen cariës kan regenereren. “De werking berust op slimme peptiden en is revolutionair in de tandheelkunde.” Van Pelt denkt dat biomimetisch de toekomst heeft. “Het past in deze tijd om goede kwaliteit te willen, met natuurlijke materialen. Er is bijvoorbeeld ook steeds meer belangstelling voor biologische producten uit de supermarkt.”

Een in het laboratorium  
gemaakt vaatnetwerk.



tie van een spier bij atleten. “Wij geloven er sterk in dat je een materiaal moet ontwikkelen dat zo op de natuurlijke weefselmatrix lijkt, dat het materiaal biomoleculen of stamcellen gaat aantrekken, zodat er weefselherstel optreedt; bijvoorbeeld bot wordt gevormd. Het ontstekingsproces speelt daar waarschijnlijk ook een rol in.”

Jansen en zijn team ontwikkelden een calciumfosfaatkeramiek waaraan kunststof is toegevoegd zodat het materiaal poreus wordt. Het moet na inbreng in het lichaam binnen twaalf weken volledig bedekt zijn met bot en zelf binnen twee jaar verdwenen zijn. Bij dit materiaal bleek dat het niet uitmaakte of alleen het materiaal werd aangebracht, of dat er ook stamcellen en groeifactoren werden toegevoegd. Het is ook erg moeilijk om een product met stamcellen en groeifactoren op de markt te brengen, zegt Jansen, vanwege alle regelgeving die erbij komt kijken. Om een reactie te krijgen van groeifactoren, moeten hiervan zulke grote hoeveelheden worden toegevoegd, dat er negatieve bijwerkingen kunnen ontstaan, zegt de Nijmeegse hoogleraar, zoals niertumoren. De scepsis over de toepassing van stamcellen neemt niet weg dat de Nijmeegse onderzoeksgroep wel degelijk onderzoek doet naar stamcellen en groeifactoren. Want, zegt Jansen, om iets na te maken moet je eerst het proces begrijpen.

### Gevoel

De Nijmeegse hoogleraar denkt dat niet alleen bot, maar ook parodontaal ligament een goede kans maakt om binnen afzienbare tijd te kunnen regenereren. Geschikt om het parodontale verval bij ouder worden te stoppen of te kunnen herstellen. Ook in het regenereren van pulpaweefsel ziet Jansen mogelijkheden, in het geval van trauma of als de pulpa necrotisch is geworden of afgestorven. Zo kan worden voorkomen dat een implantaat moet worden geplaatst. ACTA-celbioloog Bronckers denkt dat het de komende jaren zal lukken in diermodellen een dentinewortel te ontwikkelen die met een parodontaal ligament in de kaak wordt vastgezet. Dat houdt het resorberen van de kaak tegen en bovendien kan de stand zich net als bij een natuurlijk element aanpassen aan de belasting, wat niet mogelijk is bij een implantaat. Eventueel kunnen ook bloedvaten en een zenuw in de wortel worden gecreëerd, denkt Bronckers, om weer gevoel in het element te krijgen. Hij verwacht dat de klinische toepassing nog wel op zich zal laten wachten.

Andersom bieden stamcellen uit de pulpa veel mogelijkheden, zegt Bronckers. Deze zijn veelzijdig inzetbaar; er kunnen verschillende weefsels uit gemaakt

### Levende weefsels printen

In de ‘Utrecht Biofabrication Facility’ van het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht worden ‘levende weefsels’ met een 3D-printer geprint. Zo ontstaan implantaten met levende cellen die de structuur van echt weefsel, zoals bot of kraakbeen, nabootsen. De matrix wordt gevormd met zogeheten bio-inkt – een soort cement van hydrogel. Die kan in elke mogelijke vorm worden geprint. Aan de print kan vervolgens van alles worden toegevoegd, zoals de kunststof bèta-TCP, verschillende celtypen, groeifactoren, enzovoorts. “Het voordeel van 3D-printen is dat je daarmee helemaal kunt definiëren hoe de structuur eruit ziet”, zegt universitair docent botregeneratie MKA-chirurgie Debby Gawlitta van het UMC Utrecht. “Je kunt bijvoorbeeld op de ene plek botcellen neerleggen en op de andere plek cellen die vaten moeten vormen. Zo kun je volledig de vorm, grootte en opbouw van het construct bepalen. Bovendien kun je het construct poreus printen, wat nodig is om voldoende voedingsstoffen en zuurstof en dergelijke naar alle cellen te kunnen transporteren.”

worden. Bovendien roepen deze cellen weinig immunologische afweer op, waardoor ze zonder afstotingsgevaar ook bij anderen te gebruiken zouden zijn. Bronckers ziet daarnaast mogelijkheden om tanden in het laboratorium te kweken. “We kunnen er nu al kleine tandkiempjes laten groeien, maar wortels worden nog niet gevormd. Als we de tandkiempjes bij proefdieren onder het nierkapsel plaatsen, waar een goede bloedvoorziening is, dan vormt zich een miniatuurtandje.” Voorlopig zijn er nog problemen met de vorm en hardheid van het tandje en met de wortelvorming. Maar Bronckers is iets optimistischer dan Jansen. “Als je zo’n klein elementje kan vormen bij proefdieren, waarom zou het op den duur dan niet bij mensen kunnen?”