

---

## Voorstudie verkenning Tissue Engineering

## Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Afbakening van het onderzoeksgebied	3
3. Stand van zaken binnen het te verkennen gebied	4
3.1 Stand van de wetenschap	4
3.2 Toepassingen	5
3.3 Onderzoeksactiviteiten	6
3.4 Infrastructuur	7
3.5 Andere initiatieven binnen Nederland	7
3.6 Financiering van het onderzoek in Nederland	8
3.7 Regelgeving	9
4. KNAW-verkenning	10
5. Literatuur	13
Bijlage 1: Gesprekspartners	14

## 1. Inleiding

Tissue engineering is bij uitstek een multidisciplinair veld waarin verschillende aspecten van de geneeskunde, materiaalwetenschappen, techniek en (cel)biologie worden gecombineerd. Tissue engineering richt zich op het herstellen of verbeteren van zieke, aangetaste of niet-functionele weefsels met behulp van *in vitro*, of door een combinatie van *in vitro* en *in vivo*, processen. De ontwikkelingen binnen deze onderzoeksdiscipline kunnen uiteindelijk leiden tot een complete nieuwe vorm van medische behandeling, waarbij verbeterde genezingsprocessen en een hogere kwaliteit van leven de verwachte resultaten zijn. Tissue engineering zou op de lange termijn uitkomst kunnen bieden voor het constante tekort aan donororganen. Om deze ontwikkelingen ook daadwerkelijk te realiseren moeten verschillende uitdagingen op wetenschappelijk, technologisch en maatschappelijk vlak worden aangegaan.

Onderzoek op het gebied van de tissue engineering heeft al geleid tot enkele producten die worden toegepast in de kliniek. Echter, deze producten zijn nog niet optimaal ontwikkeld en behoeven nog verbetering. Momenteel toegepaste producten bevinden zich alleen op het gebied van relatief 'eenvoudige' weefsels als bot, kraakbeen en huid. Voor de vervaardiging van complexere organen als lever en nier, die afhankelijk zijn van een goede doorbloeding, is nog veel nieuwe (basale) kennis nodig op het gebied van onder andere celdifferentiatie, biomoleculen en biomaterialen.

### **Voorverkenning**

De verwachte veelbelovende ontwikkelingen op het onderzoeksgebied van de tissue engineering en de verwachting dat daaruit belangrijke klinische toepassingen zullen voortkomen hebben ertoe geleid dat de Raad voor Medische Wetenschappen (RMW, initiërende raad) in samenspraak met de Raad voor Technische Wetenschappen (RTW) een voorverkenning "tissue engineering" heeft voorgesteld.

De voorverkenning heeft zich gericht op de afbakening van het begrip tissue engineering, een bepaling van de huidige stand van de wetenschap in Nederland en het buitenland, de aanwezigheid van noodzakelijke randvoorwaarden zoals benodigde infrastructuur, de aanwezige geldstromen voor de tissue engineering en nieuwe initiatieven/verkenningen geïnitieerd om de tissue engineering te ondersteunen. Informatie voor deze voorstudie is onder meer verkregen door gesprekken met betrokkenen uit het veld (zie bijlage 1).

De voorstudiecommissie had de volgende samenstelling:

- Mw. prof. dr. J. Klumperman, voorzitter (hoogleraar celbiologie Universiteit Utrecht, lid RMW)
- Prof. dr. J.A. Jansen (hoogleraar biomaterialen en experimentele implantologie Radboud Universiteit Nijmegen, lid RMW)
- Prof. dr. K. de Groot (hoogleraar polymeerchemie en biomaterialen, Universiteit Twente)
- Prof. dr. A.J. Rabelink (hoogleraar inwendige geneeskunde, in het bijzonder nierziekten, Universiteit Leiden)
- Prof. dr. ir. J.H.C. Reiber (hoogleraar medische beeldverwerking Universiteit Leiden, lid RTW)
- Mw. dr. M.E. Kroon, beleidsmedewerker KNAW, secretaris

## 2. Afbakening van het onderzoeksgebied

Tissue engineering omvat een breed, multidisciplinair onderzoeksgebied. De voorstudiecommissie heeft besloten de definitie te hanteren die de "Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices" van de Europese Commissie heeft opgesteld:

***Tissue engineering is de regeneratie van biologisch weefsel gebruik makend van cellen en met hulp van ondersteunende structuren (zoals (degradeerbare) matrices of stellagematerialen ("scaffolds")) en/of biomoleculen (bijvoorbeeld groeifactoren) (Europese Commissie, 2001).<sup>1</sup>***

Orgaantransplantatie, pure celtherapie zonder het gebruik van biomaterialen (bv injectie van beenmergcellen om hartweefsel te regenereren na een infarct), en *in vivo* weefselgeneratie (implantatie van acellulaire biomaterialen met bioactief gedrag om bv. botregeneratie te bevorderen) worden bij het gebruik van deze definitie niet tot het onderzoeksgebied gerekend. Echter, het implanteren van biomaterialen in combinatie met (adulte dan wel embryonale stam)cellen en, eventueel, biomoleculen, aan te duiden als *in situ* tissue engineering, valt hier wel onder. Ondersteunend fundamenteel onderzoek dat een bijdrage levert aan mogelijke klinische toepassingen, zoals fundamenteel stamcelonderzoek, worden ook gerekend tot het te verkennen gebied.

Op dit moment leveren onderstaande onderzoeksgebieden een bijdrage aan de tissue engineering, zoals hierboven gedefinieerd.

- Onderzoek aan biomaterialen
- Celbiologisch onderzoek (waaronder stamcelonderzoek)
- Onderzoek aan biomoleculen
- “Engineering Design” (technisch ontwerpen)

De voorstudiecommissie kiest er voor om deze gebieden te rekenen tot het te verkennen terrein. Door snelle ontwikkelingen binnen dit jonge vakgebied is het wellicht noodzaak de voorgestelde strikte afbakening van het onderzoeksgebied tijdens de verkenning te heroverwegen.

### **3. Stand van zaken binnen het te verkennen gebied**

#### **3.1 Stand van de wetenschap**

Onderstaande informatie is verkregen door gesprekken met betrokkenen uit het veld (zie bijlage 1) en literatuurbronnen 2 en 3 (blz 13).

##### ***Biomaterialen***

In de tissue engineering zijn tot nu toe voornamelijk biomaterialen toegepast die oorspronkelijk zijn ontwikkeld voor de vervaardiging van medische implantaten. Deze materialen zijn vaak niet optimaal in te zetten voor tissue engineering, omdat ze niet zijn ontworpen voor interactie met cellen en biomoleculen. Het huidige onderzoek richt zich dan ook op de ontwikkeling van nieuwe biomaterialen die interactie kunnen aangaan met te gebruiken cellen en zo onder andere de celdifferentiatie en groei op de juiste manier kunnen beïnvloeden. Bij voorkeur wordt hierbij uitgegaan van al geregistreerde dragermaterialen die van een bioactieve inhoud of laag worden voorzien. Dit onder meer omdat deze dragermaterialen al zijn goedgekeurd door bijvoorbeeld de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA).

Een belangrijke eis aan nieuwe materialen is in de meeste gevallen dat het materiaal op den duur geresorbeerd wordt door het lichaam en dat hierbij geen toxische stoffen vrijkomen. Ook is het belangrijk dat het materiaal niet wordt ingekapseld door het lichaam, een proces dat bijna altijd plaatsvindt bij lichaamsvreemde voorwerpen, en dat de immuunrespons uitblijft of beheersbaar is. De porositeit van het materiaal is daarnaast een belangrijk onderwerp van onderzoek aangezien dit de mogelijkheden tot vascularisatie van het materiaal beïnvloedt. De eigenschappen waaraan het materiaal moet voldoen zijn nog niet veelvuldig toegepast in de praktijk en zijn nog in ontwikkeling.

##### ***Celbiologisch onderzoek***

Tot nu toe zijn de klinische toepassingen van tissue engineering voornamelijk acellulair geweest. De reden hiervoor is dat het moeilijk is om voldoende hoeveelheden zuivere celpopulaties te verkrijgen. Daarbij is er gebrek aan kennis om deze populaties zodanig te reguleren dat zij de juiste celfunctie behouden. Ook afstotingsverschijnselen die optreden bij het gebruik van allogene celbronnen zijn nog moeilijk te reguleren en te onderdrukken.

Naast vooruitgang in het *in vitro* kweken van volledig gedifferentieerde cellen zoals huid- en kraakbeencellen hebben vooral ontwikkelingen in het stamcelonderzoek de mogelijkheden sterk

vergroot voor tissue engineering producten die cellen bevatten. Op het moment wordt veel onderzoek verricht naar methoden om voldoende aantallen zuivere stamcelpopulaties te verkrijgen en methoden om het gewenste fenotype te verkrijgen en stabiel te behouden. Daarbij is het noodzakelijk om de celrespons onder verschillende omstandigheden te kunnen voorspellen. Vooral dit laatste vergt veel kennis van basale celbiologie maar ook van bijvoorbeeld extracellulaire matrixbiologie om de interactie van cellen met biomaterialen te begrijpen.

Het huidige onderzoek aan stamcellen is gericht op embryonale stamcellen en ook op adulte stamcellen, vanwege het toenemende bewijs voor het bestaan van pluripotente cellen in verschillende volwassen weefsels. Een groot voordeel van het gebruik van adulte stamcellen is dat belangrijke ethische bezwaren worden voorkomen die wel gelden voor embryonale stamcellen.

### ***Biomoleculen***

Biomoleculen zijn proteïnen en lipiden gerekend die groei en differentiatie van cellen beïnvloeden. Biomoleculen kunnen verschillende functies uitoefenen, afhankelijk van de context waarin zij worden gebruikt. Biomoleculen kunnen exogeen worden toegediend in de vorm van eiwitten of lipiden. Cellen kunnen daarnaast ook worden geïnduceerd om zelf biomoleculen te produceren door bijvoorbeeld de interactie met het biomateriaal of door de kweekomstandigheden.

Veel onderzoek is momenteel gericht op de toepassing van biomoleculen voor het stimuleren van groei en differentiatie van cellen voor een specifiek tissue engineering product. Getracht wordt biomoleculen te integreren in de matrix zodat zij zo plaatsgebonden en specifiek bepaalde celtypen kunnen beïnvloeden. Aangezien proteïnen vaak minder stabiel zijn, wordt ook geëxperimenteerd met biomaterialen die *naked plasmid DNA* afgeven dat codeert voor groeifactoren. Een ander onderwerp is het onderzoek naar het stimuleren van vascularisatie van het weefsel (angiogenese) met behulp van groeifactoren.

### ***Engineering design***

Voordat resultaten uit fundamenteel onderzoek kunnen leiden tot klinische toepassingen moet onder andere grootschalige productie mogelijk worden gemaakt. Met de huidige stand van zaken op het gebied van “engineering design” is dit nog niet mogelijk. De bioreactortechnologie moet zodanig aangepast worden dat grootschalige celexpansie en ook het produceren van driedimensionale weefsels in deze reactoren mogelijk wordt. De technieken om tot grote celhoeveelheden te komen zijn redelijk ver ontwikkeld, de problemen liggen voornamelijk nog bij de weefselgroei. Het ontwerpen van technieken voor het opslaan en preservatie van cellen (bv cryopreservatie) is daarnaast een andere uitdaging.

Concreet zal het toekomstige onderzoek zich vooral richten op de ontwikkeling van meer complexe bioreactoren die in staat zijn tegelijkertijd meerdere celtypen te kweken en ook op de ontwikkeling van bioreactoren die mechanische krachten kunnen uitoefenen op het te ontwikkelen weefsel. Onderzoek richt zich ook op het mogelijke gebruik van bioreactoren als instrument dat een zieke lever of nier ondersteunt (bioartificiële organen).

## **3.2 Toepassingen**

De mogelijkheid om tot toepassingen te komen op het gebied van de tissue engineering staat nog in de kinderschoenen. Het eerste product (kraakbeen) werd goedgekeurd voor marketing in 1996 in de Verenigde Staten (VS). Hierna zijn wel verschillende producten op het gebied van voornamelijk huidvervanging, kraakbeentransplantaties en botvervanging op de markt gebracht door zowel Amerikaanse en Europese bedrijven, maar deze producten behoeven nog optimalisatie. Het construeren van vervangende weefsels en organen blijkt enorm complex en de wetenschappelijke kennis die nodig is om dit te bewerkstelligen is nog in onvoldoende mate aanwezig. Producten die nu in ontwikkeling zijn, zijn om deze reden dan ook relatief simpel, bestaan uit hoogstens een paar celtypen en zijn niet afhankelijk van vascularisatie tijdens de groei. In de klinische praktijk is daarbij nog geen algemene acceptatie voor het gebruik van deze producten. Meer complexere producten zijn in ontwikkeling. Vooral op de gebieden van huid, bot en kraakbeen, vasculaire protheses, nier, pancreas en lever worden in de toekomst mogelijkheden tot toepassing verwacht.

De stagnatie van klinische toepassingen kan ook voor een deel worden verklaard door het ontbreken van goede diermodellen. Daarbij sluiten de resultaten uit bestaande diermodellen vaak niet aan bij de resultaten die in patiënten worden behaald.

### **3.3 Onderzoeksactiviteiten**

#### ***Nederland***

Nederland heeft traditioneel een zeer goede basis in onderzoek naar biomaterialen als ook in de andere subdisciplines van de tissue engineering. De afgelopen jaren is men tissue engineering als een volwaardig onderzoeksgebied gaan beschouwen en steeds minder als een gelegenheidssamenwerking tussen onafhankelijke onderzoeksrichtingen. Omdat het hier om een sterk multidisciplinair onderzoeksveld gaat, is deze samenwerking echter nog niet vanzelfsprekend (zie paragraaf 3.4). De betrokken onderzoeksgroepen worden steeds competitiever en de impactfactoren van de Nederlandse publicaties stijgen. Betrokken onderzoekers zijn van mening dat Nederland zeker in staat is om op internationaal niveau te concurreren. Recentelijk heeft DutchFORM (Dutch Forum for Regenerative Medicine, zie paragraaf 3.5) een inventarisatie uitgevoerd onder de universitair medische centra (UMC's) naar de betekenis van tissue engineering en regeneratieve geneeskunde binnen de organisatie. Uit deze inventarisatie komt naar voren dat bij de meerderheid van de UMC's de genoemde vakgebieden hoog op de agenda staan. Het Dutch Program for Tissue Engineering (zie paragraaf 3.6) heeft in 2003 een inventarisatie uitgevoerd waarin de tissue engineering activiteiten in Nederlandse onderzoekscentra zijn samengevat. Deze samenvatting en de inventarisatie van DutchFORM geven aan dat veel onderzoeksinstellingen de tissue engineering als een belangrijk onderzoeksveld voor de toekomst beschouwen en deze discipline als aandachtspunt in hun onderzoeksstrategie willen opnemen. Wat betreft commerciële activiteiten wordt Nederland binnen Europa gezien als "opvallend actief".<sup>2</sup> Naast Duitsland en het Verenigd Koninkrijk zijn in Nederland relatief veel bedrijven op het gebied van Tissue engineering gevestigd.

#### ***Europa***

Binnen Europa staan Duitsland en het Verenigd Koninkrijk vooraan in het onderzoek aan tissue engineering. Zij bezitten na de VS de meeste patenten op dit onderzoeksgebied. Binnen Duitsland zijn de meeste bedrijven op het gebied van de tissue engineering gevestigd.<sup>2</sup> In 2005 zal ook door de Deutsche Forschungsgemeinschaft een onderzoekscentrum worden opgericht waarin regeneratieve therapie een van de hoofdthema's is.

Vergeleken met andere Europese landen staat de financiering van medisch wetenschappelijk onderzoek binnen het Verenigd Koninkrijk op een hoog peil. Ook het onderzoeksgebied tissue engineering profiteert hiervan. Een aantal zeer vooraanstaande centra zijn werkzaam op het gebied van tissue engineering, zoals het "UK Centre for Tissue Engineering" (samenwerking tussen de Universiteit van Manchester en Universiteit van Liverpool) en het Centre for biomaterials and tissue engineering (Universiteit van Sheffield). Binnen deze centra wordt veel aandacht besteed aan de samenwerking tussen de verschillende betrokken disciplines.

De relatief soepele wetgeving wat betreft wetenschappelijk onderzoek met behulp van stamcellen (zie paragraaf 3.7) geeft het Verenigd Koninkrijk een voorsprong om tot resultaten te komen op dit gebied.

#### ***Verenigde Staten***<sup>3</sup>

Wat betreft publicaties op het gebied van de tissue engineering staan de VS als sinds de jaren 90 bovenaan. Harvard University, Massachusetts Institute of Technology, University of Michigan en de University of Pittsburgh zijn voorbeelden van instituten waar binnen de VS toonaangevend tissue engineering onderzoek wordt verricht. Deze instituten zijn ook de eerste geweest die het begrip "tissue engineering" hebben geïntroduceerd. In de VS werden de eerste subsidies al in de jaren 80 uitgegeven aan dit onderzoeksgebied. In tegenstelling tot Europa kwam oorspronkelijk de meeste financiële ondersteuning in de VS vanuit het bedrijfsleven. Dit heeft geleid tot meer toegepast onderzoek dan fundamenteel onderzoek. In Europa (en ook Japan) wordt tissue engineering juist voornamelijk door de overheid gesubsidieerd waardoor er meer ruimte is voor fundamenteel onderzoek. Tegenwoordig is er in de VS een verschuiving naar meer fundamenteel onderzoek waardoor de onderzoeksactiviteiten in de VS meer overeenkomsten zijn gaan vertonen met Europa en Azië. De VS loopt vooralsnog

voorop wat betreft interdisciplinaire samenwerking, cruciaal voor snelle ontwikkelingen binnen de tissue engineering.

### *Azië*

Op het moment heeft Japan een leidende positie in het tissue engineering onderzoek in Azië. De Japanse overheid heeft de biotechnologie geïdentificeerd als een groeiende sector en heeft in 2001 aanzienlijke financiering toegewezen aan het “Millennium Bio Project” (budget in 2001 was \$800 miljoen). Dit project richt zich onder meer op regeneratieve geneeskunde en tissue engineering, als ook op de ontwikkeling van nieuwe farmaceutica op gebieden die gerelateerd zijn aan de optredende vergrijzing in dit land. Opmerkelijk is dat, hoewel er ook in Japan geen duidelijke wetgeving bestaat voor het gebruik van tissue engineering producten, een aantal procedures al in de klinische praktijk worden gebruikt.<sup>4</sup>

Naast Japan zijn vooral Singapore en China in opkomst wat betreft tissue engineering-onderzoek. China heeft in 2001 het Human Tissue Research and Development Center in Shanghai opgericht, internationaal gezien de grootste in zijn soort. Het onderzoekscentrum heeft een aantal kernprogramma's opgezet waaronder onderzoek naar kraakbeen, pezen en huid. Een onderzoeksgroep van dit centrum slaagde erin humaan kraakbeen in de vorm van een oor op een rat te laten groeien mbv tissue engineering technieken. Een groot deel van de onderzoekers in dit centrum zijn geschoold in Europa en Amerika en keren nu terug naar hun vaderland. Mede door de hoge beschikbare onderzoeksbudgetten en soepele regelgeving op het gebied van stamcelonderzoek gaan de ontwikkelingen zeer snel in China.

### **3.4 Infrastructuur**

Het bestaan van de juiste infrastructuur, met name het creëren van een multidisciplinaire werkomgeving is van groot belang voor de voortgang van de tissue engineering. Ook een nauw contact met de betrokken industrie is noodzakelijk om tot productontwikkeling te komen. Op het moment bestaat de tissue engineering uit een mengsel van onderzoeksdisciplines en onderzoeksstijlen en heeft een sterk *ad hoc* karakter. De betrokken onderzoekers zien het belang om het onderzoeksveld te rationaliseren en te systematiseren, maar veel progressie is hier nog niet bij gemaakt. Naast een gebrek aan gestructureerde multidisciplinaire onderzoeksomgevingen komt het nog veelvuldig voor dat er weinig contact is tussen het fundamentele en toegepaste onderzoek zodat praktische problemen en valkuilen bij het ontwikkelen van een product pas in een laat stadium worden gesignaleerd. In dit kader is een hechtere samenwerking tussen UMC's en Technische Universiteiten ook van groot belang. Hetzelfde geldt voor het contact tussen klinici en onderzoekers, al verschilt dit sterk per onderzoeksinstelling. Voor het slagen van een klinische toepassing is het van groot belang dat het product aansluit aan de behoefte van de patiënt en clinicus, en klinici bereid zijn en de kennis hebben om het product te gebruiken.

### **3.5 Andere initiatieven binnen Nederland**

Andere initiatieven binnen Nederland op het gebied van de tissue engineering zijn het Dutch Program for Tissue Engineering (DPTE), de oprichting van een Forum for Regenerative Medicine (DutchFORM) en een verkenning van de Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT). Naast tissue engineering richten de initiatieven van DutchFORM en STT zich op regeneratieve geneeskunde. Regeneratieve geneeskunde staat voor de regeneratie van beschadigde weefsels en organen door gebruik te maken van de eigenschappen van natuurlijke weefsels. Het omvat een nog breder onderzoeksterrein dan de tissue engineering, zoals gedefinieerd in paragraaf 2. Zo is het gebruik van biomaterialen geen voorwaarde. Het DPTE is een subsidieprogramma specifiek voor tissue engineering en zal verder worden besproken onder paragraaf 3.6 “Financiering”.

#### ***DutchFORM (Dutch Forum for Regenerative Medicine)***

ZonMw werkt in samenwerking met de technologiestichting STW en ondersteund door TNO Preventie en Zorg en SenterNovem (EZ agentschap voor duurzaamheid en innovatie) aan de oprichting van DutchFORM een samenwerking met als doel regeneratieve geneeskunde en onder meer

gebruikmakend van weefseltechnologie en stamcelonderzoek. Regeneratieve geneeskunde richt zich op regeneratie van beschadigde of slecht werkende organen en weefsels, onder andere door het verkrijgen van (bio)implantaten. Een verkenning naar de toepassingsvelden en potentiële stakeholders in het bedrijfsleven en de zorg is afgerond. Het consortium is een consortium van instellingen (niet van onderzoeksgroepen) die zich financieel voor langere termijn committeren aan regeneratieve geneeskunde onderzoek. Tot nu toe zijn toegetreden drie Universitair Medisch Centra, drie Technische Universiteiten, DSM, Medtronic, de Hartstichting en de Nierstichting. Verdere uitbreiding wordt voorzien. Het consortium wil in april 2006 in de publiciteit treden.

### ***STT Verkenning “Convergentie van Technologiegebieden”***

Het doel van deze verkenning is “Het verkrijgen van inzicht in de dynamiek van de convergentie van technologiegebieden om zo innovatiemogelijkheden optimaal te kunnen benutten. Hiermee wordt beoogd de ‘sense of urgency’ met betrekking tot deze ontwikkelingen te verhogen, gezien het belang van deze innovatiemogelijkheden voor de ontwikkeling van een innovatieve en duurzame kenniseconomie”.<sup>5</sup> Voor deze verkenning is gekozen voor een case-gerichte aanpak, waarbij één van de cases de *regeneratieve geneeskunde* betreft. Dit onderdeel van de verkenning heeft tot doel om tot een duidelijke afbakening van de regeneratieve geneeskunde te komen en zal zich primair richten op beleidsbepalende personen op het gebied van innovatie en onderzoek. De basis van deze studie wordt gevormd door een aantal voorbeelden van regeneratieve geneeskunde, zoals wervelkolom chirurgie, modellering van spier- en hartweefsel en cellulaire technieken voor de regeneratie van bot/kraakbeen en hartweefsel. Aan de hand van deze voorbeelden zullen de drijvende krachten in dit onderzoeks- en ontwikkelingsgebied besproken worden. Essentiële onderwerpen zijn: de verwachtingsdynamiek (hype en opportunisme), wetenschap versus toepassing, ethische en veiligheidsaspecten en de uiteindelijke klinische implementatie van regeneratieve geneeskunde.

De voorstudiecommissie is van mening dat de huidige voorgestelde KNAW-verkenning een toegevoegde waarde kan hebben naast de boven beschreven lopende activiteiten in Nederland. Het doel van DutchFORM is onderzoeksprogrammering en het verkent daartoe de toepassingsvelden van het onderzoek. De STT voert een inventarisatie van het onderzoeksgebied uit en verkent de ontwikkelingen in het onderzoek op korte termijn. Een KNAW-verkenning zal zich vooral richten op de wetenschappelijke ontwikkelingen die voor de lange termijn belangrijk zijn. De verkenning zal daarbij zowel gericht zijn op onderzoekers en klinici als op beleidsbepalende personen (zie paragraaf 4).

### **3.6 Financiering van het onderzoek in Nederland**

STW, ZonMw en NWO hebben in 2002 €3 miljoen beschikbaar gesteld voor een pilotprogramma op het gebied van de tissue engineering. In aansluiting hierop is in 2004 het *Dutch Program Tissue Engineering* van start gegaan met een omvang van €50 miljoen. Hiervoor is een Bsik-subsidie van € 25 miljoen verkregen. Het DPTE programma bestaat uit 20 deelprojecten onder de drie technologieplatforms stamcellen, matrices en bioreactoren. Daarnaast worden er 11 translationele projecten uitgevoerd. Het programma heeft een looptijd van zes jaar. Er worden geen competitieve open rondes gehouden.

Concrete doelen van het DPTE zijn ten eerste het versterken van de disciplines die aan de basis staan van tissue engineering (stamcelonderzoek, cel- en weefselkweek, ontwikkeling van biocompatibele materialen als dragers), ten tweede het integreren van de verschillende disciplines op enkele sleutel-toepassingsgebieden (cardiovasculair, bind- en steunweefsel, zenuwweefsel, orgaansystemen) om industriële productie en klinische toepassing mogelijk te maken en tenslotte het stimuleren van commercialisering van te ontwikkelen technologieën en producten, met specifieke aandacht voor het creëren van commercieel interessante spin-off (tussen)producten. Voorts het opzetten van landelijke kenniscentra met verschillende basisdisciplines die gezamenlijk het gebied van tissue engineering inhoud geven.

De start van het DPTE heeft zeker een impuls gegeven aan het tissue engineering onderzoek in Nederland. Een nadeel van deze subsidievorm is dat er door een weinig strakke hantering van het

begrip “tissue engineering” zoveel onderzoeksgroepen zijn geïnccludeerd, dat de financiering erg versnipperd is en daardoor minder doeltreffend is om bepaalde gebieden daadwerkelijk vooruit te helpen. Door het ontbreken van een “open competitie” is het daarnaast niet mogelijk in te springen op recente wetenschappelijke ontwikkelingen.

Opvallend is dat er binnen de tissue engineering nauwelijks klinische trials worden uitgevoerd wegens gebrek aan financiering. Het DPTE programma voorziet nauwelijks in financiering van de klinische evaluatie en toepassing van nieuw ontwikkelde producten. Daarbij is ook vanuit de industrie weinig financiering beschikbaar om daadwerkelijk nieuwe risicovolle producten te laten testen in patiënten. Nederland bezit veel kennis en kwaliteit op het gebied van klinische trials en zou met de juiste ondersteuning, die nu ontbreekt, veel kunnen bijdragen aan de implementatie van de tissue engineering.

### 3.7 Regelgeving

Tot op heden is er geen eenduidige Europese regelgeving op het gebied van de tissue engineering. Landen hanteren bestaande regelingen voor medische instrumenten (medical devices) en medicinale producten. Het product wordt in die regelgeving ingepast waar het de meeste raakpunten mee heeft. De “indeling” varieert per land. Zo volgt Duitsland een farmaceutische benadering en de UK een “medical devices” benadering. Autorisaties worden in de meeste gevallen alleen uitgegeven voor de nationale markt. De Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (Europese Commissie) heeft erkend dat een specifieke regelgeving in de toekomst zeer van belang is. Dit omdat het gebrek aan een samenhangend en helder beleid leidt tot juridische onzekerheden en tot een fragmentering van de tissue engineering markt: identieke producten worden verschillend gereguleerd in de verschillende lidstaten en verschillende veiligheidsregels worden toegepast. Patiënten kunnen hierdoor in de ene lidstaat wel gebruik maken van bepaalde producten terwijl deze producten in andere staten niet als veilig worden beschouwd.

Begin mei 2005 heeft de Europese Commissie een *consultation paper* gepubliceerd *Human tissue engineering and beyond: proposal for community regulatory framework on advanced therapies*. Dit bevat een juridisch raamwerk voor tissue engineering. Tot juni 2005 kunnen alle geïnteresseerde partijen reageren op de voorgestelde regelgeving.

Het zou van groot economisch belang zijn om nieuwe regelgeving te laten aansluiten bij de regelgeving die geldt in de VS. De FDA heeft in 2001 een finale regelgeving voor “human cells, tissues, and cellular and tissue based products; establishment Registration and Listing” vastgesteld. Deze verplicht producenten hun producten te registreren. In de huidige situatie verkiest de industrie om producten uitsluitend te laten autoriseren in de VS, omdat door de uniforme regelgeving een veel grotere markt wordt ontsloten. Het doorlopen van de verschillende nationale procedures in Europa is economisch geen aantrekkelijk alternatief. Dit is één van de redenen dat de ontwikkeling van tissue engineering producten in mindere mate binnen Europa plaatsvindt.

Regelgeving op het gebied van embryo-onderzoek voor het verkrijgen van stamcellen is binnen Europa zeer verschillend. In Engeland wordt de soepelste regelgeving in Europa gehanteerd. In tegenstelling tot bijvoorbeeld in Duitsland, waar sinds 1990 een verbod op alle gebruik van humane embryonale stamcellijnen geldt, is in Engeland vanaf 2002 therapeutisch kloneren toegestaan, met als doel om door middel van celkerntransplantatie autologe embryonale stamcellen te verkrijgen. In Nederland is vanaf 2002 de Embryowet van kracht die de mogelijkheid biedt om embryonale stamcellijnen te maken uit restembryo's die overblijven na IVF. Het speciaal tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek (onder meer door middel van celkerntransplantatie) is voornamelijk niet toegestaan. Dit verbod kan vervallen op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip. Momenteel verricht ZonMw een evaluatie van de Embryowet, waarin wordt meegenomen een *ex ante* evaluatie naar de wettelijk voorziene opheffing van het verbod.

In de VS kunnen sinds 2001 alleen bestaande embryonale stamcellijnen (slechts 15 cellijnen) worden gebruikt voor onderzoek dat door de overheid wordt betaald. Onderzoek gefinancierd met privé-geld mag wel gebruik maken van nieuw te maken cellijnen. Recent heeft het Huis van Afgevaardigden de “stem cell research enhancement act” aangenomen waarbij het voor onderzoekers in overheidsdienst

mogelijk wordt om onderzoek te doen met overgebleven IVF-embryo's. Dit wetsvoorstel moet echter nog worden goedgekeurd door de Senaat.

Dankzij een belangrijk cultuurverschil tussen de westerse wereld en Azië (boeddhisten gaan er vanuit dat het leven pas begint bij de geboorte en niet bij de conceptie), worden in Azië soepele regels gehanteerd voor stamcelonderzoek en het gebruik van embryo's voor onderzoek. Stamcelonderzoek is bijvoorbeeld in China en Korea volledig legaal en dit begint zijn vruchten af te werpen qua wetenschappelijke resultaten.

#### **4. KNAW-verkenning**

##### ***Conclusies***

Toekomstige ontwikkelingen in de tissue engineering kunnen zeer waardevol zijn voor de behandeling van verschillende aandoeningen. Voorbeelden zijn betere behandelingsmogelijkheden voor brandwonden, diabetische zweren, gecompliceerde botbreuken, osteoporose, kraakbeendefecten etc. Daarbij is er zowel vanuit de geneeskunde als vanuit de maatschappij een grote behoefte aan veilige weefsels en organen, zoals hartkleppen, nier en lever, om tekorten aan donororganen op te vangen. Door de veroudering van de westerse bevolking en de daarbij behorende toename van bepaalde aandoeningen, zal de vraag naar tissue engineering producten alleen maar toenemen. Klinische toepassingen voortgekomen uit deze onderzoeksrichting hebben de potentie om in de toekomst tot betere behandelingsmethoden te leiden. De kwaliteit van leven voor patiënten met uiteenlopende aandoeningen kan sterk verbeteren door deze behandelingsmethoden.

De tissue engineering staat daarom in Nederland en daarbuiten volop in de belangstelling. Uit de voorverkenning blijkt dat er in Nederland een goede basis bestaat voor de tissue engineering en dat de potentie aanwezig is om internationaal een belangrijke rol te gaan spelen.

##### ***Knelpunten***

Echter er zijn ook knelpunten waargenomen. De tissue engineering is een jonge onderzoeksrichting wat betekent dat er, zowel op wetenschappelijk gebied als wat betreft randvoorwaarden, nog veel weerstanden moeten worden overwonnen om tot toepassingen te komen. Zo ontbreekt het aan fundamentele kennis op het gebied van de betrokken onderzoeksdisciplines. De materie is zeer complex aangezien het bij tissue engineering draait om interacties tussen onder meer materialen en cellen. De kennis moet aanwezig zijn om vele variabelen te controleren voordat een klinische toepassing tot de mogelijkheden gaat horen. Daarbij ontbreekt het nog aan voldoende mogelijkheden om tissue engineering producten op voldoende grote schaal te produceren en te conserveren. Wat betreft klinische evaluatie is het ontbreken van geschikte consistente diermodellen een bottleneck. Aangezien tissue engineering een multidisciplinair veld is, is een goed contact tussen basale wetenschappers, toegepaste wetenschappers/clinici en industrie noodzakelijk. Dit contact bestaat echter nog in onvoldoende mate en vindt in een te laat stadium van het onderzoeksproces plaats waardoor implementatie stagneert. Daarbij is uitvoering en financiering van het implementatietraject (klinische trials, klinische evaluatie) in onvoldoende mate aanwezig om op korte termijn tot toepassingen te komen.

Concluderend is de voorstudiecommissie van mening dat een verkenning "tissue engineering" zal bijdragen aan de ontwikkeling en optimale ondersteuning van dit veelbelovende onderzoeksgebied.

##### ***Centrale doelstelling van de verkenning tissue engineering***

Een verkenning zal zich richten op de kansen en mogelijkheden van het Nederlands onderzoek op het gebied van de tissue engineering, ook in internationaal perspectief. De voorstudiecommissie stelt voor een verkenning met name te richten op het inventariseren van mogelijkheden om fundamenteel onderzoek te stimuleren dat kennis levert om klinische toepassingen te realiseren, het inventariseren van mogelijkheden tot samenwerking en het creëren van samenhang tussen de betrokken onderzoeksdisciplines.

### ***Verkenningvragen***

Rekening houdend met de gesignaleerde aandachtspunten zal de voorgestelde verkenning zich richten op de volgende vragen:

1. Wat is de stand van zaken van het Nederlandse onderzoek op het terrein van tissue engineering, ook in internationaal perspectief gezien. Welke afbakening voor de tissue engineering sluit hier het beste bij aan?
2. Welke betrokken onderzoeksgebieden in Nederland hebben de meeste potentie om bij te dragen aan de tissue engineering en op welke wijze kunnen deze in Nederland optimaal worden gestimuleerd.
3. Welke wetenschappelijke en technologische kennis is nodig om tot klinische toepassingen op dit vakgebied te komen en op welke termijn kan deze kennis worden verwacht? Hierbij kan gedacht worden aan enerzijds de relatieve nabije toekomst, als wel aan de verre toekomst waarin wellicht het construeren van hele organen, bijvoorbeeld de nier, tot de mogelijkheden zal gaan behoren.
4. Hoe kan het onderzoeksterrein zo worden ingericht dat een blijvende samenwerking tot stand wordt gebracht tussen de verschillende betrokken onderzoeksdisciplines, onder meer binnen UMC's en Technische Universiteiten, en hoe kunnen in een vroegtijdig stadium fundamentele en toegepaste onderzoekers met elkaar in contact worden gebracht waardoor de implementatie van behandelingsmethoden en producten op basis van tissue engineering kunnen worden bevorderd. Ook de mogelijkheden om een goede samenwerking tussen onderzoekers en de betrokken industrie te stimuleren moeten worden onderzocht.
5. Welke organisatorische (o.a. training en opleiding), ethische en economische (kosten-baten) dilemma's zouden een belemmering kunnen vormen voor de klinische toepassing van tissue engineering en welke gevolgen heeft dit voor de academische opleiding van geneeskundigen (aanpassing of andere type opleiding).

### ***Doelgroepen***

De verkenning richt zich op financiers en beleidsmakers en degene die bij universiteiten en andere onderzoeksinstellingen werkzaam zijn op het gebied van de tissue engineering. De onderzoekers en klinici horen zeker betrokken te worden bij de formulering van aanbevelingen daar zij voor een groot deel de uitvoerders ervan zullen zijn.

### ***Draagvlak van de verkenning***

De verkenningcommissie tissue engineering streeft naar een gedegen vorming van het draagvlak voor haar bevindingen door het houden van werkconferenties (invitational conferences) met betrokken onderzoekers binnen de verschillende onderzoeksdisciplines die tot het vakgebied tissue engineering worden gerekend en met beleidsmakers betrokken bij deze discipline.

### ***Methodieken***

De methoden die zullen gehanteerd worden zijn onder meer:

- Bijeenkomsten met experts uit het veld.
- Inventarisatie van het Nederlands onderzoek op de te bestuderen onderzoeksterreinen; voor deze inventarisatie zal samenwerking met het DutchFORM, DPTE en STT worden gezocht.
- Consultaties van nader door de commissie te selecteren experts.
- Bijeenkomst met het veld voor het verkrijgen van draagvlak en afstemming .

***Voorstel voor de samenstelling van de verkenningscommissie (beoogde personen zijn nog niet geconsulteerd)***

*biomaterialen*

Mw. dr. C.V.C. Bouten (TU/e); biomechanics and tissue engineering  
Prof. dr. C.A. van Blitterswijk (UT Twente); polymeer chemie en biomaterialen  
Prof.dr. J.A. Jansen (UMC St Radboud); paradontologie en biomaterialen

*celbiologie/stamcelonderzoek*

Mw. prof. dr. C.L. Mummery (Hubrecht lab); ontwikkelingsbiologie, stamcelonderzoek  
Prof. dr. W.E. Fibbe (LUMC); stamcelonderzoek, hematologie

*toepassingen*

Prof. dr. M. Post (Universiteit Maastricht); vasculaire fysiologie, tissue engineering  
Dr. W.J.A. Dhert (UMCU); orthopaedie  
Prof. dr. A.J. Rabelink (LUMC); transplantatie, regeneratieve geneeskunde

***Tijdschema***

De verkenning zal een looptijd van maximaal één jaar hebben.

***Globale begroting***

De voorstudiecommissie begroot de kosten van een verkenning globaal op k€60. Daarbij is rekening gehouden met de volgende kosten.

personele lasten projectleider <sup>1</sup>	p.m.
personele lasten beleidsondersteuning <sup>2</sup>	€ 37.000
vergaderingen en reis- en verblijfskosten Verkenningcommissie	€ 8.000
externe deskundigen	€ 4.000
conferenties	€ 4.000
publicatie en engelse vertaling verkenningsrapport	€ 4.000
onvoorzien	€ 3.000
<b>Totaal</b>	<b>€ 60.000</b>

---

<sup>1</sup> Secretaris RMW

<sup>2</sup> Beleidsmedewerker (o.8 fte)

## **5. Literatuur**

1. Opinion on the state of the art concerning tissue engineering. Adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices. European Commission. Health and Consumer Protection Directorate-General. 1<sup>st</sup> Oct 2001
2. Human tissue-engineered products. Today's markets and future prospects. Institute for Prospective Technological Studies. Oct 2003.
3. WTEC Panel Report on Tissue Engineering Research. International technology Research Institute. Jan 2002.
4. The japanese approach to tissue engineering. Royal Academy of Engineering. April 2003.
5. Convergentie van technologiegebieden (projectdefinitie-concept). Stichting Toekomstbeeld der Techniek. Mei 2005.

## **Bijlage 1**

### **Gesprekspartners**

Dr. G. van Ark	Senior beleidsmedewerker ZonMw.
Drs. R. Baardman	Programmasecretaris DPTE, ZonMw.
Prof.dr. C.A. van Blitterswijk	Hoogleraar biocompatibiliteit, Universiteit Twente.
Dr. W.J.A. Dehrt	Hoofd research orthopedie, UMC Utrecht.
Ing. M.H.J. van Doorn	Projectleider STT.
Prof.dr. J. Feijen	Hoogleraar polymeer chemie en biomaterialen, Universiteit Twente.
Mw. dr. E. Middelkoop	Hoofd research, Brandwondencentrum Beverwijk.
Prof. dr. C.L. Mummery	Hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart, Hubrecht Laboratorium.