

ZELIHA GULER

# TISSUE ENGINEERING: ONDERZOEK NAAR AFBREEKBARE IMPLANTATEN VOOR DE BEKKENBODEM

*Zeliha Guler werkt inmiddels zeven jaar in het AMC-ziekenhuis als hoofd- en Senior Onderzoeker, Verloskunde en Gynaecologie. Zij maakt deel uit van het team van dit ziekenhuis dat onderzoek doet om te kijken of het mogelijk is om met 'tissue engineering' (een recente technologie binnen de medische wetenschap, waarbij gestreefd wordt om deficiënte organen te vervangen door gekweekte weefsels) vaginale implantaten te produceren voor vrouwen met een verzakking, door gebruik te maken van afbreekbare (oplosbare) cellen uit het eigen lichaam van de vrouw.*



ZELIHA GULER

Zeliha: 'Ik had al vroeg interesse in- en ervaring met de ontwikkeling van implantaten. Daarom ging ik na mijn PhD naar Boedapest, Hongarije om een postdoctoraal onderzoek te doen waar ik hydrogels (bepaalde verbindingen die water vasthouden) voor weefselmanipulatie bestudeerde. Voor mijn doctoraals- en masterstudies heb ik veel verschillende materialen geproduceerd en hun interactie met cellen en weefsels gecontroleerd. Maar het was vooral laboratoriumwerk en ik wilde altijd iets praktisch en nuttigs doen voor patiënten. Echter, als je in het laboratorium veel dingen produceert en altijd over mogelijkheden praat, maar niet verder gaat in de richting van toepassing, bijvoorbeeld in dierstudies, of als je alleen samenwerkt met wetenschappers en niet met artsen, is de kans op klinische toepassing vrij beperkt. Ik wilde dus in een meer klinisch georiënteerde groep werken en was op zoek

naar een postdoctorale onderzoek positie, waar ik mijn kennis op het gebied van weefseltechnologie kon implementeren voor meer klinische toepassing. Zo kwam ik bij het AMC terecht. Hier kan ik werken aan weefselvorming voor vrouwen met bekkenproblemen. Ik hou echt van het idee om iets voor de vrouw te doen, omdat die vaak verwaarloosd wordt, en niet zoveel aandacht krijgt. Het is echt spannend voor mij.'

## ROL

Zeliha Guler: 'Ik denk echt dat 'tissue engineering' nuttig kan zijn bij bekkenbodemandoeningen, omdat de eerste poging uiteraard natuurlijk weefselherstel is. Maar het herhalingspercentage is vrij hoog. Dit komt omdat de patiënten die een prolapsoperatie nodig hebben, meestal oudere vrouwen zijn. De meesten van hen zijn postmenopauzaal en zijn bevallen. De weefselkwaliteit is dus al aangetast en het regeneratieve vermogen is al uitgeput. We zouden verwachten dat het eigen weefsel van de patiënt dan niet meer zo efficiënt zou werken en dat we de weefselregeneratie zouden moeten verbeteren. Met deze behandeling voegen we eigenlijk een aanvullende therapie toe. Wij hebben onze les geleerd, omdat we inmiddels weten dat de eerste implantaten voor een aantal vrouwen ernstige problemen kunnen veroorzaken.

## AFBREEKBARE IMPLANTATEN

'Wij werken met afbreekbare implantaten om klinische complicaties te beperken, of -als ze al geïmplanteerd zijn- deze door het lichaam zelf worden opgelost. Het weefsel breekt langzaam af en wordt door het lichaam opgenomen, zodat het binnen een bepaalde tijd verdwenen is. Dat betekent: je zou na ongeveer twee jaar geen blootstelling meer krijgen. Maar door de initiële interactie met het weefsel en het materiaal zal het nieuwgevormde weefsel sterker zijn. Het oorspronkelijke materiaal zal de cellen gaan verbeteren en regenereren, en meer collageen produceren. En als je meer collageen hebt, wordt het weefsel sterker en kan het de bekkenbodem echt ondersteunen. Op die manier kunnen we de bijwerkingen



zoals blootstelling, pijn enzovoort voorkomen, omdat het implantaat na een bepaalde tijd zal verdwijnen, in tegenstelling tot de eerste generatie permanente implantaten. Als de implantaten in de toekomst zo worden geproduceerd dat ze nuttig kunnen zijn voor de patiënten, wanneer ze kunnen worden geïndividualiseerd en aangepast aan de behoeften van de specifieke patiënt, dan hebben we in de toekomst een doorbraak in de implantaatwetenschap.'

## TESTEN

Guler: 'Andere factoren die gunstig kunnen zijn voor de weefselregeneratie zijn die van de structuur van het implantaat. We werkten o.a. met gebreide implantaten. Ik werk er nu zeven jaar aan in Amsterdam. We hebben meerdere projecten, sommige bevinden zich in het voortraject waarbij we nadenken over verschillende groeifactoren, hoe we de implantaten kunnen aanpassen enzovoort. We voerden cel studies uit en daarna voerden we vaginale implantatie uit bij schapen om de implantatie op korte en lange termijn te testen. We zijn behoorlijk ver met dit onderzoek. Nu denken we na over de volgende stap hoe we er iets mee kunnen doen. De afbreekbare implantaten die we hebben ontwikkeld zijn veelbelovend. Ook kijken we naar de wondgenezing na de operatie.

Om de wondgenezing na een operatie te verbeteren, gebruiken we estradiolafgifte. Dat is heel belangrijk, want zelfs bij natuurlijk weefselherstel of als u een ander soort implantaat heeft, is het uiteindelijke doel om sterk weefsel te hebben. En om sterk weefsel te hebben, heb je collageenafzetting in het weefsel nodig en daarvoor is een goede wondgenezing heel belangrijk.'

## PERSOONLIJKE BENADERING

Guler: 'Het is het toekomstige doel om implantaten voor patiënten te individualiseren, maar we zijn er nog niet. Wat we nu kunnen doen, is in het laboratorium controleren hoe het lichaam met het implantaat op elkaar reageren.

Als de infiltratie door het implantaat goed is, hebben we meer collageen. Jaren geleden konden artsen die meshes gebruikten de individuele uitkomst voor elke vrouw niet voorspellen. Ik bedoel, er zijn vrouwen die meshes hadden en die hadden helemaal geen probleem. En andere vrouwen hadden zeer sterke reacties. Door gebruik te maken van verschillende methoden kunnen we in de toekomst mogelijk de uitkomst voor de individuele patiënt voorspellen. Maar we hebben nog een lange weg te gaan en daarvoor hebben we gedetailleerde preklinische studies nodig. Als dat lukt, kunnen we het voor vele vrouwen gebruiken.

Om te zien of het materiaal voldoende is om mechanische ondersteuning te geven, doen we de prestatietest met schapen omdat deze overeenkomsten hebben met het menselijke lichaam. Op die manier kunnen we de complicaties controleren, zoals blootstellingen op de korte en lange termijn. Ook kunnen we evalueren hoe weefsel reageert op nieuwe implantaten. We willen de problemen echt aanpakken en we willen de materialen die we gebruiken echt verbeteren. Met het afbreekbare materiaal zijn de resultaten veelbelovend. Wij hebben geen complicaties gezien. Hopelijk kunnen we in de toekomst de implantaten voor patiënten personaliseren, bijvoorbeeld door de toevoeging van groeifactoren als er meer regeneratie nodig is of door de grootte van het implantaat te veranderen, afhankelijk van de bekkenbodemstructuur van de patiënt.'

## DROOM

Zeliha Guler: 'Het zou geweldig zijn als we optimale implantaten kunnen ontwikkelen waardoor er geen klinische complicaties meer optreden en het terugkeren van de verzakking kunnen verminderen om zo de kwaliteit van leven te verbeteren van vrouwen die behandeling zoeken voor bekkenbodemandoeningen. Ik vind het ook heel belangrijk om patiëntenorganisaties bij de nieuwe projecten te betrekken en hun perspectief op nieuwe ontwikkelingen te krijgen.'