

STAMCELLEN

Veelbelovende toekomstmuziek

Stamcellen zijn de laatste jaren *hot*, zowel in de media als in de wetenschappelijke wereld. Schandalen als die rond de Zuid-Koreaanse kloonkoning Hwang Woo-Suk worden afgewisseld met juichende verhalen over mogelijke behandelingen. Van dementie tot spierdystrofie, van bloedziekten tot brandwonden en van huidaandoeningen tot hartinfarcten: met stamceltherapie zal het ooit allemaal op te lossen zijn. In theorie althans.

De praktijk is weerbarstiger. Er moeten nog flinke wetenschappelijke hordes genomen worden voordat stamcellen hun weg naar de kliniek gevonden zullen hebben. En wat te denken van de ethische kant van het verhaal? Vooral het gebruik van embryonale stamcellen stuit op groot verzet. Voor de politiek is het zelfs zó'n heet hangijzer dat een beslissing hierover vooruitgeschoven is.

Voorlopig blijft het dus afwachten of stamcellen al hun beloften in de toekomst daadwerkelijk zullen inlossen. Ondertussen zitten wetenschappers echter niet stil, want zowel binnen als buiten Nederland lopen talloze studies naar stamceltherapieën. Bijvoorbeeld voor regeneratie van het hart na een hartinfarct. Al blijkt ook dat gemakkelijker gezegd dan gedaan.

In deze Chemische Feitelijkheid

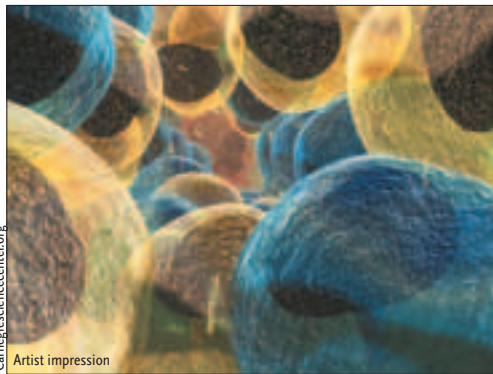
- De Context: Wat houdt stamceltherapie precies in? En wat zijn de haken en ogen?
- De Basis: De biologie van stamcellen ontleed. Hoe 'weten' ze wat voor cel ze moeten worden?
- De Diepte: Ons lichaam kan afgestorven hartspiercellen zelf niet herstellen. Biedt stamceltherapie soelaas?

Aandoeningen als diabetes, hartkwalen en de ziekte van Parkinson zouden er ooit mee genezen kunnen worden: stamcellen. Volgens velen een **panacee** voor de geneeskunde, maar de hamvraag blijft of de verwachtingen terecht zo hooggespannen zijn.

Oerzellen van het leven

Christopher Reeve, die in de jaren zeventig en tachtig Superman speelde, was er stellig van overtuigd: vliegen zou hij niet meer, maar lopen toch zeker wél. Bij een val van zijn paard was de acteur in 1995 verlamd geraakt vanaf zijn nek. Stamceltherapie zou hem weer op de been moeten krijgen. Daarom pompte hij na zijn ongeluk een fortuin in wetenschappelijke studies die het schijnbaar onmogelijke mogelijk moesten maken: reparatie van zijn zenuwstelsel. Voor de in 2004 overleden Reeve bleef het helaas een utopie. Maar net als hij hebben miljoenen mensen met chronische ziekten hun hoop gevestigd op stamcellen, de 'oerzellen van het leven'.

Stamcellen zijn de voorlopers van alle meercellige organismen. Het zijn in feite blanco cellen die zich tot elk celtype kunnen ontwikkelen. Bij de mens ontstaan ze enkele dagen na de bevruchting van de



Artist impression

Een stamcel is in staat naar verschillende celtypes te differentiëren.

eicel midden in het embryo, dat dan nog slechts bestaat uit een klein hol klompje cellen. In enkele maanden tijd ontwikkelen zich uit deze ongedifferentieerde cellen alle weefsels en celtypen van het lichaam. Daarnaast bevinden zich stamcellen in het beenmerg, in de meeste

organen, het navelstrengbloed en de placenta. Deze cellen repareren beschadigd weefsel en kunnen zich – anders dan embryonale stamcellen – niet tot elk celtype ontwikkelen. Wel kunnen ze binnen bepaalde organen cellen aanmaken die ter plekke nodig zijn. Zo ontwikkelen leverstamcellen zich tot verschillende soorten cellen in de lever, terwijl nierstamcellen cellen in de nieren kunnen vervangen.

TRANSPLANTATIES

Medici maken al decennialang dankbaar gebruik van de flexibiliteit van stamcellen. Met name van beenmergstamcellen: zij gaan leukemie en andere ziekten van het bloed of het afweersysteem te lijf door 'verse' beenmergstamcellen in de bloedbaan te spuiten. De laatste jaren richten steeds meer onderzoekers hun pijlen op embryonale stamcellen. Om voor de hand liggende redenen: als deze stamcellen zich tot alle verschillende typen cellen kunnen ontwikkelen, zouden er ook weefsels uit gekweekt kunnen worden voor transplantatie bij patiënten. Kweek je bijvoorbeeld zenuwcellen die de boodschapperstof dopamine produceren, dan zouden daar wellicht patiënten met de ziekte van Parkinson mee geholpen kunnen worden. En insuline-producerende alvelesklieren zouden een oplossing kunnen bieden voor patiënten met suikerziekte.

Dergelijke experimenten zijn de afgelopen 25 jaar al succesvol uitgevoerd bij muizen en ratten. Door in het kweekmedium te variëren met hormonen en groeistoffen kunnen onderzoekers de ontwikkeling tot het gewenste weefsel steeds beter aansturen. Ook met het implanteren van nieuwe weefsels in proefdieren is inmiddels ruime ervaring opgedaan.

MORATORIUM OP EMBRYONALE STAMCELLEN

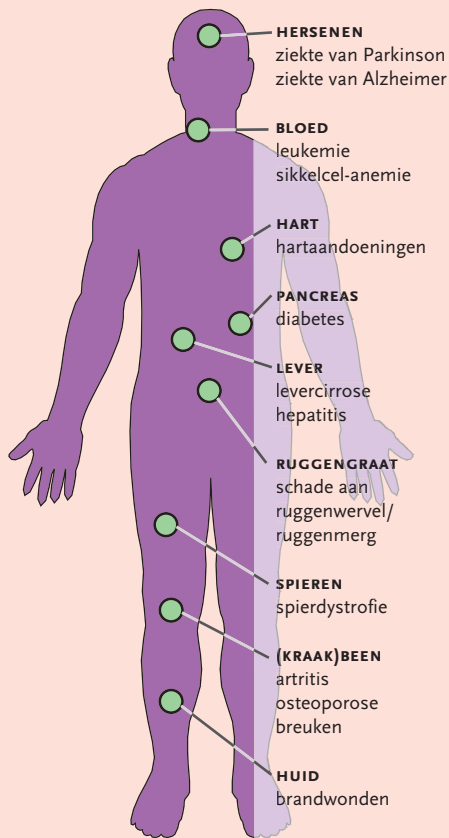
Volgens de Nederlandse stamcelregelgeving mogen onderzoekers geen embryo's kweken om daar embryonale stamcellen uit winnen. Ook is het verboden embryo's te gebruiken die over zijn na IVF-behandelingen. Onderzoekers mogen alleen gebruik maken van bestaande embryonale stamcellijnen uit Engeland, en dat zelfs onder strikte voorwaarden.

Deze regels zijn vastgesteld in de Embryowet, die uiterlijk 1 september 2007 opnieuw ter discussie zal komen. Tot die tijd geldt er een *moratorium* op embryonaal stamcelonderzoek. In het regeerakkoord van Balkenende II is vastgelegd dat het deze regeringsperiode in ieder geval nog verboden blijft



om embryo's te kweken voor onderzoek. Een wetswijziging zou politiek nog te gevoelig liggen. Wel is eind 2005 op aanraden van de Gezondheidsraad (het belangrijkste medische adviesorgaan van de overheid) besloten om het onderzoek naar embryonale stamcellen niet extra te in te te perken.

POTENTIËLE TOEPASSINGEN



De toepassingen van stamcellen lijken legio. Er is echter nog veel onderzoek nodig voordat patiënten daadwerkelijk baat zullen hebben bij stamceltherapie.

Ratten met een dwarslaesie blijken hun achterpoten bijvoorbeeld weer te kunnen gebruiken wanneer daar nieuwe zenuwcellen in geplaatst worden.

WEDLOOP

Angemoedigd door de veelbelovende resultaten met proefdieren is sinds 1998 – toen twee Amerikaanse onderzoekers voor het eerst succesvol stamcellen isoleerden uit menselijke embryo's – een ware wedloop in gang gezet rond embryonale stamceltherapie. Deze wedloop duurt nog steeds voort. Je hoeft de krant maar open te slaan of er staat wel iets in over nieuwe ontdekkingen. Legio toepassingen lijken in het verschiep te liggen getuige de gestage stroom publicaties in wetenschappelijke bladen.

Maar niet iedereen is lovend over stamcelstudies. Vooral embryonaal stamcelonderzoek is een heikel punt: tegenstanders vinden het onverantwoord om embryo's te gebruiken voor medische doeleinden. Volgens hen gaat het om

menselijke wezens – hoe klein en pril ze ook mogen zijn. In de meeste landen is het daarom verboden embryo's te gebruiken. Zo ook in Nederland. Het is hier wel toegestaan met bestaande embryonale stamcellijnen uit het buitenland te experimenteren, maar niet om embryo's 'aan te maken' voor onderzoek of gebruik te maken van embryo's die over zijn na IVF-behandelingen.

Een ontwikkeling die de laatste jaren extra olie op het vuur heeft gegooid, is het streven van onderzoekers om specifiek embryo's te klonen om stamcellen te winnen die genetisch identiek zijn aan een patiënt. Een techniek die klinisch kloneren ofwel *nuclear transfer* wordt genoemd. De kern van een eicel wordt hierbij vervangen door de kern van een patiënt die nieuw weefsel nodig heeft. Normaal gesproken stoot ons immuunsysteem lichaamsvreemd weefsel af. Bij klinisch kloneren groeit een eicel echter uit tot een embryo met stamcellen die genetisch identiek zijn aan de patiënt, waardoor het immuunsysteem dit weefsel niet als lichaamsvreemd herkent. Bij mensen is deze techniek overigens nog nooit gelukt, maar in sommige landen wordt er aan gewerkt.

TOEKOMSTMUZIEK

Voorstanders hameren er voortdurend op dat het hierbij slechts de bedoeling is embryo's te maken voor medische doeleinden, niet om ze uit te laten groeien tot mensen. Voor tegenstanders blijft klinisch kloneren uit den boze. Het roept associaties op met het schaap Dolly, het eerste gekloonde dier dat in 1997 het levenslicht zag.

Op dit moment lijken de meeste behandelingen met stamceltherapie, hoe veelbelovend ze ook mogen klinken, op verre toekomstmuziek. Er zijn nog allerlei obstakels die overwonnen moeten worden en waarvoor veel extra onderzoek met stamcellijnen nodig is. Zo blijken menselijke stamcellen helaas anders op hormonen en voedingsstoffen te reageren dan muizenstamcellen. En cellen naar de juiste plek in het lichaam sturen blijkt ontzettend lastig, zowel bij gewone als embryonale stamcellen. Verder rest nog de vraag hoe je voorkomt dat restjes stamcellen na transplantatie tot tumoren leiden, ze hebben immers de neiging eindeloos door te delen. Kortom: voorlopig zijn de wetenschappelijke en ethische problemen rond stamceltherapie nog niet opgelost.

STAMCEL FRAUDE

KLOONKONING ONTMASKERD

In mei 2005 zette de Zuid-Koreaanse stamcelkloondeskundige Hwang Woo-Suk de wereld op zijn kop met een publicatie in het wetenschappelijke tijdschrift *Science*. Daarin maakte hij wereldkundig dat hij gekloonde menselijke cellijnen had



gemaakt, waaruit hij stamcellen ging isoleren die nieuwe weefsels voor patiënten zouden opleveren. Zijn team zou hiervoor 242 eicellen hebben gebruikt van zestien vrouwen. Woo-Suk genoot al veel aanzien omdat het hem eerder reeds gelukt was een hond te klonen. Niemand trok zijn beweringen dan ook in twiifel. In Zuid-Korea groeide hij uit tot nationale held en ook internationaal werd hij bewonderd door collega-wetenschappers. Totdat Woo-Suk eind 2005 door de mand viel: zijn onderzoek bleek verzonnen. In werkelijkheid had hij slechts twee cellijnen gekloond en de foto's van beide embryo's gekopieerd. Een onderzoekscommissie in Seoul vergeleek het DNA van deze twee embryo's met materiaal van verschillende donoren. Hieruit bleek dat de 'klonen' waren gemaakt door versmelting van de eicelkern met genetisch materiaal van de vrouwen zelf. De meesterversalser houdt nog steeds vol dat zijn kloontechniek vruchten kan afwerpen als er verder mee geëxperimenteerd wordt. Een kans om dit te bewijzen krijgt hij niet, want Woo-Suk werd na het uitlekken van zijn fraude ontslagen.



Wereldwijd wordt in laboratoria geëxperimenteerd met stamcellen, zowel uit dieren als mensen. In het lab kweekt men de cellen in kunststof bakjes waarin speciaal gecoate kommetjes met kweekmedium zitten, zogeheten *wells*.

Stamcellen kunnen schier eindeloos delen. Bovendien weten ze precies wat ze wáár in het lichaam moeten worden. Hoe dat komt is nog een raadsel, want de natuur heeft nog lang niet al haar **geheimen** prijsgegeven.

Biologische raadsels langzaam ontrafeld

Ondanks jarenlang onderzoek is het functioneren van stamcellen nog in mysteries gehuld. Al is inmiddels wel wat bekend natuurlijk. Dat stamcellen zichzelf eindeloos kunnen delen heeft bijvoorbeeld te maken met de zogeheten telomeren, lange stukken repeterende DNA-sequenties aan de uiteinden van chromosomen. Telkens als een cel deelt, worden de telomeren iets korter. Heeft hun lengte een ondergrens bereikt, dan kan een normale cel zich niet meer verder opsplitsen. Stamcellen kunnen echter wél alsmaar doordelen doordat ze veel *telomerase* bevatten, een enzym dat de lengte van de telomeren op peil houdt. Telomerase werd eind jaren zeventig ontdekt door de Australische onderzoekster Elizabeth Blackburn en speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van tumoren, waarbij de celdeling evenmin van ophouden weet.

De historie van het stamcelonderzoek gaat veel verder terug in de tijd: tot de negentiende-eeuwse Franse ontwikkelingsbioloog Isidore Geoffroy Saint-Hilaire, die gefascineerd was door zeldza-

me monstertumoren in embryo's. Zijn interesse ging uit naar zogeheten teratocarcinomen (van *teras*, het Griekse woord voor monster), tumoren die voornamelijk voorkomen in teelballen en eierstokken. Ze ontstaan uit op hol geslagen stamcellen die willekeurig uitgroeien tot weefsels als bot, haar of tand. Om meer inzicht te krijgen in de embryonale ontwikkeling probeerde de Fransman dergelijke misvormingen zelf te creëren bij kippen-embryo's. Zonder succes. Toch was het Saint Hilaire die in 1832 – zonder het zelf te weten – met zijn publicatie *Histoire Générale et Particulière des Anomalies de l'Organisation chez l'Homme et les Animaux* als eerste onderzoeker stamcellen uitgebreid voor het voetlicht bracht.

Vervolgens duurde het nog bijna 150 jaar voordat in 1981 de eerste stamcellen uit muizenembryo's werden geïsoleerd. Tot die tijd waren onderzoekers aangewezen op teratocarcinomen om de werking van stamcellen te bestuderen. Teratocarcinoomcellen gedragen zich namelijk als vroeg-embryonale cellen die zich nog alle kanten op kunnen ontwikkelen. Dit

in tegenstelling tot de stamcellen in een gewoon embryo, die zich al na een paar dagen hebben omgevormd tot een celklompje ofwel *blastocyst*. Hierin ontstaan drie kiemlagen: het *ectoderm*, het *mesoderm* en het *endoderm*. Uit de buitenlaag ontstaan huidcellen en zenuwcellen, de middelste laag vormt de basis voor bloedcellen en spiercellen, terwijl uit de binnenlaag de darm-, alvleesklier-, schildklier- en longcellen groeien.

PLASTICITEIT

Inmiddels weet men dat stamcellen behalve in embryo's en monstertumoren ook in de meeste organen voorkomen, zoals in beenmerg, hersenen en huid. In totaal zijn er zo'n twintig verschillende soorten bekend. Deze *adulte* stamcellen zorgen voor vernieuwing en reparatie van beschadigde weefsels. Hoewel ze zich in zo'n orgaan gespecialiseerd hebben in het aanmaken van nieuwe cellen die ter plekke nodig zijn, kunnen ze onder de juiste omstandigheden uitrijpen tot tal van andere celtypen.

Stamcellen blijken daarmee veel flexibe-

ONDER DE MICROSCOOP

Bron: Sean, University of Wisconsin



Humane **embryonale stamcellen**, aangekleurd met een groen fluorescerende marker.

Bron: Technische Universität, Dresden



Gekweekte humane **beenmergstamcellen** onder een scanning elektronen microscoop.

Bron: Ectans project, ReNeuron Limited, London

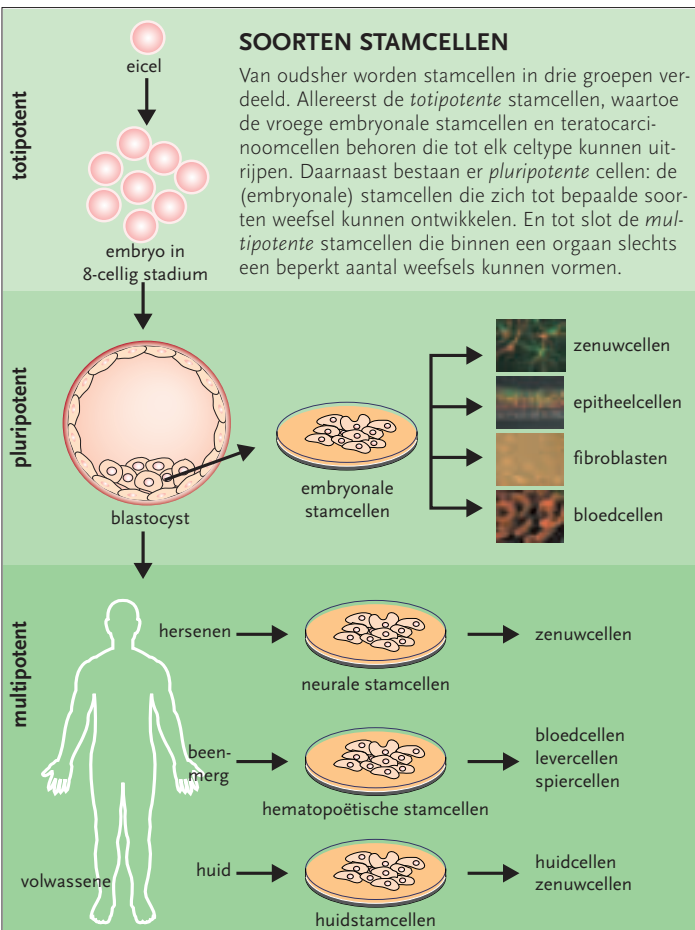


Foetale **hersenshamcellen** met blauw aangekleurde celkern en groen aangekleurde filamenten.

Bron: PloS Biology



Cluster van in vitro gekweekte humane **embryonale stamcellen** onder een lichtmicroscoop.



plete bloedvormende systeem van een muis te vervangen door gemarkeerde stamcellen van een soortgenoot. Door een muis radioactief te bestralen, gaan al zijn bloedvormende beenmergstamcellen dood. Vervolgens is het een vrij eenvoudige ingreep om gemarkeerde cellen van een andere muis te transplanteren. Enige tijd na de operatie zijn de gemarkeerde cellen terug te vinden in verschillende organen. En dan niet als 'verdwaalde' bloedcellen, maar bijvoorbeeld als lever-, nier- of alvelesklieren.

SIGNAALSTOFFEN

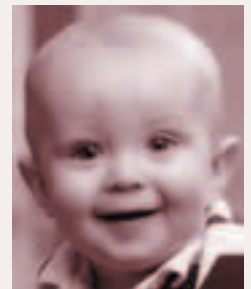
De belangrijke vraag voor onderzoekers is hoe stamcellen daarbij precies 'weten' tot wat voor soort cel ze zich moeten ontwikkelen. En welke genen, signaalstof-

fen en transcriptiefactoren zijn bij dit proces betrokken? Algemeen wordt aangenomen dat vooral de locatie van de cellen bepaalt welke functie ze aannemen, en in mindere mate de genetische programmering van de cellen zelf. De ontwikkeling van adulte stamcellen wordt bijvoorbeeld gestuurd door signaalstoffen uit omliggende cellen. Het gaat hierbij voornamelijk om cytokines. Deze stoffen passen precies op receptoren – eiwitten die uit het celmembraan van de stamcel steken – en zetten een cascade van chemische processen in gang. Uiteindelijk leidt dit binnen de stamcel tot de activatie van transcriptiefactoren, eiwitten in de celkern die regelen hoe bepaalde genen afgelezen moeten worden.

Een van de belangrijkste spelers binnen deze signaleringsroutes wordt gevormd door de zogeheten WnT-eiwitten, die tijdens de embryonale ontwikkeling genen kunnen activeren. Het meeste onderzoek naar deze eiwitten is gedaan bij fruitvliegjes; een kink in het signaleringssysteem resulteert bijvoorbeeld in vleugellose exemplaren. Ook mensen beschikken over de WnT-pathway, en hoewel die eiwitten niet precies hetzelfde zijn als bij fruitvliegjes lijken ze er opmerkelijk veel op. Dit duidt erop dat de WnT-eiwitten

STAMCELLEN UIT NAVELSTRENGBLOED

Belande de navelstreng na een bevalling vroeger stevast in de afvalbak, tegenwoordig wordt steeds vaker eerst al het bloed eruit gehaald en opgeslagen.



Navelstrengbloed is namelijk een rijke bron van stamcellen. Net als beenmergstamcellen blijken ook stamcellen uit het navelstrengbloed bruikbaar te zijn voor de behandeling van bijvoorbeeld leukemie (bloedkanker). Patiënten krijgen de cellen toegediend wanneer hun eigen beenmergstamcellen onherstelbaar beschadigd zijn geraakt door chemotherapie of bestraling. Voordeel van stamcellen uit navelstrengbloed is dat ze relatief moeiteloos verkregen kunnen worden. En dat komt goed uit, want beenmergstamcellen zijn niet altijd voldoende op voorraad omdat het winnen ervan – uit het beenmerg in het bekken van een donor – een zeer pijnlijke ingreep is. Meestal zijn alleen familieleden bereid dit offer te brengen.

In Nederland valt daardoor één op de vijf mensen die een beenmergtransplantatie nodig hebben buiten de boot. Voor hen kunnen geen geschikte cellen worden gevonden. Nog sterker dan bij bloeddonaaties luistert het bij stamcellen erg nauw om het juiste celtypen te gebruiken bij een behandeling. De zogeheten HLA-typing moet nagenoeg identiek zijn aan die van de patiënt, anders worden de cellen afgestoten. De Universiteit van Leiden is dankzij Eurodonor (de nationale Beenmergdonorbank) koploper wat betreft de opslag van navelstrengbloed. Patiënten kunnen er op zoek naar de juiste match.

Naast deze collectieve bank adverteren commerciële bedrijven voor de opslag van navelstrengbloed, te gebruiken voor als het kind later zelf gezondheidsproblemen krijgt waarbij stamceltherapie uitkomst zou kunnen bieden. Medici zien echter liever dat al het bloed voor algemeen gebruik beschikbaar wordt gesteld. Dat zou volgens hen veel meer levens kunnen redden. Bovendien hebben volwassenen of wat oudere kinderen voor een behandeling bij lange na niet genoeg aan het bloed uit hun eigen navelstreng.

heel vroeg in de evolutie zijn ontstaan en dat ze sindsdien nauwelijks zijn veranderd. Op zich niet zo vreemd, want ze moeten de deling aansturen van de zo cruciale stamcellen.

Het hart stelt de medische wereld voor een enorme **uitdaging**. Na een infarct kan het lichaam de schade aan hartspiercellen zelf niet herstellen: eens verloren, altijd verloren. Stamceltherapie zou de zaak mogelijk kunnen repareren.

Herstel voor de hartspiercel

Het klinkt wat onwerkelijk: een petrischaaltje met kloppende hartspiercellen, gekweekt uit menselijke embryonale stamcellen. Toch is dit een gebruikelijk schouwspel in gerenommeerde stamcelinstituten. Door de cellen te kweken hopen onderzoekers alle signaalstoffen te traceren die de vorming en ontwikkeling van het hart aansturen.

Vanwaar dit onderzoek? Ons hart is een bloedpomp die na ongeveer acht maanden is volgroeid. Daarna kan het orgaan nog wel groeien doordat cellen groter worden, maar daar blijft het bij doordat hartspiercellen niet meer delen en doordat het hart nauwelijks stamcellen bevat. Cellen die na een hartinfarct afsterven worden dan ook vervangen door stug littekenweefsel. Wetenschappers zoeken nu naar manieren om stamcellen in het hart te 'herprogrammeren'. Op die manier hopen zij de stamcellen te kunnen omvormen tot nieuwe hartspiercellen, of bestaande hartspiercellen door signaaloverdracht aan te zetten tot celdeling. Als



Op zoek naar de signaalstoffen die de ontwikkeling van het hart aansturen.

dit zou lukken, liggen behandelingen in het verschiet waarmee alleen al in Nederland jaarlijks duizenden levens gered zouden kunnen worden.

Deze manier van denken over hartregeneratie – via herprogrammering van cellen of het stimuleren van celdeling met signaalstoffen – is vrij nieuw. Lange tijd had

men alle hoop gevestigd op hartweefseltransplantatie. Maar deze methode bleek problematisch, vooral doordat veel cellen de transplantatieprocedure niet overleven. Bovendien bleek de kans groot dat het inbrengen van een klompje spiercellen in het hart leidt tot een hartritme-stoornis, doordat de nieuwe cellen niet zomaar met exact hetzelfde ritme kloppen.

FLUORESCERENDE MUIZENHARTEN

Nadat de aandacht voor hartweefseltransplantatie verslaptte, raakten alle blikken gericht op stamcellen uit het beenmerg van de patiënt zelf. Dergelijke cellen zouden nieuw hartspierweefsel aanmaken als ze in de buurt van beschadigd hartweefsel werden ingespoten. Deze gedachte werd gevoed door studies van onderzoeker Piero Anversa van het New York Medical College. In 2001 schreef hij in het gezaghebbende wetenschappelijke tijdschrift *Nature* dat injectie van beenmergstamcellen in muizenharten leidde tot nieuw hartspierweefsel. Hij had prachtige plaatjes met helder groene plekken in muizenharten, waar de met een fluorescerende marker gelabelde stamcellen zich hadden omgevormd tot hartspierweefsel. Tot nu toe hebben andere wetenschappers deze experimenten echter niet succesvol kunnen herhalen.

Verscheidene studies bouwden voort op het onderzoek van Anversa. Daarbij toonde men onder meer aan dat de doorbloeding van het hart verbeterde bij patiënten die na een dotterbehandeling beenmergstamcellen in het hart toegediend hadden gekregen. Er bleken extra bloedvaten aangelegd te zijn rondom het hart. Een positief resultaat, dat zeker, maar niet de veelbelovende hartregeneratie waar iedereen

STAMCEL THERAPIE BIJ ALS

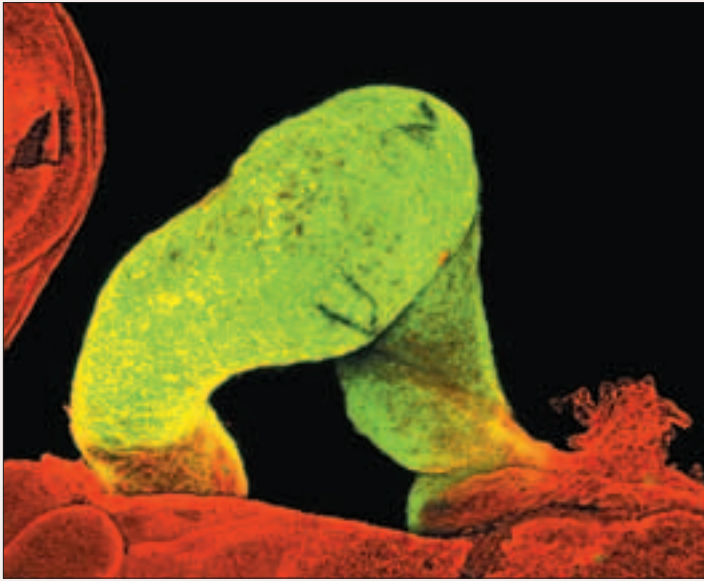
Duizenden westerlingen met de spierziekte ALS (amyotrofische laterale sclerose) hebben hun laatste hoop op genezing gevestigd op de Chinese arts Huang in Peking. Mensen met ALS verliezen in enkele jaren tijd al hun spierkracht.

De Chinese arts injecteert stamcellen in de hersenen en het ruggenmerg van patiënten. In Europa en de Verenigde Staten is de behandeling om ethische redenen uit den boze. Niet alleen is het nog onbewezen dat de methode werkt, voor de behandeling worden cellen gewonnen uit geaborteerde embryo's van drie maanden oud. Volgens Huang slaat de behandeling meestal aan. Wel geeft hij toe

dat de effecten niet altijd even lang aanhouden. Na een tijdje ebt de herwonnen spierkracht vaak weer weg. Ondanks de scepsis houden onderzoekers wereldwijd het werk van Huang nauwlettend in de gaten. Het mag dan wel omstrede zijn, de resultaten die eruit voortvloeien zijn wetenschappelijk zeer interessant.

Ook neurologen van het ALS-Centrum van het UMC Utrecht willen hun kennis op dit gebied vergroten door patiënten te onderzoeken die terugkomen uit de Chinese kliniek. Tot nu toe is alleen met een aantal dierproeven bewezen dat de methode succesvol kan zijn.

HART IN WORDING



Om meer kennis te vergaren over de werking van stamcellen doet de afdeling Anatomie & Embryologie van het AMC onderzoek naar de processen die plaatsvinden in de vroegste stadia van de vorming van het hart. In die periode kunnen hartspiercellen nog differentiëren en delen – eigenschappen die ze later kwijtraken. Bovenstaande microscopische opname werd gemaakt van een kippenembryo. Het hart is hier nauwelijks méér dan een holle buis (groen aangekleurd), maar de afzonderlijke delen daarvan weten al precies wat ze later moeten worden: linker of rechter kamer, dan wel linker of rechter boezem. |

om staat te springen. Om dit fenomeen verder uit te diepen loopt in Nederland sinds 2005 een grootschalige *multi-center trial*, waarbij hartpatiënten na een dotterbehandeling stamcellen uit hun beenmerg ingespoten krijgen in de hoop dat hun hart wordt gerepareerd. De resultaten van deze zogeheten Hebe-trial (die aansluit op de vergelijkbare BOOST-trial in Duitsland) zullen naar verwachting eind 2007 bekend worden.

VOORLOPERCELLEN

Volgens sommige wetenschappers is het de hoogste tijd om het onderzoek over een andere boeg te gooien. Door hartspiercellen te kweken uit embryonale stamcellen hopen ze antwoord te krijgen op belangrijke vragen uit de ontwikkelingsbiologie. Welke keuzes moeten cardiale voorlopercellen maken? En welke signaalstoffen en mechanismen bepalen dat zo'n voorlopercel een kamerspiercel wordt, dan wel een fibroblast (bindweefselcel) of een zogeheten *pacemaker*-cel? Zodra deze prangende vragen beantwoord zijn, moet men gaan onderzoeken hoe de juiste cellen in de juiste hoeveelheid op de gewenste plek gebracht kunnen worden.

Enige ervaring op dit gebied is al opgedaan. Het Hubrecht Laboratorium van de Universiteit Utrecht heeft menselijke hartspiercellen, die afkomstig waren van embryonale stamcellen, ingespoten bij proefmuizen. De hartcellen bleken in het hartweefsel opgenomen te worden zonder hartritme stoornissen te veroorzaken. Al werd daartoe wel een truc gebruikt: de muizen hadden geen werkende afweer meer, zodat de ingespoten cellen niet werden afgestoten.

Veelbelovend zijn ook de recent ontdekte *cardiac progenitor cells* ofwel CPC's. Deze cellen zitten in kleine hoeveelheden in het hart en kunnen zich theoretisch nog wél delen. De Utrechtse onderzoekers buigen zich bijvoorbeeld sinds 2005 over de vraag hoe deze cellen geactiveerd kunnen worden. Wellicht is het mogelijk beenmergstamcellen te voorzien van signaalstoffen waarmee de CPC's tot celdeling aangezet kunnen worden. Hierbij zou men gebruik maken van het feit dat beenmergstamcellen na injectie in de bloedbaan van nature beschadigde weefsels 'opzoeken' om hun reparatiewerkzaamheden te verrichten.

Voor het gros van de stamcellen zijn inmiddels de factoren en de genen bekend die bepalend zijn voor hun ontwikkeling. Dat dit niet het geval is bij de voorlopercellen van ons hartweefsel komt doordat het signaleringspad bij het hart een stuk ingewikkelder is. Waarschijnlijk speelt bij de vorming van hartspiercellen een complex van factoren een rol, die behoren tot het zogeheten TGF-beta/BMP signaleringspad. Momenteel proberen onderzoekers van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam dit signaleringsysteem te ontrafelen door kippenembryo's, waarvan het hart nog niet volledig is ontwikkeld, bloot te stellen aan stoffen die de signaaltransductiepaden in de war brengen.

DNA-TECHNIEKEN

Een andere techniek waarmee zowel de Amsterdammers als onderzoekers wereldwijd experimenteren is *signal interfering*. Door stukjes RNA (zogeheten signal interfering RNA's) in cellen te injecteren wil men nagaan welke genen cruciaal zijn voor de ontwikkeling van het hart. Het ingespoten RNA bindt aan bepaalde genen, die hierdoor worden uitgeschakeld.

RNA-interferentie is slechts één van de nieuwe technieken om in een beperkt aantal cellen de activiteit van menselijke genen te bepalen. Naar verwachting zullen de nieuwe DNA-technieken de komende jaren een schat aan informatie opleveren over hartspiercellen én over ontwikkelingsbiologie in het algemeen. Gecombineerd met het feit dat het menselijk genoom inmiddels in kaart is gebracht, biedt dit perspectieven voor een versnelde speurtocht naar genen die de ontwikkeling van stamcellen aansturen. |

HET DIERLIJK ALTERNATIEF

Xenotransplantatie, het transplanteren van organen, weefsels of cellen van de ene diersoort naar een andere, werd lange tijd beschouwd als de enige oplossing voor het tekort aan orgaandonoren. Vooral varkens zouden goede potentiële 'orgaanbronnen' zijn.

Sinds de hype rond stamceltherapie is xenotransplantatie enigszins naar de achtergrond verdwenen. Voor deze aanpak moesten nog teveel obstakels overwonnen worden, waarvan het grootste wel de afstoting van vreemd weefsel was. De medische wereld zette liever in op stamcellen. Theoretisch is het daarmee immers mogelijk lichaamseigen weefsel te kweken, hetzij met adulte stamcellen, hetzij

met klinisch gekloneerde embryonale stamcellen. Volgens stamcelonderzoekster Christine Mummery van het Utrechtse Hubrecht Laboratorium voor Ontwikkelingsbiologie is het belangrijk niet op één paard te wedden.

Zij denkt dat xenotransplantatie nog lange tijd de enige manier zal zijn om aan organen te komen. Bovendien zullen de afstotingsproblemen daar volgens haar eerder omzeild zijn dan bij stamceltherapie. |



Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

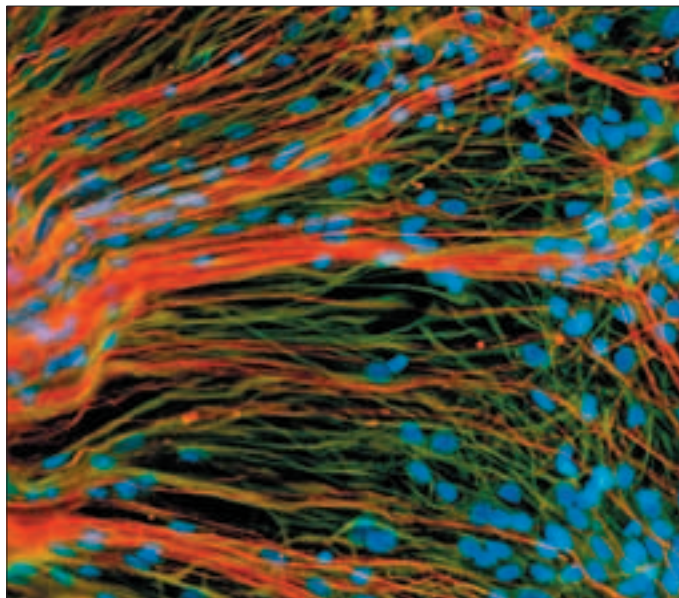
- Cahier stamcellen, Stichting Bio-Wetenschappen en maatschappij. 21ste jaargang, nr. 3, september 2002
- Stamcellen voor weefselherstel: onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Gezondheidsraad, 2002
- Stem cell repair and regeneration: the Hammersmith series. Nagy A. Habib et al. 2005. Uitgever: Hackensack, NJ: Imperial College Press

AANBEVOLEN WEBSITES

- Noorderlicht Webdocs: Stamcellen. www.noorderlicht.vpro.nl/dossiers/
- Diverse artikelen: www.kennislink.nl
- www.biomedisch.nl/tekst/stamcellen.php
- Uitgebreide stamcelsite van de Amerikaanse overheid: <http://stemcells.nih.gov/>
- Rapport Gezondheidsraad: www.gr.nl/adviezen.php?ID=235&highlight=stamcellen

VOOR OP SCHOOL

1. Geef twee verschillen tussen embryonale en adulte stamcellen.
2. Stamcellen lijken geschikt bij behandeling van diabetes, hartkwalen en de ziekte van Parkinson. Wat hebben deze kwalen gemeen waardoor stamceltherapie mogelijkheden biedt?
3. Noem twee obstakels voor toepassing van stamceltherapie.
4. Welke overwegingen kan een wetenschapper hebben om fraude te plegen? Hoe zou je fraude bij wetenschappelijk onderzoek kunnen voorkomen?
5. Waardoor hebben wetenschappers een zekere voorliefde voor bestudering en gebruik van tumoren zoals teratomen?
6. Geef in een schets aan hoe cytokines de differentiatie van



Microscopische opname van neurale stamcellen.

adulte stamcellen kunnen sturen.

7. Reparatie van de gevolgen van een hartinfact met spiercellen uit een arm of been is niet mogelijk. Getransplanteerde hartspiercellen kunnen ritmeproblemen veroorzaken. Beschrijf de achtergrond van die problemen. Tip: zoek op het web naar 'gap junctions stem cell'.
8. Bij bloeddonthaties spelen bloedgroepen een rol (A, B en O). Bij weefseltransplantaties (dus ook bij stamceltherapie) speelt de HLA-typering een rol. Leg uit wat HLA-typering inhoudt.
9. Om ontwikkeling van stamcellen te volgen gebruiken onderzoekers fluorescerende merkers. Beschrijf deze techniek op moleculair niveau.
10. Gebruik van embryonale stamcellen kan op termijn mensenlevens redden en ziekten genezen. Geef argumenten voor en tegen het gebruik van embryonale stamcellen. Onderzoek de (verschuiving) van standpunten van politieke partijen.

COLOFON

Chemische Feitelikheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt drie maal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:

Alexander Duyndam (C2W)
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)
Gerard Stout (Noordelijke Hogeschool Leeuwarden)

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:

Bèta Communicaties
tel. 070-306 07 26
betacom@planet.nl

Uitgever:

Roeland Dobbelaer
Bèta Publishers
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam
tel. 070-444 06 00
fax 070-337 87 99
info@betapublishers.nl

Abonnementen opgeven:

Abonnementenland
De Trompet 1739, 1967 DB Heemskerk
tel. 0251-31 39 39
fax 0251-31 04 05
aboservice@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk moment ingaan. Abonnementen worden automatisch verlengd tenzij vóór 1 november van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

Abonnementen:

• papieren editie en toegang tot digitaal archief op internet: eerste jaar (inclusief verzamelmap): € 90,-
KNCV- en KVCV-leden: € 80,-
tweede jaar en verder: € 56,-
KNCV- en KVCV-leden: € 46,-

• alleen toegang tot digitaal archief op internet: eerste jaar: € 70,-
KNCV- en KVCV-leden: € 60,-
tweede jaar en verder: € 45,-
KNCV- en KVCV-leden: € 40,-

STAMCELLEN

editie 49
nummer 222
april 2006

Met dank aan:

- Prof. dr. Christine Mummery
Hubrecht Laboratorium/Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie KNAW, Utrecht
- Prof. dr. Antoon Moorman
Afdeling Anatomie & Embryologie, AMC, Amsterdam