

STICHTING BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Nooit tevoren waren er zoveel onderzoekers wereldwijd bezig met de verwerving van kennis op tal van gebieden van de biologie van de mens. Groots opgezette onderzoeksprogramma's als het "Human Genome Project", dat in 2001 is afgerond, en het "Decennium of the brain" zorgen voor databanken vol gegevens. Onderzoekers beschikken tegenwoordig over geavanceerde technieken, waarmee zij processen die zich in ons lichaam afspelen tot in detail kunnen ontrafelen en waarmee moleculen en cellen in beeld gebracht kunnen worden. Beeldtechnieken maken het tevens mogelijk dat men een kijkje *in* het lichaam neemt. Een ontoegankelijk gebied als de hersenen kan nu *live* bestudeerd worden, omdat men de activiteit van hersencellen zichtbaar maakt. Al die technieken leveren een storfloed van gegevens op, die men bovendien geautomatiseerd kan verwerken en opslaan. Waar deze enorme toename van informatie en kennis toe zal leiden, is niet te voorzien. Maar de ingrijpende maatschappelijke gevolgen, in eht bijzonder voor de gezondheidszorg, tekenen zich al duidelijk af.

In 1969 werd door mensen die voorzagen dat ontwikkelingen in de biowetenschappen het dagelijks leven diepgaand zouden kunnen beïnvloeden, de stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij opgericht. Het leek hen niet verantwoord dat alleen een beperkt aantal mensen geïnformeerd was over de te verwachten ontwikkelingen, bijvoorbeeld op het gebied van genetisch onderzoek, hersenonderzoek, reageerbuisbevruchting of transplantaties.

De stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij heeft als doestelling: *"in brede kring het inzicht te bevorderen in de aktuele en toekomstige ontwikkeling en toepassing der bio-wetenschappen, in het bijzonder met het oog op de betekenis en gevolgen voor mens en maatschappij"* (statuten , art. 2).

De stichting is onafhankelijk. Zij wil een bijdrage leveren aan de meningsvorming door toegankelijke informatie beschikbaar te stellen voor een breed publiek.

De vraag is wat wij gaan doen met de mogelijkheden die de nieuwe wetenschappelijke inzichten en technieken ons kunnen bieden.

Stamcellen

J.P.M. GEERAEDTS

C.L. MUMMERY EN P.T. VAN DER SAAG

D.W. VAN BEKKUM

D.E. AT SMA

G.J. BOER

TH.A. BOER

TH.A.M. TE BRAAKE



Cahiers bio-Wetenschappen en Maatschappij

21e jaargang, nr. 3, augustus 2002

Abonnementen en bestellingen:

Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij

Postbus 93402, 2509 AK DEN HAAG

Tel. 070 - 34 40 792

e-mail: haren@nwo.nl

De cahiers verschijnen viermaal per jaar.
van de reeds verschenen cahiers zijn de meeste uitgaven nog
verkrijgbaar. Zie hiervoor de inlegkaarten in dit cahier of vraag
de catalogus aan op bovenstaand adres.

De redactie van dit nummer berust bij:

prof. dr. J.P.M. Geraedts,

prof. dr. D.W. van Bekkum,

drs. W. van Haren (redactie-secretaris).

Het bestuur van de stichting bestaat uit:

prof. dr. D.W. van Bekkum (voorzitter),

prof. dr. H.M. Dupuis,

prof. dr. J.P.M. Geraedts,

prof. dr. J. Joesse,

prof. dr. J.A. Knottnerus,

prof. dr. W.J. Rietveld,

prof. dr. D. de Wied,

prof. dr. P.R. Wiepkema (penningmeester).

Erevoorzitter is Z.K.H. prins Claus.

Coördinator is Drs. W. van Haren

Illustraties:

Hoofdstuk 1,2,3,4

Stem Cells: Scientific Progress and Future Research
Directions

National Institutes of Health Bethesda USA 2001

www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm

Hoofdstuk 1,3

Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine

National Research Council USA 2002 ISBN 0-309-07630-7

www.nap.edu

Hoofdstuk 1

Animals without Backbones R. Buchsbaum e.a 1987

University of Chicago Press ISBN 0-226-07873-6

Hoofdstuk 1,3

Molecular Biology of the Cell B. Alberts e.a. 1983

Garland Publ.Inc. ISBN 0-8240-7282-0

Hoofdstuk 2

R.P.Lanza et al Nature Biotechnology 2 juni 2002

Hoofdstuk 5

Le Monde 13 januari 1998

© Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij.

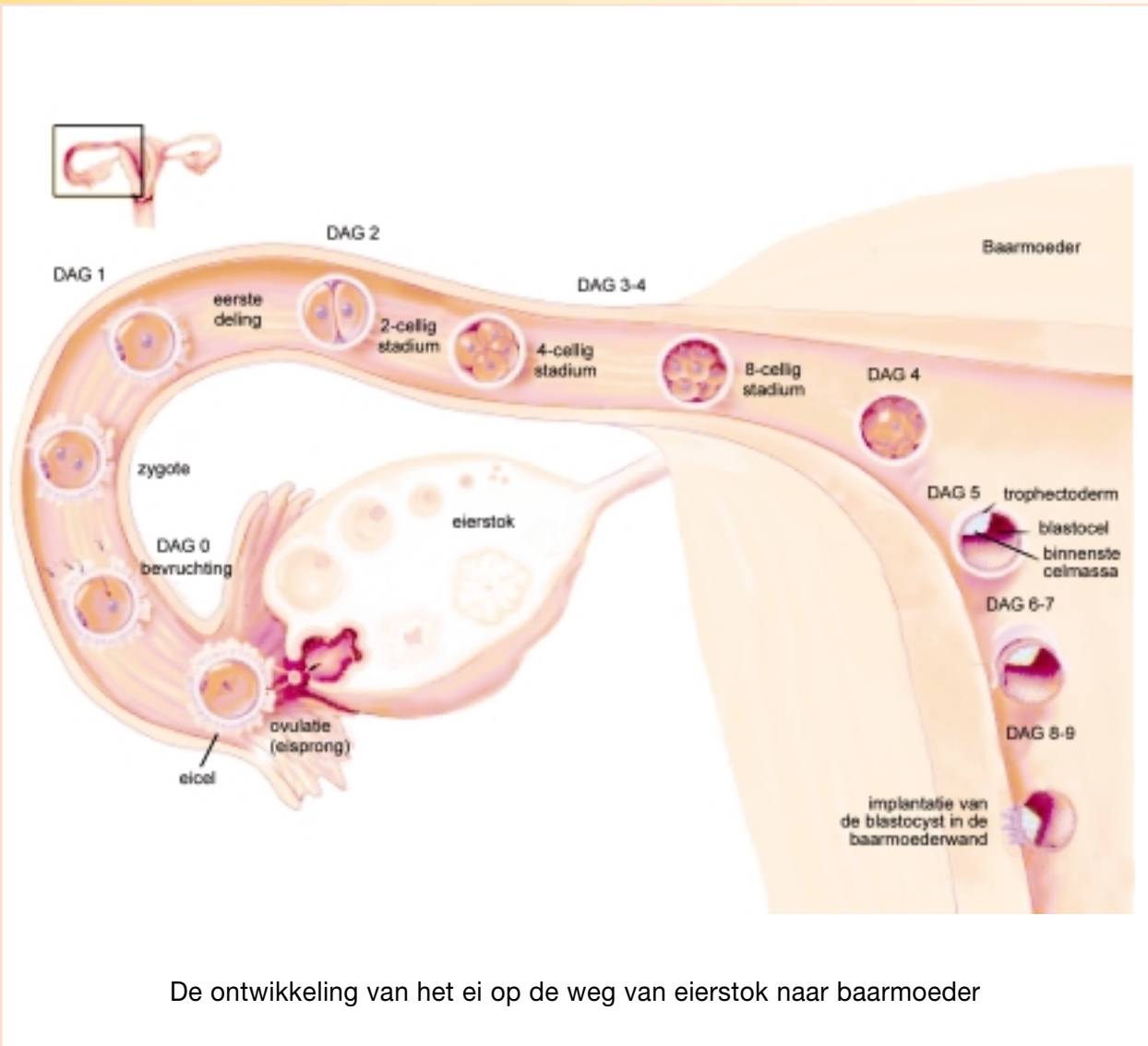
Lay-out en druk: Drukkerij Groen BV, Leiden

ISBN 90-73196-30-2

STAMCELLEN

INHOUD

VOORWOORD	3
1 STAMCELLEN: DE BASIS VOOR MEERCELLIGHEID J.P.M. Geraedts	5
2 EMBRYONALE STAMCELLEN ALS BRON VOOR CELTRANSPLANTATIEP-THERAPIE C.L. Mummery & P.t. van der Saag	15
3 SOMATISCHE STAMCELLEN D.W. van Bekkum	22
Kaders: Bloedaanmaak	24
Opslag van navelstrengbloed: weggegooid geld of verstandige voorzorg?	32
4 TOEPASSINGEN IN DE GENEESKUNDE	
STAMCELLEN VOOR HET HART D.E. Atsma	35
STAMCELLEN VOOR, VAN EN IN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL G.J. Boer	41
5 ONDERZOEK MET STAMCELLEN: WAT PLEIT ER VÓÓR, WAT ER TEGEN? Th.A. Boer	47
Kader: Wat gaat het kosten?	50
6 STAMCELONDERZOEK EN DE WET Th.A.M. te Braake	55
BEGRIPPENLIJST	58
LITERATUUR, WEBSITES	60



De ontwikkeling van het ei op de weg van eierstok naar baarmoeder

VOORWOORD

D.W. van Bekkum

Tot enkele jaren geleden verbleven stamcellen in de achterkamertjes van de medisch-biologische wetenschappen.

Embryonale stamcellen vormden een interessant studieobject voor ontwikkelingsbiologen en enkele typen stamcellen van volwassenen waren bekend geworden door onderzoek naar de schade en het daarop volgend herstel van bestraalde weefsels.

In de geneeskunde worden bloedvormende stamcellen al tientallen jaren toegepast bij de behandeling van leukemie en tal van andere ziekten van het bloed of het afweersysteem. Vroeger werden dat beenmergtransplantaties genoemd, maar sinds men de stamcellen uit het beenmerg is gaan zuiveren en dezelfde stamcellen ook uit het bloed gewonnen kunnen worden, spreekt men van stamceltransplantaties. Hoewel er al vele tienduizenden van zulke stamceltransplantaties over de hele wereld zijn verricht, is de toepassing vrijwel beperkt tot een klein deelgebied van de geneeskunde: de hematologie.

De laatste 2 jaar gaat er bijna geen week voorbij zonder dat de één of andere stamcel de voorpagina's haalt met koppen als "Hype and Hope" en "Panacee of Doos van Pandora".

Wat heeft die plotselinge opleving van de interesse in stamcellen veroorzaakt? Voor zover dat is na te gaan twee nogal verschillende ontdekkingen. De eerste in 1998 betrof een methode die het mogelijk maakt primitieve cellen uit menselijke embryo's in grote aantallen te

kweken. Daarmee leek de weg geopend voor de aanmaak op grote schaal van alle mogelijke gespecialiseerde cellen als zenuwcellen, spiercellen, levercellen etc. die zouden kunnen dienen voor vervanging in weefsels waar zulke cellen te gronde zijn gegaan. De tweede ontdekking betrof de zogenaamde plasticiteit van somatische stamcellen, afkomstig uit diverse volwassen weefsels. Stamcellen afkomstig uit de hersenen blijken in staat bloedcellen te kunnen vormen en bloedstamcellen kunnen in levercellen of hartcellen veranderen. Het enorme potentieel van stamcellen wekte hoge verwachtingen voor de mogelijke toepassing bij ziekten die gepaard gaan met degeneratie en verlies van essentiële celtypen. Het vooruitzicht van genezing van ziekten als die van Alzheimer en Parkinson en van hart-, lever- en nierfalen, veroorzaakte een ongekend enthousiasme. Niet alleen bij de onderzoekers maar zeker ook bij de geldschietters: zowel de overheid als ook industriële investeerders. In het afgelopen jaar werden verscheidene nieuwe instituten opgericht uitsluitend voor stamcelresearch. Er is een internationale vereniging opgericht voor Regeneratieve Geneeskunde (met stamcellen) en er wordt in Europa juridische strijd gevoerd om de patentrechten van de embryonale stamcellen.

In dit stadium van het onderzoek kan niemand voorzien met welke van de verschillende stamcellen de beste resultaten kunnen worden bereikt. De potentie van embryonale stamcellen lijkt groter dan die van somatische stamcellen, maar voor dit doel moeten menselijke

embryo's voor worden gebruikt, hetgeen een controversieel punt is.

In wetenschappelijke kringen heerst de mening dat het onderzoek met beide typen stamcellen onverminderd en ongehinderd zou moeten voortgaan en daarmee is de stamcel het middelpunt geworden van de zoveelste oorlog tussen 'pro-life' en 'pro-research'.

De eerste fundamentele politieke beslissing die president Bush kort na zijn aantreden in 2001 moest nemen, betrof het al dan niet (met federaal geld) subsidiëren van onderzoek met embryonale stamcellen. Dit zorgde ervoor dat de stamcellen breed uitgemeten werden en via het televisiescherm en de ochtendkrant in alle huiskamers terecht kwamen. Publieke en kerkelijke personages van gewicht, van Nancy Reagan tot de Paus, wierpen zich in de strijd en sindsdien zijn de discussies nauwelijks geluwd.

In de meeste ontwikkelde landen zijn er inmiddels beperkingen gesteld aan het onderzoek met menselijke embryo's, soms zodanig dat onderzoekers moeten uitwijken naar een ander land om hun experimenten uit te kunnen voeren. Net als in de Middeleeuwen wordt de vrij-

heid van onderzoek wederom aan banden gelegd.

Nederland heeft inmiddels ook zijn Embryowet en de Gezondheidsraad bracht recent (juni 2002) een advies uit onder de titel "Stamcellen voor weefselherstel" (zie www.gr.nl).

Het onderwerp van dit Cahier valt bij uitstek binnen de missie van onze Stichting, die luidt "... in brede kring het inzicht te bevorderen in actuele en toekomstige ontwikkelingen der biowetenschappen...". Stamcel-onderzoek is zó actueel en de vorderingen zijn dermate stormachtig, dat het de experts die aan dit Cahier een bijdrage hebben geleverd, niet kan worden nagedragen als sommige van hun uitspraken binnenkort achterhaald blijken te zijn.

De redactie hoopt dat de lezers door middel van dit Cahier tenminste beter toegerust zullen zijn om het nieuws over stamcellen, dat nog jaren op hen af zal komen, beter op zijn maatschappelijke betekenis te kunnen beoordelen.

1

Stamcellen: de basis voor meercelligheid

J.P.M. GERAEDTS

J.P.M. Geraedts studeerde biologie in Nijmegen en specialiseerde zich in de genetica van de voortplanting. Hij kreeg zijn opleiding tot anthropogeneticus aan de Rijksuniversiteit Leiden. In 1975 promoveerde hij aan dezelfde universiteit. In 1982 werd hij benoemd tot eerste hoogleraar genetica en celbiologie aan de Rijksuniversiteit Limburg (thans Universiteit Maastricht). In 1983 werd hij tevens directeur van de Stichting Klinische Genetica Limburg (thans Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland).

Inleiding

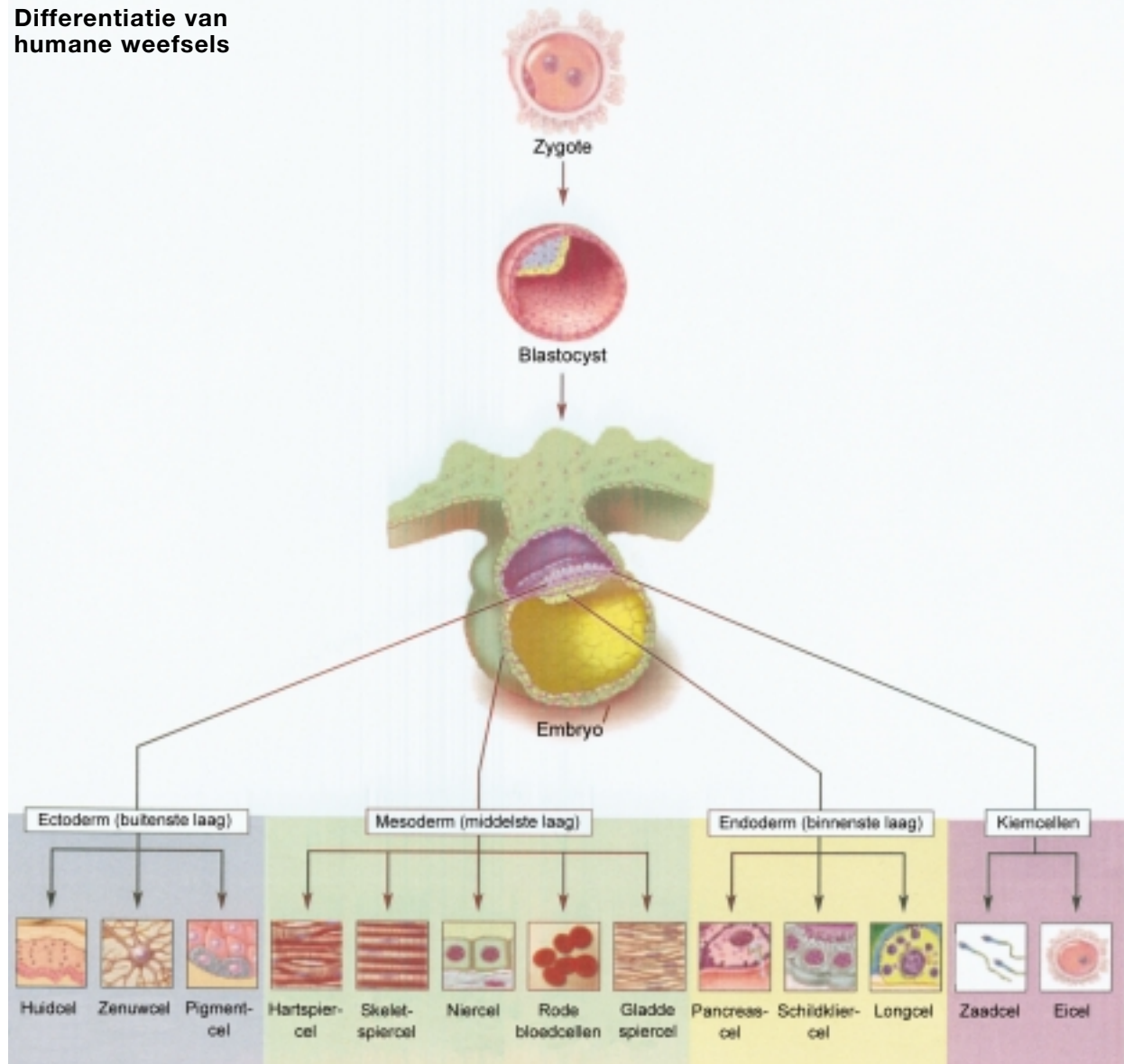
Een wonder is een gebeurtenis waarvan we niet begrijpen hoe die tot stand kon komen. Hoewel we steeds meer te weten komen over het ontwikkelingsproces van meercellige wezens, blijft de kennis die momenteel voorhanden is vooralsnog beperkt tot kleine stukjes van een fantastisch gecompliceerd geheel. Daarom is het nog steeds een wonder dat uit één enkele cel een hele plant kan groeien met wortels bladeren en bloemen, of uit een ander soort cel een heel mens of een andere vertegenwoordiger van de miljoenen soorten levende wezens die onze planeet bevolken. Is die enkele cel een bevruchte eicel, dan is het al een wonder, maar wanneer het om een ander type cel gaat is het een nog groter wonder. Want ook al zijn cellen de bouwstenen van alle organismen, de ene cel is de andere niet.

In 1665 was Robert Hook de eerste die de cel als bouwsteen van meercellige organismen ontdekte en hij was ook de eerste die daarvoor het woord cel introduceerde. Rudolf Virchow poneerde in 1865 de stelling dat alle cellen voortkomen uit cellen: *omnis cellula e cellula*. Het proces van de celdeling waarop dit berust is nu grotendeels bekend. Het proces van de differentiatie, dat wil zeggen de manier waarop de verschillende cellen van een meercellig organisme een gespecialiseerde functie kunnen krijgen, wordt daarentegen nog slechts voor een klein deel begrepen.

Alle levende wezens kunnen op tal van manieren in classificatiesystemen worden ondergebracht. Het eenvoudigste onderscheid berust op het aantal cellen: naast eencellige zijn er meercellige organismen. Dat *meer* kan variëren van enkele tot honderden miljarden celen. Zo wordt bijvoorbeeld aangenomen dat een volwassen mens uit meer dan 10.000 miljard cellen is opgebouwd.

De nieuwe individuen van een soort kunnen door deling

Differentiatie van humane weefsels



van een reeds bestaand organisme ontstaan zoals bijvoorbeeld het geval is bij bacteriën. Dit fenomeen wordt ongeslachtelijke voortplanting genoemd. Bij hogere organismen kan de voortplanting in principe op twee verschillende manieren plaatsvinden: langs geslachtelijke- en ongeslachtelijke weg.

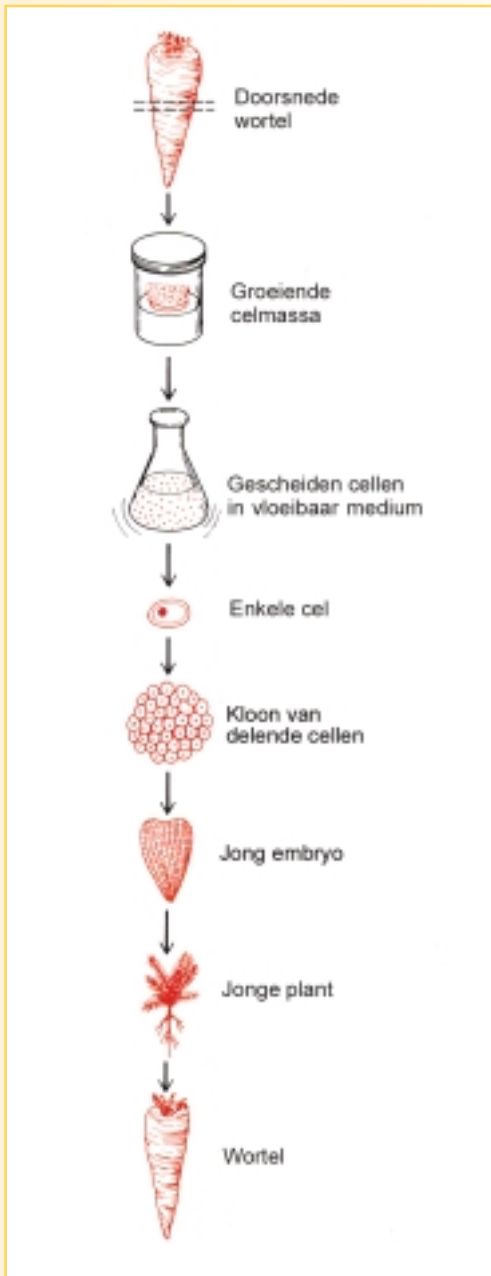
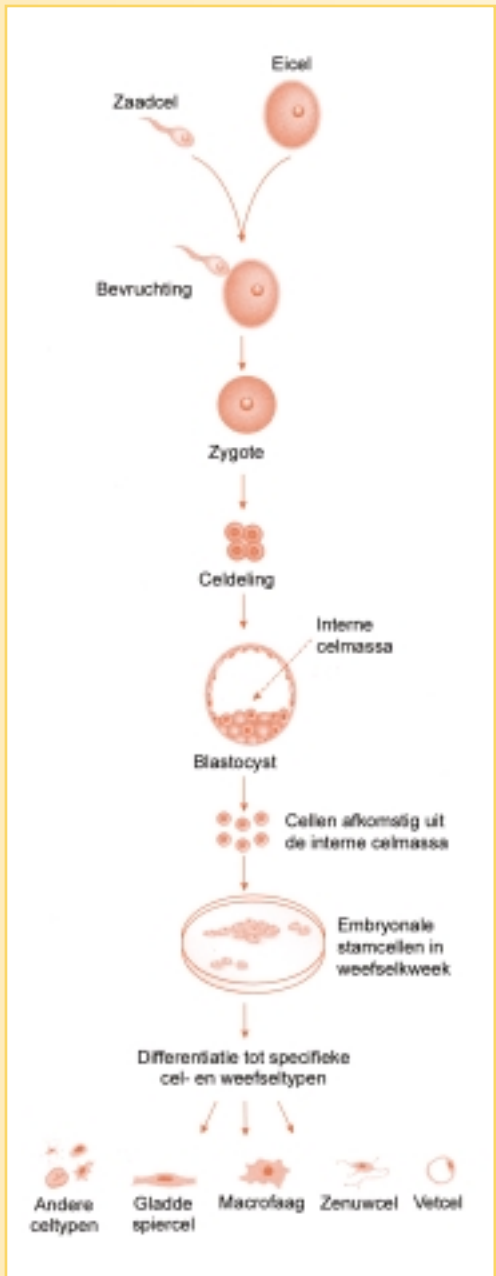
Geslachtelijke voortplanting

Bij geslachtelijke voortplanting vormt een bevruchte eicel, dat wil zeggen een cel waaraan beide ouders een genetische bijdrage geleverd hebben, de basis voor een nakomeling. Deze enkele cel wordt *totipotent* genoemd, aangezien hieruit alle gespecialiseerde celtypen waaruit een compleet individu is opgebouwd kunnen worden gevormd. Naarmate het aantal cellen in het zich ontwikkelende individu toeneemt zal steeds meer differentiatie gaan optreden. Dit betekent dat steeds meer gespecialiseerde celtypen met een specifieke vorm en functie zullen ontstaan. Deze specialisatie is mogelijk doordat tijdens het ontwikkelingsprogramma de expressie van het genoom (DNA) voortdurend verandert op een manier die in het algemeen niet reversibel (= onomkeerbaar) is. Op deze wijze worden cellen aangepast aan hun uiteindelijke functie zoals bijvoorbeeld spiercel, darmcel, hersencel, bloedcel, huidcel etc. De cellen waaruit het vroege embryo is opgebouwd zijn weinig tot niet gedifferentieerd en worden daarom *stamcellen* genoemd. Ze kunnen zich vrijwel ongelimiteerd delen. Aangenomen wordt dat dit te maken heeft met de structuur van de uiteinden van de chromosomen, de zogenaamde *telomeren*. Elke celdeling wordt vooraf gegaan door een verdubbeling (= replicatie) van het DNA dat opgeslagen is in de chromosomen in de cel. De uiteinden van de chromosomen zijn opgebouwd uit lange reeksen zich herhalende DNA-volgordes (zogenaamde *repeats*). De consequentie van het DNA-replicatie mechanisme is dat bij elke celdeling deze telomeren steeds iets korter worden. Wanneer het

aantal *repeats* kleiner is dan een kritische ondergrens, komt er een einde aan het delingsvermogen van de cel. Dat stamcellen zich wel ongelimiteerd kunnen blijven delen, komt omdat ze het enzym *telomerase* tot expressie brengen, dat de lengte van de uiteinden van de chromosomen op peil houdt.

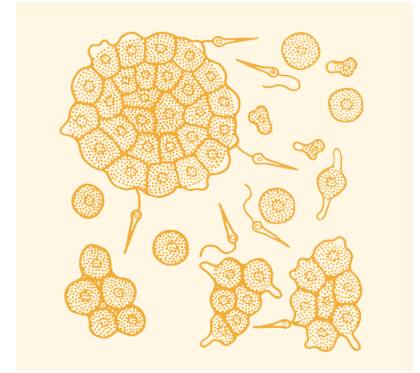
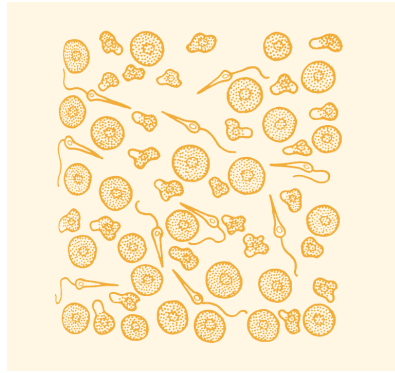
Embryonale stamcellen

Bij zoogdieren ontwikkelt de bevruchte eicel (zygote) zich door een reeks *klievingsdelingen* (totale volume van het geheel van nieuwe dochtercellen blijft gelijk) tot een *pre-embryo* in het *blastocyst* stadium. Dit pre-embryo omvat dan ongeveer 100 cellen. Naarmate de ontwikkeling vordert ontstaat er een laag cellen die aan de buitenkant is gelegen: *de trofoblast*. Deze trofoblast zal op het moment van de innesteling het contact maken met de baarmoeder. Later ontstaat hieruit de placenta. Bij de innesteling bevindt zich in het pre-embryo een holte (= blastocoel). Aan één kant hiervan groepeerd zich een aantal cellen die de *embryoblast* ofwel de *interne celmassa* wordt genoemd. Na de innesteling ontstaat hieruit het eigenlijke embryo. Vervolgens ontwikkelen zich de drie *kiembladen*: *ectoderm*, *mesoderm* en *endoderm*. Uit deze drie lagen ontstaan enkele honderden verschillende celtypen en weefsels die zijn opgebouwd uit gelijksoortige cellen en organen die uit meerdere weefsels zijn opgebouwd. Bij de mens speelt zich dit differentiatieproces af tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap. De embryoblast vormt de oorsprong van de *embryonale stamcellen*. Deze cellen zijn *pluripotent*, hetgeen betekent dat ze zich kunnen ontwikkelen tot cellen die behoren tot elk van de drie kiembladen. Echter, een volledig embryo kan er niet meer uit ontstaan omdat ze geen trofoblast meer kunnen vormen. Wanneer stamcellen in het laboratorium gekweekt worden kunnen ze zich in allerlei richtingen differentiëren afhankelijk van de kweekomstandigheden.



Afbeelding links:
Isolatie en kweek van humane embryonale stamcellen.
Afbeelding rechts:
Regeneratievermogen van planten.

Links: Cellen gescheiden door een levende spons door een fijne zijden doek te persen.
Rechts: Cellen aggregeren tot kleine massa's die zich ontwikkelen tot sponzen



Regeneratie

Behalve de geslachtelijke voortplanting bestaat er ook een vegetatieve- of ongeslachtelijke voortplanting of vermeerdering. Deze vorm van voortplanting is bij planten al lang bekend, vandaar de uitdrukking *vegetatief*. Dit proces kan op natuurlijke wijze plaatsvinden door middel van knollen of uitlopers en op kunstmatige wijze door stekken, scheuren, enten, oculeren en tegenwoordig ook in het laboratorium door middel van weefselkweek. De verzameling nakomelingen die op deze wijze ontstaan wordt een kloon genoemd. Klonen zijn in genetisch opzicht identiek aan elkaar en aan de moederplant. Het kunstmatig produceren van een kloon heet kloneren of klonen. Gemakshalve worden deze werkwoorden, die het actieve ingrijpen aanduiden, in het wetenschappelijke jargon gebruikt voor alle processen waarbij copieën (of bijna copieën) worden gevormd van biologische eenheden zoals genen, cellen, planten en dieren.

Planten

Uit een volwassen plant kunnen cellen worden geïsoleerd die ieder een complete nieuwe plant kunnen vormen. Deze cellen worden stamcellen genoemd. In het Frans wordt gesproken over *les cellules souches*. Hiermee wordt aangegeven dat het om de cellen gaat die aan de onderkant van de stam achterblijven wanneer een plant met de grond gelijk wordt gemaakt. Uit deze cellen kan een hele nieuwe plant ontstaan. Deze stamcellen zijn verantwoordelijk voor de regeneratie van de oorspronkelijke plant. Vegetatieve voortplanting komt ook voor bij som-

mige primitieve dieren als sponzen, holtedieren, platwormen en rondwormen.

Sponzen

Bij de sponzen is het mogelijk om van een volwassen exemplaar alle cellen van elkaar te scheiden, bijvoorbeeld door ze door een fijn gaas te persen of ze met bepaalde chemicaliën te behandelen. Wanneer vervolgens de cellen van één dier worden vermengd met die van een ander exemplaar van dezelfde soort, ontstaat een nieuwe spons die opgebouwd is uit de cellen van beide donorsponzen. Het onderscheid tussen individu en een verzameling aan elkaar vastzittende cellen (een kolonie genaamd) is daarom bij sponzen heel moeilijk te maken. Twee naast elkaar levende sponzen kunnen ook spontaan met elkaar vergroeien en een nieuwe spons laten ontstaan die qua vorm heel anders is dan de twee oorspronkelijke sponzen.

Holtedieren

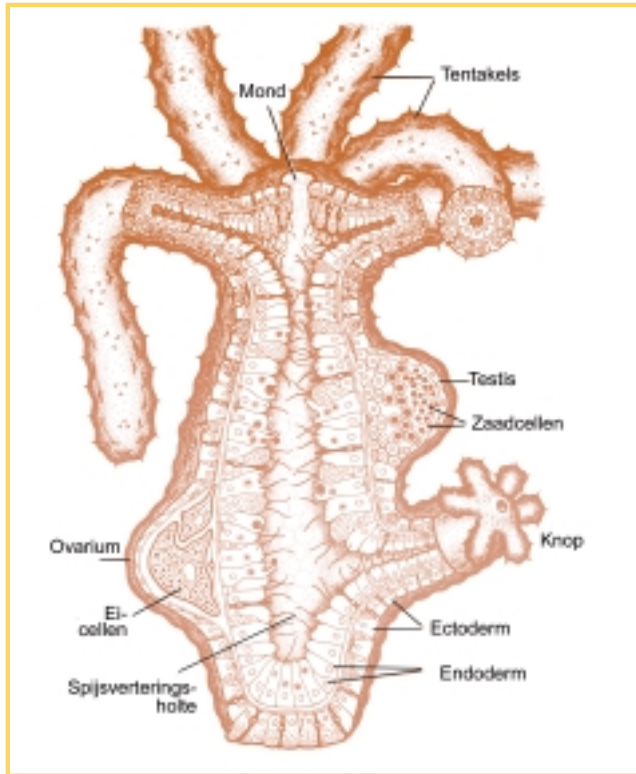
Van de zoetwaterpoliep Hydra weten we dat het een holtedier is dat knoppen vormt, ook wel uitstulpingen genoemd, waaruit nieuwe dieren groeien die zich vervolgens afsplitsen en zelfstandig verder leven. Deze knoppen worden gevormd door cellen die afkomstig zijn van alle drie de cellagen waaruit het dier is opgebouwd: de buitenste-, de binnenste- en de tussenlaag. Ruim 250 jaar geleden waren de geleerden het nog niet met elkaar eens of Hydra een plant of een dier was. Met name de Zwitser Abraham Trembley die omstreeks 1740 in den Haag woonde, heeft aan de opheldering

van deze vraag bijgedragen. Hij ontdekte tevens dat deze poliepen een voor dieren verbluffend regeneratievermogen bezitten. Het is mogelijk de kleine dieren in wel 200 kleine stukjes te snijden die elk nauwelijks 0,2 mm lang zijn. Elk van die stukjes kan uitgroeien tot een complete poliep. De enige voorwaarde is dat alle drie de hierboven genoemde celtypen in het stukje aanwezig zijn.

Platwormen

Ook het regeneratievermogen van de zoetwaterplatworm *Planaria* is al eeuwen onderwerp van studie. Dit ongeveer 1cm lange diertje is voor de voortplanting bijzonder toegerust. Het zijn *hermafrodieten* (tweeslachtigheid) met zowel testes als ovaria. Maar daarenboven hebben ze een

Hydra: doorsnede



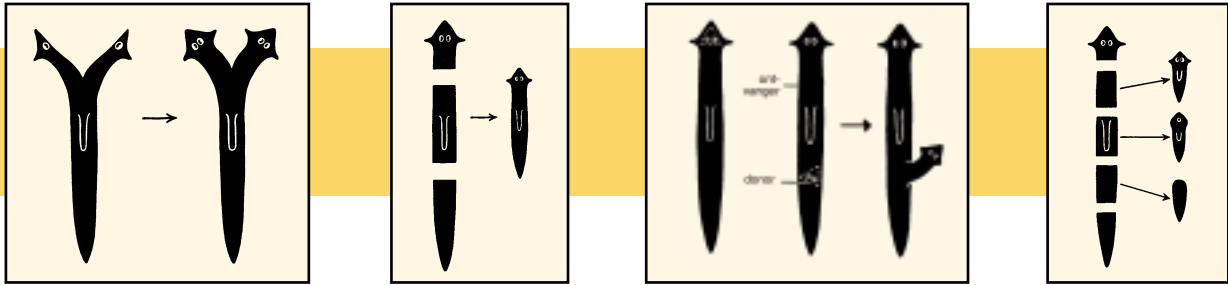
ongelofelijk vermogen om zich ongeslachtelijk te vermenigvuldigen of, wellicht beter uitgedrukt, te regenereren. Wanneer een individu tussen kop en staart in twee stukken wordt gesneden ontstaat er uit ieder stuk een volledige worm. Het onthoofde deel van het individu maakt een nieuwe kop aan, compleet met ogen en hersenen. Ook in de lengterichting doorsnijden heeft hetzelfde resultaat. Uiteindelijk is gebleken dat het mogelijk is een volwassen dier in bijna 300 kleine stukjes te verdelen die elk het vermogen hebben uit te groeien tot een nieuwe worm.

Hoe kan de regeneratie bij deze dieren worden verklaard? Bezitten zij net als planten *pluripotente stamcellen*, dat wil zeggen stamcellen waaruit al hun verschillende weefsels kunnen ontstaan? Deze vraag is nog steeds niet eenduidig beantwoord, maar het is wel waarschijnlijk. Bij *Planaria* komt in alle weefsels een stamcel voor, die neoblast wordt genoemd, die naar alle waarschijnlijkheid pluripotent is. Echter, noch bij *Hydra* noch bij *Planaria* is ooit aangetoond dat er een heel nieuw dier kon ontstaan uit één enkele geïsoleerde stamcel.

Bij gewervelde dieren worden ook wel bepaalde vormen van regeneratie aangetroffen, maar het vervangen van lichaamsdelen die verloren zijn gegaan komt maar bij enkele soorten voor en dan nog in beperkte mate. Het bekendst is de staart van de hagedis die in nood kan loslaten en daarna weer kan aangroeien.

Regeneratie bij de mens

Bij zoogdieren, inclusief de mens, is gedeeltelijke regeneratie van de lever en van skeletspieren mogelijk. Ook bij wondgenezing vindt herstel plaats van het beschadigde weefsel of van weefsel dat verloren is gegaan. Hierbij moet niet uit het oog worden verloren dat ook onder normale omstandigheden ook voortdurend nieuwe cellen worden aangemaakt. Dit proces van renovatie vindt in het algemeen plaats vanuit weefsel-specifieke stamcellen met een beperkter vermogen tot specialisatie. Het komt uitvoerig aan de orde in het hoofdstuk over somatische stamcellen. Dezelfde eigenschappen die stamcellen in staat stellen tot een ongelimiteerd aantal celdelingen, kunnen echter ook een nadelig effect hebben. Als er mutaties in het DNA van een stamcel optreden, dus in het systeem dat zorgt voor deze zelfvernieuwing van weefsels, is de kans groter dat er een tumor ontstaat dan wanneer een reeds gespecialiseerde cel muteert. Met name de huid, de darm en het bloedvormende systeem worden voortdurend in hoog tempo vernieuwd op basis van deling van stamcellen.



Verschillende experimenten waarin het regeneratievermogen van platwormen schematisch wordt weergegeven

Waarschijnlijk is het dan ook geen toeval dat het juist deze organen zijn waarin frequent tumoren ontstaan. Voor de geneeskunde is het van groot belang te weten of, en zo ja hoe, regeneratie van andere weefsels kan worden bewerkstelligd. Welke stamcellen zijn daarvoor nodig en wat zijn dan de eigenschappen van zulke stamcellen. Uit het feit dat complete zoogdieren kunnen worden geklooneerd, zoals het beroemde schaap *Dolly*, mag niet worden geconcludeerd dat vegetatieve vermeerdering uit één enkele stamcel, zoals bij planten, zonder manipulatie mogelijk is. De kern, met daarin het erfelijk materiaal van de cel waaruit *Dolly* is geklooneerd, was weliswaar een gedifferentieerde lichaamscel, afkomstig uit de eier, maar voor het ontstaan van *Dolly* was een kunstmatig proces nodig namelijk een kerntransplantatie. De betekenis van kloneren voor de regeneratieve geneeskunde, die het herstel of de vervanging van beschadigde weefsels en organen nastreeft, is dat de leden van een kloon identiek zijn. Hun weefsels en organen kunnen dus zonder problemen uitgewisseld worden. Het kloneren van individuen kan in principe op twee verschillende manieren plaatsvinden: door middel van *embryosplitsing* en door middel van *celkerntransplantatie*.

Embryosplitsing

Embryosplitsing is een proces dat niet alleen de oorzaak is van de vorming van natuurlijke eeneiige tweelingen maar iets dat ook 'spontaan' kan optreden na kunstmatige voortplanting via reageerbuisbevruchting (IVF). De meeste van deze tweelingen ontstaan op het moment dat onmiddellijk voorafgaat aan de innesteling van het embryo. Uit één embryo kunnen dan afzonderlijke embryo's ontstaan als gevolg van insnoering van de *interne celmassa*, al dan niet in combinatie met de *trofoblast*.

Embryosplitsing in een nog vroeger stadium is de meest klassieke methode voor het kloneren van gewervelde dieren en is voor het eerst toegepast door Spemann in 1902. Hij gebruikte een haar van zijn pasgeboren zootje om een 2-cellig salamander-embryo in tweeën te splitsen. Willadsen heeft voor het eerst in 1979 een zoogdier-embryo gesplitst. Met de toepassing van embryosplitsing is nadien veel ervaring opgedaan bij (landbouw-)huisdieren. Hierbij is gebleken dat beide cellen van het 2-cellige embryo bij het schaap en het rund het vermogen hebben zich volledig normaal te kunnen ontwikkelen. De ontwikkelingscapaciteit van individuele embryonale cellen is vanaf het 8-cellig stadium zeer beperkt. De efficiëntie van embryosplitsing is op dit ogenblik beduidend groter dan die van celkerntransplantatie. Het is echter niet mogelijk via embryosplitsing een aantal van de toepassingen te realiseren die met kerntransplantatie wel binnen bereik kunnen komen. Bovendien bestaat twijfel over de effectiviteit van de toepassing van embryosplitsing bij de mens.

Celkerntransplantatie

Celkerntransplantatie is een vorm van ongeslachtelijke voortplanting, waarbij de kern van een donorcél, wordt geplaatst in een eicel waaruit de celkern is verwijderd. Als de donorkern afkomstig is van hetzelfde individu als de ontvangende eicel is er sprake van een echte kloon. Als de celkern en de eicel van verschillende individuen afkomstig zijn, worden eveneens de begrippen kloon en kloneren gebruikt. Strikt genomen is dit niet juist omdat de mitochondriën (kleine *organellen* in de cel die de energiehuishouding verzorgen) van het toekomstige individu afkomstig zullen zijn van de ontvangende eicel. Deze mitochondriën hebben een eigen DNA dat zeer klein is (ca.

Stamcellen kunnen momenteel op verschillende manieren worden verkregen:

- Uit pre-implantatie embryo's, ontstaan via IVF
- Uit pre-implantatie embryo's, ontstaan via celkerntransplantatie
- Uit foetaal materiaal
- Uit navelstrengbloed bij de geboorte
- Uit bepaalde weefsels van volwassenen, bijvoorbeeld beenmerg

16.500 baseparen) in vergelijking bij het DNA in de celkern (ca. 3 miljard baseparen). Het grote verschil tussen beide typen DNA is het aantal copieën dat aanwezig is in een normale eicel op het moment van de bevruchting. De rijpe eicel bevat enige honderduizenden mitochondriën, die elk gemiddeld 10 DNA-moleculen bevatten. Het komt erop neer dat ongeveer evenveel DNA in de mitochondriën van de eicel aanwezig is als in de kern. De mitochondriën kunnen allemaal hetzelfde type DNA bevatten of verschillende typen. Dit betekent dat éénige tweelingen en dus ook door embryosplitsing (zie verderop) verkregen klonen, in genetisch opzicht niet geheel identiek hoeven te zijn wat betreft het DNA in de mitochondriën. Het betekent ook dat de cellen van door kerntransplantatie verkregen embryo's of individuen niet volledig identiek zijn aan de kerndonor, immers de mitochondriën in die cellen zijn afkomstig van de donor van de eicel.

Als de donorkern afkomstig is van een vroeg-embryonale cel, zal de ontstane *kloon* uiteraard niet identiek kunnen zijn aan een reeds bestaand individu. De kloon is evenmin identiek aan één van beide ouders van het embryo, aangezien het embryo is ontstaan uit een eicel en een zaadcel en dus kenmerken van beide ouders draagt.

De eerste celkerntransplantaties bij een gewerveld dier zijn uitgevoerd in 1952 bij de luipaardkikker door de Amerikaanse onderzoekers Briggs en King. Zij verwijderden de kern uit de eicel en injecteerden hierin vervolgens een kern van een vroeg-embryonale cel. Het ontstane embryo bleek in staat uit te groeien tot een kikkervisje. Naderhand werden dergelijke experimenten ook met succes uitgevoerd met de kernen van darmcellen van vol-

wassen kikkers. De eerste celkerntransplantaties bij zoogdieren zijn uitgevoerd bij konijnen. De embryo's die waren ontstaan door transplantatie van embryonale celkernen waren niet in staat zich verder te ontwikkelen dan het stadium van ongeveer 5 dagen na de bevruchting. Hierdoor bleef dit type onderzoek jaren steken tot dat de draad weer is opgepakt door Willadsen die in 1980 meer succes had bij schapen. Hij heeft aangetoond aan dat het mogelijk is klonen te maken door een celkernhoudende vroeg-embryonale cel te fuseren met een ontvangereicel waarvan de kern is weggenomen. Wanneer de kern van de donorcel in de eicel terechtkomt, wordt de donorkern ten gevolge van de fusie zodanig geherprogrammeerd, dat de aldus gevormde cel zich op dezelfde manier kan ontwikkelen als een bevruchte eicel.

In het begin van de jaren '90 werd duidelijk dat het succes van de kerntransplantatie mede bepaald wordt door het stadium van de *celcyclus* (in ruste of bezig met delen) waarin de kern van de donorcel zich bevindt. Slechts uit één van de 29 embryo's die in het Dolly experiment ontstonden uit 277 transplantaties van uiercelkernen ontwikkelde zich een levend geboren lammetje: *Dolly*. Bij de daarop volgende muizenexperimenten werden *cumuluscellen* (de voedingscellen van de eicel) als kerndonor gebruikt. Van een groot aantal pogingen had 2 tot 3 procent succes.

De mens onderscheidt zich van de meeste dieren inclusief de laboratoriumproefdieren en de landbouwhuisdieren door een minder efficiënte voortplanting. Daarom zal kerntransplantatie bij de mens naar verwachting nog minder efficiënt verlopen dan die bij schapen en muizen. Eén van de factoren die de efficiëntie van celkerntransplantatie bij de mens nadelig zal beïnvloeden is de noodzaak te kunnen beschikken over grote aantallen eicellen van goede kwaliteit. Bij het uitnemen van de kern uit de eicel wordt ook een deel van het *cytoplasma* (= celvocht) verwijderd, waarin zich veel essentiële factoren bevinden, hetgeen de ontwikkelingscapaciteit niet ten goede komt. Gelet op het lage succes-percentages van celkerntransplantatie bij het schaap en de muis zullen er bij de mens per behandeling heel veel eicellen nodig zijn, tenminste bij de huidige stand van de techniek.

Therapeutisch kloneren

Therapeutisch kloneren is een toepassing van celkerntransplantatie die niet gericht is op het tot stand brengen van een nieuw individu en evenmin tot het ontstaan ervan

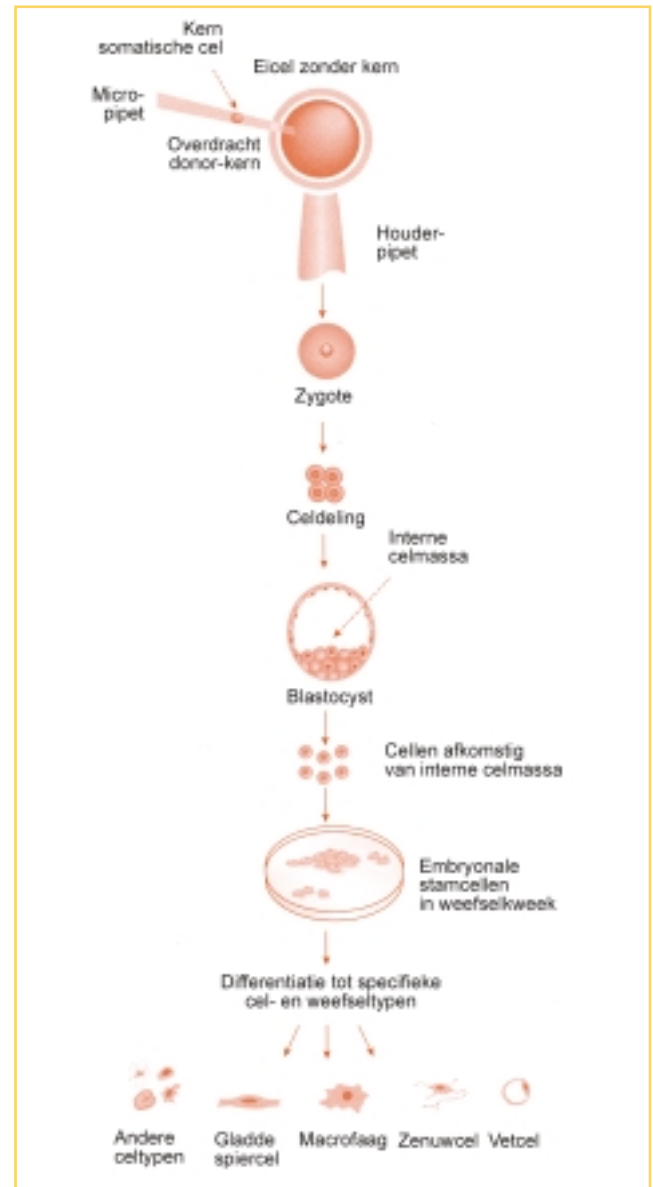
zal leiden. Het gaat hierbij om het laten ontstaan van cellen, weefsels en organen voor transplantatiedoeleinden. Onderzoekers willen deze celpopulaties laten ontstaan door middel van differentiatie van embryonale stamcellen, die immers het vermogen hebben cellen voort te brengen die zich in allerlei richtingen kunnen specialiseren. Bij deze vorm van kerntransplantatie fungeert de patiënt zelf als donor van de celkern. Uit de aldus verkregen embryonale stamcellen kunnen weefsels ontstaan met identieke eigenschappen als die van de kerndonor en daardoor optimaal geschikt voor transplantatie naar de kerndonor (= patiënt). Deze embryonale stamcellen, kunnen maanden in het laboratorium worden gekweekt zonder dat ze zich differentiëren. In het volgende Hoofdstuk wordt hierop uitgebreid ingegaan.

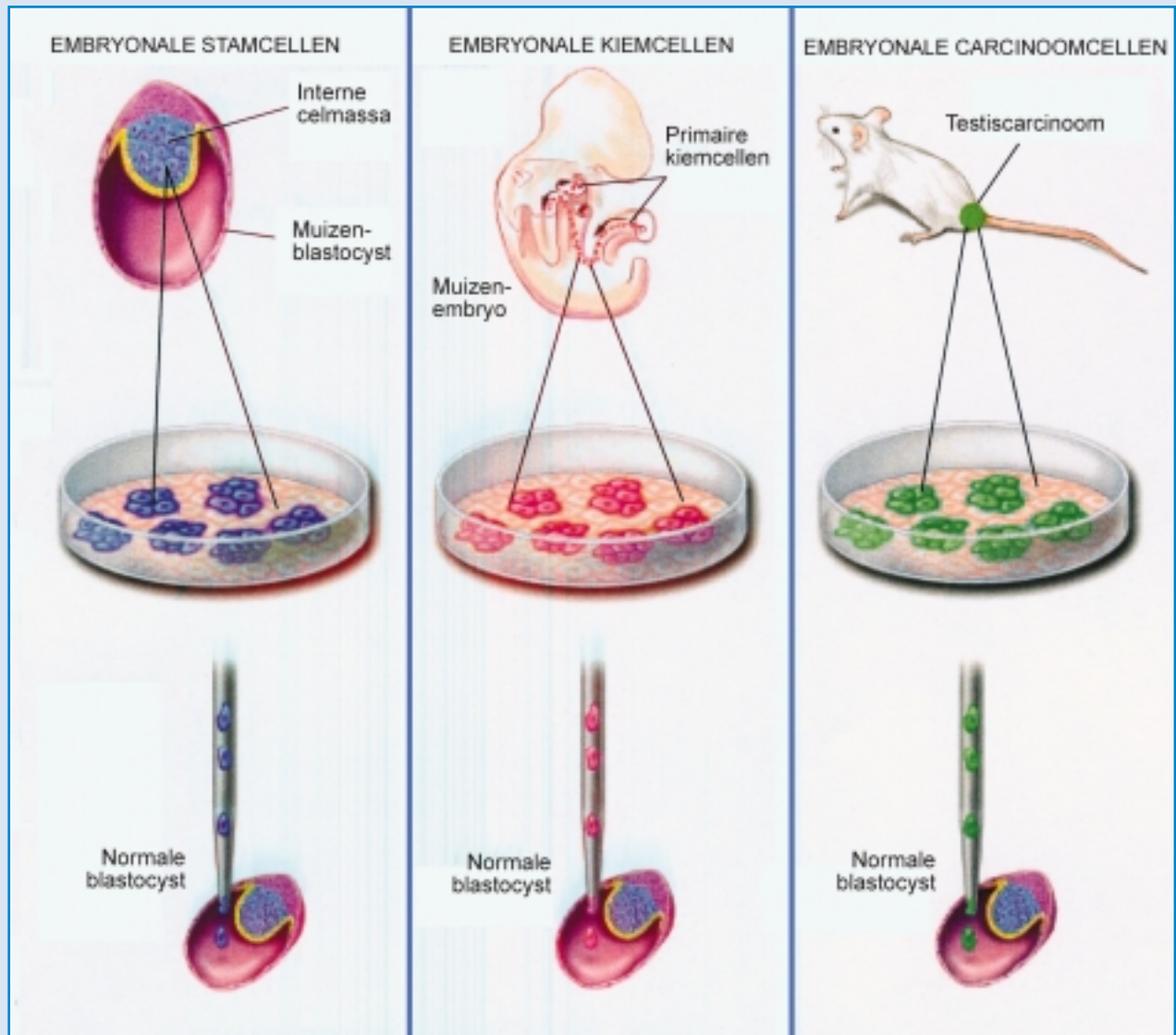
Plasticiteit van somatische stamcellen

Tot voor kort was de algemene opvatting dat *pluripotente* stamcellen, met het vermogen alle verschillende celtypen te vormen, uitsluitend voorkomen in het zeer vroege embryonale stadium. De stamcellen in het volwassen zoogdier (*somatische* stamcellen) zouden een beperkter vermogen hebben en alleen de cellen kunnen voortbrengen van het weefseltype waartoe ze behoren. Echter, er zijn steeds meer aanwijzingen dat het proces van differentiatie niet uitsluitend rechtlijnig en onomkeerbaar zou verlopen. Uit experimenten met muizen is het mogelijk gebleken uit stamcellen afkomstig van weefseltype A, dochtercellen te kweken die behoren tot weefseltype B, een verschijnsel dat wordt aangeduid met de term *plasticiteit*. Door deze ontdekkingen worden stamcellen afkomstig uit weefsels van volwassenen steeds meer als een reële optie beschouwd voor de regeneratieve geneeskunde.

Tot besluit

Het woord kloneren is inmiddels sterk geladen geraakt, aangezien veel mensen vrezen dat het wetenschappelijk onderzoek dat hiervoor nodig is uiteindelijk zal kunnen leiden tot het kloneren van mensen voor voortplantingsdoeleinden. En dat vindt men zo'n angstaanjagende gedachte dat de regeringen van alle ontwikkelde landen deze toepassing bij voorbaat hebben verboden. Verschillende groeperingen willen zelfs dat al het onderzoek dat bij zou kunnen dragen aan de mogelijkheid om mensen te kloneren moet worden verboden.





Oorsprong pluripotente muizen-stamcellen

C.L. MUMMERY EN P.T. VAN DER SAAG

C.L. Mummery studeerde natuurkunde en promoveerde in 1978 in de biofysica aan de Universiteit van Londen. Van 1978 tot 1983 was zij postdoc op het Hubrecht Laboratorium waar zij de differentiatie en de groeiregulatie van neuroblastomacellen bestudeerde. Later gevolgd door soortgelijk onderzoek aan embryonale stamcellen van muizen en humane teratocarcinoomcellen. Dit vormde de basis van een deel van haar huidige onderzoek naar de differentiatie van humane embryonale stamcellen tot cardiomyocyten. Doel hiervan is weefselherstel na een hartinfarct te kunnen bewerkstelligen. Zij heeft als eerste humane embryonale stamcellen in Nederland geïntroduceerd. Haar overige onderzoek betreft cardiovasculaire ontwikkeling in brede zin. Per 1 april 2002 is zij benoemd als ICIN bijzonder hoogleraar aan de Universiteit van Utrecht met als opdracht "Ontwikkelingsbiologie van het hart".

P.T. van der Saag is bioloog, heeft gestudeerd in Utrecht en is sinds 1967 verbonden aan het Hubrecht Laboratorium, het Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie (NIOB), een onderzoeksinstituut van de KNAW. Hij richtte daar een biochemische afdeling op en deed zijn promotie-onderzoek aan de eiwitsynthese in neonatale muizen-hersenen. In de daarop volgende jaren heeft hij onderzoek verricht op verschillende terreinen zoals groeifactoren en lipiden. Sinds het begin van de jaren negentig is de aandacht verlegd naar de rol van de zogenaamde nucleaire receptoren in de embryonale ontwikkeling. Daarbij ligt de nadruk op vitamine A (retinoïd) en de klassieke steroïden die via dit type receptoren hun werk doen. Sinds 1997 is hij tevens adjunct-directeur Onderzoek van het NIOB.

Inleiding

Embryonale stamcellen staan volop in de belangstelling. De Ziekte van Parkinson, dwarslaesies van het ruggemerg, hartfalen en suikerziekte zijn enkele voorbeelden van chronische aandoeningen die vaak worden genoemd wanneer het gaat om mogelijke therapieën met behulp van stamcellen. De reden hiervoor is duidelijk: het betreft ziekten die veroorzaakt worden door functieverlies van één bepaald celtype zoals de productie van dopamine door hersencellen of van insuline door cellen van de alvleesklier (pancreas). In principe zou de vervanging van de cellen die verloren zijn gegaan de productie van de ontbrekende stoffen kunnen herstellen en daarmee de ziekte kunnen genezen. Maar wat zijn embryonale stamcellen eigenlijk, waar komen ze vandaan, hoe zijn ze ontdekt en hoe realistisch zijn klinische toepassingen? Wat zijn embryonale kiemcellen en zijn deze vergelijkbaar met embryonale stamcellen? In dit hoofdstuk zullen we op deze vragen nader ingaan.

Pluripotente stamcellen

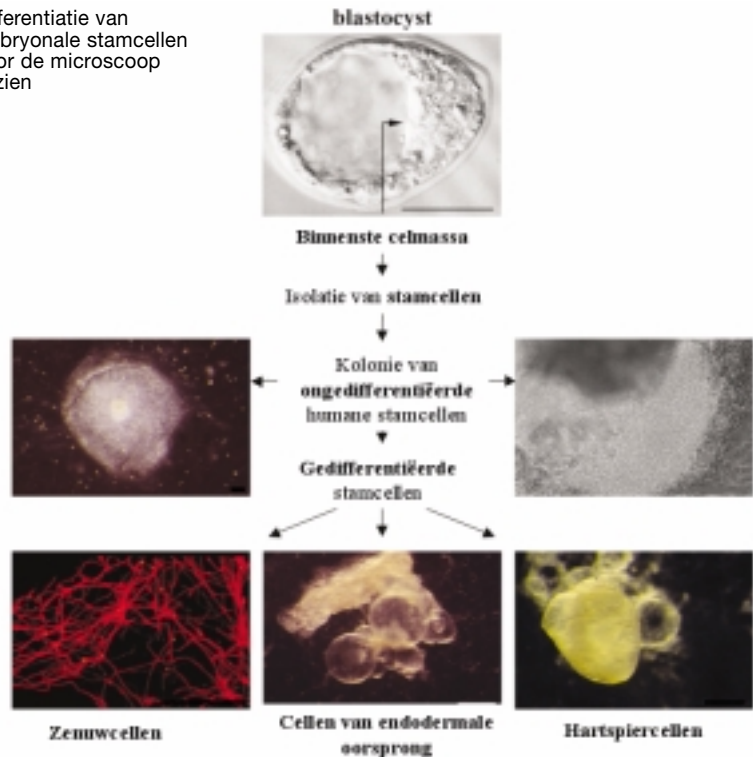
Stamcellen zijn *primitieve* cellen die we in alle organismen tegenkomen. *Primitief* wil in dit verband zeggen dat ze aan het begin van de ontwikkeling staan. Dochtercellen die door stamcellen gevormd worden kunnen nog zich nog in alle richtingen specialiseren (differentiëren). Stamcellen worden gekenmerkt door het feit dat wanneer ze zich delen tenminste één van de twee ontstane dochtercellen hetzelfde primitieve karakter zal behouden als dat van de oorspronkelijke oudercel, terwijl de andere dochtercel een meer gespecialiseerd celtype kan worden. Zij zijn dus zowel in staat zichzelf te vermeerderen en zo meer stamcellen te produceren, als dochtercellen te produceren die zich verder kunnen specialiseren tot bijvoorbeeld spiercellen of hersencellen. Daarnaast is het belangrijk vast te stellen dat er in principe twee typen stamcellen bestaan: *pluripotente* stamcellen en *multipotente* stamcellen. Tot voor kort werd aangenomen dat pluripotente stamcellen uitsluitend voorkomen in hele vroege ontwikkelingsstadia van embryo's. Uit die cellen ontstaan de weefsels en organen van het nieuwe individu. *Multipotente* stamcellen

daarentegen zijn beperkter in hun specialisatie. Ze spelen een belangrijke rol bij de normale vernieuwing van weefsels en bij het herstel (regeneratie) van beschadigde organen. Er zijn bij de zoogdieren, inclusief de mens, tenminste 3 typen pluripotente embryonale stamcellen aangetoond: de *embryonale stamcellen*, de *embryonale kiemcellen* en de *embryonale carcinoomcellen*.

Embryonale stamcellen

Bij de mens zijn embryonale stamcellen slechts gedurende een zeer korte periode tijdens de embryonale ontwikkeling aanwezig. Ze bevinden zich, tussen de 4e en 7e dag na de bevruchting, in de interne celmassa van de *blastocyst*. Na de innesteling van het embryo in de baarmoeder verdwijnen ze gedurende de tweede week van de ontwikkeling weer. Ze beginnen dan te differentiëren en vormen drie embryonale lagen, die *kiembladen* worden genoemd. Er zijn drie kiembladen: *ectoderm*, *mesoderm* en *endoderm*. Dit zijn primitieve weefsels waaruit zich tijdens de verdere ontwikkeling alle meer gespecialiseerde weefsels, organen en structuren van het lichaam vormen. Het feit dat de embryonale stamcellen geïsoleerd worden uit zeer jonge embryo's die nog niet zijn ingesteld in de baarmoeder is een onderscheidend kenmerk met de andere *pluripotente* cellen. De betreffende embryo's zijn na de introductie van de *in vitro* bevruchting (IVF), ook wel reageerbuisbevruchting genoemd, regelmatig beschikbaar gekomen voor onderzoek doordat ze in het kader van de voortplanting overtollig geworden zijn (zogenaamde restembryo's). Dit komt omdat na stimulatie van de eisprong met hormonen, een aantal eicellen tegelijk tot rijping gebracht en bevrucht worden. Tegenwoordig worden na IVF meestal niet meer dan twee embryo's in de baarmoeder teruggeplaatst. De andere embryo's worden ingevroren, althans wanneer ze van goede kwaliteit zijn. Nadat de kinderwens van het

Differentiatie van embryonale stamcellen door de microscoop gezien



betreffende paar is vervuld kunnen de overgebleven embryo's beschikbaar komen voor wetenschappelijk onderzoek. Deze restembryo's zijn meestal in het stadium van 2-3 dagen na de bevruchting ingevroren. Op dat moment bestaan ze uit 4-8 cellen. Na het ontdooien moeten ze nog enkele dagen onder bepaalde kweekomstandigheden gehouden worden voordat een *blastocyst* van ongeveer 100 cellen is ontstaan.

De embryonale stamcellen kunnen uit de interne celmassa van deze blastocyst worden vrijgemaakt. Ze worden vervolgens verder gekweekt in het laboratorium. Wanneer dit onder de juiste omstandigheden plaatsvindt, kunnen ze zich oneindig vaak delen zonder hun eigenschappen van stamcel te verliezen. Door de kweekomstandigheden te veranderen en bepaalde signaalstoffen of groeihormonen toe te voegen kan men er de gewenste celtypen uit laten ontstaan.



Eerste kloon van volwassen zoogdier: "Dolly"

Embryonale stamcellen kunnen in weefselkweek zodanig behandeld worden dat er hartcellen gevormd worden die ritmisch gaan samentrekken. Door een andere behandeling toe te passen kunnen er zenuwcellen worden geproduceerd en zo voort. Verreweg de meeste ervaring is opgedaan met stamcellen van de muis waaruit nu al een dozijn verschillende celtypen zijn ontwikkeld. Op deze resultaten is de verwachting gebaseerd dat het op den duur mogelijk zal zijn ieder gewenst celtype in iedere gewenste hoeveelheid ook uit menselijke embryonale stamcellen aan te maken.

Embryonale kiemcellen

In het embryo van de muis ontwikkelen zich kort na implantatie in de baarmoeder de zogenaamde *embryonale kiemcellen* die uiteindelijk, via een reeks tussenstadia, de geslachtscellen (eicellen en zaadcellen) zullen gaan vormen. Dit vindt ongeveer op de achtste dag na de bevruchting plaats. In 1992 is het bij muizen gelukt om deze cellen, juist nadat ze in het embryo te vinden zijn, in kweek te brengen. In 1998 is gebleken dat het ook mogelijk is uit menselijke foetussen embryonale kiem-

cellen te isoleren. Deze kiemcellen zijn afkomstig uit de geslachtsorganen van een geaborteerde foetus van ongeveer acht weken oud. Als de kiemcellen in een vroeg stadium uit de foetus genomen worden en in kweek worden gebracht onder toevoeging van specifieke groeifactoren, ontstaan cellen die nauwelijks te onderscheiden zijn van embryonale stamcellen. Ze hebben ook het vermogen in weefselkweek altijd te blijven delen zonder dat hun eigenschappen veranderen en om zich te specialiseren tot alle verschillende typen weefselcellen. Al deze eigenschappen wijzen erop dat deze kiemcellen *pluripotent* zijn.

Teratocarcinoomcellen

De isolatie van de eerste *pluripotente* stamcellen heeft bij de muis plaatsgevonden. Deze stamcellen zijn ontdekt in een gezwel dat *teratocarcinoom* wordt genoemd. Dit type tumor ontwikkelt zich uit de *voorlopercellen* van de eicellen of zaadcellen. Het bijzondere van dit kwaadaardige gezwel is dat er allerlei gespecialiseerde cellen, zoals spier- en hersencellen en andere herkenbare weefsels en organen zoals bot, tanden en haren in voorkomen. In feite lijkt het gezwel op een ongestructureerde foetus. Het is een tumor met een zeer snel groeiende populatie van *pluripotente* stamcellen. De stamcellen van deze tumor kunnen in weefselkweek worden vermeerderd en blijven het vermogen behouden alle uiteenlopende celtypen te vormen die ook een embryo te vinden zijn.

Historie

De publicatie in 1997 over de klonering van het schaap *Dolly*, de eerste kloon van een volwassen zoogdier, kwam voor veel mensen, waaronder ook veel wetenschappers, als een grote verrassing. Daarentegen kwam de eerste beschrijving van menselijke embryonale stamcellen in 1998 door de groep van James Thomson (Universiteit van Wisconsin, VS) zeker niet uit de lucht vallen. Net als bij veel andere doorbraken in het wetenschappelijk onderzoek, is er veel onderzoek aan vooraf gegaan. De meeste kennis van deze cellen is verkregen door onderzoek bij de muis. Meer dan 20 jaar lang is er bij dit proefdier gewerkt aan de ontwikkeling van methoden voor de isolatie en kweek van embryonale stamcellen en zijn de biologische eigenschappen van die cellen in kaart gebracht. Met name over de signaalstoffen (groeifactoren) die het

mogelijk maken de embryonale stamcellen van de muis continu in kweek te houden zonder dat differentiatie optreedt, is veel bekend geworden. De celtypen die afgeleid kunnen worden van gekweekte stamcellen zijn onder andere vetcellen, verschillende typen hersencellen en andere celtypen van het zenuwstelsel, insuline producerende cellen van de alvleesklier, botcellen, bloedvormende cellen en gladde- en dwarsgestreepte spiercellen, waaronder hartspiercellen.

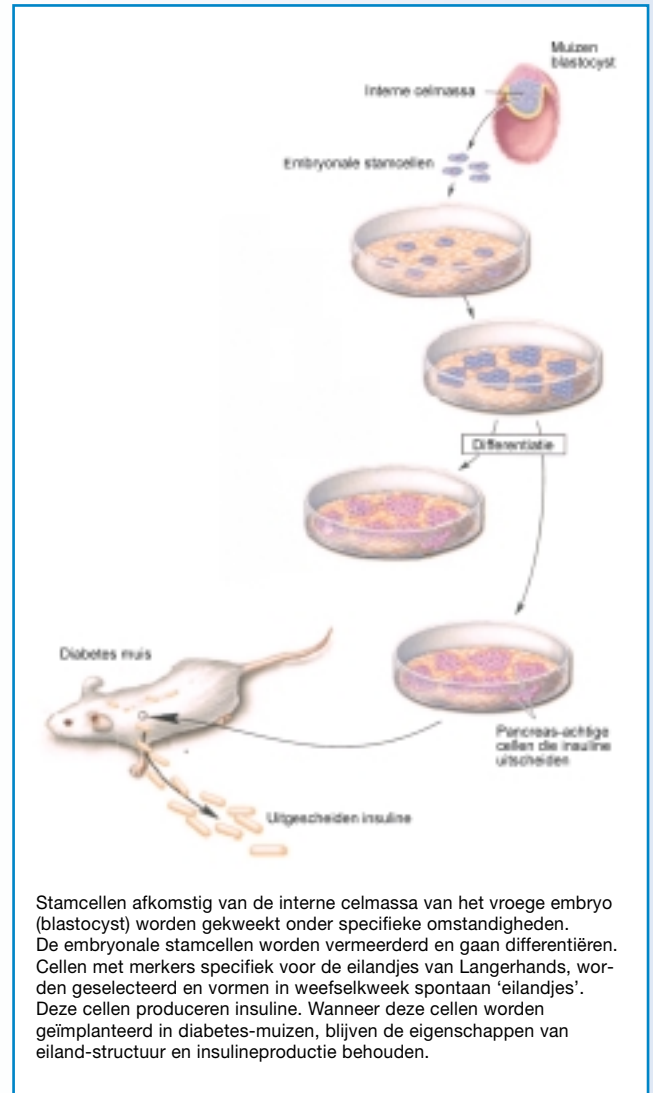
Voor het kweken van menselijke embryonale stamcellen zijn echter weer andere omstandigheden en andere groeistoffen nodig. Voorlopig groeien deze uitsluitend op een voedingsbodem van bindweefselcellen (van de muis) en in aanwezigheid van runderserum. Een kweekstelsel dat bestanddelen bevat van dierlijke oorsprong is niet gewenst als men de gekweekte cellen bij patiënten wil gebruiken omdat er risico's aan verbonden zijn van besmetting met virus of prionen.

Dat embryonale stamcellen pluripotent zijn, blijkt ook wanneer ze onder de huid van een muis geïmplant worden. Er ontwikkelt zich dan een tumor, een *teratoom*, die is opgebouwd uit verschillende weefsels die zijn afgeleid van de drie embryonale kiemlagen.

Ook embryonale kiemcellen zijn in staat deel te nemen aan de embryonale ontwikkeling. Dit is gebleken uit de vorming van zogenaamde *chimere* muizen na het injecteren van deze kiemcellen in een blastocyst. Nader onderzoek van zo ontstane chimere individuen heeft intussen echter verschillende afwijkingen aan het licht gebracht, waardoor nu wordt betwijfeld of embryonale kiemcellen werkelijk als een alternatief voor embryonale stamcellen kunnen worden gezien.

Transplantatie van embryonale stamcellen

Laboratoriumratten en -muizen zijn de dieren waarmee de eerste proeven met celtransplantatie-therapie zijn uitgevoerd. De rat is hierbij vaak de ontvanger van embryonale stamcellen die afkomstig zijn van de muis, aangezien de benodigde operaties beter uitvoerbaar zijn bij een wat groter dier. Reeds enkele jaren geleden heeft men kunnen laten zien dat embryonale stamcellen van de



Stamcellen afkomstig van de interne celmassa van het vroege embryo (blastocyst) worden gekweekt onder specifieke omstandigheden. De embryonale stamcellen worden vermeerderd en gaan differentiëren. Cellen met markers specifiek voor de eilandjes van Langerhans, worden geselecteerd en vormen in weefselkweek spontaan 'eilandjes'. Deze cellen produceren insuline. Wanneer deze cellen worden geïmplant in diabetes-muizen, blijven de eigenschappen van eiland-structuur en insulineproductie behouden.

muis zich tot zenuwcellen kunnen ontwikkelen nadat ze in de hersenen van een rat zijn getransplanteerd en daar enige tijd in leven kunnen blijven. Recent (juni 2002) is bekend gemaakt dat zulke transplantaties een gunstige werking hebben bij ratten met de Ziekte van Parkinson. In deze experimenten waren de ingebrachte cellen ook nog genetisch gemodificeerd, waardoor ze dopamine gingen uitscheiden. Ook zijn hoopgevende resultaten behaald bij de behandeling van ratten met een dwarslaesie van het ruggemerg. Bij deze experimenten werden de stamcellen eerst in een kweekfles tot zenuwcellen omgevormd en vervolgens op de plaats van de dwarslaesie getransplanteerd. Na een aantal weken bleken de behandelde ratten in staat hun verlamde achterpoten weer enigszins te kunnen gebruiken. Het is nog lastig in te schatten wat de precieze betekenis van dit experiment is voor patiënten met een dwarslaesie. Op de eerste plaats moet men bedenken dat het hierboven beschreven experiment is uitgevoerd bij ratten met een 'verse' dwarslaesie. Bij de meeste patiënten bestaat de oorspronkelijke beschadiging al veel langer en is het getroffen gebied inmiddels opgevuld met littekenweefsel. Maar ook al zou er op den duur alleen een betere controle over bijvoorbeeld de blaasfunctie van de patiënt worden bereikt, dan zou dit al een geweldige vooruitgang betekenen. Het is niet verwonderlijk dat deze vooruitzichten het onderzoek van stamcellen een sterke impuls geven.

Een andere veelbelovende toepassing van embryonale stamcellen is de vervanging van insuline-producerende cellen in de alvleesklier bij diabetes-patiënten. Recent is gebleken dat uit embryonale stamcellen van de muis dergelijke cellen kunnen worden verkregen. Ze produceren insuline en doen dat door te reageren op de glucosespiegel in het bloed na transplantatie bij een muis met diabetes. Nu het principe werkzaam is gebleken is het nog maar een kwestie van inspanning en tijd voordat die behandeling ook bij patiënten kan worden gerealiseerd, zo redeneert men in onderzoekersland. Elders in dit cahier worden nog meer voorbeelden gegeven van experimenten die de betekenis aangeven

van embryonale stamcellen als uitgangsmateriaal voor cellen die gebruikt kunnen worden voor het herstel van beschadigde weefsels en organen.

De eerste klinische toepassing van cellen zenuwcellen gekweekt uit pluripotente stamcellen heeft intussen al in 1988 plaatsgevonden in de Verenigde Staten. Bij dit onderzoek zijn elf patiënten die een beroerte hebben gehad, behandeld met zenuwcellen afkomstig van stamcellen uit een teratocarcinoom. De eerste uitkomsten zijn onlangs gepubliceerd. De getransplanteerde cellen zijn na twee jaar nog in de hersenen van de patiënten terug te vinden. Geen enkele patiënt heeft een nadelig effect ondervonden van de transplantatie. Dat betekent dat uitgebreidere klinische studies met deze transplantaten verantwoord zijn.

Toekomstperspectief

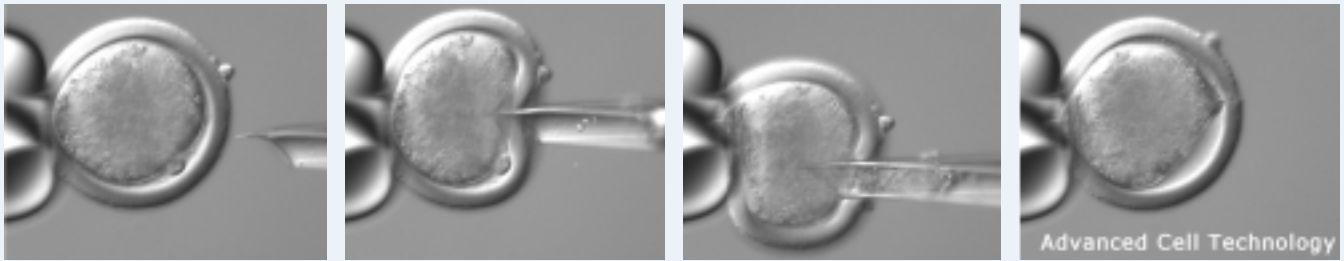
Voordat er bij de mens op grote schaal behandeling met cellen afkomstig van pluripotente stamcellen mogelijk zal zijn, is er nog veel onderzoek nodig, niet alleen naar de beste manieren van toepassing maar ook naar de veiligheidsaspecten.

Gerichte specialisatie van stamcellen

Eén van de belangrijke vragen die opgelost moet worden, betreft de zekerheid dat uitsluitend cellen van het gewenste celtype getransplanteerd worden. Het is natuurlijk niet de bedoeling dat zich bijvoorbeeld *bot* vormt op een plaats in het lichaam waar alleen *hersencellen* horen te zitten. Er moet integratie van de nieuwe cellen plaatsvinden op de plaats in het weefsel die hersteld moet worden. De realiteit gebiedt te zeggen dat er momenteel nog onvoldoende specifieke groeifactoren en kweekcondities zijn gedefinieerd om menselijke stamcellen te laten differentiëren tot een breed spectrum van verschillende celtypen, om daarmee de gewenste variëteit aan transplantaten te kunnen ontwikkelen.

Mogelijke risico's

Eerder werd al melding gemaakt van de risico's verbonden aan producten van dierlijke oorsprong die momenteel



Celkerntransplantatie: uitnemen kern eicel

nog nodig zijn voor de kweek van embryonale stamcellen. Een ander veiligheidsaspect betreft de kans op tumorvorming. Het zal geen verbazing wekken dat uit proeven met muizen is gebleken dat het risico van tumorvorming bij het gebruik van teratocarcinoomcellen als bron vele malen groter is dan in het geval van embryonale stamcellen. Daarmee is nog niet gezegd dat de kans bij laatstgenoemde cellen geheel afwezig is. Experimenten met een lange looptijd zijn onder meer nodig om zulke risico's te kunnen inschatten.

Therapeutisch kloneren

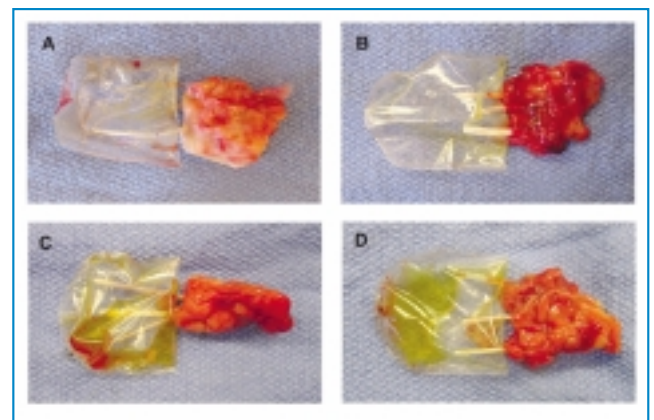
Het grootste probleem dat zich voordoet bij transplantatie van lichaamsvreemd weefsel is het optreden van afstoting. De van embryonale stamcellen afkomstige cellen zullen uiteraard als 'vreemd' worden herkend. Bij transplantatie van hersenenweefsel is dit probleem wellicht nog het kleinst, aangezien in de hersenen de immunologische afweer betrekkelijk zwak lijkt te zijn. Voor een succesvolle transplantatie op andere plaatsen in het lichaam is het echter een grote *overeenkomst* tussen donor en ontvanger vereist. Maar ook dan behandeling met geneesmiddelen die de afstoting onderdrukken nodig zijn, zoals die ook worden toegepast bij 'normale' orgaantransplantaties. De problemen die samenhangen met afstoting kunnen worden voorkomen door te ervoor zorgen dat de cellen die getransplanteerd worden in genetisch opzicht volledig identiek zijn aan de ontvanger. Men hoopt dit te bereiken met een techniek die *therapeutisch kloneren* wordt genoemd. Hierbij worden kernen geïsoleerd uit bijvoorbeeld huidcellen van de patiënt. Eén van die kernen wordt

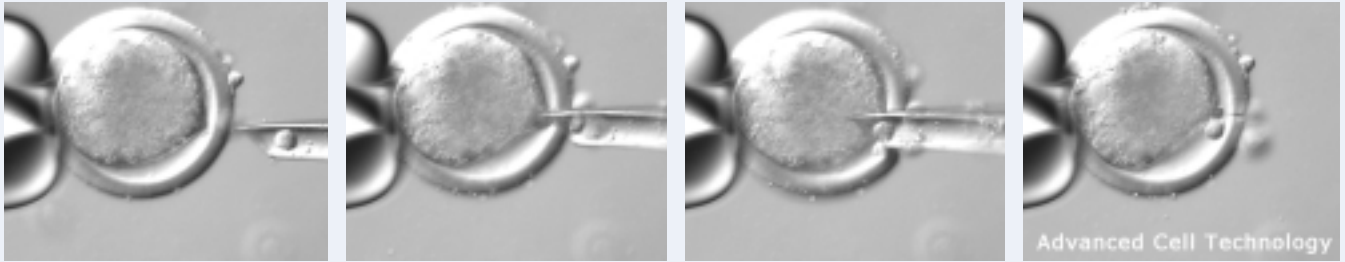
in een willekeurige menselijke eicel geplaatst, waaruit eerst de eigen kern is verwijderd. Als er zich na de kerntransplantatie een embryo ontwikkelt worden uit de blastocyst embryonale stamcellen gehaald. Deze stamcellen en de cellen die daaruit ontstaan hebben bijna dezelfde genetische samenstelling als die van de patiënt. Zoals in Hoofdstuk 1 van dit Cahier is beschreven, zijn ze niet hele-

Ontwikkeling van nierweefsel met behulp van embryonale cellen.

Nierweefsel drie maanden na implantatie.

- A: controle zonder cellen
 - B: met cellen van een andere foet
 - C + D: met gekloneerde cellen
- Ophoping van urine-achtige vloeistof





Celkerntransplantatie: inbrengen donor-kern

maal identiek doordat de mitochondriën (celorganellen die zorgen voor de energiehuishouding in de cel en zelf ook een klein genoom (DNA) hebben) in de eicel afkomstig zijn van de moeder. Bij knaagdieren is bekend dat eiwitten afkomstig van mitochondriën ook aan het celoppervlak terecht kunnen komen en daar wanneer ze van 'vreemde' oorsprong zijn door cellen van het afweersysteem kunnen worden herkend. Het was niet duidelijk of dat ook tot afstoting kan leiden. Een groep onderzoekers uit Boston in de Verenigde Staten, heeft recent (juni 2002) resultaten gepubliceerd die er op wijzen dat zulke via kerntransplantatie verkregen klonen met succes kunnen worden getransplanteerd. De onderzoekers klonederen een stier en lieten het embryo in een draagkoe ontwikkelen tot een foetus van 6 weken. Na een abortus implanteerden ze spierweefsel en hartcellen van de foetus onder de huid van de stier en drie maanden later waren er nog geen tekenen van afstoting aantoonbaar. Nog belangwekkender is dat ze uit primitieve niercellen van de foetus in de kweekfles nierweefsel konden laten groeien op kunststofmembranen. Deze werden vervolgens verbonden met een kunststof zakje en het geheel werd eveneens onder de huid van de stier geplaatst. Deze *primitieve* niertjes werden evenmin afgestoten en bleken zelfs een urine-achtige vloeistof in het zakje af te scheiden.

De route via draagmoeder en foetus komt uiteraard niet direct in aanmerking voor het verkrijgen van gekloneerde cellen voor patiënten, maar de experimenten geven wel aan dat er enorme mogelijkheden voor therapeutisch kloneren in het verschiet liggen.

Bij muizen en apen zijn reeds embryonale stamcellen uit

gekloneerde embryo's geïsoleerd. Ook is er in gekloneerde embryonale stamcellen van de muis met succes een genetisch defect gerepareerd waarna de daaruit gewonnen cellen normaal bleken te functioneren. Echter, bij de mens is het nog lang niet zo ver. Wel is eind 2001 een publicatie verschenen over een mislukte maar toch spraakmakende poging. Het menselijk embryo ontwikkelde zich daarbij niet verder dan het 6-cellig stadium. Het gegeven dat er voor het therapeutisch kloneren menselijke eicellen nodig zijn, die moeilijk te verkrijgen zijn, maakt het ook niet gemakkelijker.

Samenvatting

- Humane embryonale stamcellen kunnen met hoge efficiëntie (50%) geïsoleerd worden uit ingevroren restembryo's, maar uitsluitend wanneer deze restembryo's van uitstekende kwaliteit zijn.
- Humane embryonale stamcellen kunnen ongelimiteerd doorgekweekt worden in het laboratorium.
- Humane embryonale stamcellen zijn pluripotent, hetgeen wil zeggen dat ze in principe in staat zijn om alle mogelijke weefsels van het lichaam te vormen. De vraag is alleen op welke wijze dit geïnduceerd kan worden.

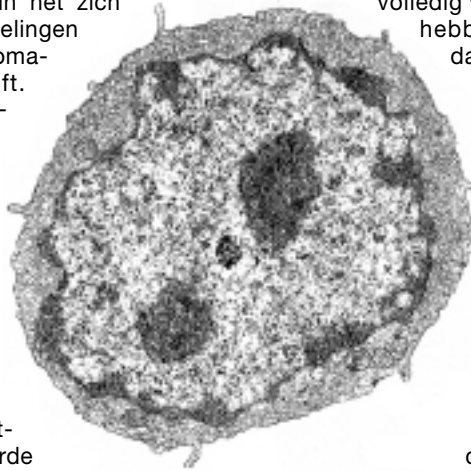
D.W. VAN BEKKUM

D.W. van Bekkum studeerde geneeskunde en promoveerde aan de Rijksuniversiteit Leiden. Van 1960 tot 1989 was hij directeur van het Radiobiologisch Instituut TNO te Rijswijk, waar onder meer research werd verricht naar de effecten van straling op tumoren en normale weefsels, transplantatie van beenmerg en organen en in latere jaren over gentherapie. Daarnaast was hij buitengewoon hoogleraar Radiobiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam en bijzonder hoogleraar Transplantatiebiologie in Leiden. Gedurende 20 jaar was hij voorzitter van het Directorium van het Integraal Kanker Centrum Rotterdam. In 1993 was hij mede-oprichter van het biotechnologie-bedrijf Introgene, sinds 2000 Crucell, te Leiden waar hij als adviseur werkzaam is.

De meest voor de hand liggende toepassing van stamcellen is er beschadigde weefsels en organen mee te herstellen of zelfs hele nieuwe organen van te maken. Zoals in het vorige hoofdstuk is gebleken, verwacht men dat embryonale stamcellen daarvoor bijzonder geschikt zijn, aangezien ze een groot delingsvermogen bezitten en omdat ze - in het embryo - kunnen specialiseren en uitgroeien tot ieder van de ongeveer 200 verschillende types gespecialiseerde cellen die in een volwassen zoogdier voorkomen. Tot voor kort meenden we dat stamcellen met een dergelijke veelzijdige potentie (= *pluripotente* stamcellen) uitsluitend worden aangetroffen in het allervroegste stadium van de ontwikkeling van het embryo, althans bij hogere dieren. Daarná zijn er tijdens de gehele levensduur nog allerlei typen stamcellen verspreid door het gehele lichaam te vinden. Echter, deze *multipotente* stamcellen bezitten een beperkter vermogen tot specialiseren, tenminste dat was tot voor kort de algemene opvatting. Deze stamcellen zouden voor ieder type weefsel verschillen en zouden uitsluitend nog *eindcellen* kunnen vormen die in dat specifieke weefsel voorkomen. Zo maken de stamcellen van het beenmerg alle typen bloedcellen, maar geen huidcellen of darmcellen; de stamcellen van de darm kunnen alle verschillende soorten darmcellen aanmaken, maar geen bloedcellen, enz.

De laatste tijd ontstaan er echter steeds meer aanwijzingen dat bepaalde stamcellen binnen het volwassen individu toch een veelzijdiger karakter hebben en wellicht net zo *pluripotent* zijn als de embryonale stamcellen. In de Engelstalige vakliteratuur spreekt men van *adult stem cells* en ook wel van *somatic stem cells*. De juiste Nederlandse vertaling hiervan namelijk volwassene stamcellen kan gemakkelijk worden verward met *volwassen stamcellen*, hetgeen een contradictio in terminus is. Vandaar dat we in dit cahier gekozen hebben voor de term *somatische stamcellen*, waarmee wordt aangegeven dat deze stamcellen worden aangetroffen in de ontwikkelde weefsels waaruit een individu is opgebouwd (*soma* = lichaam). Daarmee zijn deze stamcellen te onderscheiden van de embryonale stamcellen die uitsluitend voorkomen in het zeer vroege embryo, vóórdat er weefsels zijn aangelegd. Er is nóg een

ander onderscheid: het vermogen van embryonale stamcellen zichzelf te vermeerderen gaat in het zich ontwikkelende embryo al na enkele delingen verloren, iets dat daarentegen bij de somatische stamcel altijd aanwezig blijft. Echter, onder weefselkweek-omstandigheden zijn embryonale stamcellen wél in staat zich ongelimiteerd te blijven vermeerderen, net als sommige somatische stamcellen. Somatische stamcellen bezitten, net als de embryonale stamcellen, de eigenschap dat ze zichzelf kunnen vermeerderen en tevens cellen kunnen vormen die verder kunnen differentiëren. Het aantal stamcellen in een bepaald weefsel blijft daarmee op een constant niveau, terwijl er toch voortdurend grote aantallen gespecialiseerde eindcellen kunnen worden aangemaakt.



Electronen-microscopische opname van een stamcel uit het beenmerg.

Renovatie en herstel van weefsels

Bij veel diersoorten, waaronder zoogdieren, zijn vrijwel alle weefsels en organen gedurende het gehele leven aan een proces van continue vernieuwing onderhevig. Alleen voor nagels en haren geldt dat ze ook bij volwassen individuen nog echt blijven groeien. Andere weefsels blijven constant van omvang doordat er evenveel nieuwe cellen worden gevormd als er verloren gaan. Wanneer dit evenwicht wordt verstoord, bijvoorbeeld als gevolg van een verwonding, worden nieuwe cellen sneller aangemaakt tot de wond is opgevuld. Het tempo van de het normale renovatieproces (= *remodeling*) kan voor verschillende weefsels sterk uiteenlopen. Zich snel vernieuwende weefsels zijn: de huid, het darmslijmvlies en het bloedvormend weefsel. Langzame vervanging vindt plaats in de spieren, de botten, de lever en de cellen die de binnenkant van de bloedvaten bekleden (= *endothelcellen*). Enkele voorbeelden: elke 14 dagen wordt onze opperhuid volledig vernieuwd, daar kan geen slang of hagedis tegenop. De cellen van het darmslijmvlies, die zorgen voor vertering en

opname van voedingsstoffen, worden iedere week volledig vervangen. De meeste witte bloedcellen hebben een vernieuwingcyclus van 4-8 dagen, de rode bloedcellen van ongeveer 120 dagen. Van de weefsels die relatief langzaam worden gerenoveerd zijn de vervangingstijden minder goed bekend. De schaarse beschikbare gegevens hierover zijn verzameld bij kleinere proefdieren. De schattingen voor endothelcellen zijn 6 maanden tot een jaar, voor onze botten zelfs 8-10 jaar. De spieren en het zenuwstelsel stonden tot voor kort bekend als bijzonder statische weefsels. Zo hebben we geleerd dat er na de eerste levensjaren wel voortdurend hersencellen verloren gaan door beschadiging, maar dat er nimmer nieuwe cellen bijkomen. Deze opvattingen zijn inmiddels

radicaal veranderd. Er worden wel degelijk continue nieuwe hersencellen en spiercellen gevormd, zij het in mindere mate dan in de snel zichzelf renoverende weefsels.

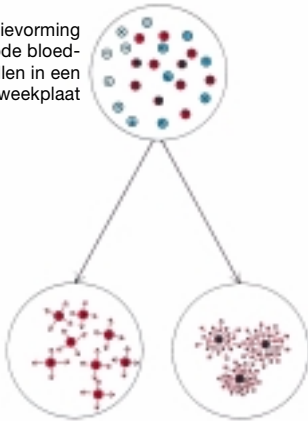
De systemen waarmee nieuwe cellen worden gevormd om de cellen die doodgaan te vervangen verschillen per weefsel. In grote lijnen zijn er twee systemen:

1. het eenvoudigste is door middel van *duplicatie* van functionele *eindcellen*. Wanneer er een dood gaat, deelt de naastliggende cel zich en is daarmee de vervanging een feit.
2. Het meest gecompliceerd zijn de zogenaamde *hiërarchische* systemen die uitgaan van een klein aantal multipotente stamcellen, een groot reservoir van voortdurend delende voorlopercellen variërend van multipotent aan het begin van de keten tot *unipotent* in de laatste fase, met aan het einde van het proces de gespecialiseerde cellen als eindproduct.

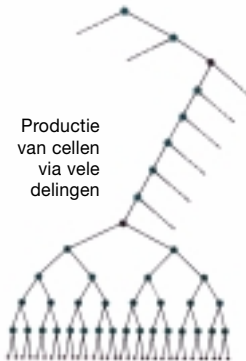
BLOEDAANMAAK

D.W. van Bekkum

Kolonievorming
rode bloed-
cellen in een
kweekplaat



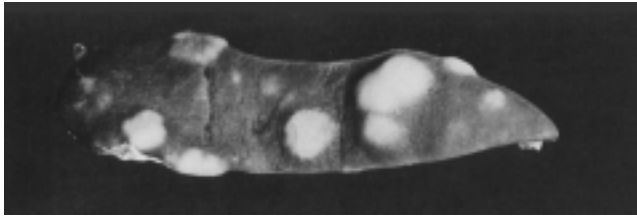
Productie
van cellen
via vele
delingen



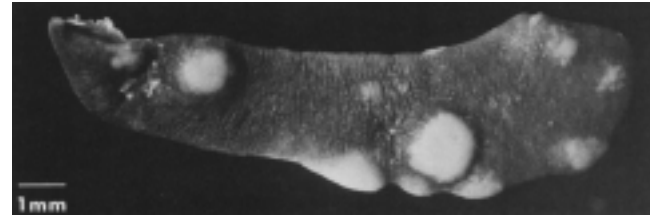
Bij volwassen zoogdieren is het bloedvormend weefsel voornamelijk gelokaliseerd in het beenmerg. Een deel van de lymfocyten (= witte bloedcellen) wordt in de lymfeklieren, de milt en de zwezerik gevormd. Een volwassene heeft over het hele skelet verspreid in totaal ongeveer 1 kg beenmerg. De gespecialiseerde cellen die op deze plaatsen worden gemaakt, zijn in het bloed terug te vinden en ook in de weefsels buiten de bloedvaten. Ze waren na de introductie van het microscoop al te onderscheiden in: witte bloedcellen of leukocyten (*leukos* = Grieks voor wit, *kytos* = hol vat = cel), rode bloedcellen of erythrocyten (*erythros* = rood) voor het vervoer van zuurstof van de longen naar alle weefsels en de bloedplaatjes of trombocyten (*thrombos* = stolsel) voor de stolling van het bloed. Leukocyten is een verzamelnaam voor alle kernhoudende bloedcellen dit in tegenstelling tot rode bloedcellen en bloedplaatjes die geen kern bezitten. Zij verzorgen de afweer tegen infecties: de zogenaamde *B-lymfocyten* produceren antistoffen, de *T-lymfocyten*, die dodelijke stoffen tegen parasieten uitscheiden en tenslotte de *macrofagen* en *granulocyten* die bacteriën en andere binnengedrongen microben opeten en verteren.

Met behulp van analyse van de verschillende moleculen op het oppervlak van individuele voorlopercellen en het bestuderen van de kolonievormende eigenschappen van deze cellen in weefselkweek, is het productiesysteem van alle typen bloedcellen gedurende de afgelopen 40 jaar tot in detail ontrafeld.

Het proces begint bij een dochtercel van de bloedvormende stamcel. Vandaar verloopt de specialisatie (differentiatie, rijping) tot eindcellen in stapjes die gepaard gaan met vele delingen waardoor de kloon of kolonie tot vele miljoenen cellen wordt uitgebreid. Een eindcel kan niet verder delen, maar wel verder uitrijpen. Bij de rode bloedcellen gaat deze rijping gepaard met de uitstoting van de kern. Bloedplaatjes ontstaan door het uiteenvallen van de voorlopercel in een groot aantal kleine stukjes. De onrijpe cellen die zichzelf nog kunnen vermeerderen worden *voorlopercellen* genoemd. Dit hiërarchische systeem maakt het mogelijk dat uit een beperkt aantal stamcellen gedurende lange tijd grote hoeveelheden eindcellen kunnen worden aangemaakt.



Bloedvormende stamcellen vormen kolonies in de milt van bestraalde muizen



Duplicatie-systemen komen met name voor in weefsels die langzaam renoveren zoals het *endotheel* (= binnenbekleding bloedvaten). In zich snel vernieuwende weefsels zoals het beenmerg verloopt de vorming van nieuwe cellen middels hiërarchische processen.

Hiërarchische organisatie van de celproductie

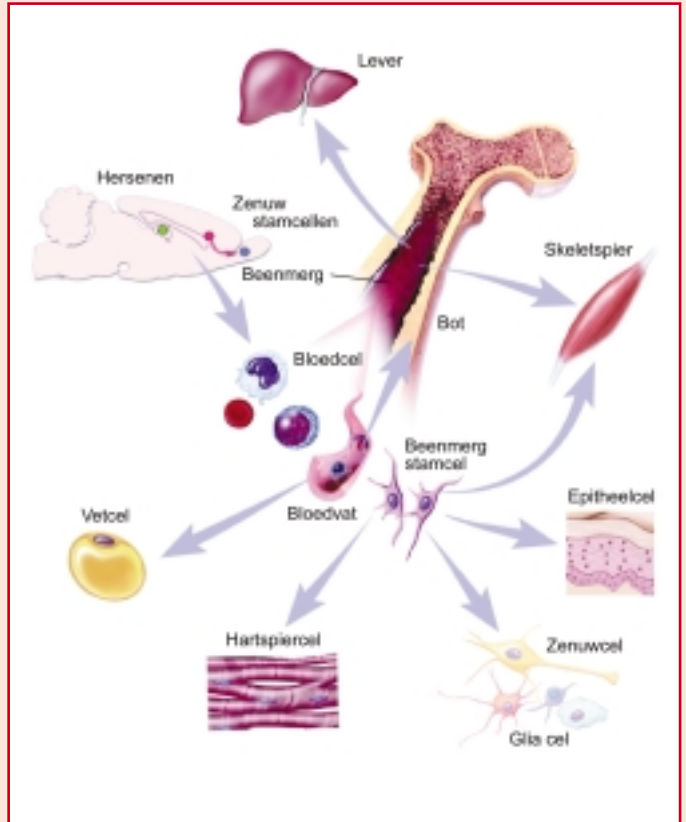
Beenmerg

Het bestaan van een stamcel in de huidige betekenis van het woord is 40 jaar geleden voor het eerst aangetoond in het beenmerg: het weefsel waar de cellen van ons bloed worden gevormd. Uit onderzoek dat vlak na de Tweede Wereldoorlog is uitgevoerd naar de gevolgen van atoombom-explosies, is gebleken dat beenmerg gevoeliger is voor bestraling dan de meeste andere weefsels. Na blootstelling aan een grote dosis straling gaan alle bloedvormende cellen te gronde en raken de mergholtes leeg. De meeste witte bloedcellen die noodzakelijk zijn voor de afweer tegen bacteriën en virussen en de bloedplaatjes die onmisbaar zijn voor de stolling van het bloed, hebben een zeer beperkte levensduur, variërend van enkele dagen tot ongeveer een week. Als de aanmaak van nieuwe cellen stopt, raakt de voorraad in korte tijd uitgeput en ontstaan er dodelijke bloedingen en infecties. Vervolgens is ontdekt dat muizen die bestraald zijn kunnen worden gered door beenmergcellen van een onbestraalde muis in een ader te spuiten. Bij deze behandelde muizen vullen de mergholten zich in korte tijd weer met bloedvormende cellen. Er is gebleken dat deze herpopulatie uitgaat van slechts enkele tientallen stamcellen. Dit is in 1961 ontdekt toen men het herstel van de bestraalde muizen in meer detail probeerde te volgen. Op de 10e dag na de behandeling waren er in het oppervlak van de milt van deze muizen een aantal kleine bobbeltjes te zien, die ieder bleken te bestaan uit vele duizenden onrijpe bloedcellen. Bovendien kon worden aangetoond dat alle cellen in zo'n bobbeltje

nakomelingen zijn van één enkele cel en dus feitelijk een kloon vormen, ook wel kolonie genoemd. De cellen die een miltkolonie vormen worden kolonievormende cellen of stamcellen genoemd. Enkele jaren later zijn er methoden ontwikkeld om cellen uit het beenmerg onder weefselkweek-omstandigheden kolonies te laten vormen waarin uitrijping van bloedcellen plaatsvindt. Door de cellen op grote afstand van elkaar op een vaste voedingsbodem uit te zaaien, was geen andere conclusie mogelijk dan dat iedere kolonie afkomstig was van één enkele cel. Sommige kolonies bevatten verschillende soorten bloedcellen, andere maar één soort. Omstreeks dezelfde tijd is er ook een techniek ontwikkeld die het mogelijk maakt cellen van elkaar te onderscheiden door gebruik te maken van verschillen in de moleculaire samenstelling van het oppervlak van deze cellen, die karakteristiek is voor elk celtype. Door middel van de combinatie van deze beide technieken is de keten van processen ontleed waarmee bloedcellen worden gevormd.

Tenslotte is ook aangetoond dat één enkele stamcel van het beenmerg in staat is het totale bloedvormende systeem van een bestraalde muis volledig te herstellen. Dit illustreert het enorme vermogen tot uitgroei van deze stamcellen. Beenmerg, bloed, milt en lymfeklieren bevatten bij de muis, die ongeveer 25 gram weegt, tezamen ongeveer 500 miljoen kernhoudende cellen, die allemaal van die ene cel afkomstig zijn. Nadat het regeneratieproces is voltooid is de vervangingstijd van de meeste soorten witte bloedcellen ongeveer 1 week. Daarnaast worden er in de muis iedere 2 weken ook nog 10 maal zoveel (5 miljard) rode bloedcellen aangemaakt. En wanneer er een tekort aan één van de typen bloedcellen ontstaat, bijvoorbeeld aan rode bloedcellen als gevolg van een bloeding, kan de aanmaak in korte tijd worden opgeschoefd. Deze bevindingen zijn al spoedig met succes toegepast bij de behandeling van leukemie en veel andere ziekten die worden veroorzaakt door afwijkingen

Isoleren van bloedvormende stamcellen met een sorteerinstrument dat cellen kan onderscheiden na markering van oppervlakte moleculen



Plasticiteit van somatische stamcellen

van bloedvormende cellen, namelijk door stamcel-transplantatie. De stamcellen kunnen worden geïsoleerd uit het beenmerg van gezonde donoren en tegenwoordig ook uit het bloed. Inmiddels zijn er vele tienduizenden van zulke stamcel-transplantaties uitgevoerd en is er een enorme ervaring met deze vorm van therapie opgebouwd. De successen daarvan dragen veel bij aan het algemeen heersende vertrouwen in de mogelijkheden om stamcel-therapie uit te breiden naar andere ziekten dan die van het beenmerg.

Darm en huid

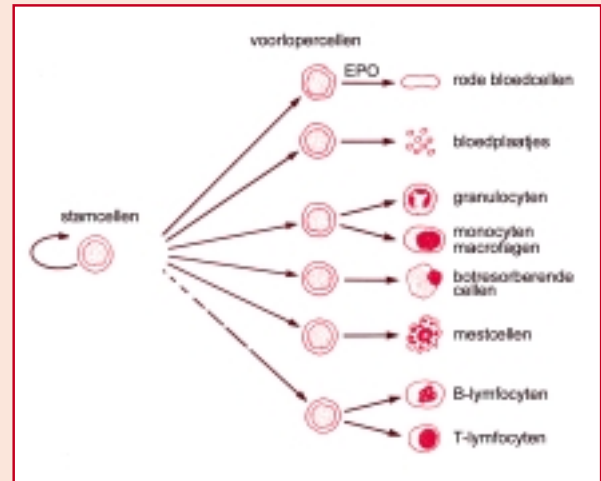
Andere hiërarchische systemen voor de vorming van cellen zijn te vinden in het darmslijmvlies en de opperhuid. De ontdekking van deze somatische stamcellen is, net als die van de bloedvormende stamcel, het resultaat van onderzoek met bestraalde muizen.

Wanneer de huid of de darm met een hoge dosis straling wordt behandeld sterven de aan de oppervlakte gelegen cellagen af, inclusief de meeste stamcellen. Wanneer het grootste deel van de darmen of de huid op die manier is beschadigd, gaan de dieren dood als gevolg van vochtverlies. Maar bij bestraling van een kleiner oppervlak treedt na verloop van tijd herstel op dat vergelijkbaar is met hiervoor beschreven regeneratie van het bloedvormend systeem. Het herstelproces begint met kleine geïsoleerde kolonies van nieuwe cellen net als de kolonies in de milt, van waaruit de huid of het darmslijmvlies kunnen worden hersteld. Ook hier blijkt dat ieder van deze kolonies is ontstaan uit één enkele overlevende stamcel.

Andere renovatiesystemen

Niet alle weefsels vernieuwen zich middels een hiërarchisch systeem. De vernieuwing van het *endotheel*, de cellen die de binnenbekleding van de bloedvaten vormen, vindt normaliter plaats middels duplicatie: door deling van reeds aanwezige endotheelcellen.

Vernieuwing van bot vindt stukje bij beetje plaats door cellen die de kalksubstantie oplossen, *osteoclasten* (*klaan* = afbreken) genaamd, waarna er nieuw kalk wordt afgezet door een ander type cel, de *osteocyt* die een nakomeling



Schematische voorstelling van de productie en differentiatie van bloedvormende stamcellen. Een hiërarchisch proces.

is van de *osteoblast* (*blastos* = knop). De osteoclasten zijn afkomstig van bloedvormende stamcellen en worden door het bloed aangevoerd. De osteoblasten zijn afkomstig van de *mesenchymale* stamcel, waarover verderop in dit hoofdstuk meer. Hoe deze mesenchymale stamcel op de plaatsen van botaanmaak terecht komt, is nog niet geheel duidelijk. De botvorming wordt onder meer gereguleerd door mechanische krachten die op het skelet inwerken. Wanneer deze krachten sterk verminderen zoals bijvoorbeeld bij langdurige bedrust of door het wegvallen van de zwaartekracht bij ruimtevaarders, neemt de vorming af terwijl de afbraak gewoon doorgaat. Hoe de renovatie van het skelet onder normale omstandigheden wordt gereguleerd is nog een groot raadsel. Dit onderwerp komt uitgebreid aan de orde in een Cahier over Osteoporose dat binnenkort zal verschijnen.

De stamceltheorie op zijn kop gezet

Enkele jaren geleden verschenen de eerste berichten dat bepaalde somatische stamcellen tot meer in staat zijn dan de beperkte, voor hun eigen weefsel unieke differentiatie. Stamcellen uit de hersenen van muizen blijken na een bewerking in de reageerbuis in staat om na transplantatie in bestraalde muizen beenmerg en bloedcellen aan te maken. Ook het omgekeerde is geconstateerd. Stamcellen uit het beenmerg blijken zenuwcellen te kunnen vormen, maar ook, al naar gelang het weefsel waarin ze terecht komen, spiercellen en zelfs levercellen. En er zijn onderzoekers die uit spieren van muizen stamcellen isoleerden die, nadat ze ingespoten waren in bestraalde muizen, beenmerg en bloedcellen vormden. Deze bevindingen zijn werkelijk sensationeel omdat ze een dogma omver werpen dat al eeuwen lang bestaat. Zelfs wanneer deze waarnemingen en conclusies maar voor een deel juist blijken te zijn, zal het paradigma van de éénrichting-hiërarchie voor de aanmaak van nieuwe cellen plaats moeten maken voor een theorie waarin ruimte is voor een omkering van de differentiatie (dedifferentiatie van een meer gedifferentieerde cel naar een minder gedifferentieerde cel, die daarna weer een andere richting uit kan gaan) of van transdifferentiatie (verandering van de weefsel-specificiteit: bijvoorbeeld omzetting van beenmerg-stamcel in een hersen-stamcel). De term plasticiteit is inmiddels ingevoerd om zowel dedifferentiatie als transdifferentiatie te kunnen omvatten, zolang niet precies bekend is wat deze intrigerende veranderingen van de bestemming van een stamcel inhouden.

De nieuw ontdekte plasticiteit van somatische stamcellen heeft ook grote praktische implicaties. De eerste is de hoop dat weefselstamcellen, net als embryonale stamcellen, wellicht bruikbaar zijn voor het herstel van beschadigde of teloor gegane weefsels en organen. Indien dit mogelijk blijkt, zijn er veel minder juridische en ethische problemen te verwachten dan bij het gebruik van embryonale stamcellen. Meer hierover in de hoofdstukken 5 en 6 van dit Cahier. Ten tweede zal men in veel gevallen de benodigde stamcellen uit de patiënt zelf kunnen halen.

De daaruit gevormde weefsels zijn in genetisch opzicht volledig identiek aan die van de patiënt en zullen dus zonder afstotingsproblemen kunnen worden getransplanteerd. Dit geldt niet voor embryonale stamcellen. Deze hebben een andere genetische achtergrond en de daar uit gevormde cellen hebben een grote kans om te worden afgestoten.

Natuurlijk zijn er nu verscheidene opties om dat probleem op te lossen, waaronder celkertransplantatie, maar het vormt voorlopig nog een belemmering. En tenslotte is de omstandigheid dat de patiënt dikwijls zijn eigen donor van somatische stamcellen kan zijn ook een enorm voordeel. Zo kan er geen tekort aan donoren ontstaan en veel administratieve regels en procedures zullen eenvoudiger of zelfs overbodig worden.

In het volgende hoofdstuk wordt ingegaan op de perspectieven die opdoemen als het zou lukken op grotere schaal stamcellen uit het beenmerg op te kweken tot hartspiercellen of tot hersencellen.

Het bewijs van plasticiteit

Bij kersverse revolutionaire ontwikkelingen in de wetenschap moet altijd worden afgewacht of de essentiële resultaten in andere laboratoria kunnen worden bevestigd. De meeste publicaties waarin de waargenomen plasticiteit van somatische stamcellen zijn afkomstig van te goeder naam en faam bekend staande onderzoekers. Na de eerste euforie die gepaard gaat met het vinden van iets totaal onverwachts, gaan andere onderzoekers aan de slag. Het is best mogelijk dat sommige resultaten moeten worden herroepen of heel anders moeten worden geïnterpreteerd. Echter, het aantal aanwijzingen voor plasticiteit verkregen met verschillende technieken en verschillende stamcellen is zó groot dat het algemene principe wel overeind zal blijven staan. In grote lijnen zijn er twee manieren waarmee plasticiteit is aangetoond: onderzoek met proefdieren en onderzoek bij patiënten.

Onderzoek met proefdieren

De basisprocedure van deze experimenten is transplantatie van genetisch gemarkeerde stamcellen uit weefsel A

(bijvoorbeeld beenmerg) naar een ander weefsel B (bijvoorbeeld de hartspier). Na verloop van tijd wordt d.m.v. microscopisch onderzoek nagegaan of er in dat hart spiercellen zijn ontstaan, waarin de genetische merker van de stamcellen uit weefsel A kan worden aangetoond. Hiervoor kan men een natuurlijk voorkomende merker benutten, zoals bijvoorbeeld het Y-chromosoom, door stamcellen van een mannelijke muis in de hartspier van een vrouwtjesmuis te brengen. Een veel toegepaste kunstmatige merker is het zogenaamde GFP (= *green fluorescent protein*). Een cel waarin het GFP-gen aanwezig is, kun je onder een fluorescentiemicroscopie waarnemen, doordat deze cellen een fluorescerend (= lichtgevend) eiwit aanmaken. Een weefsel dat veel van deze fluorescerende cellen bevat, kun je zelfs door de huid heen onderscheiden wanneer je de muis in een bundel licht van een bepaalde golflengte plaatst. Daarnaast is het ook noodzakelijk aan te tonen dat de gemarkeerde cellen in het hart inderdaad spiercellen zijn. En wie aan eventuele medische toepassingen denkt, moet bovendien kunnen aantonen dat deze cellen kunnen samentrekken op een wijze die de pompkracht van het hart ten goede komt, op de maat met de andere spiercellen dus. Een variant op deze aanpak is dat het gehele bloedvormende systeem van muis A vervangen wordt door de bloedvormende stamcellen van muis B die gemarkeerd zijn. Dit is vrij eenvoudig te realiseren door muis A te bestralen, waardoor de eigen bloedvormende cellen doodgaan, en vervolgens gemarkeerde beenmergcellen van muis B te transplanteren. Na enkele maanden kunnen alle weefsels en organen van muis A onderzocht worden op de aanwezigheid van gemarkeerde cellen met daarbij de specifieke kenmerken van het betreffende weefsel. Wel moet uitgesloten worden dat de gevonden gemarkeerde cellen bloedcellen zijn, want die zijn na een geslaagde beenmergtransplantatie in alle weefsels te vinden, zelfs buiten de bloedvaten. Bij zulke muizen heeft men kleine aantallen darmcellen, huidcellen, spiercellen, levercellen en longcellen kunnen identificeren, die afkomstig moesten zijn van de getransplanteerde stamcellen uit het beenmerg van muis B.

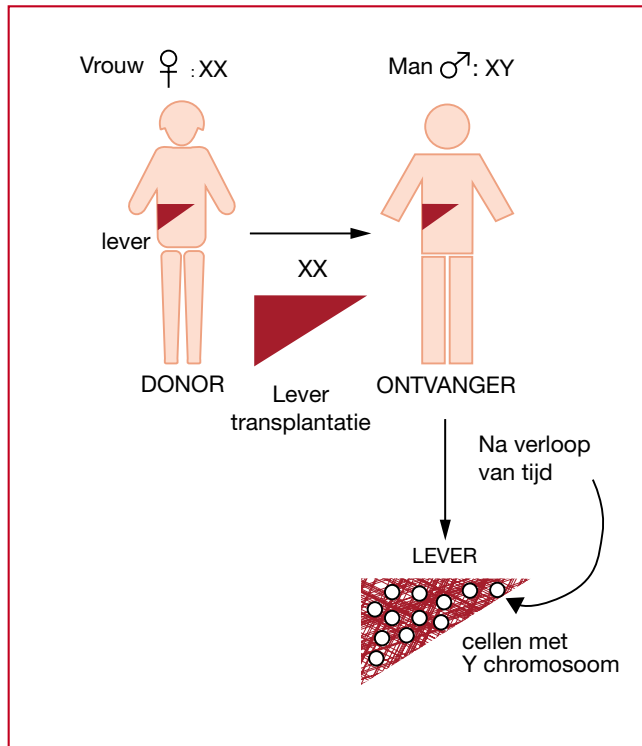
Wanneer bij dit type experimenten bepaalde organen opzettelijk werden beschadigd, bijvoorbeeld door de bloedtoevoer tijdelijk af te klemmen, bleek naderhand het percentage cellen met het B-merk beduidend groter te zijn. Diane Krause, werkzaam bij de Yale University in de Verenigde Staten, gebruikte een dergelijke proefopstelling waarbij ze het beenmerg van vrouwtjes-muizen heeft vervangen door cellen die afkomstig waren van één enkele stamcel uit het beenmerg van een mannetjesmuis. De weefselspecifieke cellen met een Y chromosoom die in de vrouwtjes-muizen werden gevonden, moesten dus afstammen van die éne mannelijke stamcel.

Uit de resultaten van een ander experiment is gebleken dat meer dan de helft van alle levercellen op den duur vervangen kunnen worden door cellen afkomstig van de beenmerg-donor. In dit experiment hadden de ontvangerdieren een aangeboren stofwisselingsziekte, als gevolg van het totaal ontbreken één bepaald enzym dat alleen in levercellen wordt gemaakt. De getransplanteerde stamcellen waren afkomstig uit het beenmerg van gezonde dieren. Blijkbaar konden de hieruit gevormde levercellen, die het enzym wél kunnen maken, zich beter handhaven dan de defecte levercellen, waardoor ze op den duur de overhand kregen.

Waarnemingen bij patiënten

De tweede soort waarnemingen die plasticiteit van somatische stamcellen waarschijnlijk maken is analytisch van aard. De waarnemingen zijn gedaan bij patiënten die een orgaantransplantaat hebben ontvangen en bij mensen die van een bloedziekte hersteld zijn dank zij een geslaagde transplantatie met beenmerg van een gezonde donor. Om plasticiteit aan te kunnen tonen aan de hand van een orgaantransplantaat is een vrouwelijke donor voor een mannelijke ontvanger de geschikte combinatie. Wanneer na verloop van tijd cellen met een Y-chromosoom in het getransplanteerde orgaan worden gevonden, moeten deze uit cellen van de gastheer zijn ontstaan die daar met de bloedstroom zijn aangekomen.

In januari 2002 is een verslag gepubliceerd van een groep Amerikaanse en Italiaanse onderzoekers over hun bevin-



dingen bij 8 mannen die met het hart van een vrouwelijke donor waren getransplanteerd. Het Y-chromosoom werd in gemiddeld 9% van de hartspiercellen aangetoond. Daarnaast bevatte 10% van de kleine adertjes en 7% van de haarvaatjes (capillairen) in het transplantaat cellen met daarin een Y-chromosoom. Al twee jaar geleden hebben Engelse en Amerikaanse onderzoekers onafhankelijk van elkaar levercellen met het Y-chromosoom kunnen aantonen bij mannen die een lever van een vrouwelijke donor hadden gekregen. Voor beide soorten transplantaties geldt dat de meest waarschijnlijke bron van de 'mannelijke' levercellen de bloedvormende multipotente

stamcel uit het beenmerg is, omdat bekend is dat die ook in het bloed aanwezig is.

Om plasticiteit te kunnen onderzoeken bij patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan, is de geschikte combinatie precies andersom: namelijk de man als beenmerg-donor en de vrouw als ontvanger. Wanneer er dan bijvoorbeeld lever- of spiercellen met daarin een Y-chromosoom worden gevonden, kunnen deze uitsluitend ontstaan zijn uit stamcellen afkomstig van het donor-beenmerg.

De eerste positieve resultaten van dergelijk onderzoek zijn al gepubliceerd en gezien het grote aantal patiënten die een dergelijke beenmergtransplantatie hebben ondergaan, kunnen we de komende tijd een stroom van dit soort informatie verwachten.

Kritiek

Echter, critici vinden dat het sluitend bewijs van plasticiteit en met name van *transdifferentiatie* nog niet is geleverd. Veel, zo niet alle van de hier beschreven waarnemingen zouden ook kunnen worden verklaard met de hypothese dat er in de weefsels kleine aantallen 'embryonale stamcel-achtige' cellen voorkomen, die zich nog in alle richtingen zouden kunnen specialiseren, al naar gelang het weefsel waarin ze terecht komen. Dit betekent dus net als bij de Planaria slechts één universele pluripotente stamcel in alle weefsels. Deze cellen zouden dan ook - misschien wel voornamelijk - in het beenmerg voorkomen en met de bloedstroom naar alle delen van het lichaam vervoerd kunnen worden. De waarnemingen van Diane Krause die hierboven zijn vermeld, pleiten het meest tegen deze hypothese. Haar resultaten kunnen alleen met de universele stamceltheorie worden verklaard door aan te nemen dat die enkele cel van waaruit het beenmerg van de bestraalde muis regeneerde zo'n universele stamcel moet zijn geweest. Dit zou betekenen dat de bloedvormende stamcel identiek is aan de universele stamcel en daarvoor zijn geen aanwijzingen. Hiertegen pleit ook dat in beenmerg behalve de bloedvormende stamcel nog twee andere typen stamcellen voorkomen: de *mesenchymale* stamcel en de zogenaamde *MAPC*.

De mesenchymale stamcel

Het bestaan van de *mesenchymale* stamcel is al enkele jaren bekend (*mesos* = het midden, slaat op het middelste embryonale kiemblad; *engchein* = schenken). Deze cel kan net als de embryonale stamcellen in weefselweek worden vermeerderd en kan - eveneens in het laboratorium - worden gedifferentieerd tot botvormende cellen, bindweefselcellen, kraakbeencellen, endotheelcellen, vetcellen, spiercellen en zenuwcellen. De mesenchymale stamcellen zijn de eerste *pluripotente* somatische stamcellen, waarmee het gelukt is in weefselweek grote hoeveelheden aan te maken. Men hoopt de daaruit gevormde eincellen toe te kunnen passen bij het herstellen van beschadigde weefsels en verscheidene biotechnologiebedrijven zijn bezig deze mogelijkheden proberen te benutten voor de constructie van organen.

De 'multipotential adult progenitor cell' (MAPC)

Zeer recent is er nog een ander type stamcel in beenmerg ontdekt door Catherine Verfaillie, directeur van het 'Stem Cell Institute' van de Universiteit van Minnesota in de Verenigde Staten. Deze stamcel is *multipotential adult progenitor cell* (afgekort MAPC) gedoopt, een benaming die nog niet in het Nederlands is vertaald. De MAPC heeft in weefselweek een fabelachtig vermogen tot vermeerdering, dit in scherp contrast met de bloedvormende stamcel die zich buiten het lichaam juist nogal moeizaam vermenigvuldigt. Na transplantatie van (grote aantallen) gekweekte en genetisch gemerkte MAPCs, in al of niet bestraalde muizen, bleken enkele procenten van de gedifferentieerde cellen in bloed, beenmerg, milt, lever, long en darmen (maar niet van hart en skeletspieren, hersenen, huid en nier), de merker te bevatten. Dit komt sterk overeen met de resultaten van de proeven met de bloedvormende stamcel van Diane Krause zoals boven beschreven, maar het raadselachtige is dat de eigenschappen van de bloedvormende stamcel en de MAPC, zowel wat betreft het celoppervlak als het vermogen om in weefselweek te vermeerderen sterk verschillen. Eén van de uitdagingen voor de onderzoekers is nu om de 'familierelaties' tussen de drie typen stamcellen van het beenmerg vast te stellen, als die er al zijn.

Vooruitzichten

Wat de uitslag zal zijn: weefsel-specifieke stamcellen met een grote plasticiteit of universele stamcellen die zich alle kanten op kunnen differentiëren, is meer van wetenschappelijk dan van praktisch belang. Immers, in beide gevallen moet worden uitgezocht op welke wijze de stamcellen zodanig zijn te manipuleren, dat ze zich in de gewenste richting kunnen specialiseren. Van meer belang is dat er voldoende aantallen stamcellen beschikbaar komen voor alle medische toepassingen die worden voorzien. Die mogelijkheden lijken tot voor kort beter te zijn voor embryonale stamcellen dan voor somatische stamcellen, maar daar is inmiddels verandering in gekomen. Zowel de mesenchymale stamcel als de MAPC kunnen evenals de embryonale stamcel langdurig, zo niet ongelimiteerd, doorgaan zich te delen en op die manier op grote schaal in het laboratorium worden aangemaakt. Bovendien zijn deze somatische stamcellen betrekkelijk eenvoudig uit beenmerg te verkrijgen en naar verwachting ook uit bloed van volwassenen en uit navelstrengbloed (zie kader). Deze cellen hebben bovendien als voordeel dat in principe de meeste patiënten in de eigen behoefte kunnen voorzien, waardoor voor afstoting niet gevreesd hoeft te worden. Uitzondering vormen natuurlijk patiënten met bloedziekten of erfelijke ziekten, waarbij ook de stamcellen diezelfde afwijking in het DNA hebben. Maar ook voor de oplossing van dit soort problemen zijn de verwachtingen gunstig. Hoewel de ontwikkeling van genterapie trager is verlopen dan men had gehoopt, is het eerste overtuigende succes onlangs juist behaald bij kinderen met een erfelijke ziekte die veroorzaakt wordt door een defect van de bloedvormende stamcellen. Het voordeel boven andere vormen van genterapie is bovendien dat men de stamcellen buiten het lichaam kan behandelen en kan vaststellen of deze inderdaad zijn genezen, vóórdat ze in het lichaam worden teruggeplaatst. Juist dankzij die gemakkelijke verkrijgbaarheid en de uitgebreide ervaring die is opgebouwd met transplantaties van beenmerg en daaruit geïsoleerde bloedvormende stamcellen, mag worden verwacht dat somatische stamcellen snel in de kliniek zullen doordringen voor de experimentele behandeling van tal van ziekten.

OPSLAG VAN NAVELSTRENG BLOED: weggegooid geld of een verstandige voorzorg?

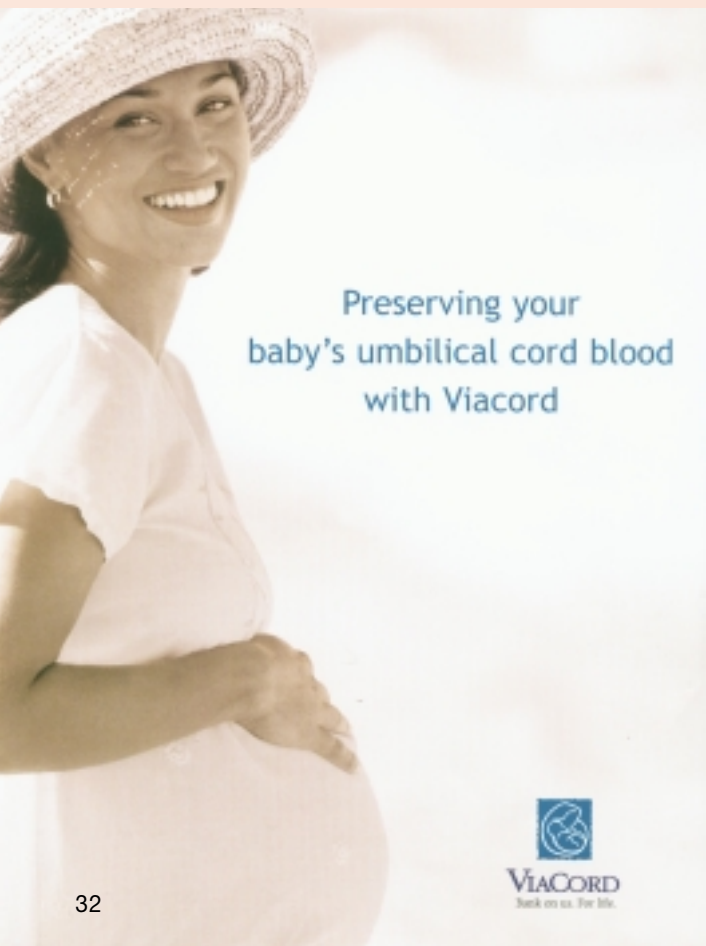
D.W. van Bekkum

Bijna 20 jaar geleden is ontdekt dat navelstrengbloed, net als beenmerg, veel bloedvormende stamcellen bevat. Evenals de navelstreng zelf, zijn deze stamcellen afkomstig van de boreling. Ze worden gewoonlijk met de placenta (moederkoek) weggegooid, maar met enkele


eenvoudige handelingen kunnen ze vlak na de geboorte worden verzameld. Stamcellen uit navelstrengbloed kunnen, net zo goed als stamcellen uit het beenmerg, worden gebruikt voor transplantatie bij de behandeling van leukemie en andere aandoeningen van het bloed. Sommige deskundigen menen zelfs dat ze beter voldoen dan beenmerg-stamcellen. Met dezelfde beproefde technieken als die voor beenmerg zijn ontwikkeld, kunnen de navelstrengstamcellen gedurende vele jaren bij lage temperatuur worden bewaard zonder dat ze hun vitaliteit verliezen. Veel bloedbanken hebben de laatste jaren ook collecties van navelstrengbloed aangelegd. De belangrijkste beperking van stamcellen uit navelstrengbloed is hun aantal, net genoeg voor transplantatie bij kleine kinderen, maar onvoldoende voor volwassenen. Er wordt dan ook veel moeite gedaan om ze in de kweekfles te laten vermeerderen. Zoals elders in dit Cahier is opgemerkt, is dit voor bloedvormende stamcellen nog steeds niet goed mogelijk, maar de laatste tijd wordt op dit punt enige vooruitgang geboekt. Sommige onderzoekers claimen dat vermeerdering met een factor 10 mogelijk is. Dit zou genoeg zijn om stamcellen uit navelstrengbloed ook toepasbaar te maken voor transplantatie naar een volwassene.

Al deze factoren bij elkaar maken het wellicht een interessante optie om van iedere baby bij de geboorte via het navelstrengbloed stamcellen op te slaan. Mocht zich later een ziekte openbaren die met behulp van stamcellen kan worden behandeld, dan hoeft er niet naar een donor gezocht te worden. Bovendien zijn voor de meeste doeleinden je eigen stamcellen ideaal, ze worden immers niet afgestoten. Wanneer zich een erfelijke ziekte van de stamcellen zelf zou openbaren, is de hoop gevestigd op de genetherapie, die juist bij een stamcelziekte eclatante successen boekt.

In 1993 is in de Verenigde Staten de eerste onderneming opgericht die tegen betaling navelstrengbloed verzamelt en opslaat voor particulieren. Momenteel zijn er verscheidene van dit soort bedrijven actief, zowel in Amerika als in Europa, en hun aantal en klandizie neemt voortdurend toe. Deze firma's geven uiteraard bekendheid aan hun activiteiten onder meer door het plaatsen van advertenties [Plaatje]. In ons land adverteerde vorig jaar een bedrijf in de "Blijde Doos", een pakket met folders en monsters dat



Preserving your
baby's umbilical cord blood
with Viacord



VIACORD
bank on us. For life.

door een babywinkel onder aanstaande ouders wordt verspreid. Voor ruim € 1000 wordt het navelstrengbloed 20 jaar lang opgeslagen. Deze advertenties hebben nogal wat reacties opgeroepen. Er zijn vragen gesteld in de Tweede Kamer onder meer door Agnes Kant (Socialistische Partij): “.... of de minister wilde voorkomen dat commerciële bedrijven geld verdienen aan de angst of zorgen van mensen om hun gezondheid of die van hun kinderen.” Bloedbank-artsen meldden “.... dat ze persoonlijk aanzienlijke reserves hadden althans bij de huidige stand van de wetenschap”. De Inspectie voor de Gezondheidszorg was “verontrust” en de kranten hadden enige tijd controversiële en dus interessante stof voor hun lezers.

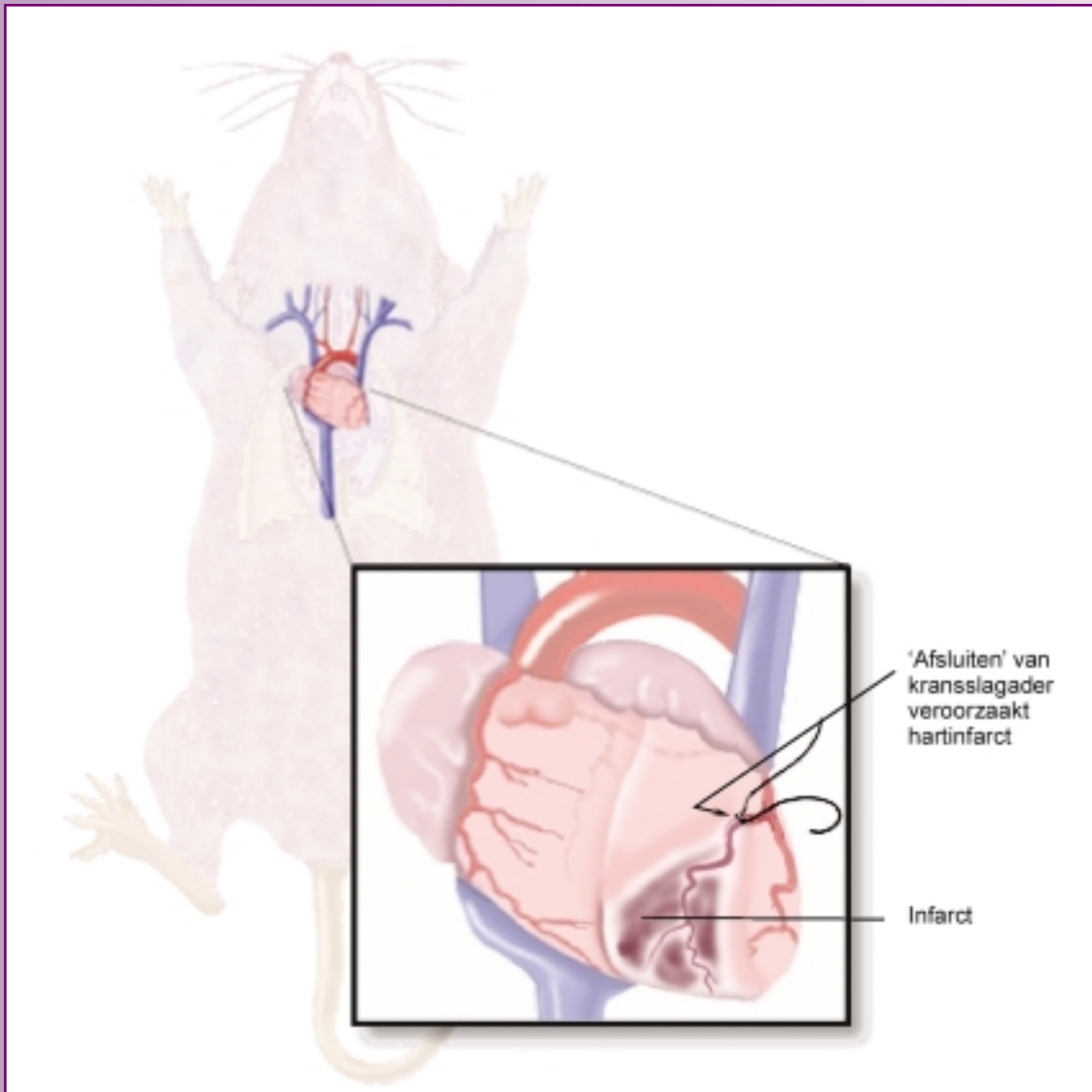
Bij deze discussies speelt zeker een rol dat de publieke bloedbanken de commerciële opslag van stamcellen niet alleen als ongewenste concurrentie ervaren, maar vooral als een ontwikkeling die haaks staat op hun ideële doelstellingen en daarom wel eens in de weg zouden kunnen gaan lopen. De publieke bloedbanken stellen dat ze voor het algemeen belang werken. Alle patiënten die voor hun diensten in aanmerking komen, zullen kunnen profiteren en wel zonder kosten. Ze stellen dat door de activiteiten van de commerciële bloedbanken het solidariteitsbeginsel wordt aangetast. De publieke bloedbanken gebruiken gevalideerde procedures en worden gecontroleerd. Die garantie bestaat niet voor de commerciële opslag (althans in Europa, in de VS is dit wel het geval). Verder vinden ze dat commerciële bloedbanken misleidende informatie verstrekken. Sommige woordvoerders noemen het een milde vorm van oplichterij. De indruk wordt namelijk gegeven dat je kind er extra mee beschermd wordt, terwijl op basis van de huidige kennis de kans dat een kind een ziekte krijgt die met stamcellen kan worden behandeld zeer gering is (kleiner dan 1 procent). Weggegooid geld dus.

Tenslotte wordt aangevoerd dat het voordeel van eigen stamcellen niet zo groot is. Als de publieke bloedbanken maar omvangrijk genoeg worden, zal het bijna altijd mogelijk zijn voor iedere patiënt een passende donor te vinden. Dergelijke stamcellen doen het dikwijls net zo goed en bij sommige vormen van leukemie zelfs beter dan die van de patiënt zelf.

De argumenten van commerciële bloedbanken zijn dat stamceltransplantaties al bij meer dan 50 ziekten worden toegepast. De meeste daarvan zijn zeldzame ziekten, maar de stamcellen van jouw kind kunnen ook met voordeel worden gebruikt voor de behandeling van naaste familieleden. De hoeveelheid mogelijke indicaties voor stamceltherapie

nemen nog steeds toe en er zijn hoog gespannen verwachtingen ten aanzien van een veel bredere toepassing van stamcellen uit bloed bij behandeling van aandoeningen van andere organen. De belangrijkste commerciële stamcelbanken investeren veel geld in onderzoek naar uitbreiding van de toepassingen. Tegenover het verwijt dat ze misbruik zouden maken van de emotionele bezorgdheid van ouders tijdens de zwangerschap en de geboorte, stellen ze dat hun opslag bijdraagt aan de “peace of mind” van de ouders. Het idee dat je “alles wat mogelijk” is hebt gedaan voor een veilige toekomst van je kind geeft ouders zielerust. Tegenover de geringe kans dat het kind zijn stamcellen ooit nodig zal hebben staat natuurlijk dat een zelfde argument gebruikt zou kunnen worden tegen de brandverzekering die vrijwel iedereen bij de aankoop van een huis afsluit.

En tegenover het solidariteitsbeginsel staat de plicht en noodzaak om voor jezelf en je familie te zorgen zo goed als je kunt, een manier van leven die niet alleen in de Verenigde Staten wordt nagestreefd. Het is interessant dat ook in landen als Engeland en Nederland waar de overheid ten aanzien van de gezondheidszorg een paternalistisch beleid voert de laatste tijd steeds meer een beroep wordt gedaan op de eigen verantwoordelijkheid van de burgers. Met het schrikbeeld voor ogen van de lange wachttijden voor orgaantransplantaties, is het niet verwonderlijk dat steeds meer mensen er alles aan willen doen om hun kinderen voor die narigheid te behoeden. Gezien de enorme verwachtingen die zijn gewekt waar het gaat om de regeneratieve geneeskunde met stamcellen, is het voor mensen die in de vooruitgang geloven ook een aantrekkelijk idee dat hun kind op zo’n manier volop kan participeren in de ‘medische revolutie’. Als die verwachtingen ook maar voor een deel in vervulling zouden gaan, zal de particuliere opslag van stamcellen vanzelfsprekend worden. Onze overheid heeft wetten in de maak die opslag van zogenaamd lichaamseigen materiaal uitsluitend toelaat bij niet-commerciële instanties. Of dat veel verschil zal uitmaken is de vraag, immers vanuit ons land ben je in een paar uur rijden in een ander land en met een paar uur vliegen in een ander werelddeel waar zulke regels niet bestaan. En we moeten afwachten of het nieuwe kabinet dit beleid zal voortzetten.



Diermodel van een hartinfarct

4

Toepassingen in de geneeskunde

Stamcellen voor het hart

D.E. ATSMA

D.E. Atsma studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden. Hij werkte als onderzoeker bij het Gaubius Instituut TNO in Leiden van 1988 tot 1991 op het gebied van atherosclerose. In 1996 promoveerde hij op het basale biochemische mechanisme van hartceldood tijdens het myocardinfarct. Na voltooiing van zijn opleiding tot cardioloog in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is hij daar werkzaam als interventiecardioloog. Daarnaast leidt hij de onderzoeksgroep Moleculaire Cardiologie van de afdeling Cardiologie van het LUMC, die zich richt op de genetica van hartpatiënten, onderzoek naar stamceltherapie en genterapie.

Het probleem

Hart- en vaatziekten, voor het overgrote deel veroorzaakt door aderverkalking (atherosclerose), zijn nog steeds doodsoorzaak nummer 1 in de Westerse wereld. Daarnaast is het aantal mensen dat de ziekteverschijnselen van hart en vaatziekten heeft nog veel groter dan het aantal sterfgevallen.

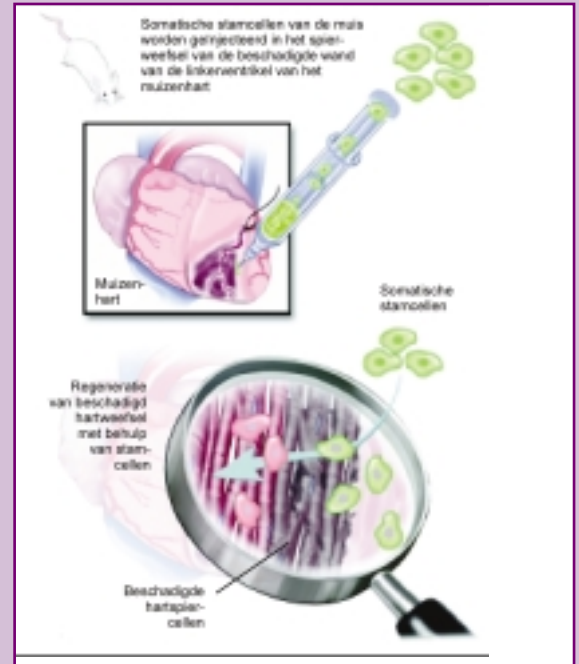
Bij atherosclerose van de aanvoerende bloedvaten van de hartspier, de zogenaamde kransslagaders (coronairarterieën), slibben deze dicht door afzettingen van onder andere cholesterol en andere vetten in de bloedvaatwand. Wanneer de aanvoer van bloed naar de hartspier de behoefte niet meer dekt, kunnen de hartspiercellen minder krachtig of helemaal niet meer samentrekken. Er kan daarbij een typische druk of pijn op de borst optreden, die angina pectoris wordt genoemd. En wanneer de bloedtoevoer totaal onderbroken raakt, zoals plotseling kan gebeuren bij een hartinfarct (hartaanval), zullen veel hartspiercellen in het getroffen hartdeel dat niet overleven. Deze beide situaties veroorzaken een beschadiging van de hartspier waardoor de pompcapaciteit van het hart vermindert. Wanneer de teruggang in pompfunctie zodanig is dat de hoeveelheid rondgepompt bloed niet meer voldoende is om aan de vraag van het lichaam te kunnen voldoen, spreekt men van hartfalen.

Patiënten met vernauwingen van de kransslagaderen worden in principe behandeld met medicijnen die zorgen voor een verminderde bloedsamenklontering, hartfrequentieverlagende medicijnen (bètablokkers en/of calcium-antagonisten), vaatverwijders (nitraten en/of calciumantagonisten) en cholesterolverlagende medicijnen. Wanneer behandeling met medicijnen niet afdoende is, kunnen de vernauwingen worden behandeld met een zogenaamde *Dotter*-behandeling. Hierbij wordt een dun

buisje (katheter) met aan het einde een opgevouwen ballonnetje via een slagader in de lies naar het hart geschoven tot het ballonnetje ter hoogte van de vernauwing van de kransslagader is aangekomen. Daar wordt het opgeblazen, waardoor de vernauwing wordt opgerekt. Het aldus behandelde traject in de kransslagader wordt dikwijls bovendien nog verstevigd door er een dun metalen gaasje - een *stent* - in aan te brengen, ook weer via dezelfde katheter. Zeer ernstige en uitgebreide vernauwingen moeten worden behandeld door het aanleggen van bloedvatomleidingen (*bypass-operatie*) door de thoraxchirurg. Tijdens het acute hartinfarct kan de plots afgesloten kransslagader weer worden geopend door middel van een Dotter-behandeling, vaak met plaatsing van een stent, of door het toedienen van een medicijn dat de bloedprop in de kransslagader weer oplost. Deze therapieën zijn effectief gebleken en hebben geresulteerd in een aanzienlijke vermindering van de sterfte. Echter, aangezien tijdens een hartinfarct onherstelbare schade aan de hartspier is aangericht hebben deze patiënten een grote kans om later hartfalen te ontwikkelen.

Het aantal patiënten met hartfalen als gevolg van kransslagaderproblemen is aanzienlijk. Er zijn momenteel 200.000 mensen met symptomen van hartfalen in Nederland, met elk jaar een toename van 10%. De ernst van hartfalen wordt door medici ingedeeld in 4 klassen, variërend van klasse 1 (uitsluitend klachten van vermoeidheid tijdens zware inspanning) tot klasse 4 (in rust al kortademig). De prognose voor de patiënten in klasse 3 en 4 (de twee ernstigste klassen) is ongunstig: na 2 jaar blijkt ongeveer 40-50% van de patiënten te zijn overleden aan deze ziekte.

Deze grote aantallen patiënten, het tempo waarin er nieuwe patiënten bij komen en de slechte prognose van de ernstige gevallen, geven een indruk van de omvang en de ernst van het probleem. De huidige behandeling van hartfalen bestaat uit een aantal leefregels (waaronder: niet roken, weinig zout gebruiken, zoveel mogelijk lichaamsbeweging) en verschillende medicijnen. Hoewel deze behandeling beter is dan geen behandeling, is het



niet afdoende: zoals gezegd overlijdt van de groep patiënten bij wie hartfalen is gevorderd tot een ernstig stadium 50% binnen 2 jaar. Er is dus behoefte aan betere behandelingsmogelijkheden voor hartfalen.

Stamcellen de oplossing?

Tot voor kort dacht men dat de schade aan de hartspier als gevolg van een onderbroken aanvoer van bloed onherstelbaar was. Hartspiercellen die te gronde waren gegaan tijdens een hartinfarct leken niet te kunnen worden aangevuld, en dichtgeslibde slagaderen en kleinere aanvoerende bloedvaatjes leken niet te kunnen worden vervangen door nieuwe bloedvaten.

Het onderzoek van de laatste jaren op het gebied van stamcellen heeft echter laten zien dat het mogelijk is om nieuwe hartspiercellen (ook wel *cardiomyocyten* genoemd) en bloedvatcellen (endothelcellen en gladde spiercellen) te verkrijgen uit stamcellen die uit het been-

merg afkomstig zijn. Endotheelcellen zijn essentiële cellen die de binnenbekleding van in bloedvaten vormen. Door differentiatie van stamcellen tot endotheelcellen ontstaat de eerste aanleg van een bloedvat, dat in samenhang met ondersteunende cellen, waaronder gladde spiercellen die ook uit stamcellen kunnen zijn ontstaan, zich ontwikkelt tot een functioneel bloedvat.

Bij experimenten onder weefselweek-omstandigheden is het gelukt om zowel embryonale stamcellen als stamcellen afkomstig uit beenmerg van verschillende volwassen individuen van diverse diersoorten door middel van stimulatie met een verscheidenheid aan (bio) chemische stoffen te laten differentiëren tot cardiomyocyten. Klompjes van cellen afkomstig van embryonale stamcellen van knaagdieren en van mensen bleken niet eens externe stimulatie nodig te hebben en vertoonden na enige dagen spontaan ritmische samentrekkingen zoals het hart dat ook doet. In deze samentrekkende cellen kunnen bovendien eiwitten worden aangetoond die specifiek zijn voor cardiomyocyten.

Meer tot de verbeelding spreken de experimenten waarin het hart van een muis met een kunstmatig aangebracht infarct deels kan worden gerepareerd door injectie van stamcellen. Bij deze experimenten wordt bij een muis één van de kransslagaders van het hart dichtgebonden, zodat een hartinfarct ontstaat. De onderzoekers isoleerden uit het beenmerg van muizen stamcellen en spoten deze in het beschadigde deel van de hartspeer. Uit deze stamcellen ontwikkelden zich vervolgens nieuwe cardiomyocyten, endotheelcellen en gladde spiercellen. Na negen dagen bleek tot 68% van de cellen in het infarctgebied afkomstig te zijn van de ingespoten stamcellen. In een ander belangrijk experiment zijn muizen gebruikt met gemerkte beenmergcellen. Enkele weken nadat een hartinfarct was aangebracht, waren er in het spierweefsel rondom het litteken van het hartinfarct cardiomyocyten en endotheelcellen te vinden waarbij de merkstof aanwezig was, en dus moeten zijn voortgekomen uit beenmergstamcellen. Deze lichaamseigen beenmergstamcellen zijn kennelijk via de bloedsomloop aangevoerd, in de beschadigde hartspeer blijven hangen en vervolgens uit-

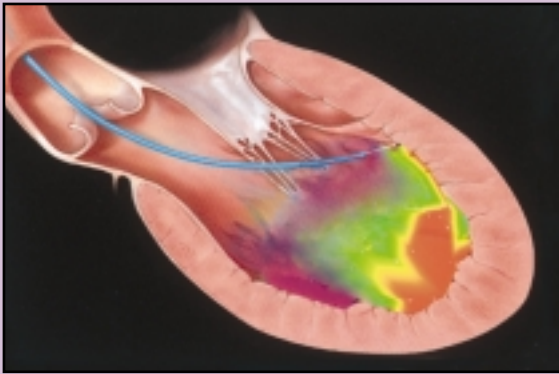
gegroeid tot hartspeercellen. Dit experiment demonstreert het belangrijke principe dat stamcellen van het beenmerg tot hartspeercellen kunnen differentiëren ongeacht de manier waarop ze in het hart terecht zijn gekomen.

Ook bij de mens lijkt een dergelijke *plasticiteit*, het vermogen van stamcellen om tot verschillende typen cellen te differentiëren, te bestaan. Dit is gebleken uit waarnemingen bij mannelijke patiënten die getransplanteerd waren met een hart van een vrouwelijke donor. Na verloop van tijd worden in die getransplanteerde harten ook hartspeercellen aangetroffen met het mannelijke Y-chromosoom, en het is zeer waarschijnlijk dat deze cellen afkomstig zijn van de stamcellen uit het beenmerg van de ontvanger.

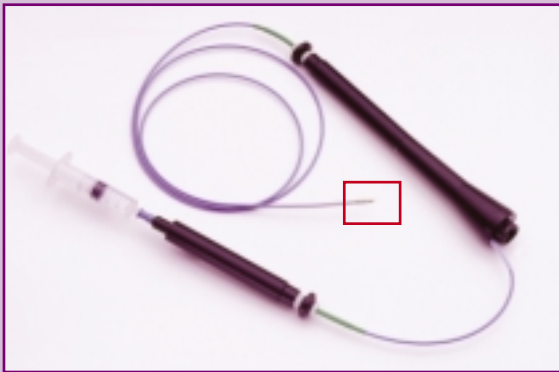
Uit verschillende transplantatiestudies met stamcellen in harten met een hartinfarct, blijkt niet alleen het aantal spiercellen, endotheelcellen en gladde spiercellen toe te nemen, maar ook dat de functie van het behandelde hart verbetert. Het pompvermogen van de hartspeer neemt toe, en er treedt minder littekenvorming op.

Behalve beenmergstamcellen zijn ook voorlopercellen van skeletspiercellen gebruikt in experimenten met muizen met een hartinfarct. Deze voorlopercellen - satellietcellen genaamd - bevinden zich in de skeletspieren zelf en zijn in staat om beschadigde spieren te herstellen door te differentiëren tot spiercel. Ook in muizenharten met een infarct groeien satellietcellen uit tot spiercellen. Echter, aangezien skeletspierweefsel en hartspeerweefsel fundamenteel van elkaar verschillen en er bijvoorbeeld geen elektrische koppeling optreedt tussen de nieuw gevormde skeletspiercellen en de omgevende hartspeercellen, is de vraag of implantatie van satellietcellen bijdraagt tot een verbetering van de hartfunctie. Ook is er in deze situatie een risico voor ritmestoornissen in het behandelde hart.

Uit deze voorbeelden van veelbelovende toepassingen van stamcellen voor de behandeling van het experimentele hartinfarct bij proefdieren mag niet zonder meer worden afgeleid dat een dergelijke behandeling ook bij patiënten werkzaam zal zijn. Niet alleen moeten er nog



Inbrengen stamcellen met behulp van hartkatheterisatie



Navigatiekatheter



Uitvergroting van de tip van de katheter met uitschuifbare injectienaald

een groot aantal technische problemen worden opgelost, het is ook niet zeker of het muizenmodel van het hartinfarct wel voldoende gelijkenis vertoont met de situatie van hartinfarctpatiënten. Ook is nog onvoldoende bekend of het weefselherstel in de mens op eenzelfde wijze verloopt als bij muizen.

Tot op heden zijn er wereldwijd nog maar enkele patiënten met stamcellen op experimentele basis behandeld. Deze patiënten kregen injecties in de hartspier met ofwel stamcellen uit het eigen beenmerg ofwel satellietcellen uit hun eigen kuitspier. De resultaten hiervan zullen nog moeten worden afgewacht, en het aantal behandelde patiënten zal groter moeten zijn om te kunnen beoordelen of stamcellen een rol zullen gaan spelen bij de preventie van hartfalen.

Er is nog veel onderzoek nodig

De vragen die wetenschappers moeten beantwoorden zijn onder andere de volgende:

Welke stamcel?

Met de huidige kennis is het volstrekt onmogelijk om te voorspellen of embryonale stamcellen dan wel somatische stamcellen uit bijvoorbeeld het beenmerg het beste uitgangsmateriaal vormen voor de productie van cardiomyocyten en andere cellen die nodig zijn bij de reparatie van een beschadigde hartspier. Zoals ook elders in dit Cahier is beschreven, hebben somatische stamcellen en de daarvan afkomstige gespecialiseerde cellen het grote voordeel dat ze niet door de ontvanger zullen worden afgestoten. Bij cellen die zijn gevormd uit embryonale stamcellen kan dat wel het geval zijn, tenzij deze stamcellen afkomstig zijn van embryo's die door middel van *celkerntransplantatie* zijn verkregen.

Van de somatische stamcellen is nog niet bekend of hun vermogen om te delen en plasticiteit voldoende gehandhaafd blijft bij oudere personen. Dit is belangrijk aangezien hartinfarcten meer voorkomen op hogere leeftijd: de leeftijd waarop patiënten een stamcelbehandeling nodig zouden kunnen hebben ligt grofweg boven de 50 jaar. Verder is nog niet in te schatten welke van de verschillende soorten stamcellen uit het beenmerg de beste resultaten zullen opleveren. En tenslotte is er nog

niets bekend over de eventuele risico's die verbonden zijn aan een behandeling met stamcellen.

Al deze zaken zullen eerst grondig bij proefdieren moeten worden uitgezocht.

Daarnaast zal goed moeten worden uitgezocht welke soorten somatische stamcellen moeten worden gebruikt, want naast de nieuwvorming van cardiomyocyten is aanmaak van endotheelcellen, die structuur geven aan nieuw te vormen bloedvaten (zie boven) erg belangrijk. Deze nieuwe bloedvaten moeten de nieuw gevormde hartspiercellen van bloed voorzien, zodat deze kunnen overleven en functioneren in een gebied dat eerder is afgestorven door een te geringe aanvoer van bloed. Daarnaast kunnen de nieuwe bloedvaten bloed aanvoeren naar nog overlevende oorspronkelijke hartspiercellen in het infarctgebied. Deze overlevende hartspiercellen ontvangen via kleine bloedvatjes net voldoende bloed om niet te gronde te gaan, maar te weinig bloed om samen te kunnen trekken en zo bij te dragen aan de pompfunctie van het hart. Deze cellen zijn zogenaamd *hibernerend*, in winterslaap. Na verbetering van de bloedaanvoer worden deze hibernerende cellen weer aangezet om hun aandeel in de pompfunctie te leveren, met mogelijk minder symptomen van hartfalen. Het lijkt erop dat stamcellen die zich kunnen differentiëren tot endotheelcellen van een ander type zijn dan stamcellen die zich kunnen differentiëren tot cardiomyocyten. Wanneer dit inderdaad zo blijkt te zijn, zal onderzocht moeten worden wat de optimale verhouding is waarin deze verschillende typen stamcellen moeten worden toegepast in het kader van stamceltherapie bij patiënten.

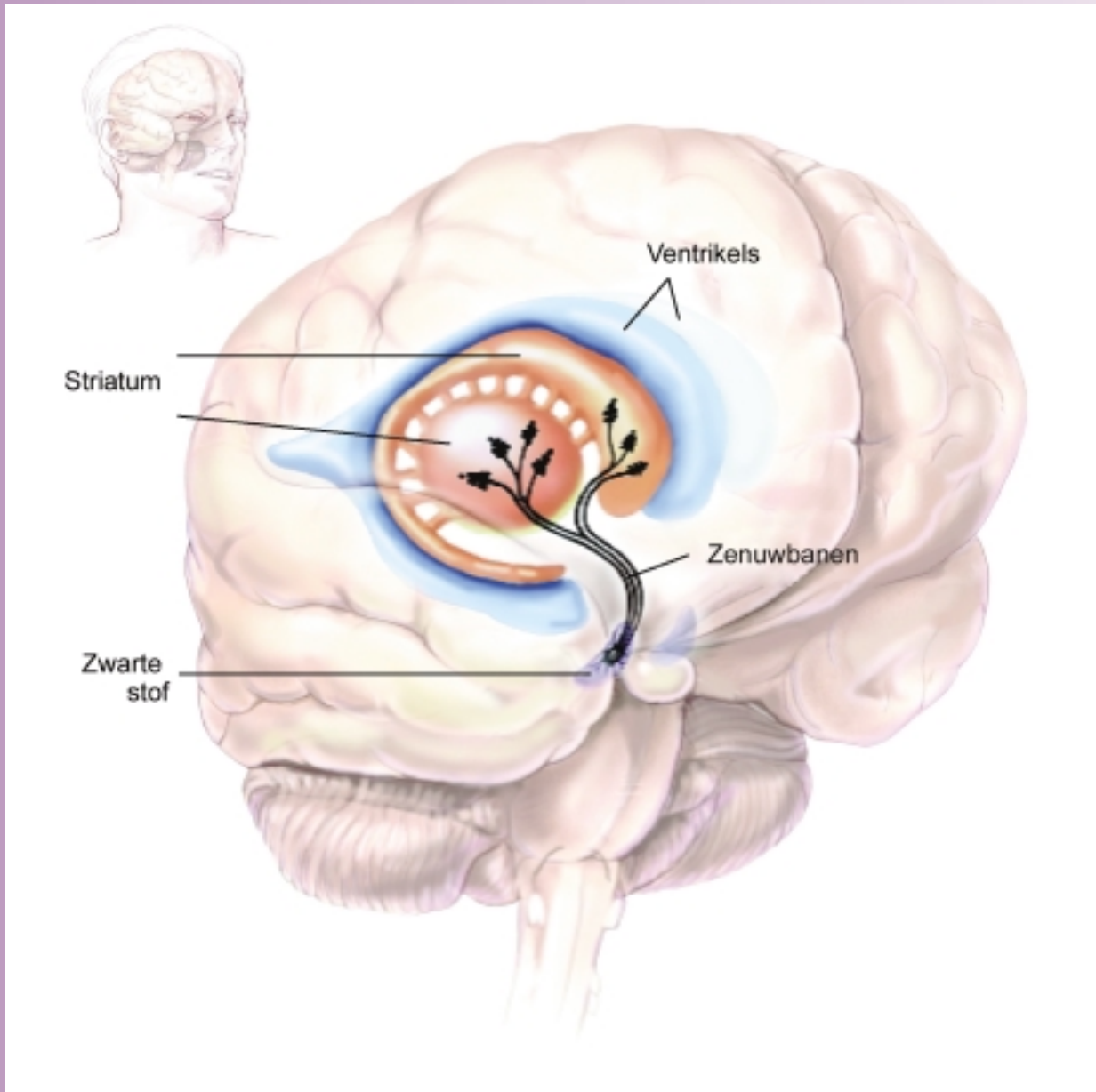
Hoe kunnen de vervangende cellen het beste worden afgeleverd?

1. Tijdens een open hartoperatie, die bijvoorbeeld plaatsvindt voor het aanleggen van *bypasses* op de coronair-arterieën, kunnen de cellen door de chirurg direct in de beschadigde hartspier worden ingespoten. Het voordeel hiervan is dat de chirurg precies ziet waar hij cellen inspuit en kan controleren of de vloeistof met cellen optimaal over het te behandelde gebied wordt verdeeld.

2. Tijdens een hartkatheterisatie kunnen met een speciale katheter, die via de liesslagader tot in de hartholte wordt ingebracht, de cellen worden ingespoten met een klein naaldje (*zie afbeelding*). In de tip van de katheter is een navigatie-systeem gemonteerd (vergelijkbaar met de *GPS-ontvanger* waarmee de positie op aarde kan worden bepaald), die de signalen van drie zenders opvangt die onderop de behandelafel zijn gemonteerd. Door vergelijking van de relatieve sterkte van de signalen van deze drie zenders is de driedimensionale positie met grote nauwkeurigheid vast te stellen. Door de positie van de kathetertip gedurende de hele hartcyclus te meten, kan de mate van samen-trekking van de hartspier bepaald worden. Tevens bevindt zich aan de tip van deze katheter een elektrode waarmee het ECG kan worden geregistreerd. Met behulp van dit systeem kunnen in de hartspier gebieden worden opgezocht waar het noodzakelijk is stamcellen in te spuiten. In een later stadium kan met hetzelfde systeem worden geëvalueerd of de behandeling succesvol is. Deze injectie-kathetermethode kan in principe tijdens een korte opname, mogelijk zelfs een dagopname, worden toegepast. Indien noodzakelijk kan een dergelijke behandeling meerdere keren worden herhaald.

Conclusie

Stamcellen en daarvan afkomstige gespecialiseerde cellen kunnen mogelijk worden toegepast voor de behandeling van hartfalen na een doorgemaakt hartinfarct. De eerste resultaten van stamceltherapie bij proefdieren zijn dermate indrukwekkend, dat er met veel inzet op veel plaatsen in de wereld verder aan wordt gewerkt. Voordat het onderzoek echter op grotere schaal bij patiënten kan starten, moet nog een groot aantal vragen worden opgelost met behulp van onderzoek met geïsoleerde cellen en met proefdieronderzoek.



Zenuwbanen betrokken bij ziekte van Parkinson

Stamcellen voor, van en in het zenuwstelsel

G.J. BOER

G.J. Boer studeerde biochemie aan de Universiteit van Amsterdam. Sinds 1970 is hij werkzaam op het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek in Amsterdam, waar hij promoveerde op een proefschrift getiteld: “*The role of pituicytes in the rat neurohypophysis: an exploratory investigation using histo- and cytochemistry*”. Hij werkte op het terrein van de glia/neuron interacties in de hersenen, hersenontwikkelingsbiologie en –teratologie en biologische klokmechanismen. Thans betreft zijn onderzoek het ontwikkelen van strategieën voor herstel van ruggemergletsels middels neurotransplantatie en genterapie. Daarnaast is hij verantwoordelijk voor het opstellen van ethische richtlijnen voor klinische neurotransplantatie in het ‘Network of European CNS Transplantation and Restoration’ (NECTAR).

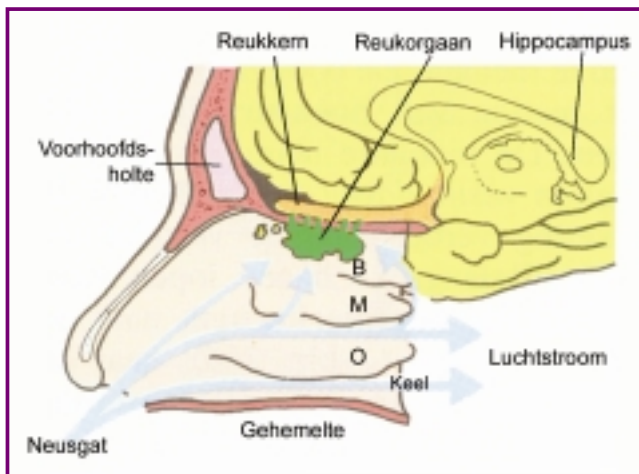
Celtherapie in de hersenen is een ingreep die al een aantal jaren met enig succes experimenteel wordt toegepast bij ziekten die veroorzaakt worden door verlies of disfunctioneren van hersencellen. Patiënten met de Ziekte van Parkinson, bij wie de zenuwcellen die verantwoordelijk zijn voor de productie van de signaalstof dopamine het laten afweten, kregen als eerste dit type behandeling. De getransplanteerde zenuwcellen zijn afkomstig van menselijke foetussen. Een groot struikelblok is het feit dat er tussen de 5 en 10 foetussen nodig zijn om aan voldoende cellen te komen voor één enkele transplantatie. De foetussen zijn afkomstig van abortus en slechts in zeer beperkte mate beschikbaar. Bovendien wordt het gebruik van het abortusweefsel door sommigen als ethisch ontoelaatbaar beoordeeld.

Sinds 1996 worden er ook klinische studies verricht met foetale varkenscellen die wel in overvloed zijn te krijgen, maar ook daar kleven bezwaren aan zoals later in dit hoofdstuk zal blijken.

Met het bekend worden van de mogelijkheid dat embryonale stamcellen als bron kunnen fungeren voor de productie van zenuwcellen is een nieuwe hoop geboren. Immers, de *pluripotente* stamcellen van één enkel pre-implantatie-embryo zouden opgewerkt kunnen worden tot neurotransplantaten van dopamine-producerende zenuwcellen voor heel veel patiënten. Dit betekent een veel gunstiger situatie dan bij het gebruik van foetale hersencellen. Bovendien kunnen de embryonale stamcellen waarschijnlijk ook differentiëren tot andere typen hersencellen waarmee weer andere ziekten van het zenuwstelsel zouden kunnen worden behandeld. De hoop werd een hype nadat is gebleken dat er ook *multipotente* stamcellen in de volwassen hersenen aanwezig zijn en dat zelfs stamcellen van het beenmerg van volwassen muizen in staat zijn zich tot zenuwcellen te ontwikkelen.

Ziekte en beschadiging van het zenuwstelsel

Wanneer een enkele zenuwcel in de hersenen afsterft, kunnen andere zenuwcellen zijn functie eenvoudig



Schematische doorsnede van het hoofd (hersenen: licht en donkergeel.
B,M,O: bovenste, middelste en onderste neusholte)

overnemen of voortzetten. Tijdelijk kan een probleem optreden, wanneer er wat meer zenuwcellen tegelijk verloren gaan, zoals bij een lichte beroerte (herseninfectie of hersenbloeding). De overblijvende zenuwcellen hebben tijd nodig om nieuwe verbindingen tot stand te brengen. Is de schade groot, dan is het effect blijvend. Een beroerte leidt dan tot een verlamming of tot mentale afwijkingen en emotionele stoornissen. Wat er precies gebeurt, hangt af van de plaats van de beschadiging in de hersenen. In het zenuwstelsel kunnen groepen zenuwcellen die verloren zijn gegaan niet spontaan worden vervangen en dit maakt de hersenen kwetsbaar: herstel van hersenweefsel vindt niet of maar zeer beperkt plaats.

Behalve door verstoring van de doorbloeding van de hersenen (beroerte, hersentumor), kan verlies van zenuwcellen ook optreden door fysieke beschadiging (ongeval of geweld), door giftige stoffen, door virussen (hersenenontsteking) en door degeneratie van neuronen zoals bij de

ziekten van Alzheimer, Parkinson, en Huntington en bij *amyotrofe lateraal sclerose* (ALS). Beschadiging en uitval van cellen die de zenuwcellen helpen, bijvoorbeeld met de aanmaak van de isolerende omhulling van de zenuwvezels, kan ook oorzaak zijn van ernstige neurologische verschijnselen zoals bij multiple sclerose (MS). Van geen van deze ziekten is de precieze oorzaak van de celuitval vastgesteld. Bij de ziekten van Parkinson en Huntington is wel bekend welke groepen cellen zijn aangetast en waar die zijn gelokaliseerd. Het is mogelijk om de symptomen enigszins te bestrijden, maar de voortgang van het degeneratieproces bij de meeste van die ziekten kan niet met behulp van geneesmiddelen tot staan worden gebracht.

Sommige organen zoals het hart, de lever en de nieren kunnen tegenwoordig in zijn geheel worden vervangen door middel van transplantatie. Echter, het centrale zenuwstelsel vervangen is in technisch opzicht niet uitvoerbaar, ondermeer omdat de aansluiting op de talloze zenuwbanen naar alle delen van het lichaam niet tot stand kan worden gebracht. Hersentransplantatie is dus uitgesloten, maar het vervangen of aanvullen van zenuwcellen kan wél.

Is er spontaan herstel?

De recente waarneming dat nieuwe zenuwcellen ook in volwassen hersenen worden aangemaakt doorbrak een lang bestaand dogma. Tot dan toe werd aangenomen dat zenuwcellen na de kleuterleeftijd niet worden bijgemaakt, die verloren je alleen maar met het ouder worden of als gevolg van ziekten, alcoholgebruik en trauma. Nieuwvorming van zenuwcellen in de hersenen is nu onomstotelijk aangetoond, maar is beperkt tot bepaalde plaatsen en bescheiden van omvang. Voor het herstel van grotere beschadigingen lijkt dit proces onvoldoende.

Hersendeskundigen zijn het er inmiddels over eens dat op drie plaatsen nieuwvorming van zenuwcellen plaats vindt: in het reukorgaan, in de reukkern van de hersenen waar de reuksignalen uit de neus worden verwerkt en in de hippocampus. Reukcellen zijn de zenuwcellen van het reukorgaan dat zich in het bovenste deel van het

neusslijmvlies bevindt. Met hun uitlopers raken ze aan de oppervlakte waar ze met de geurstoffen uit de lucht in contact komen. De signalen daarvan worden via lange afvoerende zenuwvezels (= axonen), die door openingen in het zeeffbeen van de schedelbasis lopen, naar de reukkern geleid. De hippocampus is het gebied van de hersenen waar een belangrijk gedeelte van het geheugen is gelokaliseerd en waar ook de integratie van zintuiglijke waarnemingen plaatsvindt. De reukcellen komen door hun oppervlakkige ligging regelmatig met giftige stoffen in aanraking waardoor er nog al wat te gronde gaan. Maar nu is ontdekt dat er voortdurend nieuwe reukcellen worden aangemaakt uit voorlopercellen die eveneens in het neusslijmvlies aanwezig zijn.

Bij het ter perse gaan van dit bericht is bekend gemaakt dat Australische onderzoekers er in geslaagd zijn deze voorlopercellen in kweek te brengen. Als er op deze manier grotere hoeveelheden zenuwcellen kunnen worden geproduceerd kunnen patiënten straks in hun eigen transplantaten voorzien door een kleine operatie in de neus.

De aanmaak van nieuwe zenuwcellen in de reukkernen gebeurt voor een deel uit stamcellen die afkomstig zijn uit een ander deel van de hersenen, nabij de wanden van de ventrikels (holten met hersenvocht). Deze migratie van stamcellen is een fascinerend proces dat ontdekt is door de voorlopercellen herkenbaar te maken met behulp een lichtgevend eiwit. Er is een scherp omschreven route voor deze stamcellen, een pad dat geplaveid is met helpercellen die ze gedurende de reis tot differentiatie aanzetten. Deze stamcellen kunnen uit de ventrikelwanden worden geïsoleerd en wanneer ze daarna in de *blastocyst* van een muizen-embryo worden geïmplant, kunnen ze zich ontwikkelen tot hart-, lever-, of darmcellen, enz. Onder die omstandigheden zijn ze dus pluripotent.

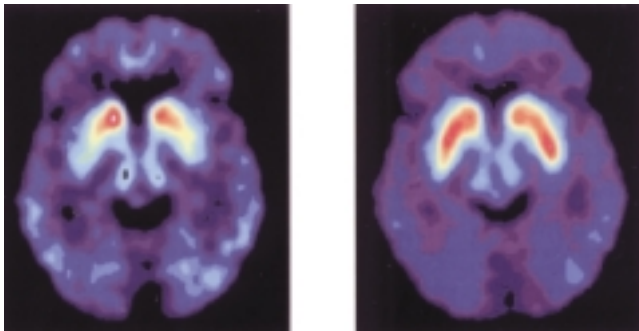
Ook in de hippocampus is neurogenese (vorming van nieuwe hersencellen) vastgesteld. Dit hersengebied is sterk verbonden met leer- en geheugenprocessen. Ook in de hippocampus leidt de dood van zenuwcellen tot de aanmaak van nieuwe cellen. In dit geval vindt het proces geheel binnen de hippocampus plaats. Moet deze continue vernieuwing ook worden opgevat als een her-

stelmechanisme, zoals is beschreven voor de cellen in het reukorgaan? Waarschijnlijk niet, het is eerder een vorm van aanpassing en van flexibiliteit van dit hersendeel die nodig zijn om de geheugenfunctie adequaat uit te voeren. Sommige zenuwcellen gaan verloren waardoor verbindingen verdwijnen, andere cellen maken nieuwe verbindingen waardoor de netwerken van zenuwcellen (neuronale circuits) voortdurend veranderen en ook nieuwe cellen nodig zijn. Een manier dus van (hernieuwd) rangschikken en vastleggen van informatie. De neurogenese in de hippocampus wordt door veel verschillende factoren beïnvloed. Bij ratten bijvoorbeeld, is een *toename* gezien na verandering van de omgeving, na toediening van antidepressiva en bij het uitvoeren van leertaken, en een *afname* in situaties van chronische stress, na toediening van opiaten (verslavende stoffen) en met de veroudering.

Tot slot iets zeer opmerkelijks, waardoor neurogenese bij volwassenen toch in verband wordt gebracht met de mogelijkheid van herstel van beschadigde hersendelen. Aanwijzingen hiervoor zijn verkregen met behulp van een techniek waarmee individuele zenuwcellen op nauwkeurig omschreven plaatsen in de hersenen gedood kunnen worden. Wanneer dit plaatsvindt in de nabijheid van de zone met stamcellen waar ook de zenuwcellen van de reukkernen uit voortkomen, blijken er nieuwe cellen te ontstaan die precies de plaats gaan innemen van de afgestorven zenuwcellen. De schaal waarop dit herstel plaatsvindt is echter lang niet voldoende om een flinke beschadiging in de hersenen te kunnen repareren. Het is nog niet duidelijk waarom dit proces niet zou kunnen voorzien in de vervanging van hersencellen die geleidelijk verloren gaan bij bepaalde chronische aandoeningen.

Celtransplantaties

De experimentele transplantatie van foetaal hersenweefsel bij patiënten met de Ziekte van Parkinson is gebaseerd op een eenvoudige gedachte. Bij deze ziekte gaat de afgifte van de signaalstof dopamine, in het deel van de hersenen waar de sturing van de bewegingen plaats vindt (*het striatum*), langzaam achteruit. De cellen



PET scan van de hersenen van een Parkinson patiënt vóór (Li) en ná (Re) implantatie van foetale zenuwcellen. Rood is een maat voor de productie van dopamine.

die deze dopamine produceren blijken door tot nu toe onbekende oorzaak af te sterven. Deze zenuwcellen bevinden zich in de zogenaamde zwarte kern van de hersenen (*substantia nigra*) en een bundel van hun *axonen* (uitlopers) reikt tot in het *striatum* waar ze het dopamine afgeven. Het geneesmiddel waarop de patiënt voor de behandeling terugvalt, is de chemische voorloperstof van het dopamine, het zogenaamde *L-dopa*, dat de productie van dopamine in de nog resterende zenuwcellen verhoogt. Het implanteren van dopamine-producerende zenuwcellen in het striatum zou dus hetzelfde effect moeten hebben. Deze eenmalige behandeling zou grote voordelen hebben boven het gebruik van L-dopa dat nogal wat bijwerkingen heeft en op den duur bij velen minder effectief wordt.

In diverse experimenten met knaagdieren en apen die model stonden voor de ziekte van Parkinson, is aangetoond dat neurotransplantaten de bewegingsstoornissen kunnen opheffen. Dit lukte echter alleen wanneer er zenuwcellen van foetussen werden gebruikt en niet met volledig gedifferentieerde zenuwcellen. Bij de bewerkingen die nodig zijn voor de isolatie van zenuwcellen uit de hersenen verliest een volwassen zenuwcel zijn uitlopers en gaat door die beschadiging te gronde. Een foetale zenuwcel daarentegen heeft nog nauwelijks zulke celuitlopers, zeker wanneer ze uitgenomen worden op het moment dat de contacten met andere zenuwcellen nog moeten worden aangelegd. Desondanks gaan er nog veel foetale zenuwcellen te gronde na transplantatie, slechts 5 tot 15% overleeft het. Het goede nieuws is dat de zenuwcellen die overblijven op precies dezelfde wijze uitgroeien als ze gedaan zouden hebben in de foetale hersenen, inclusief de vorming van de juiste contacten met andere zenuwcellen.

Na de eerste transplantatie van foetale hersencellen bij patiënten in 1987 kopten de kranten: “*Embryo-hersencellen voor Parkinson*”. De eerste euforie was groot, maar binnen een paar jaar is gebleken dat het niet de definitieve oplossing was. De transplantaten bleven doorgaans goed zichtbaar op een scan van de hersenen, maar slechts bij enkele patiënten namen de ziekteverschijnselen noemenswaard af. Toch concludeerde men daaruit dat celtherapie in de hersenen kan werken! De procedure moet echter worden verbeterd en er moeten alternatieven gezocht worden voor een meer toegankelijke bron van cellen.

Alternatieven voor menselijk foetaal weefsel

Om het gebruik van abortusweefsel te kunnen omzeilen heeft men onderzocht of cellen afkomstig van dieren bruikbaar zouden kunnen zijn. De aanvoer van foetale cellen is dan niet meer beperkend en de behandelingen kunnen optimaal gepland worden. Het varken is als brondier favoriet, omdat bij deze diersoort ook veel onderzoek wordt verricht op het gebied van orgaantransplantaties naar de mens, de zogenaamde *xenotransplantatie* (over dit onderwerp is in 2001 een Cahier verschenen: 20e jaargang nr. 4).

De resultaten van implantatie van foetale varkenscellen in de hersenen van ratten waren goed genoeg om varkenscellen ook bij een kleine groep patiënten met de Ziekte van Parkinson toe te passen. In 2000 is gemeld dat deze behandeling een geringe verbetering van de symptomen heeft opgeleverd. De patiënten zijn ook behandeld met geneesmiddelen die de afweer onderdrukken, anders waren de varkenscellen zeker afgestoten. Men hoopt de resultaten van de transplantaties verder te kunnen verbeteren met een effectievere immunosuppressieve geneesmiddelen en door transgene varkens te gebruiken, waarvan de cellen genetisch zodanig zijn gemodificeerd dat ze minder makkelijk door de menselijke gastheer worden afgestoten.

Echter, de toepassing van xenotransplantaties bij mensen stuit nog op verscheidene bezwaren en is momenteel in Nederland zelfs verboden. De belangrijkste reden hier-

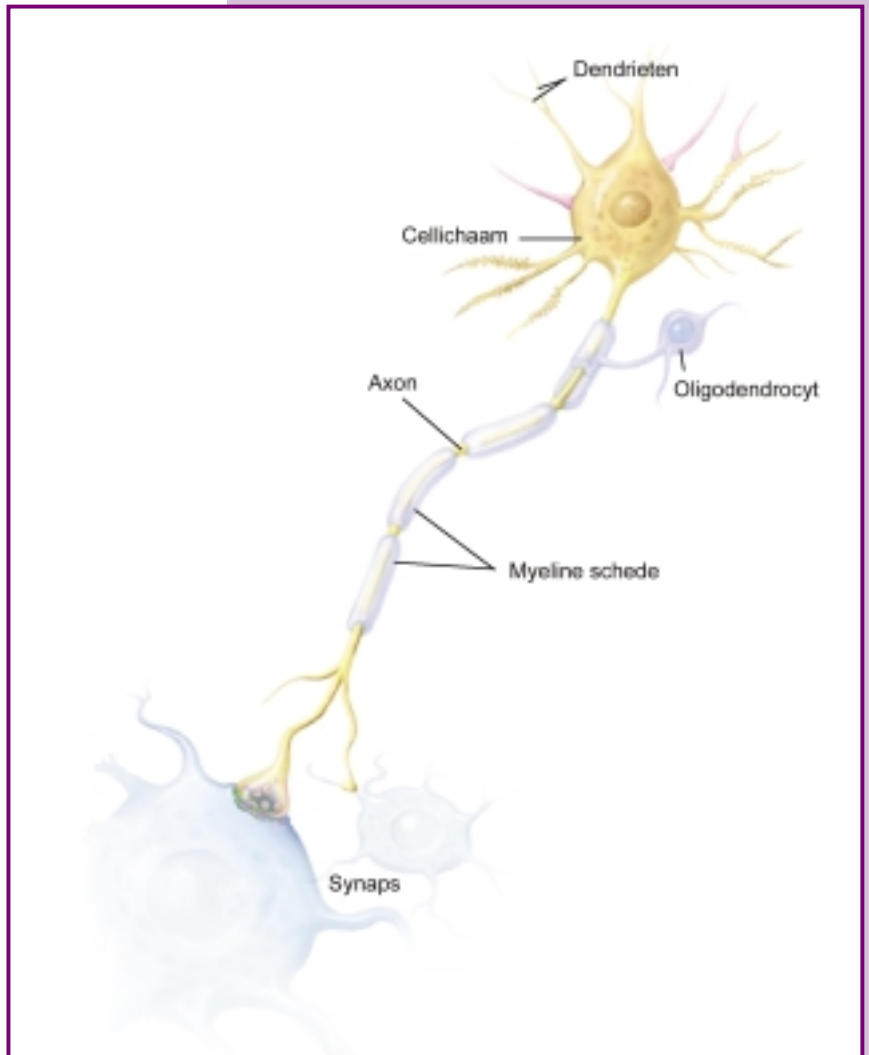
voor is het risico dat nieuwe schadelijke virussen zouden kunnen ontstaan door overdracht van virussen naar de mens, zoals met het aidsvirus heeft plaatsgevonden. En er zijn ook ethische bezwaren opgeworpen tegen het gebruik van transgene varkens en tegen de kiemvrije fokomstandigheden die vereist zijn voor transplantatiedoeleinden. Kortom, voorlopig zijn er voor wat betreft varkenscellen nog heel wat problemen op te lossen.

Embryonale stamcellen als bron voor neurotransplantaten

Het vermogen van embryonale stamcellen zich ongelimiteerde te delen en te differentiëren tot ondermeer zenuwcellen, levert interessante nieuwe perspectieven voor het op grotere schaal toepassen van neurotransplantaten.

Voorlopig beperken de experimenten zich nog tot proefdieren en is over de gerichte sturing van de differentiatie van de embryonale stamcellen nog onvoldoende bekend om zuivere celpopulaties op te leveren. Zenuwcellen en helpercellen kunnen reeds worden gekweekt uit embryonale stamcellen van de muis. Deze cellen overleven het proces van transplantatie in de muizenhersenen wel, maar ze genezen de bewegingsstoornissen van muizen met de ziekte van Parkinson niet.

Dit is wel het geval wanneer de stamcellen direct worden getransplanteerd, dat wil zeggen zonder dat ze eerst in de kweek zijn gedifferentieerd. Ongedifferentieerde embryonale stamcellen blijken in de muizenhersenen uit te kunnen groeien tot dopamine-producerende cellen en dat leidt tot een functioneel herstel. Echter, het rechtstreeks transplanteren van embryonale stamcellen gaat niet altijd



Zenuwcellen: prikkeloverdracht

goed. Soms ontstaat er wildgroei en een tumor. Er moet dus nog veel onderzoek worden verricht inzake de veiligheid van dit soort transplantaties.

Stamcellen zitten overal

Zoals elders in dit Cahier uitvoeriger is beschreven blijken pluripotente stamcellen niet alleen in het embryo voor te komen, maar ook in veel weefsels van de foetus en het volwassen individu (de somatische stamcellen, zie Hoofdstuk 3).

Daarnaast komen er in de hersenen van foetussen en volwassenen ook nog zogenaamde *gecommitteerde* stamcellen voor, de neurale voorlopercellen of neurale stamcellen. Deze cellen zijn *multipotent* en kunnen zich differentiëren tot alle verschillende celtypen van het centrale zenuwstelsel. Zoals eerder werd beschreven bevinden deze neurale stamcellen zich in de wand van de ventrikels. Bij de muis kunnen ze in het laboratorium worden gekweekt en blijken ze na transplantatie in de hersenen ook dopamine te kunnen produceren.

Terwijl stamceltherapie voor de ziekte van Parkinson de meeste aandacht trekt, zijn er ook voor andere degeneratieve ziekten en voor letsels van het zenuwstelsel ontwikkelingen gaande die het optimisme over de toepassing van stamcellen in de neurowetenschappen veroorzaken.

Geïmplanteerde stamcellen zijn namelijk niet alleen in staat in de hersenen te differentiëren, maar ze blijken zich ook te kunnen bewegen van de plaats in de hersenen waar ze zijn ingespoten naar plaatsen waar cellen zijn uitgevallen. Het zenuwstelsel is nogal complex en opgebouwd uit verschillende typen zenuwcellen die op een bepaalde manier zijn geordend in groepen of lagen en die tezamen neuronale circuits vormen met hun zenuwuitlopers en cel-tot-cel contacten. Het herstel van schade moet heel lokaal gebeuren en vereist een grote mate van precisie, zodat er geen verstoring van de organisatie op andere plaatsen optreedt. Het ziet er naar uit dat stamcellen in staat zijn om op de juiste wijze aan deze subtiele processen deel te nemen. Die pas ontdekte eigenschappen maken dat er nu veel onderzoek op stapel wordt gezet naar de mogelijkheden van stamceltherapie bij

ziekten die het gevolg zijn van beschadiging van de hersenen of het ruggemerg.

Ook is gebleken dat stamcellen de functies kunnen overnemen van sommige helpercellen ook wel steuncellen genoemd. Hiertoe worden ook de *oligodendrocyten* gerekend, cellen die de uitlopers (= vezels) van de zenuwcellen van een isolerend laagje voorzien. Deze isolatie, de *myelineschede*, is nodig voor een snelle informatie-overdracht tussen zenuwcellen. Bij bepaalde ziekten zoals de bekende multipale sclerose is die isolatie aangetast waardoor verlammingen ontstaan (zie ons Cahier *Multiple Sclerose*, 20e jaargang nr. 1, 1998). Zelden of nooit komt spontaan herstel voor. In een proefdiermodel van deze ziekte heeft men gevonden dat na implantatie van embryonale stamcellen in zo'n beschadigde plek, *remyelinisatie* en herstel van de achterpootverlammingen optrad. Ook deze resultaten vormen voorlopig nog slechts een aanwijzing voor de mogelijkheden die behandeling met stamcellen wellicht kan bieden. Want er bestaan grote verschillen tussen dit diermodel en de ziekte bij mensen.

Perspectieven

Celtherapie in de hersenen met behulp van stamcellen lijkt dus vele grote mogelijkheden te hebben, maar heeft het stadium van toepassing in de kliniek nog niet bereikt. De vorming van zenuwcellen vanuit embryonale stamcellen in het laboratorium is mogelijk, maar de massale aanmaak van cellen met specifieke functies zoals de productie van dopamine is nog niet onder controle.

Aan de toepassing van embryonale stamcellen kleven voorlopig nog veel onzekerheden vooral wat de veiligheid op lange termijn betreft. Toepassingen van somatische stamcellen liggen veel eerder binnen bereik aangezien er al veel klinische ervaring met stamcellen uit het beenmerg bestaat. Die stamcellen kunnen tegenwoordig ook uit het bloed worden geïsoleerd en het ligt dus voor de hand dat klinische experimenten met dit type stamcellen en de daaruit gekweekte zenuwcellen binnenkort op tal van plaatsen van start zullen gaan.

5

Voor en tegen van stamcelonderzoek

TH.A. BOER

Kenmerkend voor de ontwikkeling en introductie van nieuwe medische technieken is dat zij nogal eens met discussies gepaard gaan. Het medisch wetenschappelijk onderzoek met embryonale stamcellen vormt daarop geen uitzondering. Enerzijds horen we over veelbelovende perspectieven voor de preventie en behandeling van ziekten. Tegelijkertijd hebben velen ethische bedenkingen bij stamcelonderzoek. In dit hoofdstuk een overzicht van de vóórs en tegens geplaatst in een ethisch perspectief.

Embryonale stamcellen zijn in staat zich te ontwikkelen tot verschillende cellen met uiteenlopende functies overal in het lichaam. Bovendien is men er in geslaagd ze in het laboratorium te kweken in vrijwel ongelimiteerde hoeveelheden. Dat spreekt tot de verbeelding, want er is een potentieel aan toepassingen aan verbonden dat volgens sommigen onze stoutste verwachtingen zal overstijgen. Met hun *pluripotentie* zijn stamcellen mogelijk ideale bondgenoten in de strijd tegen ziekten. Veel ziekten worden veroorzaakt door een degeneratie van cellen, zoals in het geval van de ziekten van Parkinson en van Alzheimer. Men hoopt uit stamcellen grote aantallen gespecialiseerde cellen te kweken en die door middel van injectie in aangetaste weefsels te implanteren, om zieke en afgestorven cellen te vervangen. Ziedaar een mogelijke remedie voor ziekten waar wij tot dusverre altijd het nakijken hadden. En nu zijn dit maar enkele mogelijke richtingen waar we in de toekomst resultaten kunnen boeken. Misschien zijn er daarnaast nog andere, onbekende horizonten. Maar zoals zoveel andere zaken, heeft ook stamcelonderzoek zijn prijs. Voor deze ontwikkelingen met embryonale stamcellen zijn menselijke embryo's nodig en dit leidt tot verschillende morele vragen: wat is een menselijk embryo? Mag je het als instrument gebruiken en zo ja, onder welke voorwaarden en voor welke doeleinden? Van wie is het embryo? Wie geeft er toestemming voor zulk onderzoek? Is er het risico van een 'hellend vlak', dat wil zeggen het risico dat wanneer je het gebruik van embryo's toestaat, straks ook andere vormen

Th.A. Boer is Universitair Docent systematische theologie (christelijke ethiek) vanwege de Nederlandse Hervormde Kerk bij de Universiteit Utrecht. Daarvoor werkte hij 14 jaar als onderzoeker bij het Universitair Centrum voor Bio-ethiek en Gezondheidsrecht (CBG) te Utrecht

van instrumenteel gebruik van menselijk leven in zwang zullen komen? Naast het feit dat het embryo een zekere 'prijs' heeft, kost het onderzoek natuurlijk ook geld. Ten eerste het onderzoek op zichzelf. In de beginfase van het onderzoek zijn er nog geen tastbare resultaten die zichzelf kunnen terugverdienen. Zijn deze investeringen te rechtvaardigen? Ten tweede is er het feit dat de 'resultaten' van het onderzoek niet alleen iets opleveren, maar op hun beurt ook weer nieuwe kosten met zich meebrengen. Wie moeten die kosten betalen, en wie mogen van de nieuwe toepassingen profiteren?

Kloneren

De tot dusverre meest onderzochte, en de meest besproken methode is het gebruik van stamcellen uit (menselijke) embryo's. Embryonale stamcellen kunnen zodanig worden bewerkt dat zij zich ontwikkelen tot ieder gewenst soort weefsel. Door sommigen wordt de hoop gekoesterd dat uit embryonale stamcellen op den duur zelfs complete organen gemaakt kunnen worden zoals een nier of een lever, die dan voor transplantatie kan worden gebruikt kunnen worden. Maar over deze mogelijkheid bestaat alom scepsis. De hoop is thans dus gevestigd op het produceren van bepaalde gedifferentieerde cellen, die vervolgens voor donatie kunnen worden gebruikt. Echter, uiteraard speelt hierbij het probleem van afstoting. Zoals in Hoofdstuk 2 in dit Cahier wordt besproken, zijn er verschillende manieren om afstoting te voorkomen. Eén daarvan is de stamcellen in genetisch opzicht identiek te maken aan die van de ontvanger. Daartoe moet een embryo worden verkregen met behulp van *celkerntransplantatie*.

Het begrip *celkerntransplantatie* kennen we in de publieke discussies als 'klonen' of 'kloneren'. Het eerste voorbeeld daarvan was het schaap 'Dolly'. Omdat de doelstelling van dit kloneren bij mensen niet het creëren van een kind is, maar het verkrijgen van een embryo ten behoeve van stamceltherapie spreekt men hierbij van 'therapeutisch kloneren'. De belangrijkste bezwaren tegen kloneren richten zich doorgaans tegen reproductief kloneren, dat wil zeggen kloneren met de bedoeling om een mens tot stand te brengen. De motieven hiervoor kunnen vele zijn: de wens om een gestorven kind of geliefde 'terug te brengen'; de wens om een nakomeling te krijgen met dezelfde genen als een Nobelprijswinnaar of een topsporter; de wens om een geschikte orgaan- of weefsel donor voor een zieke te verkrijgen; de wens om bij onvruchtbaarheid van één of beide partners toch 'eigen' nageslacht te krijgen; en de narcistische wens van iemand om zijn genotype (het geheel van

genetische eigenschappen) voor het nageslacht te bewaren. Hoewel deze motieven bij therapeutisch kloneren niet aan de orde zijn, blijft het grootste deel van deze techniek bij beide hetzelfde. Is men in therapeutisch kloneren bedreven geworden, dan is deze techniek even goed toepasbaar voor doelstellingen van reproductief kloneren. Dit is een meer algemeen bezwaar tegen elke nieuwe techniek: is een techniek eenmaal ontwikkeld, dan is het bijna per definitie zo dat zij ook voor doelen gebruikt kan – en naar alle waarschijnlijkheid ook gaat – worden waarvoor zij niet is bedoeld.

Solidariteit tussen zieken en gezonden

Afgezien van de genoemde ethische aspecten van kloneren heeft stamcelonderzoek ook op zichzelf genomen zijn ethische vóórs en zijn tegens. We beginnen met de vóórs, en wel met de wetenschap zelf. Onderzoekers hebben de houding dat zij hun kennis en vaardigheden willen vermeederen. Die wens is gerechtvaardigd, want zonder die nieuwsgierigheid zou de wetenschap nooit het niveau hebben bereikt dat zij thans heeft. Verwerving van kennis en vaardigheden, los van de vraag wat voor goed en kwaad je ermee kunt bewerkstelligen, is eigen aan de wetenschap. Echter, kennisverwerving alleen is, zeker wanneer het om moreel gevoelig onderzoek gaat, niet voldoende om dit te rechtvaardigen. Belangrijker is dan ook het therapeutische effect dat men van stamcelonderzoek verwacht, dat wil zeggen de positieve resultaten die dit onderzoek voor groepen mensen zou kunnen hebben. Bij die effecten wordt met name gedacht aan de behandeling van degeneratieve en andere neurologische ziekten, waarover elders in deze uitgave meer. De Amerikaanse acteur Christopher Reeve ('superman'), die na een val van zijn paard vanaf de nek verlamd door het leven moet, geeft aan de groep van potentiële ontvangers een gezicht. Door mensen zoals hij is het stamcelonderzoek uit de anonimiteit gehaald en is duidelijk geworden dat de grote voordelen moeten worden gezocht in de verbetering van het lot van concrete mensen die door een ingrijpende chronische ziekte zijn getroffen – variërend van het verzachten van de symptomen tot complete genezing. De doelstelling om onderzoek te verrichten naar de behandeling van tot dusverre onbehandelbare aandoeningen is één van de aspecten die maakt dat je kunt spreken van een hoog ontwikkelde cultuur. 'Hoog' niet alleen in de zin van het technische kunnen dat steeds verder voortschrijdt, maar ook in de morele zin dat kunnen wordt aangewend om mensen die het slecht hebben getroffen te helpen. Stamcelonderzoek benadrukt de solidariteit tussen zieken en gezonden en staat om deze reden hoog op de

politieke agenda. Het Ministerie van Volksgezondheid is overtuigd van het nut en de noodzaak van stamcelonderzoek en heeft aangegeven dat er wettelijke ruimte en tegelijk middelen voor beschikbaar komen.

Als derde voordeel is er het economische aspect. Technieken kosten niet alleen geld, maar leveren ook inkomsten, bedrijvigheid en economische groei op. Vanuit het Ministerie van Economische Zaken komt dan ook de slogan "Nederland biotechnologieland", en om die reden zijn subsidiëring en facilitering van stamcelonderzoek te verwachten.

De status van het embryo

Morele overwegingen

Alvorens nog wat nader op de voordelen van stamcelonderzoek in te gaan, kijken we naar het onderzoek zelf en naar het onderzoeksmateriaal, want daar komen we de meeste morele bedenkingen tegen. De belangrijkste bedenking komt voort uit de overtuiging dat het embryo een menselijke status heeft met een daarbij behorende beschermwaardigheid. In de Westerse traditie van de laatste drie eeuwen staan twee principes in het denken over de mensenrechten centraal: (1) ieder mens heeft een onvervreembare waarde die niet onderdoet voor die van enig ander mens en (2) die onvervreembare waarde mag niet worden opgeofferd aan het welzijn van anderen. Dat laatste lijkt rigoureuus en bovendien onrealistisch: het is immers niet te voorkomen dat de belangen van een individu soms ten offer vallen aan het algemeen belang, bijvoorbeeld wanneer door aanleg van een belangrijke weg een huis gesloopt moet worden. Niettemin is er overeenstemming dat iemands lichamelijke integriteit buiten zo'n afweging valt en dat het schenden van die integriteit tot het uiterste moet worden vermeden. Als het voorkomt (bijvoorbeeld in oorlogstijd), dan is het een uitzondering op een regel en moet het navenant verantwoord worden.

Hoofdvraag is vervolgens in hoeverre een embryo de status van mens heeft en de bovenstaande principes dus ook een



argument zijn tegen embryooverbruikend stamcelonderzoek. Enerzijds is het immers een klompje van twee, acht of honderd cellen, die op het oog in niets op een mens lijkt.

Pijn kan het niet ervaren. Er is het gegeven dat van alle vroege menselijke embryo's meer dan de helft verloren gaan: moet je iets waar de natuur nogal verspild mee omgaat, beschermen? Er is het verschijnsel dat embryo's zich in tweeën kunnen delen waardoor een identieke tweeling kan ontstaan. Betekent dit niet dat het vroege embryo dus per definitie nog geen onderscheidbare menselijke persoonlijkheid is? Normaal gesproken duiden wij het begin van iemands levensloop aan met het moment van de geboorte, niet met de samensmelting van zaadcel en eicel. Een mens is volgens de wet in elk geval pas mens wanneer hij (min of meer) zelfstandig buiten de baarmoeder kan leven. Tenslotte is het zo dat er in Westerse landen na IVF (reageerbuisbevruchting) talloze embryo's overblijven die toch niet tot mensen uit zullen groeien. Dit alles zijn redenen voor een onderscheid in morele status tussen een mens en een embryo.

Biologische argumenten

Maar er is ook een andere kant. Om te beginnen is er het biologische gegeven – zo vanzelfsprekend dat je er bijna geen punt van zou maken – dat vanaf de conceptie sprake is van een uniek menselijk organisme dat zich onder normale omstandigheden zal ontwikkelen tot een mens. Iemand heeft eens gezegd: vanaf de conceptie ontwikkelt het embryo zich niet tot mens, maar als mens. Alles heeft een begin, en er is wat voor te zeggen om het begin van een mensenleven, de 'eerste steenlegging', te situeren bij het moment waarop de bevruchting is voltooid en de genetische eigenschappen van twee mensen zich tot een nieuw organisme hebben gehegroepeerd. Wanneer ouders een kind verwachten, wachten zij bovendien niet tot de geboorte alvorens zich er mentaal en emotioneel mee te verbinden. De gedachte 'zwanger te kunnen zijn', nog voordat hiervan symptomen zichtbaar zijn, is voor velen al een emotionerende gedachte. In de Bijbel vinden we de opvatting dat de mens al in het 'vormeloze' stadium door God geliefd is. Waar we dat vormeloze stadium precies moeten situeren – direct na de bevruchting, na twee weken, na vier weken? – is niet duidelijk, maar dat is ook niet belangrijk.

De achterliggende gedachte is dat het begin van een mens niet wordt bepaald door wat wij ervoor voelen of ervan zien, maar door de betrokkenheid van de Schepper bij dit prille begin.

Culturen en religies

Over de vraag wat je met embryo's wel en niet mag doen, lopen de meningen ver uiteen. We zien dit bijvoorbeeld wanneer we verschillende landen op dit punt vergelijken. In Groot-Brittannië loopt men wat de westerse landen betreft

WAT GAAT HET KOSTEN?

D.W. van Bekkum

Het enthousiasme waarmee de ontwikkeling van de stamcel-technologie wordt begroet is niet beperkt tot medisch-wetenschappelijke kringen. Ook de kapitaal investeerders - de geldschieters van de biotechnische industrie - zijn bijzonder positief over de ontwikkelingen en bereid er veel geld voor op tafel te leggen. Dit positivisme wordt enerzijds gevoeld door de fantastische vooruitzichten wanneer het zou lukken om de potenties van stamcellen in de praktijk te brengen en anderzijds door de successen die reeds zijn geboekt met een bepaalde vorm van stamcel-therapie namelijk beenmergtransplantatie. Vele tienduizenden patiënten met levensbedreigende ziekten als bloedkanker, erfelijke stofwisselingsziekten en sinds kort ook auto-immuunziekten zijn daarmee in de afgelopen decennia behandeld. Beenmergtransplantatie komt in feite neer op een behandeling met bloedvormende stamcellen en die behandeling is inmiddels voor veel ziekten standaard geworden. De ervaring die hiermee is opgebouwd, zal zeker van veel waarde blijken te zijn bij de invoering van mogelijke andere vormen van stamcel-therapie en daarmee dit proces kunnen versnellen.

Deze voordelen betekenen echter nog geenszins dat op korte termijn de zo vurig gehoopte genezingen zullen kunnen worden gerealiseerd. Weliswaar wordt op zeer beperkte schaal een begin gemaakt met enkele puur experimentele behandelingen, maar het leeuwendeel van de benodigde ontwikkelingen bevindt zich in het fundamentele of het preklinische onderzoeksstadium.

Daarom is het nog veel te vroeg om nu al over de financiële aspecten van eventuele behandelingen met stamcellen te discussiëren. Als dit type therapie tot echte verbeteringen leidt, hoeven we ons over de kosten geen zorgen te maken. Meestal betaalt een effectievere behandeling zichzelf terug en de verwachtingen voor therapieën op basis van stamcellen zijn niet anders.

Ook is het nog veel te vroeg om de kosten van het nog benodigde fundamentele- en preklinische onderzoek zelfs maar te kunnen schatten. Er zijn nog te veel onzekerheden op de weg die moet leiden naar een behandeling die mensen met een dwarslaesie uit de rolstoel kan houden of patiënten met de ziekte van Alzheimer uit het verpleeghuis. De belangrijkste overweging voor de overheid als subsidie-verstrekker, is dat het reëel is veel te investeren in onderzoek dat nuttig kan zijn voor de behandeling van degeneratieve ziekten, omdat het juist die aandoeningen zijn die patiënten afhankelijk maken van intensieve en dus kostbare verzorging. Bij de financiering van basaal medisch onderzoek worden regelmatig grote investeringen gedaan, wanneer men op goede gronden mag verwachten dat er op den duur vooruitgang mee kan worden geboekt.

Mogen we de onthulling van de potenties van stamcellen vergelijken met de ontrafeling van het menselijk genoom? Dat kan alleen de toekomst ons leren. Maar iedereen kan wel begrijpen dat het stamcelproject prachtig aansluit bij de andere onderzoeken die voortkomen uit het genoom-project, waarbij van de recent verkregen kennis van het DNA kan worden geprofiteerd.

voorop. Niet alleen is het daar toegestaan om restembryo's te gebruiken, maar ook mag men daar embryo's gebruiken die speciaal voor onderzoeksdoelen tot stand zijn gebracht. Ook is celkerntransplantatie daar toegestaan. Duitsland daarentegen staat embryo-onderzoek slechts zeer mondjesmaat toe, met onder meer een verbod op celkerntransplantatie en het gebruik van embryo's voor het opkweken van stamcellen. Er mag wel onderzoek verricht worden met bestaande cellijnen uit het buitenland. Men kan deze terughoudendheid verklaren uit de uitwassen die in 'Nazi-Duitsland' op het gebied van de eugenetica zijn voorgevallen. Sommigen wijzen bovendien op de sterke invloeden van de Duitse filosoof Kant, die een robuust mensenrechtenprincipe introduceerde ("niemand puur als middel gebruiken") dat tot op heden de ruggegraat vormt voor vele moderne mensenrechtentheorieën. Landen met een sterke natuurrechtentraditie (een visie waarin men het gezonde verstand en de godsdienst niet tegen elkaar uitspeelt, maar ze juist op elkaar betreft), kennen evenzeer een sterke terughoudendheid, iets dat we terugzien in Zuid-Europese landen.

Sommige tradities – met name de rooms-katholieke, maar ook bijvoorbeeld het hindoeïsme – verkondigen dat je bij een embryo al kunt spreken van een mens. De reden waarom men dat doet, is niet dat er hier sprake zou zijn van een klein wezentje dat al kan voelen en bewegen (de homunculus – het 'mini-mensje'). Nee, de reden ligt in de gewaarwording dat een mens nooit samenvalt met zijn lichaam, als volwassene niet en als embryo dus ook niet. Aan het begrip 'persoon' (sommigen noemen het ziel, anderen geest) is een geheim verbonden dat zich niet in biologische termen laat beschrijven. Een mens is meer dan een lichaam en iets van dat 'meer', van die menselijke beschermwaardigheid, zit al in dat embryo. Hoewel de genoemde religies duidelijke voorstellingen hebben hoe dat zit – de rooms-katholieke traditie spreekt van de ziel die in het embryo afdaald, het hindoeïsme van de karma – is het besef dat een embryo meer is dan een willekeurig klompje cellen, wijd verbreid in alle levensbeschouwingen, inclusief de meeste niet-godsdienstige. Opmerkelijk is overigens dat het Joodse denken op het punt van embryo's in het algemeen vrij sterk afwijkt van het christelijke. Men spreekt in het Jodendom pas van een mens op het moment dat het kind geboren is, c.q. vanaf de levensvatbaarheid. Dit heeft te maken met de visie dat een mens, om mens te zijn, ook een 'ademende ziel' nodig heeft. Deze visie betekent overigens niet dat men volgens het Joodse denken met embryo's maar alles mag doen (zij hebben een belangrijke status als toekomstig mens), maar

met name wanneer er levensreddende therapieën mee kunnen worden ontwikkeld, is embryo-onderzoek toegestaan. In het vervolg op deze Joodse opvattingen is het zaak om nog kort één misverstand te benoemen, namelijk de visie dat wanneer we bij een embryo nog niet van een mens kunnen spreken, we er automatisch van alles mee mogen doen. Een voorbeeld: een overledene is ook geen mens. Nadat de arts het overlijden heeft geconstateerd is het lijk geen rechtspersoon en heeft dus ook geen rechten meer. Toch is er een Wet op de Lijkbezorging die regelt dat wij de plicht hebben om op een bepaalde manier met het lichaam om te gaan. Een heel ander voorbeeld: een plantensoort heeft ook geen persoonsstatus, maar toch kunnen wij beweren dat we de plicht hebben om te voorkomen dat bepaalde soorten verdwijnen. Het is niet vanzelfsprekend dat wij geen verplichtingen kunnen hebben tegenover iets dat geen persoonsstatus heeft.

De rode draad die er door dit alles heenloopt, is de door velen gedeelde visie dat er vanaf de conceptie sprake is van een proces van menswording waar je respect voor hebt en dat je moet vertalen in een zeer behoedzaam omgaan met embryo's. Met betrekking tot dat behoedzaam omgaan onderscheiden we twee visies. De ene gaat uit van absolute beschermwaardigheid wat een volledig afwijzen van elke vorm van embryooverbruikend onderzoek impliceert. De andere visie, die we in de Nederlandse wetgeving terugvinden, gaat uit van de toenemende of relatieve beschermwaardigheid van het embryo. Met elke week van de ontwikkeling moet je betere redenen hebben om een embryo of foetus te gebruiken. Het Nederlandse politieke compromis behelst dat met embryo's tot twee weken na de bevruchting onderzoek mag worden verricht. Daarna is onderzoek niet uitgesloten, maar dan mogen hiervoor geen embryo's of foetussen bewust worden opgeofferd, hetgeen bijvoorbeeld wil zeggen dat foetaal weefsel na een abortus wel mag worden gebruikt, maar uitsluitend op voorwaarde dat de abortus niet is verricht met het oog op het te verrichten onderzoek. Hierover is een Wet Foetaal Weefsel die dit jaar (2002) in werking treedt.

Onenigheid is er, ondanks de min of meer gedeelde visie op de beschermwaardigheid van het embryo, over de vraag of je embryo's speciaal voor onderzoek mag aanmaken (of produceren). In dat geval worden beschikbaar gestelde eicellen in de reageerbuis bevrucht met beschikbaar gesteld sperma en de bevruchte eicellen worden opgekweekt tot embryo's, uitsluitend met het doel ze te gebruiken voor onderzoek. In de Nederlandse situatie blijven nogal wat embryo's over die na een geslaagde IVF-behandeling niet meer nodig zijn.

Volgens sommigen kun je van de nood een deugd maken door deze restembryo's niet direct te vernietigen maar ze voor onderzoek te gebruiken, uiteraard met instemming van de ouders. Anderen gaan ervan uit dat ook het speciaal voor onderzoek kweken van embryo's gerechtvaardigd kan worden. Het verschil tussen de beide standpunten is dat in het eerste geval wordt gepoogd om voor een reeds bestaand, moreel dilemma ("de embryo's zijn over, wat kunnen we er het beste mee doen?") een aanvaardbare oplossing te bieden. In het laatste geval (het produceren van embryo's uitsluitend voor onderzoeksdoeleinden) wordt een moreel problematische situatie opzettelijk gecreëerd.

De voordelen

Als je iets bepleit, mag en moet je dat met verve doen. Net zoals de voorstanders van een Betuwelij, van een hogesnelheidslijn of van een nieuwe structuur in het hoger onderwijs, wijzen diegenen die zich met stamcelonderzoek bezig houden vooral op de voordelen ervan. Vanzelfsprekend is men daarbij minder snel geneigd om nadelen of onzekerheid voor het voetlicht te brengen. Dat is niet meer dan logisch, want zo werkt het politieke spel. Bovendien is het ook niet uitgesloten dat de verhoopde voordelen er ook allemaal zullen komen en dat het met de nadelen wel mee zal vallen. Zolang we nog geen concrete resultaten hebben, is het redelijk dat onderzoekers mikken op optimale resultaten.

Toch is een aantal relativerende opmerkingen bij stamcelonderzoek op zijn plaats. Ten eerste mag een beroep op resultaten niet gebruikt worden om diegenen die bedenkingen hebben, de mond te snoeren. Erkend moet worden dat er sprake is van een conflict van waarden. Er is immers ook de waarde van embryo's. Bovendien: het argument "er zullen veel mensen baat hebben bij stamcelonderzoek" is weliswaar relevant, maar het is en blijft een hypothese en zal als zodanig behandeld moeten worden.

Ten tweede zij gewezen op het feit dat bij dit type onderzoek niet altijd aan één algemeen erkende voorwaarde is voldaan, namelijk dat de alternatieven zijn uitgeput en dat met name het dierexperimentele onderzoeksstadium is gepasseerd. Hoewel een embryo volgens velen nog geen mens is, is het wel een menselijk organisme met de genoemde beschermwaardigheid en dus ligt het voor de hand dat verkennend onderzoek middels dierproeven eerst wordt afgerond. Een voorbeeld: tot dusverre is de methode van kloneren niet efficiënt. De Amerikanen die eind 2001 het eerste menselijke embryo klonerden, hadden daarvoor 71 eicellen nodig; aan het ontstaan van Dolly gingen 227 mis-

lukte pogingen vooraf. Het ligt voor de hand om de techniek bij dieren te vervolmaken alvorens met menselijke embryo's te gaan werken. Natuurlijk kan men onderzoek met menselijke embryo's, nog voordat die techniek bij diersoorten is geoptimaliseerd, motiveren op basis van het feit dat dieren en mensen ten dele sterk verschillen en dat onderzoeksresultaten die bij dierproeven zijn verkregen maar een beperkte toepassing vinden bij mensen. Dat neemt niet weg dat, voor zover er parallellen bestaan tussen het kloneren van dierlijke en van menselijke embryo's, onderzoek met dieren wél eerst achter de rug dient te zijn. Zijn kloneringstechnieken bij dieren nog niet 'vervolmaakt' en wenst men niettemin het kloneren van menselijke embryo's te gaan onderzoeken, dan behoeft dit op zijn minst een bijzondere motivatie.

Ten derde: het dierexperimentele stadium is van belang om ongewenste bijwerkingen van de toepassing van stamcellen op het spoor te komen, c.q. uit te sluiten. Niemand weet met zekerheid hoe stamcellen, met name wanneer celkerntransplantatie is toegepast, zich op termijn in het lichaam van de ontvanger gaan gedragen. Een voorbeeld: onlangs werd bij het gekloonde schaap Dolly op vijfjarige leeftijd artritis geconstateerd, een gewrichtsaandoening die slechts bij uitzondering bij jongere schapen voorkomt. Gekloonde muizen blijken soms raadselachtige afwijkingen te hebben. Ze worden buitensporig groot, of hun bloedvaten zijn wijder zijn dan normaal. We moeten er dus op verdacht zijn dat bij het therapeutisch gebruik van stamcellen die door middel van celkerntransplantatie zijn verkregen complicaties kunnen optreden waardoor toepassing onmogelijk wordt.

Een vierde kanttekening. Mensen hebben, biologisch gezien, een redelijk voorspelbare levensloop, wat inhoudt dat zelfs 'gezonde' mensen uiteindelijk sterven. Het is niet zo dat de medische wetenschap de tijd van leven van mensen onbeperkt kan verlengen. Weliswaar is het 'vroegtijdige' sterven dramatisch teruggebracht, maar op een gegeven moment doen typische ouderdomsziekten hun intrede die teruggaan op het feit dat een mens biologisch gesproken gewoon 'op' is. Sterft mevrouw de Wit niet aan haar hartaandoening, dan is het een versleten heup die geopereerd moet worden, en terwijl zij nog revaliderende is, dient zich de ziekte van Alzheimer aan. Het is vechten tegen de bierkaai, en dat naar verwachting tegen hoge kosten. De vraag is: kunnen we die steeds stijgende kosten opbrengen?

Belangrijk bij de verhoopde voordelen van stamcelonderzoek is het feit dat het in de meerderheid der gevallen (hoe groot die meerderheid is, is moeilijk te zeggen) gaat om ouder-



domsgerelateerde ziekten, al kunnen er ook jongere patiënten mee geholpen zijn. Kenmerkend voor ouder worden is dat het aantal gebreken vanaf een bepaalde leeftijd hand over hand toeneemt. Degeneratie – hét probleem waar stamcelonderzoek een oplossing voor wil bieden – doet zich niet uitsluitend voor in het hart, het zenuwstelsel of een bepaald orgaan. Op den duur blijkt het hele menselijk lichaam onderhevig aan degeneratie. Hebben we, in het zicht van de vergrijzing en de te verwachten verdubbeling van het aantal ouderen tussen 2002 en 2040 de middelen om de toepassingen van stamcelonderzoek ook aan de man te brengen? Stamcelonderzoek lijkt een veelbelovende toekomst te hebben, en velen – zowel particulieren als politici – zijn bereid om hiervoor diep in de buidel te tasten. Maar hoe groot is het nut daadwerkelijk in relatie tot de kosten? En wordt het vanwege de kosten een voorrecht van mensen met een eerste klas verzekering of een dikke beurs? Kunnen we in dat geval de beperkte middelen niet beter inzetten voor een goede persoonlijke behandeling van ouderen? Overigens zijn de hoge kosten en de waarneming dat wanneer je de ene ziekte bestrijdt, de andere bij wijze van spreken al weer op de stoep staat, geen doorslaggevend argumenten tegen stamcelonderzoek. Niet als principieel argument tegen stamcelonderzoek, en bovendien zeker niet in sommige individuele gevallen waarbij, anders dan in de statistieken, de voordelen wel degelijk veel groter zijn dan de kosten. Als het al een algemene conclusie rechtvaardigt, dan is het dat we de rol van de medische wetenschap in het algemeen niet moeten overschatten. Dat kan betrekking hebben op alle soorten medische behandelingen waarvan de verhouding van kosten en baten uitgedrukt in kwaliteit van leven maal levensverwachting uit balans is geraakt.

Alternatieven

Behalve proeven met dierlijke embryo's zijn er wellicht twee andere alternatieven voor embryooverbruikend stamcelonderzoek: parthenogenese (vorm van ongeslachtelijke voortplanting) en het gebruik van somatische stamcellen. Eind januari 2002 berichtten wetenschappers in de Verenigde Staten dat zij erin geslaagd zijn om onbevuchte eicellen bij apen zodanig te bewerken dat zij zich zijn gaan delen als bevruchte eicellen, teneinde ze vervolgens te kunnen gebruiken voor het oogsten van stamcellen. Deze zogenaamde parthenogenese is al langer bekend bij sommige insecten, hagedissen en diverse zoogdieren. De aldus ontstane embryo's delen zich echter zelden meer dan een paar keer. De eicellen van de apen werden met chemische stoffen behandeld, waardoor dezelfde

processen in gang worden gezet als na de bevruchting. Zo'n tien procent van zulke eicellen bereikte het stadium van de blastocyst, een vroege embryonale fase waarbij het mogelijk is stamcellen te oogsten en deze in kweek te vermeerderen. Een tweede chemische behandeling zorgde er vervolgens voor dat de aldus geïsoleerde stamcellen zich tot vetcellen, hersencellen of zelfs tot kloppende hartspiercellen ontwikkelden. Omdat de betreffende parthenoten (embryo's ontstaan door parthenogenese) niet in staat zijn om zich tot een foetus te ontwikkelen, gaan onderzoekers er van uit dat hun gebruik minder ethische problemen zal oproepen dan het gebruik van embryo's.

Stamcellen zijn niet alleen te verkrijgen uit embryo's of parthenoten. Zij zijn ook te vinden in de weefsels van volwassen individuen: in beenmerg en bloed-stamcellen. Zoals in Hoofdstuk 3 is beschreven kunnen sommige van deze somatische stamcellen vrijwel ongelimiteerd worden doorgeweekt, net als de embryonale stamcellen.

Het voordeel van de beide genoemde technieken – parthenogenese en het isoleren van somatische stamcellen – is dat hiermee morele problemen in samenhang met embryooverbruikend onderzoek worden omzeild. Daarmee zou het maatschappelijk draagvlak voor zulk onderzoek groeien.

Tot besluit

Stamcelonderzoek spreekt momenteel, meer dan de meeste andere medische ontwikkelingen, sterk tot de verbeelding. Enerzijds omdat hiermee een ongekend potentieel lijkt aangeboord voor de behandeling van ziekten waartegen tot dusverre geen kruid gewassen leek, anderzijds vanwege de mate van verfijndheid van de technieken en door het gebruik van celkerntransplantatie, in de volksmond kloneren genoemd. Tegelijkertijd kent het onderzoek in zijn huidige vorm een aantal morele nadelen, met name waar gebruik wordt gemaakt van menselijke embryo's. Het lijkt waarschijnlijk dat het ontwikkelen van alternatieven voor embryooverbruikend onderzoek een deel van deze discussies zal doen verstommen. Ook dan zal echter steeds bekeken dienen te worden of de positieve resultaten van stamcelonderzoek de kosten rechtvaardigen. Met name zullen wij ons blijvend dienen af te vragen in hoeverre stamcelonderzoek bijdraagt aan een betaalbaar en voor allen toegankelijk systeem van gezondheidszorg.

...n het verzoek, kunnen embryo's worden gemaakt die de
 ...erschap buiten het lichaam tot stand zijn gebracht, en
 ...voor zullen worden gebruikt, ter beschikking stellen ten
 ...de zwaangerschap van een ander;
 ...het in kweek brengen van embryonale cellen voor gene
 ...einden, medisch- en biologisch-wetenschappelijk onder
 ...schen biologisch-wetenschappelijk onderwijs;
 ...het verrichten van ingevolge deze wet toelaatbaar wete
 ...nsoek met die embryo's.
 ...De terbeschikkingstelling kan slechts schriftelijk en om
 ...tan en niet dan nadat de betrokkenen, waaronder begre
 ...s toestemming is vereist op grond van artikel 6, vierde
 ...van degene die de embryo's bewaart, zijn ingelicht over
 ...toel ervan. Bij verschil van mening tussen de betrokkene
 ...beschikkingstelling niet plaats. Ieder van de betrokkenen
 ...r de embryo's nog niet zijn gebruikt, de terbeschikkin
 ...zonder opgaaf van redenen, herroepen.
 ...De artikelen 6 en 7 zijn van overeenkomstige toepas

...weerbepalingen die in staat zijn tot een redelijke w
 ...belangen ter zake, kunnen hun geslachtscellen ter besch
 ...het speciaal tot stand brengen van embryo's ten behoeve
 ...a. het in kweek brengen van embryonale cellen met
 ...transplantaties bij de mens die niet dan met gebruikma
 ...speciaal tot stand gebrachte embryo's kunnen worden
 ...b. het verrichten van ingevolge deze wet toelaatbaar
 ...onderzoek met die embryo's.
 ...2. De artikelen 5, tweede en derde lid, 6 en 7 zijn van
 ...toepassing.

**Staatsblad
 van het Koninkrijk der Nederlanden**

Jaargang 2004

359
**Besluit van 4 juli 2002, houdende
 overwegingstelling van de Kamerwet**

Wij Beatrix, Koninkrijks Grootkoning der Nederlanden, Kroonvorst
 van Overijssel, etc., etc.

Op de voordracht van Zijner Minister van Volksgezondheid, Welzijn en
 Sport van 21 juni 2002, houdende RZJ 2000/01, geluidt onder verzoek
 van Zijner Minister van Landbouw,
 Natuur en Waterschap,
 Geel op artikel 23, tweede lid, van de Grondwet.

Wet
 Wet van 4 juli 2002 houdende overwegingstelling van de Kamerwet

Zijner Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is te bevelen dat de
 verordening van 26 februari 2002, die in het Staatsblad is aangegeven, geluidt.

Uitgegeven te Den Haag, den 4 juli 2002

In Wijze van Koninkrijks Grootkoning, Beatrix etc. etc.,
 B. Borel-Renaudin

Uitgegeven te Den Haag,
 A. A. Kerkhof

Uitgegeven te Den Haag, den 4 juli 2002
 In Wijze van Koninkrijks Grootkoning,
 A. A. Kerkhof

Staatsrecht 2002 - 359

Voorstel voor een embryowet

Voorwaarden en grenzen aan het gebruik van stadia, zaden en embryo's

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

...er is dat orga
 ...oud hebben begrepen. De verdr
 ...gevuld. Degenen van wie toestemming is vereist, krijgen
 ...enkijid dat zij op grond van deze inlichtingen een zorgvuldig
 ...overwogen beslissing omtrent de gevraagde toestemming kunnen geven
 ...4. De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan dit artikel wordt
 ...vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
 ...5. Degene die toestemming heeft gegeven, kan deze te allen tijde,
 ...zonder opgaaf van redenen, intrekken. Hij is ter zake van de intrekking
 ...geen schadevergoeding verschuldigd.

Artikel 18

De artikelen 13, 14 en 15 zijn van overeenkomstige toepassing op

TH.A.M. TE BRAAKE

Th.A.M. te Braake studeerde Nederlands Recht aan de Katholiek Universiteit Nijmegen en de Universiteit van Amsterdam. Sinds 1983 was zij werkzaam bij de Vakgroep Gezondheidsrecht van de Rijksuniversiteit Limburg. Met ingang van 1993 is zij als docent gezondheidsrecht verbonden aan het Instituut voor Sociale Geneeskunde van de Medische Faculteit van de Universiteit van Amsterdam. Haar belangstelling gaat met name uit naar de juridische problemen rond het begin van het leven.

Inleiding:

verschillende stamcellen, verschillende regels

De ene stamcel is de andere niet en ook het ene onderzoek is niet het andere, ook niet in juridisch opzicht. Op (wetenschappelijk) onderzoek met stamcellen van uiteenlopende herkomst en in uiteenlopende fasen van een onderzoekstraject zijn dan ook uiteenlopende wettelijke regelingen van toepassing (of zullen dat zijn). Zo is de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek* van toepassing wanneer het gaat om stamcellen uit weefsel dat bij mensen wordt afgenomen om er onderzoek mee te doen. Deze wet geldt ook wanneer de onderzoeksfase is bereikt waarin stamcel-therapie binnen een onderzoeksopzet bij mensen wordt toegepast, ongeacht het type stamcel dat daarvoor wordt gebruikt. Wanneer toepassing van stamceltherapie als reguliere behandeling in zicht komt, kan, evenals bij IVF (reageerbuisbevruchting) is gedaan, gebruik worden gemaakt van bijvoorbeeld het vergunningensysteem van de *Wet bijzondere medische verrichtingen*. Deze systematiek is al toegepast op de transplantatie van bloedvormende stamcellen uit beenmerg en bloed. Voor het gebruik van menselijk materiaal dat al voorhanden is omdat het voor een ander doel is afgenomen en daarna overgebleven (bijvoorbeeld de navelstreng na geboorte of abortus), zal de aangekondigde *Wet zeggenschap lichaamsmateriaal* houvast moeten bieden. Betreft het materiaal dat bij een foetus (na abortus) wordt afgenomen, dan valt het gebruik daarvan onder de *Wet foetaal weefsel*. Voor het omgaan met alle typen lichaamsmateriaal zal de toekomstige *Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal* van toepassing zijn.

In deze bijdrage worden uitsluitend de regels beschreven voor de meest omstreden vorm van stamcelonderzoek, namelijk het onderzoek met embryonale stamcellen. Tot voor kort viel het onderzoek met embryonale stamcellen in ons land nog onder voorlopige regels en informele afspraken maar vanaf 1 september 2002 geldt de recent aangenomen Embryowet. Deze Embryowet maakt onderscheid tussen het gebruik (voor onderzoek of therapie) van stamcellen uit restembryo's en stamcellen uit speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's. Dit onder-

scheid wordt ook gemaakt in het Europese Verdrag. Daarin zijn diverse onderwerpen uitgewerkt in zogenaamde *Protocolen*, waarbij de landen waarvoor het verdrag geldt zich afzonderlijk kunnen aansluiten. Er is onder andere een protocol inzake kloneren tot stand gekomen dat door Nederland is ondertekend. Een protocol inzake embryobescherming is nog in voorbereiding. Zodra en voor zover het Verdrag en afzonderlijke protocollen in Nederland gelden, mag de Nederlandse wet daarmee niet in strijd zijn, tenzij dit al zo was ten tijde van de goedkeuring en daarbij een voorbehoud is gemaakt voor de bepalingen in het Verdrag die strijdig zijn met de Nederlandse wet. Zulke regelingen gelden uiteraard ook voor de andere landen. Het Europese Verdrag is zo ingewikkeld doordat er nogal uiteenlopende regels over dit onderwerp bestaan in de verschillende lidstaten.

Het Europese Verdrag en het Protocol inzake Kloneren

Uit het Europese Verdrag is vooral artikel 18 over embryo-onderzoek van belang. Het tweede lid verbiedt “het doen ontstaan van embryo’s voor onderzoeksdoeleinden”. Onderzoek met restembryo’s is niet verboden, maar een land dat embryo-onderzoek toestaat, moet volgens het eerste lid van artikel 18 het embryo daarbij voldoende bescherming bieden. Onderzoek met stamcellen uit restembryo’s is dus volgens het verdrag niet verboden. Wanneer de Nederlandse wetgever echter “het doen ontstaan van embryo’s voor (stamcel)onderzoek” (dat is aan de orde bij therapeutisch kloneren) wil toestaan, dan zal dat moeten zijn geregeld in de Embryowet vóórdat het Verdrag wordt goedgekeurd.

Het protocol inzake kloneren “verbiedt het kloneren van mensen” (“human beings”). Bij het verdrag aangesloten staten mogen echter individueel uitleg geven aan het begrip “human being”. Bij de ondertekening heeft Nederland een verklaring afgegeven dat onder “human being” uitsluitend een geboren mens wordt verstaan. Het gevolg hiervan is dat het protocol Nederland niet zal verbieden het kloneren van embryo’s toe te staan mits daaruit geen mens zal worden geboren.

De Embryowet: stamcellen uit restembryo’s

Volgens de Embryowet mogen, zij het onder voorwaarden, embryonale stamcellen die afkomstig zijn van restembryo’s (uitsluitend) worden gebruikt voor geneeskundige doeleinden en voor medisch en biologisch wetenschappelijk onderzoek en onderwijs. Voorwaarden zijn, naast de toestemming van de betrokkenen, dat het onderzoek wordt verricht overeenkomstig een protocol dat is goedgekeurd door de *Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek* (CCMO) die in de Embryowet hiertoe de bevoegdheid heeft gekregen. De CCMO mag het protocol alleen goedkeuren als redelijkerwijs aannemelijk te maken is dat:

- het onderzoek inderdaad zal leiden tot nieuwe medisch-wetenschappelijke inzichten
- deze niet kunnen worden verkregen door andere vormen of methoden van onderzoek of door minder ingrijpend onderzoek
- het onderzoek voldoet aan methodologische en deskundigheidseisen
- het ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen

Dit betekent dat zowel het gebruik van stamcellen uit restembryo’s voor transplantatie-doeleinden in de toekomst, als het daaraan voorafgaande onderzoek naar die mogelijkheid, onder de nieuwe Embryowet zijn toegestaan, mits aan de bovengenoemde voorwaarden is voldaan.

De Embryowet: stamcellen uit speciaal tot stand gebrachte embryo’s

Voorlopig verbiedt de Embryowet het tot stand brengen van embryo’s voor een ander doel dan zwangerschap. Embryo’s mogen dus noch voor therapeutische doeleinden (bijvoorbeeld transplantatie), noch - evenals in het Europese verdrag - voor onderzoeksdoeleinden tot stand worden gebracht. Vooralsnog zijn er dus uit zulke embryo’s ook geen stamcellen te verkrijgen waarmee onderzoek zou kunnen worden gedaan. De eerdere fasen van het stamcelonderzoek hoeven daarvan geen belemmering te ondervinden, aangezien ze met restembryo’s

kunnen worden uitgevoerd. Echter, zou het stadium worden bereikt waarbij uit stamcellen verkregen weefsel aan patiënten zou worden toegediend, dan ontstaat er behoefte aan therapeutisch kloneren van embryo's. De wetgever vindt dat momenteel nog te ver gaan, al wordt wel voorzien dat hierin in de toekomst verandering zal komen. Daarom is nu al in de wet opgenomen dat het verbod in de toekomst zal vervallen. Alleen het tijdstip van opheffing moet nog worden vastgesteld. Hiervoor moet uiterlijk vijf jaar nadat het verbod in werking is getreden een Koninklijk Besluit worden voorgedragen en aan de Staten-Generaal. Een of beide Kamers kunnen echter met éénvijfde van de leden beslissen dat hiervoor toch een wet nodig is. Hoe dan ook, het moment waarop het verbod vervalt kan nog heel ver in de toekomst liggen. Zoals gezegd is de bedoeling van deze constructie om het Europese Verdrag te kunnen goedkeuren en toch de handen vrij te houden voor een eigen, van het verdrag afwijkende regeling.

Huidige regels en afspraken

Met betrekking tot het *Planningsbesluit* IVF moet bij toepassing van IVF (in vitro fertilisatie) een protocol worden gevolgd, waarin onder andere regels staan over de bestemming van restembryo's. Het besluit geeft echter geen regels voor onderzoek met restembryo's. Met de komst van de Embryowet is er nu een formele regeling voor het gebruik van embryo's voor onderzoek in het algemeen waaronder het onderzoek met embryonale stamcellen, inclusief criteria voor toetsing van onderzoeksprotocollen en een bevoegde toetsingsinstantie. In het verleden is de wenselijkheid van toetsing van protocollen voor embryo-onderzoek algemeen aanvaard. Daarmee was vroeger de voorloper van de CCMO, de *Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek* (KEMO), belast. Bij het aantreden van de CCMO is deze door de minister verzocht in adviserende zin dergelijke onderzoeksprotocollen te beoordelen. De CCMO heeft hierin toegestemd. Als beoordelingskader gelden de criteria zoals vastgelegd in een notitie ten behoeve van regelgeving die in 1995 aan de Tweede Kamer is voorgelegd en waarover een kamermeerderheid zich positief heeft uitgesproken. In deze noti-

tie wordt het onder bepaalde voorwaarden toelaatbaar geacht onderzoek met restembryo's te verrichten dat is gericht op het verwerven van nieuwe inzichten op de terreinen van onvruchtbaarheid, kunstmatige bevruchtings technieken en erfelijke en aangeboren aandoeningen. Stamcelonderzoek dat is gericht op transplantatiemogelijkheden valt hier niet onder. Het stamcelonderzoek dat momenteel in en Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie (NIOB, Hubrecht Laboratorium, Utrecht) plaatsvindt, wordt uitgevoerd met een stamcellijn uit Australië, waar geen verbod geldt.

Stamcelonderzoek en de wet in enkele andere landen

In veel maar niet alle West-Europese landen bestaat wetgeving die embryo-onderzoek regelt. In Duitsland en Oostenrijk is de wetgeving zeer terughoudend om redenen die samenhangen met het 'Nazi-verleden'. Ook in Noorwegen bestaat weinig vrijheid op dit gebied. De redenen hiervoor zijn moeilijk aan te geven, te meer daar buurlanden als Denemarken, Finland en Zweden een minder beperkende wet hebben. In Engeland wordt de meeste ruimte voor onderzoek gelaten. In het licht van nieuwe ontwikkelingen vindt in veel landen voortdurend herbezinning op de wet plaats, en is verruiming van wetgeving niet uitgesloten. De al wat langer bestaande wetten bevatten nog geen specifieke regels voor stamcelonderzoek. Kortgeleden is in Engeland de wettelijke regeling uitgebreid met de mogelijkheid van het in kweek brengen van embryonale stamcellen uit speciaal daarvoor tot stand gebrachte embryo's voor medisch-therapeutische toepassingen; celkerntransplantatie is daarbij niet uitgesloten. België is van plan een zelfde weg te volgen als Nederland: eerst aangepaste wetgeving formuleren en vervolgens een voorbehoud maken bij het Europese Verdrag. In de Verenigde Staten mag in de overheidssector en met federale financiering uitsluitend onderzoek worden verricht met bestaande stamcellijnen en niet met speciaal voor dit doel gekweekte- of restembryo's. In de private sector geldt geen verbod.

Blastocyst

Een pre-implantatie embryo van 30 – 150 cellen van 4 tot 7 dagen oud. De blastocyst bestaat uit een bol, die is opgebouwd uit een buitenlaag van cellen (trofo-ectoderm), een met vloeistof gevulde holte (blastocoel), en een ophoping van cellen aan de binnenzijde (de interne celmassa of embryoblast).

Celcyclus

Geheel van (zich herhalende) opeenvolgende gebeurtenissen waarbij cellen hun inhoud dupliceren en zich in tweeën delen.

Celkerntransplantatie

Het overbrengen van een celkern van een somatische cel naar een eicel waarvan de celkern is verwijderd.

Chimeer

Organisme dat is opgebouwd uit cellen die afkomstig zijn van tenminste twee genetisch verschillende zygoten. De zygoten kunnen ook van verschillende diersoorten afkomstig zijn.

Dedifferentiatie

Verandering van een hoger niveau van specialisatie naar een lager niveau. Door dedifferentiatie wordt een cel primitiever.

Differentiatie

Het proces waarbij een primitieve cel of een nog niet volledig gespecialiseerde voorlopercel de kenmerken verwerft van een gespecialiseerde cel zoals een hart-, lever-, of spiercel.

Ectoderm

De buitenste van de drie primitieve kiembladen van het embryo dat zich ontwikkelt tot weefsels/organen zoals: huid, haar, nagels, zenuwen, hersenen inclusief het netvlies van het oog.

Eindcellen

Volledig gedifferentieerde/gespecialiseerde cellen.

Embryo

Bij mensen, het zich ontwikkelende organisme vanaf de bevruchting tot aan 13-14 weken van de zwangerschap, waarna het foetus genoemd wordt.

Embryoblast

Interne celmassa in de blastocyst.

Embryonale carcinoomcellen

Pluripotente stamcellen afkomstig van teratocarcinoom = een tumor van de testis.

Embryonale kiemcel

Cellen die gevonden worden in een specifiek deel van het embryo of de foetus waaruit zich de kiemcellen (geslachtscellen) ontwikkelen.

Embryonale stamcel

Primitieve (ongedifferentieerde) cel afkomstig uit de interne celmassa van het vroege embryo. Heeft het vermogen zich te ontwikkelen tot een breed spectrum aan gespecialiseerde celtypen, ofwel tot alle celtypen m.u.v. de trofoblast.

Embryosplitsing

Techniek waarbij een embryo in een zeer vroeg stadium wordt gesplitst, om identieke meerlingen te maken. Dit kan van het 2-cellig stadium tot de blastocyst, m.a.w. alle pre-implantatiestadia.

Endoderm

De binnenste van de drie primitieve kiembladen van het embryo dat zich ontwikkelt tot de epitheellagen van de longen, spijsverteringskanaal, lever, pancreas en blaas.

Hematopoietische stamcel

Stamcel van waaruit alle typen bloedcellen (rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes) zich ontwikkelen.

Hermafrodit

Tweeslachtig: individu dat zowel mannelijke als vrouwelijke geslachtscellen kan vormen.

Interne celmassa

Cluster van cellen aan de binnenzijde van de blastocyst. Deze cellen vormen de embryonale schijf van het latere embryo en uiteindelijk de foetus. Zij zijn de bron van de embryonale stamcellen.

In vitro

Uit het Latijn 'in glas': in een laboratoriumschaal of reageerbuis; in een kunstmatige omgeving.

In vivo

In het levende weefsel/organisme; in een natuurlijke omgeving.

Kiembladen

De drie initiële weefsellagen die ontstaan in het embryo (ectoderm, mesoderm, endoderm), van waaruit alle andere somatische weefseltypen zich ontwikkelen.

Kiemcel

Een gameet, dat wil zeggen een zaadcel of een eicel of een cel die een zaadcel of eicel kan worden. Ook wel geslachtscellen genoemd. Alle andere cellen in het lichaam zijn somatische cellen.

Kloon

Een verzameling cellen of organismen (planten, dieren) die in genetisch opzicht identiek zijn.

Kloneren

Het maken van een kloon.

Mesenchym

Netwerk van embryonaal bindweefsel in het mesoderm, waaruit het latere bindweefsel de bloed- en lymfevaten ontstaan.

Mesoderm

De middelste van de drie kiembladen van het embryo. Deze cellen verschijnen tussen het ectoderm en het endoderm en vormen het grootste deel van: het cardiovasculaire systeem, bloedcellen en beenmerg, het skelet, gladde en gestreepte spieren, delen van het voortplantingsapparaat en het uitscheidingsstelsel.

Multipotent

In staat zich te differentiëren in veel verschillende (maar niet alle) celtypen.

Neurale stamcel

Stamcel die in staat is de verschillende celtypen van het zenuwstelsel te vormen (zenuwcellen of neuronen en helpercellen: de gliacellen, de astrocyten en de oligodendrocyten. Neurale stamcellen zijn te vinden in bepaalde delen van de hersenen.

Partenogenese

Ongeslachtelijke voortplanting via de ontwikkeling van onbevuchte eicellen.

Plasticiteit

Het vermogen van een multipotente stamcel om zijn differentiatieprogramma te veranderen bijvoorbeeld van bloedcellen naar spiercellen, of van hersencellen naar bloedcellen.

Pluripotent

Vermogen van cellen zich te ontwikkelen tot celtypen van alle kiembladen (endoderm, ectoderm, mesoderm).

Pre-implantatie embryo

Het allervroegste, zich nog vrij bewegende embryo: vanaf het moment van de bevruchting van de eicel tot aan de innesteling in de baarmoeder.

Reproductief kloneren

Kloneren met de bedoeling één of meer nakomelingen te verkrijgen die identiek zijn aan een reeds bestaand individu.

Somatische cel

Elke cel van een plant of dier anders dan de geslachts-cellen of voorlopers hiervan.

Somatische stamcel

Een ongedifferentieerde cel in gedifferentieerd weefsel van een volgroeid individu, die zichzelf kan vernieuwen en zich kan differentiëren.

Stamcel

Cel met het vermogen zich ongelimiteerd te delen en gespecialiseerde cellen kan vormen.

Telomeer

Het uiteinde van een chromosoom met bijbehorende karakteristieke DNA-volgorde dat op speciale wijze wordt gerepliceerd. Een telomeer speelt een belangrijke rol in het proces waarbij na elke celdeling het chromosoom iets korter wordt, waardoor het op den duur zijn delingsvermogen verliest.

Telomerase

Enzym dat betrokken is bij de synthese van het DNA aan de uiteinden van de chromosomen (telomeren), waardoor het vermogen van de cel zich ongelimiteerd te delen gehandhaafd blijft.

Teratocarcinoomcellen

Cellen afkomstig van een testis-tumor.

Therapeutisch kloneren

Kloneren met de bedoeling embryonale stamcellen te verkrijgen die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van een patiënt.

Totipotent

De bevruchte eicel is totipotent. Vormt zowel de trofoblast als de vrucht.

Transdifferentiatie

Zie plasticiteit.

Trofoblast

Het weefsel buiten het embryo dat verantwoordelijk is voor de innesteling en zich ontwikkelt tot de placenta.

Unipotent

Vermogen van een cel zich uitsluitend te ontwikkelen in één specifieke richting met vaststaand eindresultaat.

Voorlopercellen

In foetaal of volwassen weefsel: dit zijn deels gedifferentieerde cellen die na één of meer delingen gedifferentieerde cellen vormen.

Weefselkweek

Het vermeerderen van cellen in vitro met behulp van kunstmatige voedingsmiddelen (media).

Xenotransplantatie

Transplantatie van organen, weefsels of cellen van de ene diersoort naar de andere soort.

Zygoot

Cel die is ontstaan door de versmelting van een mannelijke en een vrouwelijke geslachtscel (zaadcel respectievelijk eicel).

LITERATUUR EN WEBSITES

Stem Cells: Scientific Progress and Future Research
Directions
National Institutes of Health Bethesda USA 2001
www.nih.gov/news/stemcell/scireport.htm

Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine
National Research Council USA 2002
ISBN 0-309-07630-7
www.nap.edu

Allemaal Klonen
Studie Rathenau Instituut nr 36 1998
ISBN 90-5352-4932

Ministerie VWS onder stamcellen, embryowet e.d.
www.minvws.nl

Gezondheids Raad: Advies 27 juni 2002-08-09
Stamcellen voor Weefselherstel: onderzoek naar therapie
met somatische en embryonale stamcellen www.gr.nl