

Prof.dr. Douwe E. Atsma

## Hart 3.0: stimulatie tot regeneratie



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

# Hart 3.0: stimulatie tot regeneratie

Oratie uitgesproken door

**Prof.dr. Douwe E. Atsma**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de  
cardiologie, in het bijzonder cardiale celtherapie  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 20 juni 2014



**Universiteit  
Leiden**



*Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

Cardiologie als specialisme is een jong vak, in Nederland nog geen 70 jaar oud. Hartziekten daarentegen, zijn van alle tijden: al in mummies van Egyptische farao's van 3500 jaar oud is uitgebreide atherosclerose vastgesteld, de ziekte waarbij bloedvaten dichtslibben.

In alle bescheidenheid kan gesteld worden dat Cardiologie een effectief vak is; er is veel gebeurd, veel bereikt. Maar door vergrijzing, en verbeterde overleving na eerdere hartziekten, is een nieuwe categorie patiënten ontstaan: patiënten in een nieuwe situatie van ernstige, complexe en chronische hartziekten, voor wie het huidige therapeutische arsenaal niet meer voldoet. De aanleiding voor, en het onderwerp van deze oratie, de cardiale celtherapie, is één van de meest recente ontwikkelingen in dit vakgebied. Er is met deze ontwikkeling naar mijn mening een nieuwe periode in de cardiologie aangebroken, die ik Hart 3.0 zou willen noemen, waarin de aandacht voor de behandeling van complexe hartziekten wordt gelegd op intrinsieke regeneratie van het hart.

Ik hoop u in de komende 40 minuten duidelijk te maken dat er aanleiding is te denken dat dit een levensvatbare opvatting is. Om een en ander goed in perspectief te plaatsen is het denk ik nuttig om kort de historische ontwikkelingen binnen de cardiologie onder de loep te nemen.

### **Hart 1.0: contemplatie**

Het was de Griekse arts Galen, ook wel Galenus genoemd, die er in de 3<sup>e</sup> eeuw na Christus achter kwam dat bloedvaten bloed, en geen lucht, vervoerden, iets wat men tot die tijd altijd gedacht had. Pas in 1628 beschreef de Engelsman William Harvey in zijn boek 'De motu cordis' dat het hart de pomp is die het bloed voortpompt door een vaatstelsel van slagaderen en venen die samen een gesloten circulatie vormen.

In 1768 werd al angina pectoris beschreven, de klacht van pijn op de borst bij inspanning. Men had ook al snel het vermoeden dat vernauwing van kransslagaderen hier een rol bij speelde. Rond 1880 werd bekend dat nitroglycerine effectief was voor het behandelen van angina pectoris, het nu nog steeds bekende 'pilletje onder de tong'.

In de periode tussen 1900 en de Tweede Wereldoorlog ontstond een gestage stroom wetenschappelijke publicaties over hartanatomie en -fysiologie op basis van uitvindingen zoals bloeddrukmeters, de snaargalvanometer door Einthoven (hier in Leiden), fonocardiografie en de eerste aanzet tot echocardiografie. Dit leidde tot een solide kennis over opbouw en functie van het hart vaatstelsel, zowel tijdens gezondheid als bij ziekte. Er werd een eerste aanzet gegeven tot de moderne behandeling met medicatie, de farmacotherapie. Toch was de impact op cardiale ziekte en sterfte beperkt. Je zou deze periode 'Hart 1.0: periode van contemplatie' kunnen noemen: een eerste versie, maar met verbeterpotentieel.

### **Hart 2.0: reparatie**

Na de Tweede Wereldoorlog gaat het hard, in een periode die ik 'Hart 2.0: het concept van reparatie' wil noemen. Er wordt grote vooruitgang geboekt bij de diagnostiek en behandeling van veel voorkomende hartziekten. Luistert u even mee:

1950: eerste mechanische hartklepimplantatie

1954: eerste pacemakerimplantatie.

1967: eerste coronaire bypass operatie (CABG), en eerste harttransplantatie.

Sinds de 60-er jaren werd de acute cardiale zorg verleent op een Hartbewaking, met telemetrie, en met verpleging die zelfstandig kon reanimeren en defibrilleren, met een enorme daling in sterfte tot gevolg.

1974: eerste percutane dotterprocedure

1980: eerste ICD implantatie

1982: eerste permanente kunsthartimplantatie, de Jarvik-7.

Naast al deze technische ontwikkelingen waren er ook op farmacotherapeutisch terrein grote stappen gezet. De ontwikkeling van onder andere beta-blokkers (1962), aspirine (al sinds 1897 bekend, maar pas sinds 1970 grootschalig gebruikt in de cardiologie) en ACE remmers (1981) heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan het verbeteren van de zorg aan de cardiale patiënt. Al met al zou men de aanpak binnen dit concept van Hart 2.0 kunnen omschrijven als het ingrijpen op de gevolgen van de onderliggende ziekte, het beperken van de schade, en het voorkomen van progressie van die ziekte.

4 Overigens: Hart 2.0 is zeer succesvol: Als gevolg van al deze ontwikkelingen die ik net noemde overleven thans veel patiënten hun hartinfarct, blijven ze langer in leven bij ernstig hartfalen, en worden ze beter beschermd bij het optreden van hartritme stoornissen. Echter, door deze in eerste instantie gunstige uitkomsten, krijgen we een nieuwe populatie patiënten van 'overlevers', met een beschadigd hart, met als gevolg daarvan weer aanvullende en nieuwe hartziekten. Voor steeds meer patiënten bestaan geen aanvullende conventionele behandelingsmogelijkheden meer, en worden ze 'no-option' patiënten genoemd. Voor hen is het reparatieconcept helaas niet afdoende meer. Er is dus een behoefte aan een nieuwe, aanvullende behandelingsmogelijkheid.

### **Hart 3.0: regeneratie**

En zo komen we bij het concept dat ik Hart 3.0 zou willen noemen: het concept van intrinsieke hartregeneratie. Het volgende versienummer geeft aan dat er een belangrijk verschil is met de voorgaande aanpak, een zogenaamde nieuw

paradigma, of zienswijze: Het betreft interventies die er specifiek op gericht zijn om beschadigde organen te herstellen via biologische regeneratie. Dit concept komt voort uit de recente hausse van belangstelling voor stamcellen rond het jaar 2000, naar aanleiding van publicaties in vooraanstaande wetenschappelijke bladen (Nature, Science) waarin in proefdieren tot de verbeelding sprekende resultaten werden vastgesteld. Deze rapporten werden snel opgepakt door zowel de wetenschappelijke wereld, als door de algemene pers. Men had het idee dat stamceltherapie de ultieme behandeling zou kunnen worden voor een groot aantal ziekten dat gekenmerkt wordt door een verlies aan werkzame cellen, zoals dat voor kan komen in het brein, de nier, en dus ook het hart. Hiermee werd het stamcelonderzoeksveld het toneel van hoop, toen hype, en vervolgens hysterie. Met dergelijke hooggespannen verwachtingen kon het bijna niet anders dan dat hierna snel publieke teleurstelling volgde, omdat de praktijk weerbarstiger bleek dan de theorie.

Daarnaast: Naïviteit, druk om te publiceren voordat alle noodzakelijke controle experimenten waren verricht, en zucht naar aandacht en eeuwige roem dreven bepaalde wetenschappers er toe te snel en/of inaccuraat te rapporteren. Recent is dit ook in het nieuws geweest, naar aanleiding van enkele kritische reviews. Echter, wat opvalt is dat ook de kritiek op de gepubliceerde celtherapie data vaak ongenueanceerd is, waarmee deze critici ten prooi vallen aan hetzelfde verwijt dat zij de stamcelonderzoekers maken. Kortom, deze gebeurtenissen laten vooral zien dat emoties geen plaats hebben in onderzoek, en dat het slechts gaat om de data, de data, en de data.

Het is zaak om het hoofd koel te houden, de experimenten en studies netjes uit te voeren, en volgens het geduld op te brengen om de uitkomsten af te wachten voordat er geoordeeld wordt. Kritiek is altijd welkom, want daar kan het alleen maar beter van worden, maar het moet wel gefundeerd zijn.

Goed, het Hart 3.0 dus, het regenereren van het beschadigde hart. Hoe realistisch is het eigenlijk om te verwachten dat je op volwassen leeftijd gespecialiseerd weefsel als het hart nog kunt regenereren?

We konden hiervoor leren van de natuur, waar bekend is dat bij salamanders na het verlies van een poot of staart, dit lichaamsdeel opnieuw uitgroeit vanuit een celmassa die voornamelijk bestaat uit dedicated progenitor cellen. Progenitorcellen zijn eigenlijk stamcellen die al een opleiding tot een bepaald type lichaamsdeel hebben gekozen, maar nog niet aan de opleiding begonnen zijn. Ze kunnen gedurende vele jaren klaar liggen, wachtend tot het moment dat ze moeten uitgroeien tot dat bepaalde type lichaamsdeel. En bij zebrafissen is het nog specifieker: je kunt een stuk van het hart van deze vis verwijderen waarna dit stuk weer restloos aangroeit. En bij jonge muizen, dus zoogdieren waar wij ook toe behoren, kun je tot 15% van het hart verwijderen waarna dit na 3 weken weer is aangegroeid. Zijn de muizen ouder, dan werkt dit overigens niet meer.

Hoe zit dit voor de mens? In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat we van onder tot boven vol zitten met stamcellen en progenitorcellen, bijvoorbeeld in het beenmerg, lever of darm. In het hart zijn inmiddels ook progenitorcellen voor hartspiercellen ontdekt, onder andere door prof. Marie Jose Goumans van de Moleculaire Celbiologie in het LUMC, die, geïsoleerd vanuit volwassen harten, kunnen uitgroeien tot hartspiercellen. Deze en aanvullende data laten zien dat datgene, wat wij zo'n 10 jaar geleden niet voor mogelijk hadden gehouden, namelijk het op volwassen leeftijd kunnen laten differentiëren van stam- of progenitorcellen tot hartspiercellen, toch tot de mogelijkheden behoort.

### **Voor welke patiënten zijn deze ontwikkelingen van belang?**

#### *Hartinfarct*

Laten we beginnen bij de patiënten met het acute hartinfarct. Hierbij raakt één van de kransslagaderen, die de hartspier

zelf van bloed voorzien, plots afgesloten. Omdat het hart veel energie nodig heeft om te functioneren, raakt het al snel in de problemen. Ongeveer 40-45 minuten na het afsluiten van het bloedvat beginnen de eerste hartspiercellen af te sterven. Hoe langer het vat afgesloten blijft, hoe meer hartspiercellen te gronde zullen gaan en dus hoe groter de uiteindelijke schade. Dit is de reden waarom een afgesloten kransslagader zo snel mogelijk weer open gemaakt moet worden met een zogenaamde dotter procedure. Toch zien wij in onze praktijk, vanuit het MISSION! Infarct project, dat maar slechts enkele hartinfarctpatiënten er zonder hartschade afkomen. De meesten hebben weefselschade die zich kan vertalen in pompfunctieverlies, en mogelijk op termijn hartfalen.

In de herstelfase na het hartinfarct komt een uitgebreid ontstekingsproces op gang en wordt een litteken gevormd. Dit littekenweefsel zal echter geen bijdrage meer kunnen leveren aan de pompfunctie van het hart, en daarnaast een bron kunnen worden van ernstige hartkamerritmestoornissen. Herstel van hartspierweefsel en het voorkomen van littekenvorming is daarmee een belangrijk doel voor regeneratieve therapie.

#### *Angina pectoris*

Naast de patiëntencategorie met het acute hartinfarct zijn er patiënten bij wie de kransslagaderen niet helemaal dicht zijn, maar wel ernstig vernauwd. Als gevolg hiervan hebben deze patiënten pijn op de borst bij inspanning of emotie, wat angina pectoris wordt genoemd. Wanneer alle conventionele behandelingsmogelijkheden zijn uitgeput, omdat ze al alle pillen krijgen die ze zouden moeten krijgen, en alle mogelijkheden voor dotteren of bypass-chirurgie zijn verbruikt, zijn ook deze patiënten 'no-option', met vaak meerdere malen pijn op de borst per dag, bij een al sterk aangepaste levenswijze met weinig inspanningen. Voor deze patiënten is de aanmaak van nieuwe bloedvaten het doel van regeneratieve therapie.

### *Hartfalen*

Dan zijn er ten derde nog de patiënten met ernstig hartfalen, bij wie de pompfunctie van het hart dus te kort schiet. Vaak hebben deze patiënten een groot hartinfarct doorgemaakt. Recente therapeutisch ontwikkelingen waaronder biventriculaire pacing, en geavanceerd chirurgische ingrijpen gericht op herstel van klepfunctie en hartkamergeometrie hebben de prognose van deze patiëntengroep verbeterd. Toch is ook hier het huidige behandelingsarsenaal nog niet voldoende. Harttransplantatie is voor hen vaak nog de enige mogelijkheid, maar daarvan zijn er in 2012 slechts 37 in heel Nederland uitgevoerd. Aanmaak van nieuwe hartspiercellen zou voor deze patiënten een nieuwe therapie kunnen vormen.

### *Geleidings- en ritmestoornissen*

Bij al deze drie genoemde patiëntengroepen moet bedacht worden dat de hartspierbeschadiging een verhoogde kans geeft op potentieel fatale ritmestoornissen. Moderne ablatietechnieken, zoals toegepast door prof. Katja Zeppenfeld op onze afdeling, kunnen hier al het een en ander aan doen, maar zijn om uiteenlopende redenen nog niet afdoende. Functioneel elektrisch herstel van beschadigd hartspierweefsel kan hier bijdragen aan de vermindering van de kans op ernstige ritmestoornissen.

### **Hoe ging het met de cardiale celtherapie in het LUMC?**

Na het lezen van het eerste Orlic paper in Nature in 2001, een paper die achteraf gezien de plank volkomen mis sloeg, maar wel de aanleiding was voor het ontstaan van een koortsachtige onderzoeksinspanning op dit nieuwe terrein, zijn ook wij richting de klinische toepassing van celtherapie bij hartpatiënten gegaan. We maakten daarbij de keus om ons te richten op patiënten met chronische hartaandoeningen, een keuze waar we nu nog steeds gelukkig mee zijn. De meeste onderzoekers namelijk op dit terrein richten zich op het inzetten van celtherapie bij de behandeling van het acute hartinfarct. Zoals zojuist uiteen gezet, is het hartinfarct

te vergelijken met een bom die is afgegaan. In de ravage die daarbij ontstaan is komen gelijktijdig vele processen op gang gericht op opruiming en herstel. Deze voor cellen nogal vijandige omgeving is mogelijk niet de meest optimale setting voor de tot nu toe toegediende therapeutische cellen, wat mogelijk de wisselende resultaten verklaart die verschillende onderzoeksgroepen behaalden, met elk weer een net iets ander onderzoeksprotocol.

Bij de chronische patiënten die wij voornamelijk behandelen is dit anders: er is meestal sprake van een stabiele situatie die in de loop van jaren kan zijn ontstaan. Er kan zeker progressie van de onderliggende atherosclerose zijn en dus ook van de klachten. Dit speelt zich echter eerder af over een periode van maanden, dan van minuten zoals bij het acute hartinfarct.

Op 6 oktober 2003 hebben wij in het LUMC de eerste no-option patiënt met onbehandelbare angina pectoris behandeld met lichaamseigen mononucleaire beenmergcellen. De patiënt zit vandaag in de zaal. Sindsdien hebben we in het LUMC bijna 300 behandelingen uitgevoerd, de grootste groep chronische patiënten ter wereld. De verwijzingen komen uit het hele land, en zelfs uit het buitenland. Saskia Beeres was de eerste onderzoeker op dit gebied. Na Saskia werkten de onderzoekers Jan van Ramshorst, Sander Rodrigo en nu Imke Mann aan deze klinische onderzoekslijn en bouwen deze verder uit.

In onze gerandomiseerde trial zagen we dat de patiënten die met cellen behandeld waren verbeterden ten opzichte van de patiënten die placebo kregen. Na zogenaamde cross-over, waarbij de placebo patiënten alsnog cellen kregen toegediend, verbeterden deze patiënten ook. En recent vonden we dat patiënten na een succesvolle eerste celinjectieprocedure, enkele jaren later een tweede keer weer succesvol behandeld kunnen worden. We zien dat de doorbloeding van de hartspier verbetert, in ongeveer 75% van de gevallen. Twee derde van de patiënten meldt een vermindering van zijn klachten, één derde dus niet, en we weten nog niet waarom dat zo is. Er waren

bescheiden maar significante verbeteringen van knijpkracht en ontspanvermogen van het hart, beide determinanten van globale pompfunctie.

Toen we keken bij 100 van de patiënten naar het aantal keren dat ze de Eerste Hulp bezoeken, op worden genomen, weer een hartkatheterisatie ondergaan, en de diagnose ‘hartschade’ krijgen, vonden we dat voor al deze zaken er na de celinjectieprocedure een reductie was die varieert van 50 tot 90% in vergelijking tot de periode voor de behandeling. Als ik het zo zeg klinkt dit misschien een beetje als een reclamepraatje, maar dit zijn voor patiënten wel reële zaken: patiënten willen het liefst niet opgenomen worden, ingrepen ondergaan en hartschade oplopen. Naast de betekenis voor de patiënt kan dit verminderd gebruik van ziekenhuisfaciliteiten de zorgkosten voor deze groep chronische patiënten verminderen, iets wat we momenteel onderzoeken in een kosten/baten analyse.

Op basis van de uitkomsten die we hebben verkregen, is in het LUMC inmiddels de behandeling van patiënten met onbehandelbare pijn op de borst met lichaamseigen mononucleaire beenmergcellen tot standaard behandeling verklaard. Dit is immers een taak van de academische ziekenhuizen: het ontwikkelen van nieuwe behandelingen die beter zijn dan bestaande, om daarmee de ziektelast van patiënten te verminderen. Het interessante is dat deze behandeling inmiddels zelfs vergoed kan worden door de zorgverzekeraar.

Qua regelgeving is celtherapie een moeilijk terrein. De autoriteit in Nederland die zich bezig houdt met het toelaten van nieuwe medicijnen, het College Beoordeling Geneesmiddelen, het CBG, heeft normaal gesproken te maken met discrete moleculen: ‘Heb je 1 zo’n molecuul gezien, dan ken je ze allemaal’. Voor cellen ligt dit heel anders: de cellen van de ene patiënt kunnen anders zijn dan die van een andere patiënt. Dat is lastig, want dan kun je niet gemakkelijk

criteria opstellen die je aan een celproduct kunt opleggen om te beoordelen of de cellen wel of niet aan een patiënt gegeven mogen worden. We zijn doorlopend in gesprek met het CBG om de plaats van celtherapie in ons arsenaal van behandelingsmogelijkheden verder te bepalen.

Daarnaast is er nog de Inspectie van de Gezondheidszorg, de IGZ. Dit orgaan moet er op toezien dat de zorg in Nederland, dus ook in de ziekenhuizen, op een adequate en vooral veilige manier geleverd wordt. In goed overleg met IGZ worden de patiënten in het LUMC behandeld met een zogenaamde ‘hospital exemption’ die regelmatig moet worden vernieuwd. Dit is geen definitieve oplossing voor dit regulatoire probleem, maar is een goed begin.

### **Welke cel is het meest geschikt voor cardiale celtherapie?**

Het is van belang te realiseren dat de hartspierbeschadiging, zoals die optreedt bij het acute hartinfarct of na langdurige hypertensie, niet alleen de hartspiercellen betreft, de cardiomyocyten, maar ook andere celtypen en weefselstructuren binnen het hart. Het gaat daarbij onder andere om bloedvatcellen, fibroblasten, zenuwen, specifiek geleidingsweefsel, en de zogenaamde extracellulaire matrix. Bij regeneratie van beschadigd hartweefsel zal daarom aan al deze celtypen en structuren aandacht besteed moeten worden, met speciale aandacht voor herstel van de elektrische geleiding en herstel van de anisotrope opbouw van de hartspier.

En als u dat allemaal hoort, zal het u waarschijnlijk duidelijk zijn dat mogelijk niet elke cel geschikt is voor elke aandoening. Welke cel is het beste? Dit hangt waarschijnlijk af van het doel waar de cel voor ingezet moet worden. Gaat het om het verkrijgen van nieuwe bloedvaten dan zijn mononucleaire beenmergcellen tot nu toe succesvol gebleken, ik heb u dat zojuist uitgebreid verteld. Gaat het om het maken van nieuwe hartspiercellen, na bijvoorbeeld een doorgemaakt hartinfarct, dan is het waarschijnlijk beter om zogenaamde cardiomyocyt



progenitorcellen te gebruiken. Er is daarnaast een intrigerende rol voor de matrix van het hart: in het hart zitten de spiercellen niet zomaar een beetje tegen elkaar aan geplakt. Deze cellen zijn verankerd aan een robuust maar bewegelijk skelet van het hart, die zorgt voor de geometrie van het hart, en het overbrengen van de spierkracht van de hartspiercellen op het uit te pompen bloed. De hartspiercellen zijn op discrete plaatsen van de cel gehecht aan dit skelet, dat bestaat uit zogenaamde matrixeiwitten. Recent is bekend geworden dat deze matrixeiwitten informatie bezitten die maakt dat cellen die daarvoor permissief zijn, geïnstrueerd worden zich te ontwikkelen tot hartspiercel. Dit maakt kennis over matrixeigenschappen een belangrijk doel voor de regeneratie van beschadigd myocard: weet je de juiste matrixcomponenten in de juiste configuratie ter plaatse te krijgen, bijvoorbeeld met hulp van de hartchirurg, dan kun je misschien voorlopercellen overhalen in de juiste oriëntatie hartspiercellen te worden die de pompfunctie van het hart kunnen verbeteren.

### Toekomstig onderzoek in het LUMC

Wat willen wij doen in de toekomst? Vrij veel eigenlijk. Ik zal een aantal zaken noemen waar momenteel aan gewerkt wordt:

1. Het verder verbeteren van de doorbloeding van de hartspier. Eén derde van de behandelde patiënten merkt niets van deze behandeling. We onderzoeken momenteel in samenwerking met de groep van Dimmeler in Frankfurt het microRNA expressiepatroon van ingespoten cellen om determinanten van respons en non-respons te identificeren.
2. Het verbeteren van de samenknijpkracht van het hart bij patiënten met zogenaamd systolisch hartfalen. Op dit moment voeren wij samen met prof. Pieter Doevendans en dr. Steven Chamuleau van het UMCU een gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde trial uit naar de waarde van autologe mononucleaire beenmergcellen in patiënten met no-option ischemisch hartfalen. In een project samen met

de al eerder genoemde prof. Marie Jose Goumans van de Moleculaire Celbiologie van het LUMC bekijken we nu de mogelijke waarde van cardiomyocyt progenitorcellen voor herstel van het systolisch pompvermogen van harten na een hartinfarct. Dit project van ZonMW wordt uitgevoerd samen met het de collega's van het UMCU.

3. Het behandelen van ernstige ritmestoornissen. In harten die zijn beschadigd door een hartinfarct, of door langdurige hoge bloeddruk, kan littekenweefsel aanwezig zijn, en fibrose. Littekenweefsel geleidt de elektrische impuls van het hart beduidend slechter dan hartspierweefsel zelf. Wanneer binnen een hart littekengebieden aanwezig zijn bestaat het gevaar van zogenaamd re-entry, waarbij de elektrische impuls van het hart rondom een littekengebied in een rondje rondgaat, als een slang die in z'n staart bijt, waarbij de hartspier veel vaker dan gebruikelijk wordt gestimuleerd tot samenknijpen. Dit kan zelfs zo vaak zijn, dat het hart per saldo helemaal niet meer toe komt aan samenknijpen en ontspannen, en het zal duidelijk zijn dat daarmee de pompfunctie wegvalt, evenals de bloeddruk, en evenals de patiënt zelf. Met regeneratie en moleculaire beïnvloeding van het littekenweefsel is het misschien mogelijk om de elektrische eigenschappen van het litteken zodanig weer in de pas te krijgen met die van het omliggende vitale hartspierweefsel, dat de kans op ritmestoornissen daarmee verkleind wordt. Dit belangrijke onderzoek vindt voor een groot deel plaats op het Laboratorium Hartziekten van dr. Daniel Pijnappels.

4. Celtherapie voor de behandeling van immuun-gemedieerde hartziekten. Het is de afgelopen jaren duidelijk geworden dat mesenchymale stromale cellen, afgekort tot MSCs de eigenschap hebben het immuunsysteem te beïnvloeden. Vanwege deze eigenschap zijn MSCs inmiddels ook binnen het LUMC ingezet in patiënten, en wel in graft-versus-host patiënten in de Hematologie, patiënten met inflammatoire darmziekten zoals de ziekte van Crohn, en bij niertransplantatiepatiënten om afstoting van de nier

te voorkomen. In de cardiologie kennen we de immuun-gemedieerde dilaterende cardiomyopathie, die kan optreden na een virusinfectie waarbij het virus ook de hartspiercellen heeft geïnfecteerd. Het immuunsysteem van de patiënt heeft het virus vaak al succesvol verwijderd, maar de immuunreactie zelf suddert door en levert na langere tijd cumulatieve schade op. Er zijn aanwijzingen dat MSCs in staat zijn om deze immuunreactie positief te beïnvloeden. Ook hier betreft het een niche ziekte, waarin een UMC als het onze een rol kan spelen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd samen met het Charite Ziekenhuis in Berlijn.

5. Verbetering aan de toedieningstechnieken. Op dit moment worden de cellen via een bestuurbare katheter met 3D-plaatsbepalingstechniek direct in de hartspier ingespoten. Het is bekend dat het aantal cellen dat na enige tijd op de injectieplaats achterblijft, beperkt is. Een verbeterde retentie van de ingespoten cellen is beslist noodzakelijk, en lijkt ook mogelijk, met bijvoorbeeld mee-geïnjecteerde biomaterialen.

6. Als laatste wil ik noemen de invloed van de samenstelling en 3-dimensionale opbouw van de celmatrix van het hart op differentiatiecapaciteit van permissieve cellen. Kennis hieromtrent kan belangrijke determinanten voor celdifferentiatie opleveren, die kan worden gebruikt bij tissue engineering zowel ex vivo met 3D-printing van kunstmatige celmatrix, als direct in vivo door in situ self-assembly van de ingespoten biomaterialen.

Dit zijn nog maar enkele van de onderwerpen die in onze onderzoeksgroep en binnen onze consortia momenteel worden onderzocht. Het is wel duidelijk dat er nog veel uitdagingen liggen op zowel basaal als klinisch terrein.

### **Organisatie van celtherapie onderzoek in het LUMC**

Voor het succesvol uitvoeren van dit type onderzoek heb je vele verschillende competenties nodig. Binnen het LUMC is in

de afgelopen 10 jaar een groep van samenwerkende afdelingen ontstaan die zich met het nieuwe veld van regeneratieve geneeskunde bezig houdt. Dit was aanvankelijk onder de noemer Themagroep Regeneratieve Geneeskunde, en nu binnen het Profileringsgebied Vascular and Regenerative Medicine. Zo moet je bijvoorbeeld weten hoe een hart zich sowieso ontwikkelt. Daartoe is de afdeling Anatomie en Embryologie, onder leiding van prof. Christine Mummery, heel goed in staat. Dan heb je mensen nodig die verstand hebben van cellen, en specifiek stamcellen. Dit is in goede handen bij de afdeling IHB, met de professoren Fibbe en Zwaginga. Je moet mensen hebben die verstand hebben van celgedrag en het beïnvloeden daarvan, via bijvoorbeeld het tot overexpressie brengen van bepaalde transgenen, of door juist genen te silencen. Dit doet de afdeling MCB, met prof. Marie Jose Goumans. Gedrag van naïeve of juist gemodificeerde cellen moet goed geëvalueerd worden, onder andere op hun vermogen om de elektrische impuls van het hart te geleiden. Het lab Hartziekten van dr. Daniel Pijnappels heeft zich hier in de loop van de jaren steeds meer op gericht. Cellen die een patiënt in moeten, moeten aan strenge criteria voldoen. Het is een zeer goede beslissing geweest van de Raad van Bestuur van het LUMC om de zogenaamde GMP faciliteit op te zetten, gerund door de ziekenhuisapotheek. In deze faciliteit kunnen in te spuiten cellen volgens de strengste normen worden bewerkt en geïsoleerd. Met deze miljoeneninvestering is destijds de basis gelegd voor ons vermogen om veelbelovende kandidaatcellen op een zodanige wijze te bewerken en te vermeerderen dat ze weer de patiënt in mogen. Het is niet in de laatste plaats hierdoor dat het LUMC in staat is geweest om zo snel, zo ver door te dringen op het gebied van de celtherapie. Om de cellen vervolgens toe te passen heb je klinici nodig die in staat zijn om resultaten verkregen in het laboratorium te vertalen naar de kliniek, door met de juiste onderzoeksprotocollen, door de METC en CCMO goedgekeurd, de geschikte patiëntenpopulaties te selecteren en binnen de mogelijkheden veilig te behandelen. Binnen het LUMC hebben we daarvoor onder andere de nefrologen onder

leiding van prof. Ton Rabelink, MDL arts-onderzoekers als drs. Ilse Hogendijk, en transplantatiedeskundigen als prof. Jaap Jan Zwaginga. Collegae zoals de professoren Albert de Roos en Hildo Lamb zorgen voor de juiste radiologische beeldvorming die essentieel is om effecten van celbehandeling te beoordelen. Met andere woorden: cardiale celtherapie is een teamsport, die niemand alleen kan, en die alleen kan gedijen in een omgeving met voldoende expertise op velerlei terrein.

Toch missen we nog wat: we hebben nog onvoldoende contact met de materiaaldeskundigen van bijvoorbeeld Technische Universiteiten, of industrieën. Daarom begrijpen we in het LUMC nu nog te weinig van de mechanische eigenschappen van het hart. Daarnaast merken we ook nog veel onbegrip bij technisch geschoolde mensen over biologische zaken, zoals bijvoorbeeld het onvermogen van eukaryotische cellen om te overleven bij 60 graden Celsius (denk even aan eieren bakken), of bij pH 10.

We zullen proberen binnen de Medical Delta, het samenwerkingsverband tussen Erasmus MC, TU Delft en het LUMC dit hiaat in onze kennis verder te dichten. Daarnaast zullen we de banden met zowel TU Twente als TU Eindhoven, met wie we thans in onderzoeksconsortia participeren, verder te verstevigen. Voor de toekomst valt te overwegen de zorg en research op het gebied van de regeneratieve geneeskunde die het LUMC kan leveren in een discrete fysieke of virtuele entiteit vorm te geven, waardoor het voor patiënten en verwijzers uit binnen- en buitenland gemakkelijker wordt om het LUMC te vinden. Ook kan daarmee de relatie met onderzoek in eigen huis maar ook in samenwerking met andere partijen helderder worden vormgegeven. Bij het opzetten van een dergelijk expertisecentrum kan het LUMC samenwerken met private partners om de benodigde slagkracht te vergroten.

## Onderwijs

Over het onderwijs valt te zeggen dat, wil het LUMC toonaangevend blijven in het jonge gebied van regeneratieve

geneeskunde, we onze studenten hierin ook op moeten leiden. Vanuit het LUMC profileringsgebied Vascular and Regenerative Medicine hebben prof. Anton Jan van Zonneveld van de afdeling Nierziekten en ikzelf een Halve Minor ingericht om studenten warm te krijgen voor dit onderwerp. Vele vooraanstaande onderzoekers van het LUMC op het gebied van Regenerative Medicine dragen bij aan deze Halve Minor, wat een goede zaak is.

## Conclusie

Concluderend kunnen we stellen dat we goed op weg zijn, maar dat we pas aan het begin staan. Er is nog veel wat we niet begrijpen, en er zijn nog veel technieken die ontwikkeld moeten worden. De populatie van complexe hartpatiënten is er; het is aan ons om voor hen nieuwe regeneratieve behandelingen te ontwikkelen.

Ik kom aan het einde van mijn oratie tot mijn dankwoord

Ik heb het al gezegd: onderzoek als dit doe je niet alleen maar in een team. Ik wil daarom een aantal afdelingen en mensen bedanken die er toe hebben bijgedragen dat ik hier vandaag deze oratie kan houden.

Allereerst dank ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het vertrouwen in mij gesteld om met deze leerstoel het nieuwe veld van cardiale celtherapie verder te ontwikkelen.

Hooggeleerde Brusckke en hooggeleerde Van der Wall, beste Albert, beste Ernst. Na mijn promotieonderzoek op het lab Cardiobiochemie heb jij, Albert, mij tot de opleiding tot cardioloog toegelaten. Je droeg het stokje van afdelingshoofd tijdens mijn opleiding over aan Ernst. Ik wil jullie beiden bedanken voor de mogelijkheid om al tijdens de opleiding tot cardioloog het onderzoek weer op te kunnen pakken.

Hooggeleerde Van der Laarse, beste Arnoud: mijn promotie op jouw lab, toen nog Cardiobiochemie geheten, nu laboratorium Hartziekten, leidde tot een verdieping van mijn inzicht in de moleculaire processen van het hart en vormde daarmee de opmaat voor het huidige celtherapieonderzoek.

Hooggeleerde Doevendans, beste Pieter. Dank je voor de samenwerking die we hebben, waarmee we proberen de cardiale celtherapie in Nederland breder te trekken. De complementaire onderzoeksmogelijkheden van het LUMC en het UMCU zijn samen meer dan elk apart. Ik kijk uit naar onze verdere samenwerking.

Hooggeleerde Fibbe, beste Wim. Jij belichaamt het regeneratieve celtherapieprogramma in het LUMC. Ik waardeer bijzonder jouw eigenschap om je in de wetenschap slechts te laten leiden door de data. Deze nuchterheid is bijzonder welkom in de hyperige wereld van celtherapie, want alleen dan vallen relevante conclusies te trekken en mechanismen te herleiden. Ik kijk uit naar onze verdere samenwerking bij deze voor het LUMC belangrijke therapie.

Hooggeleerde Rabelink, beste Ton: dank voor je steun in de diverse onderzoeksprogramma's waar wij in het LUMC in mochten en mogen participeren. Het is opvallend hoe nieren en hart in een aantal opzichten op elkaar lijken. Ik hoop dat we van het Profileringsgebied Vascular and Regenerative Medicine een robuuste en productieve onderzoekseenheid kunnen maken.

Hooggeleerde Mummery, beste Christine: samen werken wij aan het veld van de geïnduceerde pluripotente stamcel (iPS) ten behoeve van disease modelling. Deze tak van stamcelonderzoek zal van belang zijn voor zowel Hart 2.0 als Hart 3.0!

Beste collega's van het stamcellab: jullie bijdrage aan dit onderzoek en deze behandeling is essentieel. Zonder jullie zijn er geen celproducten die aan de patiënten toegediend

kunnen worden. Dank voor jullie inzet, vooral nu het aantal te behandelen patiënten alleen maar toeneemt.

Beste collega's van de afdeling Cardiologie. Ik dank jullie allemaal hartelijk voor jullie inzet om dit onderzoeks- en behandelingsprogramma mogelijk te maken. De celtherapiepatiënten zijn altijd vol lof over hun behandeling en benadering op zowel de hartkatheterisatiekamer, de opnameafdeling, de functieafdeling en polikliniek. Ook namens hen dank daarvoor.

Beste collega's van de afdeling Thoraxchirurgie en Longziekten: we zijn nu samen het HartLongCentrum Leiden. Een mooie en positieve ontwikkeling, waarbij vanuit de celtherapie bekeken er nog meer indicaties beschikbaar komen waarbij we deze behandeling gezamenlijk in kunnen zetten. Ik kijk uit naar deze verdere verbreding én verdieping.

Hooggeleerde Schlij, beste Martin: jij als geen ander hebt er voor gezorgd dat ik hier vandaag kan staan. Jij vond het in 2000 helemaal geen raar idee om myocardiale fibroblasten te transdifferentiëren met transcriptiefactoren. Je gaf me sindsdien alle ruimte om de soms wat wilde plannen uit te voeren, zoals jij vaak mensen in onze afdeling de ruimte geeft om dingen op te bouwen. Onze afdeling bruist, er gebeurt altijd weer wat nieuws, en ik ben blij dat ik er werk. Ik hoop dat we samen nog veel rare ideeën gaan uitwerken.

Zeergeleerde De Vries, beste Twan: samen zijn we in 2000 aan het basale cardiale regeneratieve programma begonnen. Jouw kennis over vectorsystemen en signaaltransductiepaden waren essentieel voor het myocardiale differentiatieprogramma. Na je overstap naar de afdeling Cardiologie ben je een zeer waardevolle kracht op het lab Hartziekten en ik kijk uit naar onze verdere samenwerking.

Zeergeleerde Pijnappels, beste Daniel: je kwam als student waarbij je veel indruk maakte tijdens je stage. Een succesvol

promotietraject volgde (cum laude) en thans ben je hoofd van het lab Hartziekten. Ik zie mijn samenwerking met jou als zeer waardevol, en ik hoop dat we in de toekomst dezelfde grote stappen kunnen maken als die we reeds gemaakt hebben.

Ik dank mijn promovendi John van Tuyn, Jim Swildens, Saskia Beeres, Jan van Ramshorst, Arti Ramkisoensing, Niek Pluijmert, Cheryl Dambrot, Melina den Haan, Vanessa van Zuylen, Sander Rodrigo en Imke Mann voor het vele en goede werk dat zij hebben gedaan, en voor de zorg voor de patiënten die de behandeling ondergingen.

En dan nu nog enkele woorden in die andere officiële Nederlandse taal.

Leave Hait en Mem. Ik bin tige bliid dat jimme hjir hjoed beide by weze kinne. Tige tank foar al wat jimme dien hawwe om my hjir te krijen. En sa't jimme wol sjoche: it koe minder!

Lieve Beert, Jelte en Siebe: wat een prachtige mannen zijn jullie toch. Het is cliché, ik weet het, maar ik ben apetrots op jullie. Ik hoop dat we nog maar veel kunnen voetballen, zeilen en andere ongein uithalen.

Lieve José. Dank je wel voor je steun bij het door mij verwezenlijken van mijn dromen. Ons leven is niet bepaald rustig en saai: wat ik doe heb ik net geprobeerd uit te leggen, en jij hebt als longarts een drukke en bloeiende praktijk in de maatschap Longziekten van het Reinier de Graaf Ziekenhuis in Delft. En de drie jongens zijn al even genoemd... Je bent echt m'n maatje. José, wat hebben we het goed samen.

Ik heb gezegd.

## PROF.DR. DOUWE E. ATSMA



- 1987 Doctoraal Geneeskunde Rijksuniversiteit Leiden
- 1988-1990 Onderzoeker Gaubius Instituut TNO, Leiden
- 1991 Artsexamen Rijksuniversiteit Leiden (cum laude)
- 1996 Promotie, Rijksuniversiteit Leiden 'Mechanisms of cell death in energy depleted cardiomyocytes. Role of calcium overload, calpain and phospholipase'
- 1995-2001 Opleiding tot cardioloog, LUMC
- 2001-heden Interventiecardioloog LUMC
- 2013-heden Hoogleraar Cardiologie, in het bijzonder cardiale celtherapie

Douwe Atsma is werkzaam als interventiecardioloog op de afdeling Cardiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Hij heeft zich na zijn doctoraal Geneeskunde verdiept in de biochemische processen rond vetstofwisseling ten behoeve van beeldvormende diagnostiek van atherosclerose in het Gaubius Instituut TNO. Na zijn artsexamen werd de kennis omtrent basale cellulaire mechanismen verder uitgebreid tijdens zijn promotie op het Laboratorium Cardiobiochemie van de afdeling Hartziekten in het LUMC. Tijdens de opleiding tot cardioloog startte hij het Cardiale Regeneratie programma in het LUMC. Dit programma is gericht op celbehandeling van patiënten met chronische hartziekten voor wie geen conventionele behandelingsmogelijkheden meer beschikbaar zijn. In 2003 behandelde hij de eerste LUMC patiënt met onbehandelbare pijn op de borst met lichaamseigen beenmergcellen. Inmiddels zijn ongeveer 300 behandelingen uitgevoerd. Zijn onderzoek is er op gericht de (cel)behandeling van no-option patiënten met een chronische hartziekte verder te ontwikkelen door middel van basaal, translationeel en klinisch onderzoek.



Universiteit  
Leiden