

Prof.dr. Christine Mummery

**Tweede lustrum van humane embryonale  
stamcellen: van belofte naar feit.  
Stamcellen worden volwassen.**



Universiteit Leiden

Tweede lustrum van humane embryonale stamcellen:  
van belofte naar feit  
Stamcellen worden volwassen

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. Christine Mummery

bij de aanvaarding van het ambt van gewoon hoogleraar  
ontwikkelingsbiologie  
aan de Universiteit Leiden  
op 9 maart 2009



Universiteit Leiden



*Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.*

28 november 1998: een publicatie in het toonaangevende tijdschrift *Science* beschrijft een ontdekking waarop de wereld al bijna 20 jaar wacht: de isolatie van stamcellen uit menselijke embryo's.<sup>1</sup> Deze cellen, humane embryonale stamcellen genoemd, hebben een zeer bijzondere en, tot voor kort, zelfs unieke eigenschap: ze kunnen namelijk *alle* cellen in het menselijk lichaam worden: hartcellen, hersencellen, cellen van darm of nier, misschien zelfs geslachtscellen.

De eerste gedachte was: dit is een doorbraak voor de regeneratieve geneeskunde, want als je alle cellen van het menselijk lichaam zou kunnen maken in het laboratorium, zou je die kunnen gebruiken om mensen van allerlei reserveonderdelen te voorzien. Wat niet kan worden verholpen door een donor- orgaan te transplanteren zou in de toekomst gerepareerd kunnen worden door verloren of niet functionerende cellen te vervangen door orgaanspecifieke cellen ontstaan uit stamcellen. Dit was alleen een kwestie van tijd en meer onderzoek. Dan zou iedereen verlost kunnen worden van chronische ziekten, zoals de ziekte van Parkinson en suikerziekte, en kunnen genieten van een gezonde oude dag.<sup>2</sup>

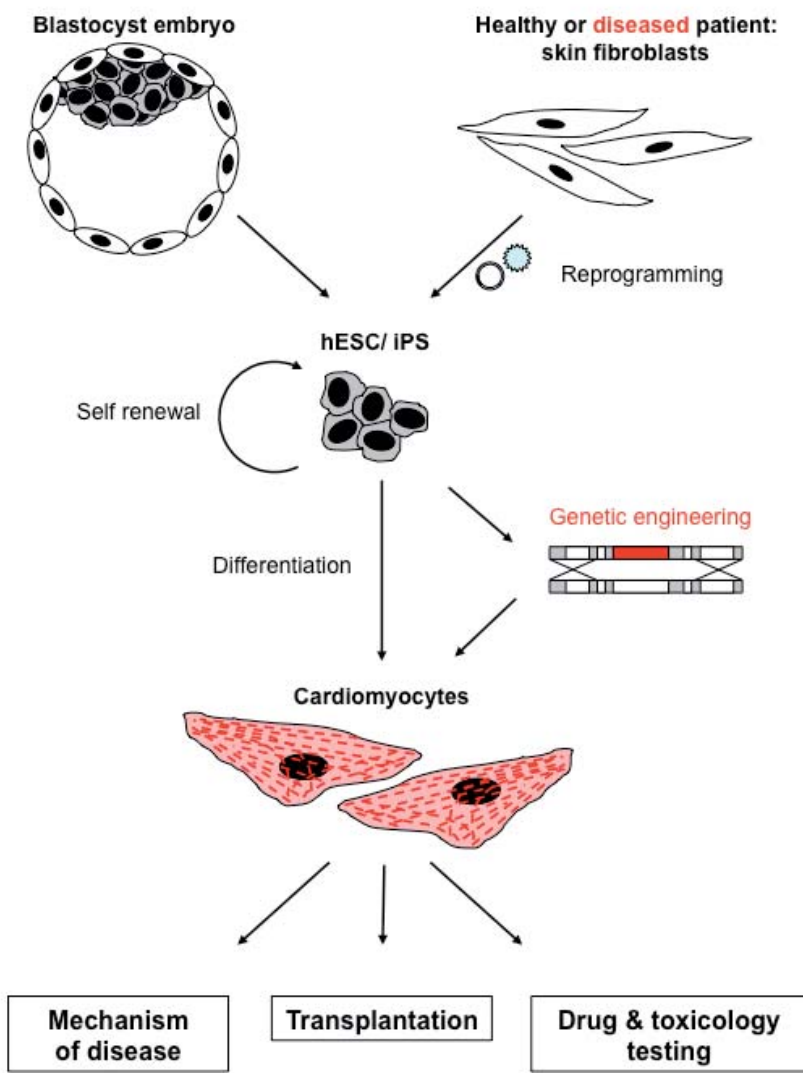
Het bewuste artikel werd later door *Science* zelf uitgeroepen tot "Paper of the Century". Maar nu, ruim tien jaar na deze ontdekking: wat is er van alle beloftes terechtgekomen? Kunnen wij het gebruik van humane embryo's nog steeds wel ethisch rechtvaardigen? De zeer vroege embryo's gebruikt voor stamcelisolatie zijn meestal overgebleven na een succesvolle reageerbuisbevruchting, *in vitro* fertilisatie als behandeling van onvruchtbaarheid, en zijn dus in feite bestemd voor vernietiging. Maar omdat iedere bevruchte eicel kan worden gezien als potentieel menselijk leven ligt het gebruik van deze restembryo's ethisch gezien moeilijk.<sup>3</sup> Zijn er alternatieven? Wat is de plaats van Nederland in deze ontwikkelingen en zullen ook Nederlandse patiënten de kans krijgen te zijner tijd ten volle te profiteren van de eventuele uitkomsten van het stamcelonderzoek?

Laten we bij het begin beginnen: bij het onderzoek dat aan de basis ligt van de isolatie van humane embryonale stamcellen. Dit onderzoek werd eerst in de muis uitgevoerd en kwam voort uit studies aan een heel bijzondere tumor, een zogeheten teratocarcinoma. Teratocarcinomen ontstaan spontaan in zaadballen van bepaalde muizenstammen, maar ook van mannen.<sup>2</sup> Wielrenner Lance Armstrong is destijds van zo'n tumor genezen.

Als tijdens de embryonale ontwikkeling geslachtscellen niet goed worden gevormd kunnen tijdens de puberteit teratocarcinomen ontstaan. Het bijzondere van deze tumoren is dat ze op misvormde foetussen kunnen lijken: in weefselcoupes van zo'n tumor ziet de patholoog wat hij gewoonlijk alleen ziet in bijvoorbeeld coupes van tanden, haar en kraakbeen. Dit gegeven inspireerde Gail Martin en Martin Evans ongeveer gelijktijdig om te proberen stamcellen rechtstreeks uit vroege muisembryo's te isoleren. Dat lukte voor het eerst in 1981. Later bleek dat deze stamcellen een uitstekend transportmiddel waren om genetische veranderingen in te brengen bij muizen: deze cellen konden immers deelnemen in de normale ontwikkeling. Inmiddels is dit nu één van de meest gebruikte methodes om genfuncties te onderzoeken: met deze techniek zijn tienduizenden muismutanten gemaakt. In 2008 leverde het de Nobelprijs op voor Martin Evans, Mario Capecchi en Oliver Smithies. Drie is het maximum, dus helaas viel Gail Martin net buiten de boot.

De gedachte om dezelfde embryonale stamcellen te isoleren bij de mens ging hand in hand met de ontwikkeling van *in vitro* fertilisatie. Arif Bongso uit Singapore beschreef in 1994 voor het eerst de isolatie van delende cellen uit menselijke restembryo's, maar miste de nodige kennis en ervaring om te zorgen dat deze cellen voor onbepaalde tijd bleven doorgroeien, tot een zogeheten cellijn. Die eer kon de ervaren Jamie Thomson vier jaar later op zijn naam schrijven.

Wat hadden we dus in 1998? Kleine klompjes cellen die oneindig konden groeien in weefselkweekflesjes, maar alléén in de aanwezigheid van een hele waslijst aan bijzondere ingrediënten. Lastige cellen dus, maar als we om maar wat te noemen een hart zouden willen repareren na een myocardinfarct, zou-



4

Fig 1: Humane hartcellen van pluripotente stamcellen hebben veel verschillende toepassingen in de geneeskunde. Van: Freund C, Mummery C.L. (2009) J. Cell Biochem.

den wij in principe de hartcellen kunnen maken om het beschadigde weefsel te vervangen. Echter, voor één patiënt zouden we niet minder dan ongeveer een miljard van die hartcellen nodig hebben. Nogal een uitdaging. Na een bezoek aan de Monash Universiteit in Australië in het jaar 2000, kreeg ik humane embryonale stamcellen mee als cadeau en het lukte ons in het Hubrecht Laboratorium deze cellen tot hartcellen te kweken. Ons Eureka-moment in 2001 was het zien van kloppende cellen onder de microscoop. Dat was genoeg om totaal verknocht te raken aan deze onderzoekslijn. Toen ik in 2002 in de Universiteit van Utrecht mijn eerste oratie hield, leek het ons haalbaar de efficiëntie van hartcellenproductie aanzienlijk te verhogen en, mits de resultaten in proefdieren goed zouden uitpakken, binnen vijf jaar te beginnen met het transplanteren van deze cellen in patiënten.

De efficiëntie van onze hartcelproductie ging inderdaad naar verwachting omhoog en de elektrische eigenschappen van deze humane cellen lieten zien dat ze leken op de ventrikelcellen die we nodig hadden voor transplantatie. We injecteerden ze in een muis met een myocardinfarct en wachtten vol spanning af. De muizen leken zich goed te houden. Na vier weken vergeleken we de behandelde muizen met onze controlemuizen. En inderdaad: ze waren er duidelijk beter aan toe dan de controles. Een hoopvol resultaat. Maar toen keken we na 12 weken. En we zagen eigenlijk helemaal geen verschil meer met de controles.<sup>5</sup> Het natuurlijk genezingsproces was vrijwel even goed, ook al hadden we prachtig “grafts” in de muizenharten ingebracht. Wat bleek? De getransplanteerde cellen wilden niet goed koppelen aan de overige, gezonde hartcellen in het muizenhart en ze wilden ook niet in de goede richting liggen zoals in een gezond hart. Op dat punt zijn wij, en anderen na ons, blijven steken. De muis blijkt geen ideaal model om humane hartcellen te testen. Je kon hier hoogstens aan zien welke problemen je zou kunnen tegenkomen als je hartcellen zou transplanteren in een patiënt. Zoals een redelijk risico op hartritmestoornis of een afstotingsreactie.<sup>6,7</sup> Zo'n negatief resultaat is natuurlijk een teleurstelling, zeker na een flinke investering in

tijd en geld, maar het heeft ons toch veel waardering opgeleverd omdat we hiermee de pijnpunten in zo'n therapie hebben geïdentificeerd. We weten nu veel beter waar de uitdagingen liggen. Een combinatie van hartceltherapie met zogeheten “weefsel engineering”, lijkt, ook volgens anderen in dit onderzoeksveld, de beste weg te zijn.

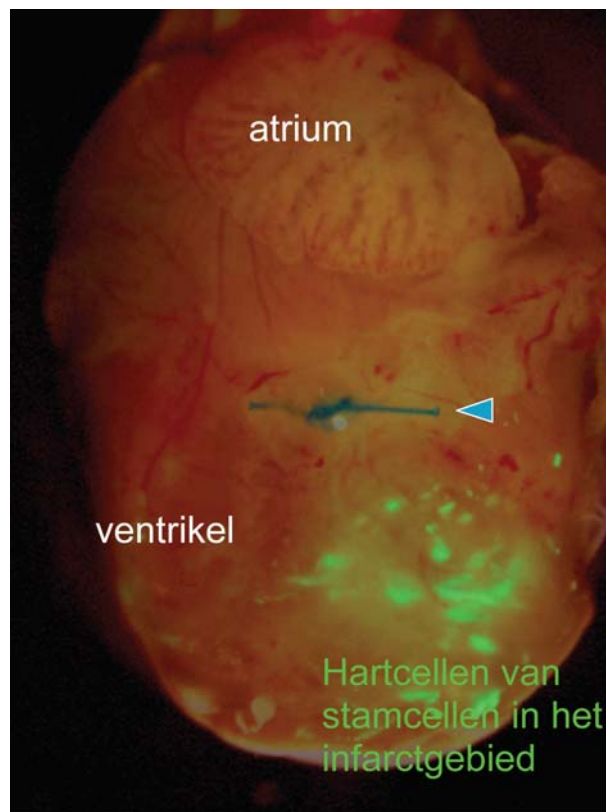


Fig 2: Muis hart 6 maanden na een hartinfarct en injectie van hartcellen afkomstig van humane embryonale stamcellen (groen gekleurd) in het ventrikel. De pijl geeft aan hoe een bloedvat afgebonden werd om het infarct te induceren. Van : Van Laake et al (2008) *Circ Res.* 102:1008

Wordt onze ervaring met deze therapie op basis van embryonale stamcellen gedeeld door onderzoekers van andere aandoeningen? Vooral in Amerika heeft een aantal wetenschappers, patiëntenorganisaties en andere voorstanders van stamcelonderzoek veel beloofd in termen van therapie om onderzoek überhaupt te mogen doen vanwege de ethische bezwaren. Denk maar aan de dwarslaesiebehandeling waar wijlen “Superman” Christopher Reeve zo hard voor vocht? Of de ziekte van Alzheimer, waar Nancy Reagan zich actief voor inzette. En denk ook aan de acteur Michael J. Fox en zijn gevecht voor behandeling van de ziekte van Parkinson.<sup>2</sup>

#### De eerste embryonale stamcelbehandeling van patiënten?

Wij zijn allemaal veel genuanceerder gaan denken over wat wij verwachten van therapie, of het nu gaat om embryonale stamcellen of ook stamcellen uit gewoon lichaamsweefsel. Deze zgn adulte stamcellen zijn aanwezig door het hele lichaam om voor weefselherstel na schade te zorgen. De ene ziekte is de andere niet en waarschijnlijk moeten we oplossingen op basis van embryonale of adulte stamcellen veel kritischer bekijken. Groot was de verbazing onder stamcelonderzoekers toen vorig jaar bleek dat dwarslaesie de eerste aandoening zou worden die in aanmerking kwam voor behandeling met embryonale stamcellen.

De firma Geron had een dossier van maar liefst 22.000 pagina's aangeboden aan de Amerikaanse Food & Drug Administration om één van de oorspronkelijke embryonale stamcellijnen van Jamie Thomson uit 1998 toe te passen bij een specifieke vorm van dwarslaesie. Niet van het type van Christopher Reeve, waar het ruggenmerg helemaal was doorsneden, maar een zogeheten “crush” laesie, waar de isolatielaag van myeline-eiwit rond zenuwen gedeeltelijk ontbreekt, vergelijkbaar met de beschadigde isolatielaag van een elektriciteitsdraad. Ook cellen die myeline produceren kunnen uit embryonale stamcellen worden gemaakt. De bedoeling van deze eerste onderzoekstrial is de cellen in te spuiten in ruggenmerg van 10 patiënten die niet langer dan 14 dagen eerder de

beschadiging hebben opgelopen, een zogeheten acute dwarslaesie zonder littekenweefsel. In tegenstelling tot onze muizenproeven voor het hart, hebben Geron's preklinische dwarslaesieproeven in ratten positief uitgekapt. De ratten konden na stamceltransplantatie veel beter bewegen dan ratten met dezelfde laesie die een nepbehandeling hadden ondergaan. De ratten kregen ook geen teratocarcinomen, één van de risico's indien per abuis een ongerijpte embryonale stamcel mee getransplanteerd wordt. Er was ook geen afstoting, want het centrale zenuwstelsel is niet immunologisch reactief.

Er was voor de resultaten van dit onderzoek alom veel waardering. Maar er rezen ook vragen. Want mochten ongerijpte cellen vooralsnog gaan woekeren in deze patiënten, dan zou het wel eens heel moeilijk kunnen worden die tumoren te behandelen. Bovendien: de aard van het bewegingsapparaat bij ratten is anders dan bij de mens dus deze proeven zijn slechte voorspellers voor herstel bij patiënten. Verder is een niet onbelangrijk gegeven dat crush laesies bij mensen uit zichzelf kunnen herstellen. Toegegeven: dit is gepland als een onderzoek naar veiligheid en haalbaarheid en het aantal patiënten is veel te klein om betrouwbaar te kunnen bepalen of er sprake zou zijn van functioneel herstel. De uitkomst wordt met spanning afgewacht.

Waar liggen de volgende behandelmogelijkheden voor embryonale stamcellen? De ziekte van Parkinson, suikerziekte, leverziekten, de ziekte van Alzheimer? Mijns inziens geen van alle. Ik denk zelf veel eerder aan een aandoening waar velen van u mee te maken krijgen: *maculadegeneratie* oftewel ouderdomsblindheid. Alleen al in Europa zijn er miljoenen gevallen van deze gemene aandoening. De gepigmenteerde cellaag van het netvlies raakt beschadigd, waardoor blinde vlekken in het gezichtsveld ontstaan en lezen haast onmogelijk wordt. Veel van de bijna duizend humane embryonale stamcellijnen die er nu zijn hebben de capaciteit om netvliescellen te vormen. Bij hartcellen ligt dat heel anders. Om redenen die we nog niet begrijpen worden hartspiercellen alleen gemaakt door een beperkt aantal van deze duizend cellijnen. De netvliescellen

afkomstig van embryonale stamcellen kunnen worden gekweekt op een soort “scaffold” of matrix en vervolgens in het netvlies worden geplaatst. Dit lukt al bij ratten en wordt nu ook in varkens getest. Zo’n netvliesoperatie op zich lukt ook bij mensen: onlangs is in het Moorfields oogziekenhuis in Londen bij een aantal blinde patiënten een stukje netvlies dat nog goed functioneerde, verplaatst naar de blinde vlek waardoor de patiënten weer konden zien, en in één geval zelfs weer autorijden. Het oog kent ook geen afstotingsverschijnselen. Bovendien, stel er zou zich een teratocarcinoom ontwikkelen, dan kan de oogarts dat onmiddellijk zien door de pupil en meteen behandelen. Er zijn heel veel patiënten die in aanmerking zouden komen voor een dergelijke behandeling. Volgens veel stamcelonderzoekers is maculadegeneratie een aandoening met een vinkje in alle juiste vakjes. Moorfields’ oogziekenhuis verwacht in 2011 met patiëntentrials te beginnen en zowel Amerika als Israël hebben vergelijkbare programma’s. In Nederland is nog niemand begonnen, dus of en wanneer een en ander hier beschikbaar zal komen is niet bekend. Meer infrastructuur voor fundamenteel stamcelonderzoek is hier nog steeds hard nodig.

### Alternatieven

In veel landen, ook bij sommige delen van de Nederlandse samenleving, is de oorsprong van embryonale stamcellen reden voor afkeer. In de VS was president Bush faliekant tegen onderzoek met embryonale stamcellen en verbood door de overheid gefinancierd onderzoek met alle cellijnen die na 9 augustus 2001 waren geïsoleerd, de datum van zijn eerste State of the Union adres. Echter, met private fondsen kon alles en heel veel universiteiten in de VS hebben privaatgefinancierde stamcelinstituten. Met de komst van president Obama zal dit naar verwachting veranderen. Onderzoekers ondersteund door de overheid zullen het aantal cellijnen waarmee ze zouden kunnen werken zien stijgen van maar 15 naar meer dan duizend. De verwachting is zelfs dat Obama dit juist gaat aankondigen.<sup>4</sup>

Om heel andere redenen hebben Duitsland en Italië ook een

afkeer van embryonaal stamcelonderzoek, de één vanwege de Nazi-experimenten in het verleden, de ander vanwege het katholieke geloof. Deze bezwaren bleken een sterke motor achter het zoeken naar alternatieven voor embryonale stamcellen vooral als basis voor therapie. Het succes van beenmergtransplantatie is een fantastische voorbeeld van hoe fundamenteel onderzoek klinische praktijk kan worden. Het gebruik van deze methode voor de behandeling van bloedaandoeningen is haast niet meer weg te denken. Maar beenmergcellen, ook al kunnen ze verschillende bloedceltypen vormen, zijn beslist geen alleskunnners zoals embryonale stamcellen. Ook stamcellen aanwezig in de vele andere volwassen weefsels en organen kunnen het een en ander worden, maar lang niet alles. Het vraagt serieus toponderzoek om uit te zoeken wat er nu wel en niet kan met adulte stamcellen, dus het verdiend veel lof dat deze regering bereid is om 22.4 miljoen euro te steken in onderzoek naar de vraag wat de meest veelbelovende klinische toepassingen zijn van adulte stamcellen. Het LUMC heeft onder leiding van Wim Fibbe en Ton Rabelink onder de vlag van Regeneratieve Geneeskunde een aantal sterke aanvragen ingediend, die hopelijk gehonoreerd zullen worden. Maar de sterke adultestamcelmotor heeft óók geleid tot veel *slecht* onderzoek, dat alleen maar heeft geleid tot nodeloze stemmingmakerij bij patiënten. In Nederland zijn een aantal privé-klinieken actief geweest die puur bedrog verkochten aan patiënten in hoge nood. Gelukkig konden deze klinieken gesloten worden door een snelle wetsaanpassing en nu mag klinisch stamcelonderzoek alleen nog maar in academische ziekenhuizen worden uitgevoerd, na toestemming van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Helaas is wel het gevolg dat deze klinieken simpelweg de grens over zijn gegaan. Eén is zelfs zo dichtbij dat de website Nederlandstalig is. Men belooft genezing van een hele lange lijst van aandoeningen met eigen beenmerg, terwijl niet één van de behandelingen ooit een eenduidig positieve uitkomst heeft gehad in klinische trials. Geloof me: als alles wat in dit soort websites wordt voorgespiegeld wáár zou zijn, dan was de 22.4 miljoen euro investering van onze regering een grote verspilling. Alom



beunhazerij en bedrog dus en juridisch is er weinig aan te doen. We kunnen er slechts voor zorgen dat patiënten en hun families goed geïnformeerd zijn en mensen afraden er naar toe te gaan. Dit onderwerp gaat mij na aan het hart. Nederlandse patiënten hoeven heus niet bang te zijn dat ze behandelingen zouden missen die elders wel beschikbaar zijn: toepassing van mesenchymale stamcellen uit het beenmerg ten behoeve van de behandeling van bijvoorbeeld de ziekte van Crohn, darmontstekingen, suikerziekte en hartfalen door onderdrukking van het immuunsysteem is als speerpunt aangemerkt in het LUMC, dat een van de Europese leiders is op dit terrein. Gedegen onderzoek zal uitwijzen of en welke van deze aandoeningen zijn te behandelen met stamceltherapie.

Net zo spannend, zeker op lange termijn, is een heel nieuw en onverwacht alternatief voor humane embryonale stamcellen. Het gaat om andere cellen, die óók alleskunnere zijn en die haast niet te onderscheiden zijn van *bona fide* embryonale stamcellen. Deze zijn te verkrijgen *zonder* gebruik van embryo's en kunnen zelfs lichaamseigen zijn, *zonder* de noodzaak tot klonen. Tot twee jaar geleden hield men zoiets haast niet voor mogelijk, maar een Japanse onderzoeksgroep ontdekte dat de eiwitten van slechts vier genen, genen die we al kennen van embryonale stamcellen, de gewone lichaamscellen van muizen tot echte alleskunnere, ofwel pluripotente cellen, konden maken. Niet lang daarna ontdekten deze Japanners samen met Jamie Thomson, de ontdekker van humane embryonale stamcellen, dat zoiets óók mogelijk was bij de mens. Als gevolg daarvan is het nu mogelijk om een pluripotente cel te maken van bijvoorbeeld huidcellen en zo'n pluripotente cel kan in principe een oneindig aantal keren delen en kan er door bepaalde prikkels toe worden gebracht te veranderen in bijvoorbeeld een hart-, hersen- of alveolaircel. Tot mijn vreugde is het ons ook hier in het LUMC gelukt om pluripotente stamcellen uit humane huidcellen te maken. Deze zogeheten "induced pluripotency stem cells" zijn in de verre toekomst ongetwijfeld te gebruiken als basis voor lichaamseigen stamceltherapie, maar in het hier en nu willen we deze cel-

len gaan gebruiken om modellen te maken van bepaalde ziektes. Door deze cellen te genereren uit huidcellen van patiënten met bijvoorbeeld een genetische hartafwijking en ze te laten uitrijpen tot zieke hartspiercellen, hebben we een fantastisch systeem om toxiciteit en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen te testen.<sup>6</sup>

#### Wat nu in het Leids Universitair Medisch Centrum?

In mei vorige jaar verhuisde bijna mijn hele groep naar de afdeling Anatomie en Embryologie hier in het LUMC. Voor sommige groepsleden was dat vrijwillig, voor andere niet. Maar allemaal hebben ze zich met hart en ziel ingezet om ons onderzoek in de kortst mogelijke tijd "up and running" te krijgen. Wij zijn zeer dankbaar voor het warme welkom van de afdeling zelf, als ook van onze burens, de afdeling Moleculair Celbiologie. Iedereen is even bereidwillig geweest in het delen van faciliteiten, kennis en apparatuur. Ook is de Raad van Bestuur van het LUMC heel genereus geweest om onze verhuizing te faciliteren, want natuurlijk was niet alles wat we nodig hebben meteen al beschikbaar. De overstap van een klein toponderzoeksinstituut als het Hubrecht Laboratorium naar een veel groter instelling als het LUMC is een enerverende ervaring geweest. Het toeval wil dat net rond onze overstap, het Rathenau Instituut bezig was met een onderzoek over het functioneren van de universitaire medische centra, de UMCs. UMCs zijn in 2002 ontstaan uit voormalige Academische Medische Centra. Een van de opvallende gegevens uit het Rathenau-onderzoek was dat rond 40% van de onderzoekers van toen niet meer daadwerkelijk werkzaam was in onderzoek. Oorzaak is vermoedelijk natuurlijk verloop en pensionering, maar het betekent dat nu in de UMCs een hele nieuwe generatie onderzoekers actief is. Ook maakte het Rathenau Instituut een analyse van de kenmerken van toponderzoeksgroepen in de UMCs. Opvallend was de relatief hoge vertegenwoordiging van buitenlandse onderzoekers, soms tot bijna de helft van het aantal. "Flexwerken" – dus een dagje thuis werken – is in topgroepen niet bij en ook tonen groepsleiders een verrassende diversiteit aan activiteiten: ze besteden hun tijd niet alleen

aan onderzoek, maar evenzeer aan kliniek, onderwijs, congresbezoek en management. Voor wie de ambitie heeft een toponderzoeksgroep te worden geeft dit te denken. Het voornemen van de Raad van Bestuur van het LUMC om onder meer de internationalisering te bevorderen en in de komende tijd méér buitenlandse onderzoekers aan te trekken past prima in dit beeld. Het is alleen jammer dat het op dit moment wat stroef verloopt met de aanvragen voor vergunningen om buitenlanders aan te kunnen trekken. Iemand die in dienst komt van het LUMC wordt door de infrastructuur van personeelszaken geholpen met vergunningen, maar iemand met een prestigieuze persoonlijke beurs is aangewezen op het initiatief van individuele afdelingen. Indien we de internationalisering van onderzoek willen realiseren en stimuleren is het misschien een punt van aandacht hier iets aan te doen en tegelijk óók aandacht te besteden aan huisvesting voor buitenlandse onderzoekers. Stamcelonderzoek is nu eenmaal een internationaal veld, vooral omdat het in de huidige vorm nog zo nieuw is.

Onze ambitie in het LUMC is het onderzoek voort te zetten zoals we dat in het verleden hebben gedaan, maar met veel meer aandacht voor vertaling van de onderzoeksresultaten naar klinische toepassingen. Celtransplantatie voor het hart lijkt op dit moment nog te zeer toekomstmuziek, maar ik ben erg optimistisch over het creëren van ziektemodellen om bijvoorbeeld de abnormale hartfysiologie te bestuderen en geneesmiddelen te testen. Wij zijn hier duidelijk op de goede weg en genieten veel interesse van grote farmaceutische bedrijven om dit verder uit te werken. Het gaat niet alleen om “drug discovery”, maar ook om het opsporen van toxische effecten. De nabijheid van excellente biotech bedrijven hier in het Leidse Science Park maakt dat ons onderzoek hier perfect op zijn plaats is. Samenwerking met Moleculaire Celbiologie, maar ook met andere afdelingen in divisie 5 en de afdeling Cardiologie geeft heel veel extra mogelijkheden om patiënt-specifieke induced pluripotency stamcellen te maken en te gebruiken als ziektemodellen. De inbedding in de afdeling Anatomie en Embryologie, met een lange traditie van excellent

onderzoek onder leiding van Professor Gittenberger-de Groot op het gebied van ontwikkeling van het hart, is perfect om de bijzondere genen die we hebben ontdekt in hartcellen van stamcellen verder te onderzoeken. We gaan ook verder met het ontwikkelen van modellen om bepaalde afwijkingen in bloedvaten te analyseren en zijn blij om, na vele jaren van samenwerking met Peter ten Dijke, nu zijn groep als buur te hebben. Onze ambitie is in het LUMC een platform te bouwen om ziektemodellen op basis van stamcellen te ontwikkelen. Dit past uitstekend in het speerpunt Regeneratieve Geneeskunde van het LUMC en we zijn druk bezig de financiering rond te krijgen via nieuwe EU subsidies en een nieuwe zgn Bsik/FES aanvraag uit de aardgasbaten, projecten die tissue engineering combineren met stamcelonderzoek. Essentieel voor het succes van dit alles zijn enthousiaste en gemotiveerde jonge onderzoekers, die de leiding kunnen en willen nemen voor alle aspecten van het onderzoek. Die mensen hebben we nu in onze afdeling, dus ik heb het volste vertrouwen dat onze onderzoeksambities te realiseren zijn. Naast ambities in het onderzoek hebben wij ook ambities in het onderwijs. Ook daar hebben wij een hele goede leiding en ik zie ongekende mogelijkheden in E-learning, ‘elektronisch leren’, zelfs een klassiek vak als menselijke anatomie laat zich op een moderne manier onderwijzen.

Tot slot verheug ik mij op een vruchtbare toekomst in het LUMC en hoop dat we, door optimaal gebruik te maken van wat we in huis hebben, toponderwijs kunnen leveren voor wat betreft de Anatomie en Embryologie van de mens en ook kunnen bijdragen aan het creëren van toponderzoek in ontwikkelingsbiologie en stamcellen. Om Christopher Scott, Stanford Universiteit te citeren:

*“It is difficult to find a biologist who will say that stem cells alone hold the key to solving most of our intractable diseases. But it is safe to say that no single area of biomedicine holds such great promise for improving human health”*

### Het dankwoord

Aan het einde van mijn rede gekomen, gaat mijn dank uit naar allen die aan de totstandkoming van deze benoeming hebben bijgedragen, het College van Bestuur van de Universiteit en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Dames en Heren Hoogleraren van de Leidse Universiteit, het is mij een eer en een genoegen nu als collega in Uw midden opgenomen te zijn.

In zeer hoge mate dank ik ook de professoren Wim Fibbe en Ton Rabelink, prof. Andre Deelder, hoofd divisie 5, prof. Hans Tanke, hoofdafdeling Moleculaire Celbiologie, prof. Peter ten Dijke en dr Marie-José Goumans van dezelfde afdeling, en vooral mijn naaste medewerkers, Robert Passier, Susana Chuva de Sousa Lopes, Dorien Ward en Jantine Monshouwer, die de moed hadden om met mij over te stappen. Zonder jullie was het niet gelopen zoals het nu loopt.

10

Mijn bijzondere dank gaat ook uit naar prof. Adri Gittenberger-de Groot die mij warm heeft ontvangen en een jaar lang heeft geprobeerd mij de kneepjes bij te brengen van het functioneren als afdelingshoofd in een zeer grote organisatie. Of dat gelukt is Adri, zal je wel zien als je in de komende twee jaar het roer overdraagt.

Aan alle medewerkers van de afdeling Anatomie en Embryologie zeg ik: ook al brengt onze komst misschien veel onrust voor jullie, ik heb er het volste vertrouwen in dat we samen een goede toekomst kunnen bouwen. Zonder een goede bemanning komt een kapitein nergens.

Alle vrienden, familie en schoonfamilie, vooral Ivo en onze kinderen Anna, Kelly en Tim: ik wil jullie van harte danken voor jullie steun gedurende vele jaren en ook voor jullie geduld in tijden dat jullie mijn aandacht moesten missen.

Deze rede draag ik op aan mijn ouders, mijn schoonmoeder en mijn overleden allerliefste broer en schoonvader.

I dedicate this inaugural lecture to my parents, my mother-in-law, my dearly beloved late brother Stephen Mummery and my late father-in-law, Ben Hosman.

*Ik heb gezegd.*

## Noten

- 1 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 282: 1145-7.
- 2 “Stamcellen” Uitgever : Veen Magazines. ISBN 10: 90-85710-36-7-NUR 870/923
- 3 De Wert G, Mummery C.L. Human embryonic stem cells : research ethics and policy. *Human Reprod.*2003. 18: 672-82.
- 4 Op 9 maart 2009, tekende President Obama een decreet waarin staat dat onderzoek, dat ondersteund wordt door NIH fondsen, gebruik mag maken van alle humane embryonale stamcellijnen die geïsoleerd werden na 9 augustus 2001. Nieuwe cellijnen aanmaken in onderzoek gefinancierd met NIH fondsen blijft verboden.
- 5 Van Laake LW, Passier R, Doevendans PA, Mummery CL (2008) Human embryonic stem cell derived cardiomyocytes and cardiac repair in rodents. *Circulation Research* 102: 1008-1010.
- 6 Wu S, Chien KR, Mummery C.L (2008). Origins and fates of cardiac progenitor cells. *Cell*, 132: 537 Review.
- 7 Passier R, van Laake LW, Mummery CL (2008) Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 453(7193): 322-9. Review.



## PROF.DR. CHRISTINE MUMMERY



- 1971 Gymnasium, Lewes, Sussex, VK
- 1974 BSc. Natuurkunde, Universiteit van Nottingham, VK.
- 1978 PhD Biofysica, Universiteit van London, VK :  
Ultrasound in wound healing
- 1978-1985 Postdoc fellowships van het Royal Society, Londen en Shell International Research bij het Hubrecht Laboratorium, Utrecht met als onderwerp: Ionen transport, differentiatie en het cel cyclus in neuroblastoom- en embryonale carcinoom cellen.
- 1985-1990 Stafid, Hubrecht Laboratorium met als onderwerp: Differentiatie in vroeg zoogdier ontwikkeling: EC en ES cellen als model systemen.
- 1990-2008 Senior stafid en groepsleider Hubrecht Laboratorium: TGF $\beta$  en BMP signalering in muis ontwikkeling; hart en bloedvatcel differentiatie van muis en menselijk embryonale stamcellen.
- 2002-2008 Bijzonder hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart van het Interuniversitair Cardiologie Instituut van Nederland, gebonden aan de Universitaire Medisch Centrum Utrecht en het Hubrecht Laboratorium.

- 2005-heden Plv Centraal Commissie Mensgebonden Onderzoek
- 2007 Radcliffe en Harvard Stem Cell Institute Fellow, Cambridge, USA.
- 2008 Hoogleraar Ontwikkelingsbiologie LUMC
- 2008 Lid Gezondheidsraad
- 2009 Hoofdafdeling Anatomie en Embryologie, Leidse Universitaire Medisch Centrum

In de media worden stamcellen gepresenteerd als oplossing voor allerlei ziektes. Van diabetes tot Parkinson; suikerziektepatiënten die zelf weer insuline maken; patiënten met een beschadigd hart die hun hartspeer weer repareren of dwarslaesie patiënten die nieuwe zenuwcellen in hun ruggenmerg aanmaken. Regeneratieve geneeskunde - wegwijnende weefsels nieuw leven inblazen met stamcellen - lijkt zo mooi. Sinds 1998, is het ook mogelijk om stamcellen te isoleren uit menselijk embryo's: deze zgn. embryonale stamcellen kunnen zich vermeerderen in het laboratorium en ook alle ~200 celtypen in het menselijk lichaam worden. Nog meer mogelijkheden voor de regeneratieve geneeskunde? In 2001 lukte het in mijn onderzoeksgroep in Utrecht om menselijk hartcellen en bloedvatcellen te maken van embryonale stamcellen. Sindsdien is mijn onderzoek meer gericht op inzicht krijgen in de wijze waarop dit gebeurt, welke genen erbij betrokken zijn en hoe we dit type hart- en vaatcellen kunnen toepassen in de geneeskunde. Celtherapie blijkt een onverwachte grote uitdaging maar daartegenover staat dat de mogelijkheden om deze cellen te gebruiken als testsystemen voor geneesmiddelen verassend groot zijn. Naast onderzoek naar de onderliggend moleculair mechanismes van hart- en bloedvatafwijkingen in de ontwikkeling lijkt het onderzoek naar alternatieve methodes om medicijnen te testen een nieuwe speerpunt van het onderzoek.



Universiteit Leiden