

Kunnen wij onszelf vernieuwen?

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. W.E. Fibbe

bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de hematologie
in het bijzonder de stambiologie
aan de Universiteit van Leiden
op vrijdag 25 oktober 2002

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

In de jaren zestig verscheen het rapport van de Club van Rome. Daarin werd een tekort voorspeld van een aantal grondstoffen die voor het dagelijks leven erg belangrijk waren, zoals fossiele brandstoffen. Dat alles als gevolg van de exponentiële groei van het gebruik van deze stoffen samenhangend met de eveneens exponentiële groei van de wereldbevolking. Gelukkig bleek dat niet zo te zijn. Verwacht wordt dat deze grondstoffen niet meer nodig zijn, nog lang voordat de wereldvoorraad is uitgeput, of zoals later relativerend werd opgemerkt: Ook het stenen tijdperk werd niet beëindigd door een gebrek aan stenen.

In het normale beenmerg vind een bijzondere vorm van exponentiële groei plaats. Per minuut worden er ongeveer 150 miljoen rode bloedcellen aangemaakt en 120 miljoen witte bloedcellen. Deze enorme productie-capaciteit is nodig omdat de levensduur van de rijpe cellen bijzonder kort is. Zo verblijven granulocyten, dat zijn witte bloedcellen die schadelijke micro-organismen kunnen doden, niet langer dan 6 uur in de circulatie om daarna af te reizen naar de weefsels waar ze na enkele dagen te gronde gaan. Het moge duidelijk zijn dat in zo'n continue bedrijf het werk nooit mag worden onderbroken. Dat vraagt om een heel bijzonder regelsysteem dat de continuïteit van de productie waarborgt en er ook voor zorgt dat cellen die een productiefoutje bevatten, bijvoorbeeld een verandering in het DNA – een mutatie - worden herkend en van de lopende band worden afgevoerd. Wanneer om wat voor reden dan ook de productie wordt onderbroken gaat het snel mis en binnen enkele dagen dalen de aantallen circulerende bloedcellen naar het nulpunt met alle gevolgen van dien. Infecties omdat er geen witte bloedcellen meer zijn, bloedingen omdat er geen bloedplaatjes meer circuleren en na een paar weken ook bloedarmoede omdat er een tekort aan rode bloedcellen ontstaat. Hoe kan een aanmaakcapaciteit van biljoenen cellen per dag worden onderhouden en hoe zorgt het beenmerg er voor dat de productie niet wordt gestaakt of uitgeput raakt? Dat nu is het werk van stamcellen. Mijn leeropdracht betreft de hematologie, i.h.b. de stamcelbiologie. Dat is een ruim begrip, met opzet zo gekozen, omdat er ontwikkelingen gaande zijn waarvan nog niet duidelijk is waartoe het zal leiden. Stamcellen worden al meer dan dertig jaar gebruikt voor transplantatie, zoals beenmergtransplantatie. Maar ze lijken ook te beschikken over nieuwe, onverwachte, eigenschappen en kunnen misschien ook worden ingezet voor het herstel van andere weefsels en organen. Vandaag wil ik beide aspecten met u bespreken.

Stamcellen

De bloedvormende of hematopoïetische stamcel is een bijzondere cel die als een vooroudercel in alle soorten rijpe bloedcellen kan uitrijpen. De stamcel is ook in staat om

zichzelf in stand te houden met behoud van alle stamceleigenschappen. Om deze beide eigenschappen te verenigen in één cel beschikken stamcellen over de mogelijkheid van een zogenaamde asymmetrische celdeling. De stamcel deelt zich daarbij in twee dochtercellen die verschillend zijn, één voor zelfvernieuwing en één voor uitrijping. Die asymmetrische delingen herhalen zich nog vaak zodat er tijdens het proces van uitrijping en celdeling steeds meer diversiteit ontstaat en alle verschillende soorten bloedcellen worden aangemaakt. Naarmate het proces van groei en uitrijping vordert neemt het vermogen tot diversificatie af, zodat op een bepaald moment nog maar één ontwikkelingsrichting mogelijk is. Zo ontstaan de voorlopercellen die voorbestemd zijn – gecommiteerd – tot uitrijping in één bepaalde richting en kunnen niet meer worden omgeschoold. Deze hebben een beperkte groei capaciteit en ontwikkelen zich verder naar rijpe eindcellen die gespecialiseerd zijn in het uitoefenen van een bepaalde functie zoals zuurstoftransport voor de rode bloedcellen. Deze cellen kunnen zelf niet meer delen en gaan in massale aantallen te gronden om plaats te maken voor nieuw aangemaakte cellen.

Stamcellen kunnen alleen uitgroeien in een omgeving die aan zeer specifieke eisen voldoet. In deze zogenaamde micro-omgeving maken cellen uit de micro-omgeving direct contact met stamcellen in een z.n. stamcel-niche. Ook worden er signaaleiwitten aangemaakt bijvoorbeeld de hematopoietische groeifactoren die de uitgroei van stamcellen en voorlopercellen sturen. Zonder deze specifieke omgeving houden stamcellen zich heel rustig, zij delen niet en rijpen ook niet uit maar kunnen wel overleven. De gehele ontwikkeling van stamcel naar rijpe cel vindt plaats in het beenmerg, alleen rijpe cellen verlaten het beenmerg en worden afgeleverd in het bloed. Maar af en toe lekt er ook een stamcel mee de bloedbaan in en zo komen ze in een hele lage frequentie voor in het bloed. Ze kunnen dan terecht komen op andere plaatsen van het beenmerg om daar b.v. een beschadiging in de bloedaanmaak te repareren en op die manier kan de eenheid van het beenmerg als orgaan worden bewaard. Ze kunnen ook terecht komen in andere organen, alwaar geen bloedaanmaak op gang komt omdat daarvoor de goede micro-omgeving ontbreekt. Alleen bij bepaalde ziekten waarbij de micro-omgeving in het beenmerg is aangetast ontstaat een soort tweede keus omgeving in andere organen en kan bloed aanmaak optreden in bijvoorbeeld de lever of lymfklieren.

Hoe weten we eigenlijk van het bestaan van stamcellen. Deze vraag brengt ons naar de transplantatiebiologie en de klinische stamceltransplantatie. Wanneer proefdieren worden bestraald met zogenaamde totale lichaams-bestraling wordt bij een bepaalde dosis het beenmerg vrijwel volledig uitgeschakeld, zodat de bloedaanmaak wordt stopgezet. De cellen in het beenmerg delen zich snel en zijn daardoor erg gevoelig voor bestraling. De andere weefsels en organen zijn daar beter tegen bestand en overleven deze behandeling wel. Na enkele weken zal het proefdier overlijden aan de gevolgen van het tekort aan rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes. Deze bestralingsdosis is dus dodelijk – letaal – voor het beenmerg en daardoor uiteindelijk ook voor het proefdier,

althoewel de andere weefsels de bestraling wel kunnen overleven wanneer de bloedaanmaak zou worden gecontinueerd. Van dit verschil in gevoeligheid voor bestraling tussen beenmerg en de andere weefsels wordt gebruik gemaakt bij de transplantatie met bloedvormende stamcellen. Wanneer de letaal bestraalde muis wordt ingespoten met beenmergcellen van een niet bestraalde tweeling muis, die afkomstig is van dezelfde ingeteelde stam en daarom net als een eeneiige tweeling dezelfde genetische eigenschappen heeft, wordt de bloedaanmaak overgenomen door de getransplanteerde donor stamcellen. De ontvangermuis kan hierdoor de bestraling overleven en voor de rest van zijn of haar bestaan zijn de bloedcellen van donororigine. Het donorbeenmerg bevat dus cellen die het ontvanger beenmerg ook op de lange termijn bevolken en de bloedcelvorming kunnen onderhouden, dat nu zijn de stamcellen. Het bestaan van stamcellen is dus een afgeleid gegeven, zonder dat de stamcel zuiver uit het beenmerg kan worden geïsoleerd. De transplantatie is daarbij de test die aantoont dat de stamcel in het beenmerg aanwezig is. Helaas is dit een nogal onpraktische test bij de klinische stamcel-transplantaties. Jarenlang is gepoogd stamcellen zuiver in handen te krijgen en om laboratoriumtestjes te ontwikkelen die dat repopulerend vermogen weerspiegelen. Om maar meteen met de deur in huis te vallen dat doel is nog steeds niet bereikt. De moeilijkheid is dat ze zo ontzettend veel op andere cellen lijken. De frequentie van stamcellen in het beenmerg is laag, ongeveer 1 op de 10.000. De eiwitten op het oppervlak van de stamcel zijn bijna geen van allen kenmerkend voor de stamcel en komen ook voor op andere en rijpere cellen. Van sommige cellen is wel bekend dat ze geen stamcel zijn en wanneer deze verwijderd worden stijgt de frequentie van de stamcellen in de overblijvende celpopulatie. Bij muizen is het uiteindelijk wel gelukt de stamcel zuiver in handen te krijgen, waardoor transplantaties met één cel konden worden verricht. Zo kon het formele bewijs worden geleverd dat die éne cel de bloedvorming van de bestraalde ontvangermuis blijvend kon overnemen. Zo'n bloedaanmaak heet clonaal, afkomstig van één cel, een stamcel.

Stamceltransplantatie

Wat zouden we eigenlijk willen doen met zuivere stamcellen, in ieder geval transplanteren. Dat kan op verschillende manieren. Bij autologe transplantatie zijn de stamcellen afkomstig uit het eigen beenmerg, bij allogene transplantatie komen ze uit het beenmerg van een ander individu. Autologe stamceltransplantaties worden toegepast bij kwaadaardige ziekten zoals leukemie of lymfklierkanker, maar ook bij solide tumoren zoals borstkanker en bij auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis. Het doel hierbij is om het eigen beenmerg permanent uit te schakelen nadat het stamceltransplantaat is afgenomen. Vervolgens wordt het transplantaat toegediend via de bloedbaan, de stamcellen zoeken hun weg naar het beenmerg en nemen de bloedaanmaak over. Bij kwaadaardige ziekten van het beenmerg zoals leukemie zal eerst de ziekte met intensieve chemotherapie in remissie worden gebracht omdat anders het afgenomen beenmerg uit leuke-

mie bestaat. Maar ook in het remissie beenmerg bevinden zich nog achterblijvende leukemiecellen in een hele lage frequentie van onder de 1%. Daarom wordt wel geprobeerd om het transplantaat schoon te maken van tumorcellen om zo de kans op het terugkomen van de ziekte na de transplantatie te verkleinen. Helaas werkt dat niet omdat er altijd cellen in het beenmerg van de patiënt achterblijven die de bestraling wel overleven. Het terugkomen van de ziekte is daarom vooral te wijten aan de tumorcellen in het beenmerg van de patiënt zelf en niet zo zeer aan tumorcellen in het transplantaat. Het is daarom te verkiezen om met een betere behandeling het beenmerg tumorvrij te maken, in welk geval het schoonmaken van het transplantaat niet meer nodig is.

Bij de allogene stamceltransplantatie wordt in de regel een broer of zuster met dezelfde weefseltypering als donor gebruikt. Deze overeenstemming tussen donor en ontvanger is nodig om afweerreacties door zogenaamde T cellen te voorkomen. De T cellen in het beenmerg van de ontvanger kunnen de donorcellen als vreemd herkennen en zo het transplantaat afstoten. Omgekeerd kunnen ook T cellen in het transplantaat de weefsels van de ontvanger afstoten, de zogenaamde omgekeerde afstoting of Graft-Versus-Host ziekte. Deze reactie betreft het beenmerg zelf, de huid, de lever en soms ook de longen. In dat proces van omgekeerde afstoting is ook het ontvanger beenmerg betrokken en daarom helpt dat mee om transplantaat afstoting te voorkomen maar ook om achtergebleven kwaadaardige cellen uit te schakelen. Dit effect is dus gewenst. De afstoting van gezonde weefsels veroorzaakt alleen maar schade en is ongewenst. Het manipuleren en uit elkaar trekken van deze gewenste en ongewenste effecten is een zeer belangrijk onderzoeksgebied binnen de afdeling hematologie en immunohematologie en heeft geleid tot de ontwikkeling van de cellulaire immunotherapie.

Stamcelmobilisatie

Stamcellen bevinden zich niet uitsluitend in het beenmerg, maar ook een heel klein beetje in het bloed. Ongeveer vijftien jaar geleden werden de hematopoietische groeifactoren ontdekt, dat zijn eiwitten die de aanmaak van de bloedcellen reguleren. Wanneer toegediend in hoge dosis kan de onderdrukking van de bloedaanmaak door chemotherapie aanmerkelijk worden bekort. Dat was het begin van een enorme groei van de bio-industrie. In de beenmergherstelfase na chemotherapie bleek groeifactorbehandeling tot een wonderlijk fenomeen te leiden namelijk dat de stamcellen niet netjes op hun plek in het beenmerg bleven maar massaal op reis gingen en terecht kwamen in het bloed. Dit verschijnsel wordt stamcelmobilisatie genoemd. Het is maar van korte duur en na een paar dagen is het al weer voorbij en zakken de aantallen terug naar de uitgangssituatie, d.w.z. stamcellen in het beenmerg en rijpe cellen in het bloed. Ten tijde van deze mobilisatiepiek kunnen ze in grote aantallen worden geoogst, ongeveer tien keer meer dan kan worden verkregen uit het beenmerg. De mobilisatie kan worden gezien als een methode om beenmergstamcellen te verkrijgen uit alle plaatsen waar

zich beenmergaanmaak bevindt, vooral ook uit die plekken die voor de beenmergnaald onbereikbaar zijn. Stamcelmobilisatie kan ook tot stand worden gebracht met hematopoïetische groeifactor-behandeling alleen, dus zonder voorafgaande chemotherapie en daarmee werd het ook toepasbaar bij de gezonde allogene stamcel donor bijvoorbeeld een broer of zus van een patiënt. Zonder enige variatie leidt groeifactorbehandeling op de vijfde dag tot mobilisatie, die op de zevende dag alweer is vertrokken, ook als de groeifactorbehandeling wordt voortgezet. Het is dus zaak het oogsten goed te timen. In een aantal jaren heeft de transplantatie met gemobiliseerde cellen de klassieke beenmerg-transplantatie vervangen. Aanvankelijk was er nog wel enig aarzeling en werd er getwijfeld aan de aanwezigheid van echte stamcellen in het gemobiliseerde bloed. Deze vrees bleek ongegrond. Er is meer dan tien jaar ervaring met deze behandeling en late uitval of falen van de transplantaat is gelukkig niet opgetreden. De voordelen van transplantatie met gemobiliseerde cellen waren evident: het beenmergherstel ging veel sneller, patiënten verbleven korter in isolatie, hadden minder vaak infecties en bloedingen, hadden minder transfusies en antibiotica nodig en gingen ook nog sneller naar huis. Dit was prettig voor de patiënt maar ook voor de dokters en het ziekenhuis en voor het ziekenhuisbudget, want met hetzelfde aantal bedden konden meer transplantaties worden verricht. In het LUMC bedroeg deze winst in opnameduur voor de allogene transplantaties wel zo'n veertien dagen. Net als bij de beenmergtransplantatie die al 30 jaar wordt toegepast zonder dat gezuiverde stamcellen kunnen worden geïsoleerd, liep ook hier de empirie voorop, want toen eenmaal bleek dat het werkte werd de vraag hoe het werkte bijna niet meer gesteld. Geneeskunde is tenslotte een empirisch ambacht en geen wetenschap. Binnen de afdeling hematologie is die vraag al bijna tien jaar wel aan de orde en iets wil ik graag aan u kwijt over dit onderzoek.

De groeifactoren waarmee stamcel-mobilisatie in gang wordt gezet zijn in hun werking beperkt en stimuleren alleen de aanmaak van één soort afweercellen de granulocyt, andere voorlopercellen bijvoorbeeld die voor de aanmaak van rode bloedcellen en bloedplaatjes worden niet gestimuleerd. Dat komt omdat de groeifactor moet binden aan een herkenningsstructuur op het oppervlak van de cel, een soort sleutel die in het slot moet passen. Zo'n slot wordt een receptor genoemd en de groeifactor is dan de sleutel. De vrees dat bij de mobilisatie uitsluitend die ene soort voorlopercellen zou worden gemobiliseerd en niet de echte stamcellen en de andere voorlopercellen was daarom niet zo ongegrond. Toch bleek transplantatie met gemobiliseerde cellen niet alleen te leiden tot snel herstel van witte bloedcellen, maar ook van rode bloedcellen en bloedplaatjes. Daaruit bleek dat alles wat zich in het beenmerg aan bloedvormende cellen bevond werd gemobiliseerd, ook de stamcel zelf en allerlei voorlopercellen die geen receptor voor de groeifactor op het celoppervlak dragen. Stamcelmobilisatie is derhalve niet gericht op één bepaalde soort bloedcel maar betrof alle bloedvormende cellen in het beenmerg. Vanwege dit gebrek aan specificiteit kunnen de gemobiliseerde cellen klinisch worden toegepast t.b.v. transplantaties. Uit deze eenvoudige waarneming kon al worden afgeleid dat het effect van de groeifactor niet direct verloopt via de stamcel

of voorlopercel zelf – want die missen de receptor - maar indirect via andere cellen die wel kunnen reageren met de groeifactor en erdoor worden geactiveerd. Die andere cellen leiden vervolgens tot mobilisatie op niet-specifieke wijze, zodat alle cellen uit het beenmerg worden gemobiliseerd. In het onderzoek hebben wij ons gericht op de identificatie van deze cel. Via een lange omweg bleek de oplossing uiteindelijk voor de hand te liggen. De belangrijke cel bleek de rijpe witte bloedcel, de granulocyt, waarvan de aanmaak en de functie door de groeifactorbehandeling wordt gestimuleerd. Granulocyten spelen een belangrijke functie bij het opruimen van infecties en bacteriën. Ze beschikken over enzymen, waarmee ze alles aan stukken kunnen knippen en die daarom potentieel gevaarlijk zijn. Enzymen liggen daarom opgeslagen in kleine blaasjes in de cel zodat ze onmiddellijk ter beschikking zijn wanneer actie nodig is. Wanneer ze zo maar zouden vrij komen zou de gezonde weefsels letterlijk aan stukken worden geknipt. Zo'n granulocyt kan dus worden gezien als een soort bom, net zoals bij echte bommen moet worden voorkomen dat ze zo maar af gaan, dat mag alleen als ze op de plaats van bestemming zijn aangekomen. Een granulocyt die circuleert in het bloed houdt netjes zijn enzymen bij zich ook als die wordt gestimuleerd. Om enzymen vrij te laten moet de cel eerst plakken aan de wand van de kleine bloedvaatjes. Dat doen ze in principe op de plaats des onheils als er bijvoorbeeld een infectie is. Bij stamcelmobilisatie plakken ze massaal aan de bloedvaatjes, overal dus ook in het beenmerg. Wanneer ze eenmaal vast zitten komen de enzymen vrij uit de geactiveerde cellen. Stamcellen en voorlopercellen zijn verankerd in de micro-omgeving van het beenmerg. De enzymen die vrij komen knippen deze binding los zodat de cellen kunnen afreizen naar het bloed. Samen met de onderzoeksgroep van professor Opdenakker uit Leuven is in ons laboratorium één van de belangrijke enzymen geïdentificeerd. Wanneer dit enzym met de hulp van een antilichaam werd geneutraliseerd kon mobilisatie van stamcellen in apen geheel worden voorkomen. Even dachten we toen een lucky shot te hebben gedaan en het raadsel te hebben opgelost. Eén enzym dat stamcellen losknipt uit het beenmerg, wat zou dat makkelijk zijn. Helaas bleek de werkelijkheid complexer, want genetisch veranderde muizen die het enzym niet meer konden maken bleken vrijwel normaal te mobiliseren. Het wees erop dat andere enzymen de rol van het uitgeschakelde enzym hadden overgenomen. Een aantal van deze enzymen is inmiddels bekend en allemaal blijken ze een rol te spelen bij het losknippen van bindingsplaatsen in het beenmerg. Er zijn nog een paar lastige vragen over voor het onderzoek in de komende jaren. Wat knippen de enzymen nu precies en waarom duurt het vijf dagen voordat stamcelmobilisatie op gang komt en waarom verdwijnt het na zeven dagen weer. Als we dat begrijpen hopen we betere mobilisatieregimes te kunnen ontwerpen.

Stamcellen in navelstrengbloed

Tot nu toe hebben we gesproken over twee bronnen van stamcellen: het beenmerg en het gemobiliseerde bloed. Maar sedert een aantal jaren is er nog een derde bron bijge-

komen: navelstrengbloed. Het was al heel lang bekend dat navelstreng-bloed stamcellen bevat, dat zou kunnen worden gezien als een bijzondere vorm van stamcelmobilisatie. In 1988 werd in Parijs de eerste navelstrengbloedtransplantatie verricht bij een kind met een aangeboren vorm van bloedarmoede. Het navelstrengbloed werd niet versgetransplanteerd maar werd na afname uit de navelstreng ingevroren en zo kon met het in de Verenigde Staten afgenomen en ingevroren bloed een transplantatie in Parijs worden verricht. Dit is een belangrijk verschil met de andere stamcelbronnen die worden afgenomen van de levende donor zelf op het moment van de transplantatie. Verdere toepassing van navelstrengbloedtransplantatie vereiste het oprichten van navelstrengbloedbanken waar het bloed werd afgenomen en opgeslagen. In de hele wereld zijn deze banken in de afgelopen tien jaar als paddestoelen uit de grond geschoten. Ook in Nederland is deze ontwikkeling opgepakt en in 1994 werd in Leiden de Stichting EuroCord Nederland opgericht. Deze stichting was bijzonder, onder meer omdat zij zich bezig hield met afname en opslag zonder over enige financiële ruimte te beschikken. De verschillende deelnemers kregen in ruil voor hun diensten een schuldverklaring waarmee ze elkaar probeerden wijs te maken dat die ooit zou worden afgelost. Er werden ook gesprekken gevoerd met het Ministerie van VWS over financiële ondersteuning door de overheid. Een belangrijke overweging daarbij was dat een rijk land als Nederland het zich niet kon permitteren te profiteren van een nieuwe voorziening zonder daar zelf ook toe bij te dragen. Vanuit dit solidariteitsbeginsel werd in 1999 een éénmalige subsidie van Euro 2.9 miljoen toegekend, genoeg voor de opslag van ongeveer 3.000 transplantaten. Daarmee zou Nederland een bescheiden plaats innemen in het internationale veld van navelstrengbloed-bankiers. Wanneer de bank eenmaal zou zijn opgebouwd zou ze zichzelf kunnen bedruipen door de verkoop van opgeslagen transplantaten. De grootste bank in New York had berekend dat dit zou moeten kunnen bij een kostenprijs van rond de 15.000 dollar, uitgaande van een uitgifte van 2 tot 3% per jaar van de totale voorraad. Toen deze berekeningen werden gemaakt waren in totaal 20.000 transplantaten wereldwijd opgeslagen. In een aantal jaren tijd is dat doorgroeid naar meer dan 120.000. Nu is het aantal transplantaties niet proportioneel meegroeid en als gevolg daarvan is de uitgifte van transplantaten gezakt naar een zodanig laag percentage dat banken zichzelf niet meer kunnen onderhouden. Dat vraagt dus om een andere vorm van financiering.

Het transplanteren met navelstrengbloed heeft een aantal voordelen. Het is afkomstig van een kind dat nog niet is blootgesteld aan virale infecties en misschien daardoor is het risico van Graft-Versus-Host ziekte verlaagd ten opzichte van andere stamcelbronnen. Het kan worden afgenomen zonder enig risico voor moeder en kind en eigenlijk is het een afvalproduct dat op deze wijze nuttig kan worden gerecycled. Wanneer het transplantaat éénmaal in de bank is opgeslagen is het op ieder moment ter beschikking en kan het voorafgaande aan de transplantatie worden overgevlogen naar ieder centrum in de wereld, op ieder gewenst tijdstip. Er zijn ook nadelen verbonden aan navelstrengbloedtransplantatie, de belangrijkste misschien wel dat het herstel van de bloed-

aanmaak traag verloopt in vergelijking met transplantatie van beenmerg of gemobiliseerd bloed. De afweer tegen infecties is langdurig verminderd en soms overlijden patiënten nog maanden na de transplantatie als gevolg van infecties. Er wordt wel gedacht dat het trage herstel te maken heeft met het relatief lage aantal stamcellen. Bij kinderen gaat het nog goed alhoewel ook daar het herstel traag is, maar bij volwassenen wordt het problematisch. Wij zien het ook terug in het gebruik. Van de ongeveer 2.000 transplantaties die met navelstrengbloed wereldwijd zijn verricht, vond 90% plaats bij kinderen. Bij deze groep doen de resultaten niet veel onder voor onverwante transplantaties met bijvoorbeeld beenmerg. Bij volwassenen ligt dat anders. Navelstrengbloedtransplantatie heeft forse risico's en wordt alleen toegepast wanneer geen alternatief voorhanden is, dus als er geen familiedonor of onverwante beenmergdonor wordt gevonden en zelfs dan zijn sommige transplantatiecentra nog steeds terughoudend. Toch zal de toekomst van de navelstrengbloedbanken worden bepaald door toepassing bij de volwassen patiënt. Het wachten is daarom op nieuwe strategieën die het aanslaan van een navelstrengbloedtransplantaat kunnen verbeteren, bijvoorbeeld door de stamcellen in het laboratorium te vermeerderen. Maar zover is het voorop nog niet.

Een ander potentieel risico verbonden aan het gebruik van navelstrengbloed is het overdragen van verborgen ziekten. Aids is daarvan het bekendste voorbeeld. Het is daarom nodig om standaards te ontwikkelen die de veiligheid en kwaliteit van het transplantaat waarborgen. EuroCord Nederland participeert in de internationale organisatie NetCord die samen met een Amerikaans kwaliteitsorganisatie internationale standaards heeft opgesteld die door een groot aantal internationale organisaties zijn geadopteerd. Wanneer banken dit keurmerk dragen weet een transplantatie-centrum dat de werkwijze van zo'n bank een minimum aan kwaliteit en veiligheid garandeert. Zo iets vereist ook een internationaal accreditatie en inspectie systeem dat recent is opgesteld. Grote transplantaten doen het beter en daarom is in de Nederlandse bank de lat voor het aantal cellen hoog gelegd, om zo de selectiekans te vergroten ten gunste van de Nederlandse transplantaten. Dat doen andere banken ook en zo treden financiële belangen binnen en ontstaat concurrentie tussen patiëntenbelang en het financiële eigenbelang van de bank.

Sedert een aantal jaren hebben we in Nederland ook te maken met een nieuw verschijnsel, dat van de commerciële opslag van navelstrengbloed ten behoeve van autologe transplantatie. In de Verenigde Staten bestaat dit al veel langer en zijn zo'n zeven banken commercieel actief. Sommige daarvan zijn al beursgenoteerd en hebben op deze wijze grote bedragen extern geld aangetrokken. Vanuit deze krachtige financiële positie wordt nu ook gepoogd de Nederlandse markt te veroveren. Op meeslepende wijze wordt in de voorlichtingsfolders uitgelegd dat ouders die van hun kinderen houden, en dat zijn er nogal wat, voor een relatief klein en éénmalig bedrag hun kind een extra kans op leven kunnen bieden. Dit voor het geval het kind ergens in de eerste twintig levens-

jaren een transplantatie zou moeten ondergaan. Aangesproken op de liefde voor hun kind in een emotionele fase van hun leven besluiten veel ouders tot deze eerste investering in de toekomst van hun kind, onder motto 'baat het niet, schaadt het niet'. Het is nog maar de vraag of dat zo is. In de publieke banken doneer je voor elkaar, voor een ander, maar een ander ook voor jou als jij het nodig hebt. Dat is al 2000 keer gedaan. De autologe opslag doe je alleen voor jezelf, maar een ander doet dat ook voor zichzelf en niet voor jou, ook niet als het je laatste kans is. In de voorlichting wordt aan dit alles voorbij gegaan. De voorlichtings- of beter gezegd de reclame-folders van één van de firma's wijzen op de mogelijkheid om Alzheimer, suikerziekte en de ziekte van Parkinson te genezen. Dat is nog maar de vraag, nog afgezien van het feit dat de eigenaren hopen de eerste 50 of 60 jaar nog niet aan deze aandieningen toekomen, en is het dan nog te gebruiken en wat gebeurt er bij een faillissement van het bedrijf. Om dit soort redenen had de Minister van VWS besloten dat opslag van weefsels zou moeten worden voorbehouden aan door de overheid erkende banken. Daartoe was een nieuwe wet ontworpen, die zou bepalen dat banken die voor een dergelijke erkenning in aanmerking wilde komen geen winst oogmerk mochten hebben. Bij de behandeling van deze wet in de Tweede Kamer is deze bepaling helaas geschrapt, naar verluidt omdat de kleine christelijke partijen te verstaan was gegeven dat navelstrengbloed het gebruik van foetale weefsels zou kunnen voorkomen. En zo zien we hoe het kan gaan wanneer gelovigen goedgelovig zijn en voorlichten overgaat in voorliegen. Het zou een goede zaak zijn als zoiets simpels als het invriezen van cellen een publieke aangelegenheid zou blijven en als de commercie pas ter sprake zou komen als daarnaan iets nieuws of iets knaps wordt toegevoegd.

Stamcelplasticiteit

Als stamcellen zo belangrijk zijn in het beenmerg, zijn ze er dan ook in andere organen en spelen ze daar net zo'n belangrijke rol voor de instandhouding van die organen? Dat lijkt inderdaad het geval. Zo zijn stamcellen ook ontdekt in bijvoorbeeld de darmen, in de hersenen, de huid, het netvlies, de spieren en ga zo maar door. Ze gedragen zich volgens dezelfde principes, zichzelf in stand houden en zich ontwikkelen tot rijpe cellen van het betreffende orgaan. Op deze wijze worden weefsels en organen in stand gehouden gedurende het gehele leven van de individu. Zonder orgaanspecifieke stamcellen zouden we moeten aannemen dat cellen in sommige organen een heel leven lang zouden moeten meegaan. Dat is moeilijk voorstelbaar wanneer we de gebruiksintensiteit van het menselijk lichaam in ogenschouw nemen. Stamcellen voor het hart zijn nu nog niet geïdentificeerd maar het hart klopt 80 keer per minuut. Dat is per dag 115.000 keer, 40 miljoen keer per jaar en in een mensenleven meer dan 3 miljard hartslagen. Zou dat lukken zonder dat er ook maar één hartspiercel te gronde gaat? Er moeten dus reparatiemogelijkheden zijn en daarvoor zijn de stamcellen nodig. Ze houden zich nog verborgen maar toch weten we dat ze er zijn. Eén van de taken van de stamcellen is dus de

schade als gevolg van slijtage te herstellen om zo de integriteit van het orgaan te waarborgen.

Bij een hartinfarct wordt de bloedsomloop naar een deel van de hartspier onderbroken en sterft het weefsel af. Daar is het reparatiesysteem niet voor bedoeld en daar kan het ook niet tegenop. Het gevolg is dat het hartspierweefsel wordt vervangen door bindweefsel dat functioneel onvolwaardig is en niet meer kan samentrekken. Recent onderzoek van onder andere professor Orlic uit Amerika die hier vandaag aanwezig is, suggereert dat hier misschien toch iets aan kan worden gedaan. Bij proefdieren werd een hartinfarct aangebracht door het onderbinden van een kransslagader, zodat een groot hartinfarct ontstond. Vijf uren later werden semi-gezuiverde stamcellen uit het beenmerg ingespoten in de randen van het afgestorven weefsel. Beenmergcellen waren voorzien van een groene markering, een kleurstof label, zodat ze gemakkelijk konden worden onderscheiden van de niet gemarkeerde eigen cellen van het proefdier. Negen dagen na deze behandeling werden de dieren geofferd en werd het hart onderzocht op aanwezigheid van gemarkeerde donorcellen. Daarbij bleek dat een aanzienlijk deel van het infarctgebied werd ingenomen door groengekleurde dus van de donor afkomstige cellen en bloedvaatjes. Verder onderzoek liet zien dat ook de functie verbeterde. Bij andere experimenten werden de cellen niet direct ingespoten maar gemobiliseerd door behandeling met groeifactoren. Behandelde dieren hadden niet alleen een betere hartfunctie, maar leefden ook langer. Het leek er dus op dat de stamcellen uit het bloed werden aangetrokken naar het infarctgebied en daar nieuw weefsel vormden waardoor uiteindelijk de hartfunctie verbeterde. De hoop is natuurlijk dat de stamcellen nieuw hartspierweefsel vormen, maar helemaal zeker is dat nog niet. Toch is dat een spectaculair resultaat en daarvan zijn nog meer voorbeelden. Inspuiting van gemarkeerde stamcellen in een ernstig beschadigde lever van proefdieren leidde tot vorming van een volledig nieuwe lever vanuit de gemarkeerde donorcellen. Deze cellen waren functioneel volwaardig want behandelde dieren overleefden en niet behandelde controledieren overleden. Het nieuwe concept dat uit dit soort waarnemingen naar voren komt is dat het beenmerg cellen bevat – stamcellen - die zich onder bepaalde omstandigheden kunnen ontwikkelen tot rijpe cellen van een ander weefsel of orgaan. De cellen doen dat wanneer ze in de juiste omgeving van het andere orgaan worden ingebracht en wanneer daar een prikkel tot weefselherstel aanwezig is. Zo'n prikkel is in de regel een vorm van ernstige schade zoals een hartinfarct of acuut leverfalen. De specifieke prikkels uit de nieuwe omgeving instrueren de beenmergcellen om zich te ontwikkelen tot cellen van het andere weefsel waaruit hun nieuwe omgeving bestaat. Zonder bijzondere ingrepen gebeurt zoiets niet, omdat beenmergcellen zich in het beenmerg bevinden en de signalen vanuit het infarct te zwak zijn om de beenmergcellen te bereiken.

Er doen zich nu een aantal mogelijkheden voor. Bloedvormende beenmergcellen kunnen meer dan het maken van bloed alleen - ze zijn plastisch - en kunnen ook andere weefsels en organen vormen. Het enige wat daarvoor gedaan moet worden is er voor te

zorgen dat ze onder de juiste omstandigheden op de juiste plaats worden gebracht. Een andere mogelijkheid is dat zich in het beenmerg stamcellen van andere weefsels en organen bevinden die zich daar rustig houden omdat ze in een foute buurt wonen maar aan het werk gaan zodra ze in een goede omgeving daartoe worden aangemoedigd. Het is verleidelijk hierop te speculeren. Bevinden zich in alle organen stamcellen voor alle andere weefsels, of is vooral het beenmerg een soort stamcelreservoir? Dat laatste lijkt in elk geval voor een deel waar te zijn. De cellen in de micro-omgeving van het beenmerg – stromale cellen – ondersteunen niet alleen de bloedaanmaak, maar kunnen zich ook ontwikkelen tot bot en kraakbeen en spier. Ook zijn er aanwijzingen dat ze kunnen worden gebruikt om het aanslaan van een transplantaat te bevorderen en om omgekeerde afstoting te verminderen.

Bij grote proefdieren lukt het al heel goed om bot te repareren en om versleten kraakbeen te vervangen, door inspuiting van beenmergstromale cellen die in het laboratorium zijn opgekweekt. Ook bij mensen zijn de stromacellen heel goed op te kweken vanuit het beenmerg, maar ook uit bijvoorbeeld de placenta, de moederkoek en misschien kunnen ze daaruit worden ingezet om het trage beenmergherstel na een transplantatie met navelstrengbloed te bespoedigen. Uit proefdieonderzoek in ons laboratorium weten we dat het kan. Het plan is nu om te zien of het ook lukt wanneer opgekweekte stromale cellen uit de placenta voordat doel worden gebruikt. Want dan hebben we een combinatie van eigen stamcellen en stromale cellen en dat zou klinisch kunnen worden toegepast om het herstel na navelstrengbloed transplantatie te bevorderen.

Als het lukt met bot en kraakbeen, met lever en hart kan het dan ook met insuline producerende cellen in de alvleesklier, met hersencellen en met niercellen en zou je dan ook suikerziekte, de ziekte van Alzheimer en Parkinson kunnen genezen? Deze vragen zijn doorgedrongen vanuit de professionele literatuur naar de lekenpers en hebben gezorgd voor hooggespannen of beter gezegd overspannen verwachtingen. Bedrijven zijn opgericht om gretige dokters en patiënten zo snel mogelijk de zegening van deze nieuwe behandeling te laten ondergaan. Maar u weet haastige spoed is zelden goed. De plasticiteit van de stamcel roept vooralsnog veel vragen op, maar dat sommige onderzoekers en hun denkbeelden plastisch zijn staat inmiddels wel vast.

Behandeling met stamcellen

Om de stromale cellen toe te passen voor de beantwoording van klinische vragen is het nodig om ze te vermenigvuldigen tot grote aantallen zonder dat nieuwe risico's bijvoorbeeld door virusinfecties worden geïntroduceerd. Om dit mogelijk te maken is in het LUMC het Centrum voor Stamceltherapie opgericht. Tot op heden houdt het centrum zich bezig met celpopulaties die iets te maken hebben met bloedvorming of afweer, maar er zal ook worden gewerkt aan toepassing buiten de hematologie, dus voor

andere dan bloedziekten. Enkele weken geleden is een begin gemaakt met het opkweken van stromale cellen uit beenmerg of placenta ten behoeve van klinische toepassing, die gericht zal zijn op transplantaatfunctieverbetering en op vorming van bot.

Het eerste dat daarbij centraal staat is de garantie van veiligheid van zo'n gemanipuleerd product. Het moet eerst bewezen veilig zijn voordat de vraag naar de werkzaamheid aan de orde komt, al wordt natuurlijk geprobeerd in zo'n studie naar veiligheid ook een beetje naar de werkzaamheid te kijken. Om deze studies te kunnen doen gaan de cellen van het onderzoekslaboratorium naar het toepassingslaboratorium, waar de vraag van schaalvergroting op veilige wijze zal worden onderzocht.

De potentie van stamceltherapie met cellen die onmiddellijk voor de toepassing direct uit het beenmerg worden afgenomen en niet verder worden gemanipuleerd, is er eveneens. Wanneer cellen niet behoeven te worden opgekweekt zijn de risico's al meteen een stuk minder en daarom zal tegelijkertijd ook voor deze benadering worden gekozen. Binnen de afdeling cardiologie zal de vraag worden onderzocht of inspuiting van beenmergcellen in het hart veilig is en misschien kan leiden tot functieverbetering. Deze studies hebben een hoog experimenteel karakter en zijn potentieel gevaarlijk. Daarom zal met zorg een groep patiënten worden geselecteerd waar het risico acceptabel is en waar geen goede therapeutische alternatieven aanwezig zijn, maar waar ook de kans op resultaat aanwezig is. Samen met de afdeling vaatchirurgie zal stamceltherapie ook worden ingezet om de vorming van nieuwe bloedvaten te bevorderen bij geselecteerde patiënten met een ernstig vaatlijden van de benen. De eerste ervaringen met zo'n behandeling in Japan zijn opvallend. In dat onderzoek werden patiënten betrokken met een ernstig vaatlijden die bijna niet meer konden lopen en open wonden hadden op de benen die niet meer vanzelf dicht gingen. De behandeling bestond uit het inspuiten van beenmergcellen op een aantal plaatsen in de kuitspier. Een aantal weken later werden dramatische verbeteringen waargenomen, wonden gingen dicht en patiënten konden weer beter lopen. Vaatfoto's lieten een enorme uitgroei van nieuwe bloedvaten zien. Ook hier is nog niet bekend welke cellen in het beenmerg nu precies verantwoordelijk zijn voor dit effect en daarom zullen de eerste studies in Leiden worden gedaan met totaal beenmerg waarin nog alle cellen aanwezig zijn.

Wat staat ons voor de toekomst nog te wachten. Zal celtherapie een echte plaats krijgen in de academische ziekenhuizen. Voor een groot deel is dat nog onzeker. De aanwijzingen uit de veelheid van experimenten zijn inmiddels wel zo groot dat er iets van zal doordringen in de kliniek. Wanneer de eerste klinische studies worden bevestigd en wij niet worden geconfronteerd met onverwachte complicaties kunnen we gaan denken aan een nieuwe vorm van geneeskunde die regeneratieve geneeskunde zou kunnen worden genoemd. De grenzen van de huidige orgaangerichte vakgebieden worden hierbij overschreden. Voor een dergelijke ontwikkeling is Leiden goed geëquipeerd, niet alleen vanwege het toepassingsgerichte karakter van het onderzoek maar ook vanwege

de uitstekende onderzoeks-omgeving. Met een faciliteit voor het opkweken van cel-populaties onder steriele omstandigheden en met de oprichting van het Centrum voor Stamceltherapie wordt het belang van deze ontwikkeling onderstreept. Het is het begin dat nog veel onderzoek maar ook heel veel geld nodig heeft om succesvol te kunnen worden. Van de kant van de overheid begint gelukkig ook belangstelling te komen en recent kwam het goede nieuws dat een speciaal onderzoeksprogramma voor tissue engineering zal worden gestart. Daarmee volgt Nederland, zij het op enige afstand, een aantal andere Europese landen waar al eerder grote stamcelprogramma's zijn geïnitieerd.

Hoe plastisch zijn onze stamcellen en kunnen wij daarmee ons zelf vernieuwen? Dat die vraag gesteld kan worden geeft aan hoever we al zijn maar ook hoever er nog te gaan is.

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Het college van Bestuur van de Universiteit en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen. Met de instelling van deze leerstoel en de oprichting van het Centrum voor Stamceltherapie onderstreept u het belang van stamceltherapie.

Hooggeleerde Willemze, beste Roel, Jij hebt als promotor en hoofd van de afdeling hematologie een heel belangrijke rol gespeeld in mijn ontwikkeling. Ik ben zeer dankbaar voor de vrijheid en ruimte die je me hebt gegeven en voor al het werk dat je deed om de deze ontwikkeling te faciliteren. Zonder dat zou het niet zijn gelukt.

Hooggeleerde Melief, beste Kees, Jij hebt de ontwikkeling van het Centrum voor Stamceltherapie binnen de afdeling immunohematologie en bloedtransfusie van het begin af aan met woord en daad gesteund. Ik ben heel blij met je brede visie op de toekomst van stamceltherapie.

Hooggeleerde Falkenburg, beste Fred, In de meer dan 15 jaar van onze samenwerking is er veel veranderd en zijn onze onderzoeksgebieden zelfstandig geworden. Je hebt je ontwikkeld tot het wetenschappelijk geweten van onze afdeling met interesse voor anderen en hun onderzoek. We hebben veel plezier beleefd en ik hoop dat we daar ook in de toekomst tijd voor kunnen vrijmaken.

Hooggeleerde Van Damme, Beste Jo, Hooggeleerde Opdenakker, Beste Ghislain, De samenwerking met jullie en het Rega Instituut in Leuven is langdurig en heeft nieuwe impulsen gegeven aan het onderzoek. Het is daarnaast ook buitengewoon plezierig en vriendschappelijk. Ik hoop dat we nog lang zo doorgaan.

Waarde den Ottolander, Barge, Marijt en Heemskerk, beste Gerard, Renee, Erik en Mirjam, Jullie spelen een belangrijke rol bij het bewaren van de eenheid binnen onze afdeling. Ik hoop dat we als groep kunnen verder gaan en dat we de goede verhoudingen kunnen vasthouden.

Beste Postdoc's, analisten, promovendi en gepromoveerden. Op het laboratorium kom ik al lang niet meer, maar dankzij jullie ben ik daarbij betrokken gebleven. Ik vind dat heel belangrijk en beleef daaraan ook veel plezier. Ik weet dat er soms weinig tijd is, maar jullie weten me te vinden.

Beste medewerkers van het Centrum voor Stamceltherapie, Kwaliteit was er altijd al, maar nu ook officieel. Met jullie inzet en enthousiasme moet het lukken de Stamceltherapie vorm te geven.

Dames en heren studenten, De gezondheidszorg heeft veel van haar aantrekkingskracht verloren. Wachtlijstproblematiek en ontevreden patiënten, dokters die gebukt gaan onder budgettering en regelgeving waarop ze geen invloed hebben. Toch heeft u een goede keus gemaakt. Het potentieel aan nieuwe mogelijkheden is groter dan ooit tevoren en het is een uitdaging daaraan deel te kunnen nemen.

Xandra, Noesja, Marianne en Monique. Zonder een goed draaiend secretariaat ben ik reddeloos. Met jullie inzet worden letterlijk en figuurlijk de bergen verzet die ik soms zelf maak.

Patiënten, familie van patiënten, medewerkers van de kliniek en polikliniek, Het is geen vergissing dat ik jullie in één adem noem. Op de kliniek en polikliniek wordt goed en slecht nieuws overgebracht, hoop gegeven, nieuwe plannen besproken en uitgevoerd. Dat kan alleen dankzij het vertrouwen dat jullie in ons stellen.

Ik beschouw het als een groot voorrecht dat mijn beide ouders hier in gezondheid aanwezig zijn. Jullie zijn mijn trouwste supporters.

Lieve Pascale, samen met Maxime, Sebastiaan en Maurits heb jij ons huis omgebouwd tot een thuis. Lieve Marlien en Rogier, Anne, Pieter en Willem. Met jullie erbij is het nog leuker.

Ik heb gezegd.