

Baby's op maat:

stamcellen genezen zieke zusjes en broertjes

Stamcelonderzoek

Stamcellen worden wel eens de 'Heilige Graal' van de geneeskunde genoemd. Stamcellen zijn ongedifferentieerde cellen, een soort 'blanco' cellen die nog geen specifieke functie in het lichaam vervullen; een beetje vergelijkbaar met acteurs die wachten op hun rolverdeling. We vinden ze bij mensen vanaf de bevruchting tot na de dood. Stamcellen uit prille embryo's duidt men aan als *embryonale stamcellen*. Stamcellen uit meer ontwikkelde weefsels en organen van foetussen of van mensen na de geboorte noemt men *somatische stamcellen* en ten slotte kan men ook stamcellen isoleren uit het navelstrengbloed na de geboorte. Dit zijn *navelstrengbloedstamcellen*, ook wel *neonatale stamcellen* genoemd. Twee unieke eigenschappen maken stamcellen erg beloftevol: het vermogen zich te vermeerderen in hun oorspronkelijke staat, dus zonder van eigenschappen te veranderen en het vermogen om te differentiëren tot één of meerdere types lichaamscel, zoals een huidcel, levercel... Deze eigenschappen maken het in principe mogelijk om grote hoeveelheden stamcellen in het laboratorium te kweken en deze te laten differentiëren tot de gewenste celtypes, weefsels of misschien ooit zelfs tot volledige organen, die dan voor transplantatie kunnen worden gebruikt (bijvoorbeeld dopamine producerende cellen voor transplantatie naar parkinsonpatiënten en insuline producerende cellen voor diabetespatiënten). De potentiële voordelen voor de *regeneratieve* geneeskunde, waarbij zieke weefsels of organen worden hersteld of vervangen, zijn enorm.

Stamceltherapie

Stamcelonderzoek bevindt zich evenwel nog grotendeels in een experimenteel stadium. Voor de meeste toepassingen kan het nog jaren, misschien nog tientallen jaren duren vooraleer ze zullen worden gerealiseerd. Maar dit geldt niet voor alle soorten stamcelonderzoek. Enkele stamcelbehandelingen zijn al jarenlang routine. Eén daarvan is beenmergtransplantatie. Ons beenmerg bevat enkele duizenden bloedstamcellen die dagelijks miljarden bloedcellen produceren. Bij hoge dosissen chemotherapie en/of radiotherapie bij de behandeling van leukemie of andere kankers wordt het beenmerg vaak onherstelbaar beschadigd. Niet enkel de 'slechte' bloedcellen worden vernietigd, maar ook de gezonde. Zonder voldoende

Katrien Devolder

wetenschappelijk medewerker aan de UGent en
postdoctoraal onderzoeker
bij het Fonds voor Wetenschappelijke Onderzoek - Vlaanderen.



bloedcellen kan niemand overleven. Vandaar dat men na de behandeling 'gezond' beenmerg, met 'gezonde' bloedstamcellen, transplanteert naar de patiënt. Na transplantatie beginnen deze, als alles goed verloopt, nieuwe bloedcellen aan te maken, waardoor de weerstand van de patiënt versterkt en het lichaam zich opnieuw kan verweeren tegen infecties. Meer en meer maakt men ook gebruik van bloedstamcellen uit het perifere bloed⁽¹⁾. Het voordeel is dat de donor niet onder volledige narcose moet en dat de bloedaanmaak sneller wordt hersteld, wat de donor minder vatbaar maakt voor infecties. Maar de meest recente en ook één van de meest belovende ontdekkingen voor stamcelonderzoek zijn de bloedstamcellen uit het navelstrengbloed, de zogenaamde *neonatale* stamcellen.

Neonatale stamcellen

De eerste succesvolle transplantatie met neonatale stamcellen gebeurde in 1988, in een meisje met Fanconi-anemie, een erfelijke ziekte die gepaard gaat met vroegtijdige kanker. Sindsdien is de lijst van aandoeningen die kunnen worden behandeld met neonatale stamcellen uitgebreid tot al de ziekten die nu behandeld worden met beenmergtransplantaties (voornamelijk kankers, bloedziekten en auto-immune ziekten). Een voordeel van het gebruik van neonatale stamcellen, in vergelijking met bloedstamcellen uit het beenmerg, is dat de isolatie ervan geen risico's inhoudt voor de donor (noch voor de moeder) en geen pijnlijke of vervelende ingrepen vergt. Maar misschien wel hét belangrijkste voordeel is dat neonatale stamcellen minder compatibel moeten zijn met het immuunsysteem van de patiënt. De kans op slagen van een transplantatie hangt af van hoe 'HLA-compatibel'⁽²⁾ de donor en de ontvanger zijn (vanzelfsprekend enkel bij allogene transplantaties, waarbij de donor niet de patiënt zelf is). Over het algemeen geldt de regel: hoe meer compatibel, hoe groter de slaagkans. Geen of een te weinig compatibel HLA-patroon kan fatale gevolgen hebben voor de patiënt. Het vinden van een gepaste donor is evenwel één van de grootste moeilijkheden bij stamceltransplantaties. Aangezien we de helft van ons HLA-patroon erven van elk van onze ouders, is de kans dat onze broer of zus HLA-compatibel is 1 op 4.

Gegeven de gemiddelde grootte van westerse gezinnen is de kans om een HLA-compatibele broer of zus te hebben ongeveer 15%. Als er geen HLA-compatibele broers of zussen zijn, gaat men na of de ouders en vervolgens andere familieleden een gepaste donor kunnen zijn. Is ook dat niet het geval, dan zoekt men in internationale databanken waarin beenmerg of navelstrengbloed zijn opgeslagen. Deze zoektocht is erg slopend aangezien de tijd voor de patiënt dringt. Niet op tijd een donor vinden betekent een fatale afloop. Het overkwam Anissa Ayala op een haar na.

De slopende zoektocht naar een donor

Vijfentwintig jaar geleden leed Anissa Ayala, toen een tiener, aan chronische myelogene leukemie. Ze zou sterven zonder bloedstamceltransplantatie. De zoektocht naar een gepaste donor verliep evenwel zonder succes. In de familie noch in databanken vond men een donor. Toen beslisten de ouders van Anissa om nog een baby te krijgen in de hoop dat deze HLA-compatibel zou zijn met Anissa. Ze beseften dat de kans op een HLA-compatibele baby amper 1 op 4 was. In 1990 werd Marissa Ayala geboren. Deze keer hadden de Ayala's meer geluk, want Marissa bleek een 'HLA-match'. Dertien maanden na de geboorte werd er beenmerg van Marissa getransplanteerd naar Anissa, die enkele jaren later volledig genezen werd verklaard. Het gezin Ayala is nu erg gelukkig -hun oudste dochter is genezen en ze hebben er een gezond dochttertje bij.

Er zijn meerdere gevallen bekend, waarbij koppels hun gezin hebben uitgebreid in de hoop dat stamcellen van de nieuwe baby hun zieke zoontje of dochttertje kunnen genezen. Een kans van 1 op 4 op een HLA-compatibele baby is evenwel geen bijzonder grote kans -als het kindje geen HLA-match is, wordt de beslissing om al dan niet opnieuw te proberen bijzonder moeilijk. Niet alle koppels in een dergelijke situatie hebben de middelen of de wens om nog meer kinderen te krijgen. Eén mogelijkheid is om via prenatale genetische diagnose de foetus in de baarmoeder te testen op HLA-compatibiliteit. Als de foetus geen HLA-match blijkt, kan het koppel opteren voor een abortus en opnieuw proberen. Maar zelfs voor diegenen die abortus aanvaarden, blijft de beslissing om een foetus al dan niet te aborteren zowel psychologisch als fysiek enorm zwaar.

Enkele jaren geleden werd een methode gevonden om deze moeilijkheid te overkomen. Door 3 bestaande technologieën te combineren, kan men nu een baby ter wereld brengen waarvan men zeker is dat deze HLA-compatibel is met een ziek zusje of broertje dat een stamcelbehandeling nodig heeft. Kinderen die op deze manier ter wereld komen, worden vaak bestempeld als 'designer baby's' of 'baby's op maat'. Velen hebben ethische bezwaren tegen het ter wereld brengen van zulke kinderen en in de meeste landen is het wettelijk verboden (niet in België). Wat houdt de technologie in, welke zijn de belangrijkste bezwaren en zijn deze terecht?

Kinderen op maat: pre-implantatie HLA-typering

De 3 technologieën die gecombineerd worden om zogenaamde 'baby's op maat' te creëren, zijn in-vitrofertilisatie (IVF), pre-implantatie genetische diagnose (PGD) en HLA-typering. Via IVF worden enkele embryo's gecreëerd in een reageerbuis of petrischaaltje. Vervolgens test men via PGD welke embryo's HLA-compatibel zijn met het zieke zusje of broertje. Enkel de HLA-compatibele embryo's worden geselecteerd om in de baarmoeder van

de moeder in te brengen (1 of 2 per keer). Als alles goed verloopt, wordt 9 maanden later de baby geboren. Na de geboorte kunnen de stamcellen uit het navelstrengbloed (of later uit het beenmerg) getransplanteerd worden naar het zieke zusje of broertje. Het grote voordeel van deze techniek is dat de HLA-test gebeurt voordat het embryo in de baarmoeder ingebracht wordt, zodat de moeilijke beslissing om een foetus al dan niet te aborteren, wordt vermeden.

PGD kan ook gebruikt worden om het HLA-type van een embryo te weten te komen. Veel mensen die PGD voor het voorkomen van genetische ziekten aanvaarden, kantten zich toch tegen het gebruik van deze techniek enkel en alleen voor het selecteren van een gepaste stamceldonor. Zij argumenteren dat een embryo enkel aan de risico's van PGD mag worden blootgesteld als het er voldoende voordeel kan uithalen -voordelen die opwegen tegen eventuele risico's van de procedure.



Risico voor het donorkind

Eén van de vaakst geuite argumenten tegen pre-implantatie HLA-typering is het risico van PGD voor het embryo en het kind dat eruit zal resulteren. PGD is een techniek die al jaren gebruikt wordt om embryo's in vitro te testen op ernstige genetische aandoeningen. De test gebeurt op 1 of 2 cellen, die geïsoleerd worden uit het embryo als het 8 cellen groot is. Enkel de 'gezonde' embryo's worden geselecteerd en voor reproductieve doeleinden gebruikt. PGD maakt het dus mogelijk voor gezinnen met ernstige genetische afwijkingen om een gezond kind te krijgen (althans zonder de aandoeningen waarvoor werd getest).

De risico's waaraan men denkt zijn de tot nu toe ongeken- de langetermijneffecten van PGD als gevolg van het weg- nemen van 2 cellen uit het prille embryo (tot nu toe is er geen reden om te vermoeden dat die er zijn, maar men kan het nog niet controleren omdat de oudste 'PGD kinde- ren' nog maar 15 jaar zijn). Critici redeneren dat als PGD gebruikt wordt om te testen voor genetische aandoen- ingen, deze tests gedaan worden in het belang van het embryo, terwijl PGD om een gepaste stamceldonor te selecteren enkel in het belang van het zieke kind is. Een interventie die risico's oplegt zonder voordelen voor het embryo zelf, is volgens hen onaanvaardbaar. Deze redene- ring is evenwel fout. Een kind dat geboren wordt na PGD

om bijvoorbeeld mucoviscidose op te sporen, dankt 'zijn leven zonder muco' niet aan PGD, het dankt gewoon zijn leven aan PGD.

PGD is namelijk een selectieprocedure, geen therapie. Op basis van PGD kiezen we het embryo dat de ziekte *niet* heeft. Het is niet zo dat we een ziek embryo genezen. Het is dus niet alsof *hetzelfde* embryo zonder PGD wel muco zou hebben gehad. PGD maakt het mogelijk te kiezen welke embryo's verder zullen ontwikkelen en welke nooit

mogen we in beide gevallen enkel met de procedure doorgaan als we denken dat de gezondheidsrisico's voor het toekomstige kind minimaal zijn. Het zou incoherent zijn om een ziek kind te behandelen door nieuw leed in de wereld te brengen.

De cruciale vraag is natuurlijk hoeveel risico we kunnen aanvaarden. Eén strategie is na te gaan wat we nu aanvaarden in de context van geassisteerde reproductie en dit als standaard gebruiken.



zullen ontwikkelen tot een kind. Zonder PGD had het kind zonder muco gewoonweg niet bestaan. Dit impliceert dat het enige voordeel van PGD voor het embryo is dat het geselecteerd wordt en verder kan ontwikkelen en dit geldt zowel voor PGD voor genetische tests als voor PGD voor het selecteren van een stamcel donor. In beide gevallen heeft het kind even weinig of evenveel reden tot 'klagen' indien het schade zou ondervinden van de procedure. Het is zelfs zo dat PGD voor de selectie van een stamcel donor minder problematisch is in dit opzicht aangezien het risico dat het embryo ondergaat in het belang is van het zieke zusje of broertje dat een stamceltransplantatie nodig heeft. PGD louter voor de selectie van een gezond embryo is daarentegen enkel voor het goed van het koppel dat een kind zonder ernstige genetische aandoening wil. Als men de eventuele risico's van PGD voor het goed van mensen met een dergelijke kinderwens aanvaardt, dan moet men dezelfde risico's aanvaarden voor het goed van ouders met een kinderwens EN voor het goed van een ziek kind dat een stamceltransplantatie nodig heeft. Bij PGD voor het selecteren van een donor is er dus een extra reden om de technologie toe te passen. Vanzelfsprekend

Instrumentalisering van het kind

Een tweede bezwaar tegen het creëren van kinderen via pre-implantatie HLA-typing is nu net gebaseerd op het feit dat deze kinderen voor het goed van andere kinderen worden gecreëerd. Tegenstanders argumenteren dat deze kinderen, omdat ze niet voor hun eigen goed zijn gecreëerd, louter als middel zullen worden behandeld -bijvoorbeeld als 'orgaanbank'.

Deze vrees is evenwel gebaseerd op de louter speculatieve bewering dat donorkinderen enkel voor instrumentele redenen zouden worden gecreëerd. Ouders hebben over het algemeen kinderen om uiteenlopende redenen en het is moeilijk, zometijde onmogelijk, deze redenen te achterhalen en van elkaar te onderscheiden. Sommigen krijgen kinderen om de relatie te verbeteren, anderen uit hang naar onsterfelijkheid, om de familienaam door te geven, voor de economische en psychologische voordelen als ze ouder worden, om te zorgen voor een speelkameraad voor een eerste kindje... Deze redenen, die overigens ook 'instrumenteel' kunnen worden genoemd, worden over het algemeen niet als problematisch

beschouwd, althans niet zolang het kind ook wordt gewaardeerd om zichzelf.

De vraag rijst of het risico op verwaarlozing of misbruik groter zou zijn bij gezinnen die een baby als stamcel donor creëren? Zouden ze bijvoorbeeld, eens de neonatale stamcellen met succes zijn getransplanteerd niet meer omkijken naar het donorkind en het ter adoptie stellen? Sommigen stellen dat om dit risico te vermijden, het creëren van een donorkind via pre-implantatie HLA-typering enkel mag worden toegelaten als de ouders sowieso de wens hadden om het gezin verder uit te breiden. Ze moeten een 'oprecht verlangen' hebben om nog een kind te krijgen. Wat deze critici evenwel vergeten is dat plannen om kinderen te krijgen vaak veranderen in de loop der tijd ten gevolge van bepaalde gebeurtenissen of omstandigheden. Ten tweede is het uitermate moeilijk om de motieven voor het verwekken van een kind vanuit een oprechte kinderwens te onderscheiden van motieven verbonden aan de intentie om een ander kind te redden. Bovendien gaan critici er onterecht van uit dat het verlangen of de intentie om een kind te krijgen bepalend is voor de houding van de ouders tegenover dat kind eens het geboren is. Dit zou impliceren dat kinderen die een zogenaamd 'ongelukje' waren nooit geliefd zouden zijn, wat gelukkig niet het geval is. Indien de ouders toch hun kind zouden verwaarlozen, dan zou het kind natuurlijk wel voor puur instrumentele redenen zijn verwekt en zou dit het kind wel schade berokkenen. We hebben evenwel goede redenen om aan te nemen dat het risico hierop miniem is. Het feit dat de ouders zoveel moeite doen om hun zieke kind te redden, doet ons vermoeden dat het zorgende en liefdevolle ouders zijn en maakt het erg onwaarschijnlijk dat ze de nieuwe baby zullen verwaarlozen of mishandelen. Het belangrijkste in een ouder-kindrelatie is de liefde en affectie die het kind krijgt. We beoordelen mensen op basis van hun houding tegenover hun kinderen, eerder dan op basis van de motieven die ze hadden om de kinderen te krijgen. Anekdotisch bewijsmateriaal van de families die reeds een kind als stamcel donor hebben gecreëerd om een zieke kind te redden, toont aan dat deze kinderen al de liefde en zorg krijgen die kinderen zouden moeten krijgen.

Levenslang orgaanbank

Sommige tegenstanders vrezen dat het kind levenslang zal worden gebruikt als donor van andere weefsels of organen. Dit brengt ons tot de vraag welke grenzen moeten en kunnen worden gesteld aan het gebruik van stamcellen of andere organen van het donorkind. Om daarover te beslissen, kunnen we de zogenaamde 'postnatale test' toepassen. De standaard is dan wat aanvaardbaar zou zijn indien het donorkind reeds zou bestaan. Donatie van stamcellen uit het navelstrengbloed en het beenmerg zijn algemeen aanvaard. Donatie van vitale organen is verbo-

den vanwege het risico voor het kind. Een goede regulering kan de vrees dat kinderen als orgaanbank zullen worden gebruikt doen verdwijnen.

Enkel zusjes of broertjes?

De meeste landen die pre-implantatie HLA-typering toelaten, beperken het gebruik van deze technologie tot broertjes en zusjes. Maar waarom zouden we de behandeling niet uitbreiden naar andere geliefde personen in nood? Tenslotte hebben we vaak sterkere emotionele banden met vrienden dan met familieleden. Het is wel zo dat de kans op een HLA-compatibele embryo alsmaar kleiner wordt als de patiënt één van de ouders, een andere bloedverwant of helemaal geen bloedverwant is, wat de behandeling futiel kan maken. Het voordeel van neonatale stamcellen is evenwel dat deze minder HLA-compatibel moeten zijn dan bijvoorbeeld beenmerg. Voorlopig is het aantal stamcellen dat uit het navelstrengbloed kan worden verkregen te klein om een volwassene te behandelen, maar men onderzoekt hoe men dit aantal kan vermeerderen. De regulering uitbreiden naar andere personen is alleszins iets waarover nu al kan worden nagedacht.

Besluit

Als een koppel autonoom beslist om een baby te krijgen via pre-implantatie HLA-typering en we weten dat er een zeer grote kans is dat de stamcellen van het navelstrengbloed een ziek broertje of zusje of een ander geliefd persoon, kunnen redden, waarom zouden we hen dit dan weigeren? PGD voor het selecteren van embryo's zonder ernstige genetische aandoening is een praktijk die door veel mensen aanvaard wordt. De eventuele langetermijneffecten van PGD zijn hetzelfde, ongeacht het doel van PGD. In het geval van PGD voor de selectie van een gepaste donor hebben we bovendien een extra reden om eventuele risico's, op voorwaarde dat deze miniem zijn, te aanvaarden: de procedure kan iemands leven redden.

Bovendien hebben we geen reden om te denken dat het kind dat als gevolg van deze procedure werd gecreëerd slechter zal worden behandeld, dan indien het niet als stamcel donor werd gecreëerd.

De termen 'baby's op maat' en 'designer baby's' zijn misleidend. Het gaat hier niet om het genetisch samenstellen of kiezen van het 'ideale kind'; wel om het kiezen van een embryo dat een zelfde HLA-patroon heeft als de persoon wiens leven men hoopt te redden met stamceltherapie.

Voetnoten

- 1) Perifeer bloed is het bloed dat circuleert in het lichaam en niet geïsoleerd zit in lymfvatenstelsel, milt, lever of beenmerg.
- 2) Het HLA-type (human leukocyte antigen-type) wordt bepaald door je antipatroon. Dit patroon wordt gebruikt door het immuunsysteem om je eigen lichaamcellen en weefsels van vreemde te onderscheiden. Vreemde cellen worden aangevallen om het eigen lichaam te beschermen.