

University of Groningen

Mesenchymale stromale stamceltherapie voor emfyseem

Heijink, Hilde; Kruk, Dennis; Slebos, Dirk; Verschuuren, Erik A.M.; Timens, Willem; ten Hacken, Nick H.T.

Published in:
 Nederlands tijdschrift voor allergie & astma

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Heijink, H., Kruk, D., Slebos, D., Verschuuren, E. A. M., Timens, W., & ten Hacken, N. H. T. (2017). Mesenchymale stromale stamceltherapie voor emfyseem: Een kijkje in de toekomst. *Nederlands tijdschrift voor allergie & astma*, 17(1), 12-19. <https://www.ntvaaki.nl/journal-article/stand-van-zaken-mesenchymale-stromale-stamceltherapie-voor-emfyseem-een-kijkje-in-de-toekomst/>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Stand van zaken: mesenchymale stromale stamceltherapie voor emfyseem: een kijkje in de toekomst

Mesenchymal stromal stem cell treatment for emphysema: looking towards the future

Prof. dr. I.H. Heijink¹, D.M.L. Kruk², dr. D.-J. Slebos³, dr. E.A.M. Verschuuren⁴, prof. dr. W. Timens⁵, dr. N.H.T. ten Hacken³

SAMENVATTING

Verlies van longblaasjes bij longemfyseem is onherstelbaar. Regeneratie door stamcellen wordt als een veelbelovende toekomstige behandeling gezien voor patiënten met emfyseem. Een kenmerk van stamcellen is hun vermogen tot proliferatie en differentiatie; mesenchymale stromale stamcellen kunnen echter ook ontsteking remmen en reparatie bevorderen in hun directe omgeving. De extracellulaire matrix biedt daarbij niet alleen ruimtelijke structuur aan, maar bepaalt ook hoe mesenchymale stromale stamcellen zich gedragen en ontwikkelen. Toediening van mesenchymale stromale stamcellen aan diermodellen met emfyseem liet tekenen van weefselherstel zien, maar fundamentele vragen over de optimale dosering, herkomst, en toedieningsroute zijn tot nu toe helaas onvoldoende beantwoord. Ook het werkingsmechanisme is onduidelijk. Het fabriceren (bio-engineering) van nieuwe longen is bij ratten gelukt door uitgenomen longen te ontdoen van cellen (decellulariseren), en de overblijvende eiwitvezelstructuur met eigen stamcellen te recellulariseren. Toediening van stamcellen aan patiënten met longemfyseem werd tot nu toe nauwelijks onderzocht. Intraveneuze toediening in kleine 'safety studies' bleek veilig maar klinisch niet effectief.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:12-19)

SUMMARY

Loss of alveolar tissue is irreversible in human lung emphysema. Stem cell treatment has been put forward as a promising curative treatment option in the future. Mesenchymal stromal stem cells are particularly of interest as they have anti-inflammatory and pro-regenerative potency next to proliferation and differentiation. However, interaction with an intact extracellular matrix is probably very important in this perspective. Donation of mesenchymal stromal stem cells to various animal models with emphysema was promising: indicating the very first steps of alveolar regeneration, yet important questions about the optimal dose, source and route of administration have to be solved. However, intravenous administration of mesenchymal stromal cells in human emphysema demonstrated safety.

¹medisch bioloog, afdeling Pathologie en Medische Biologie, sectie Medische Biologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

²PhD-student, afdeling Pathologie en Medische Biologie, sectie Medische Biologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

³longarts, afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, ⁴internist/klinisch immunoloog, afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen ⁵patholoog, afdeling Pathologie en Medische Biologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Correspondentie graag richten aan: dr. N.H.T ten Hacken, longarts, afdeling Longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9716 GZ Groningen, tel.: 050-3612357, e-mailadres: n.h.t.ten.hacken@umcg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: decellularisatie, emfyseem, extracellulaire matrix, mesenchymale stromale stamcellen.

Keywords: decellularisation, emphysema, extracellular matrix, mesenchymal stromal stem cells.

PROBLEEMSCHETS

Gestimuleerd door optimistische berichtgeving in de media vragen emfyseempatiënten regelmatig aan hun huis- of longarts of zij in aanmerking komen voor behandeling met stamcellen. Deze aarzelt, in de wetenschap dat hematopoetische stamceltransplantatie een effectieve behandeling is voor bijvoorbeeld leukemie, lymfoom, de ziekte van Kahler of 'severe combined immunodeficiency' (SCID). Het onderstaande overzicht schetst een voorzichtig toekomstperspectief voor emfyseem.

DE COMPLEXITEIT VAN DE GEZONDE LONG

Tijdens de vijfde zwangerschapsweek begint de long zich uit een knop van de voordarm te ontwikkelen. Cellagen uit de drie kiembladen komen samen in parallel en serieel geschakelde buisvormige structuren, gediteerd vanuit de genetische blauwdruk van de aanwezige cellen. In dit complexe ontwikkelingsproces zijn een aantal groeiomstandigheden onontbeerlijk (zoals de aanwezigheid van WNT-5A, retinezuur, TGF- β); omstandigheden die ook op volwassen leeftijd een belangrijke rol vervullen bij herstelprocessen. Eenmaal uitgegroeid bevat de long ca 250×10^9 cellen, ingebed in een netwerk van eiwitten (collagenen, elastines, proteoglycanen, fibronectines en tenascines), dat voor structuur, stevigheid en elasticiteit, maar ook voor aansturing zorgt. Driehonderd miljoen longblaasjes vormen een gaswisselingsoppervlak van 130m^2 , waarlangs per dag 1.500 liter bloed stroomt, en waardoor 360 liter zuurstof en koolzuur passeert, via een flinterdunne membraan van slechts 1,1 micrometer dikte. Subtiële regelmechanismen zorgen ervoor dat de lokale ventilatie en perfusie goed op elkaar afgestemd zijn, zodat iedere gaswisselingseenheid op een positieve manier bijdraagt aan een normale zuurstof- en koolzuurspanning in het slagaderlijke bloed. Gezien de boven beschreven complexiteit van de long geloven sceptici niet dat we in de toekomst in staat zijn om een nieuwe long of functionele gaswisselingseenheid te construeren, ook niet met behulp van stamcellen.¹

HOE KAPOT IS DE EMFYSEMLONG?

Jarenlang sigaretten roken leidt in 20% van de rokers tot COPD. Hierbij ontstaat een chronische ontsteking die zich afspeelt in alle compartimenten van de long. Bij COPD kan dit leiden tot verlies van longblaasjes, men spreekt dan over longemfyseem. Het gaswisselingsoppervlak bij ernstig longemfyseem is met circa

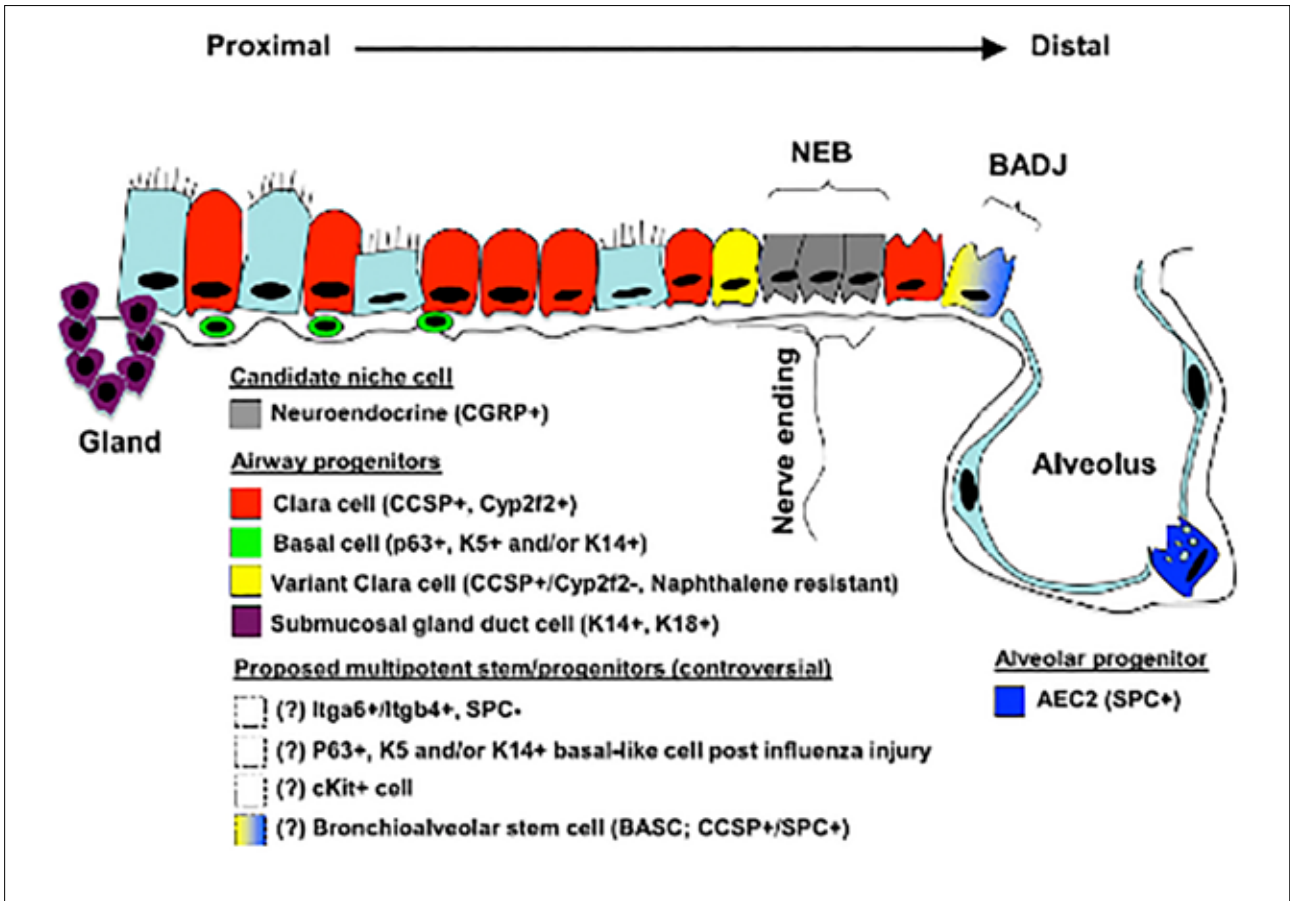
70% gereduceerd, wat bij geringe inspanning tot daling in de arteriële zuurstofspanning leidt. Verlies aan elastische vezels veroorzaakt hyperinflatie, die bij inspanning nog meer toeneemt en belangrijk bijdraagt aan dyspnoe d'effort. De lokale en algemene afweer is verminderd, en frequent optredende exacerbaties dragen bij aan een progressief verlies van longweefsel en longfunctie. Er is op dit moment helaas geen curatieve behandeling beschikbaar. Stoppen met roken vermindert chronische bronchitisklachten weliswaar, maar de emfysemateuze afwijkingen zijn irreversibel en niet zelden progressief na stoppen met roken.

De eiwitsamenstelling van de grote luchtwegen, kleine luchtwegen en longparenchym is veranderd bij emfyseem, met in het longparenchym een afname van elastische vezels, en toename van type-III collageen.² Chronische ontsteking, verstoorde balans tussen proteolytische en anti-proteolytische activiteit en oxidatieve stress zijn hier debet aan. Maar er zijn ook aanwijzingen dat verhoogde geprogrammeerde celdood (apoptosis) van structurele cellen hieraan bijdraagt, zonder compensatie door verhoogde proliferatie.³ Een verminderd herstelvermogen van stamcellen, bijvoorbeeld door versnelde veroudering, zou hierbij een rol kunnen spelen.⁴

BOUWSTENEN VAN LONGREGENERATIE

Een voorbeeld van het spontane herstelvermogen van de long is de toename van longweefsel na een pneumectomie, of de restloze genezing die optreedt na een ernstige pneumonie of 'Acute Respiratory Distress Syndrome' (ARDS). Bij dit soort beschadigende processen dragen stamcellen belangrijk bij aan de noodzakelijke weefselregeneratie. Stamcellen zijn ongedifferentieerde cellen die vooral in het beenmerg voorkomen en gekenmerkt worden door hun vermogen tot differentiatie en proliferatie. Stamcellen kunnen meer of minder gespecialiseerd zijn, en ingedeeld worden op basis van hun herkomst uit de drie kiembladen ectoderm, mesoderm, of entoderm.

De uit het mesoderm afkomstige mesenchymale stamcellen (MSC) staan tegenwoordig erg in de belangstelling omdat zij niet alleen bijdragen aan celvernieuwing, maar ook omdat zij in hun directe omgeving ontsteking remmen en groei van cellen bevorderen (paracrine functie). Daarnaast lokken mesenchymale stamcellen geen afstotingsreacties uit wanneer ze toegediend worden aan individuen van dezelfde diersoort (homologe transplantatie), of andere diersoort (heterologe trans-



FIGUUR 1. Potentiële progenitorcellen van de long. Met toestemming overgenomen.⁶ Schema van kandidaat-epitheliale progenitorcellen van de long, weergegeven van proximaal naar distaal. Kandidaat-cellen wier bestaan of locatie nog onduidelijk is zijn weergegeven met gestippelde symbolen of vraagtekens (?). AEC2: type 2 alveolar epithelial cell; BADJ: broncho-alveolar duct junction; NEB: neuroepithelial body. CCSP: clara cell protein; CGFP: calcitonin generated peptide; Itg: integrin; K: cytokeratin; SPC: surfactant protein C. Claracellen worden tegenwoordig vaak clubcellen genoemd.

plantatie). Identificatie van stamcellen is notoir lastig en draagt bij aan verschillen tussen laboratoria. Voor mesenchymale stamcellen hanteert de internationale standaard een aantal criteria waaronder het in vitro vermogen om uit te groeien tot vet-, bot-, kraakbeen-, of spiercellen.⁵ Tegenwoordig wordt vaak de term mesenchymale stromale stamcellen gebruikt.

In de longen zijn stamcellen genesteld die specifiek zijn voor de long, en zelfs specifiek zijn voor een deel van de long (zie *Figuur 1*).⁶ Ze worden vaak progenitorcellen genoemd omdat ze al enigszins gedifferentieerd en gespecialiseerd zijn. Zo zorgen basale epitheelcellen in de luchtwegen voor de aanmaak van ciliare cellen met trilhaaractiviteit. Of de alveolaire epitheliale type II-cellen voor de aanmaak van surfactant en platte type I-cellen. Recent werden stamcellen uit menselijke perifere luchtwegbiopten gekweekt en geïnjecteerd in muizen-

longen, alwaar vervolgens de voorstadia van longblaasjes zichtbaar werden.⁷ Deze waarneming is nog niet gerepliceerd maar heeft wel geleid tot groot optimisme over de slagingskans van stamceltherapie bij longziektes als emfyseem.

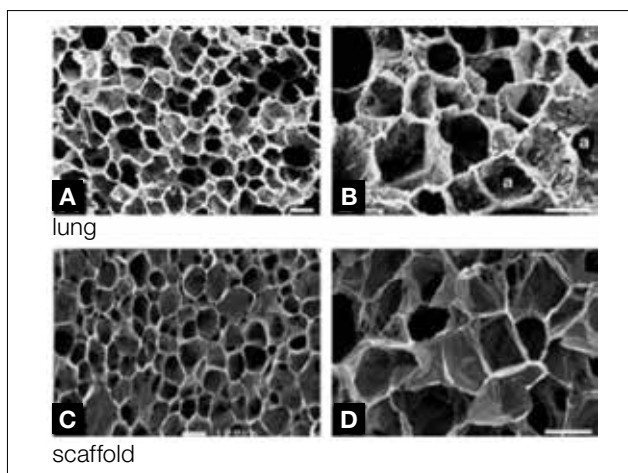
TOEDIENING VAN STAMCELLEN AAN DIEREN MET EMFYSEEM

Uit testen van stamceltherapie op dieren met emfyseem vormt een logische stap naar de toediening bij mensen. De resultaten van diverse dierstudies (zie *Tabel 1* op pagina 15) zijn helaas moeilijk te interpreteren door verschillen in onder andere diersoort, afkomst en type van de donor stamcellen, toedieningsroute, inductiewijze van emfyseem en tijdstip en keuze van het uitlees-systeem. Intraveneuze toediening van stamcellen is weinig invasief, en met 'labeling'-technieken (quantum dots) werd gesuggereerd dat intraveneus ingespoten

TABEL 1. Stamceltherapie in diermodellen van emfyseem.

Eerste auteur	Donor			Acceptor			Voornaamste uitkomst
	Dier	Weefsel	Route	Dier	Inductie Emfyseem	Dagen na toediening	
Shigemura ²²	rat	vet	IV	rat	elastase	7	verbetering van alveolaire- en vasculaire regeneratie
Shigemura ²²	rat	vet	topicaal	rat	elastase	7	idem + verbetering bloedgas en inspanning op tredmolen
Zhen ²⁴	rat	beenmerg	IV	rat	papain	28	differentiatie naar type II alveolaire cellen
Zhen ²⁵	rat	beenmerg	IV	rat	papain	28	minder ontwikkeling van emfyseem
Katsha ⁹	muis	beenmerg	ET	muis	elastase	21	minder emfyseem door paracriene effecten
Schweitzer ²⁶	muis mens	vet	IV	muis	roken		minder emfyseem door paracriene effecten, zowel door MSC afkomstig van muis als mens
Hoffman ²⁷	muis	jong beenmerg	IV	muis	elastase	32	MSC afkomstig van long overleven beter dan die van beenmerg
Huh ²⁸	rat	beenmerg	retrobulbair	rat	roken	60	verbetering emfyseem door paracriene effecten
Ingenito ¹⁰	autoloog schaap	long	EB	schaap	elastase	28	radiologische afname emfyseem bij toename van longweefsel, cellen, ECM, en longperfusie
Longhini-Dos-Santos ²⁹	muis	beenmerg	IV	muis	elastase	21	bescherming tegen emfyseem
Tebboel ³⁰	muis	beenmerg	IV ET	muis	elastase	21	geen effect op emfyseem
Antunes ¹¹	muis	beenmerg vet long	IV ET	muis	elastase	7	Remming van ontsteking en remodelering onafhankelijk van herkomst. Intraveneuze toediening geeft meer vaateffecten, endotracheale toediening meer parenchymateuze effecten
Kim ⁸	mens	vet	IV	muis	elastase	1/6	Gelabelde MSC 'homen' beter in de zieke dan gezonde long
Kim ³¹	mens	navelstreng	IV	muis	elastase	14	5x10 ⁴ cellen is optimale dosis voor bescherming tegen alveolaire destructie

MSC: mesenchymale stamcellen, IV: intraveneus, ET: endotracheaal, EB: endobronchiaal, ECM: extracellulaire matrix.



FIGUUR 2. Voorbeelden van alveolaire 'scaffolds' Met toestemming overgenomen.¹⁶ Voorbeelden van natuurlijke 'scaffolds' van alveolair weefsel (A, B), en kunstmatige 'scaffolds' (C, D). Het witte balkje is 100 μ m. De groep van Van Kuppevelt in Nijmegen ontwikkelde een procedure om alveolaire structuren na te bootsen, gebruikmakend van langzame vriestechnieken van een suspensie van onoplosbare collageenvezels in 0,25 M azijnzuur onder -20°C voorafgaande aan lyofilisatie.

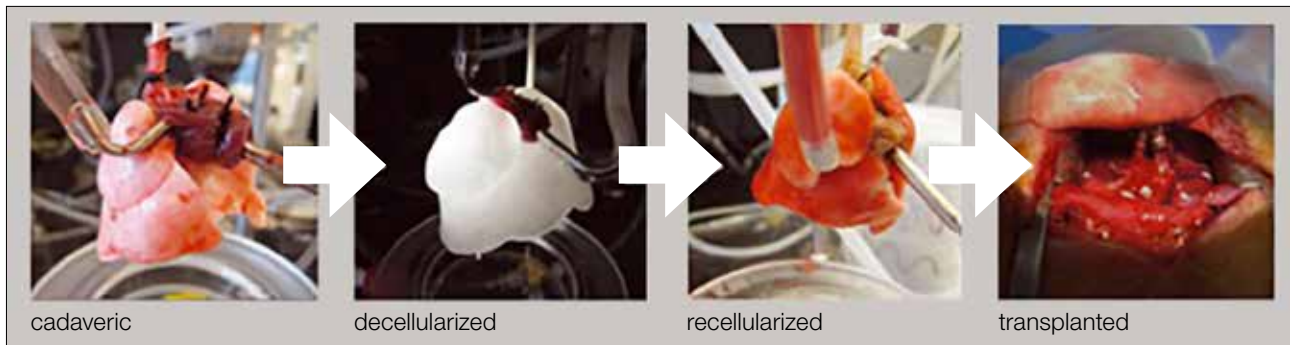
stamcellen zich beter nestelen in een long met emfyseem dan in een long zonder emfyseem.⁸ Endobronchiale toediening heeft het theoretische voordeel van hoge concentraties stamcellen in de zieke long; de stamcellen lijken echter moeite te hebben zich te nestelen en langdurig te overleven.^{9,10} Met een fraaie systematische onderzoeksopzet vergeleek men mesenchymale stromale stamcellen afkomstig uit vet-, long- en beenmerg toegediend via de endotracheale of intraveneuze toedieningsroute in een muismodel met chronisch emfyseem.¹¹ Endotracheaal toegediende mesenchymale stromale stamcellen bleken vooral gunstig voor het alveolair weefselverlies terwijl intraveneus toegediende stamcellen een gunstig effect hadden op vaatwandgerelateerde afwijkingen. De dierstudie die het dichtst bij menselijke toepassing staat werd verricht in een chronisch emfyseemmodel met schapen.¹⁰ Na endobronchiale toediening van mesenchymale stromale stamcellen afkomstig uit de eigen long namen longweefsel, aantal cellen, longperfusie, en dichtheid van de extracellulaire matrix (ECM) significant toe. Slechts een fractie van de stamcellen had zich echter gehecht aan het longweefsel en na vier weken waren slechts enkele vitale stamcellen terug te vinden, reden dat de auteurs pleiten voor meer onderzoek naar de ontwikkeling van stamcel-specifieke groeifactoren met optimalisatie van het lokale micromilieu.

TOEDIENING VAN STAMCELLEN AAN PATIËNTEN MET EMFYSEEM

Het is verrassend dat met zo weinig fundamentele kennis toch al studies werden verricht bij patiënten met emfyseem. In 2009 werd de eerste veiligheidsstudie verricht waarbij vier patiënten met ernstig emfyseem behandeld werden met intraveneuze infusie van 5×10^9 geïsoleerde mononucleaire cellen uit beenmerg.¹² De behandeling werd goed verdragen en na twaalf maanden was er sprake van een betere kwaliteit van leven. Harde maten zoals longfunctie en zes-minuten-looptest lieten echter geen verbetering zien. In een recente Nederlandse fase 1-studie ontvingen acht ernstige emfyseempatiënten een intraveneuze infusie van $60\text{-}140 \times 10^6$ mesenchymale stromale stamcellen gekweekt uit eigen beenmerg.¹³ Ook deze behandeling werd goed verdragen en drie weken na infusie was een drievoudig verhoogde expressie van de endotheliale marker CD31 zichtbaar in de alveolaire septa. In 2013 werd de eerste prospectieve, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie gepubliceerd.¹⁴ Tweeënzestig emfyseempatiënten (stadium II-III) ontvingen op $t=0, 30, 60$ en 90 dagen een intraveneuze infusie van placebo of 100×10^6 mesenchymale stromale stamcellen afkomstig uit beenmerg van gezonde donoren (Prochymal® Osiris Therapeutics Inc). De 32 actief behandelde personen ervoeren geen extra bijwerkingen. Na twee jaar follow-up was er echter ook geen verschil in longfunctie, klachten, kwaliteit van leven, of exacerbatiefrequentie. In een post-hoc analyse vertoonden de actief behandelde patiënten die bij binnenkomst een $\text{CRP} > 4$ mg/L hadden een significante daling van CRP in de eerste maand met een trend in dezelfde richting in de rest van de follow-up. Volgens de auteurs vormt deze studie een belangrijke basis voor toekomstig onderzoek, maar in wezen zijn de resultaten teleurstellend, omdat er hooguit een licht anti-inflammatoir en systemisch effect is aangetoond.

CONSTRUCTIE VAN NIEUWE LONGEN BUITEN DE PATIËNT

Hechting, overleving, differentiatie en proliferatie van stamcellen vindt dus niet vanzelfsprekend plaats na intraveneuze of lokale toediening van stamcellen. Bij een ziektebeeld als ernstig emfyseem wordt dit nog eens extra bemoeilijkt door de aanwezigheid van relatief grote longholtes met marginale bloedvoorziening. Ook de plaatselijke ECM van emfyseem is waarschijnlijk onvoldoende van kwaliteit (eiwitsamenstelling) en kwantiteit om stamcellen richting te geven aan het genereren van gezond longweefsel. Misschien ligt daarom de sleutel



FIGUUR 3. Recellularisatie van een natuurlijke 'scaffold' Met toestemming overgenomen.³² Een verse long van een donorrat wordt gecannuleerd op de arterie pulmonalis, vena pulmonalis en trachea. Cellen en cellulair debris worden verwijderd door perfusie met detergentia en fosfaat gebufferd zout via de pulmonale vasculatuur. De gedecellulariseerde long wordt opgehangen in een bio-reactorvat en 'bezaaid' met epitheliale en endotheliale progenitorcellen via de trachea en de arterie pulmonalis. Eenmaal voldoende gerecellulariseerd wordt de linker long getransplanteerd in een rat die een pneumectomie links onderging. Het transplantaat wordt weer geperfundeed en geventileerd via de pulmonale vasculatuur en tracheobronchiale boom van de ontvanger.

voor succesvolle implantatie van stamcellen in de long in het optimaliseren van de ECM en het bindweefsel-skelet ('scaffold').¹⁵

Op dit moment zijn er wat deze ontwikkeling betreft twee interessante strategieën: die waarbij scaffolds kunstmatig gefabriceerd worden en die waarbij gebruik wordt gemaakt van natuurlijke 'scaffolds'. Kunstmatige constructie van longachtig bindweefsel is technisch goed realiseerbaar (zie *Figuur 2* op pagina 16), maar roept vraagtekens op over de parallele aan- en afvoer van lucht (via luchtwegen) en bloed (via bloedvatjes).¹⁶ In vitro was het mogelijk om uitgroei van longstamcellen te bewerkstelligen in een kunstmatige omgeving bestaande uit polyglycolzuur en pluronisch F-127 hydrogel.¹⁷ Daarbij werden long-specifieke clara-cellen, pneumocyten, en respiratoir epitheel gezien in longachtige organisaties, maar in vivo ontlokte dit product een heftige ontstekingsreactie.

Natuurlijke scaffolds van de long worden verkregen door (kadaver)longen te ontdoen van cellen (decellulariseren) (zie *Figuur 3*). Het grote voordeel van deze strategie is dat het bindweefsel-skelet van de long dat achter blijft geen afstotingsreacties ontlokt na plaatsing in een vreemd lichaam. Een tweede belangrijk voordeel is dat de complexe architectuur van de long, inclusief aanvoerende en afvoerende luchtwegen en bloedvaten, klaar ligt om (gedoneerde) stamcellen op een passende manier te laten uitgroeien (recellulariseren). Decellulariseren van longweefsel kan plaats vinden met behulp van chemische zuren, basen, zoutoplossingen, deter-

gentia, enzymen (trypsine en nucleases), en vriestech-nieken. Volledige decellularisatie is belangrijk om al het celmateriaal dat verantwoordelijk is voor afstotingsreac-ties kwijt te raken; van de andere kant moet de eiwit-samenstelling van de 'scaffold' zo goed mogelijk gehand-haafd blijven om (gedoneerde) stamcellen structuur en richting te geven in hun ontwikkeling. Ondertussen zijn succesvolle decellularisatie- en recellularisatie-experimenten verricht bij longen afkomstig van rat-ten, varkens en mensen.^{18,19} Daarbij vond recellularisa-tie met stamcellen plaats ex vivo in een bioreactor vat (zie *Figuur 3*). Bij ratten met een pneumectomie kon vervolgens een gerecellulariseerde long teruggeplaatst worden waarna deze gedurende minstens zeven dagen positief bijdroeg aan de oxygenatie van de rat. Hiermee komt een nieuwe vorm van longtransplantatie in zicht. Donorlongen die eerst gedecellulariseerd en vervolgens gerecellulariseerd worden met stamcellen van de accep-tor hoeven niet meer op bloedgroep gematched te wor-den terwijl levenslange immunosuppressieve therapie niet meer noodzakelijk is.

DISCUSSIE

De algemene indruk van de auteurs is dat mesenchymale stamceltherapie voor emfyseem nog verre toekomst is. Er wordt meegelift op preklinische kennis van stamcel-len die vooral afkomstig is uit andere ziektebeelden. De stamcelkennis van complexe solide orgaanziekten ligt echter ver achter op die van de minder complexe humorale ziektes. Ook ontbreekt nog het antwoord op de vraag of mesenchymale (long)stamcellen van emfy-seempatiënten een verminderde herstelcapaciteit heb-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1 Wat is bekend?

Stamcellen hebben een enorm potentieel om bij te dragen aan regeneratie van ziekteprocessen die gepaard gaan met weefselverlies. Emfyseem is een dergelijke ziekte.

2 Wat is nieuw?

In diermodellen van emfyseem is beginnend weefselherstel aangetoond met toediening van mesenchymale stromale stamcellen. Ook is het gelukt om functionele longen te maken, uit van cellen ontdane (kadaver)longen.

3 Wat is belangrijk voor de praktijk?

Spiegel uw emfyseempatiënten voorlopig geen stamceltherapie voor.

ben vergeleken met de (long)stamcellen van rokers zonder emfyseem. Zoals aangegeven is een ander belangrijk probleem het feit dat de verschillende stamcellen niet gemakkelijk te identificeren en differentiëren zijn.⁵ Veel tegenstrijdige resultaten tussen studies zijn mede te wijten aan het meer of minder streng hanteren van deze criteria en door het gebruik van verschillende laboratoriumtechnieken.²⁰

Hoe dan ook zijn op dierniveau bemoedigende waarnemingen gedaan van een beginnend weefselherstel van emfyseem door toediening van mesenchymale stromale stamcellen, maar er is veel onzekerheid over de juiste toedieningsroute, dosis, en keuze van stamcellen. Ook is onduidelijk of het nu de proliferatieve of paracrine activiteit van stamcellen was die bijdroeg aan beginnend weefselherstel in sommige studies. Een veelbelovende studie in schapen koos voor endobronchiale toediening van mesenchymale stromale stamcellen afkomstig uit de eigen long (autoloog).¹⁰ Maar zoals de auteurs aangaven moet extra aandacht besteed worden aan het optimaliseren van het juiste micro-milieu (groei-factoren, cel-matrix interactie). De enige gecontroleerde studie in mensen met emfyseem koos voor de intraveneuze toediening van een commercieel verkrijgbaar stamcelpreparaat. Of deze stamcellen zich gehecht en vermenigvuldigd hebben in de zieke long werd niet onderzocht, in ieder geval waren er geen aanwijzingen voor longweefselherstel.

Een volledig andere maar minstens even interessante insteek is de *ex vivo* constructie van longen die eerst gedecellulariseerd en daarna gerecellulariseerd worden met stamcellen.^{18,19} Dit is gelukt met longen van ratten,

varkens en mensen. Het is nu wachten op de eerste studies in grotere dieren waarbij implantaten van gerecellulariseerde longen langdurig overleven en positief bijdragen aan de gaswisseling. Wat de menselijke toepassing betreft zullen wettelijke eisen gedefinieerd moeten worden over de kwaliteit van een dergelijk eindproduct en de bewerkingsmethodes die hier toe geleid hebben.

CONCLUSIE

Mesenchymale stamceltherapie voor emfyseem is een snel opkomend wetenschapsveld, maar staat nog ver weg van klinische toepassing. De huis- of longarts kan voorlopig niet doorverwijzen, maar wel waarschuwen tegen stamceltoerisme.²¹

REFERENTIES

1. De Visser E. De valse belofte van de stamcelcowboy: Omstreden therapie. De Volkskrant 2015 Dec 23 (Volkskrant Plus) Sect. Wetenschap.
2. Annoni R, Lancas T, Yukimatsu TR, et al. Extracellular matrix composition in COPD. *Eur Respir J* 2012;40(6):1362-73.
3. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res* 2006;7:53.
4. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015;70(5):482-9.
5. Dominici M, Le BK, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-7.
6. Kotton DN. Next-generation regeneration: the hope and hype of lung stem cell research. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1255-60.
7. Kajstura J, Rota M, Hall SR, et al. Evidence for human lung stem cells. *N Engl J Med* 2011;364(19):1795-806.
8. Kim YS, Kim JY, Shin DM, et al. Tracking intravenous adipose-derived mesenchymal stem cells in a model of elastase-induced emphysema. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;77(3):116-23.

9. Katscha AM, Ohkouchi S, Xin H, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model. *Mol Ther* 2011;19(1):196-203.
10. Ingenito EP, Tsai L, Murthy S, et al. Autologous lung-derived mesenchymal stem cell transplantation in experimental emphysema. *Cell Transplant* 2012;21(1):175-89.
11. Antunes MA, Abreu SC, Cruz FF, et al. Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema. *Respir Res* 2014;15:118.
12. Ribeiro-Paes JT, Bilaqui A, Greco OT, et al. Unicentric study of cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease/pulmonary emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:63-71.
13. Stolk J, Broekman W, Mauad T, et al. A phase I study for intravenous autologous mesenchymal stromal cell administration to patients with severe emphysema. *QJM* 2016;109(5):331-6.
14. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, et al. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143(6):1590-8.
15. Brouwer KM, Hoogenkamp HR, Daamen WF, et al. Regenerative medicine for the respiratory system: distant future or tomorrow's treatment? *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):468-75.
16. Faraj KA, Van Kuppevelt TH, Daamen WF. Construction of collagen scaffolds that mimic the three-dimensional architecture of specific tissues. *Tissue Eng* 2007;13(10):2387-94.
17. Cortiella J, Nichols JE, Kojima K, et al. Tissue-engineered lung: an in vivo and in vitro comparison of polyglycolic acid and pluronic F-127 hydrogel/somatic lung progenitor cell constructs to support tissue growth. *Tissue Eng* 2006;12(5):1213-25.
18. Song JJ, Kim SS, Liu Z, et al. Enhanced in vivo function of bioartificial lungs in rats. *Ann Thorac Surg* 2011;92(3):998-1005.
19. Nichols JE, Niles J, Riddle M, et al. Production and assessment of decellularized pig and human lung scaffolds. *Tissue Eng Part A* 2013;19(17-18):2045-62.
20. Sharma RR, Pollock K, Hubel A, et al. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. *Transfusion* 2014;54(5):1418-37.
21. Mummery C. Stem cell tourism. In: Mummery C, van de Stolpe A, Roelen BAJ, Clevers H, editors. *Stem cells: Scientific facts and fiction*. San Diego: Elsevier; 2014. <http://media.leidenuniv.nl/legacy/stamcel-definitief.pdf>.
22. Shigemura N, Okumura M, Mizuno S, et al. Autologous transplantation of adipose tissue-derived stromal cells ameliorates pulmonary emphysema. *Am J Transplant* 2006;6(11):2592-600.
23. Shigemura N, Okumura M, Mizuno S, et al. Lung tissue engineering technique with adipose stromal cells improves surgical outcome for pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(11):1199-205.
24. Zhen G, Liu H, Gu N, et al. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema. *Front Biosci* 2008;13:3415-22.
25. Zhen G, Xue Z, Zhao J, et al. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytherapy* 2010;12(5):605-14.
26. Schweitzer KS, Johnstone BH, Garrison J, et al. Adipose stem cell treatment in mice attenuates lung and systemic injury induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):215-25.
27. Hoffman AM, Paxson JA, Mazan MR, et al. Lung-derived mesenchymal stromal cell post-transplantation survival, persistence, paracrine expression, and repair of elastase-injured lung. *Stem Cells Dev* 2011;20(10):1779-92.
28. Huh JW, Kim SY, Lee JH, et al. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301(3):L255-66.
29. Longhini-Dos-Santos N, Barbosa-de-Oliveira VA, Kozma RH, et al. Cell therapy with bone marrow mononuclear cells in elastase-induced pulmonary emphysema. *Stem Cell Rev* 2013;9(2):210-8.
30. Tibboel J, Keijzer R, Reiss I, et al. Intravenous and intratracheal mesenchymal stromal cell injection in a mouse model of pulmonary emphysema. *COPD* 2014;11(3):310-8.
31. Kim YS, Kim JY, Huh JW, et al. The Therapeutic Effects of Optimal Dose of Mesenchymal Stem Cells in a Murine Model of an Elastase Induced-Emphysema. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78(3):239-45.
32. Song JJ, Ott HC. Bioartificial lung engineering. *Am J Transplant* 2012;12(2):283-8.

ONTVANGEN 28 SEPTEMBER 2016; GEACCEPTEERD 4 NOVEMBER 2016.