

VAN HUIDCEL TOT STAMCEL

WAT IS ER ALLEMAAL MOGELIJK?

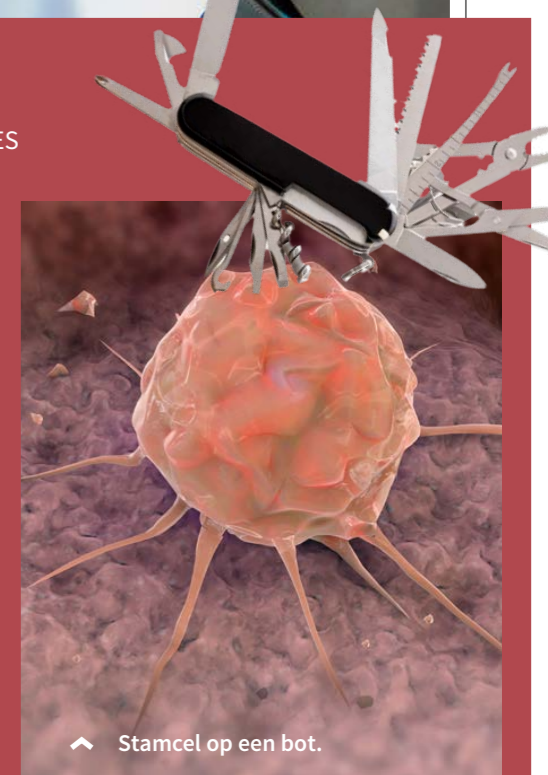
Menselijke embryo's gebruiken voor stamcelonderzoek? Dat is tegenwoordig nergens meer voor nodig! Je kunt gewoon een paar huid- of bloedcellen in stamcellen veranderen. Hoe werkt dat?



ZAKMESCELLEN

HOE ÉÉN CEL MEERDERE FUNCTIES KAN GAAN VERVULLEN

Stamcellen zijn voor wetenschappers interessant omdat ze zich heel vaak kunnen delen. Pluripotente stamcellen ('pluri' betekent 'veel') zijn nóg interessanter omdat die in allerlei typen lichaamscellen veranderen, bijvoorbeeld in hart- of hersencellen. Een beetje als een zakmes, dat kun je voor verschillende doelen gebruiken. Wie onderzoek doet naar bijvoorbeeld een hartafwijking kan daarvoor niet zomaar een stukje hartweefsel bij een patiënt weghalen; dat is gevaarlijk. In plaats daarvan kunnen onderzoekers, dankzij de nieuwste ontwikkelingen op stamcelgebied, hartcellen kweken uit ander weefsel van de patiënt. Zo kunnen ze direct testen of medicijnen wel of niet werken, zonder dat de patiënt gevaar loopt.



Stamcel op een bot.

In 2007 ontdekte de Japanse professor Shinya Yamanaka dat hij menselijke huidcellen kon herprogrammeren tot stamcellen. Die hadden net zo veel potentie als embryonale stamcellen, en konden zich dus ontwikkelen tot andere lichaamscellen (zie kader rechts). Deze geprogrammeerde stamcellen heten ook wel 'geïnduceerde pluripotente

”

BRENG VIER GENEN IN EN DE HUIDCEL VERANDERT IN EEN STAMCEL

stamcellen' of iPS-cellen. De ontdekking van Yamanaka was een doorbraak in het stamcelonderzoek en leverde hem in 2012 de Nobelprijs voor geneeskunde op.

HERPROGRAMMERING

Tegenwoordig is het maken van iPS-cellen een standaardtechnologie geworden. Om

bijvoorbeeld een huidcel te herprogrammeren tot een stamcel heb je maar vier genen nodig. Die moet je in het DNA van de cel inbrengen. De rest gaat vanzelf. Het gaat om genen die coderen voor transcriptiefactoren. Dat zijn eiwitten die regelen hoe DNA wordt afgelezen. Deze vier transcriptiefactoren zijn normaal gesproken alleen actief in de vroege ontwikkelingsfase van een ongeboren kind.

Wanneer de cellen zich verder ontwikkelen en specialiseren, worden de transcriptiefactoren uitgezet. Ze zijn dan nog wel aanwezig in elke lichaamscel, maar ze zijn niet meer actief. Door het opnieuw inbrengen van de vier genen, worden de transcriptiefactoren weer aangezet. Wat er daarna precies met de cel gebeurt, is nog niet helemaal duidelijk. Wel is zeker dat een heel netwerk van andere genen

wordt geactiveerd, waardoor de meeste eigenschappen van de oorspronkelijke cel volledig verdwijnen en de cel in een stamcel verandert.

KRIJG WAT JE WILT

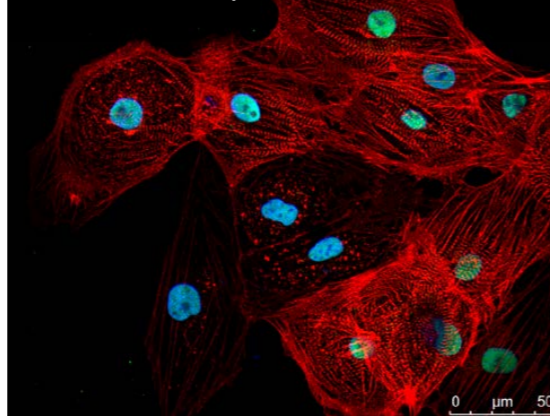
Met het maken van een stamcel ben je nog maar op de helft. Uiteindelijk is het de be-

doeling om de stamcel te laten uitgroeien tot een lichaamscel. Niet zomaar een willekeurige lichaamscel: het moet precies de cel zijn die je nodig hebt. Wetenschappers zijn daar ondertussen behoorlijk ver mee. „We kunnen tegenwoordig de meeste celtypen wel maken, dat gebeurt alleen niet altijd zo efficiënt. Bij hersencellen bijvoorbeeld kan dit soms wel maanden duren,” vertelt Christian Freund, hoofd van de speciale iPS-cel-faciliteit van het LUMC in Leiden. Dat maakt het tot een tijdrovend onderzoek. Om de stamcellen op een bepaalde manier te laten ontwikkelen, gebruiken onderzoekers groeifactoren. Voor elke volgende stap zijn weer andere stimulerende groeifactoren nodig, of juist afremmende stoffen (inhibitoren). Door te kijken naar specifieke kenmerken van de cellen kunnen de onderzoekers precies zien hoe ver de cellen zijn ontwikkeld. „Een probleem is nog wel dat de cellen meestal niet echt ‘volwassen’ zijn,” reflecteert Freund, zelfs als je lang wacht. „Ook kun je wel concluderen dat een stamcel is uitgroeit tot een alveolaircel, maar de vraag blijft of de cel ook net zo actief is als een volwassen alveolaircel.” Daarmee bedoelt Freund dat hij zich afvraagt of de gekweekte alveolaircel net zoveel hormonen en enzymen produceert als een echte cel.

ERFELIJKE ZIKTES

Onderzoekers gebruiken voorheen nogal eens stamcellen uit embryo's, verkregen na een IVF-behandeling. Afgezien van de terechte ethische bezwaren die daaraan kleven, zijn die stamcellen lang zo interessant niet. Onderzoekers die bijvoorbeeld studie doen naar erfelijke ziektes gebruiken veel liever iPS-cellen, omdat die van de patiënt zelf afkomstig zijn. Freund en zijn collega's van de LUMC-afdeling Anatomie & Embryologie zijn zelf betrokken bij onderzoek naar erfelijke hartafwijkingen, waaronder een erfelijke hartritmestoornis. Vandaar dat zij iPS-cellen van een patiënt met die afwijking hebben gemaakt en die vervolgens hebben laten uitgroeien tot hartcellen. Ze hebben zelfs een 'microhart' in elkaar gezet. Dat is een klompje

▼ Hartcellen gevormd uit iPS-cellen. Het eiwit alfa-actine (rood) toont dat dit hartspiercellen zijn. Blauw: celkernen. Groen: transcriptiefactoren.



cellen waarin ze verschillende soorten hartcellen hebben gecombineerd. Ter vergelijking namen Friends collega's stamcellen van dezelfde patiënt, waarin ze de erfelijke afwijking repareerden met de zogenaamde CRISPR-Cas technologie. CRISPR-Cas is een nieuwe technologie waarmee onderzoekers

„CHRISTIAN FREUND: „WE KUNNEN DE MEESTE CELTYPEN WEL MAKEN”

heel nauwkeurig DNA kunnen veranderen en zo bijvoorbeeld de afwijking in het DNA die de hartritmestoornis veroorzaakt kunnen corrigeren. Door ook die gerepareerde stamcellen te laten uitgroeien tot hartcellen, kunnen ze hartcellen met en zonder afwijking vergelijken en zo nauwkeurig onderzoeken wat er precies fout gaat.



Christian Freund

TOEKOMSTMUZIEK

Veel stamcelonderzoekers dromen ervan om stamcellen ook te kunnen inzetten voor stamceltherapie (zie afbeelding rechts), waarbij je afwezige of kapotte cellen vervangt door (gedifferentieerde) stamcellen. Helaas blijkt dat in de praktijk nog verre van eenvoudig. „Wij hebben ooit geprobeerd om hartcellen in te brengen in een muizenhart na een infarct, maar deze bleken niet goed te koppelen aan de rest van het hart.” De therapie werkte niet, maar de muis had er verder geen last van. Dat was niet bij alle proefdieren het geval. „In experimenten van een andere onder-

zoeksgroep met apen heeft dit zelfs negatief uitgepakt,” weet Freund. De apen gingen er qua gezondheid op achteruit. Toch zijn ondertussen al wel de eerste testen bij mensen gaande, onder andere in Japan. Het gaat om een vorm van stamceltherapie

”
OPGEKWEekte HUIDCELLEN: DAAR ZIT MUZIEK IN!

bij patiënten met ouderdomsblindheid. Freund: „Dit onderzoek moet vooral duidelijk maken of zo'n therapie überhaupt mogelijk en veilig is. Je hebt altijd het risico dat er nog een ongedifferentieerde stamcel tussen zit die kan uitgroeien tot een tumor. Daarbij heeft het oog als voordeel dat je direct van buitenaf kunt zien of het goed gaat.” In januari 2018 maakten de Japanse artsen bekend dat een van de patiënten juist last kreeg van ernstige bijwerkingen, maar de oorzaak daarvan is onduidelijk. Er valt dus nog veel te onderzoeken. Toch is de verwachting dat er in de toekomst steeds meer gebruik zal worden gemaakt van opgekweekte iPS-cellen. De voordelen zijn zodanig dat er voldoende muziek in zit.

VAN HUIDCEL TOT BABY

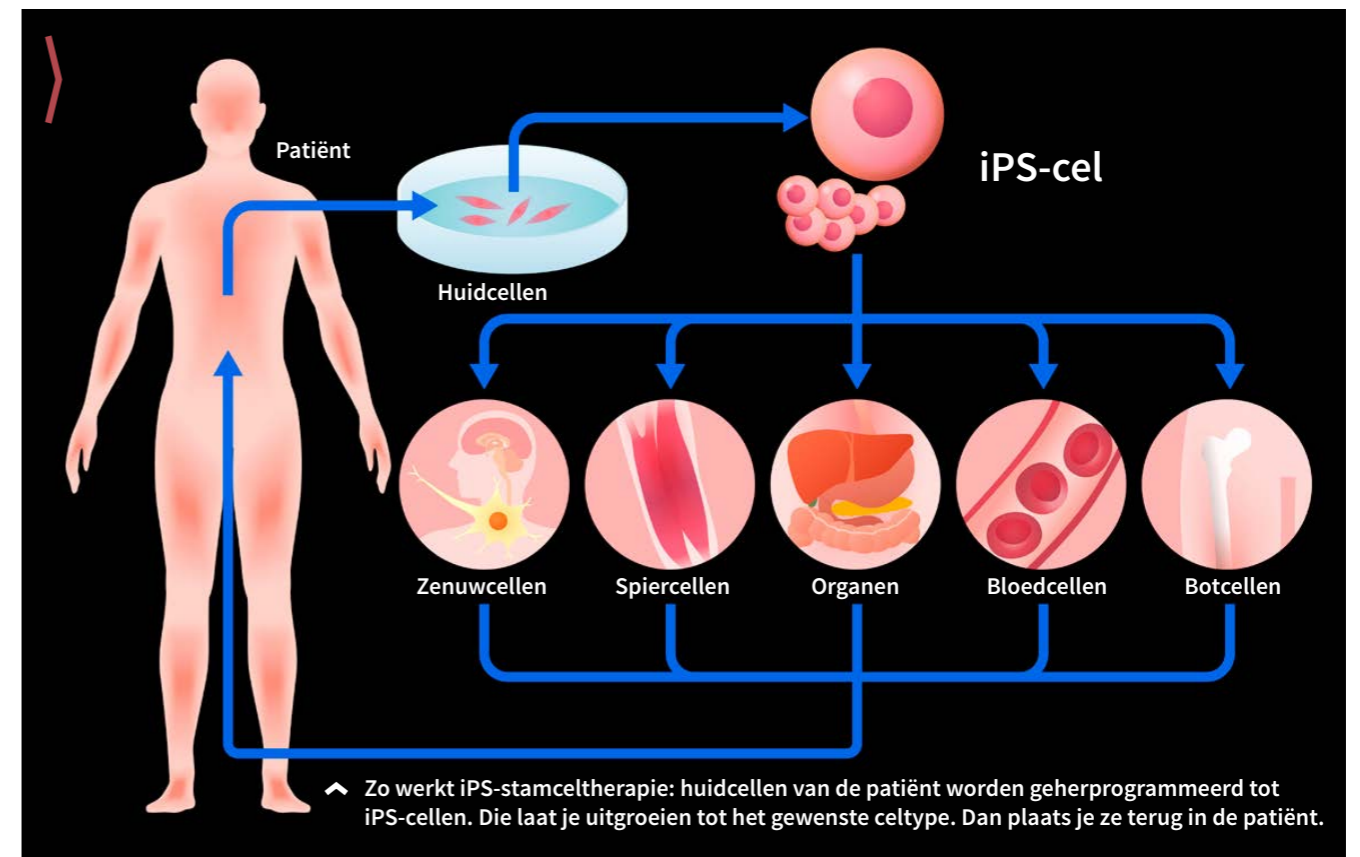
BINNENKORT MOGELIJK, MAAR WIL JE DAT WEL?

Als je huidcellen kunt herprogrammeren tot stamcellen en ze daarna kunt laten uitgroeien tot alle mogelijke lichaamscellen, kun je er dan ook een eicel of zaadcel van maken? En die laten uitgroeien tot een kind, net zoals bij andere vruchtbaarheidsbehandelingen als IVF?

Het klinkt misschien als science-fiction: het laten uitgroeien van menselijke stamcellen tot geslachtscellen, ook wel in vitro gametogenese (IVG) genoemd. Op dit moment is dat nog niet mogelijk, maar onderzoekers werken daar wel naartoe. Japanse onderzoekers publiceerden in september in het blad *Science* dat ze menselijke stamcellen al kunnen laten uitgroeien tot een voorstadium van eicellen. Het zijn dus nog geen echte eicellen, maar onderzoekers verwachten dat dat niet lang meer zal duren. Dat betekent niet dat er binnenkort al een kind geboren



zal worden via IVG, met name omdat er nog heel weinig bekend is over de veiligheid van de techniek. Desondanks vroeg het Centrum voor Ethiek en Gezondheid vorig jaar juli al wel aandacht voor deze ontwikkeling, met de oproep om hierover de discussie aan te gaan.



▲ Zo werkt iPS-stamceltherapie: huidcellen van de patiënt worden geherprogrammeerd tot iPS-cellen. Die laat je uitgroeien tot het gewenste celtype. Dan plaats je ze terug in de patiënt.