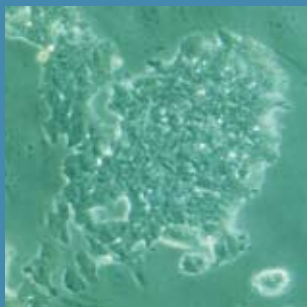


viWTA
Dossier

STAMCELTECHNOLOGIE

MODEGRIL OF THERAPIE VOOR DE TOEKOMST?



viWTA



SAMENLEVING
&
TECHNOLOGIE

STAMCELTECHNOLOGIE

De heer Robert Voorhamme is voorzitter van de Raad van Bestuur van het viWTA. Mevrouw Trees Merckx - Van Goey en de heer Jean-Jacques Cassiman zijn de ondervoorzitters.

De Raad van Bestuur van het viWTA bestaat uit:

mevrouw Patricia Ceysens

de heer Eloi Glorieux

mevrouw Kathleen Helsen

mevrouw Trees Merckx - Van Goey

de heer Jan Peumans

de heer Erik Tack

mevrouw Marleen Van den Eynde

de heer Robert Voorhamme

als Vlaamse Volksvertegenwoordigers;

de heer Paul Berckmans

de heer Jean-Jacques Cassiman

mevrouw Ilse Loots

de heer Freddy Mortier

de heer Nicolas Van Larebeke-Arschodt

de heer Harry Martens

mevrouw Irène Veretennicoff

de heer Stefan Gijssels

als vertegenwoordigers van de Vlaamse wetenschappelijke en technologische wereld.

COLOFON

Samenstelling

Peter Raeymakers, LyRoGen bvba

Eindredactie

Stef Steyaert (viWTA)

Taaladvies

Luk Vanrespaille

Lay-out

B.aD

Verantwoordelijke uitgever

Robby Berloznik, directeur viWTA

Vlaams Parlement

1011 Brussel



Aan dit dossier werkten mee:

Prof. dr. Johan Braeckman, Vakgroep Wijsbegeerte en Moraalwetenschap, Universiteit Gent.

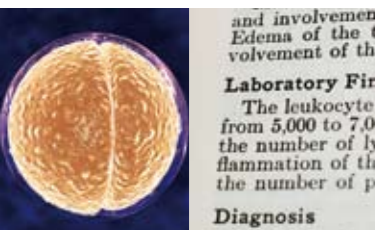
Ir. René Custers, Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie.

Dr. Bart Hansen en Prof. dr. Herman Nys, Centrum voor Biomedische Ethiek en Recht, Katholieke Universiteit Leuven.

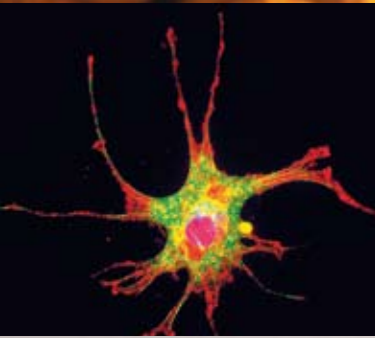
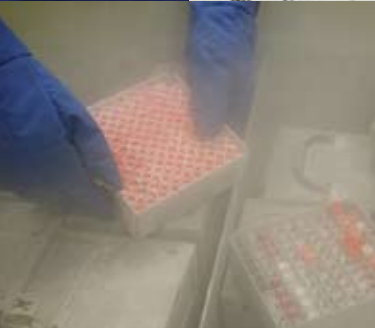
Dr. Els Vanheusden, FlandersBio.

Prof. dr. Josiane Van der Elst, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde, Vrije Universiteit Brussel.

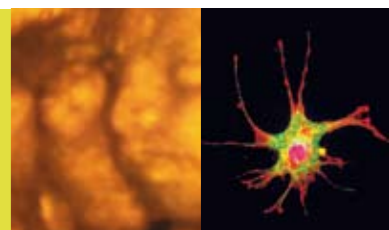
Prof. dr. Catherine Verfaillie, Stamcel Instituut Leuven, Katholieke Universiteit Leuven.



STAMCELTECHNOLOGIE INHOUDSTAFEL



STAMCELTECHNOLOGIE VOORWOORD



Stamcellen ... de biologische basics	7
Stamcellen ... de bronnen	11
Stamcellen ... beloften en realisaties	19
Celtherapie ... gisteren, vandaag en morgen	27
Stamcellen ... economische kansen voor Vlaanderen	31
Stamcellen ... maatschappelijke aspecten	33

Het menselijk lichaam is samengesteld uit een gemengde verzameling van gespecialiseerde cellen. Meer dan 50.000 miljard in totaal. Een gigantisch aantal. Elk van die cellen heeft zijn eigen taak en zijn eigen specialisme. De meeste leven korter dan wijzelf. Sommige overleven zelfs niet meer dan enkele dagen of weken. Bloed-, darm- of huidcellen bijvoorbeeld. Om al die cellen te vervangen, zet ons lichaam stamcellen in. Die zitten diep verscholen in de weefsels, houden zichzelf een heel mensenleven in stand en differentiëren wanneer nodig tot een gespecialiseerde cel.

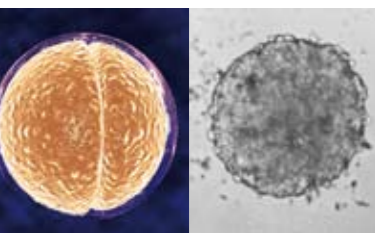
De laatste jaren is er erg veel te doen om die stamcellen. Wellicht staat zelfs geen enkel wetenschappelijk onderzoeksveld zó in de belangstelling staat. Elke dag lees, zie of hoor je in de media wel iets over stamcellen: een nieuw type stamcel wordt ontdekt, de mogelijkheden van stamceltherapie na een hartaanval worden onderzocht, patiënten met de ziekte van Parkinson wachten ongeduldig op een stamcelbehandeling. De media hebben de stamcel ontdekt en schilderen hem vaak af als hét nieuwe tovermiddel tegen ouderdomsziekten of de garantie op een eeuwige jeugd! Maar dat is volgens stamcelonderzoekers toch niet helemaal realistisch. Stamcellen hebben zeker potentie als toekomstig geneesmiddel of als modelstelsel om de zoektocht naar nieuwe medicijnen vooruit te helpen, maar de nieuwe heilige graal zijn ze niet. Bovendien moet nog ontzaglijk veel basisonderzoek gebeuren op stamcellen.

Het debat over stamcellen overstijgt ook het strikt wetenschappelijke en medische. Stamcellen brengen maatschappelijke, ethisch-filosofische én beleidsdiscussies teweeg. Zo vinden sommige mensen het geen goed idee om stamcellen te oogsten uit embryo's. Ondernemers verwachten dan weer dat ze in de toekomst innovatieve celtherapieën op de markt kunnen brengen, maar voelen zich geremd door de bestaande of aankomende wetgeving. Anderen stellen zich ethische vragen als topvoetballers het navelstrengbloed van hun pasgeboren kinderen laten invriezen in de hoop er ooit hun eigen sportblessures mee op te lappen. En de overheid tracht op te treden tegen dubieuze stamcelbehandelingen die hun effectiviteit nog niet hebben bewezen.

Stamcellen brengen echter niet alleen belofte en discussie. In een tijdspanne van twintig jaar hebben stamcellen uit beenmerg of navelstrengbloed duizenden patiënten gered - onder hen heel wat kinderen met leukemie of aangeboren afwijkingen. Meestal was deze therapie hun enige hoop op overleven.

Het viWTA achtte het tijd om enige klaarheid te scheppen in de zin en onzin over stamcellen, in de hype en de hoop, in de redelijke voorspellingen en de ongerechtvaardigde verwachtingen. Deze brochure is een eerste stap.

Robby Berloznik
Directeur viWTA



STAMCELTECHNOLOGIE DE BIOLOGISCHE BASICS



Een klein wonder

“Het is een jongen!” of “Het is een meisje!” is het eerste wat de gynaecoloog een pasgeborene toeroept. Onmiddellijk gevolgd door:

“Alles zit erop en eraan”. De geboorte van een kind is telkens weer een klein wonder. De onschuld in persoon en tegelijk het grootste raadsel dat we ons kunnen voorstellen. Hoe kan op negen maanden tijd uit één cel, de versmelting van een ei- en zaadcel, een nieuwe mens ontstaan? Telkens weer opgebouwd (als alles goed is verlopen) volgens hetzelfde bouwplan: twee oren, twee ogen, twee handjes, twee voetjes, tien teenjes en tien vingertjes, een neusje vooraan, precies in het midden tussen ogen en mond.

Een mensje met spieren om te bewegen, een kloppend hart en bloedvaten, een maag- en darmstelsel, een stel

hersenen om het lichaam te besturen, later op school flink te studeren en zich sociaal in te passen in een wereld met meer dan zes miljard andere mensen. Kortom, een wezen met vele duizenden miljarden cellen, die van elkaar verschillen in vorm, structuur en functie. Maar waar haalt die ene bevruchte eicel de wijsheid vandaan om in negen maanden tijd zichzelf te ontwikkelen tot een dergelijk wonderlijk wezen?



Delen en differentiëren

Voor de ontwikkeling van bevruchte eicel tot klein mensje ‘met alles erop en eraan’, zijn twee processen onontbeerlijk: delen en differentiëren. Binnen de dertig uur na de conceptie deelt de bevruchte eicel zich tot twee dochtercellen,

vervolgens tot vier, acht, zestien cellen enzovoort. Na een viertal dagen ontstaat een ‘balletje’ van ongeveer

STAMCELTECHNOLOGIE DE BIOLOGISCHE BASICS



honderd cellen, die we een blastocyst noemen. Deze *blastocyst* nestelt zich in de baarmoederwand, om op negen maanden tijd een baby te worden.

Delen alleen is echter onvoldoende. Het mensje dat geboren wordt, bestaat immers uit diverse verschillende weefsels met hooggespecialiseerde cellen. Die ontwikkeling van bevruchte eicel naar gespecialiseerde cel wordt door biologen *differentiatie* genoemd. Dit proces verloopt geleidelijk: de bevruchte eicel is nog volledig 'ongedifferentieerd', haar nakomelingen zullen zich stapsgewijs omvormen tot steeds verder gespecialiseerde cellen.

Eenrichtingsverkeer

De cel betaalt echter een zware prijs voor die differentiatie: eenmaal een bepaalde richting ingeslagen, is er geen weg meer terug. Zo is een volwassen levercel niet langer in staat om zich om te vormen tot een zenuwcel of een bloedcel. Een huidcel kan geen spiercel of pancreascel meer worden. De cellen verliezen als het ware de 'potentie' om nog langer andere celtypen te

worden. Meer nog, een volwassen, volledig gespecialiseerde cel - een zenuwcel bijvoorbeeld - verliest zelfs de capaciteit om nog verder te delen.

Maar als gespecialiseerde cellen zelf niet meer kunnen delen, hoe vervangt het lichaam dan versleten en afgeleefde cellen? Darm-, huid- of bloedcellen bijvoorbeeld overleven slechts enkele dagen tot weken. Andere cellen leven langer, maar vroeg of laat is bijna elke cel aan vervanging toe.

Gelukkig beschikt het lichaam over een voorraad stamcellen. Dat zijn cellen die eveneens afkomstig zijn van die ene bevruchte eicel, maar die minder sterk of soms zelfs heel weinig gedifferentieerd zijn. Ze zitten verscholen in de weefsels en zorgen voor de permanente regeneratie van het aftakelend lichaam.

Van toti tot zero, een rondje Latijn

Een stamcel is per definitie een cel die in staat is om zichzelf in stand te houden door zich te delen (*self-renewal*) maar die zich op een bepaald ogenblik ook kan differentiëren tot een meer gespecialiseerde cel.

Een stamcel die nog kan uitgroeien tot alle celtypen, noemen we totipotent. De bevruchte eicel is het prototype van de totipotente stamcel. Andere stamcellen kunnen zich slechts ontwikkelen tot bijna

alle (*pluripotent*), een flink aantal (*multipotent*) of slechts één celtype (*unipotent*). Tijdens de embryonale ontwikkeling en het uitgroeien in verschillende celtypen, gaat het met andere woorden steeds verder bergafwaarts met de plasticiteit van de cel: van een totipotente bevruchte eicel naar een 'zeropotente' gespecialiseerde cel.

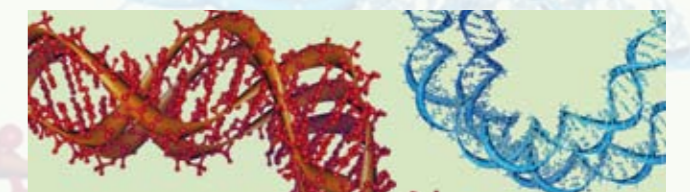
Een stamcel is een cel die zichzelf kan reproduceren en daarnaast nog in staat is zich om te vormen (te differentiëren) naar één of meer gespecialiseerde celtypes.

Differentiatie, een zaak van de kern

Het moleculaire mechanisme achter de stapsgewijze evolutie van totipotente bevruchte eicel tot gespecialiseerde lichaamscel grijpt plaats in de celkern. Daarin bevindt zich het genetisch materiaal of het DNA. Dit DNA is de databank waarin ligt opgeslagen welke eiwitten het organisme allemaal kan aanmaken. In (bijna) elke cel van een volwassen menselijk lichaam vinden we een kopie van die databank terug, een kopie die, op enkele schrijffouten na, volkomen overeenstemt met het DNA van de bevruchte eicel.

Concreet betekent dit dat een huidcel op het topje van je pink nog steeds de informatie bevat of je blauwe dan wel bruine ogen hebt. Of een hersencel beschikt in haar DNA over alle gegevens die je bloedgroep bepalen ... alleen gebruiken de huidcel noch de hersencel die informatie. Ze hebben dat deel van hun databank als het ware afgesloten, onder meer door methylgroepen (-CH₃) op de corresponderende genen te plaatsen. Deze progressieve afsluiting van het genetisch materiaal is precies de motor achter differentiatie. Hoe groter de specialisatie, hoe meer mogelijkheden de cel heeft afge-

sloten. In principe is deze afsluiting onomkeerbaar. Al zijn er enkele uitzonderingen. Kankercellen bijvoorbeeld slagen erin om de methylgroepen te verwijderen waardoor ze vernieuwde delingscapaciteit krijgen. Ook therapeutisch of reproductief kloneren, zoals met het schaap Dolly, is een voorbeeld waarbij een gespecialiseerde cel wordt omgeturnd tot een pluri- of zelfs totipotente stamcel.



STAMCELTECHNOLOGIE DE BRONNEN



Embryonale stamcellen

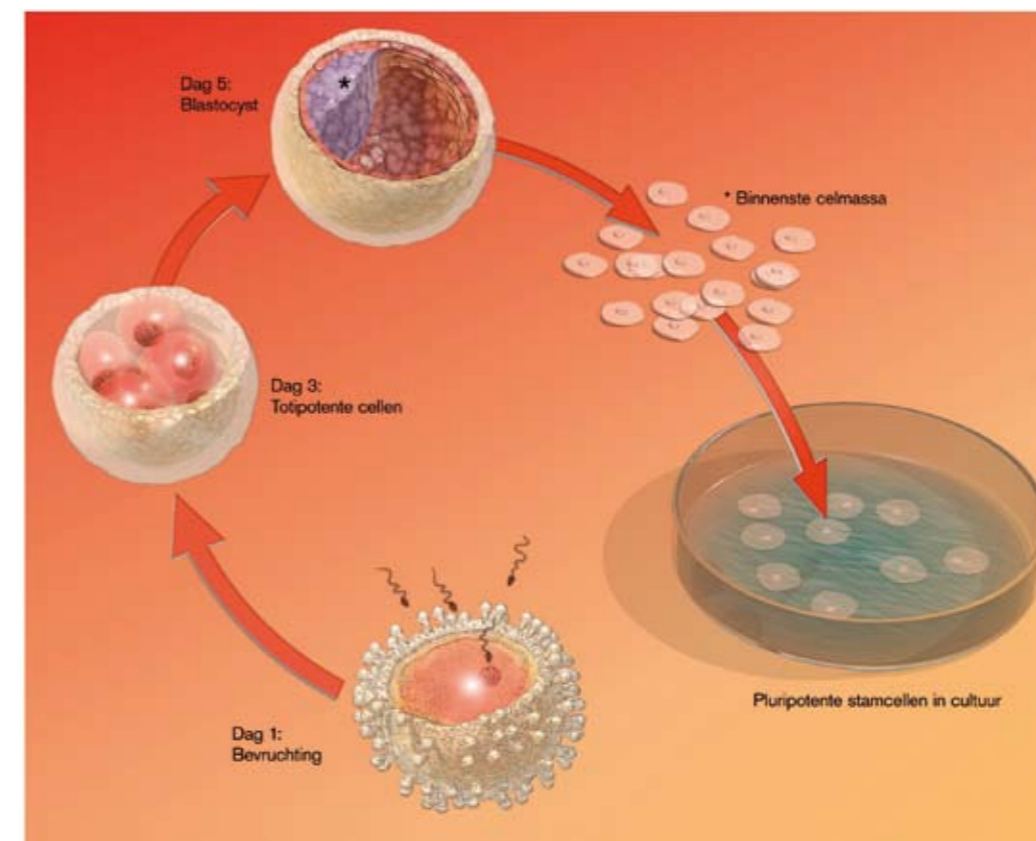
Totipotent zijn alleen de bevruchte eicel en de embryonale cellen tijdens de allereerste delingsstadia. We weten dat als het embryo uit acht cellen bestaat (na drie celdelingen) de cellen nog steeds totipotent zijn. Het bewijs daarvoor levert de natuur zelf in de vorm van een eigeiige tweelingen. Als het heel vroege embryo zich opsplitst, ontstaan er twee genetisch identieke deel-embryo's. Die ontwikkelen zich elk apart tot een nieuw mensje. Ook de techniek van de pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) is een onrechtstreeks bewijs van de totipotentie van de cellen in het achtcellig embryonale stadium. Bij PGD worden uit het embryo één of twee cellen verwijderd om na te gaan of het embryo een gene-

tische fout draagt. De overblijvende cellen vervangen de weggenomen cellen moeiteloos en het embryo ontwikkelt zich verder op een normale manier.

Vanaf de vijfde dag leiden opeenvolgende delingen tot een embryo dat de vorm van een 'hol balletje' aanneemt, de blastocyst. Die is nog steeds veel kleiner dan een spel- denknop, maar de eerste ontwikkelingsverschillen tussen de cellen worden zichtbaar: de cellenlaag aan de buitenkant neemt een andere structuur aan dan de cellen aan de binnenkant. Deze vormen de zogenaamde binnenste celmassa (in het Engels inner *cell mass*). Het zijn de cellen van de binnenste celmassa die zich in de komende negen maanden ontwikkelen tot een baby.

Alhoewel deze cellen in potentie kunnen uitgroeien tot

eender welk celtype van het lichaam, noemt men ze niet langer totipotent. Immers, delen van de placenta, de vruchtvlies en de navelstreng zijn niet afkomstig van deze cellen maar van de cellen die de buitenkant van de blastocyst vormen. Omdat cellen van de binnenste celmassa wel nog kunnen differentiëren tot de drie zogenaamde kiemlagen (endo-, meso- en ectoderm), noemt men ze pluripotent.



STAMCELTECHNOLOGIE DE BRONNEN

Eeuwige groeikracht

Het zijn deze cellen die wetenschappers aanduiden met de term embryonale stamcellen, afgekort tot ES-cellen. Om deze af te zonderen, wordt de binnenste celmassa uit de blastocyst gehaald en in kweek gebracht. De stam-

celkolonies die ontstaan kan men gedurende lange tijd, zelfs eeuwig zo blijkt meer en meer, in het laboratorium verder kweken. Door een cocktail van bepaalde groeifactoren toe te voegen, differentiëren deze cellen tot verschillende typen van lichaamscellen.

Embryonale stamcellijnen in cultuur brengen en houden is geen sinecure. Sommigen noemen het een ambacht, anderen een kunst. De cellen worden gekweekt in schaaltes met een vloeistof, het kweekmedium. Die bevat voedingsstoffen voor de cellen. De schaaltes worden in een broedstoof geplaatst die voortdurend de juiste temperatuur, gassamenstelling en luchtvochtigheid behoudt. Een groot probleem daarbij is de permanente dreiging van contaminatie met bacteriën en schimmels.

Om te bewijzen dat deze ES-cellen ook werkelijk pluripotent zijn, onderwerpen onderzoekers ze aan een batterij tests. Ze moeten in de eerste plaats bepaalde eiwitten aanmaken die kenmerkend zijn voor pluripotente stamcellen. Voorbeelden zijn de SSEA-3 en SSEA-4-antigenen, het enzym alkalisch fosfatase en de transcriptiefactoren Oct-4 en Nanog. Het pluripotente karakter wordt verder aangetoond door de cellen op kweekplaatjes te laten samenklonteren tot zogenaamde embryoid bodies of 'embryonale lichaampjes'. In deze celclusters treedt spontane differentiatie op tot diverse gespecialiseerde cellen die kenmerkend zijn voor de grote ontwikkelingsstadia van ons lichaam: ectoderm (bv. huidcellen), mesoderm (bv. bloedvaten) en endoderm (bv. darmweefsel). Tot slot worden

cellen van een nieuwe embryonale cellijn geïnjecteerd in de proefdieren. Daar differentiëren ze tot goedaardige gezwellen (teratomen) waarin alle weefselsoorten voorkomen. Pas als aan al die voorwaarden is voldaan, kunnen we spreken van een embryonale stamcellijn.

Tot voor kort was het noodzakelijk om de bodem van de kweekschaltes vooraf te bedekken met een laag bindweefselcellen. Deze zogenaamde voedingscellen of 'feeder cells' scheiden een aantal groeifactoren af die nodig zijn voor de overleving en groei van de ES-cellen. Bovendien zorgen ze er voor dat de ES-cellen pluripotent blijven. Zelf kunnen de bindweefselcellen niet meer groeien, omdat ze bestraald werden. Recent werden voor deze feeder-cellen alternatieven gevonden onder de vorm van synthetische bodems.

Wil men ooit embryonale stamcellen gebruiken voor celtherapie, dan zullen er massale hoeveelheden van nodig zijn. Wellicht vele tientallen miljarden. Dat kan niet met de huidige kweektechnieken. Om stamcellen in grote hoeveelheden op te kweken, moeten wetenschappers overschakelen op andere technologieën die bijvoorbeeld gebruik maken van bioreactoren.



Prof. dr. Josiane Van der Elst, Centrum voor Reproductieve Geneeskunde, Vrije Universiteit Brussel.

"Aan de VUB beschikken we over diverse embryonale stamcellijnen die allemaal afkomstig zijn van restembryo's uit ons in-vitrofertilisatieprogramma. We hebben tot nu toe geen stamcel-

lijnen ontwikkeld uit embryo's die specifiek voor onderzoeksdoeleinden werden gecreëerd.

Er zijn verscheidene laboratoria in de wereld die op een gelijkaardige manier ES-cellijnen hebben gemaakt. Wat ons echter uniek maakt, is dat we aan de VUB onze expertise in in-vitrofertilisatietechnologie, pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en stamceltechnologie hebben gebundeld. Daardoor hebben we stamcellijnen kunnen ontwikkelen die een genetische fout dragen. De embryo's waaruit deze stamcellijnen werden afgezonderd, zijn afkomstig van ouders met een erfelijke aandoening. Die wensten via in-vitrofertilisatie en pre-implantatie genetische diagnostiek een kind dat niet erfelijk belast was. Van een aantal restembryo's die aangetast waren en die door de ouders afgestaan waren voor onderzoek, hebben we ES-cellijnen afgeleid. We beschikken vandaag over twee 'normale' embryonale stamcellijnen, over een stamcellijn die een fout draagt in het gen verantwoordelijk voor de ziekte van Huntington, één met myotone dystrofie en over een stamcellijn die drager is van de deltaF508 mutatie die mucoviscidose veroorzaakt. De derivatie van nog andere stamcellijnen staat op stapel.

Voor ons zijn deze stamcellijnen belangrijk om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van deze aandoeningen. Als we weten hoe deze cellen zich anders gedragen gedurende de groei en differentiatie, krijgen we misschien een beter zicht op wat er fout loopt bij de patiënt. Bovendien kunnen we deze cellen ook gebruiken als testmodel om nieuwe behandelingen en geneesmiddelen uit te proberen."

In-vitrofertilisatie

In 1981 slaagde men er voor het eerst in om embryonale stamcellen van muizen af te zonderen.¹ Daarmee was de muis het eerste zoogdier dat zijn ES-cellen vrijgaf. Het duurde tot 1998 voor de eerste humane ES-cellijnen werden gerapporteerd.² Vandaag vormen restembryo's, die ontstaan in het kader van medisch begeleide voortplanting, de belangrijkste bron van ES-cellen. Deze embryo's zijn het product van *in-vitrofertilisatie* (ivf) waarbij in het laboratorium een rijpe eicel bevrucht wordt met een zaadcel. De bevruchte eicel ondergaat in een cultuurschaaltje de eerste delingstappen, waarna het ontstane embryo wordt ingeplant in de baarmoeder. Vaak worden echter meer eicellen bevrucht dan er werkelijk embryo's worden teruggeplaatst bij de moeder. De overtallige embryo's van goede kwaliteit vriest men dan in. Zo kunnen ze nadien, als de eerste ivf-ronde niet succesvol was of indien het koppel een volgend kind wil, alsnog worden ingeplant. Ouders bij wie de kinderwens vervuld is en die geen verdere zwangerschap wensen, krijgen na enige jaren de keuze over het lot van die overtallige, ingevroren embryo's. Er zijn drie mogelijkheden: de embryo's doneren aan een ander (kinderloos) koppel, de embryo's ontdooien en vernietigen, de embryo's doneren voor wetenschappelijk onderzoek (waaronder stamcelonderzoek).



STAMCELTECHNOLOGIE DE BRONNEN

Volwassen stamcellen

De term 'volwassen stamcel' betekent eigenlijk meer 'half voltooid' dan wel echt 'volwassen'. Als een embryo 'klaar' is met de vorming van alle organen en het eigenlijk alleen nog maar hoeft te worden geboren, noemt men de cellen in het embryo 'volwassen'. De stamcellen die dan worden aangetroffen dus ook. Vandaar dat stamcellen uit foetussen of uit navelstrengbloed ook meestal het etiket 'volwassen' krijgen opgespeld.

Vermoedelijk bevat elk orgaan gedurende het hele menselijke leven een kleine voorraad volwassen stamcellen. Die zorgen voor de aanvoer van 'verse' cellen of helpen bij het herstel als weefsels beschadigd raken. Er zijn nu alvast indicaties dat het hart, de pancreas, de spieren, de huid, de darmen, de bloedvaten, de tanden, de lever, het netvlies, de testes en de hersenen allemaal over zo'n voorraadje stamcellen beschikken. De rijkste bron van volwassen stamcellen is evenwel het beenmerg.^{3,4}

Volwassen stamcellen zijn al een stukje gedifferentieerd en dus niet meer in staat om tot *alle* celtypes uit te groeien. Vandaar dat men ze multipotent (en niet langer pluripotent) noemt. Bovendien is bij de mens de regeneratiekracht van de meeste van deze stamcellen relatief beperkt, zeker als we gaan vergelijken met andere diersoorten (zie 'Regeneratie als natuurlijk fenomeen'). Ook hebben de meeste van deze volwassen stamcellen niet meer de potentie om in het laboratorium eindeloos door te groeien. Na een aantal delingen neemt hun delingskracht gevoelig af.

Regeneratie als natuurlijk fenomeen

Het regeneratievermogen van menselijke weefsels en organen is relatief beperkt. Een oppervlakkige schaafwonde herstelt zich nog behoorlijk, bij een diepere snijwond loopt het al mis: het beschadigde weefsel wordt vervangen door niet-functioneel bindweefsel en er ontstaat een litteken. Verloren ledematen of organen groeien al helemaal niet meer aan. In de natuur zijn er echter talrijke voorbeelden van dieren voor wie uitgebreide orgaanregeneratie een normale zaak is.

Kampioen van de regeneratie

Planaria, een verzamelnaam voor diverse soorten platwormen, zijn op het eerste gezicht eenvoudige diertjes. Toch hebben ze ook een zenuwstelsel, ogen, spieren en een darm. Het gekke aan planaria is dat we ze overlangs kunnen doorsnijden zonder dat ze sterven. Integendeel, iedere helft vormt weer een nieuwe complete platworm. Ook als we de romp van de kop scheiden, of het beestje in diverse stukken knippen, groeit elk stuk toch weer aan.

Uitgespuugde darm

Een **zeekomkommer** spuugt bij naderend gevaar zijn hele darm- en vaatstelsel uit. Kwestie van de vijand alvast een voorgerecht te serveren. Ondertussen kiest de rest van de zeekomkommer, als begeerde hoofdschotel, het hazenpad. De ontbrekende organen groeien later weer aan.

Nooit volwassen

De **axolotl**, ook wel Mexicaanse wandelvis genoemd, is een amfibie die opvalt door zijn aparte voorkomen. De axolotl blijft zijn hele leven in het larvenstadium, zelfs wanneer het dier seksueel rijp is en dus volwassen. In laboratoria wordt hij gebruikt omwille van zijn regeneratievermogen. Hij kan vernielde ledematen herstellen en in sommige gevallen zelfs delen van zijn hersenen.

Salamanderpoot en hagedisstaart

Als een **salamander** een poot verliest, groeit die na enkele dagen weer aan met vingerkootjes en al. Ook als bij een **hagedis** tijdens een gevecht of vlucht de staart verloren gaat, regeneert die. Al vinden puristen onder de wetenschappers de hagedisstaart geen goed voorbeeld van regeneratie: de nieuwe staart is soms niet meer dan een stompje, slechts een verre schim van de oorspronkelijke staart.

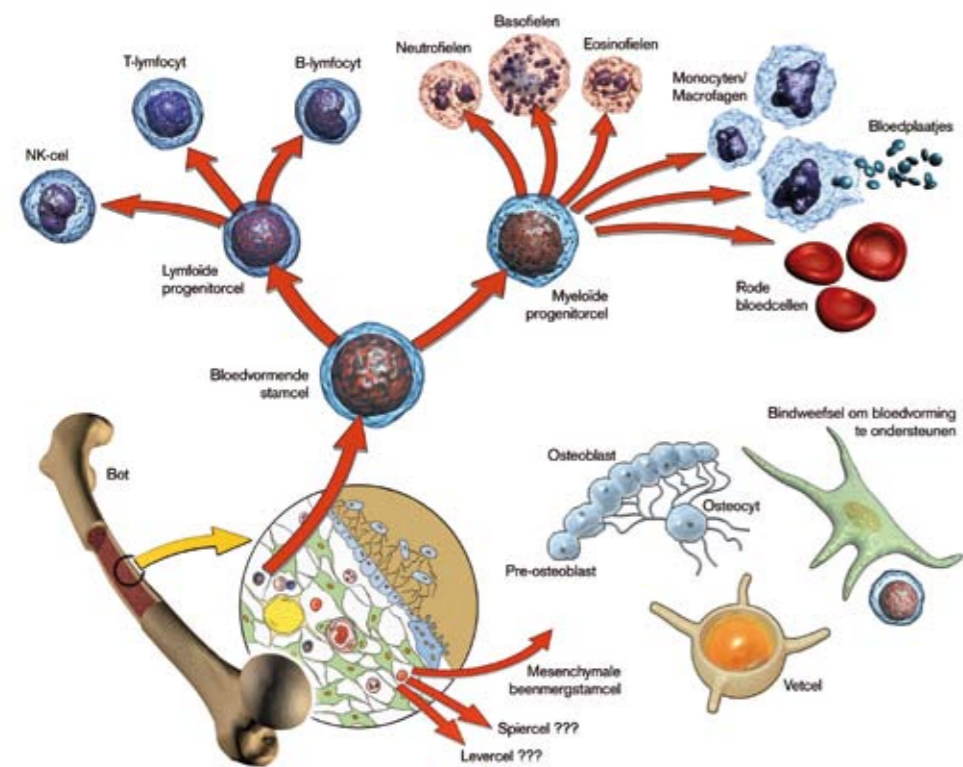
Een goddelijk medicijn

Regeneratie is ook een mythologisch fenomeen. De titaan **Prometheus**, die aan de mensheid het vuur schonk, werd als straf hiervoor door Zeus aan een rots geketend. Elke dag viel een arend de hulpeloze Prometheus aan en pikte een stuk uit zijn lever. Gelukkig groeide die 's nachts weer aan. Leverregeneratie is echter niet weggelegd voor titanen en godden alleen, ook de menselijke lever heeft een opvallend potentieel om te regenereren. Bij levende donoren, die een deel van hun lever afstaan voor transplantatie, neemt de lever na enige tijd weer zijn oorspronkelijke volume in.

Beenmerg en MAPC

Veruit de meeste ervaring hebben we op dit ogenblik met stamcellen uit beenmerg. Deze kunnen opgesplitst worden in twee categorieën: de bloedvormende en de mesenchymale stamcellen. Een bijzondere stamcel werd in 2002 door de Vlaamse onderzoekster Catherine Verfaillie ontdekt, toen ze aan de Universiteit van Minnesota (VS) werkte. Een restje beenmerg dat te lang in een kweekschaaltje was blijven staan, bevatte tot ieders verbazing nog levenskrachtige cellen. In plaats van het hele zaakje in de vuilnisbak te kieperen - hetgeen meestal gebeurt - besloot Verfaillie de cellen nog eens nader te onderzoeken. Bleek uiteindelijk dat het restje uitzonderlijk lang kon delen in kweekcultuur, dat de cellen bovendien weinig gespecialiseerd waren en nage-nog tot elk celtype konden uitgroeien. Kortom, ze waren quasi even veelzijdig en delingskrachtig als stamcellen uit embryo's en toch kwamen ze uit beenmerg. Verfaillie sloeg de wereld van de celbiologie met verstomming. Deze stamcellen kregen de naam multipotente adulte progenitorcellen of MAP-cellen. Inmiddels heeft verder onderzoek aangetoond dat MAP-cellen zich niet alleen ophouden in beenmerg maar ook in de hersenen en op andere plaatsen in het lichaam. Het is nog niet helemaal duidelijk of MAP-cellen volledig ongedifferentieerde cellen zijn - die zich dus in hetzelfde stadium bevinden als embryonale stamcellen - of dat ze zich tijdens hun groei in de kweekcultuur 'ont'-differentiëren. Maar dat ze enorm veel potentie hebben, daar is iedereen het over eens.

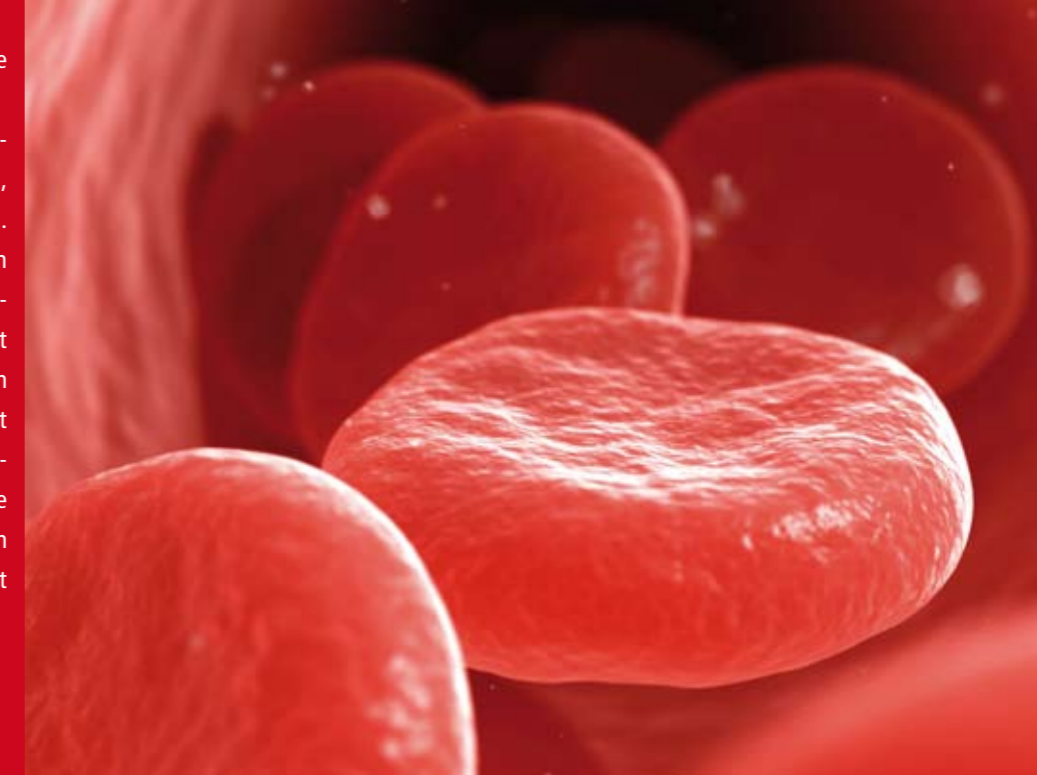
STAMCELTECHNOLOGIE DE BRONNEN



Bloed bestaat uit verschillende celtypen, elk met hun eigen gespecialiseerde functie: rode bloedcellen vervoeren zuurstof naar de weefsels; bloedplaatjes – afkomstig van megakaryocyten – helpen bij de stolling; en een hele reeks witte bloedlichaampjes bevechten binnengedrongen virussen, bacteriën of schimmels en verwijderen dode lichaamscellen en kankercellen. De meeste bloedcellen leven slechts kort en moeten voortdurend worden vervangen. Tot vele miljoenen cellen per seconde. Voor die vervanging zorgen bloedvormende stamcellen uit het beenmerg. Experimenten met bestraalde proefdieren tonen aan dat één enkele multipotente stamcel uit het beenmerg in staat is om het volle-

dige beenmerg te herstellen én zich te ontwikkelen tot alle bloedcellen.

De tweede soort stamcellen in het beenmerg, de mesenchymale stamcellen, rijpen normaal uit tot bindweefselcellen. Zij spelen een rol bij het in stand houden van de voorraad bloedvormende stamcellen en helpen hen in hun rijping tot bloedcellen. De mesenchymale stamcellen zijn ook in staat om te differentiëren tot bot-, kraakbeen-, vet- en bindweefselcellen in andere organen. Injecteert men ze in een muizenblastocyst, dan vindt men ze nadien terug in alle weefsels van het muisje.



Foetale stamcellen ... navelstrengbloed en andere weefsels

Enigszins op de wip tussen stamcellen uit echt 'volwassen' weefsels en uit blastocysten zitten de stamcellen afkomstig uit foetussen en navelstrengbloed. In de organen van foetussen - onder meer in de hersenen - zitten veel meer stamcellen dan een tijdje na de geboorte. Het is echter duidelijk dat het gebruik van deze stamcellen voor therapeutische doeleinden een beladen thema is, omwille van de ethische problematiek er rond. Bovendien zal ook de beschikbaarheid van stamcellen uit foetussen zeer wisselend zijn.

Minder problematisch als stamcelbron is navelstrengbloed. De bloedvormende stamcellen bevinden zich bij de geboorte immers nog niet in de beenmergholten. Ze

circuleren vrijelijk door het bloed en hebben zich vooral genesteld in lever en milt. Onmiddellijk na de bevalling kan foetaal bloed dat nog in de placenta en de navelstreng is overgebleven, op een eenvoudige manier worden verzameld.

Stamcellen uit dit navelstrengbloed hebben méér groeipotentieel dan de klassieke beenmergstamcellen van volwassenen. In één 'portie' navelstrengbloed zitten meestal voldoende stamcellen om bijvoorbeeld het beenmerg van een kind met leukemie volledig te vervangen. Voor een volwassene met leukemie is ongeveer een drievoudige hoeveelheid nodig.

Er zijn aanwijzingen dat ook de navelstreng zelf een rijke, potentiële bron van stamcellen zou zijn. De toekomst zal dit verder uitwijzen.

Kloneren

De term kloneren slaat op het tot stand brengen van genetisch identieke organismen door middel van ongeslachtelijke voortplanting. De bekendste manier om dit te doen, is via *kerntransplantatie*. Dat is ook de wijze waarop Dolly en talrijke andere dieren werden gecreëerd⁶. Men transplanteert de kern van een volwassen cel van

het dier waarvan men een kopie wil maken, in een eicel waaruit de kern werd verwijderd. Geholpen door een flinke stroomstoot slaagt de eicel er blijkbaar in om de gedifferentieerde kern van de donorcel te 'ont'-differentiëren of te herprogrammeren. Sommige van deze kerngetransplanteerde eicellen ontwikkelen zich tot embryo's (blastocysten) en kunnen in de baarmoeder

van een draagedier worden geplaatst. Uit een beperkt aantal van deze embryo's groeit een dier dat genetisch identiek is aan het dier dat zijn kern doneerde. De hele procedure wordt reproductief *klonen* genoemd. Theoretisch is de procedure ook op mensen toepasbaar⁷.





STAMCELTECHNOLOGIE BELOFTEN EN REALISATIES



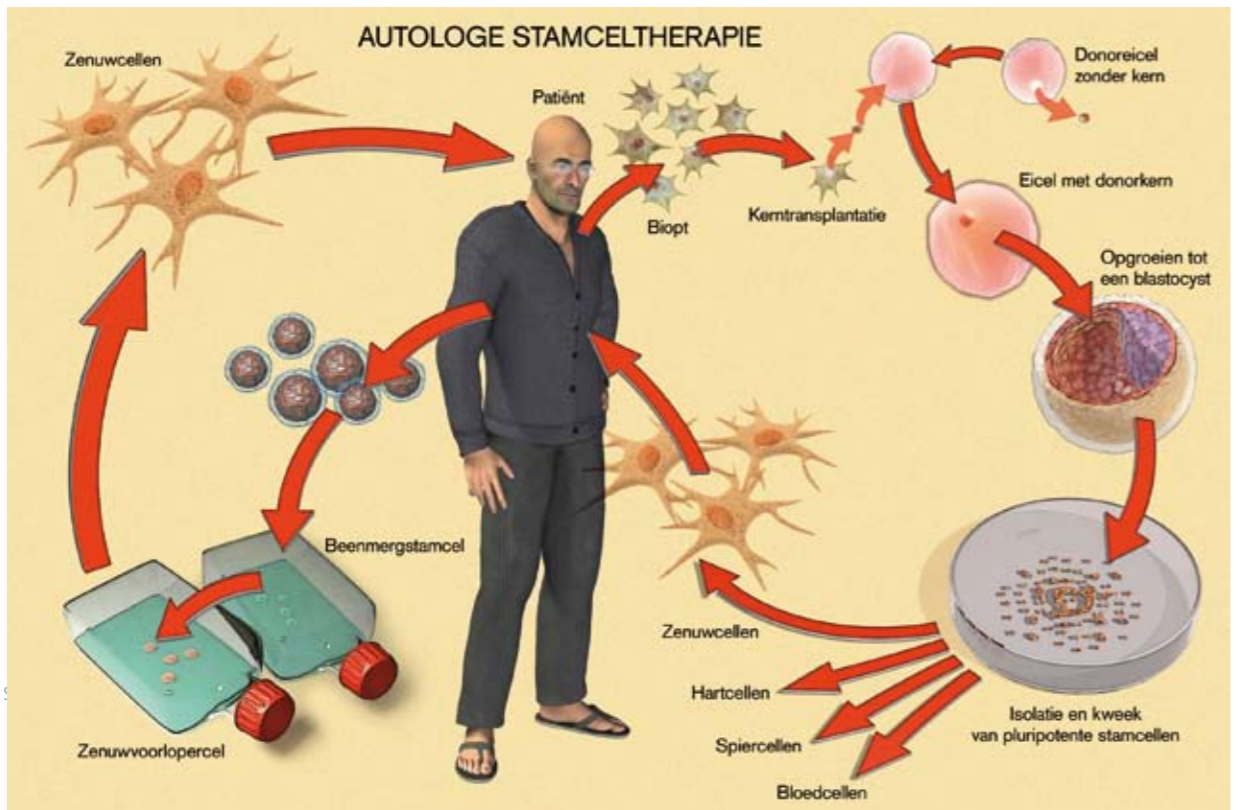
Therapeutisch

Via deze techniek is het echter (theoretisch) ook mogelijk om van iedere persoon lichaamseigen embryonale stamcellen te produceren. Men spreekt dan van *therapeutisch kloneren*. De blastocyst die ontstaat na kerntransplantatie, wordt in dat geval niet teruggeplaatst in een baarmoeder maar dient als bron van embryonale stamcellen. Een volgend scenario behoort dan tot de mogelijkheden: iemand met een degeneratieve ziekte - bv. de ziekte van Parkinson - staat een huidcel af waaruit via kerntransplantatie een blastocyst opgroeit (rechterzijde figuur). De embryonale stamcellen hieruit worden in het lab opgekweekt en gedifferentieerd tot hersencellen die bij de patiënt worden ingespoten om zijn Parkinson te

behandelen. Omdat het gaat om een therapie met eigen cellen (een autologe transplantatie) bestaat er geen gevaar voor afstoting. Een tweede, evenzeer nog theoretische, mogelijkheid voor een autologe transplantatie bestaat uit de isolatie van lichaamseigen stamcellen die in het lab worden gedifferentieerd tot zenuwcellen die vervolgens worden ingeplant (linkerzijde figuur). Of deze strategie ooit mogelijk wordt met stamcellen uit beenmerg of uit andere organen, is vandaag nog lang niet duidelijk.

Koreaanse fraude

Tot nu toe is echter niemand erin geslaagd - althans voor zover bekend - om met behulp van therapeutisch kloneren een menselijke embryonale stamcellijn te maken. De Zuid-Koreaanse onderzoeker Woo-Suk Hwang heeft dat wel ooit geclaimd, maar dat bleek bedrog. Hij moest eind 2005 zijn publicaties terugtrekken en aftreden als hoogleraar aan de Universiteit van Seoul en als hoofd van het Center for Embryonic Stem Cell Research van Zuid-Korea. De 'zaak Hwang' werd een van de grootste fraudezaken uit de geschiedenis van de moderne wetenschap en betekende een enorme klap voor alle stamcelonderzoekers. Een klap die tot op de dag van vandaag nazindert⁸.



ren een menselijke embryonale stamcellijn te maken. De Zuid-Koreaanse onderzoeker Woo-Suk Hwang heeft dat wel ooit geclaimd, maar dat bleek bedrog. Hij moest eind 2005 zijn publicaties terugtrekken en aftreden als hoogleraar aan de Universiteit van Seoul en als hoofd van het Center for Embryonic Stem Cell Research van Zuid-Korea. De 'zaak Hwang' werd een van de grootste fraudezaken uit de geschiedenis van de moderne wetenschap en betekende een enorme klap voor alle stamcelonderzoekers. Een klap die tot op de dag van vandaag nazindert⁸.

Hooggespannen verwachtingen

De verwachtingen rond stamcellen zijn hooggespannen. Vooral de beloften rond celtherapie worden breed uitgesmeerd in de media en vinden gretig aftrek bij het brede publiek. Zeker bij patiënten en hun familieleden voor wie de hoop op een toekomstige stamceltherapie soms de enige uitweg op beterschap of genezing lijkt. Talrijke stamcelonderzoekers geloven echter dat de werkelijke beloften van stamcellen eerder in hun gebruik liggen als modelsysteem voor het bestuderen van de menselijke embryologie en van ziekten, als instrument voor toxiciteitsonderzoek of als aangrijpingspunt voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Ze denken dat dergelijke beloften veel meer binnen het bereik liggen. Daarnaast is het best mogelijk dat stamcellen nog heel andere toepassingen in zich dragen, waarvan we ons vandaag nog niet bewust zijn. Ook wetenschappers beschikken immers niet over een glazen bol om in de

toekomst te kijken. Een overzicht van wat stamcellen nú en in de toekomst kunnen brengen.

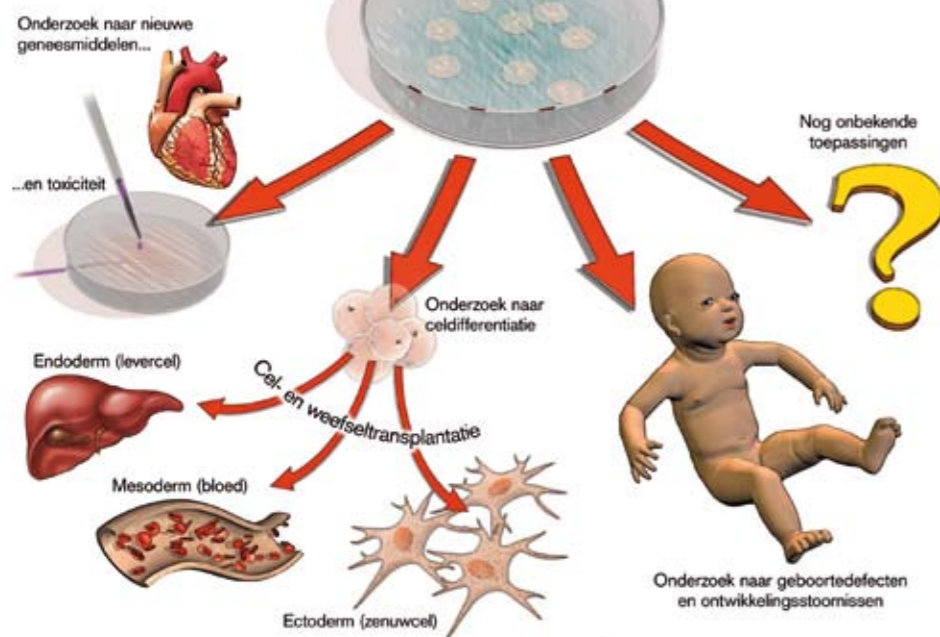
Modelsysteem voor groei, ontwikkeling en ziekte

Stamcellen kunnen fungeren als modelsysteem voor celdifferentiatie en voor de eerste fasen van de menselijke ontwikkeling. We weten nog relatief weinig over de fundamentele biologie van deze processen. Het meeste wat we weten, is afkomstig van onderzoek op menselijke embryo's die werden afgestoten of uit experimenten met embryo's van proefdieren, vooral muizen. Maar dat laatste heeft zijn beperkingen: muizenembryo's verschillen nogal sterk van menselijke embryo's wat de overdraagbaarheid van onderzoeksresultaten beperkt. Wetenschappers hopen dat ze via embryonale en andere stamcellen nieuwe inzichten verwerven in processen als infertiliteit, spontane zwangerschapsafbreking en het ontstaan van geboortedefecten. Stamcellen kunnen ook een in-vitromodel zijn voor diverse genetische aandoeningen en andere ziekten (zie interview met prof. Van der Elst). Zo kunnen cellen afkomstig van een embryo met een mutatie in het huntingtongen ons iets leren over wat er precies fout gaat in de hersencellen van patiënten met de ziekte van Huntington. Zelfs therapeutisch kloneren kan in die optiek zijn nut bewijzen: een cel van een patiënt met een (genetische) aandoening kan via kerntransplantatie omgezet worden tot

STAMCELTECHNOLOGIE BELOFTEN EN REALISATIES



BELOFTEN VAN STAMCELONDERZOEK



voorbeeld niet op menselijke hartcellen worden getest. Eenvoudigweg omdat er geen goede hartcellijnen bestaan. Daarom moeten geneesmiddelenonderzoekers hun toevlucht nemen tot dierlijke modellen. De werking van menselijke en dierlijke hartcellen verschilt echter sterk. Diverse geneesmiddelen *in spe* zijn dan ook door preklinische testen geraakt, terwijl ze toch toxisch waren voor het menselijke hart. Soms met een fatale afloop tot gevolg. Menselijke embryonale stamcellen die men laat differentiëren tot hartcellen (maar ook tot andere

celtypen) kunnen daarom een belangrijke bijdrage leveren tot een versneld en veiliger geneesmiddelenonderzoek.

Aangrijpingspunt voor geneesmiddelenonderzoek

Stamcellen kunnen ingezet worden om specifieke groei- of beschermingsfactoren op te sporen, om concreet de nieuwe 'epo's' voor lever-, hersen- of hartcellen op te sporen. Epo - de gangbare afkorting voor 'erythropoëetine' - is een lichaamseigen hormoon dat als sterke groeifactor de aanmaak van rode bloedcellen regelt. Ons lichaam beschikt voor elk cel- en weefseltype over een specifieke reeks hormonen en groeifactoren die op vergelijkbare wijze de celgroei reguleren. Elk van deze factoren heeft

de potentie een waardevol geneesmiddel te worden dat bepaalde cellen beschermt of aanzet om te delen, vergelijkbaar met epo voor rode bloedcellen. Indien we het geschikte epo voor elke cel vinden, worden vele (vermeende) toepassingen van celtherapie overbodig, net zoals epo voor patiënten met kanker of nierproblemen de behoefte aan bloedtransfusies heeft teruggedrongen. Naast testbank voor eiwittherapie, kunnen stamcellen ook een rol spelen in de screenings die farmaceutische bedrijven vandaag opzetten om uit hun gigantische banken met kleine moleculen biologisch actieve stoffen te selecteren.

Celtherapie, de hoop

De meest tot de verbeelding sprekende toepassing van embryonale stamcellen is cel-, transplantatie- of regeneratietherapie. Immers, tal van belangrijke ziekten bij de mens worden veroorzaakt door het afsterven of slecht functioneren van bepaalde celtypen. Insulineproducerende cellen in de pancreas bij diabetici, neuronen die dopamine aanmaken bij de ziekte van Parkinson, retinacellen bij progressieve blindheid (retinitis pigmentosa en maculaire degeneratie), hartspiercellen na een infarct, zenuwcellen in het ruggenmerg na een dwarslaesie enzovoort. Een succesvolle vervanging van deze cellen zou een levenslange genezing teweeg kunnen brengen.

De hoop bij patiënten en familieleden op een toekomstige stamceltherapie is daarom groot, hoezeer het routinematig gebruik van elk van deze therapieën nog (verre)

toekomstmuziek is. Toch bestaan ook vandaag al celtherapieën die wel succes kennen: beenmergtransplantatie is een vorm van stamceltherapie die al veertig jaar wordt toegepast bij mensen met leukemie. Dat verliep aanvankelijk met grote moeilijkheden, omdat men de immuniteitsproblemen rond afstoting onvoldoende begreep en niet kon behandelen. Vandaag kent de behandeling steeds meer succes. Ook de transplantatie van huidcellen bij brandwondenpatiënten is een voorbeeld van reeds toegepaste celtherapie, terwijl ook de routinematige behandeling van kraakbeenletsels met cellen nabij is.

Wishing list

Vanuit een theoretisch standpunt zou men stamcellen kunnen gebruiken voor

- het herstel van aangeboren genetische defecten (bv. bij bepaalde ernstige leverziekten, waarbij één bepaald gen ontbreekt, zou men de deficiënte cellen kunnen vervangen door exemplaren die het betrokken gen wél hebben);
- het herstel van verworven cellulaire defecten bij ziekten waarbij één specifiek celtype onherroepelijk beschadigd werd of versleten is geraakt en vervangen zou moeten worden. Voorbeelden zijn de ziekte van Parkinson, diabetes, dwarslaesies na ongevallen, hartinfarct, chronisch hartfalen (hartdecompensatie), nierfalen, leverfalen (cirrose), degeneratie van de retina of de haarcellen in het oor en andere;
- de vervanging van defecte weefsels bij beenmergziekten of de aantasting van het afweersysteem;
- als immunologisch wapen tegen kanker;
- als vehikel voor genterapie;
- en talrijke andere

STAMCELTECHNOLOGIE BELOFTEN EN REALISATIES

Celtherapie, de obstakels

De juiste cel voor elke therapie

Geen enkele stamcelonderzoeker gelooft dat er één stamcel bestaat - embryonaal of volwassen - die de optimale stamcel is voor alle celtherapieën. Embryonale stamcellen bijvoorbeeld lijken redelijk efficiënt te differentiëren tot kloppende hartspiercellen, terwijl volwassen stamcellen hardnekkig weigeren deze differentiatie-stap te zetten. Andere lichaamscellen laten zich dan wel weer gewillig kweken uit adulte stamcellen. Uiteindelijk zullen uiteenlopende factoren bij de celkeuze de doorslag geven. Daarbovenop komen nog eens de ethische (tegen)argumenten en criteria als beschikbaarheid, veiligheid van de gebruikte cellen, enzovoort.

Teratomen en kanker

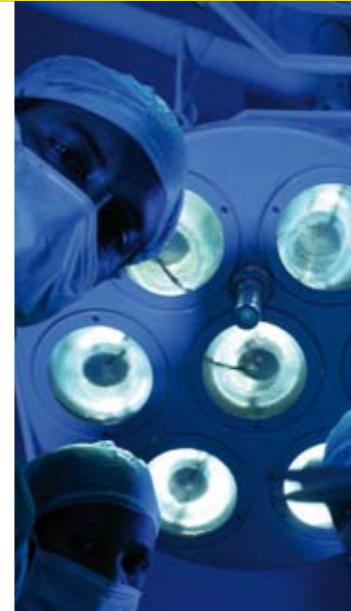
Het lijkt uitgesloten dat we ooit ongedifferentieerde embryonale stamcellen als geneesmiddel zullen injecteren bij mensen. Onderzoek met proefdieren toont immers aan dat embryonale stamcellen kunnen uitgroeien tot teratomen. Dit zijn goedaardige gezwellen die alle soorten weefselcellen bevatten: van haren, nagels en kiezen tot beenderen, stukjes darm, klieren en zenuwcellen. Voor een patiënt zou het allesbehalve prettig zijn om zo'n gezwel in zijn lever of hersenen te krijgen. Bovendien kan uit een teratoom een kwaadaardig gezwel ontstaan, een teratocarcinoom. Het gebruik van embryonale stamcellen voor therapie zal dus noodgedwongen beperkt blijven tot cellen die men in het lab

voldoende laat differentiëren. Toch blijft het afwachten in hoeverre deze culturen geen ongedifferentieerde cellen meer zullen bevatten.

Bijkomend probleem is dat de cellen die men wil gebruiken voor therapie vaak gedurende lange tijd in cultuur zijn gekweekt. Hierdoor kunnen subtiele genetische veranderingen ontstaan, die het gevaar op kankervorming vergroten.

Allogeen versus autoloog

Indien vreemde stamcellen worden overgeplant in een lichaam (allogene transplantatie), kunnen ernstige tot levensbedreigende afstotingsreacties optreden. Net zoals bij een orgaantransplantatie, loopt men het gevaar dat de persoon die de celtherapie ondergaat de getransplanteerde cellen afstoot. Allogene transplantatie gaat daarom meestal gepaard met het levenslang innemen van bepaalde immuniteitsonderdrukkende medicatie. Sommige onderzoekers zien hierin argumenten om zich vooral te concentreren op autologe (lichaamseigen) celtherapie. Dit zou kunnen betekenen dat we vooral het onderzoek op volwassen stamcellen, of zelfs therapeutisch kloneren, moeten voortzetten en het onderzoek op embryonale stamcellen op een lager pitje draaien. Anderen voorspellen dan weer dat autologe transplantatie voor de meeste aandoeningen onmogelijk zal zijn bij gebrek aan geschikte of voldoende eigen stamcellen. Bovendien zou therapie met lichaamseigen stamcellen een ongewoon dure zaak worden^{9 10}.



Grootschalige productie zonder contaminatie

Het opgroeien van stamcellen is geen sinecure. Zo moesten embryonale stamcellen tot voor kort op een 'feeder layer' van muizen- of humane cellen worden gegroeid. Vandaag zijn hiervoor synthetische alternatieven beschikbaar. Grootschalige productie blijft echter gecompliceerd en bovendien zijn bijna alle tot nu toe gemaakte stamcellijnen in contact gekomen met materiaal van dierlijke oorsprong (feeder layers of foetaal kalfsserum dat aan het cultuurmedium wordt toegevoegd). Dat maakt hen niet geschikt als 'geneesmiddel' voor mensen. Het gevaar op overdracht van prionen, besmettelijke virussen of andere micro-organismen is immers reëel.

Complexe aandoeningen

Stamcelonderzoekers betwijfelen of ze celtherapie ooit zullen kunnen inzetten voor meer complexe aandoeningen, waarbij diverse celtypen tegelijk worden aangetast. Een voorbeeld is dementie, met in hoofdzaak de ziekte van Alzheimer. Bij deze aandoening gaan niet alleen massaal veel cellen van verschillende oorsprong verloren maar bovendien zorgen neerslaande eiwitketens voor het ontstaan van zogenaamde plaques en tangles in de hersenen. De vorming van deze eiwitaggregaten kan niet worden tegengegaan met celtherapie.

3D

Een ander probleem vormt het groeien van cellen in een

driedimensionale structuur. Het is veel makkelijker om in het lab bloed- en huidweefsel op te kweken dan een hart, lever of een nier. Bloed is een weefsel in suspensie terwijl huid vooral een tweedimensionaal weefsel is. Beide sluiten goed aan bij de huidige kweektechnieken in het laboratorium. Een lever opkweken vraagt naast een driedimensionale structuur ook een complexe functionele opbouw van diverse celtypen - hepatocyten, steunweefsel, bloedvaten, afvoerkanalen etc. Zowel opgroeien in 3D als het complexe samengaan van meerdere celtypen vormt voor celbiologen en weefselingenieurs nog een formidabele uitdaging.

Van bench naar bedside

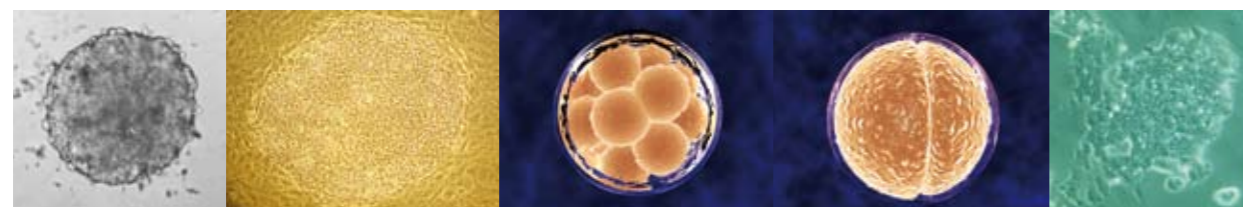
Lang niet alle factoren die de groei en differentiatie van stamcellen beïnvloeden, zijn voldoende gekend om veilig en optimaal gebruik te maken van stamcellen als geneesmiddel. Er valt nog een boel fundamenteel onderzoek te verrichten, alvorens we de eigenschappen en het gedrag van stamcellen tot in de intiemste details zullen begrijpen. Sommige onderzoekers vinden het dan ook opmerkelijk hoe fundamenteel stamcelonderzoek blijkbaar achterloopt bij de klinische toepassingen. Het verdient volgens hen de voorkeur om eerst voldoende basis- en preklinisch onderzoek te verrichten (in het laboratorium - de 'bench'), vooraleer de stap naar de kliniek ('bedside') te zetten.

STAMCELTECHNOLOGIE BELOFTEN EN REALISATIES



Relatieve sterkte en zwakte van verschillende typen stamcellen

Embryonale stamcellen	Volwassen stamcellen	MAP-cellen
Pluripotent	Multipotent	Pluripotent – met uitzondering van kloppende hartcellen
Grote self renewal-capaciteit – cellen verouderen niet	Beperkte self renewal-capaciteit – cellen verouderen	Grote self renewal-capaciteit – cellen verouderen niet
Teratoomvorming	Geen teratoomvorming	Geen teratoomvorming
Bijna alle bestaande cellijnen zijn in contact geweest met dierlijke producten	Meeste bestaande cellijnen zijn in contact geweest met dierlijke producten	Cellijnen zijn (voorlopig) in contact met dierlijke producten
Cultuur op grote schaal (nog) moeilijk	Mogelijkheid cultuur op grote schaal verschillend per cellijn	Cultuur op grote schaal mogelijk
Allogene transplantatie	Zowel autologe als allogene transplantatie mogelijk	Allogene transplantatie
Ethische bezwaren met betrekking tot het morele statuut van het embryo	Geen ethische bezwaren met betrekking tot het morele statuut van het embryo	Geen ethische bezwaren met betrekking tot het morele statuut van het embryo



Prof. dr. Catherine Verfaillie, Stamcel Instituut Leuven

Zeventien jaar bracht Catherine Verfaillie door aan de universiteit van Minnesota in Minneapolis (VS). Ze richtte er in 1999 het wereldvermaarde Stem Cell Institute op. In 2005 besliste ze om terug te keren naar de plaats waar ze haar opleiding genoot: de Katholieke Universiteit Leuven. Verfaillie werd overtuigd door de overredingskracht van haar voormalige

promotor, Marc Boogaerts én de toezegging van Vlaams minister voor Wetenschap en Innovatie, Fientje Moerman, die zorgde voor een vijf jaar durende basisfinanciering, om het Stamcelinstituut Leuven (SCIL) uit te bouwen. Vandaag is het Instituut een jaar oud. Een jaar waarin kennis en expertise uit de VS werd overgebracht, waarin nieuwe mensen werden aangeworven - de onderzoeksgroep van Verfaillie telt inmiddels al een kleine dertig medewerkers - en waarin tal van samenwerkingsprojecten in de steigers werden gezet.

"In mijn onderzoeksgroep gaan we in de eerste plaats na hoe stamcellen beslissen om te vernieuwen of te differentiëren," zegt Verfaillie. "Welke moleculaire processen in die allereerste fasen bepalen of een stamcel een botcel dan wel een levercel wordt, of helemaal niets doet en een stamcel blijft. Sommige differentiatieprocessen - vooral de uitgroei van stamcel tot hart-, bloedvat-, bot-, pancreas- of levercel - willen we over heel de lijn bestuderen. Daarvan interesseren ons alle differentiatiestappen." Verfaillie en haar team willen immers zelf de groeirichting van stamcellen sturen, en dan moet je de interne keuken van dat proces tot in de fijnste details doorgronden. "We slagen er bijvoorbeeld al in om cellen te maken die insuline kunnen produceren vertrekkende van MAPCs. We hopen daarmee ooit een doorbraak te forceren in de behandeling van diabetes. Maar ook in andere celtypen zijn we geïnteresseerd."

Dat Verfaillie in haar onderzoek vooral kiest voor volwassen stamcellen heeft vooral een praktische reden: "Onze grootste expertise ligt bij de volwassen stamcel en dan nog voor-

al bij de MAP-cel en andere stamcellen uit het beenmerg. Het heeft voor ons geen zin om in dit stadium de middelen en kennis te versnipperen en in concurrentie te treden met onderzoeksgroepen die sterk staan in embryonale stamcellen. Temeer daar er twintig kilometer van Leuven, aan de VUB, een uitstekend embryonaal stamcellab is. Het is beter met deze labs samen te werken, dan elkaar te beconcurreren."

Samenwerken is overigens een rode draad die doorheen het hele gesprek loopt: "Mijn onderzoeksgroep experimenteert vandaag vooral met cellen in vitro, in de reageerbuis of de cultuurfles. Om verder te geraken, hebben we ook expertise nodig in onderzoek op levende modellen. We willen dat binnen het SCIL verder uitbouwen, door nieuwe groepsleiders aan te werven, maar anderzijds vallen we ook terug op een uitgebreid netwerk van externe samenwerking, zowel binnen als buiten de KULeuven." Het SCIL heeft reeds gemeenschappelijke projecten met onderzoeksgroepen uit alle Vlaamse universiteiten opgezet of er zijn actieve plannen hiervoor in die richting. En verder zullen ook de banden met de bedrijfswereld worden aangehaald. Zo zal Athersys, het Amerikaanse bedrijf dat de rechten op de MAP-cellen heeft, ook in Vlaanderen neerstrijken. Een eerste medewerker is al aangeworven, anderen zullen volgen.

Zelf vindt Verfaillie het onrealistisch om te verwachten dat stamcellen morgen 'alles' zullen genezen. Stamceltechnologie is nog heel jong en de verwachtingen noemt ze te hoog gespannen. "Het basisonderzoek dat we in het instituut verrichten heeft weliswaar geen directe economische doelstelling, maar het is ook geen 'onderzoek om het onderzoek', geen 'l'art pour l'art'. De uiteindelijke doelstelling is uiteraard om mensen te helpen. Wij willen daartoe de basisstukken aanreiken, andere, meer klinisch georiënteerde groepen, aan de KULeuven of elders, zullen het klinische onderzoeksluik voor hun rekening nemen. De aanwezigheid in België van systemen en mensen om het onderzoek op het grensvlak van laboratorium en ziekenhuis te verrichten, was zeker een drijfveer om terug naar België te komen."



CELThERAPIE... GISTEREN, VANDAAG EN MORGEN



Leukemie

Sedert de jaren zeventig worden stamcellen, afkomstig uit beenmerg van vrijwillige donoren, gebruikt om patiënten met een ziek, vernietigd of door kanker overwoekerd beenmerg te genezen. Het principe is om via chemo- en radiotherapie het zieke beenmerg van de patiënt te vernietigen. Daarna spuit de arts gezonde bloedvormende stamcellen van een donor in.¹¹ Het oogsten van stamcellen bij de donor is vrij eenvoudig. Twee technieken komen in aanmerking: hetzij onder verdoving beenmerg wegneemen uit het bot van de bekkenrand, hetzij uit het bloed, na stimulatie met bepaalde groeifactoren die ervoor zorgen dat stamcellen tijdelijk uit beenmerg vrijkomen. De transplantatie van beenmerg kan de genezingskansen van leukemiepatiënten minstens verdubbelen en vormt voor heel wat patiënten met lymfeklierkanker (lymfomen) en myeloom (ziekte van Kahler) de enige kans op genezing.

Transplantatie met bloedvormende stamcellen behoort dan ook definitief tot de routineverworvenheden van de moderne geneeskunde. Stamcellen die aanwezig blijven in de navelstreng en de moederkoek van de pasgeboren baby,

vormen eveneens een excellente bron van multipotente stamcellen. Zij kunnen zonder enig risico - noch voor de moeder, noch voor de boreling - geoogst worden. Sedert begin jaren negentig worden zij routinematig aangewend bij de behandeling van leukemie bij kinderen of ter correctie van aangeboren stoornissen van de bloedaanmaak of van het afweersysteem (immuundeficiënties).



Huid

Ook de techniek om nieuwe huid te maken is ver gevorderd.¹² Huidstamcellen van een patiënt met brandwonden kunnen in het laboratorium worden opgekweekt tot nieuwe huid. Het is mogelijk om op die manier, vertrekend van een beperkt aantal stamcellen, toch een relatief groot verbrand huidoppervlak te behandelen.



CELThERAPIE...

GISTEREN, VANDAAG EN MORGEN



Ziekte van Parkinson

Bij de ziekte van Parkinson sterven de zenuwcellen af die in de zwarte hersenkern (substantia nigra) de stof dopamine produceren. Dopamine is betrokken bij het doorgeven van signalen tussen zenuwcellen en is onder

meer belangrijk voor een ge-coördineerde spierbeweging. In het verleden is ervaring opgedaan met transplantatie van cellen uit de hersenen van geaborteerde menselijke foetussen. De resultaten waren gemengd: sommige patiënten lieten een verbetering in het klinisch beeld zien, bij anderen verliep de regulatie van de dopamineproductie veel minder optimaal en traden ernstige bijwerkingen op.¹³ Daarnaast is er de belangrijke beperkende factor van de beschikbaarheid van voldoende foetussen en de precare ethische situatie rond het gebruik van foetaal donormateriaal.

De ziekte van Parkinson blijft nochtans het typevoorbeeld van een neurologische aandoening waar (stam)celtherapie in de toekomst succes kan boeken.

Diabetes

Bij type 1-diabetes kunnen de zogenaamde β -cellen in de pancreas geen insuline meer produceren. De standaardtherapie bestaat uit het toedienen van bijkomende insuline. De laatste jaren wordt bij personen met type 1-diabetes én een gestoorde nierfunctie, naast een niertransplantatie ook een pancreas-transplantatie uitgevoerd. Na de transplantatie moet de patiënt medicijnen gebruiken die afstoting van de nieuwe pancreas en nier moeten voorkomen. Omdat deze geneesmiddelen op lange termijn ernstige bijwerkingen kunnen vertonen, wordt bij diabetici zonder nierfalen, slechts in heel zeldzame situaties een pancreas-transplantatie overwogen.

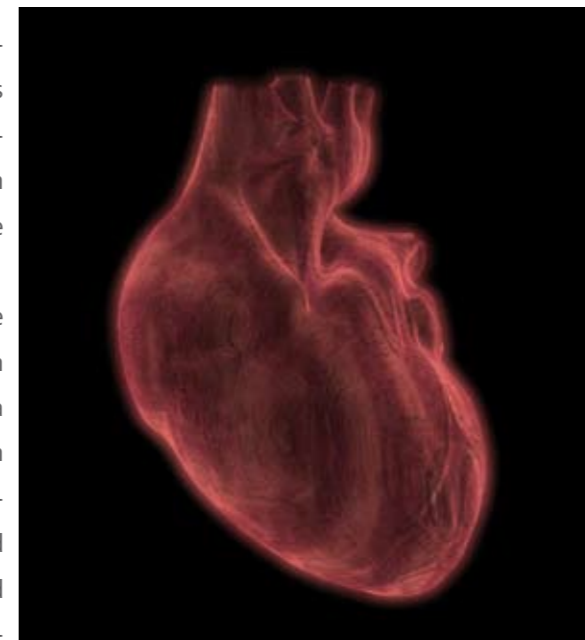
Met het vorderen van de medische wetenschap vroeg men zich af of het niet mogelijk was de insulineproducerende β -cellen uit de pancreas af te zonderen en rechtstreeks in te planten in de lever. Sinds enkele jaren heeft men hiermee op beperkte schaal ervaring. Ook in België werden via het Belgisch Diabetes Register patiënten op deze manier behandeld.¹⁴ Verder wordt op diverse plaatsen geëxperimenteerd met technieken waarbij de eilandjes



worden ingepakt in een speciaal materiaal. Dit omhulsel is erop gericht om de geproduceerde insuline door te laten maar tegelijk een barrière te vormen tegen afweercellen. De achilleshiel van deze strategie is het aanbod van menselijke alvleesklieren via donatie. Dat is vele malen kleiner dan de vraag. Mogelijk kunnen β -cellen afgeleid van stamcellen of geïsoleerd uit donordieren (xenotransplantatie) in de toekomst een oplossing brengen.

Hartinfarct

Bij een hartaanval gaan spiercellen verloren omdat het bloedvat dat deze spiercellen van zuurstof voorziet, geblokkeerd raakt. Zelfs indien de patiënt op korte termijn het infarct overleeft, kan de samentrekkingskracht van de hartspier toch zwaar ondermijnd zijn. Op langere termijn gaat de patiënt dan



aan hartfalen lijden. Omdat de stamcellen van het hart zelf de schade blijkbaar niet spontaan kunnen herstellen, heeft men getracht stamcellen te zoeken die wel de potentie hebben zich tot functionele hartspiercellen te ontwikkelen. Hierbij wordt gedacht aan stamcellen van het hart, stamcellen uit skeletspieren en stamcellen uit beenmerg.

In het verleden werd een aantal studies opgezet waarin patiënten stamcellen (myoblasten) uit hun eigen skeletspieren kregen toegediend. Hoewel er enige verbetering van de hartspierfunctie leek op te treden, werd helemaal geen bewijs gevonden van het feit dat de myoblasten zich omvormden tot hartspiercellen. Een bijkomende en zeer vervelende bijwerking was het ontstaan van hartritmestoornissen, waardoor een gedeelte van





STAMCELTECHNOLOGIE ECONOMISCHE KANSEN VOOR VLAANDEREN



de patiënten medicijnen moest nemen of een interne de-fibrillator kreeg ingeplant.¹⁵

Ook autologe stamcellen uit beenmerg worden ingezet om de hartspier te versterken na een hartinfarct.¹⁶ Diverse kleinere, maar ook enkele middelgrote placebo-gecontroleerde klinische studies werden opgezet. Ook in België met onder meer de K.U.Leuven, het OLV-Ziekenhuis in Aalst en het Virga-Jesse Ziekenhuis in Hasselt. De resultaten van deze studies laten eerder een gemengd beeld zien. In ieder geval blijken ook hier de gebruikte stamcellen niet te differentiëren tot functionele hartspiercellen. De huidige hypothese is dan ook dat als er al sprake kan zijn van enige functionele verbetering, die eerder te danken is aan de aangroei van nieuwe bloedvaten of het gevolg van groeifactoren die door de stamcellen worden vrijgegeven. Alleen meer fundamenteel onderzoek, meer research op diermodellen en uiteindelijk grootschaliger studies kunnen voldoende inzicht brengen in de intrinsieke meerwaarde van deze behandeling. Alleszins blijft onduidelijk welk type cellen verantwoordelijk is voor het effect, wat hun optimale dosis is, hun precieze werkingsmechanisme en het ideale tijdstip van toediening.

Kraakbeenletsels

Het principe van kraakbeen transplantaties berust op het wegnemen van gezonde kraakbeencellen bij de patiënt, het verder opkweken ervan in het laboratorium en vervolgens het implanteren ter hoogte van het kraakbeenletsel.¹⁷ Daar kunnen de cellen uitgroeien tot nieuw

kraakbeen. Er zijn aanwijzingen dat deze ingreep het meest zinvol is wanneer ze in een vroeg stadium van de kraakbeenafbraak gebeurt. Men verwacht dat deze behandeling in de loop van 2008 een plaats kan krijgen als gevestigde behandeling van artrose. In België zijn de afdeling reumatologie van de K.U.Leuven en het Leuvense bedrijf Tigenix pioniers op dit vlak.



Vlaanderen neemt volop deel aan het stamcelonderzoek. Alle Vlaamse universiteiten, alsook het Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie (VIB) zijn in dit onderzoeksveld actief. Beenmergtransplantatie voor leukemie en huidtransplantatie voor brandwonden zijn in diverse hospitalen uitgegroeid tot routinehandelingen. Verscheidene universitaire ziekenhuizen, maar ook andere, zijn betrokken in klinisch onderzoek naar diverse vormen van (stam)celtherapie.

Alhoewel dit onderzoeksdomein relatief nieuw is en de technologische activiteiten nog lang niet volledig ontwikkeld zijn, kent Vlaanderen naast academisch onderzoek toch ook een belangrijke kiem van industriële activiteit rond stamceltherapie. Die is enerzijds gericht op de aanmaak en distributie van stamcellen, voor louter onderzoeksdoeleinden en anderzijds op de ontwikkeling van innovatieve therapieën op basis van stamcellen.

De Vlaamse bedrijven met belangrijke activiteiten op het vlak van stamcellen zijn:

• **ThromboGenics** - www.thrombogenics.com -

een biofarmaceutisch bedrijf dat zich in hoofdzaak toelegt op de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van aandoeningen van het bloedvatstelsel. Daarnaast is het actief in het kweken en op de markt brengen van muizenstamcellen voor onderzoek en/of voor de identificatie van nieuwe geneesmiddelen. ThromboGenics wordt geleid door de Leuvense professor Désiré Collen en



heeft zijn hoofdzetel in Leuven. Dochtermaatschappijen zijn gevestigd in Dublin (Ierland) en New York (VS). De onderneming is genoteerd op Euronext Brussels.

• **Tigenix** - www.tigenix.com -

werd opgericht in 2000 als spin-off van de universiteiten van Leuven en Gent. Het bedrijf heeft zijn hoofdzetel in Leuven en een dochteronderneming in New York (VS). Tigenix richt zich op de ontwikkeling van innovatieve cellulaire behandelingen voor beschadigde en door artrose aangetaste gewrichten. Het meest geavanceerde product dat Tigenix vandaag in ontwikkeling heeft, is ChondroCelect, een innovatief medicinaal product op basis van patiënteigen cellen om letsels van het kniekraakbeen duurzaam te herstellen. Het fase 3 klinisch onderzoek is zo goed als afgerond.

STAMCELTECHNOLOGIE MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN

• Xcellentis - www.innogenetics.com -

is een dochteronderneming van Innogenetics en ontwikkelt producten voor actieve wondzorg. Lyphoderm™ bestaat uit gevriesdroogde huidcellen van allogene (donorafgeleide) oorsprong en zal binnenkort in een fase 3 klinische studie worden opgenomen. Xcellentis, gevestigd in Gent, rondde recent de overdracht van zijn activa naar het Britse Celltran af. Door die transactie heeft Celltran de activa van Xcellentis verworven en ontvangt Innogenetics een aandelenbelang van 51% in Celltran.

• Beta-Cell - www.beta-cell.com -

gelokaliseerd in Zellik, ontwikkelt en commercialiseert innovatieve therapieën voor diabetes. De primaire focus van het bedrijf is gericht op β -cellen, de hooggespecialiseerde endocriene cellen uit de pancreas die verantwoordelijk zijn voor de productie van insuline. Beta-Cell heeft een preklinisch onderzoeksprogramma om de haalbaarheid van xenotransplantatie voor diabetes na te gaan. Beta-Cell ontwikkelde zelf de technologie om uit varkensfoetussen endocriene pancreascellen te isoleren en deze met succes te transplanteren bij muizen. Het bedrijf kon aantonen dat deze cellen in staat zijn om het peil aan plasmasuiker bij immuuncompetente muizen te normaliseren.

• Cryo-Save - www.cryosave.com -

gevestigd in Mechelen, isoleert stamcellen uit navelstrengbloed en beenmerg om ze tegen betaling op te slaan. De stamcellen kunnen later gebruikt worden voor autologe therapeutische toepassingen. Cryo-Save evalueert op dit ogenblik de mogelijkheden om adulte stamcellen, afkomstig uit navelstrengweefsel, in te zetten voor de behandeling van congenitale afwijkingen bij kinderen.



Ethische discussie over het gebruik van ES-cellen

Embryonale stamcellen worden afgezonderd uit embryo's die zich in het blastocyststadium bevinden. Door de aard van de experimentele procedure wordt hierbij (doorgaans) het embryo vernietigd. Voor sommige mensen een stap te ver, terwijl anderen er nauwelijks graten inzien. Veel hangt af van het morele statuut dat men aan het embryo toekent. De discussie over het statuut van het embryo is echter niet nieuw. Hetzelfde debat werd de voorbije dertig jaar al meermaals gevoerd in de context van contraceptie, abortus, reproductieve geneeskunde en andere.

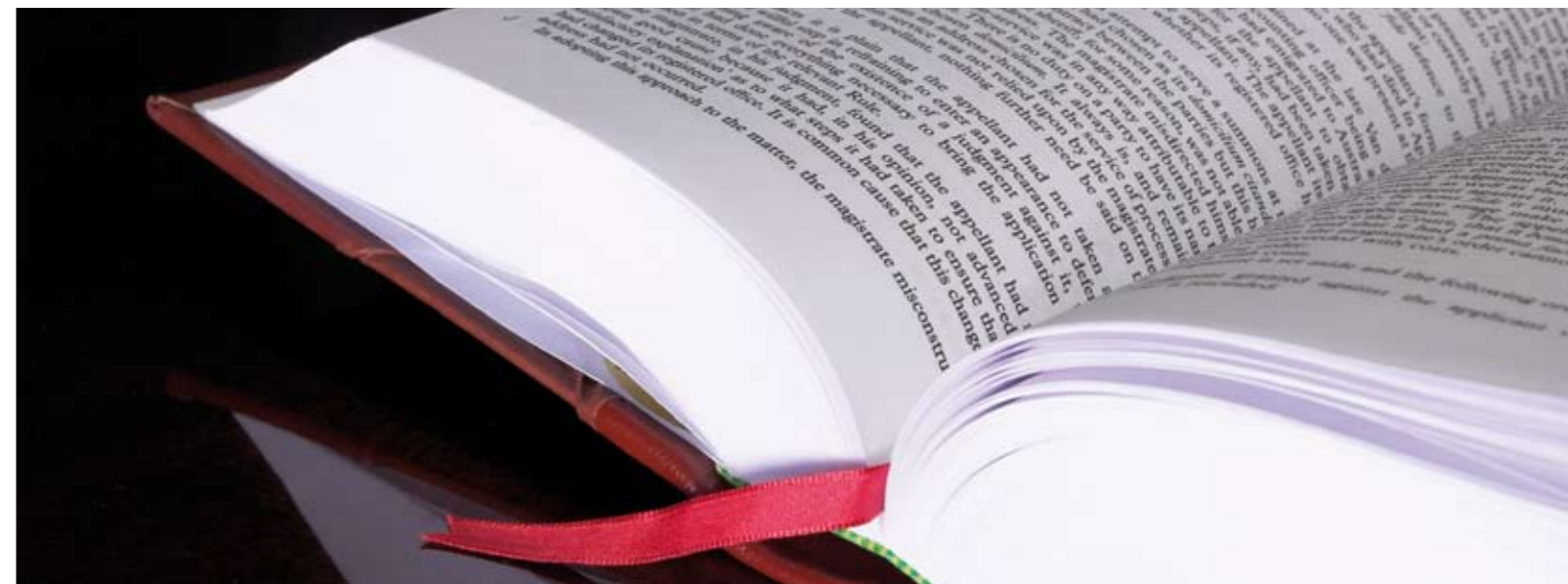
Toch voegt het stamcelonderzoek een paar nieuwe dimensies toe. In de eerste plaats het principe van het 'utilitarisme' van het embryo: bij stamcelonderzoek en stamceltherapie wordt het embryo 'gebruikt' als bron van cellen, met de bedoeling om anderen te genezen. Het embryo krijgt daarmee een 'nuttigheidsfactor', het wordt

een middel in plaats van een doel. Dit is in tegenstelling met ivf, waar het embryo op zich precies het doel is van de procedure.

Een tweede aspect is de directe (potentiële) betrokkenheid van elke persoon. Het stamcelonderzoek draagt de belofte in zich dat iedereen potentieel kan genieten van zijn vruchten. We lopen immers allemaal een risico op diabetes, hartfalen, artrose, de ziekte van Parkinson of ouderdomsblindheid. Als stamcelonderzoek voor deze aandoeningen een oplossing aandraagt, worden we er allemaal beter van. Dat gevoel was minder aanwezig tijdens het debat over abortus of zelfs bij reproductieve geneeskunde. Als het op stamcelonderzoek aankomt zijn we met andere woorden allemaal belanghebbende ('stakeholder').

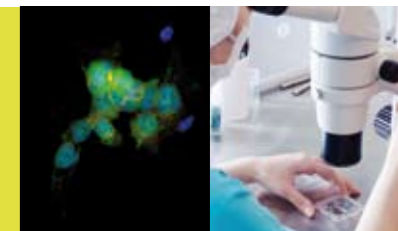
Uiteenlopende visies

Wat betreft de toelaatbaarheid van experimenten op embryo's in vitro en daarmee ook het isoleren van embryo-





STAMCELTECHNOLOGIE MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



nale stamcellen, stelt het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-Ethiek dat er grosso modo vier standpunten bestaan. (1) Experimenten op embryo's zijn totaal ontoelaatbaar. (2) Embryo's in vitro (ongeacht hun oorsprong) die geen deel (meer) uitmaken van een reproductieproject, zijn voor onderzoek toegankelijk, zoals embryo's van andere dieren, onder de voorwaarde dat ze na het experiment vernietigd worden. Nog anderen zijn van mening dat menselijke embryo's steeds een zeker respect verdienen en dat leidt de enen tot de opvatting (3) dat alleen experimenten op 'overtallige' of 'restembryo's' (van een stopgezet reproductieproject) toelaatbaar zijn, anderen besluiten dat (4) men ook embryo's tot stand mag brengen met het oog op experimenten, indien de restembryo's voor het experiment niet geschikt zijn.

Bij het onderzoek van de principiële ethische opvattingen inzake het statuut van het embryo die tot deze conclusies leiden, stelt het Comité vast dat aan deze vier praktische richtlijnen geen vier duidelijke fundamentele posities beantwoorden. Bovendien wordt het opstellen van een samenhangend overzicht nog bemoeilijkt door het feit dat sommige posities alleen betrekking hebben op het embryo in vitro, terwijl andere hun fundering juist zoeken in een totaalconcept betreffende het statuut van embryo en foetus samen.

Men kan een eerste onderscheid maken tussen wat men 'externalisten' en 'internalisten' zou kunnen noemen. De eersten, ook wel aangeduid als 'intentionalisten', vinden dat het statuut van het embryo in vitro alleen bepaald

wordt door de intenties die anderen, in casu de ouders ermee hebben. De 'internalisten' laten hun opvatting over het statuut vooral bepalen door karakteristieken van het embryo zelf. Men kan echter ook met de beide aspecten rekening houden.

Binnen de groep van de 'internalisten' kan men verschillende deelgroepen onderscheiden: er zijn de 'essentialisten' die vinden dat het statuut bepaald wordt door de intrinsieke kenmerken van het embryo en de 'conventionalisten' die beklemtonen dat het statuut bepaald wordt door conventie binnen een maatschappij. Volgens een ander criterium ziet men aan de ene kant diegenen die duidelijke scheidingslijnen vastleggen voor het ingaan van een bepaald statuut: we noemen ze 'fixisten', en anderen die een continue, graduele ontwikkeling vaststellen: 'gradualisten'. (Tussen deze criteria en deelgroepen zijn tussenvormen mogelijk).¹⁹

Stamcelonderzoek creëert naast medische hoop en verwachtingen, ook ethische en beleidsmatige controverses. Vaak lopen die gelijk met andere gebieden waarin het biomedisch onderzoek vorderingen maakt.

Voorbeelden zijn

- *de uitvoering van basis- en klinisch toegepast onderzoek volgens ethische gedragsregels;*
- *een billijke allocatie van (financiële) middelen;*
- *gelijke en laagdrempelige toegang tot gezondheidszorg voor iedereen;*
- *intellectuele en eigendomsrechten;*



Prof. dr. Johan Braeckman, Vakgroep Wijsbegeerte en Moraalwetenschap, Universiteit Gent

"Op een bepaald ogenblik kan een ethisch debat in een patstelling terecht komen. Dat is zeker zo voor de discussie rond het statuut van het menselijk embryo. Alle ethische elementen liggen op tafel en iedereen heeft zijn - soms onwrikbaar - standpunt ingenomen. Een standpunt dat gebaseerd is op fundamentele levenswaarden.

Zelf heb ik de indruk dat er in onze samenleving toch een breed draagvlak is voor de morele attitude om de waarde van het embryo contextueel en intentioneel te bekijken. Je kan, in mijn visie, aan het embryo geen absolute waarde toekennen. Er is wel een graduele toename in waarde. Een pas bevruchte eicel heeft een lagere waarde dan een embryo, dat op zijn beurt een lagere waarde heeft dan een foetus enzovoort. In die toename in waarde is er geen plotse kwalitatieve sprong, je kan wel verwijzen naar bepaalde ontwikkelingen die daarmee gekoppeld zijn - de ontplooiing van het zenuwstelsel bijvoorbeeld

- maar ook die ontwikkeling gebeurt geleidelijk. De waarde van het embryo wijzigt echter niet alleen met de ontwikkeling. Zij is ook afhankelijk van de situatie waarin het embryo zich bevindt en de doelstellingen waarvoor het werd aangemaakt. Zolang een vrouw een ivf-procedure ondergaat en niet zwanger is, zullen alle embryo's die uit haar eicellen worden aangemaakt, dezelfde (onschatbare) waarde hebben. Ingeval de vrouw zwanger raakt, vermindert de waarde van de niet-ingeplante embryo's terwijl dat van het embryo in de baarmoeder van dag tot dag toeneemt. Verder zie je dat voor sommige ouders, bij wie aan de kinderwens is voldaan, de waarde van de restembryo's bijna tot nihil is teruggevallen. De meesten nemen zelfs niet eens meer de moeite om te reageren als het ivf-centrum hen vraagt wat er moet gebeuren met de ingevroren restembryo's.

Met betrekking tot het stamcelonderzoek lijkt het mij daarom redelijk dat er in de toekomst een breed draagvlak zal bestaan voor het gecontroleerde aanmaken van embryo's, voor therapeutische doeleinden. Tenslotte gaat het hier over een mogelijk levensreddende therapie. Een absoluut 'njet' tegen stamceltherapie met als argument dat embryo's een intrinsieke waarde hebben die gelijk is aan de waarde van bijvoorbeeld een volwassen, zieke persoon, lijkt mij niet goed verdedigbaar. Aangezien de waarde van een embryo niet intrinsiek, maar contextueel en intentioneel is, en aangezien de doeleinden van stamcelonderzoek potentieel zeer waardevol zijn, vind ik de aanmaak van stamcellen voor onderzoek gerechtvaardigd."

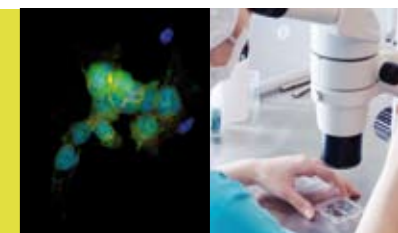
- *afleggen van verantwoording en rekenschap ten opzichte van de samenleving, patiënten, donoren*
- ...

Tot nog toe, stond echter vooral het morele en juridische statuut van het menselijk embryo centraal in de maatschappelijke discussie over stamcellen. Dat statuut bepaalt immers de toelaatbaarheid van het afzonderen van embryonale stamcellen, bedoeld voor onderzoek of therapie, uit prille embryo's (blastocysten).



STAMCELLEN...

MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



Middenpositie en alternatieven

In een poging om potentieel levensreddend onderzoek niet te blokkeren en het embryo toch een mate van beschermwaardigheid te bieden, streven overheden in veel landen naar een wetgeving die een aanvaardbare tussenpositie inneemt. Aan de andere kant trachten wetenschappers de ethische problematiek te omzeilen door naar embryospaarende alternatieven te zoeken: manieren om toch ES-cellijnen te creëren, waarbij geen levensvatbare embryo's vernietigd worden.

Belgische embryowet

In België wordt onderzoek op menselijke embryo's in vitro geregeld door de gelijknamige wet van 11 mei 2003²⁰, afgekort als de embryowet. De directe aanleiding voor deze wet was de totstandkoming in 1997 van de Conventie Mensenrechten en Biogeneeskunde van de Raad van Europa.²¹ Deze Conventie poogt de bestaande regels met betrekking tot ethiek in relatie tot biogeneeskunde in de verschillende lidstaten van de Raad van Europa, te harmoniseren. Deze regels hebben een gemeenschappelijke bron van inspiratie: de vrees dat diepgaande wetenschappelijke ontwikkelingen, toegepast in de biologie en geneeskunde van hun oorspronkelijk doel worden afgewend en een gevaar gaan vormen voor de samenleving. De verschillen in beschermingsniveau tussen de lidstaten kunnen immers leiden tot het ontstaan van aantrekkelijke 'bio-ethiekparadijzen' waar minder strikte regels gelden, waardoor patiënten, artsen en onderzoekers

worden aangetrokken uit landen die een hoger beschermingsniveau nastreven.²²

De embryowet legt in de eerste plaats de voorwaarden vast voor onderzoek op restembryo's die werden aangeemaakt voor in-vitrofertilisatie - de zogenaamde overtallige embryo's (art. 3). De wet maakt het ook mogelijk om nieuwe embryo's in vitro aan te maken, enkel en alleen met het oog op verbruikend wetenschappelijk onderzoek, op voorwaarde evenwel dat geen evenwaardige alternatieven voorhanden zijn om het doel van het onderzoek te bereiken (art. 4). Dit artikel impliceert dat ook therapeutisch kloneren in principe wordt toegestaan.

Er wordt in de Belgische embryowet met andere woorden een duidelijk onderscheid gemaakt tussen overtallige embryo's afkomstig uit een programma voor medisch begeleide voortplanting en embryo's aangemaakt voor onderzoeksdoeleinden. Verder komen in de wet talrijke (be)handelingen aan bod waaraan embryo's in vitro niet kunnen worden onderworpen, onder andere eugenetica of medische

ingrepen gericht op de selectie of verbetering van niet-pathologische genetische kenmerken van de menselijke soort (art. 5) en reproductief kloneren (art. 6). Tenslotte blijft het materiële toepassingsgebied van de embryowet niet beperkt tot embryo's in vitro, maar strekt het zich uit tot geslachtscellen, embryonale stamcellen (art. 5,3°) en geslachtsceldonoren (art. 8).²³ De wet voorziet ook uitdrukkelijk dat de onderzoeker elk experiment op embryo's voorafgaandelijk moet voorleggen aan het plaatselijk ethisch comité van de betrokken universitaire instelling en aan de Federale Commissie voor Medisch

en Wetenschappelijk Onderzoek op Embryo's in vitro, die begin 2006 werd geïnstalleerd.

Europese context

In een aantal sociologisch en demografisch aan België gerelateerde Europese landen, was men reeds eerder tot wetgeving op dit terrein overgegaan, hetgeen de Belgische embryowet zeker heeft beïnvloed. Nationale wetgeving is echter niet statisch. Nieuwe toepassingen, zoals embryonaal

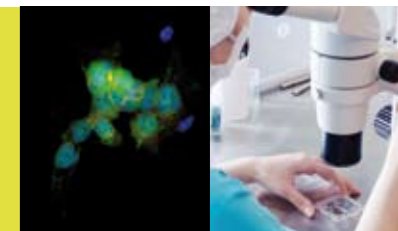
stamcelonderzoek, hebben in verschillende van onze buurlanden geleid tot wetswijzigingen. In de nationale embryowetgevingen kunnen ruwweg vier verschillende standpunten onderscheiden worden.²⁴ Het eerste betreft een algemeen verbod op embryo-onderzoek, inclusief het embryonaal stamcelonderzoek. Dit standpunt werd onder meer verdedigd in Italië, Oostenrijk, Polen, Noorwegen, Denemarken en Ierland. Een tweede standpunt gaat een compromis aan: embryo-onderzoek wordt verboden maar de import en het gebruik van embryonale stamcellen, verkregen uit overtallige embryo's die vóór een bepaalde datum werden geïsoleerd, wordt toegelaten. Deze opvatting werd gehuldigd in de Duitse stamcelwet. Een derde opvatting biedt ruimte voor embryonaal stamcelonderzoek op overtallige embryo's gedurende de eerste veertien dagen van de menselijke ontwikkeling. De Nederlandse Embryowet, de herziene Franse Bio-ethiekwetten maar ook Finland, Zweden, Spanje en Griekenland hebben zich achter dit standpunt geschaard. In een vierde visie wordt zowel embryonaal stamcelonderzoek op overtallige embryo's als therapeutisch kloneren - onder voorwaarden - toegelaten. De embryowetgeving in het Verenigd Koninkrijk en de recente Belgische embryowet hebben zich bij die visie aangesloten.

De Europese Unie lijkt er voor te kiezen om de regelgeving inzake bio-ethische kwesties vooral onder de bevoegdheid van de lidstaten te laten vallen. Bij de voorstelling van het 'Rapport over het Onderzoek aan Menselijke Embryonale Stamcellen' erkende de toenmalige





STAMCELTECHNOLOGIE MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



Europese commissaris voor wetenschappelijk onderzoek, Philippe Busquin, het bestaansrecht van een breed scala van regels en ethische paradigma's op het gebied van het onderzoek met menselijke embryonale stamcellen. De uitdaging bestaat erin, volgens de commissaris, om door middel van dialoog uit te zoeken hoe wij binnen de Europese onderzoeksruimte een hechte samenwerking kunnen stimuleren en speerpuntonderzoek kunnen bevorderen dat vruchten afwerpt voor de Europese burger en tegelijk de nationale regels en waarden in ere kunnen houden.

Ook wat de onderzoeksgelden betreft, schuift Europa een deel van de verantwoordelijkheid door naar de nationale overheden. Europese onderzoeksgelden voor stamcelonderzoek blijven nog wel beschikbaar, maar mogen niet besteed worden aan kloneronderzoek of het vernietigen van embryo's. Lidstaten die om principiële redenen tegen stamcelonderzoek zijn kunnen door de rest van Europa echter niet gedwongen worden om stamcelonderzoek alsnog nationaal te subsidiëren.

De Verenigde Staten

In de Verenigde Staten geldt de regeling dat onderzoeksprojecten die gebruik maken van ES-cellijnen die gemaakt zijn ná 9 augustus 2001, niet langer in aanmerking komen voor overheidsfinanciering. Door een uiterste gebruiksdatum te kleven op ES-cellijnen wil de Amerikaanse overheid de vernietiging van embryo's in de toekomst tegen gaan, maar toch nog enig medisch voordeel halen uit de

embryo's die reeds vernietigd werden. In de eerste helft van 2006 trachtte het Amerikaanse Congres de regeling te versoepelen door onderzoek op restembryo's toch financieel te ondersteunen. Dit stuitte echter op het veto van president George W. Bush.

In tegenstelling tot het openbaar gefinancierd onderzoek, dienen particulier bekostigde onderzoeksprojecten zich niet te houden aan deze richtlijnen. Niet-federaal gefinancierd embryonaal stamcelonderzoek is verder onderworpen aan de wetgeving van de betrokken staat. Slechts 15 van de 50 staten hebben wetten goedgekeurd om verbruikend embryo-onderzoek door particuliere organisaties uitdrukkelijk te regelen. Elf staten verbieden elk soort van experiment op embryo's, inclusief de vernietiging ervan ten behoeve van ES-celonderzoek, twee andere staten verbieden de creatie van embryo's via klonering maar laten wel de aanmaak van embryo's via ivf en onderzoek op overtallige



embryo's toe. Californië en New Jersey tenslotte hebben een wetgeving die de specifieke aanmaak van embryo's voor onderzoeksdoeleinden wél toelaat, zowel met behulp van ivf als in het therapeutisch kloneren. In de overige 35 staten zijn wel wetsvoorstellen ingediend maar vooralsnog is elke vorm van embryo-onderzoek in privé biotechnologiebedrijven toelaatbaar.²⁷

Embryosparende alternatieven

Recent werden door onderzoekers diverse alternatieven voorgesteld om embryonale stamcellijnen af te leiden, zonder dat hierbij embryo's vernietigd worden.^{28 29} Zo werd voorgesteld om uit een achtcellig embryo één of twee cellen af te zonderen en deze te gebruiken als bronmateriaal voor het opzetten van embryonale stamcellijnen. De resterende zes of zeven cellen uit het embryo zouden verder kunnen ontwikkelen tot een normale blastocyst, net zoals bij pre-implantatie genetische diagnostiek gebeurt.

Een andere mogelijkheid is om niet-levensvatbare blastocysten te creëren door een somatische cel, waarin een genetische groeifout is aangebracht, te laten samensmelten met een lege eicel. Het embryo dat op deze manier ontstaat, zou zich, omwille van zijn genetische fout, nooit kunnen inplanten in de baarmoeder en uitgroeien tot een foetus. De stamcellen afgeleid van dit embryo dragen ook wel de fout, maar ze worden hierdoor niet gehinderd in hun normale functioneren.

Andere onderzoekers focussen zich op het direct herpro-

grammeren van volwassen cellen, zonder tussenkomst van een eicel, waardoor er helemaal geen 'levensvatbaar' embryo ontstaat of ze opteren voor het gebruik van eicellen van dieren.

Tot slot wordt ook voorgesteld om overtallige ivf-embryo's van 'slechte kwaliteit' te gebruiken. Dit zijn embryo's die normaal nooit zouden ingeplant worden omdat hun levensvatbaarheid sterk gehypothekeerd is.

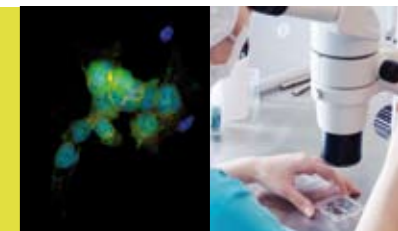
Een therapeutisch broertje - redderbaby's

Redderbaby's zijn het resultaat van in-vitrofertilisatie (ivf), gecombineerd met pre-implantatie genetische diagnose (PGD). Deze PGD heeft als doel die ivf-embryo's te selecteren die een weefseltype hebben, compatibel met dat van een broertje of zusje dat leidt aan een ziekte en alleen kan gered worden met cellen van een geschikte donor. Omdat die donor niet wordt gevonden, kan het 'creëren' van een 'baby op maat' een alternatief zijn. Het navelstrengbloed dat, zonder gevaar voor de baby, bij de geboorte kan geoogst worden, dient dan als bron van stamcellen om een transplantatie uit te voeren, zoals bij Charlie gebeurde (zie 'De reddende engel').

Redderbaby's worden soms wel verkeerdelijk aangeduid met de term 'designerbaby's'. Er is in bovenstaande scenario's echter in geen enkele fase sprake van een 'design'-stap, wel van een selectiestap. Die selectie gebeurt op basis van immunologisch weefseltype en al of niet dragerschap van een genetische fout. Van selectie op



STAMCELTECHNOLOGIE MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



De reddende engel

Charlie was vier en leed aan een levensbedreigende vorm van bloedarmoede. Om in leven te blijven moest hij voortdurend aan de bloedtransfusie. Hij zou gebaat zijn bij een beenmergtransplantatie, maar een geschikte donor was niet te vinden.

De ouders van Charlie zochten en vonden een oplossing: een nieuwe baby maken die donorcompatibel is met Charlie. In het laboratorium werden verscheidene embryo's uit zaad en eicellen van het echtpaar gecreëerd om vervolgens uit die embryo's één te kiezen dat genetisch het beste paste bij Charlie. In 2003 bevalt Charlies mama van baby Jamie. Jamie is de eerste 'redderbaby'. Stamcellen uit het navelstrengbloed van Jamie worden gebruikt als transplantaat voor nieuw beenmerg van Charlie. Een jaar na de behandeling verklaren de artsen Charlie officieel 'genezen' van zijn bloedziekte.

Tv-reportage 'De reddende engel' uitgezonden door onder meer Canvas (2003) en belicht in diverse media.

oog- of haarkleur, intelligentie of potentiële schoonheid, zoals soms wordt voorgesteld, is in het geheel geen sprake. De redderbaby's van vandaag hoeven dus geen eerste opstap te zijn naar toekomstige 'kinderen op bestelling' bij wie we een reeks eigenschappen op voorhand kunnen vastleggen.

Gewenst kind

Ook in Vlaanderen, met name in het Academisch Ziekenhuis van de VUB, zijn al redderbaby's geboren. De meeste koppels die bij de VUB aankloppen zijn evenwel buiten-

landers. Logisch, want de bloedziekten waarvoor men babydonoren op maat kan verwekken, komen beduidend vaker voor in mediterrane landen dan in België. Het gaat om aangeboren ziekten als thalassemie, sikkelcelanemie en immuunziekten. Met een bloedtransfusie van een geschikte donorbroer of -zus maken kinderen die aan zo'n ziekte lijden 75 tot 90 procent kans op genezing. Bij niet-erfelijke ziekten als leukemie is de genezingskans minder: 30 tot 50 procent.

Lokale ethische commissies geven alleen groen licht om een redderbaby te verwekken, als deze baby ook echt welkom is in het gezin. Het redden van een ander kind - hoe nobel ook - mag zeker nooit de enige bestaansreden van een kind zijn. Als wordt geoordeeld dat het nieuwe kind op zich niet welkom is, wordt de zaak herbekeken. Daarom worden de ouders niet alleen door medici bijgestaan. In de voorbereidende gesprekken spelen ook psychologen een belangrijke rol. Als zij de vraag van de ouders niet voldoende 'rijp' vinden, wordt ze afgewezen.



Dr. Bart Hansen, Centrum voor Biomedische Ethiek en Recht, Katholieke Universiteit Leuven.

"Redderbaby's vragen om een uitgebreidere en meer genuanceerde ethische analyse dan tot nu toe werd verricht", meent Hansen. "We leggen aan ouderparen de aartsmoeilijke taak op om de baatzuchtige behoefte aan een compatibele stamcel donor voor hun ziek kind te overstijgen in de richting

van een ethisch gekwalificeerde kinderwens. Vervolgens gaan we na hoe oprecht die kinderwens is. Hierbij kan men zich echter de vraag stellen wie over voldoende (psychologisch) inzicht en autoriteit beschikt om uit te maken of dit nieuwe kind werkelijk gewenst is." Evenmin volstaat het volgens de Leuvense ethicus om louter naar de intenties van het betreffende ouderpaar te kijken. Er dient immers ook sprake te zijn van een verantwoord ouderschap. "Zijn de relationele en familiale draagkracht sterk genoeg om dit nieuwe leven tot een volwassen persoon te laten uitgroeien? De confrontatie met een zoon of dochter met een zware aandoening in combinatie met de psychologische problemen die gepaard gaan met ivf en PGD zet de relatie tussen de ouders erg onder druk." Maar wat als het zieke kind

uiteindelijk niet geneest? Zijn ouders dan nog in staat om voldoende zorg – zowel pedagogisch als economisch – op te brengen voor beide kinderen? Of wat als het zieke kind zelfs overlijdt? Welke invloed heeft dit op de relatie ouder-redderkind?

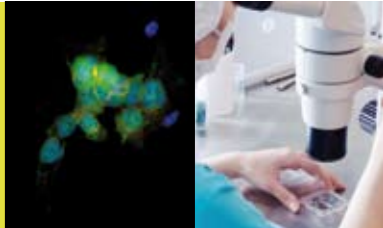
In de bredere ethische analyse moet ook aandacht gaan naar de arts en de toekomstige donorbaby, aldus Hansen. Het artsteam moet zich hoeden voor een zekere therapeutische verbetering die 'datgene wat technologisch haalbaar is' laat prevaleren op 'wat menselijk het meest wenselijke is'. "Bovendien moeten we anticiperen op de beleving van de toekomstige donor om hem of haar tegemoet te treden in de specifieke gevoeligheden die gepaard gaan met deze bijzondere vorm van reproductie." Tot slot mag een adequate ethische analyse zich niet beperken tot het microniveau. "Ik wil vooral de 'sociaal onbewuste trits' vermelden van controleerbaarheid, technocratie en intolerantie tegenover (negatieve) gevoelens van pijn en smart. Dat kan ertoe leiden dat men steeds meer voor invasieve medische technieken opteert zonder zichzelf of de ander de ruimte te gunnen om een proces van verwerking en betekenisverlening aan te vatten."

Weefselbanken – manke regelgeving

Het domein van de cel- en weefseltherapie is niet alleen op medisch-technologisch en ethisch vlak maar ook op het gebied van regelgeving nog volop in ontwikkeling. Er bestaat wetgeving op diverse niveaus inzake bloedafname, menselijke organen, eicellen en embryo's in vitro. De

rode draad in die wetgeving is doorgaans dat het menselijk lichaam en de delen ervan geen ding of geen goed zijn dat je zomaar economisch kan en mag exploiteren. Men kan er bijgevolg geen contract over afsluiten, men kan het niet kopen of verkopen. Juridisch gezien is men dus geen eigenaar van zijn/haar lichaam. Wel wordt algemeen erkend dat een donor zeggenschap heeft over wat er al dan niet met zijn lichaamsmateriaal wordt gedaan.

STAMCELTECHNOLOGIE MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



van de voorwaarden van informed consent, vrijwillige en kosteloze donatie en bescherming van privacy), hiermee geen winst mogen nastreven als zij erin slagen om een meerwaarde creëren door de cellen te bewerken, te modificeren, er stoffen uit extraheren enzovoort.

Voortbouwend op EU-richtlijnen – Vlaamse industrie in het nauw

De huidige wetgeving in België rond het gebruik van cellen voor therapie is in de eerste plaats gebaseerd op de bestaande transplantatiewetgeving. Anderzijds zijn er enkele EU-richtlijnen, met als voornaamste 2003/63³¹ en 2004/23³². De eerste regelt de gemeenschapscode voor humane geneesmiddelen, de tweede formuleert de ver-



De wetgever erkent daarnaast principes als het 'recht op leven', de 'fysieke integriteit' en het 'zelfbeschikkingsrecht over het lichaam'.³⁰

Bij donatie speelt daarom vrijwilligheid, privacy en geïnformeerde toestemming een belangrijke rol. Bovendien mag het menselijk lichaamsmateriaal nooit het object van betaling zijn. Dus mogen de donoren enkel een vergoeding ontvangen gelijk aan de door hen geleden onkosten en inkomstenderving. Hetzelfde geldt voor de persoon die het lichaamsmateriaal (bloed, een orgaan of weefsel) ontvangt. Voor hem moet de kostprijs beperkt blijven tot onkosten voor de medische zorgen, het ontwikkelen van de therapie, de opslag van het materiaal enz. maar volgens de wetgever mag het gedoneerde menselijk materiaal zelf nooit het object van die kosten zijn. Omtrent deze algemene principes bestaat in Vlaanderen en elders in Europa weinig controverse.

Het feit dat het lichaam geen goed is dat economisch geëxploiteerd mag worden, betekent echter niet dat derden die cellen of weefsels afgenomen hebben (mits naleven



Dr. Els Vanheusden, FlandersBio

FlandersBio en de industriële partners betrokken bij de ontwikkeling van innovatieve therapieën op basis van stamceltechnologie zijn van mening dat de omzetting van EU-richtlijn 2004/23 tot het prioriteitenlijstje van de federale coalitie moet behoren. Het over de verkiezingen heen tillen van dit thema heeft tot gevolg dat voor de Vlaamse industrie tot ver in 2008 een rechtsonzekere en discriminatoire situatie blijft bestaan. Dat zal negatieve gevolgen hebben voor de verdere ontwikkeling van cel- en weefseltherapieën in onze regio. Zo kon bijvoorbeeld Xcellentis geen statuut van weefselbank krijgen in België. Pas toen het begin oktober met Celltran (UK) fuseerde, kreeg het in de UK als private instelling wel dit statuut. Anderzijds verwacht Tigenix in de komende maanden de resultaten van haar fase 3 trial met ChondroCelect, waarna dit bedrijf wenst over te gaan tot commercialisering. Indien het bedrijf echter op korte termijn geen erkenning als weefselbank kan bekomen, ziet

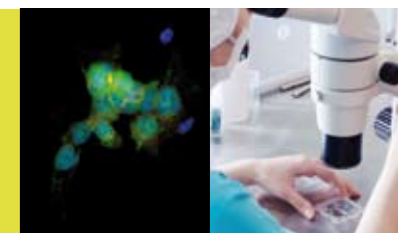
ook Tigenix zich genoodzaakt om tenminste een deel van zijn activiteiten naar het buitenland over te brengen. Als betrokken industrie streven we finaal naar een reglementering waarin het belang van de patiënt optimaal wordt gediend en waarin zowel publieke weefselbanken als private instellingen hun 'core business' ten volle kunnen uitoefenen. Hierbij moeten artsen en ziekenhuizen een centrale rol blijven spelen in de interactie met de donoren, en verantwoordelijk zijn en blijven voor de afname. Er moet een zo goed mogelijke toegang worden gecreëerd tot (stam)cellen, zowel voor publieke als private instellingen, terwijl ethische principes (vrijwillige kosteloze donatie, geïnformeerde toestemming, bescherming van privacy, veiligheid, kwaliteit, werkzaamheid en traceerbaarheid) voorop moeten blijven staan. We streven ernaar dat dezelfde regels gelden voor de ontwikkeling van (stam)celtherapie, of deze nu van publieke of private oorsprong is en dat de Belgische regels harmoniëren met de regels in de ons omringende landen, zodat Vlaamse bedrijven dezelfde kansen krijgen als buitenlandse bedrijven.

eisten voor de veiligheid en kwaliteit van menselijke cellen en weefsels voor toepassing op de mens.

Voor wat betreft somatische celtherapie is in België de omzetting gerealiseerd van EU-richtlijn 2003/63, maar wel met enkele afwijkingen en aanvullingen. EU-richtlijn 2004/23 had op 7 april 2006 in Belgische wetgeving moeten omgezet zijn, maar dat is tot op heden niet gebeurd. Door het ontbreken van regelgeving bestaat er vandaag voor instellingen die cel- en weefseltherapie ontwikkelen een rechtsonzekere situatie. Die situatie leidt ertoe dat niet alleen de controverse rond de private dan wel publieke weefselbanken niet is opgelost (zie volgend hoofdstuk), ook bedrijven die zich toelagen op de ontwikkeling van innovatieve stamcelbehandelingen, zoals Tigenix en Xcellentis, hebben vandaag niet de mogelijkheid om erkend te worden als weefselbank, hetgeen volgens hen wel noodzakelijk is om hun activiteiten in Vlaanderen te kunnen voortzetten. Vandaag heeft de minister alleen publieke weefselbanken erkend. Daarmee ontstaat volgens FlandersBio - de overkoepelende



STAMCELLEN... MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



organisatie die de belangen van de biotechnologiesector in Vlaanderen behartigt - de facto een discriminatiesituatie voor wat betreft de regels voor het ontwikkelen, op de markt brengen en distribueren van bepaalde typen van celtherapie, ten voordele van de publieke weefselbanken. FlandersBio, maar ook VIB, Bio.be en Pharma.be menen dat de oplossing ligt in het maken van nieuwe wetgeving die niet alleen de omzetting van de 2004/23 richtlijn realiseert, maar ook de genoemde ongelijkheden opheft. Een wetsvoorstel hierover van minister Demotte heeft echter de federale regering niet gehaald, maar zal in plaats daarvan nu in de senaat worden geïntroduceerd. De vraag is echter of dit wetsvoorstel nog tijdens deze legislatuur zal worden afgewerkt.

Navelstrengbloed - privaat of publiek

Er zijn in Vlaanderen diverse publieke banken voor de opslag van stamcellen uit navelstrengbloed. In deze publieke navelstrengbloedbanken worden de stamcellen aangewend voor allogene transplantaties en slaat men de cellen niet op naam op. Omdat de stamcellen in deze banken in feite publiek bezit zijn, kost opslag van navelstrengbloed in de publieke banken aan de ouders niets. Sedert enkele jaren is in Vlaanderen ook het bedrijf Cryo-Save actief. Cryo-Save is gespecialiseerd in het langdurig opslaan van stamcellen uit navelstrengbloed. De cellen worden op naam bewaard en zijn bestemd voor 'eigen' (autoloog) gebruik: alleen de donor heeft 'recht' om zijn

stamcellen op te vragen. De stamcellen van je pasgeboren kind laten invriezen, krijgt daardoor het aura van een geboortegeschenk of levensverzekering. Weliswaar met een prijskaartje: 1.375 € voor afname van de stamcellen, transport, bewerking en opslag gedurende twintig jaar. Volwassen stamcellen uit beenmerg laten invriezen kan ook bij Cryo-Save. De totale kostprijs ligt dan tussen 1.585 en 1.950 € voor tien jaar opslag.³³

Pro en contra

Het debat tussen voor en tegenstanders wordt in België al enige tijd gevoerd. Voorstanders beroepen zich op de keuzevrijheid van het individu en de vrijheid van onderneming. Hoewel ze erkennen dat de opslag en behandeling met eigen cellen op dit moment slechts in uitzonderlijke gevallen zin heeft (bv. als het kind na de geboorte een bepaalde aandoening blijkt te hebben of later een aandoening als leukemie krijgt), hopen ze toch dat door de vooruitgang van de wetenschap autologe transplantatie op basis van stamcellen een routinebehandeling wordt voor uiteenlopende belangrijke aandoeningen. Je kan ze dan maar beter nu al bewaard hebben, is de redenering. Baat het niet, dan schaadt het niet.

Kritische meningen ten opzichte van de commercialisering van navelstrengbloed stellen dat er slechts een geringe kans is dat een individueel bewaard preparaat van stamcellen uit navelstrengbloed daadwerkelijk ooit therapeutisch zal aangewend worden voor de persoon van wie het navelstrengbloed afkomstig is. Voorts is er

Kraslot of Levensverzekering?

Een kleine investering – A.E. (43) liet bij de geboorte van haar zoontje L. zijn stamcellen opslaan. Ze hoefde niet lang na te denken. "Het is een relatief kleine investering, zonder gevaar voor moeder en kind." A.E. is arts en heeft een cardiologische achtergrond. "Nu ben ik heel blij dat ik het hebben laten doen. Een jaar geleden bleek ons zoontje een hartafwijking te hebben. Zijn hart is te groot. Het gaat heel goed met hem, hij groeit en bloeit. Maar met zo'n afwijking moet je vroeg of laat geopereerd worden - en daarna elke tien jaar. Dat kan niet te vaak. Het zou geweldig zijn als stamcellen zouden kunnen helpen." Het is wel een bizar toeval, zegt ze. "Voor mij is het niet de vraag óf stamcellen worden toegepast, maar wanneer."

Toch nooit nodig – L.E. (35) en haar man hebben voor geen van beide kinderen stamcellen opgeslagen. "2.500 euro kostte het vier jaar geleden, all-in." Geen van haar zwangere vriendinnen begon eraan. "Als het een paar tientjes had gekost, denk je nog: baat het niet, dan schaadt het niet. Maar het is veel geld voor iets wat niet eens een levensverzekering is. En we hadden al snel iets van: die stamcellen hebben we toch nooit nodig." Maar wat als een van de kinderen toch ziek wordt en er een werkzame, veilige stamceltherapie ontwikkeld is? Zijn zij dan slechte ouders die hun kind een kans op gezondheid hebben ontnomen? Onzin, vindt L.E., schuldgevoel kun je haar niet aanpraten. "Die bedrijven moeten klanten werven. We namen onze beslissing weloverwogen. En daar staan we nog steeds achter."

Uit NRC Handelsblad - 3 mei 2006



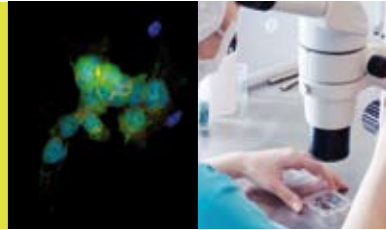
reeds de reële mogelijkheid om bij een eventuele latere aanpak, die een behandeling met stamcellen vereist, aan te kloppen bij een bloedbank om een compatibel staal op te sporen.³⁴

Maatschappelijke keuze

Stel dat het wetenschappelijk nut van opslag voor autologe, uitgestelde toepassing toch zou aangetoond zijn (of worden), dan blijft natuurlijk nog steeds de vraag hoe de toegang hiertoe voor iedereen geregeld kan worden. Moet de opslag dan ook publiek georganiseerd worden en gefinancierd vanuit de solidaire gezondheidsbudgetten? Bijkomende vraag is dan vervolgens of het privé aanbod voor opslag moet worden verboden of mag deze naast het publieke systeem bestaan en op dezelfde wijze gefinancierd worden?

voorlopig geen medische consensus over de supplementaire voordelen van een autologe navelstrengdonatie ten opzichte van een allogene donatie. Tot slot bestaat

STAMCELTECHNOLOGIE MAATSCHAPPELIJKE ASPECTEN



Innovatieve genezing of cowboytherapie?

Stamceltherapie is een toverwoord geworden waarin ernstig zieke en vaak wanhopige patiënten maar al te graag geloven. De Chinese mirakeldokter Huang Hongyun is slechts één van de artsen (of bedrijven) die wonderen beloven met stamcellen. Dichter bij huis is er het Zwitsers-Nederlandse bedrijf Cells4Health van Cornelis Kleinbloesem. Cells4Health belooft in zes talen op zijn website reddende therapieën op basis van stamcellen van de patiënt zelf voor cardiovasculaire aandoeningen, beroerte of verlamming.³⁵ We lezen onomwonden volgende claims 'De ontdekking van de stamcel heeft een ware revolutie ontketend in de hedendaagse geneeskunde. Cells4health slaat niet alleen stamcellen op maar ontwikkelt ook therapieën. Health-Cardiac MI is een nieuwe behande-

ling voor het genezen van cardiovasculaire ziekten. Health-Spinal C is een autoloog stamcelpreparaat met de mogelijkheid om zich te differentiëren in zenuwcellen en hierdoor dwarslaesies te regenereren. Health-Stroke is een autoloog stamcelpreparaat met de mogelijkheid zich te differentiëren in zenuwcellen en het herstellen van het cerebrovasculaire systeem.'

Terwijl het voor zijn omstreden praktijken vroeger uitweek naar Turkije, heeft het onlangs getracht om behandelingen in westerse ziekenhuizen op te starten. Volgens de krant De Morgen trachtte Cells4Health voet aan de grond te krijgen in de privékliniek Cosmipolis in Brugge en het algemeen Ziekenhuis Maria Middelaers in Sint-Niklaas. Cell4Health beweert zelf dat het met een Duitse kliniek een samenwerking heeft opgezet.

De Rotterdamse privékliniek Preventief Medisch Centrum (PMC)³⁶ bood tot voor kort eveneens commerciële stamceltherapieën aan, naast een hele rist andere - alternatieve - geneeswijzen waaronder ayurvedische massage, therapie met dierlijke celextracten, darmspoeling, psycho-kinesiologie, vitaalveldtherapie ... allemaal behandelingen waar tal van wetenschappers sceptisch tegenover staan. Lang duurde de stamcelpraktijk van PMC echter niet want ze werd in oktober door de Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg stilgelegd, nadat een patiënt een allergische reactie had opgelopen. De herkomst van de gebruikte cellen bleek op zijn minst dubieus. Vermoedelijk geaborteerde foetussen uit Pakistan. De Nederlandse regering wil met de 'regeling stamcel-

Proefkonijnen voor 25.000 euro

Het is een verschrikkelijke ziekte, ALS (Amyotrofische Laterale Sclerose). Ze sloop het zenuwstelsel en voert binnen drie tot vijf jaar onherroepelijk tot de dood, want er bestaat geen remedie. Geen wonder dat het storm liep toen in het voorjaar van 2004 het gerucht ging dat een onbekende Chinese arts een behandeling gevonden had die de aftakeling minstens aanzienlijk vertraagde. "Ik vertrok in een rolstoel en keerde terug op krukken", meldde Danny Vyvey uit De Haan, die als eerste Europeaan op eigen houtje naar Peking trok.

Dokter Huang Hongyun spoot zenuwcellen van geaborteerde foetussen in de hersenen en het ruggenmerg van verlamde patiënten om de taak van de uitgevallen cellen te doen overnemen. Held of charlatan? Westerse specialisten waarschuwden dat het allemaal nattevingerwerk was, een trial and error-experiment zonder enig hard wetenschappelijk bewijs, maar in het internettijdperk luisteren patiënten meer naar elkaar dan naar hun dokter en binnen de kortste keren had mirakelman Huang een wachtlijst van honderden wanhopige proefkonijnen uit Amerika, Europa en het Midden-Oosten, ook al eist hij 25.000 euro voor een behandeling.

"Een meerderheid van onze Chinagangers is intussen overleden", weet Danny Reviers, voorzitter van de Belgische ALS-liga, die zelf al meer dan twintig jaar aan een trage vorm van de ziekte lijdt. "Sommigen hebben de reis maar kort overleefd."

De Standaard, 1 april 2006

transplantatie' de klinische toepassing van stamceltherapie vanaf 1 januari 2007 verbieden. Dit in navolging van sommige andere Europese landen. Alleen universitaire medische centra en het Nederlands Kanker Instituut komen dan nog in aanmerking voor een vergunning omdat alleen daar een duidelijke controle bestaat over de bron van de stamcellen en de doeltreffendheid van de toegepaste therapie.

Een wijs besluit, vinden veruit de meeste wetenschappers, artsen en bedrijven die op een wetenschappelijk onderbouwde manier betrokken zijn bij het onderzoek en de ontwikkeling van therapieën met stamcellen. Vandaag is stamceltherapie voor de meeste aandoeningen allesbehalve een succesvolle behandeling. Celtherapie bevindt zich volop in de ontwikkelingsfase en is daarom nog niet rijp om nu al op routinematige basis te worden aangeboden !

STAMCELTECHNOLOGIE

MEER LEZEN OVER STAMCELLEN

Stamceltechnologie is een uitgebreid en snelgroeiend domein. Deze literatuurlijst is een momentopname en streeft hoegenaamd geen volledigheid na. Wie onderstaande werken raadpleegt, krijgt wel een goed beeld van het potentieel, het belang en de mogelijke gevolgen van stamceltechnologie.

'Van cellen tot daden', Catherine Verfaillie en Gudrun De Geyter, Lannoo, 2006.

'Stamcellen', Christine Mummery, Anja van de Stolpe, Bernard Roelen, Natuurwetenschap en Techniek, 2006.

'De mooie beloften van de biotechnologie', Kim De Rijck, Davidsfonds, 2006.

'Regenerative Medicine', National Institutes of Health, 2006.

'The ethics and regulation of human embryonic stem cell research: a critical analysis of the debate', Katrien Devolder, Dissertation submitted in fulfilment of the degree of doctor of philosophy at Ghent University, 2005.

'Stamcelonderzoek: de mens als geschapen medeschepper? Een medische, maatschappelijke, ethische en atheologische verkenning', Bart Hansen, Diss. Doct., 2005.

'Vrouwenraadossier: de eicel = de oerstamcel', <http://www.vrouwenraad.be/dossiers/2005/stamcellen/inhoud.html>.

'Stamcellen voor weefselherstel, Onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen', Nederlandse Gezondheidsraad, 2002.

'Stamcellen', Kennislink.nl, www.kennislink.nl/web/show?id=85559.

'Stamcellen, Spelen met Gods klei', Noorderlicht - Vpro, noorderlicht.vpro.nl/dossiers/4432950/hoofdstuk/4432981/.

'Stamcellen', Pauline Evers en Eelco Soeteman, Erfocentrum (Nederland), www.biomedisch.nl/tekst/stamcellen.php.

'Designer babies: where should we draw the line?', Institute of Ideas, 2002.

'Het menselijk embryo in vitro', Yvon Englert en Alfons Van Orshoven, 1999.

Bronvermelding illustraties

Tekeningen pagina 11, 16, 18 en 19 Otto Vork

Pagina 1 NIH

Pagina 2,48 Science Multimedia Gallery

(Chad A. Cowan), NIH, Dreamstime, iStockphoto

Pagina 4 Dreamstime, VIB, Roche

Pagina 6,24 Dreamstime, NIH, VIB, iStockphoto

Pagina 7,14,23,33,38,39 Dreamstime

Pagina 8,10,15,16,17,30,36,37,40,45,47 iStockphoto

Pagina 12 hESLab AZ-VUB

Pagina 24 Institute for Medical Biochemistry, Wenen, NIH, Dreamstime, iStockphoto

Pagina 26,27,28 Dreamstime, iStockphoto

Pagina 29 iStockphoto, Science Multimedia Gallery

Pagina 31 VIB

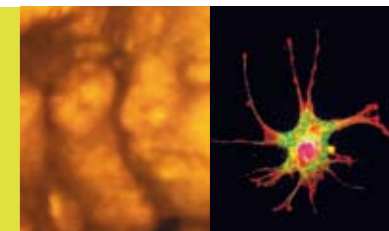
Pagina 42 Merck

Pagina 43 Roche



and involvemen
Edema of the t
volvemen of the
Laboratory Fin
The leukocyte
from 5,000 to 7,00
the number of ly
flammation of th
the number of p
Diagnosis

STAMCELTECHNOLOGIE VOETNOTEN



- 1 Evans MJ, Kaufman MH., Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981 Jul 9;292(5819):154-6.
- 2 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998 Nov 6;282(5391):1145-7.
- 3 Mummery C, van de Stolpe, A, Roelen B, Stamcellen, *Natuurwetenschap en Techniek*, 2006.
- 4 Verfaillie C, Adult stem cells, in *The promise and politics of stem cell research*, in press.
- 5 Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002 Jul 4;418(6893):41-9.
Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol*. 2002 Nov;12(11):502-8.
Verfaillie CM. Hematopoietic stem cells for transplantation. *Nat Immunol*. 2002 Apr;3(4):314-7.
- 6 Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997 Feb 27;385(6619):810-3.
- 7 Braeckman J, Devolder, K. Copyright, Een bio-ethisch essay, 2001.
- 8 Hwang WS, en anderen, SK, Kim SJ, Ahn C, Hwang JH, Park KY, Cibelli JB, Moon SY. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science*. 2004 Mar 12;303(5664):1669-74.
Retraction in: Kennedy D. *Science*. 2006 Jan 20;311(5759):335.
Hwang WS, en anderen, Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. *Science*. 2005 Jun 17;308(5729):1777-83. Retraction in: Kennedy D. *Science*. 2006 Jan 20;311(5759):335.
Vogel G. Picking up the pieces after Hwang. *Science*. 2006 Apr 28;312(5773):516-7.
- 9 Mummery C, tijdens discussieavond 'Het vervangbare lichaam; gepersonaliseerde reserve-onderdelen op bestelling', 7 november 2006, Gent.
- 10 Verfaillie C, Van cellen tot daden, 2006, p.109
- 11 Boogaerts M, Stamcellen, bron van eeuwig leven, 28 februari 2005, www.seniorama.be/archief
- 12 Erfocentrum, Video-interview met Christine Mummery, 14 juni 2005, www.biomedisch.nl/film/brandwonden_stamcellen.php
- 13 Dunnett SB, Bjorklund A, Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease - stop or go? *Nat Rev Neurosci*. 2001 May;2(5):365-369.
- 14 Transplantatie van betacellen bij patiënten met lange ziekteduur, Belgisch Diabetes Register, www.bdonline.be/index.php?n=29&id=32&sid=32&taal=N
- 15 Nathoe HM en Doevendans PA, Stamcelbehandeling van patiënten met hartfalen na een infarct, in Mummery C en anderen, *Stamcellen, Natuurwetenschap en Techniek*, 2006.
- 16 Janssens S, Stamcellen in de behandeling van acuut myocardinfarct, www.azimuz.be/PDF/azimuz_2_2_stamcellen.pdf
- 17 Website Tigenix, www.tigenix.com/home.asp?map=pt
- 18 Devolder K, The ethics and regulation of human embryonic stem cell research: a critical analysis of the debate. Dissertation.
- 19 Uitgebreide besprekingen van de diverse standpunten worden weergegeven in:
Raadgevend Comité voor Bio-Ethiek, advies nr. 18 van 16 september 2002 betreffende het onderzoek op het menselijk embryo in vitro, pp. 19 en volgende.
Devolder K, The ethics and regulation of human embryonic stem cell research: a critical analysis of the debate. Dissertation, 2005.
Hansen B, 'Stamcelonderzoek: de mens als geschapen medeschepper? Een medische, maatschappelijke, ethische en theologische verkenning', Diss. Doct., 2005.
- 20 Wet van 11 mei 2003 betreffende het onderzoek op embryo's in vitro, B.S. 28 mei 2003.
- 21 Council of Europe, Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4 april 1997, <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/164.htm>.
- 22 Hansen B, Schotsmans P, Nys H, De Belgische embryowet, – Centrum Biomedische Ethiek en Recht, K.U.Leuven.
- 23 Hansen B, Stamcelonderzoek: de mens als geschapen medeschepper? Een medische, maatschappelijke, ethische en theologische verkenning, 2005.
- 24 Romeo-Casabona CM, Embryonic Stem Cell Research and Therapy: The Need for A Common European Legal Framework, *Bioethics* 16 (2002) 557-567; Halliday S, A Comparative Approach to the Regulation of Human Embryonic Stem Cell Research in Europe, *Medical Law Review* 12 (2004) 40-69; Wertz DC, Regnier BM en Knoppers BM, Stem Cells in a Pluralistic Society: Consequences of Proposed Canadian Legislation, in *GenEdit* 1 (2001); http://www.humgen.umontreal.ca/int/GE_Arch_v.cfm?an=2003&no=1; Isasi RM en Knoppers BM, Beyond the permissibility of embryonic and stem cell research: substantive requirements and procedural safeguards, *Human Reproduction* 21 (2006) 2474-2481.
- 25 Report On Human Embryonic Stem Cell Research, Commission Staff Working Paper, SEC(2003) 441, http://ec.europa.eu/research/press/2003/pdf/sec2003-441report_en.pdf
- 26 National Institutes of Health, Guidance for Investigators and Institutional Review Boards Regarding Research Involving Human Embryonic Stem Cells, Germ Cells and Stem Cell-Derived Test Articles, www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/stemcell.pdf
- 27 Hansen B, Stamcelonderzoek: de mens als geschapen medeschepper? Een medische, maatschappelijke, ethische en theologische verkenning, 2005.
- 28 President's Council on Bioethics, White paper: Alternative sources of human pluripotent stem cells, 2005, http://bioethics.gov/reports/white_paper/index.html
- 29 Mertes H, Pennings G, Van Steirteghem A, An ethical analysis of alternative methods to obtain pluripotent stem cells without destroying embryos, *Human Reproduction*, 21 (2006) 2749-2755.
- 30 Stamcellen, Hoofdstuk Wetgeving eicellen/stamcellen, Dossier Vrouwenraad, <http://www.vrouwenraad.be/dossiers/2005/stamcellen/wetgeving.pdf>.
- 31 EU-richtlijn 2003/63 tot wijziging van richtlijn 2001/83 inzake de gemeenschapscode voor humane geneesmiddelen, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/review/doc/2003_june/direct_comm_2003_63_nl.pdf.
- 32 EU-richtlijn 2004/23 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen, http://europa.eu.int/eur-lex/pri/nl/oj/dat/2004/l_102/l_10220040407n100480058.pdf.
- 33 Cryo-Save website <http://www.cryo-save.com/cryo-cord/be/nl/>
- 34 Boogaerts, M en anderen, Stamceltransplantaties: feiten en mythen. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2004, 60, 154-163.
- 35 Website Cells4Health, www.cells4health.com/
- 36 Website Preventief Medisch Centrum, www.preventiefmedischcentrum.nl/index.htm

Het Vlaams Instituut voor Wetenschappelijk en Technologisch Aspectenonderzoek

Het Vlaams Instituut voor Wetenschappelijk en Technologisch Aspectenonderzoek is een onafhankelijke en autonome instelling verbonden aan het Vlaams Parlement, die de maatschappelijke aspecten van wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen onderzoekt. Dit gebeurt op basis van studie, analyse en het structureren en stimuleren van het maatschappelijke debat. Het viWTA observeert wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen in binnen- en buitenland en verricht prospectief onderzoek over deze ontwikkelingen. Op basis van deze activiteiten informeert het viWTA doelgroepen en verleent het advies aan het Vlaams Parlement. Op die manier wil het viWTA bijdragen tot het verhogen van de kwaliteit van het maatschappelijk debat en tot een beter onderbouwd besluitvormingsproces.