





Foto
prof.dr. Elaine Dzierzak

Stem Cells in Development and Disease

***Stamcelonderzoek legt
fundamentele basis voor therapie***

Voor een ziekte wordt vaak een therapie ontwikkeld zonder dat precies bekend is hoe de processen in een gezond lichaam verlopen. Het consortium voor stamcelonderzoek begint daarom aan de andere kant: bij de ontwikkeling van een gezond lichaam. Pas als dit bekend is, valt er iets te zeggen over waar het werkelijk mis ging. Het is de fundamentele basis voor de ontwikkeling van medicijnen en therapieën voor vele complexe ziekten, zoals kanker en leukemie.



Als we weten hoe de ontwikkeling onder normale omstandigheden verloopt, kunnen we vervolgens kijken waar het in geval van ziekte is misgegaan

“Over de ontwikkeling van een bevruchte eicel tot een gezond lichaam is relatief weinig bekend. Deze processen moeten we eerst goed begrijpen”, zegt prof. dr. Elaine Dzierzak, wetenschappelijk directeur en initiator van het onderzoeksprogramma Stem Cells in Development and Disease. Zij is hoogleraar Celbiologie aan de Erasmus Universiteit. “Als we weten hoe de ontwikkeling onder normale omstandigheden verloopt, kunnen we vervolgens kijken waar het in geval van ziekte is misgegaan. Inzicht in deze processen is van belang voor de ontwikkeling van nieuwe klinische toepassingen en de basis voor nieuwe therapieën.”

Nederland is sterk op het gebied van de ontwikkelingsbiologie. Elf onderzoeksinstituten hebben hun activiteiten gecombineerd tot een stevig consortium. “Dat is een mooi aantal. Niet te groot, zodat we goed kunnen samenwerken, en niet te klein, zodat we een duidelijke rol spelen in Europa”, vindt Elaine Dzierzak.

Signaalstoffen

Bij de ontwikkeling van een embryo komen tal van groeifactoren en signaalstoffen kijken. Deze moleculen bepalen of een cel uitgroeit tot bijvoorbeeld een levercel, een zenuwcel of een huidcel. Cellen in een hoger organisme zoals de mens communiceren met elkaar door dit soort moleculen uit te scheiden. Andere cellen vangen die moleculen weer op. Hiervoor hebben ze in de celwand speciale ontvangers, zodat de moleculaire boodschap doorgegeven kan worden aan de kern van de cel. Daar zit het erfelijk materiaal DNA, de harde schijf met informatie, waarop alle programma's zijn vastgelegd voor de verschillende celtypes. Zo is er een apart programma voor het maken van een levercel en weer een ander programma voor een zenuwcel. Afhankelijk van het signaal wordt een ander programma gedraaid. De signaalstoffen zorgen er dus voor dat een aantal cellen begint met de aanleg van de huid, en andere met de darmen.

Het doorgeven van de boodschap in de cel naar de celkern verloopt via een soort moleculaire estafette: moleculen geven de informatie aan elkaar door. Bij de ontwikkeling van een eicel worden er net zolang signalen doorgegeven tot er een volwassen lichaam is ontstaan. Daarna is slechts een aantal cellen in het lichaam - de stamcellen - nog in staat te delen en zich te ontwikkelen tot een nieuw celtype. Deze cellen bevinden zich in het beenmerg, de huid en de darmen.

Welke signaalstoffen er nodig zijn om een stamcel te laten doorontwikkelen en hoe de boodschap van deze stoffen binnenin de cel wordt doorgegeven, is een van de hoofdthema's van het stamcelonderzoek. “Het hormoon EPO is een bekend voorbeeld van een signaalstof”, zegt Elaine Dzierzak. “Het wordt geproduceerd in de nieren en stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen door het beenmerg. Omdat deze cellen het zuurstoftransport verzorgen, trok EPO ook de aandacht van sporters die hiermee hun prestaties willen verbeteren.”

Moleculair geheugen

Niet alleen moet het goede programma worden aangezet, het moet ook voortdurend blijven draaien. Daarop concentreert zich het tweede onderzoeksthema. Elaine Dzierzak: “We willen eerst achterhalen welke programma's voor welk celtype zorgen. Bovendien willen we weten hoe dit programma wordt gefixeerd, zodat een zenuwcel een zenuwcel blijft ook nadat de groeifactoren en signaalstoffen verdwenen zijn. We noemen dit het moleculaire geheugen. Het leven is minder simpel dan we dachten. Ontafeling van de genetische code, het DNA, is slechts het beginpunt. Elke cel bevat wel dezelfde basisinformatie, maar niet alle programma's zijn in elke cel in gebruik. Er volgen nog vele informatielagen met controlemechanismen die ervoor zorgen dat een cel uiteindelijk functioneert als een bepaald celtype, en dit in zijn verdere leven ook blijft doen.”



Het derde thema maakt een stap naar klinische en therapeutische toepassingen. Hier staat de vraag centraal hoe stamcellen vermeerderd kunnen worden. “De hoeveelheid stamcellen in ons lichaam blijft altijd op een bepaald niveau”, legt Elaine Dzierak uit. “Wanneer een stamcel zich in tweeën deelt, blijft altijd een van de dochtercellen een stamcel en de andere differentieert tot bijvoorbeeld een bloedcel. Wat maakt nu dat die ene dochtercel wel en de andere niet differentieert? Dit is een belangrijke, maar een moeilijke vraag. Als we dat kunnen achterhalen, dan hebben we de sleutel om van een delende stamcel twee dochterstamcellen te maken, en daarmee heel veel stamcellen. Voor klinische toepassing is dat een cruciale stap.”

Genetische vingerafdruk

De onderzoeksgroep van Elaine Dzierak is gespecialiseerd in bloedstamcellen. De andere academische partners van het consortium in Leiden en Utrecht richten zich op ontwikkelingsprocessen van embryonale stamcellen en darmstamcellen. “Als we weten hoe de ontwikkeling verloopt en hoe het moleculaire geheugen wordt vastgelegd, dan kunnen we dit vertalen naar klinische en therapeutische toepassingen, bijvoorbeeld voor de behandeling van kanker, bloedgerelateerde ziekten als leukemie, maar ook van hartziekten.”

Hoewel het onderzoek is gericht op de ontwikkeling van concrete therapieën, zal dit pas op de lange termijn gerealiseerd kunnen worden. “We doen zeer fundamenteel onderzoek. Als we bijvoorbeeld voor chronische leukemie een geneesmiddel of therapie vinden dan zijn we waarschijnlijk tien tot vijftien jaar verder, net als bij al het geneesmiddelenonderzoek.” Eerder verwacht ze een toepassing voor DNA-chiptechnologie als spin-off van het onderzoek. “Wanneer een stamcel is gedifferentieerd tot een hartspiercel is een bepaald genetisch programma gefixeerd en actief. Met een chip is het mogelijk om te bepalen in welk

stadium een stamcel zich bevindt. We maken dan als het ware een genetische vingerafdruk, zodat we weten of we de juiste cel bestuderen en of onze kweekprocedures en groeicondities goed zijn.”

Darmstamcellen

Het biofarmaceutisch bedrijf Semaia Pharmaceuticals, één van de industriële partners van het consortium, wil medicijnen tegen darmkanker ontwikkelen. Prof. dr. Hans Clevers, directeur van het Hubrecht Laboratorium in Utrecht, is een van de oprichters. Met zijn onderzoeksgroep probeert hij inzicht te krijgen in de stamcellen die zich in de darmen bevinden. Een aantal van zijn onderzoekers werkt via Semaia voor het consortium. Hans Clevers: “De darmen zijn bekleed met weefsel met de hoogste vernieuwingssnelheid van het hele lichaam. Elke dag maken we meer dan honderd gram nieuw darmweefsel aan. De stamcellen in de darm zijn hiervoor verantwoordelijk. Naar het mechanisme van zelfvernieuwing is vreemd genoeg nauwelijks onderzoek gedaan, terwijl veel mensen lijden aan darmkanker en -ontstekingen. Toen we hiermee begonnen, waren we gelijk de experts van de wereld.”

Bij een patiënt met darmkanker zijn veranderingen opgetreden in de signaaloverdracht binnen in de cel. Naast moleculen die de boodschap doorgeven, beschikt de cel over remmers die ervoor zorgen dat het programma om te gaan delen weer tot stilstand komt, zodra het externe signaal voorbij is. Als een remmer stuk is, blijft de moleculaire estafette zich maar herhalen en treedt er continue groei op wat tot kanker leidt. Semaia werkt aan moleculen die het ontstaan van darmtumoren kunnen verhinderen of remmen. Bij de farmaceutische industrie bestaat veel interesse in de ontwikkeling van deze zogenaemde *small molecules* die de estafette van signaaloverdracht kunnen blokkeren.



*Als er geen patent op rust,
begint de farmaceutische
industrie er niet aan*

Lokaliseren

Voorlopig is nog onbekend hoe een darmstamcel er precies uitziet. Hans Clevers: “We kunnen wel voorspellen aan welke criteria ze moeten voldoen en welke genen actief zijn. Als we straks met lichtgevende merkstoffen één stamcel positief kunnen identificeren tussen 999 andere darmcellen, dan kunnen we verder gaan met het identificeren van de groeifactoren die deze cel nodig heeft en proberen de cellen buiten het lichaam in leven te houden. Dit is ook interessant voor therapieën bij sterk

verwante weefsels zoals de alvleesklier of de lever. De industrie is zeer geïnteresseerd in het ontwikkelen van moleculen die een stamcel en dus tumoren kunnen markeren. Hiervoor moeten we eerst het principe ontrafelen, en er octrooi op aanvragen. Dat is ook belangrijk voor de *follow-up* door de farmaceutische industrie. Als er geen patent op rust, beginnen ze er niet aan. De ontwikkeling van een geneesmiddel kost nog steeds honderden miljoenen.”

*Titel project*

Stem Cells
in Development and Disease

Doelstelling

Het identificeren en karakteriseren van de genen en processen in de cel die ervoor zorgen dat stamcellen zich ontwikkelen en specialiseren gedurende de ontwikkeling tot gespecialiseerde cellen en weefsels

Bsik-subsidie

EUR 8,8 miljoen. Conform de subsidieregeling brengt het consortium hetzelfde bedrag in

Periode

2004 - 2008

Samenstelling van het consortium

Elf onderzoeksinstituten aan het Erasmus MC, Nederlands Instituut voor Ontwikkeling Biologie (KNAW) en Nederlands Kanker Instituut, de Nederlandse bedrijven Semaia Pharmaceuticals en PamGene en twee buitenlandse bedrijven, te weten Embryonic Stem Cells International (Singapore), en Minos Biosystems (UK)

Aantal onderzoekers

13 (fte)

Contact

www.stemcells.nl
Rini de Crom, 010 - 408 74 59
stemcells@erasmusmc.nl