

13^{de} PRIJS JACQUELINE BERNHEIM

Stamcellen: grote hoop voor gebroken hart

De 13^{de} wetenschappelijke prijs Jacqueline Bernheim toegekend door het Fonds voor Hartchirurgie belooft Dr. Antoine Bondue (ULB) voor zijn onderzoek naar de ontwikkeling van cardiovasculaire cellen vanuit stamcellen. Waarover gaat het?

Dr. Pierre Stenier
Journalist

Stamcellen: wat zijn dat?

De structurele en functionele eenheid van alle levende wezens, behalve virussen, is de cel (van het Latijn *cellula* wat 'kleine holte' betekent). Er zijn eencellige wezens die, zoals hun naam aangeeft, bestaan uit één enkele cel (bacteriën, amoeben, gisten) en multi- of meercellige wezens bestaande uit meerdere cellen. Bij meercellige wezens hangt de werking van het organisme af van de gecoördineerde biochemische activiteit van cellen gegroepeerd in weefsels (huid, spieren, bot...) om de diverse functies te verzekeren. Men spreekt van "gedifferentieerde" cellen, met een specifieke functie.

Bij wezens met een seksuele voortplanting komen alle cellen voort uit een precursor die het gevolg is van de fusie van een mannelijke kiemcel (spermatozoïde) en een vrouwelijke stamcel (eicel) tijdens de bevruchting, wat stamcellen genereert.

Niet alle stamcellen zijn gelijk.

Er zijn verschillende soorten stamcellen:

- "totipotente" stamcellen, afkomstig van de eerste delingen van de bevruchte eicel, die in staat zijn alle types van cellen van het organisme te vormen om een volledig wezen te vormen, maar ook om cellen te genereren die de extra-embryonale adnexa vormen (de placenta). Het zijn de meest ongedifferentieerde cellen.
- "pluripotente" stamcellen, stamcellen afkomstig van een embryonale kiem, die in staat zijn alle celtypes van een volledig organisme te vormen, maar niet de placentaire adnexa.

- "multipotente" stamcellen, meer gespecialiseerde cellen, foetaal (navelstrengbloed) of uit volwassen niches afkomstig en in staat meerdere celtypes te genereren.

Toti- en pluripotente cellen zijn deze die de grootste cellulaire plasticiteit vertonen, maar die, omdat ze van een embryo komen, meer ethische problemen stellen voor onderzoekers. Multipotente stamcellen hebben minder cellulaire plasticiteit en stellen minder ethische problemen.

Twee eigenschappen onderscheiden stamcellen van andere cellen: ze kunnen zich bijna eindeloos reproduceren en zich omvormen tot gespecialiseerde cellen van zodra ze zich in een aangepaste omgeving bevinden. Die eigenschappen hebben geleid tot een soms buitenmatige interesse om ze te gebruiken bij ziekten waarvoor geen therapie bestaat. Anderzijds zouden ze kunnen worden gebruikt bij verschillende ziekten die zich kenmerken door degeneratie of vernietiging van bepaalde cellen (zenuwcellen, hartcellen, vasculaire cellen, huidcellen). Bij de ziekten van Parkinson of Alzheimer, maar eveneens bij sommige vormen van diabetes, leukemie of ernstige brandwonden, zouden ze vernietigde of defecte cellen kunnen vervangen.

Volwassen stamcellen

Stamcellen bestaan niet alleen bij embryo's. Men vindt ze ook in "niches" bij volwassen organismen: bloed, beenmerg, skeletspieren, vetweefsel, hart, zenuwweefsel. Ze spelen een cruciale rol bij het functioneren van weefsels en bij celhomeostase, dat wil zeggen het dynamisch evenwicht

♥
De wetenschappelijke Jacqueline Bernheimprijs draagt de naam van een 6-jarige meisje dat slachtoffer werd van het nazisme en op 25 mei 1944 in Auschwitz werd vergast. Dankzij deze prijs treedt zij uit de schaduw der vergetelheid en wordt een jonge Belgische onderzoeker in de schijnwerpers gezet. De Prijs werd dankzij een legaat van haar moeder Olga Bernheim ingesteld door het Fonds voor Hartchirurgie en voor het eerst in 1998 toegekend.



♥
 De Bernheim Prijs 2011 werd overhandigd door Prof. Georges Primo aan Dr. Antoine Bondue op 2 februari jongstleden in het kader van het Jaarlijkse Congres van de Belgische Vereniging voor Cardiologie.

Dr. Bondue is cardioloog aan het Universitair Erasmus Ziekenhuis en vorser aan het FNRS.

tussen de cellen die afsterven en de levende cellen die ze vervangen: bijvoorbeeld, elke dag sterven 100 miljard bloedcellen en darmcellen af en worden ze vervangen.

Cardiale stamcellen

Cardiale stamcellen zijn in kleine hoeveelheden aanwezig in de interstitiële niches van het hart en kunnen zich differentiëren tot cardiomyocyten. Hun belangrijkste nadeel is dat hun aantal heel gering is en moeilijk te gebruiken voor een autologe ent. Hun regeneratief vermogen voor beschadigd weefsel is dus heel beperkt.

Stamcellen afgeleid uit beenmerg echter zijn gemakkelijk in grote hoeveelheden te verkrijgen en gemakkelijk te zuiveren. Ze worden al meerdere decennia gebruikt bij diverse bloedaandoeningen, zoals leukemie. Hun differentiatievermogen tot cardiale cellen werd de laatste jaren bestudeerd en bleek beperkt.

Historiek van celtherapie bij myocardinfarct

In 2001 werd een eerste studie gerapporteerd die erop wees dat stamcellen ingespoten in het hart van ratten na een infarct zich zouden kunnen differentiëren tot cardiale spiercellen (cardiomyocyten).

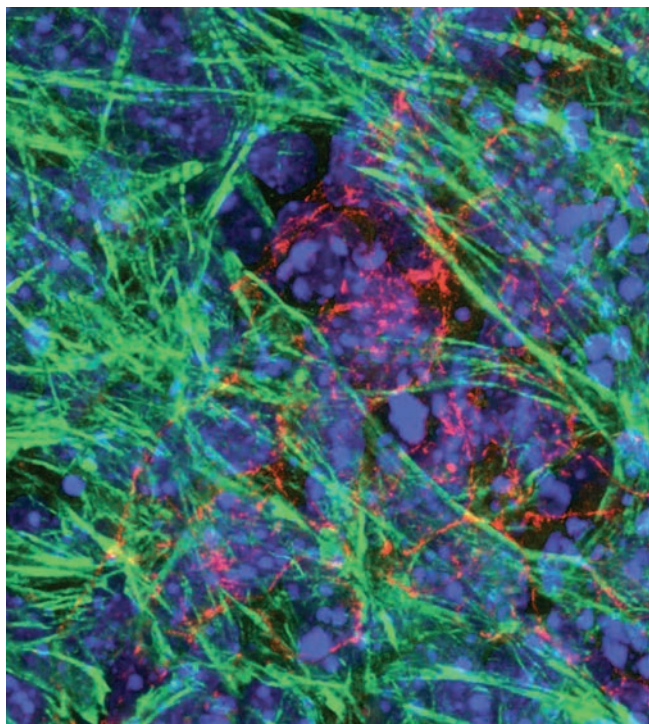
Deze eerste etappe bracht grote hoop, en vele studies werden ondernomen bij de mens. De resultaten waren eerder beperkt, maar toch hoopgevend. Meer bepaald blijft het werkingsmechanisme van getransplanteerde cellen deels onopgelost en lijkt het eerder gebonden

aan indirecte effecten op de wondgenezing van het myocard dan aan een reële regeneratie van hartcellen. Deze situatie zette vorsers aan hun strategie opnieuw te definiëren, met gebruik van diverse stamceltypes, bijvoorbeeld beenmergcellen gedifferentieerd in vitro tot cardiomyoblasten of afkomstig van vet- of spierweefsel, of nog embryonale cellen. Andere strategieën zijn gebaseerd op het gebruik van bepaalde stoffen (chemokines, cytokines, groeifactoren) met als doel de functionele activiteit of het succes van de toegediende celtransplantatie te verbeteren. Hoewel de toediening van stamcellen initieel tot doel heeft cardiomyocyten te vervangen, kunnen ze indirect werken, door het afleveren van stoffen die het herstel van de aangetaste zones bevorderen, via een daling van het afsterven van de cardiomyocyten en een neovascularisatie van de ischemische weefsels. Er is dus nog ruimte voor veel onderzoek.

Hoe cardiovasculaire cellen genereren vanuit stamcellen?

In dit uitgebreide perspectief situeert zich het werk van Dr. Bondue dat beloond werd met de Bernheim Prijs.

Het hart is het eerste functioneel orgaan dat verschijnt tijdens de vorming van het embryo, want de aanwezigheid van een efficiënte bloedsomloop is nodig voor de verdere ontwikkeling. De verschillende types hartcellen (contractiele spiercellen, endotheliale cellen die de interne wand vormen van het hart en gladde spiercellen die



> Cardiale (groen) en endotheliale (rood) differentiatie van Mesp1-positieve cellen © Antoine Bondué

de wand vormen van de hartbloedvaten) zijn afkomstig van primitieve stamcellen die "cardiovasculaire progenitoren" worden genoemd. Die cellen kunnen zich differentiëren naar alle celtypes van het hart. Het ontcijferen van de mechanismen die leiden tot het verschijnen van die primitieve cellen (of cardiovasculaire progenitoren) is een belangrijke stap om enerzijds de initiële stadia van de hartontwikkeling beter te begrijpen, maar anderzijds ook om ongedifferentieerde cellen te oriënteren naar cardiovasculaire cellijnen en op grote schaal cardiovasculaire cellen te produceren die mogelijk kunnen worden gebruikt voor therapeutische of zelfs industriële doeleinden.

Die studies werden uitgevoerd op pluripotente embryonale cellen afkomstig van vroegtijdige embryo's, die eindelijk kunnen worden gekweekt in ongedifferentieerde toestand (zelfhernieuwing) en in staat zijn zich in sommige omstandigheden te differentiëren naar alle mogelijke cellijnen van een embryo, onder meer cardiovasculaire cellen.

Inductor van de keuze van de cardiovasculaire identiteit

Dr. Bondué, cardioloog en vorser aan het FNRS, werkte in het laboratorium van Cédric Blanpain (IRIBHM-ULB) aan Mesp1, een transcriptiefactor (proteïne dat de expressie van genen reguleert). Door gebruik te maken van de differentiatie van embryonale stamcellen als model om de initiële stadia van de hartontwikkeling samen te vatten, toonde Dr. Bondué aan dat Mesp1 aanzienlijk de cardiovasculaire differentiatie van stamcellen versnelt en vermeerderd. Cellen gestimuleerd door Mesp1 vertonen heel snel contractiele zones, wat de indruk schept dat alle cellen in cultuur beginnen samen te trekken. Globaal bevordert Mesp1-expressie de differentiatie van stamcellen naar alle mogelijke hartceltypes.

Klinische en industriële toepassingen

Cardiovasculaire aandoeningen zijn de belangrijkste doodsoorzaak in westerse landen. Ze worden vaak geassocieerd met acuut of chronisch verlies van cardiomyocyten dat leidt tot hartinsufficiëntie. Ondanks belangrijke recente vooruitgang in de behandeling en het beheer van hartfalen, blijft harttransplantatie momenteel de ultieme therapeutische optie die kan worden voorgesteld aan patiënten met terminaal hartfalen.

Gezien het beperkte aantal beschikbare organen, wordt het essentieel om alternatieve bronnen van bruikbare cardiovasculaire cellen te vinden om ze te gebruiken voor het herstel van de hartfunctie en om de pool beschadigde cellen terug op te bouwen na aantasting van het hart, bijvoorbeeld bij hartinfarct. Experimentele en klinische studies wijzen momenteel op de haalbaarheid van cardiale celtherapie, maar ze onderstrepen ook de nood om beter de moleculaire mechanismen te begrijpen die leiden tot de keuze van de cardiovasculaire identiteit tijdens de differentiatie van stamcellen. Cardiovasculaire cellen en hun progenitoren afkomstig van de differentiatie van stamcellen blijken een mogelijke bron te zijn voor cellen die kunnen worden gebruikt voor therapeutische of industriële doeleinden.

Bovendien biedt het aantonen dat het tegenwoordig mogelijk is gespecialiseerde somatische cellen te herprogrammeren (bijvoorbeeld huidcellen) naar een toestand gelijkaardig aan die van ongedifferentieerde stamcellen en vergelijkbaar met die van embryonale stamcellen nieuwe hoop voor de productie van cardiovasculaire cellen eigen aan de patiënten (autoloog). Tenslotte brengt het aantonen van het bestaan van een intrinsiek vernieuwingspotentieel van het volwassen hart nieuwe hoop in verband met het bestaan van en de bijdrage van volwassen hartstamcellen tot een cardiaal regeneratieproces.

Naast toepassing in de regeneratieve geneeskunde, zouden cardiovasculaire cellen verkregen via expressie van Mesp1 kunnen worden gebruikt in industriële processen, zoals onderzoek naar de werking van nieuwe medicamenten die een invloed hebben op hartcellen, en ook bij de evaluatie van hun toxiciteit. Dankzij de cultuur van precursoren en cardiale cellen in grote hoeveelheden kunnen namelijk de werking en de toxiciteit van nieuwe medicamenten op grote schaal worden bestudeerd.

De toekomstmogelijkheden die dit zoekwerk opent zijn dus heel bemoedigend. ■

Referenties :

- Bondué, A. et al. Mesp1 acts as a master regulator of multipotent cardiovascular progenitor specification. *Cell Stem Cell* 3, 69-84 (2008).
- Bondué, A. & Blanpain, C. Mesp1: a key regulator of cardiovascular lineage commitment. *Circ Res* 107, 1414-27 (2010).
- Bondué, A. et al. Defining the earliest step of cardiovascular progenitor specification during embryonic stem cell differentiation. *J Cell Biol* 192, 751-65 (2011).

Contact :

Dr. Antoine Bondué: abondué@ulb.ac.be