

Fundamente van het menselijk lichaam

Wie alle ontwikkelingen op biomedisch gebied probeert bij te houden, moet het af en toe wel duizelen. Maar ondanks de explosief toegenomen kennis is het menselijk lichaam nog in veel opzichten een black box. Hoe kunnen we al die kennis combineren opdat nieuwe therapieën mogelijk worden? Wat kunnen we nog verwachten van de medisch-biologische wetenschap? Twee toponderzoekers lichten een tipje van de sluier op.

In een feesteditie van tijdschrift *Science* stond begin 2011 het verhaal van een zesjarige jongen die al jaren leed aan chronische darmontstekingen. Artsen konden de oorzaak niet achterhalen, totdat zij met de nieuwste analysetechnieken een mutatie ontdekten in een van zijn

Prof. dr. Christine Mummery verricht bij het Leids Universitair Medisch Centrum baanbrekend werk met stamcellen: 'Als we patiënten met stamceltherapie een menswaardig leven zouden kunnen geven, dan zou dat toch geweldig zijn?'

Hoe werken al die duizenden genen, eiwitten, suikers en vetten met elkaar samen?

genen. Die kennis bleek voldoende om het probleem te verhelpen via een transplantatie van beenmerg met daarin stamcellen zonder genetische afwijking.

● Kennis is toegenomen

Met het speciale nummer herdacht *Science* het feit dat precies tien jaar eerder het menselijk genoom was ontrafeld. Dat was een ongekende doorbraak, zegt hoogleraar micro-

In het lab liggen gekweekte hartcellen er vrolijk op los te kloppen

biologie Lubbert Dijkhuizen. ‘Onze kennis over de onderdelen van de levende cel is sinds die tijd enorm gegroeid. Daarmee is de behandeling van ziekten die door een afwijking in een gen of een eiwit worden veroorzaakt sterk verbeterd. Maar in veel andere opzichten zijn de ontwikkelingen toch achtergebleven bij de optimistische verwachtingen. Dat komt omdat het ons nu nog ontbreekt aan inzicht in de werking van de cel als geheel.’

Om daar meer zicht op te krijgen, is in het vak van Dijkhuizen een nieuwe benadering in opkomst, de systeembio. ‘Tot nu toe was de

De droom van systeembio is om het hele gecompliceerde netwerk van moleculen, cellen, weefsels, organen, organismen en zelfs hele ecosystemen te vangen in modellen. Microbioloog prof. dr. Lubbert Dijkhuizen aan de Rijksuniversiteit Groningen: ‘Op dit moment zijn we al in toenemende mate in staat om de werking van eenvoudige eencelligen zoals gisten en bacteriën wiskundig te beschrijven. Ik verwacht dat dit binnen enkele tientallen jaren ook voor sommige menselijke organen mogelijk zal worden.’



► centrale vraag in de biologie: uit welke onderdelen bestaat de cel en wat is hun functie? De vraag waarop systeembioogie een antwoord zoekt is: hoe werken alle onderdelen van ons lichaam, die duizenden genen, eiwitten, suikers en vetten, samen en hoe beïnvloeden ze elkaar?’

● Model geeft inzicht

Dat antwoord is vooral van belang voor een beter begrip van ziekten die worden veroorzaakt door ontsporingen in de gecompliceerde wirwar van verbindingen tussen genen en eiwitten in cellen. Bijvoorbeeld bij kanker. Om dat netwerk in kaart te brengen kunnen biologen niet zonder de hulp van hun collega’s uit andere vakgebieden. En al helemaal niet zonder de rekenkracht van computers. Als voorbeeld wijst Dijkhuizen op het onderzoek naar de manier waarop onze lichaamscellen glucose opnemen en omzetten in energie. ‘Bekend is dat daarvoor twintig achtereenvolgende

reacties in de cel verantwoordelijk zijn. Ook weten we dat dit proces met precies de juiste snelheid moet verlopen. Zo niet, dan word je ziek. Het is dus heel belangrijk om erachter te komen hoe de cel de snelheid van dat proces reguleert, maar dat lukt ons niet als biologen. Om daar zicht op te krijgen zijn wiskundigen en informatici nu bezig om, op basis van de informatie van chemici, fysici en biologen, voor dit proces een computermodel op te stellen. Dat moet straks structuur aanbrengen in de enorme hoeveelheid informatie waarover we beschikken.’

● Ziekte wordt aangepakt

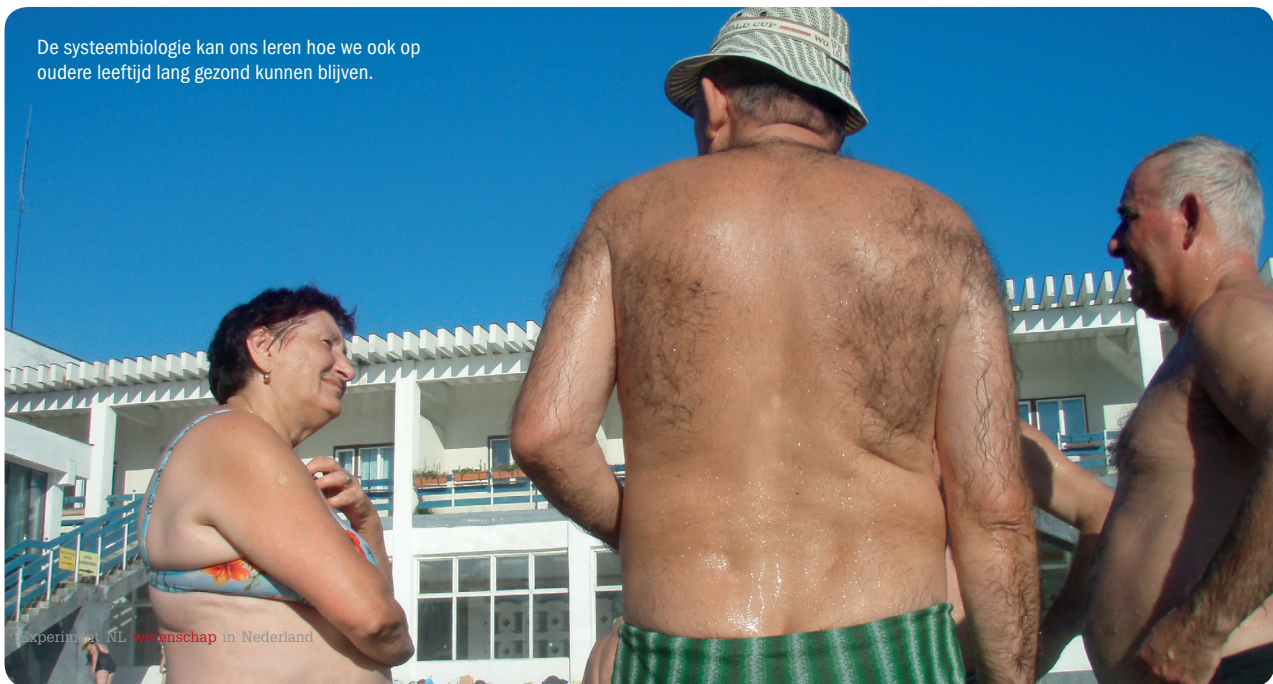
‘Met behulp van zo’n model zouden we niet alleen beter begrijpen hoe processen in het lichaam verlopen, we kunnen het ook gebruiken om ziekten veel gericht aan te pakken en om te voorspellen welke werking een bepaald geneesmiddel zal gaan hebben. Als we in zo’n model ook

Met individueel afgestemde voeding en medicatie worden we gezonder oud

nog eens specifieke informatie over een bepaalde patiënt zouden kunnen stoppen, dan kunnen we zelfs ook bepalen welk geneesmiddel en welke voeding dit ene individu nodig heeft om zo gezond mogelijk oud te worden. Het zal niet van vandaag op morgen gebeuren, maar op een termijn van, zeg, twintig jaar zullen we in dit opzicht een stuk verder zijn.’

Een andere veelbelovende ontwikkeling in het medisch onderzoek is het gebruiken van lichaamseigen

De systeembioogie kan ons leren hoe we ook op oudere leeftijd lang gezond kunnen blijven.



Systeembioologie

De droom van systeembiologen is op termijn niet alleen individuele processen, maar het hele gecompliceerde netwerk van moleculen, cellen, weefsels, organen, organismen en zelfs hele ecosystemen te vangen in modellen. Op dit moment zijn medewerkers van microbioloog Lubbert Dijkhuizen al in toenemende mate in staat de werking van eenvoudige eencelligen zoals gisten en bacteriën wiskundig te beschrijven. En de Groningse hoogleraar verwacht dat dit binnen enkele tientallen jaren ook voor sommige menselijke organen mogelijk zal worden.

stamcellen om ziekten te begrijpen en te genezen. In Leiden probeert de hoogleraar ontwikkelingsbiologie Christine Mummery van stamcellen goed werkende hartcellen te maken. Voor veel patiënten met hartproblemen is een transplantatie van een nieuw hart vroeg of laat onafwendbaar. Nu zijn zij daarvoor aangewezen op een donorhart met alle risico's van dien. Zou het niet mooi zijn als zij een vervangend hart konden krijgen dat in het laboratorium is gekweekt uit hun eigen stamcellen? Het klinkt voor ons als je reinste sciencefiction, maar voor Mummery is het wel degelijk, zij het nog verre, toekomstmuziek.

● Gekweekte cel redt levens

Stamcellen kunnen in het lichaam veranderen in andere soorten cellen. Vooral de embryonale stamcellen wekken al vroeg de belangstelling van Mummery, omdat ze nog kunnen uitgroeien tot elk celtype. Door ze in het lab op de juiste manier te instrueren zou je dus 'nieuwe' cellen

van elke gewenste soort kunnen kweken om daarmee patiënten te genezen.

Na jaren van onderzoek hebben Mummery en haar medewerkers die techniek nu steeds beter onder de knie gekregen. In hun lab liggen uit muizen gekweekte hartcellen er vrolijk op los te kloppen. Alleen is het een probleem dat cellen die het in het laboratorium prima doen, in het lichaam nog allesbehalve naar behoren werken. Als voorbeeld wijst Mummery op haar pogingen met muizen waarbij een infarct was opgewekt door een bloedvat dicht te knijpen. Ze behandelde ze met gekweekte hartcellen. 'Onze cellen blijven in het muizenhart kloppen, alleen doen ze dat nog niet zoals wij dat willen.'

● Cel boekt succes

Omdat ook andere met behulp van stamcellen geproduceerde cellen in het lichaam van proefdieren minder goed functioneren dan gehoopt, waarschuwt Mummery voor overtrokken verwachtingen. 'Een nieuw gekweekt hart zie ik ons voorlopig nog niet maken. En ook voor andere gecompliceerde organen zal kweken in het lab wellicht pas in een heel

verre toekomst een haalbare kaart zijn. Maar op andere terreinen zijn wel al successen geboekt. Zo zijn in de VS twee patiënten met een dwarslaesie behandeld met in het lab gekweekte cellen die een eiwit produceren dat rond de zenuwbaan zit. De hoop is dat de elektrische stroom tussen de hersenen en het onderlichaam ermee hersteld wordt.'

● Veroudering is complex

Mede dankzij de medische wetenschap is de gemiddelde leeftijd in de westerse wereld fors toegenomen. Op dit moment richt veel onderzoek zich ook op de vraag hoe veroudering tegen te gaan, maar Dijkhuizen en Mummery waarschuwen voor overspannen verwachtingen.

Dijkhuizen: 'Het is niet reëel om te denken dat de gemiddelde leeftijd waarop mensen overlijden nog heel veel verder zal stijgen als gevolg van nieuwe doorbraken in het onderzoek. Daar is veroudering een te complex proces voor. Wat de systeembioologie ons waarschijnlijk wel kan leren, is hoe we de kwaliteit van leven op hoge leeftijd kunnen verhogen door onze cellen, met hulp van diëten of medicijnen, zo lang mogelijk gezond en schadevrij te houden.'

Stamceltherapie

Op langere termijn zal de reconstructie van stukjes weefsel zoals bot met behulp van stamcellen een snelle ontwikkeling doormaken, verwacht Christine Mummery. 'Er wordt nu al kraakbeen gemaakt door materiaal van kunststof te combineren met uit stamcellen gekweekte beenmergcellen. En in Utrecht verwacht men over niet al te lange tijd uit stamcellen een stuk darm te kunnen maken.'

► ● **Dove hoort weer**

Mummery: ‘Ook de stamceltherapie biedt in dit opzicht kansen. Neem ouderdomsblindheid, een probleem dat wordt veroorzaakt doordat cellen achterin de retina op oudere leeftijd kapot gaan. Bij dieren is het inmiddels in een aantal gevallen gelukt om in het lab gekweekte cellen met succes te transplanteren, Als ons dat ook bij patiënten zou lukken, dan zouden veel meer mensen tot op hoge leeftijd

kunnen blijven lezen. Ook zijn onderzoekers al heel ver met het kweken van nieuwe haarcellen voor oren, waardoor dove mensen weer kunnen horen. En met cellen die de pijn van patiënten met *angina pectoris* (pijn op de bost) kunnen verminderen. Stamceltherapie zal een belangrijke bijdrage gaan leveren aan een betere kwaliteit van leven van patiënten.’ ■

■ ERIK HARDEMAN

Meer inzicht in de samenwerking tussen genen, eiwitten, suikers en bijvoorbeeld vetten moet helpen bij de bestrijding van kanker. Op de foto een door kanker aangetaste maag.



Ethische discussie

Het gebruik van stamcellen uit menselijke embryo's is enorm omstreden. Tot voor kort zorgde dat voor een grote handicap voor de kweek van cellen in het lab. Daarom was ontwikkelingsbioloog Christine Mummery opgetogen toen Japanse onderzoekers er in 2007 in slaagden huidcellen zodanig genetisch te herprogrammeren dat ze zich gingen gedragen als embryonale stamcellen. ‘Dat is een uiterst fundamentele ontdekking geweest, die ongetwijfeld ooit de Nobelprijs zal krijgen. Allereerst zijn we nu in principe af van de vraag of het gebruik van stamcellen uit embryo's wel ethisch verantwoord is. Bovendien zou er minder kans zijn op afstotingsverschijnselen als we voor de kweek van nieuwe cellen geherprogrammeerde huidcellen van de patiënt zelf zouden kunnen gebruiken.’

Computervisualisatie van bindweefsel met de daarin gegroeide mineraaldeeltjes (roze).



Natuurlijk bot uit het lab

Bij een botoperatie gebruikmaken van een implantaat dat op een zelfde manier is gegroeid als natuurlijk bot. Die droom is dichterbij gekomen dankzij onderzoeker Nico Sommerdijk. ‘Tot voor kort dacht men dat voor mineraalvorming in bot de aanwezigheid van speciale eiwitten onmisbaar was. Wij hebben laten zien hoe bindweefsel het hele botvormingsproces zelf reguleert.’

De onderzoekers slaagden daar in door het proces op elk gewenst moment te bevriezen bij min 170 graden Celsius. Daardoor konden zij elke fase ervan met een speciale elektronenmicroscop in alle rust bekijken. Inmiddels gebruikt een Italiaans onderzoeksinstituut de Eindhovense kennis voor het ontwikkelen van nieuwe botimplantaten.

Maar de ambitie van Sommerdijk reikt verder. ‘Wij denken dat de vorming van alle harde materialen in levende wezens verloopt volgens dit principe. Daarmee zou de weg openliggen voor de productie in het laboratorium van een groot aantal van zulke materialen, zoals magnetische nanokristallen voor MRI-scanners.’ ■