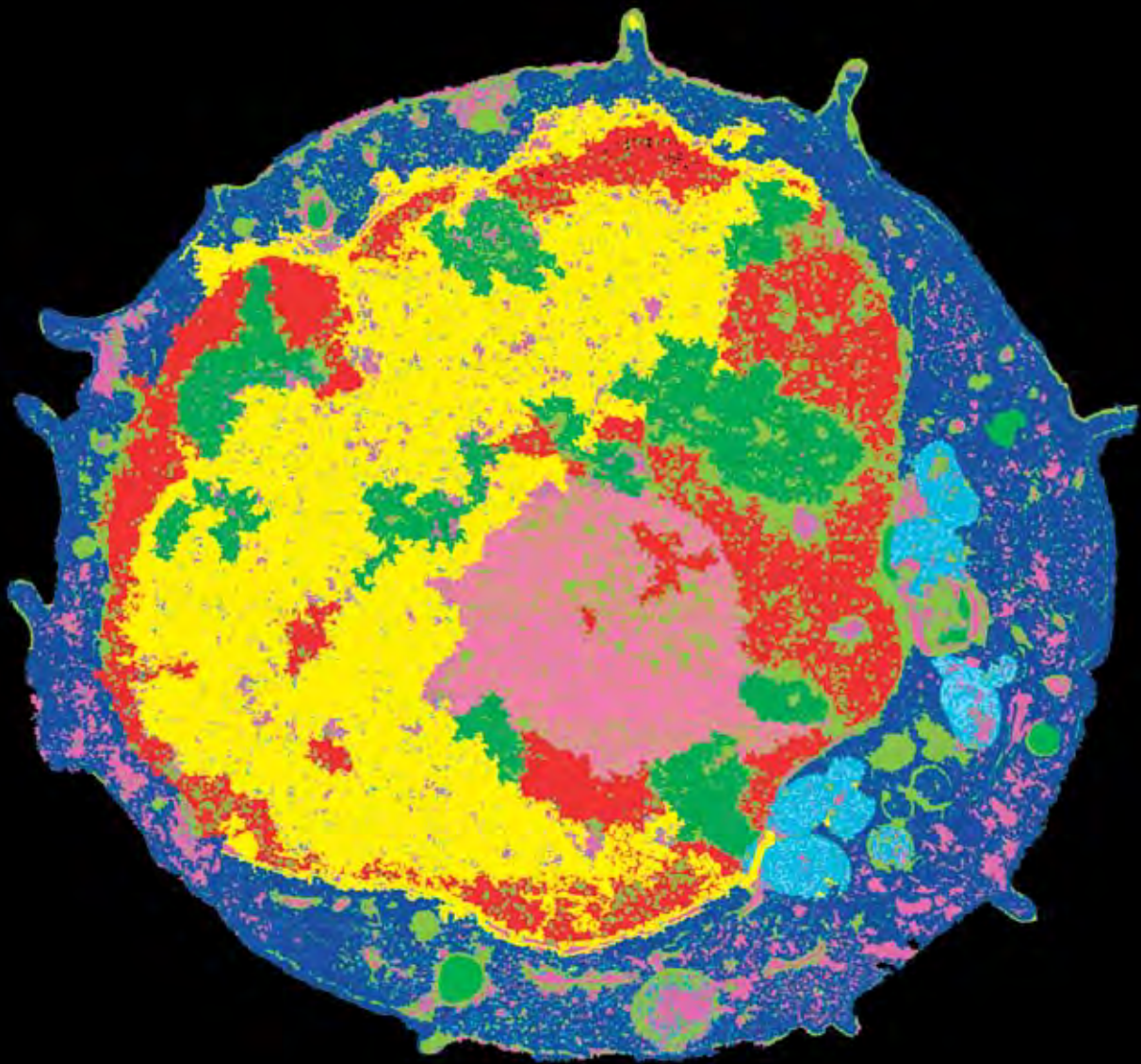


MS *in focus*

Editie 11 • 2008

● Stamcellen en remyelinisatie bij MS



multiple sclerosis
international federation

Multiple Sclerosis International Federation (MSIF)

MSIF leidt de MS-beweging die wereldwijd actief is. Zij stimuleert onderzoek naar inzicht in en de behandeling van MS en probeert de kwaliteit van leven voor mensen met MS te verbeteren. Bij de uitvoering van deze missie werkt het MSIF op unieke wijze samen met nationale MS-verenigingen, artsen en de internationale wetenschappelijke gemeenschap.

Onze doelen zijn:

- Ondersteunen van de ontwikkeling van effectieve nationale MS-verenigingen
- Overdracht van kennis, ervaring en informatie over MS
- Internationaal bepleiten van de goede zaak voor mensen met MS
- Onderzoek naar inzicht in, behandeling en de genezing van MS stimuleren

Bezoek ook onze internetsite: www.msif.org

Cover image: Coloured transmission electron micrograph (TEM) of a section through a stem cell. Illustration copyright © DR GOPAL MURTI / SCIENCE PHOTO LIBRARY

Designed and produced by

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
UK

+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN 1478467X

© MSIF

Team van redacteuren

Redacteur en projectleider Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, afdeling sociaal en gezondheids-onderzoek, Italiaanse multiple sclerose vereniging, Genua, Italië.

Hoofdredacteur Melanie Hook, BA, PGDip, informatie- en communicatiemanager, Multiple Sclerosis International Federation.

Redactieassistent Chiara Provasi, MA, projectcoördinator, afdeling sociaal en gezondheidsonderzoek, Italiaanse multiple sclerose vereniging, Genua, Italië.

Verantwoordelijk bestuurslid van het internationaal medisch en wetenschappelijk bestuur Chris Polman, MD, PhD, professor in de Neurologie, medisch centrum van de Vrije Universiteit, Amsterdam, Nederland.

Redacteuren

Nancy Holland, EdD, RN, MSCN, vicevoorzitter klinische programma's, Nationale Multiple Sclerose, VS.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, medisch directeur, MS-vereniging "the Nerve Centre" Victoria, Australië (NSW/VIC).

Nicole Mulasits, hoofdredacteur tijdschrift Neue Horizonte, Oostenrijkse MS-vereniging, Oostenrijk, lid van de internationale commissie Mensen met MS

Izabela Czarnecka, voorzitter, Poolse MS-vereniging, Polen.

Dorothea Pfohl, RN, BS, MSCN, MS verpleegkundige, klinisch coördinator, breed MS-centrum van de afdeling Neurologie van de Universiteit van Pennsylvania Health System, VS.

Paul Van Asch, directeur Psychotherapie, nationaal MS-centrum, Melsbroek, België.

Nicki Ward-Abel, lecturer practitioner in MS, University of Central England, Birmingham, Groot-Brittannië.

Letter from the Editor



Er is onlangs veel onenigheid ontstaan in de pers over de voors en tegens van stamcelonderzoek. Omdat de media een hele belangrijke rol speelt bij het bekendmaken van de vooruitgangen die geboekt worden, is de discussie over stamcellen vaak gebaseerd op onvolledige en bevooroordeelde informatie.

Verhalen over miraculeus herstel van MS zijn bij iedereen bekend. Stamcelbehandelingen die niet onder wetenschappelijk toezicht staan en zich richten op mensen die vaak wanhopig op zoek zijn naar genezing zijn gevaarlijk en onethisch.

Het "nieuws" over de onderzoeken biedt ons vooruitzichten die we kunnen begrijpen wanneer we op de hoogte zijn van de richting waarin het onderzoek gaat. Elk feit vereist hierbij nader onderzoek en nauwkeurig toezicht. Dit nummer van MS in focus over stamcellen en remyelinisatie bij MS verschijnt op een moment dat men in MS-kringen vol hoop en vastberadenheid is, maar toch ook wel enige onzekerheid voelt. Het begrijpen van onderzoek op het gebied van stamcellen is erg moeilijk. In dit nummer van MS in focus hebben we een aantal vooraanstaande wetenschappers bij elkaar gebracht die een begrijpelijk beeld zullen schetsen van de huidige kennis over stamcellen en de doelen waarop wetenschappers over de hele wereld zich richten. Wij hopen dat de lezers door de inhoud van dit nummer een beter beeld krijgen van hoe de vooruitgang in de onderzoeken ons dichterbij nieuwe therapeutische behandelingen van mensen met MS kan brengen. Wij hopen dat lezers door dit nummer begrijpen hoeveel inspanning het onderzoek op het gebied van stamcellen kost. Denk hierbij aan kwaliteitsnormen, wetenschappelijke nauwkeurigheid, kwaliteitscontrole, controleren en rapporteren; standaarden die onontbeerlijk zijn wanneer stamceltherapie ooit werkelijk tot de mogelijkheden gaat behoren om mensen met MS te helpen. Namens het team van redacteurs bedank ik dr. Gianvito Martino voor zijn hulp bij het samenbrengen van de auteurs van nummer 11 en voor zijn hulp bij het zekerstellen dat alle relevante onderwerpen op het gebied van stamcelonderzoek bij MS in dit nummer worden behandeld. Ik zie ernaar uit uw reacties te ontvangen.

Michele Messmer Uccelli, redacteur

Noot van de redactie

De inhoud van MS in focus is gebaseerd op professionele kennis en ervaring. De redacteurs en auteurs streven ernaar relevante, accurate informatie te verstrekken. De zienswijzen en meningen zijn niet noodzakelijkerwijs in overeenstemming met die van het MSIF. De informatie in MS in focus is niet bedoeld ter vervanging van een advies, recept of aanbeveling van een arts of andere in deze bevoegde autoriteit. Voor specifieke, persoonlijke informatie dient u uw arts te raadplegen. MSIF verleent geen goedkeuring of ondersteuning aan specifieke producten en of diensten en beveelt deze niet aan, maar geeft informatie om mensen te helpen hun eigen beslissing te nemen.

Contents

Stamcellen: inzicht in hun rol bij de behandeling van MS	4
Mesenchymale stamcellen: beloftes en realiteit	7
Neurale stamcellen voor het herstel van myeline bij MS	9
Menselijke embryonale stamcellen: een experimentele en therapeutische bron?	12
Hematopoïetische stamceltherapie: Kunnen we het immuunsysteem herstellen bij MS?	15
Remyelinisatie, het volgende doel van de behandeling van MS?	18
Vaststellen van een beleid ten aanzien van stamcellen bij MS	21
Antwoord op uw vragen	23
Interview: dr. Pablo Villoslada	24
Resultaten van het onlineonderzoek naar stamcellen	25
Recensies van publicaties	26
Verklarende woordenlijst	27

Om lezers te helpen dit complexe onderwerp te begrijpen, hebben we op pagina 27 een verklarende woordenlijst samengesteld.

Het volgende nummer van MS in focus gaat over spasticiteit. Vragen en brieven over dit onderwerp kunt u sturen naar michele@aism.it of naar de Italiaanse MS-vereniging, Via perai 40, Genua, Italië 16149, ter attentie van Michele Messmer Uccelli.

Stamcellen: inzicht in hun rol

Jack Antel, arts, en Peter Darlington, PhD,
Montreal Neurological Institute & Hospital,
McGill University, Montreal, Quebec,
Canada

Multipale sclerose (MS) wordt doorgaans gekenmerkt door een relapsing-remitting klinisch ziektebeloop, waarbij de patiënt een of meer neurologische uitvalsverschijnselen ontwikkelt die in de daaropvolgende dagen of weken geheel of gedeeltelijk verdwijnen. Deze schubs zijn een uiting van het ontstaan van nieuwe laesies in het centrale zenuwstelsel (CZS) zoals zichtbaar gemaakt met behulp van magnetische kernspinresonantie (MRI). Wanneer dergelijke laesies in het laboratorium worden onderzocht, blijken ze te worden gekenmerkt door ontsteking, vernietiging van myeline en een variabele mate van beschadiging van de onderliggende axonen.

Een verder punt van zorg is dat de aanhoudende afwezigheid van myeline bijdraagt aan het gestage verlies van axonen, in sommige gevallen de kennelijke basis voor de progressieve aard van MS. Aanhoudend verlies van myeline kan axonen gevoeliger maken voor herhaalde beschadiging, de axonen aanzetten tot compensatoire veranderingen in hun eigenschappen (wijziging van de ionkanaalexpressie) die kunnen leiden tot verdere, vertraagde aantasting van het axon, en de ondersteunende factoren wegnemen die noodzakelijk zijn voor overleving van de axonen op lange termijn. De vraag die centraal staat in dit nummer van MS in focus is of behandeling met stamcellen de beschadigde myeline kan repareren of vervangen om zo de effectieve elektrische geleiding in het CZS te herstellen en de neurologische functie te laten terugkeren.

Wat zijn stamcellen en wat doen ze?

Stamcellen en bepaalde typen 'voorlopercellen' worden standaard gedefinieerd als cellen die zelfvernieuwend zijn (ze kunnen zich delen en meer exemplaren van zichzelf produceren) en die kunnen differentiëren naar een rijp celtype met de eigenschappen van cellen waaruit specifieke

organen zijn opgebouwd. De initiële stamcellen zijn de cellen die het resultaat zijn van de eerste celdelingen na bevruchting van het ovum (eicel), de conceptie genaamd. Dergelijke cellen hebben het vermogen te differentiëren naar alle verschillende celtypen waaruit het lichaam is opgebouwd en worden pluripotente stamcellen genoemd.

Tijdens dit differentiatieproces zijn er cellen die het vermogen voor zelfvernieuwing blijven behouden, maar een beperkter potentieel hebben ten aanzien van differentiatie; zo zijn ze beperkter in de celtypen die ze kunnen voortbrengen. In de artikelen in dit nummer worden specifieke stamceltypen besproken. Stamcellen die binnen het CZS voorkomen en die zich kunnen ontwikkelen tot zenuwcellen, worden neurale stam- of voorlopercellen genoemd. Sommige ervan kunnen alle typen zenuwcellen produceren, terwijl andere, waaronder de cellen die zich alleen tot myelinevormende cellen (myeline- of oligodendrocytvoorlopercellen) kunnen ontwikkelen, beperkter lijken te zijn. Elke cel in het lichaam wordt gevormd met gespecialiseerde eiwitten of receptoren, en elke cel heeft een specifieke combinatie van receptoren. Wetenschappers hebben gebruik gemaakt van deze biologische uniciteit van stamcelreceptoren om cellen te labelen of markeren. Zoals besproken in afzonderlijke artikelen kunnen deze celtypen worden geïdentificeerd aan de hand van hun expressie van bepaalde celmarkers die correleren met hun rijpingsstadium en/of expressie van genproducten die hun responsen op omgevingsignalen sturen.

Waarom zouden stamcellen een rol kunnen spelen bij MS?

Histologisch onderzoek en MRI-onderzoek duiden er beide op dat remyelinisatie bij MS-laesies mogelijk is. De mate van een dergelijke remyelinisatie varieert tussen de laesies. Er is een aantal MS-modellen met dieren waarin de experimentele, door toxinen of virus/immuunmechanismen geïnduceerde demyelinisatie vervolgens vrijwel geheel

Aanhoudend verlies van myeline kan axonen gevoeliger maken voor herhaald letsel.

bij de behandeling van MS

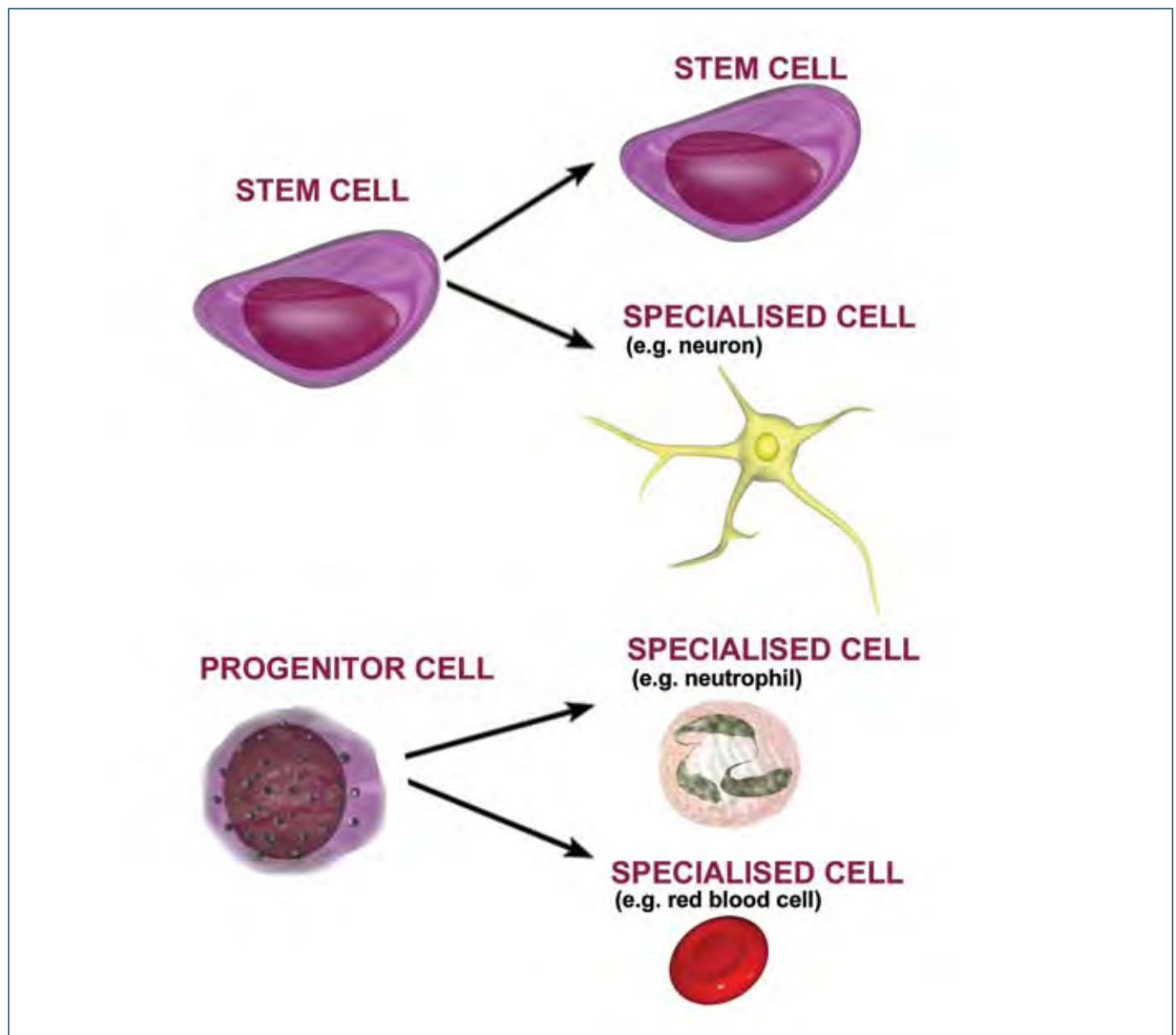
wordt hersteld. In deze modellen wordt de remyelinisatie niet tot stand gebracht door de cellen (oligodendrocyten) die in eerste instantie verantwoordelijk waren voor de aanmaak van de myeline, maar door onrijpe voorlopercellen of stamcellen. Deze cellen verplaatsen zich naar de plaats van het letsel (waar sprake is van demyelinisatie) en ontwikkelen zich tot myelineproducerende cellen. Dergelijke cellen kunnen worden geïdentificeerd op verschillende locaties in het volwassen CZS bij de mens, inclusief in gebieden rondom de MS-laesies.

Wat moeten we weten over stamcellen bij MS?

Een centraal probleem bij MS-onderzoek is dat bepaald moet worden waardoor het vermogen van voorlopercellen om de laesies bij MS te herstellen wordt beperkt. Overwegingen zijn onder meer:

- de aantallen beschikbare voorlopercellen
- of de aanwezige voorlopercellen op enigerlei wijze niet goed functioneren
- of er een probleem is met de signalen die nodig zijn om dergelijke cellen naar de laesies te rekruteren en aan te zetten tot rijping in myelinevor-

Stamcellen hebben het vermogen te differentiëren naar alle verschillende celtypen waaruit het lichaam is opgebouwd.



mende cellen, of dat er juist sprake is van signalen in de CZS-omgeving die verhinderen dat dergelijke reacties optreden. Wordt herstel beperkt door de mate van schade aan de onderliggende axonen?

In deze uitgave van MS in focus schetsen we onder meer de benaderingen die worden toegepast om inzicht te krijgen in de make-up van voorloper- of stamcellen.

Vertaling van stamcelbiologie in remyelinisatiebehandeling bij MS

In dit nummer worden specifieke gezichtspunten gepresenteerd inzake de biologie en de mogelijke klinische therapeutische toepassing van een reeks stamcelpopulaties. Stamcelpopulaties die normaal niet aanwezig zijn in het CZS moeten aan het CZS worden afgegeven (exogeen herstel) en vervolgens worden aangezet tot directe deelname aan het werkelijke herstelproces. Stamcellen in het CZS hebben de potentie endogeen (in het

lichaam) herstel te bevorderen, bijvoorbeeld door het gebruik van biologische of farmaceutische agentia die de bloed-hersenbarrière kunnen passeren om het aantal cellen te doen toenemen en te bevorderen dat deze zich ontwikkelen tot nuttige myelineproducerende cellen.

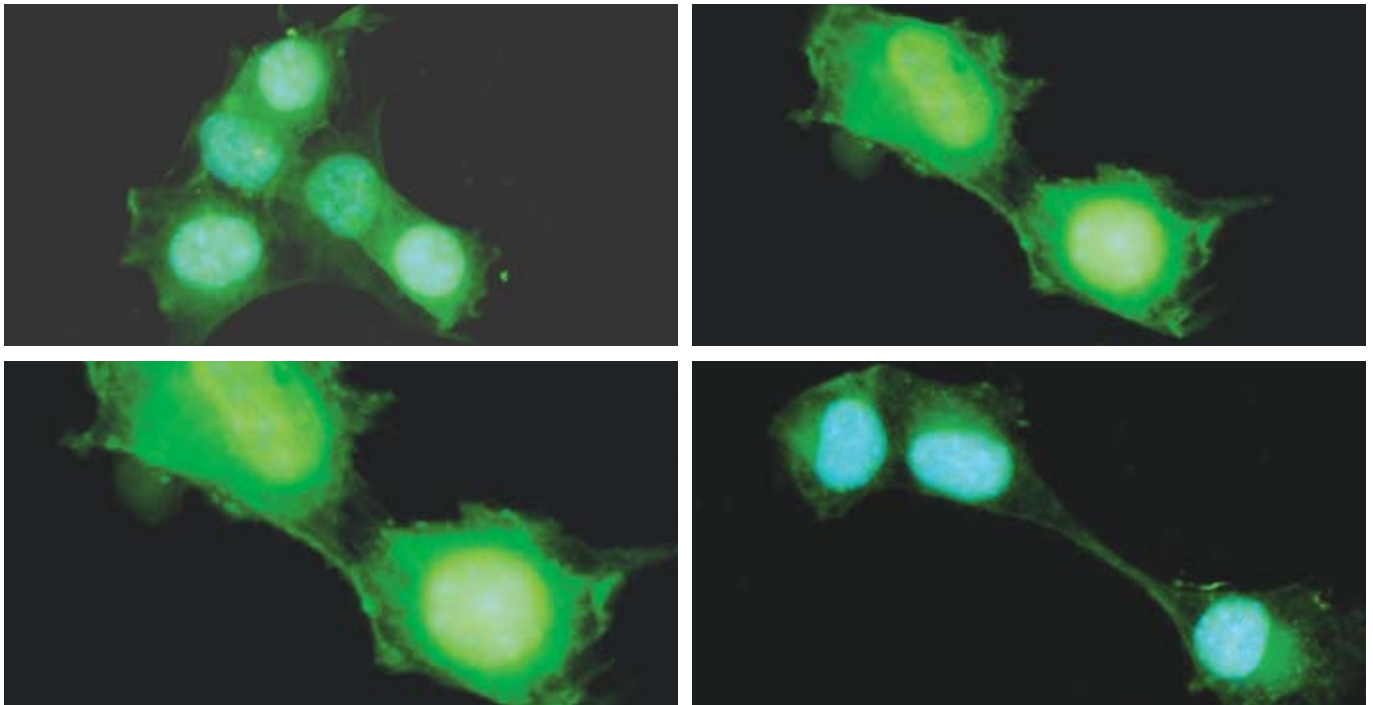
De toekomst van stamceltechnologie en MS
In dit nummer van MS in focus wordt besproken hoe verbeterd inzicht in de stamcelbiologie er toe zou kunnen leiden dat we bij MS in potentie gebruik zouden kunnen maken van stamceltherapie, met name door kennis over de pathologische kenmerken van MS-laesies te combineren met behandelingstherapieën om de immuungemedeerde beschadigingsfase van MS onder controle te brengen en met MRI om op dynamische wijze het ziekteproces van MS te volgen. Hoe degelijker de basis van de kennis is, hoe groter de kans dat deze 'nieuwe biologie' kan worden vertaald naar een rationele, veilige en effectieve behandeling.



Illustration copyright © Peter J. Darlington PhD, 2007

De moeilijke taak van herstel van het CZS bij MS.

Mesenchymale stamcellen: beloftes en realiteit



Fluorescerende mesenchymale stamcellen op kweek gemodificeerd met een groen, fluorescerend eiwitproteïne.

Antonio Uccelli, MD, sectie Neuro immunologie, afdeling Neurowetenschappen, Ophthalmologie en Genetica, universiteit van Genua, Genua, Italië

Stamcellen zijn heterogene celpopulaties, dit betekent dat zij variërende en verschillende eigenschappen hebben en niet allemaal gelijk zijn. Omdat zij zich kunnen differentiëren tot vrijwel elke cel van elk weefseltype, wordt vaak ten onrechte aangenomen dat zij vrijwel elk weefsel kunnen repareren. Op basis van deze verwachtingen zijn stamcellen op diverse gebieden van regeneratieve geneeskunde, waaronder ook Neurologie, voorgesteld om te worden ingezet om weefsel te repareren.

T- en B-cellen vormen een onderdeel van het immuunsysteem van het lichaam. Zij zijn ook bekend onder de naam lymfocyten. De twee typen cellen spelen een rol wanneer het lichaam wordt aangevallen: B-cellen vormen antilichamen en T-cellen mobiliseren andere cellen van het immuunsysteem

voor een tegenaanval. Bij MS wordt deze tegenaanval van het immuunsysteem door het lichaam verkeerd aangepakt. Autoreactieve T- en B-cellen in het centrale zenuwstelsel zien de myeline antigenen van het eigen lichaam als vreemde lichamen die het myeline aanvallen en vernietigen. De afbraak van myeline (demyelinisatie) leidt tot een verstoring van het zenuwstelsel en op de lange termijn tot neuronale schade. De biologische basis van onherstelbare beperkingen. De ideale behandeling van MS dient zich daarom te richten op de autoreactieve cellen, het aangevallen weefsel van het centrale zenuwstelsel te beschermen en het herstel te bevorderen. Recent onderzoek op het gebied van experimentele auto-immuun encephalomyelitis (EAE), een ziekte bij dieren die overeenkomsten vertoont met MS, heeft aangetoond dat mesenchymale stamcellen (MSCs) mogelijk in

staat zijn enige van deze doelen te bereiken.

MSCs werden het eerst opgemerkt in het beenmerg waar zij, door een sterke interactie met hematopoïetische stamcellen (HSCs), cellulaire componenten vormen in het bloed. Het natuurlijke pad van de MSCs is te differentiëren in weefsel als bot, gewricht, vet en spieren, ook wel amnionweefsel genoemd. Door deze natuurlijke neiging, kunnen MSCs beter worden beschouwd als multipotente voorlopercellen van amnionweefsel dan als echte stamcellen. Onder bepaalde experimentele omstandigheden kunnen de MSCs echter differentiëren in andere celtypes, zo ook in neurale cellen. Recent hebben onderzoeken aangetoond dat MSCs vele functies van cellen uit het immuunsysteem, waaronder ook geactiveerde T- en B-cellen, kunnen aantasten. Wanneer er MSCs aanwezig zijn, nemen lymfocyten en andere immuuncellen niet in aantal toe en kunnen zij geen ontsteking veroorzakende cytokinen, overbrengers van de onjuiste immuunaanval, produceren. Op basis van het vermogen van MSCs om de tegenaanval van het immuunsysteem te manipuleren en hun duidelijke vermogen om te differentiëren in neurale cellen, zijn MSCs getest of zij kunnen dienen als behandeling voor EAE. Het intraveneus injecteren van MSCs bij muizen met EAE heeft tot verbazingwekkende verbeteringen geleid in de klinische ontwikkeling van de ziekte en een verminderde ontsteking en demyelinisatie tot gevolg gehad. Dit positieve effect werd bereikt toen de muizen snel na het ontstaan van de ziekte werden behandeld en de behandeling werd gecombineerd met het afremmen van een tegenaanval door T- en B-cellen tegen de myeline antilichamen die werden waargenomen in de lymfklieren. Hiermee wordt de mogelijkheid gesuggereerd dat MSCs wellicht in staat zijn een auto-immuunaanval te temperen. Echter, bij muizen waarbij de ziekte zich al in de chronische fase bevond, werd geen klinische vooruitgang waargenomen. De geïnjecteerde MSCs werden wel waargenomen binnen in het ontstoken centrale zenuwstelsel, maar er was geen bewijs dat zij veranderden in neurale cellen. Er werd echter wel een verminderde schade aan de axonen en een toename van het aantal neuronen in het aangetaste gebied van het centrale zenuwstelsel waargenomen. In een gecontroleerde omgeving (*in vitro*) en bij testen op dieren werd een positief effect op de neuronen en andere celtypes die

werden blootgesteld aan ontstekingen en andere bedreigende aanvallen aangetoond. Dit suggereert dat MSCs beschadigde of stervende cellen in een levend organisme (*in vivo*) zouden kunnen redden.

Omdat bij MS de ontsteking van het centrale zenuwstelsel en demyelinisatie wordt gevolgd door neurale degeneratie, zouden deze resultaten kunnen suggereren dat MSCs transplantatie een potentiële behandeling voor MS zou kunnen zijn. Er is echter geen enkel bewijs dat MSCs een effectieve therapie zouden kunnen vormen voor mensen met ernstige beperkingen als gevolg van chronisch en onomkeerbare neurale schade. Het is niet bekend of in dergelijke situaties MSCs of enige andere volwassen stamcel het complexe neurale netwerk zou kunnen herstellen dat nodig is om deze ernstige beschadiging te herstellen. Op dit moment geven experimentele resultaten aan dat deze mogelijkheid, helaas, onwaarschijnlijk is.

Ondanks deze bedenkingen is de toepassing van MSCs voor de behandeling van MS mogelijk en blijft dit niet slechts een futuristisch concept. Het is zo dat MSCs worden verzameld door middel van been biopsies of door opzuigen van vetweefsel. Hoewel de veiligheid van geïnjecteerde MSCs op de lange termijn nog niet bekend is, is deze methode al toegepast om de ontwikkeling van bloedcellen (hematopoïese) bij een beenmerg transplantatie van een onverenigbare donor (een donor met een ander bloedtype dan dat van de ontvanger) te bevorderen en als behandeling van een beperkt aantal acute ziektes waaronder hartstilstand en graft-versus-host-disease (GVHD).

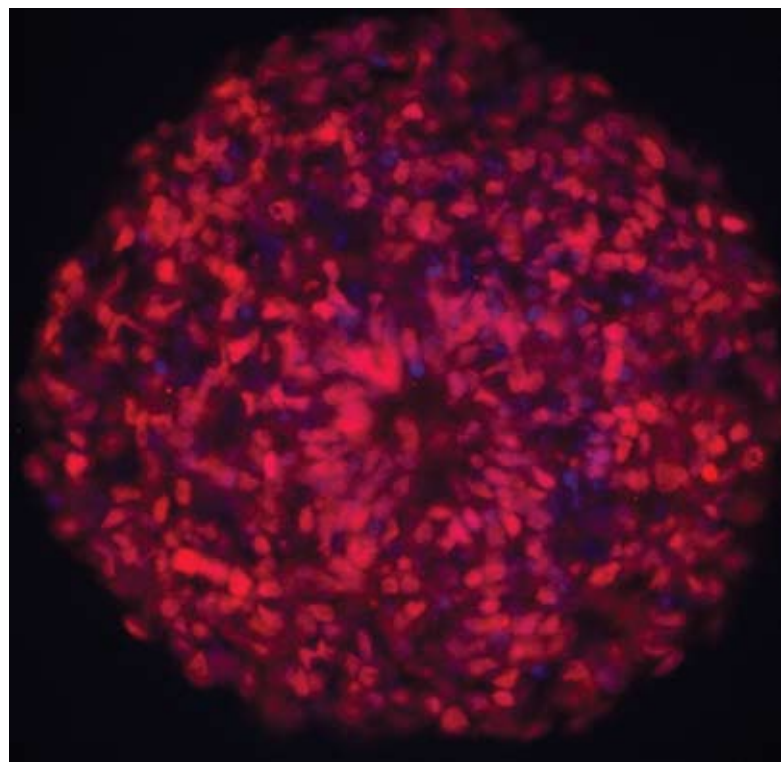
Op basis van gegevens van dieren met EAE en klinische ervaringen die zijn opgedaan bij andere ziektes, zouden MSCs een toekomstige behandelingsvorm kunnen zijn voor mensen met snel erger wordende MS, waarbij de huidige beschikbare behandelmethoden geen effect sorteren. Toekomstige onderzoeken moeten aantonen dat MSCs inderdaad *in vivo* kunnen differentiëren in neurale cellen en mogelijk het endogene herstel stimuleren door middel van locale neurale voorlopercellen, die de axonen ondersteunen, een myelineschede vormen, en zo hoop bieden op weefselherstel en regeneratie.

Neurale stamcellen voor het herstel van myeline bij MS

Gianvito Martino MD, afdeling Neurologie en Neurofysiologie, San Raffaele Scientific Institute, Milaan, Italië

Wat zijn neurale stamcellen?

De allereerste indicatie voor het bestaan van stamcellen dateert uit het eind van de 19e eeuw. In die tijd waren wetenschappers in staat de hypothese te verkondigen dat er stamcellen aanwezig waren in zowel embryo's als in het bloed. Aan de gedachte dat stamcellen ook aanwezig waren in de volwassen hersenen werd geen aandacht geschonken. Tot aan het begin van de jaren zestig voor het eerst nieuwe neuronen werden waargenomen die werden gegenereerd uit een aantal gedeelde cellen. Deze cellen werden neurale stam/voorloper cellen (NPCs) genoemd. Nader onderzoek dat werd uitgevoerd aan het begin van de jaren tachtig toonde aan dat NPCs zelfvernieuwende cellen waren. In een laboratoriumomgeving waren zij in staat om een beperkt aantal multipotente cellen te verhogen. Dit was mogelijk doordat zij in staat waren in drie verschillende celtypen van het centrale zenuwstelsel te veranderen: neuronen, astrocyten en oligodendrocyten. Sinds de identificatie van NPCs zijn succesvol protocollen opgesteld om grote aantallen NPCs *in vitro* te verkrijgen. Deze protocollen ondersteunen de gedachte dat deze cellen een bron zouden kunnen vormen van kant-en-klaar cellen voor transplantatiedoeleinden bij bijna elke verstoring van het centrale zenuwstelsel. Hieronder valt ook de aantasting van de myeline zoals bij MS het geval is.

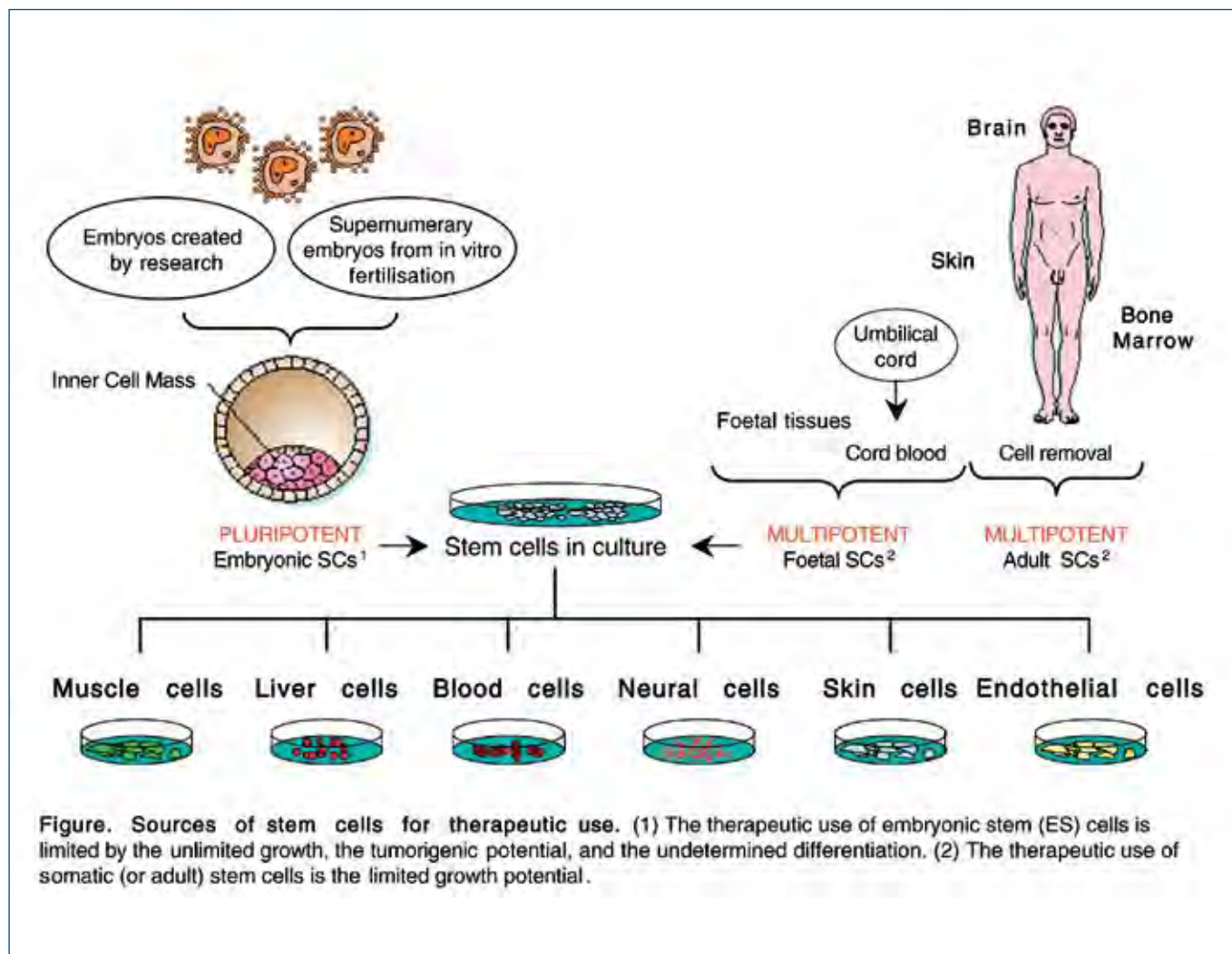


Neurale stamcellen zouden een ideale bron van cellen kunnen zijn voor celgebaseerde therapieën bij verstoring van het myeline.

Neurale stamceltherapie bij MS – waar staan we en waar gaan we naar toe?

De transplantatie van NPCs bij knaagdieren met EAE, het experimentele model van MS, heeft veelbelovende voorlopige resultaten opgeleverd. Er zijn echter nog steeds een aantal zaken die overwogen dienen te worden voordat dergelijke therapieën worden toegepast bij mensen met MS:

- de ideale bron van stamcellen voor transplantatie
- de toediening van de cellen
- de integratie van de getransplanteerde cellen en het aangedane weefsel



Sinds de identificatie van neurale voorlopercellen zijn er protocollen opgesteld gericht op het in vitro verkrijgen van grote hoeveelheden van deze cellen.

Stamcelbronnen

Zowel stamcellen van embryo's (ES-cellen) en NPCs zouden de ideale bron van cellen kunnen vormen voor celgebaseerde therapieën bij aantastingen van het myeline. Deze cellen kunnen differentiëren in myelinevormende cellen en herstellen *in vivo*, zenuwen waarvan het myeline is afgebroken (demyelinisatie), nadat zij zijn getransplanteerd in dieren met EAE. Maar elk van deze bronnen kan voor complicaties zorgen. Ethische overwegingen vormen niet het enige probleem wanneer het gaat om ES-cellen. Nader onderzoek heeft aangetoond dat de cellen de neiging hebben tumoren te vormen nadat zij zijn getransplanteerd. Het gebruik van NPCs is gecompliceerder omdat hierbij de kans op afstoten door het lichaam van de MS patiënt groot is. Tot nu toe is de enige betrouwbare bron van NPCs de menselijke foetus, maar dit maakt de transplantatieprocedure ingewikkelder omdat de ontvanger blijvend immuno-

suppressieve medicijnen zal moeten gebruiken om complicaties, welke kunnen ontstaan door de onverenigbaarheid van de donorcellen en de cellen van de ontvanger, te voorkomen.

Toedienen van de cellen

De toediening van de cellen vormt een ander belangrijk onderwerp bij stamceltransplantatie. Rechtstreekse celtransplantatie in het aangedane gebied kan heel effectief zijn bij verstoringen van het centrale zenuwstelsel die worden gekenmerkt door een enkele, zeer goed te identificeren beschadiging, zoals bij de ziekte van Parkinson of een beschadiging van het ruggenmerg. Bij een ziekte als MS, die zich kenmerkt door beschadigingen op diverse plekken, is een andere benadering noodzakelijk. Diverse injecties met cellen in de hersenen is geen optie. Sommige recente experimenten hebben deze laatste beperking deels overwonnen. Bij de

dierenmodellen van MS is gebleken dat NPCs de meeste gebieden met beschadigd myeline bereiken wanneer zij intraveneus worden toegediend (IV) of in de cerebrospinale vloeistofcirculatie (IC) worden geïnjecteerd.

Celintegratie

Drie fases gaan vooraf aan een permanent herstel van de werking van de zenuwen. Getransplanteerde NPCs moeten integreren in de beschadigde myelinegebieden, differentiëren naar myelinevormende cellen en de beschadigde cellen herstellen door middel van nieuw gevormd myeline. Wanneer de NPCs *in vivo* zijn getransplanteerd, kunnen zij differentiëren in myelinevormende cellen. Hun vermogen om de werkelijke complexe hersenarchitectuur te reconstrueren en goed functionerende cellen die in staat zijn langdurig functioneel te integreren in de hersencircuits te stimuleren, blijft echter onbewezen.

Aan de andere kant lijkt op basis van recente gegevens over dieren met EAE dat NPCs ook effectief zijn bij therapeutische methoden. IV en IC injecties van NPCs zijn aantoonbaar effectief gebleken in het voorkomen van schade aan het myeline. Door de krachtige ontstekingsremmende werking werden de bloeddragende ontstekingscellen, die het centrale zenuwstelsel aanvielen en de myelineschede beschadigden, vernietigd. Dit therapeutische effect, dat secundaire neurondegeneratieve en onomkeerbare neurologische schade voorkomt, is niet gebaseerd op het vermogen van de NPCs om te differentiëren in myelinevormende cellen. Het effect wordt voornamelijk gerealiseerd doordat de NPCs niet differentiëren. Het onderzoek toonde aan dat bij de knaagdieren met EAE waarbij een positief effect werd waargenomen door de celtransplantatie, in principe minder dan 5-10 procent van de getransplanteerde NPCs waren gedifferentieerd in myelinevormende cellen.

Hoe maken wetenschappers gebruik van stamcellen om MS te begrijpen?

Aangezien NPCs in volwassen hersenen worden gezien als zelfvernieuwende, multipotente cellen die in staat zijn beschadigingen aan de hersenen te herstellen, is het onduidelijk waarom dergelijke cellen niet in staat zijn bij MS, in de loop van de tijd, spontaan een stabiele remyelinisatie op gang te brengen. Voorbereidend experimenteel onderzoek en onderzoek bij mensen naar MS geven aan dat

het ontstekingsproces dat resulteert in schade aan het myeline, ook bepaalde schade aan de endogene NPCs, of aan NPCs die al in het organisme aanwezig zijn, kan veroorzaken. Het meest indrukwekkende bewijs dat deze hypothese onderschrijft is het feit, dat de meeste hersenbeschadigingen die ontstaan bij MS, zich bevinden in het periventriculaire gebied. Het gebied waar de NPCs zich tijdens de volwassenheid bevinden. Beschadigingen aan de NPCs kunnen dus, althans voor een deel, verantwoordelijk zijn voor het uitblijven van de remyelinisatie bij mensen met MS. Het begrijpen van de interactie tussen cellen en hoe dergelijke interactie tot stand komt, zou kunnen leiden tot therapeutische behandelingen waarmee het vermogen van NPCs om spontaan te regenereren bij MS wordt hersteld.

Veilige en gecontroleerde ontwikkeling zal van grote invloed zijn

De toekomst van stamcelonderzoek

Voordat er kleine, fase I, veiligheidstesten met NPCs kunnen worden uitgevoerd bij MS, dient de wetenschappelijke wereld het over een aantal belangrijke voorwaarden eens te zijn:

- het bepalen van de 'gewone' patiënt criteria voor deelname en meten van de uitkomsten (vergelijken van resultaten enz.)
- creëren van een register voor getransplanteerde patiënten
- de ontwikkeling van reproduceerbare en controleerbare procedures voor de productie van stamcellen (bron van de cellen, vindbaarheid van de donor enz.)

De toekomst van dit onderzoek is mede afhankelijk van de ontwikkeling van biomarkers, i.e. moleculen die het mogelijk maken een bepaalde cel op te sporen en te isoleren, en de MRI-technieken die erop gericht zijn de effectiviteit/toxiciteit van de getransplanteerde cellen te bepalen. Hoewel het nog jaren zal duren voordat neurale stamceltherapie een veel voorkomende behandelmethode voor MS wordt, zal de veilige en gecontroleerde ontwikkeling ervan zeker een diepgaande invloed hebben op de therapeutische opties voor de ziekte.

Menselijke embryo

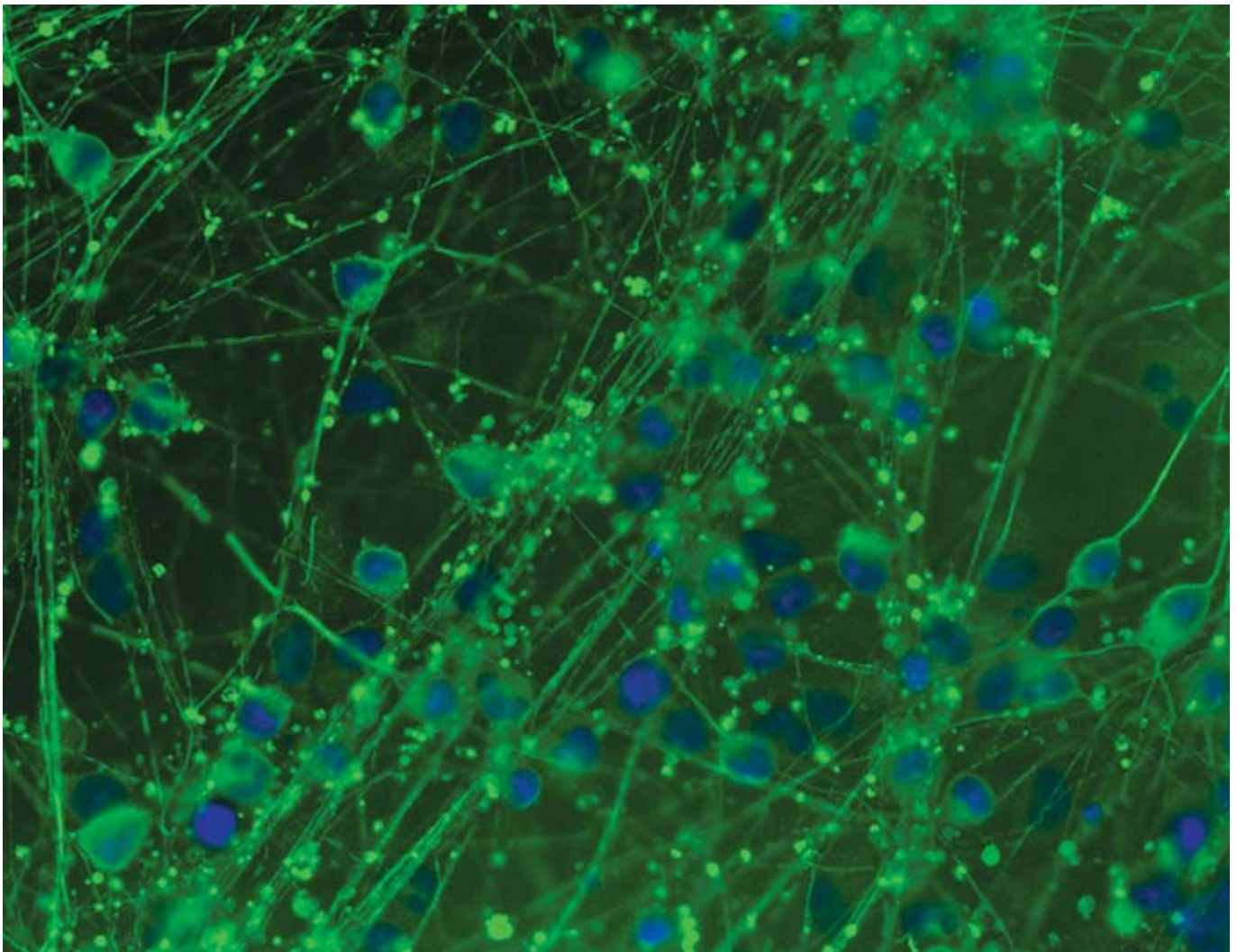
Een experimentele en therapeutische bron?

Siddharthan Chandran, MRCP, PhD, afdeling Klinische Neurowetenschappen, Centrum voor hersenherstel, University of Cambridge, Cambridge, Groot-Brittannië

Het afgelopen decennium is de interesse in stamcellen in het algemeen en menselijke embryonale stamcellen (ES-cellen) in het bijzonder, ongekend toegenomen. Dit heeft bij een groot aantal groeperingen, van de bekende voorstanders en politici tot esthetici, geleid tot zowel hoop als angst.

ES-cellen – de ultieme reparatieset?

De meeste stamcellen kunnen uitsluitend cellen maken van het weefsel waartoe zij behoren. Zenuwstamcellen maken bijvoorbeeld uitsluitend zenuwcellen. Menselijke embryonale stamcellen (ES-cellen) kunnen alle cellen waaruit het menselijk lichaam bestaat (meer dan 200) maken.



ES-cellen kunnen een bijna ongelimiteerde voorraad zenuwcellen (zie boven) genereren voor experimenten en het ontwikkelen van medicijnen.

Embryonale stamcellen:

Deze tweeledige eigenschap, zelfvernieuwendheid en pluripotentie (onbeperkte specialisatie), houdt in dat ES-cellen wel eens de ultieme reparatieset voor het lichaam zouden kunnen zijn.

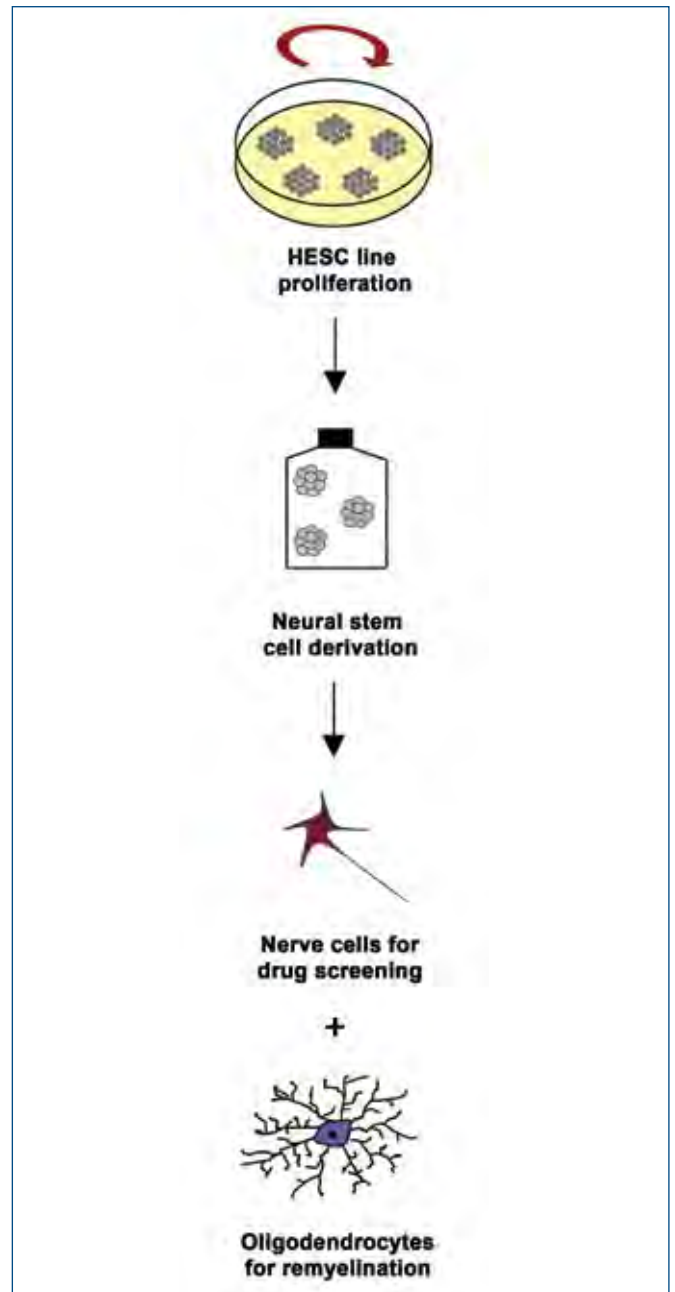
Waar komen zij vandaan?

ES-cellen zijn stamcellen van embryo's (vier tot vijf dagen oud) en worden door vruchtbaarheidsklinieken ter beschikking gesteld. Deze embryo's worden buiten het lichaam bevrucht (*in vitro*) en vervolgens, na goedkeuring, beschikbaar gesteld voor onderzoek. De cellen worden door middel van een speciaal instrument met voedingsstoffen, onder een laag voedingscellen gekweekt. Na verloop van tijd vermenigvuldigen de cellen zich en worden zij te groot voor de voedingsstoffen van het begin. Zij krijgen dan andere voedingsstoffen toegediend. Dit proces resulteert uiteindelijk in vele miljoenen ES-cellen, waarvoor slechts de kleine hoeveelheid cellen van het begin nodig is.

Hoe kunnen ES-cellen wetenschappers helpen MS te begrijpen?

De behandeling van MS heeft twee doelen: voorkomen en herstellen van schade. Ondanks belangrijke vooruitgang in de behandelingen (medicijnen die de opflakking temperen) die het aantal schubs terugbrengen en resultaten die aantonen dat een vroegtijdig begin met de behandeling verdere schade kan beperken, zijn er geen veelbelovende behandelingen beschikbaar om aangerichte schade te voorkomen of herstellen.

Het ontwikkelen van behandelingsmethoden vraagt een vergaand begrip van het proces waarlangs de ziekte zich ontwikkelt en waarom het lichaam niet in staat is de schade te herstellen. Op dit moment maken we gebruik van een aantal dierlijke modellen om meer over MS te weten te komen. Hoewel dit zeer waardevol is, blijft er een grote behoefte bestaan om de menselijke cellen te kunnen bestuderen. Tot de komst van ES-cellen was een diepgaand onderzoek naar de menselijke cellen gewoonweg niet



Tot de komst van embryonale stamcellen was grootschalig onderzoek aan humane cellen onmogelijk.

mogelijk.

Toegang tot een onbeperkt aantal menselijke zenuwcellen en oligodendrocyten zou voor MS-onderzoekers van onschatbare waarde zijn. Door ES-cellen is dit mogelijk. Om van deze

mogelijkheid gebruik te maken moeten wetenschappers echter eerst inzicht hebben in het proces of de signalen waardoor een ES-cel een zenuwstamcel en vervolgens een zenuwcel of oligodendrocyte wordt. Veel onderzoek richt zich op deze vraag en maakt intensief gebruik van inzichten die voortkomen uit onderzoeken naar zich dieren, die in ontwikkeling zijn. Wanneer men dit proces eenmaal begrijpt, kunnen deze chemische signalen gecontroleerd worden toegepast en kunnen ES-cellen worden aangestuurd om uitsluitend een zenuwstamcel, neuron of oligodendrocyte cel te worden.

Wanneer er een onbeperkt aantal menselijke

Stamcellen kunnen remyelinisatie mogelijk maken door zich als cellulair reservoir te gedragen.

zenuw- en oligodendrocyte cellen beschikbaar zouden zijn, zouden belangrijke vragen aan de orde kunnen komen. Men zou bijvoorbeeld meer te weten kunnen komen over de chemische signalen tussen zenuwcellen en oligodendrocyten. En hoe bij MS deze communicatie wordt verstoord. Dergelijke kennis zou kunnen leiden tot behandelingen die erop zijn gericht de communicatie tussen de cellen van mensen met MS te herstellen en zo herstel van de schade te stimuleren. Om deze reden is vooral de farmaceutische industrie geïnteresseerd in ES-cellen. Een ruime voorraad menselijke cellen zou een unieke mogelijkheid bieden om nieuwe medicijnen te ontdekken en te testen.

Kunnen cellen die zijn gemaakt van ES-cellen een rol spelen bij MS?

Het staat onomstotelijk vast dat ES-cellen een bijna onbeperkte voorraad zenuwcellen, voor experimenten of het ontwikkelen van medicijnen, kunnen genereren. Minder zeker is dat ES-cellen een rol kunnen spelen in celgebaseerde behandelingen.

Het aangetaste zenuwstelsel van mensen met MS kan zichzelf herstellen. Endogeen herstel vindt plaats wanneer oligodendrocyte cellen een nieuwe isolatielaag aanleggen rond beschadigde zenuwen en zo een beschermende "pleister" vormen. Dit wordt remyelinisatie genoemd.

Helaas is bij MS een dergelijk herstel beperkt en onvoldoende volledig. Stamcellen zouden remyelinisatie mogelijk moeten maken door op te treden als cellenvoorraad van stimulerende elementen die beschadigingen beperken en/of endogene remyelinisatie mogelijk maken. Daarbij komt nog dat cellen afkomstig van stamcellen, vooral oligodendrocyten, zouden kunnen worden gebruikt om beschadigde gebieden direct te herstellen. Dierlijke modellen van MS ondersteunen een dergelijke opvatting. Echter, gegeven het feit dat beschadigingen bij MS op verschillende plekken in het centrale zenuwstelsel kunnen voorkomen, is de methode van toediening van dergelijke remyelinisatiecellen een duidelijk obstakel gebleken. Recente ontdekkingen wijzen er echter op dat bij de intraveneuze toediening van zenuwstamcellen, deze zich verspreiden naar de aangedane gebieden. Dit noemen we "homing". Er dienen echter nog een aantal belangrijke zaken te worden overwonnen, voordat klinische testen met stamcellen kunnen worden overwogen. Te denken valt aan de ontwikkeling van klinisch verenigbare ES-cellen en methoden zodat "besmette" ES-cellen van de productie van "therapeutische" zenuwstamcellen worden uitgesloten.

Conclusie

De methode om remyelinisatie cellen te administreren is een conceptueel obstakel.

De wetenschap op het gebied van ES-cellen groeit snel. De beschikbaarheid van een onbeperkt aantal menselijke zenuwcellen voor experimenteel onderzoek zal ons begrip en daardoor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden voor MS stimuleren. Gezamenlijk biedt dit een basis voor een voorzichtig optimisme dat ES-cellen belangrijke behandelmethoden kunnen voortbrengen. Door als celreservoir op te treden, zouden stamcellen remyelinisatie mogelijk kunnen maken. Hoe de remyelinisatiecellen moeten worden toegediend, vormt nog een duidelijk obstakel.

Hematopoïetische stamceltherapie:

kunnen we het immuunsysteem herstellen bij MS?

Paolo A Muraro, MD, afdeling Cellulaire en Moleculaire Neurowetenschappen, Imperial College, Londen, Groot-Brittannië

Hematopoïetische stamcellen (HSCs) vormen de "zaadjes" van de cellen die de bouwstenen zijn van ons bloed en het immuunsysteem. Bij volwassenen bevinden deze stamcellen zich in het beenmerg, een complex zacht weefsel dat zich in de holtes van vooral grote, platte botten bevindt. Gedurende ons leven differentieert een groot aantal HSCs voortdurend om het bloed en lymfeklieren aan te vullen. Ook vervangen zij volwassen cellen en cellen die aan het eind van hun functionele leven of op een andere manier zijn geëlimineerd of verloren zijn gegaan. HSCs zijn daarom essentieel voor onze ontwikkeling en om te overleven. Het vermogen van HSCs om het bloed en immuunsysteem aan te vullen is een zeer nuttige eigenschap voor de behandeling van bepaalde verstoringen. Door toediening van HSCs worden er een heleboel nieuwe, gezonde cellen gegenereerd en kan iemand zelfs worden "gered" van een fout in het beenmerg die wordt veroorzaakt door beschadiging van het merg of blootstelling aan radiotherapie of chemotherapie. Bij experimenten heeft een enkele HSC het bloed van een muis vernieuwd, waardoor de muis een, onder normale omstandigheden, dodelijke hoeveelheid nucleaire straling heeft overleefd!

HSCs in het ziekenhuis: hematopoïetische stamceltransplantatie

Tegenwoordig maken hematologen bij hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) regelmatig gebruik van HSC infusie om bij mensen die hoge



Nieuwe en gezonde immuun cellen vanuit HSCs zou het 'resetten' van de immunologische klok zijn.

doses immunosuppressieve straling of chemotherapie hebben gehad, de productie van bloedcellen te stimuleren, zodat deze weer in aantal toenemen. Normaal gesproken worden HSCs geoogst door middel van een beenmergpunctie waarbij de stamcellen worden opgezogen uit het beenmerg van het heupbeen. Of men stimuleert de groei van de stamcellen waardoor zij terechtkomen in het perifere bloed. Door het toedienen van een hormoon dat de celdeling stimuleert, zullen een

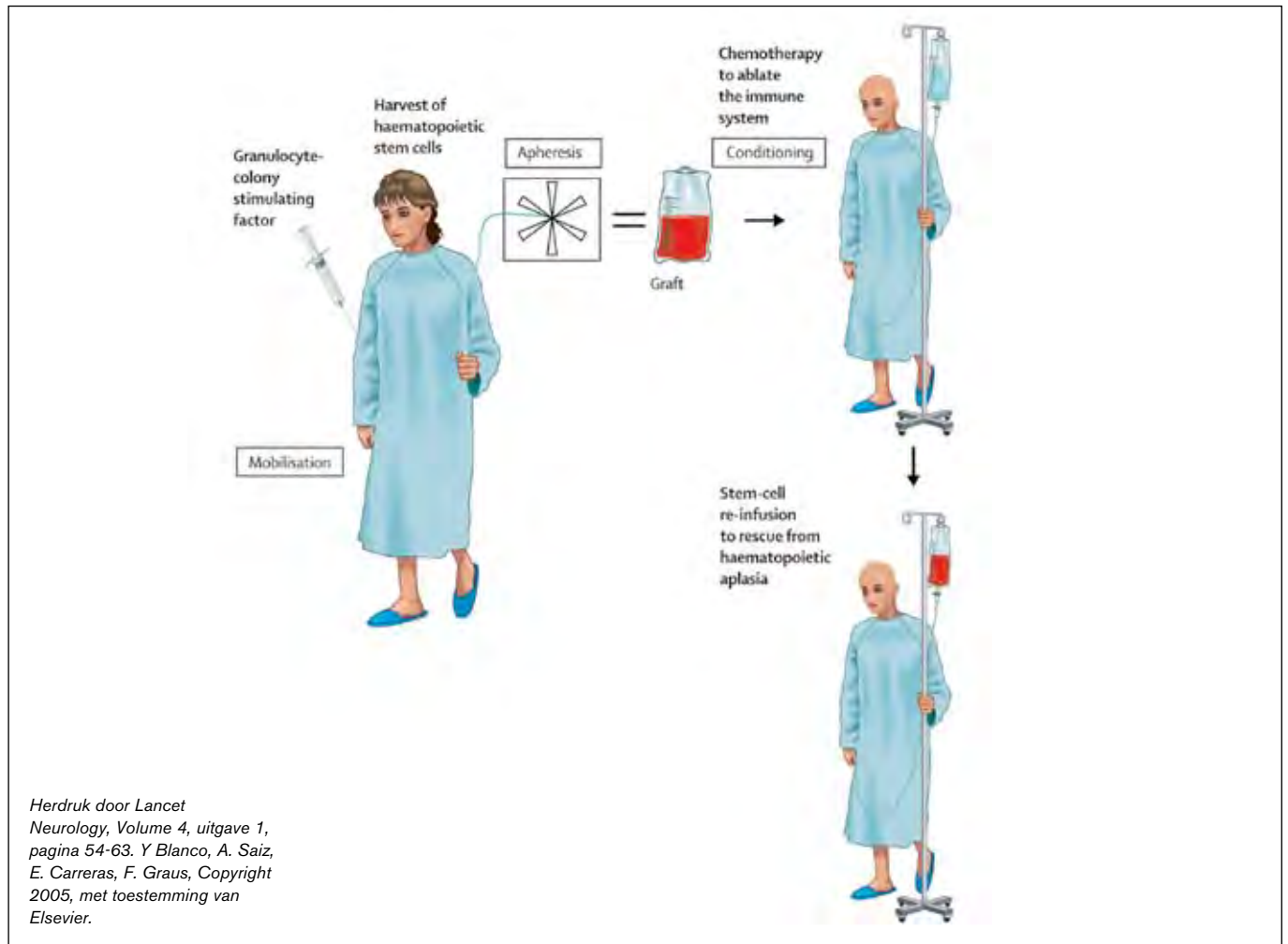


Fig. 1 – Hematopoëtische stamcellen kunnen worden verkregen van de persoon zelf en worden bewaard voor re-infusie.

aantal HSCs in de bloedstroom terecht komen. Het bloed van de patiënt wordt in een cel separator gedaan waar de HSCs samen met de witte cellen uit het perifere bloed worden verzameld. Dit proces heet leukoferese. De HSCs kunnen verder gezuiverd worden door cellen met de CD34-markers die zij dragen op het celmembran, te selecteren. Navelstrengbloed is ook zeer rijk aan HSCs en is gebruikt voor hematopoëtische transplantatie bij kanker en dan vooral bij kinderen die geen overeenkomende beenmerg donor hadden. De HSCs kunnen worden geoogst uit een patiënt en worden bewaard om later, na de chemotherapie weer bij dezelfde patiënt te worden toegediend; deze procedure heet autologe stamceltransplantatie (fig. 1). Ook kan een genetisch "overeenkomende" donor worden gezocht onder de familieleden van de persoon of uit een donorregister voor beenmerg of navelstrengbloed; de transplantatie van HSCs van een andere persoon

wordt allogene stamceltransplantatie genoemd. Allogene of autologe HSCT hebben een andere indicatie en worden alle twee veel toegepast voor de behandeling van bloedkanker, lymfklierkanker en beenmergkanker. HSC transplantatie is al voor tienduizenden mensen met leukemie, lymfoom, myeloom en andere kwaadaardige tumoren een levensreddende behandeling geweest.

HCST voor "reparatie van het immuunsysteem"

Na het waarnemen van een remissie bij mensen met een ziekte als bijvoorbeeld kanker die zijn behandeld met HSCT, zijn klinische onderzoeken die het potentiële nut van HSCT bij MS en andere auto-immuunziekten bestuderen opgestart. Omdat bij allogene transplantaties de kans op bijwerkingen en ernstige complicaties hoger is, hebben deze testen zich beperkt tot autologe HSCT.

Hoe gaat autologe HCST bij MS in zijn werk?

De beschadigingen bij MS zijn geïnfiltrerd met uit bloed afkomstige immuuncellen. Hieronder bevinden zich ook T- en B- lymfocyten die de myelineproducerende cellen lijken aan te vallen en te beschadigen. We weten niet waardoor deze aanval wordt veroorzaakt, maar het proces heeft bijna zeker betrekking op het niet juist functioneren van het immuunsysteem. Het doel van HSCT bij MS is om het bestaande immuunsysteem met immunosuppressieve chemotherapie te zuiveren en door middel van HSCT een populatie nieuwe, gezonde immuuncellen te regenereren. Dit proces wordt, zeer ingenieus, “resetting of the immunological clock” (het terugzetten van de immunologische klok) genoemd. Dit betekent dat in principe volwassen cellen van het immuunsysteem die de hersenen aanvallen, kunnen worden geëlimineerd en worden vervangen door nieuwe, onschadelijke cellen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat dit “resetten” van het immuunsysteem ook daadwerkelijk plaatsvindt en dat de thymus (zwezerik), het orgaan waar hematopoïetische voorlopercellen zich ontwikkelen tot volwassen T-lymfocyten, na HSCT opnieuw wordt geactiveerd. Hierdoor neemt het aantal T-cellen, waaronder mogelijk ook “regulerende” T-cellen die de auto-immuun-aanvallen onderdrukken, toe.

Wat kan HSCT doen voor mensen met MS?

Bij het schrijven van dit artikel hebben meer dan 350 mensen een autologen hematopoïetische stamceltransplantatie ondergaan. Hoewel gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, dat nauwgezet de effectiviteit bepaalt, nog niet is afgerond, geeft de analyse van de tot nu toe gerapporteerde resultaten een indicatie van wat men met deze behandeling op dit moment wel en niet kan bereiken. Allereerst heeft HSCT in het algemeen een positief effect laten zien op de onderdrukking van ontstekingen en de ontwikkeling van nieuwe plaques zoals aangetoond met MRI. Bij een meerderheid van de behandelde mensen stabiliseerde de bestaande neurologische beperking. Hoewel HSCs in principe kunnen transformeren in elk nageslacht van een cel, inclusief neurale of myelineproducerende cellen, weten we niet of HSCs daadwerkelijk kunnen helpen neurale structuren die al door MS zijn beschadigd, te herstellen. Uit klinische onderzoeken bleek dat bij

degenen die voorafgaand aan de behandeling al chronische beperkingen hadden of in een hogere mate last hadden van beperkingen, deze in veel gevallen na de behandeling erger werden. Deze observatie suggereert dat wanneer de schade van een bepaald type was of de neurale schade zich al in een bepaalde fase bevond, deze niet (of niet langer) werd veroorzaakt door de typische ontsteking die HSCT, ondanks de krachtige effecten op het immuunsysteem, zou kunnen terugdringen of zelfs bedwingen. Daarom probeert men voor klinische onderzoeken nu mensen te vinden met een bijzonder progressieve vorm van MS die nog aan het begin van de ontwikkeling van de ziekte staan en waarbij andere behandelingen tot nu toe niet effectief zijn gebleken. Zodat men kan vaststellen of HSCT kan voorkomen dat de schade ernstiger wordt.

Studies die klinisch en laboratorium onderzoek combineren, kunnen HSCT veiliger en meer effectief maken.

Huidige problemen en hoop door onderzoek

Het grootste probleem bij klinische onderzoeken naar HSCT bij MS zijn de risico's die samenhangen met de behandelingen. Er zijn fatale complicaties opgetreden bij HSCT en hoewel deze, door de toenemende kennis en verbeterde technologie steeds minder vaak voor komen, kunnen er nog steeds levensbedreigende neveneffecten optreden. Een andere uitdaging bestaat erin de mensen te identificeren die aan een ernstige vorm van MS leiden en niet reageren op andere behandelingen. Het kan voor deze mensen interessant zijn om de optie van een intensieve behandeling als het “herstellen van het immuunsysteem” door middel van HSCT te overwegen. De behandeling met HSCT dient bij voorkeur te worden ondergaan door middel van deelname aan een klinisch onderzoek. Studies die klinische onderzoeken en onderzoek in laboratoria combineren, kunnen HSCT veiliger en effectiever maken en zij kunnen ons tonen hoe veranderingen in het immuunsysteem de ontwikkeling en het verloop van MS kunnen beheersen. Studies die klinische onderzoeken en onderzoek in laboratoria combineren, kunnen helpen HSCT veiliger en effectiever te maken.

Remyelinisatie, het volgende doel van de behandeling van MS?

Robin J.M. Franklin, professor in de Neurowetenschappen en directeur van de UK MS Society Cambridge Centre for Myeline Repair, Universiteit van Cambridge, Cambridge, Groot-Brittannië

Wat is remyelinisatie?

Het zenuwstelsel werkt omdat zenuwvezels (axonen) door middel van elektrische impulsen informatie tussen zenuwcellen (neuronen) geleiden. De zenuwvezels kunnen de informatie sneller doorgeven omdat zij zijn omgeven met een isolerende laag. Deze isolerende laag bestaat uit een substantie die we myeline noemen. In het centrale zenuwstelsel – de hersenen en het ruggenmerg – wordt myeline gemaakt door een cel, de oligodendrocyt. Bij MS zijn de oligodendrocyten en de myelineschede die door de oligodendrocyten wordt gevormd, het voornaamste doelwit van het ziekteproces. Het verlies van oligodendrocyten leidt tot aantasting van de myelineschede rond de axonen, dit proces noemen we demyelinisatie. Het directe effect van demyelinisatie is dat de axonen minder efficiënt worden in het geleiden van de impulsen. Demyelinisatie kan echter gevolgd worden door een spontaan vernieuwings- of herstelproces waardoor de myelineschede rond de axonen wordt hersteld en de axonen de informatie weer efficiënt kunnen geleiden. Dit proces noemen we remyelinisatie of myelineherstel, hoewel deze term suggereert dat het beschadigde myeline wordt opgelapt. Wat in werkelijkheid niet gebeurt.

Waarom is remyelinisatie belangrijk?

Remyelinisatie is de normale reactie op demyelinisatie en werd voor het eerst vele jaren geleden bij MS ontdekt. Recente onderzoeken hebben aangetoond dat bij sommige patiënten remyelinisatie op brede schaal kan voorkomen. Het

is echter zo dat om redenen die tot nu toe niet duidelijk zijn en naar het schijnt zijn er daar vele van, de remyelinisatie soms niet compleet is en in sommige gevallen volledig faalt. Dit betekent dat axonen permanent gedemyeliniseerd blijven; een ernstige zaak omdat zij zich in deze situatie zelf in een levensbedreigende situatie bevinden.

Een opinie die door vele MS-wetenschappers wordt onderschreven, is dat het progressieve verlies van chronisch gedemyeliniseerde axonen de oorzaak is voor de progressieve en veelal onbehandelbare achteruitgang die door bijna alle MS-patiënten wordt ervaren. Het voorkomen van verlies van axons is daarom een belangrijk doel van behandelingen. Men hoopt dan ook een therapie te ontwikkelen die het mogelijk maakt fases van de ziektes, waarvoor tot nu toe nog geen behandeling is, te kunnen behandelen en deze af te remmen of zelfs tot staan te brengen. Omdat myeline belangrijk is voor een goede gezondheid van de axons, zijn vele wetenschappers op dit gebied van mening dat het stimuleren van remyelinisatie in situaties waar tot nu toe nog geen succes is geboekt een van de meest effectieve manieren is om het verlies van axons te voorkomen. Het voorkomen van het verlies van axons wordt ook wel neuroprotectie genoemd.

Hoe kan remyelinisatie worden gestimuleerd?

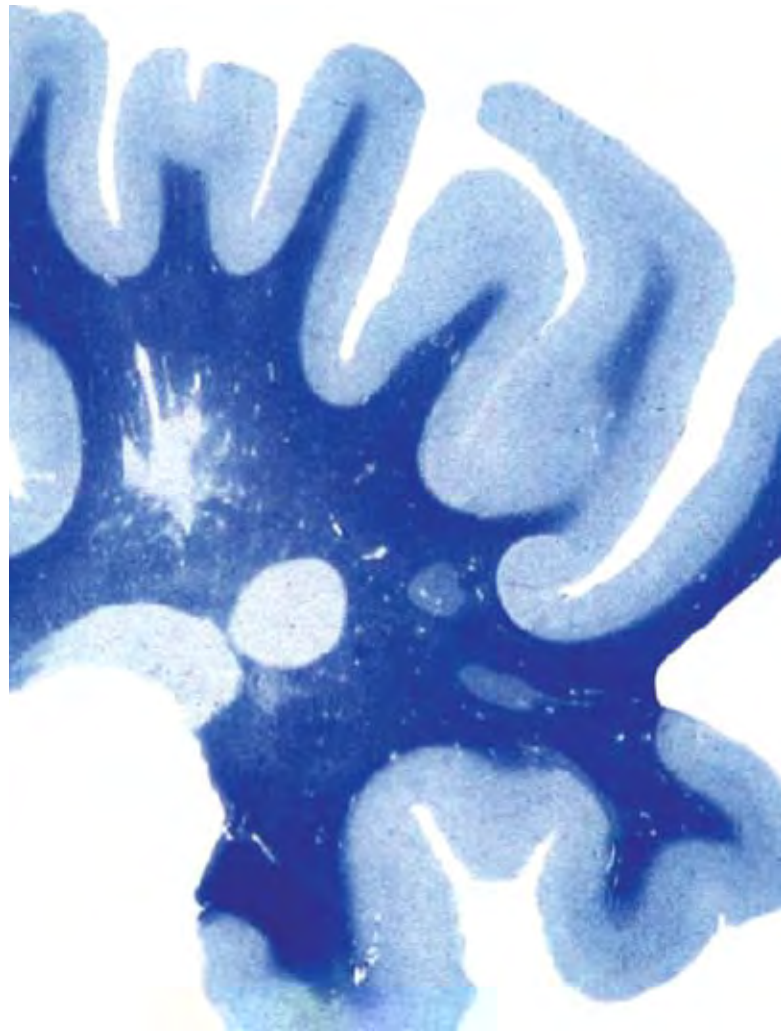
Omdat remyelinisatie kan optreden als een spontane reactie op demyelinisatie is een van de benaderingen het remyelinisatie mechanisme van

het lichaam te stimuleren en effectiever te laten functioneren. Dit wordt ook wel de endogene benadering genoemd. Een andere benadering is gebaseerd op het argument dat wanneer endogeen herstel niet succesvol is gebleken er hulp van buitenaf nodig is. Deze hulp kan worden geboden in de vorm van transplantatie van cellen die in staat zijn nieuw myeline aan te maken. Dit wordt ook wel de exogene of celtherapie benadering genoemd. Sommigen vinden deze benadering vooral geschikt voor zeldzame myelinziekten dan voor MS. Een derde, gecombineerde, benadering bestaat uit het transplanteren van cellen (exogeen) die de endogene remyelinisatie stimuleren. Deze benadering staat nog in haar kinderschoenen, maar biedt zeker veel potentie. Recente experimentele resultaten opperen de opmerkelijke mogelijkheid dat de getransplanteerde cellen, die eenvoudig in de bloedbaan kunnen worden gebracht, niet slechts endogeen herstel stimuleren. Door de beschadigende ontstekingsreactie te onderdrukken die acute aanvallen van MS (schubs) kenmerkt, kunnen zij ook zeer effectief zijn in het voorkomen van schade die in de eerste fase ontstaat.

Wat de endogene benadering zeer interessant maakt is dat deze zou kunnen worden opgenomen in medicijn gebaseerde behandelingen. Om dit te kunnen ontwikkelen is het echter van belang dat we ontdekken waarom de remyelinisatie niet succesvol verloopt. Zo kunnen we de fouten identificeren en corrigeren. Om dit te kunnen doen is het echter belangrijk om te begrijpen hoe remyelinisatie werkt. Ter vergelijking: het is heel moeilijk om de motor van een auto te repareren wanneer je niet weet hoe de motor werkt.

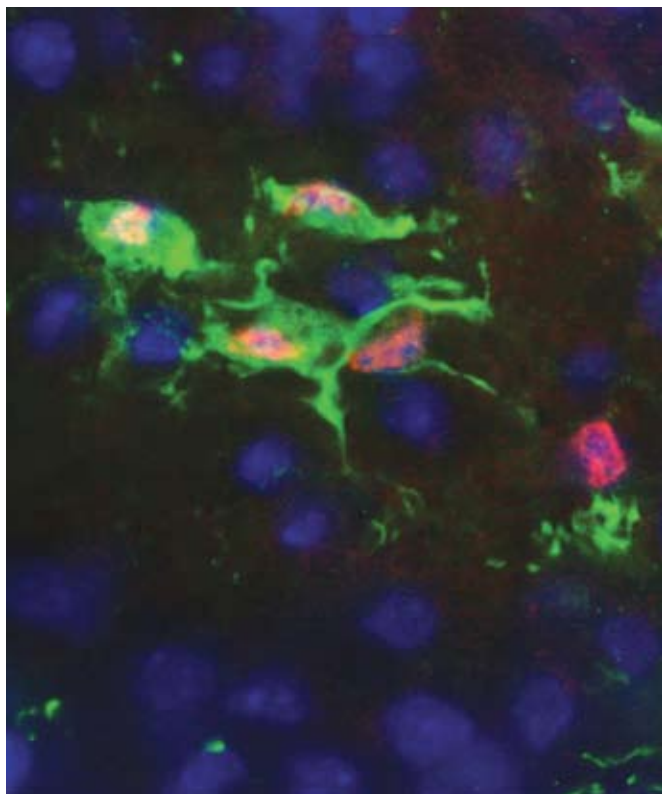
Hoe werkt remyelinisatie?

Remyelinisatie wordt tot stand gebracht door een populatie stamcellen die zich in grote hoeveelheden in het volwassen centrale zenuwstelsel bevinden. Deze cellen worden meestal oligodendrocyt voorlopercellen of OPCs genoemd. Wanneer er demyelinisatie optreedt komen alle OPCs in die in de buurt zijn in actie. Dit proces wordt activatie genoemd en houdt in dat de cellen gevoeliger worden voor factoren die worden veroorzaakt door demyelinisatie. Ze komen in beweging en vermenigvuldigen zich. Het demyelinisatiegebied wordt al heel snel gevuld met OPCs,



Een deel van de hersenen van een persoon met MS. Binnenin het blauwgevekte gebied (de witte materie) geven de bleke (witte) gebieden de demyelinisatie aan. Het lichtblauwe gebied geeft de remyelinisatie aan.

een proces dat rekrutering wordt genoemd. De volgende stap is dat deze cellende oligodendrocytes vervangen en een nieuwe schacht rond de gedemyeliniseerde axonen aanmaken. Dit proces noemen we differentiëren. Remyelinisatie is een proces dat bestaat uit twee fasen, OPC rekrutering en differentiatie. In de afgelopen jaren hebben wetenschappers geprobeerd de vele factoren die bij OPC rekrutering en differentiatie betrokken zijn, te identificeren. Sommige van deze factoren zijn omgevingsfactoren waaraan de OPCs worden blootgesteld; andere factoren zijn factoren van binnenin de OPCs die ervoor zorgen dat zij op accurate wijze reageren op omgevingsfactoren. Hoewel men al veel meer kennis heeft vergaard, is het duidelijk dat er nog een lange weg te gaan is. Het aantal factoren dat van



Volwassen voorlopercellen (boven) zorgen voor een toename van het aantal myelinevormende cellen voor de remyelinisatie.

invloed is, is erg groot en maakt vaak deel uit van een complex netwerk. Hierdoor is het ontzettend moeilijk het proces volledig te begrijpen.

Waarom is remyelinisatie niet succesvol?

In theorie zou remyelinisatie falen omdat er iets fout gaat bij de OPC rekrutering of de differentiatie. Dit zou dan ook bepalen dat remyelinisatietherapieën gericht dienen te zijn op het aanvoeren van factoren die de rekrutering of de differentiatie stimuleren. Differentiatie lijkt het meest gecompliceerde proces van de twee te zijn en het is dan ook waarschijnlijk dat dit het proces is waarbij het meeste verkeerd zou kunnen gaan. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat recent onderzoek heeft aangetoond dat in de meeste gevallen de oorzaak van een niet succesvolle remyelinisatie bij mensen met MS, niet het ontbreken van OPCs is (deze zijn vaak in grote hoeveelheden aanwezig), maar veroorzaakt wordt doordat de OPCs er niet in slagen te differentiëren naar remyeliniserende oligodendrocyten.

Hoe ver is het onderzoek naar remyelinisatie?

Omdat remyelinisatie, in een aantal beschadigde gebieden van een aantal patiënten, lijkt te falen in de differentiatiefase, richten veel wetenschappers zich op dit moment op het differentiatieproces. Zij proberen uit te vinden hoe het proces werkt en hoe zij dit kunnen stimuleren. Er zijn twee verklaringen voor de mogelijke oorzaak van het niet succesvol verlopen van remyelinisatie: het is mogelijk dat de remyelinisatie niet succesvol verloopt door het ontbreken van factoren die remyelinisatie stimuleren, maar het kan ook zo zijn dat er factoren aanwezig zijn die het proces belemmeren. Diverse mogelijkheden die de twee verklaringen onderschrijven worden onderzocht. Deze onderzoeken worden gewoonlijk uitgevoerd in de vorm van laboratoriumonderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van diverse diermodellen en celweken en in de vorm van autopsie van MS-patiënten, wat dankzij de toename van speciale MS-hersenenbanken steeds meer tot de mogelijkheden behoort. Een goed voorbeeld van een dergelijke hersenenbank is opgericht door de MS-vereniging in Groot-Brittannië en is gevestigd in het Imperial College in Londen. De resultaten die worden verkregen door middel van de twee soorten onderzoek, vullen elkaar aan. Het post-mortem weefsel geeft aanwijzingen voor het laboratoriumonderzoek en het laboratoriumonderzoek geeft aanwijzingen over wat men bij de autopsie zou kunnen aantreffen. Door de toename van het aantal onderzoekers en onderzoeksgroepen, boekt dit werk op vele fronten vooruitgang. Hoewel er ook patiëntenonderzoeken plaatsvinden zodat men manieren vindt om de remyelinisatie bij patiënten te bepalen en volgen, wordt het onderzoek naar remyelinisatie op dit moment vooral uitgevoerd in laboratoria. Dit is onvermijdelijk wanneer we de complexiteit van het probleem in beschouwing nemen. Het is bovendien belangrijk te realiseren dat er heel weinig behandelingen zijn die de regeneratieve processen voor welk weefsel in het lichaam dan ook, laat staan het centrale zenuwstelsel, stimuleren. Toch zijn de betrokken wetenschappers en klinici, gezien de snelheid en vooruitgang die op dit belangrijke gebied in de afgelopen jaren is gerealiseerd, er positief over dat in de toekomst de beschikbaarheid van remyelinisatiebehandelingen een belangrijke invloed zal hebben op de behandeling van MS.

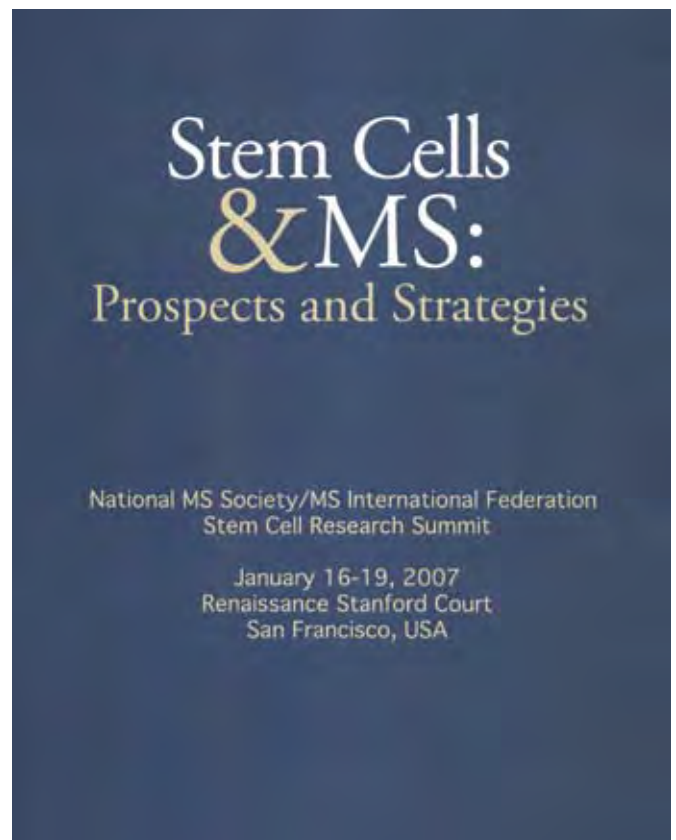
Vaststellen van een beleid ten aanzien van stamcellen bij MS

Cathy Carlson, Senior Director,
Research Information, National MS
Society (NMSS), VS

In 2005 was er een bijeenkomst van de Stem Cell Research Task Force van de Amerikaanse MS-vereniging (National MS Society, NMSS) met stamcelonderzoekers, deskundigen inzake wet- en regelgeving, en andere ziektespecifieke verenigingen. De taakgroep was van oordeel dat wetenschappelijk onderzoek met alle typen stamcellen veelbelovend was, potentie had en hoop bood aan door MS getroffen mensen, en dat er een goede kans was dat dit onderzoek ons inzicht in het ziekteproces zou verbeteren en

De taakgroep was van oordeel dat onderzoek met alle typen stamcellen veelbelovend was, potentie had en hoop bood aan door MS getroffen personen.

zou leiden tot nieuwe wegen voor therapeutische interventie. De Amerikaanse MS-vereniging (National MS Society, NMSS) kreeg het advies meer naar buiten te treden om de voortgang van dit onderzoek veilig te stellen. De vereniging was het eens met de aanbevelingen en nodigde vrijwilligers van de vereniging en bestuursleden uit hun bedenkingen te uiten, maar er werden weinig bezwaren geopperd. 'Door meer in de publiciteit te treden met ons standpunt over embryonaal stamcelonderzoek, zijn we enkele belangrijke vrijwilligers kwijtgeraakt aan wier advies we veel waarde hechtten, (...) we konden



Omslag van het programma van de top over stamcelonderzoek (Stem Cell Research Summit) georganiseerd door de National MS Society (NMSS) en de MS International Federation (MSIF) van 16 tot 19 januari 2007. De seminar bracht vooraanstaande stamcel- en MS-deskundigen vanuit de hele wereld bijeen om de potentie van alle typen stamcellen te verkennen voor de behandeling, preventie en genezing van MS.

echter niet trouw blijven aan onze missie als we zouden blijven zwijgen over dit veelbelovende onderzoeksterrein,' aldus John R. Richert, arts, verantwoordelijke vicevoorzitter van de wetenschappelijke en klinische programma's van de Amerikaanse MS-vereniging.

Aanbevelingen van de National MS Society Stem Cell Research Task Force (taakgroep voor stamcelonderzoek van de nationale MS-vereniging)

Een aantal punten uit de aanbevelingen met betrekking tot de prioriteiten van de vereniging waren:

- Open blijven staan voor het ondersteunen van stamcelonderzoek, inclusief menselijke embryonale cellen.
- Ondersteunen van "Somatic Cell Nuclear Transfer" de overdracht van lichaamscelkernen ("klonen voor therapeutische doeleinden": het implanteren van het DNA van een persoon in een onbevuchte eicel om zo stamcellen te kweken die kunnen worden gebruikt om de medische conditie van een persoon te behandelen) voor biomedisch onderzoek, maar zich verzetten tegen reproductief klonen.
- Zich publiekelijk uitspreken voor beleid dat het embryonale stamcelonderzoek bevordert en de opstelling van de vereniging duidelijk naar voren brengen.
- Respect tonen voor de overtuiging van mensen die tegen het standpunt van de vereniging zijn, maar niet toestaan dat dergelijke overtuigingen een beperking vormen voor het onderzoek of de verdedigende activiteiten.
- Installeren van een ethische, wettelijke en sociale implicaties commissie, die periodiek het beleid van de vereniging controleert en fungeert

als een forum dat zich bezig houdt met publieke uitspraken.

- Sponsoring van een wetenschappelijke workshop over stamcelonderzoek en MS. Stappen ondernemen om te overwegen een stamcelbeleid op te stellen.

Welke stappen zouden andere MS-verenigingen kunnen ondernemen om te komen tot een stamcelbeleid?

Onderstaande aanbevelingen zijn opgesteld aan de hand van de ervaringen van de Nationale MS-Society:

- Werk samen met onderzoekcentra in eigen land, bied hen de ondersteuning die zij nodig hebben.
 - Wees op de hoogte van het politieke klimaat met betrekking tot embryonaal stamcelonderzoek.
 - Ken, aan de hand van ontvangen brieven of een enquête, de mening over stamcelonderzoek van de meerderheid van de leden en aanhangers (het geven van informatie over de belofte die dit met zich meebrengt voor mensen met MS, kan de weg vrijmaken voor een positieve reactie).
 - Overweeg de stappen die je zou willen nemen om dit onderzoek te stimuleren. Is het om politieke veranderingen te bevorderen, om deel te nemen aan een coalitie die zich bezig houdt met veranderingen, om stamcelonderzoek te ondersteunen?
- Voor elke mogelijke stap dienen de mogelijke risico's (denk aan het verliezen van belangrijke aanhangers) en voordelen (denk aan het stimuleren van het onderzoek voor mensen met MS) goed te worden afgewogen.
- Wanneer je eenmaal je positie hebt bepaald, investeer dan tijd in het informeren van de leden over het onderwerp en communiceer duidelijk en consistent je positie aangaande dit onderwerp.
 - Laat je acties leiden door je missie.



John R. Richert, MD verwelkomde alle deelnemers aan de conferentie en vroeg hen om hulp bij het bepalen van de prioriteiten voor het onderzoek.

Voor meer informatie over de presentaties van de conferentie kunt u terecht op de website van de Nationale MS-Society:

www.nationalMSsociety.org/stemcell

Antwoord op uw vragen

Dr. Gianvito Martino beantwoordt vragen over gegevens met betrekking tot autologe hematopoïetische stamceltransplantatie. De enige stamceltherapie die op dit moment beschikbaar is voor mensen met MS.

Q. Zou ik om ethische redenen kunnen kiezen welke stamcellen worden gebruikt?

A. Op dit moment is de enige stamceltherapie die beschikbaar is gebaseerd op autologe hematopoïetische stamceltransplantatie. Andere mogelijke stamcellen (mesenchymale, neurale, enz.) worden in deze kliniek voorlopig nog niet regelmatig toegepast. Er is op dit moment dus geen mogelijkheid om te kiezen.

Q. Is stamcelbehandeling een eenmalige behandeling of is het een langlopend proces?

A. Tot nu toe wordt autologe hematopoïetische stamceltransplantatie uitgevoerd als een eenmalige behandeling voor mensen met MS. Maar, we moeten er rekening mee houden dat er in de toekomst stamcelbehandelingen bestaan die herhaalde of veelvuldige behandelingen vereisen.

Q. Kunnen stamcellen mij helpen wanneer de resultaten van mijn MRI geen nieuwe beschadigingen uitwijzen?

A. Op dit moment is er geen gefundeerde informatie beschikbaar dat autologe hematopoïetische stamceltransplantatie effectief kan zijn wanneer er geen tekenen van een bestaande ontsteking zijn. Toch lijkt het zo te zijn dat hoe meer inflammatoir de ziekte is, hoe positiever het resultaat na de transplantatie is.

Q. Waar komen embryonale stamcellen vandaan? Kunnen ze worden gemaakt of moeten ze uit een levend organisme komen?



Q. Op dit moment komen menselijke embryonale stamcellen (ES-cellen) uitsluitend van zeer jonge menselijke embryo's (welke zijn gebruikt voor *in-vitro* bevruchting) of worden geproduceerd door middel van therapeutisch klonen. Bij muizen is het mogelijk ES-cellen te verkrijgen uit volwassen cellen (bijvoorbeeld huidcellen) waardoor we het gebruik van "levende organismen" kunnen vermijden. Zeer recent is aangetoond dat we bij een procedure die we "somatic cell programming" noemen ook volwassen weefsel van mensen kunnen gebruiken. In november 2007, rapporteerde Shinya Yamanaka van de Kyoto University in Japan dat hij pluripotente cellen (ES-achtige cellen) maakte – cellen die in ongeveer 220 soorten cellen van het menselijk lichaam kunnen differentiëren – door gebruik te maken van retrovirussen die drie belangrijke genen in de huidcellen van de mens inbrengen. Hoewel dit een zeer grote vooruitgang is op het gebied van ES-cellenonderzoek, is men er in het algemeen van overtuigd dat er nog heel veel werk gedaan moet worden om dergelijke vooruitgangen om te zetten naar de praktijk.

Interview: dr. Pablo Villoslada

Kunt u ons wat over uzelf en uw werk vertellen?

Ik ben Neuroloog bij het multiple sclerose centrum van de universiteit van Navarra in Pamplona, Spanje. Ik heb gestudeerd in Barcelona en San Fransisco, Californië. Ik heb me altijd gericht op MS. Bij het MS-centrum proberen we een beeld te krijgen van de pathogenese van MS. Hieronder vallen ook biologische onderzoeken naar de ziekte en we hopen deze informatie te kunnen toepassen om biomarkers en MS-behandelingen te ontdekken.

Vragen veel van uw patiënten u naar stamcelonderzoek in relatie tot MS?

Meer dan 30 procent van mijn patiënten vraagt naar stamceltherapie. Vooral degenen met veel beperkingen. Door verhalen in de pers van mensen die de behandeling hebben ondergaan vragen nu veel meer mensen ernaar, maar er is altijd wel interesse geweest. Veel mensen zien stamcellen als een manier om hun lichaam te vernieuwen, vergelijkbaar met de verbouwing van een huis, en zijn daarom geïnteresseerd. Ook wanneer zij normaal gesproken geen voorstander zijn van medicijnen.

Welke vragen stellen zij?

De meest gestelde vraag is: "Is stamceltherapie iets voor mij?", maar veel mensen zijn zich niet bewust van de wetenschappelijke complexiteit van dit onderwerp. Zij hebben vaak iets gehoord of gelezen over iemand anders waarbij de behandeling succesvol is gebleken en willen dit dan ook. Zij maken zich vaak geen zorgen om de veiligheid of wat de kosten zijn, maar zouden waarschijnlijk veel meer vragen hebben als de behandeling ook voor hen tot de mogelijkheden behoorde!

Wat voor soort informatie geeft u hen?

Ik geef hen meestal een samenvatting en uitleg over de huidige stand van de onderzoeken naar stamceltherapie en MS en leg hen uit dat het bij neurologische ziekten veel gecompliceerder in elkaar zit dan bij andere type ziekten. Ik moet hun er ook vaak op wijzen dat sommige van de centra waar de stamceltherapie wordt toegepast, niet wetenschappelijk en vaak heel duur zijn en aanzienlijke problemen met de veiligheid hebben. Maar het kan voor patiënten heel frustrerend zijn om het gevoel te hebben dat



Dr Pablo Villoslada.

er geen opties zijn. Daarom praten we vaak over andere behandelingsvormen die effectief zijn en die veel geschikter zouden kunnen zijn.

Wat zijn de meest voorkomende zorgen die uw patiënten hebben?

Wat zij zich het meest afvragen is of zij toegang hebben tot de behandeling en of het hen niet alleen zal helpen de voortgang van MS te stoppen, maar ook om hun bewegingen en vaardigheden terug te krijgen. Velen van hen hopen dat zij hun oude lichaam weer terug krijgen. Sommige mensen maken zich zorgen over de herkomst van de cellen.

Van welke andere informatiebronnen maken zij gebruik?

Veelal nieuwsberichten op televisie en in de kranten, maar ook internetsites en gesprekken met andere mensen met MS.

Beveelt u bepaalde informatiebronnen aan bij mensen die u vragen naar stamcelonderzoek?

Ik adviseer mensen altijd contact op te nemen met hun nationale MS-vereniging. Zij hebben gebruiksvriendelijke informatie en verstrekken neutrale, onbevooroordeelde informatie over alle behandelingsopties. Voor meer informatie verwijst ik hen altijd in het bijzonder naar de internetsite van het MSIF: www.msif.org.

Resultaten van het onlineonderzoek naar stamcellen

Stamceltherapie is een zeer belangrijk onderwerp binnen het huidige MS-onderzoek. Meer dan 92 procent van de respondenten had MS en de belangstelling voor dit onderwerp kwam duidelijk naar voren in de grootste respons die ooit werd verkregen – 886 – op onlineonderzoeken door MS in focus.

Bekendheid en de ethische kwestie

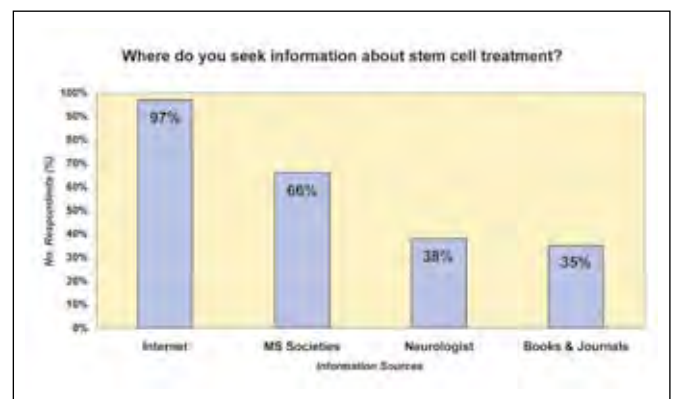
Slechts zes procent (50 respondenten) was niet op de hoogte van de verschillende typen stamcellen die er zijn en meer dan 92 procent zou overwegen stamceltherapie te ondergaan, maar velen wilden ook weten wat de risico's zijn en hoe veilig de therapie is, of hoe ver het onderzoek op dit moment is gevorderd. De respondenten waren zeer uitgesproken over het soort stamcellen dat ze acceptabel vonden voor behandeling – velen voelden zich ongemakkelijk bij het idee van embryonale stamcellen of waren helemaal tegen het gebruik ervan; veel anderen zagen het als een ethisch dilemma, maar sommigen zouden er toch mee instemmen 'als er geen alternatief was'.

Informatiebronnen

Internet is een zeer populaire bron van informatie over stamcelonderzoek. Een overweldigende meerderheid van 97 procent van de respondenten maakt gebruik van internet om informatie te krijgen; tweederde (66 procent) wendt zich ook tot MS-verenigingen voor meer informatie. Interessant was dat bijna evenveel mensen boeken en tijdschriften raadpleegden (35 procent) als rechtstreeks naar een neuroloog gingen (38 procent) voor meer informatie over stamcellen en MS.

De toekomst van stamcelonderzoek

Ondanks het feit dat 91 procent bevestigend antwoordde op de vraag 'Vindt u dat uw nationale MS-vereniging fondsen moet gebruiken voor



stamcelonderzoek?', hadden de respondenten veel vragen over stamceltherapie, bijvoorbeeld over de mogelijke risico's, de vormen van MS waarbij de behandeling werkzaam is en hoe invasief de behandeling zou zijn.

Conclusie

De algehele bekendheid van stamcelonderzoek is zeer hoog, maar de kennis op dit terrein blijkt inconsistent te zijn. Onder de respondenten bestaat veel steun voor voortzetting van het huidige onderzoek en uitbreiding van de kennis over stamceltherapie in het algemeen. Een groot aantal respondenten gebruikt de term 'genezing' in hun opmerkingen; stamceltherapie wordt door velen positief beoordeeld als een toekomstige behandeling of als iets wat ze zeker zouden overwegen als hun vorm van MS zou verergeren. Het algemene oordeel en de open houding ten aanzien van verder onderzoek op dit gebied zijn zeer positief.

Recensies van publicaties



The Stem Cell Site

Deze internetsite is onderdeel van het officiële internetportaal van de Amerikaanse overheid en wordt gehost door de nationale gezondheidsinstellingen. U komt op de internetsite via: <http://stemcells.nih.gov/info/basics>.

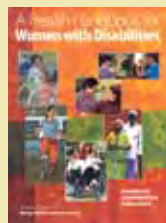
De stamcellensite richt zich op de bezoekers met een frisse uitstraling en een eenvoudige, duidelijke index en navigatiestructuur. Onderwerpen die aan de orde komen zijn de unieke eigenschappen van stamcellen, embryonale stamcellen, volwassen stamcellen, overeenkomsten en onderscheid tussen embryonale en volwassen stamcellen en mogelijke toepassingen van menselijke stamcellen. De internetsite is uitgebreid en behulpzaam en geeft informatie over andere informatiebronnen. Een verklarende woordenlijst geeft uitleg over de meeste moeilijke woorden, maar het lezen van de tekst kan moeilijk zijn voor mensen die geen biologie achtergrond hebben.

De informatie is zeer uitgebreid en alle relevante aspecten worden besproken. Diagrammen ("tekeningen") zijn kleurrijk en aantrekkelijk, maar het vereist een goed begrip van de terminologie om ze eenvoudig te interpreteren (houd de verklarende woordenlijst bij de hand!). De meeste gemotiveerde en ijverig aangelegde mensen zullen in staat zijn de inhoud te volgen en te begrijpen, maar voor veel mensen zal het een uitdaging zijn. Medewerkers van gezondheidsinstellingen zullen het, met hun wetenschappelijke achtergrond op het gebied van het onderwerp, makkelijker hebben.

De "Frequently Asked Questions" link op de homepage geeft informatie op een manier die voor het gewone publiek beter te begrijpen is. Op de homepage de VII. De "Where can I get more information?" link verwijst door naar de internetsite van de universiteit van Wisconsin waar de informatie is opgesteld op een manier die voor de niet ingewijden goed te begrijpen is:

www.news.wisc.edu/packages/stemcells/

Recensie door Nancy Holland, vicevoorzitter, klinische programma's, NMSS, VS



A Health Handbook for Women with Disabilities

by Jane Maxwell, Julia Watts Belser en Darlena David

Copyright©2007 by Hesperian Foundation, februari 2007, ISBN:

978-0-942364-50-7 paperback.

Dit boek is geschreven voor de miljoenen vrouwen met beperkingen over de hele wereld, inclusief degenen met zicht- en gehoorproblemen, problemen met lopen en praten en degenen met leerstoornissen. Het boek wil vrouwen helpen beter voor zichzelf te zorgen en biedt ook familie, vrienden, medewerkers in de gezondheidszorg en verzorgers die vrouwen met beperkingen steunen, de helpen de hand.

Het boek bestaat uit 15 hoofdstukken met onderwerpen als geestelijke gezondheid, het verzorgen van je lichaam, seksualiteit, gezinsplanning, verzorging van de baby, ouder worden met beperkingen en hulp voor verzorgers.

Het boek geeft zeer duidelijke beschrijvingen van de verschillende thema's en de mogelijke situaties. Het is zeer direct geschreven en dit, in combinatie met de vele illustraties, maakt het een zeer makkelijk te lezen en te begrijpen boek.

Ik vind het boek zeer grondig en het behandelt alle belangrijke aspecten en informatie voor vrouwen die zich in de betreffende omstandigheden bevinden. Ik wil dit boek van harte aanbevelen als een zeer goede introductie voor iedereen die het betreft, of geïnteresseerd is in het onderwerp.

Ik heb erg van het boek genoten en ik ben er zeker van dat u het boek ook zowel aangenaam als nuttig zult vinden. www.hesperian.org

Recensie door Maria Marta Castro, PwMSIC-lid voor Argentinië.

Verklarende woordenlijst

Astrocyten – ook wel algemeen “neuroglia” of glia (Grieks voor lijm) genoemd. Dit zijn stervormige niet-neurale cellen in de hersenen.

Functies: de vorming van een scheiding tussen bloed en hersenen, het verstrekken van voedingsstoffen voor zenuwweefsel, spelen een rol bij de reparatie en het herstelproces van de hersenen.

Axonen – zenuwvezels, projecties van zenuwcellen. Zij geleiden elektrische signalen weg van neuronen (soma).

Biomarker – een stof, die wordt gebruikt als indicator voor een bepaalde biologische staat; een biomarker kan elke molecuul zijn dat aangeeft dat er (in het verleden of op dit moment) levende organismen bestaan.

Cytokinen – een groep eiwitten en peptiden die in organismen worden gebruikt als signaleringslichaam.

Endogeen – in het lichaam.

Exogeen – buiten het lichaam.

Auto-immune encephalomyelitis (EAE) – het dierlijke model van de menselijke demyeliniserende ziektes aan het centrale zenuwstelsel waaronder MS.

Graft-versus-host disease – een veel voorkomende complicatie bij beenmergtransplantaties tussen genetisch niet-identieke (allogene) personen. De cellen uit het immuunsysteem in het getransplanteerde beenmerg herkennen de ontvanger als “vreemd” en lanceren een immunologische aanval.

Hematopoïese – het formeren van bloedcellen; hematopoïetische stamcellen vormen de basis van alle onderdelen van de cellen.

Histologie – anatomisch onderzoek naar de microscopische bouw van dierlijk en plantenweefsel; de microscopische leer van weefsels.

In vitro – in een glas; in een reageerbuis; of het uitvoeren van een experiment in een gecontroleerde omgeving, buiten het menselijk lichaam.

In vivo – in een levend wezen; in een levend organisme.

Ionkanaal – eiwitten die fungeren als geleiders. Zij zorgen ervoor dat waterminnende ionen door de vettige lipidebarrière van de celmembranen naar het waterachtige cytoplasma van een cel kunnen stromen. Wanneer de ionen zich eenmaal in de cel bevinden zorgen zij voor fysiologische processen als groei, reproductie en samentrekken van de spieren.

Mesenchymale cel – multipotente stamcel.

Multipotent – het vermogen van een cel om in diverse typen cellen te veranderen; multipotente hematopoïetische cellen kunnen elk type cel in het bloedsysteem worden.

Oligodendrocyten – ook wel algemeen “neuroglia” genoemd. Dit zijn niet-neuronale cellen. De voornaamste functie van deze cellen is het vormen van een myelineschede rond de axons in het centrale zenuwstelsel.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

MSIF is een non-profit, liefdadigheidsorganisatie geregistreerd in Engeland en Wales. Registratienummer van de organisatie: 5088553. Geregistreerd liefdadigheidsnummer: 1105321.

Abonnementen

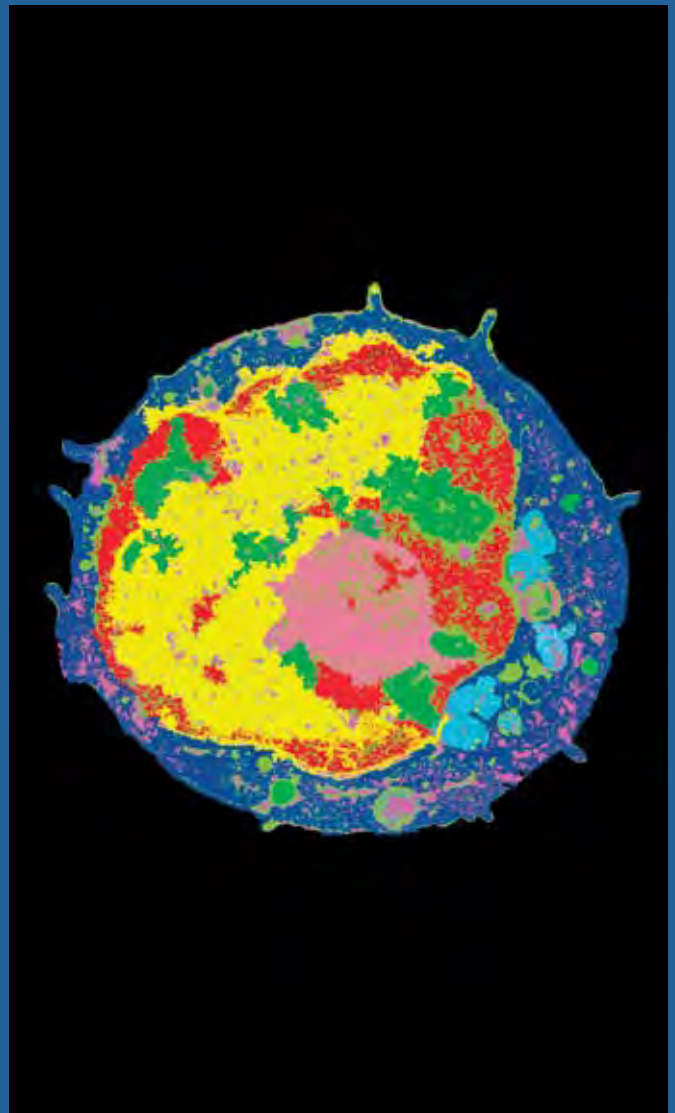
Twee maal per jaar publiceert de Internationale Multiple Sclerose Federatie *MS in focus*. Met een internationaal, multicultureel bestuur, eenvoudig taalgebruik en gratis abonnement, is *MS in focus* wereldwijd beschikbaar voor iedereen met MS. Voor een abonnement kunt u zich aanmelden op www.msif.org

Eerder verschenen nummers zijn beschikbaar als tijdschrift of kunnen worden gedownload van onze website:

- | | |
|-----------|---|
| Nummer 1 | Vermoeidheid |
| Nummer 2 | Blaasproblemen |
| Nummer 3 | Familie |
| Nummer 4 | Begrip en emotie |
| Nummer 5 | Gezond leven |
| Nummer 6 | Intimiteit en seksualiteit |
| Nummer 7 | Revalidatie |
| Nummer 8 | Genetische en erfelijke aspecten van MS |
| Nummer 9 | MS en verzorging |
| Nummer 10 | Pijn en MS |

Met dank aan

MSIF wil graag Merck Serono bedanken voor hun ongelimiteerde hulp die de productie van *MS in focus* mogelijk heeft gemaakt.



Merck Serono, een onderdeel van Merck KGaA, is specialist op het gebied van innovatieve farmaceutische middelen en levert producten in 150 landen over de hele wereld. We zijn al meer dan 10 jaar actief in de strijd tegen MS. Via farmacogenomica werken we aan wetenschappelijk onderzoek om de

genetische basis van MS beter te begrijpen. Merck Serono zet zich langdurig in voor MS-patiënten door middel van aanhoudend wetenschappelijk onderzoek en pogingen nieuwe ontdekkingen te doen bij het zoeken naar nieuwe behandelingen en op een dag hopelijk een remedie.