



Verkenning adult stamcelonderzoek

Oplage/03/2008/1

Inhoud

1 Inleiding	3
1.1 Verzoek om verkenning	3
1.2 Doelstellingen van de verkenning	3
1.3 Het onderwerp: adult stamcelonderzoek	3
1.4 Werkwijze	5
2 Inventarisatie van adulte stamceltoepassingen in Nederland	6
2.1 Introductie	6
2.2 Fundamenteel onderzoek	6
2.3 Translationeel onderzoek	7
2.3.1 <i>Preklinisch onderzoek</i>	7
2.3.2 <i>Klinisch onderzoek</i>	10
2.4 Welk celtype voor welke aandoening?	11
3 Recente ontwikkelingen in het adulte stamcelonderzoek	12
3.1 Wetenschappelijke doorbraken	12
3.1.1 <i>Reprogrammeren van somatische cellen</i>	12
3.1.2 <i>Inductie van tolerantie bij niertransplantatie</i>	12
3.1.3 <i>Combinatie stamceltherapie en gentherapie</i>	13
3.1.4 <i>Mesenchymale stamcel klinisch toepasbaar</i>	13
3.2 De uitvoering van translationeel adult stamcelonderzoek	13
3.2.1 <i>Regeling stamceltransplantatie</i>	13
3.2.2 <i>Commerciële isolatie en expansie van stamcellen</i>	14
3.2.3 <i>Biobanken met stamcellen uit navelstrengbloed</i>	14
4 Aandachtspunten bij de voortgang van adult stamcelonderzoek	16
4.1 Hiaten in fundamentele kennis	16
4.2 Aanvaardbaarheid grote proefdieren	16
4.3 GMP productie van adulte stamcellen	17
4.4 Financiering van translationeel onderzoek	17
5 Programmeren van adult stamcelonderzoek	19
5.1 Translationeel adult stamcelonderzoek is kansrijk	19
5.2 Ervaring met bestaand programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek	19
5.3 Doel van een programma Translationeel Adult Stamcelonderzoek	19
5.4 Opzet van het programma	20
5.5 Uitvoering	21
5.6 Looptijd en kosten van het programma	21
Bijlagen	23
Bijlage 1 Het verzoek van VWS	24
Bijlage 2 De werkgroep	25
Bijlage 3 Preklinisch onderzoek aan stamceltoepassingen in Nederland	26
Bijlage 4 Klinisch experimentele toepassing van adulte stamcellen in Nederland	29
Bijlage 5 Kostenverdeling per project	30

1 Inleiding

1.1 Verzoek om verkenning

Op 26 oktober 2007 kreeg ZonMw van de Staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het verzoek een verkennend onderzoek uit te voeren naar aandachtsgebieden voor het stimuleren van adult stamcel onderzoek (bijlage 1). Deze opdracht van VWS komt voort uit het coalitieakkoord waarin is gesteld dat het onderzoek met adulte stamcellen gestimuleerd zal worden. In vervolg daarop heeft de staatssecretaris de Tweede Kamer in een brief over de medische ethiek aangegeven dat alvorens te komen tot een meer programmatische aanpak van het stimuleren van onderzoek met adulte stamcellen, het noodzakelijk is inzicht te verwerven in het lopend onderzoek, de ontwikkelingen en de verwachtingen en met name de te stimuleren onderzoeksgebieden [2]. Het verkennend onderzoek van ZonMw zou zich vooral moeten richten op de onderzoeksgebieden waarin toepassingsgericht onderzoek aan adulte stamcellen plaatsvindt en die als 'beloftevol' geclassificeerd kunnen worden.

1.2 Doelstellingen van de verkenning

De doelstellingen van de verkenning zijn als volgt:

1. Inventariseren van het lopend onderzoek aan adulte stamcellen (toepassingsgebieden en onderzoeksgroepen).
2. Inzicht krijgen in de positie van het stamcelonderzoek in de kennisketen.
 - Welk adult stamcelonderzoek bevindt zich in een klinische fase en wat zijn eventuele knelpunten?
 - Welk adult stamcelonderzoek bevindt zich in een dierexperimentele fase en zal naar verwachting in een aantal jaren de stap naar de kliniek kunnen maken?
3. Zoveel mogelijk inzicht krijgen in welke gebieden doorbraken verwacht worden.
4. Inzicht krijgen in de maatregelen die benodigd zijn om translationeel adult stamcelonderzoek (preklinisch en klinisch) te stimuleren en een inschatting van de kosten geven.

1.3 Het onderwerp: adult stamcelonderzoek¹

Stamcellen hebben twee belangrijke kenmerken waardoor ze grote waarde kunnen hebben voor de geneeskunde: 1. stamcellen kunnen uitgroeien tot verschillende celtypen en 2.

¹ Voor deze paragraaf is gebruik gemaakt van de referenties [3] EMBO EMBO. Stem Cell Research. Status, Prospects, Prerequisites. Heidelberg; 2006, [4] Mummery CL, Van Laake LW. Vooruitgang en strubbelingen bij het onderzoek naar stamceltherapie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:943-7, [5] Mummery C, Van de Stolpe A, Roelen B. Stamcellen. Diemen: Uitgeverij Veen Magazines B.V. 2006.

stamcellen zich kunnen vermeerderen zowel in het lichaam als in het laboratorium waardoor ze in grote hoeveelheden geproduceerd kunnen worden voor medische doeleinden.

Stamcellen zijn aanwezig in embryo's, in foetaal weefsel, in weefsels van kinderen, maar ook bij volwassenen en in weefsels van overleden personen. In de huidige verkenning wordt vooral aandacht besteed aan adulte stamcellen.

Een stamcel kan zichzelf vernieuwen en specialiseren tot alle (totipotent), de meeste (pluripotent), een flink aantal (multipotent) celtypen, of tot één celtype (unipotent). Humane adulte stamcellen komen in kleine aantallen voor in veel, misschien zelfs alle, organen. Het bekendste weefsel met adulte stamcellen is het beenmerg, waarin zich zowel hematopoietische stamcellen als mesenchymale stamcellen ('bindweefsel'stamcellen) bevinden. Behalve in het beenmerg zijn stamcellen ook aangetroffen in de alvleesklier, bloedvaten, darmen, het hart, de hersenen, huid, lever, het netvlies, spieren, tanden en testis. Volwassen stamcellen zijn in beginsel multipotent; ze kunnen in principe alleen uitgroeien tot cellen van hetzelfde orgaan. Behalve over stamcellen wordt er in de wetenschappelijke literatuur ook nog gesproken over voorlopercellen (progenitorcellen). Dit zijn orgaanstamcellen die nog wel kunnen delen maar min of meer unipotent zijn.

De verwachting is dat stamcellen gebruikt kunnen worden om ziektes te behandelen waarbij cellen of weefsels niet meer functioneel zijn. In veel gevallen is het lichaam zelf immers niet in staat deze cellen of weefsels te vervangen. Er kan hierbij worden gedacht aan toepassing bij hartfalen, diabetes en botbreuken.

Bij de toepassing van stamcellen wordt onderscheid gemaakt tussen autologe en allogene toepassing. Bij autologe toepassing krijgt de patiënt stamcellen van zichzelf toegediend en bij allogene toepassing zijn de stamcellen afkomstig van iemand anders.

Het veld van stamcelonderzoekers is goed georganiseerd in Nederland. Zo is er een uit de aardgasbaten gefinancierd consortium *Stem Cells for Development and Disease* (SCDD) waarin fundamenteel onderzoek aan de biologie van stamcellen wordt gedaan [6]. In dit consortium vindt zowel onderzoek aan embryonale als aan adulte stamcellen plaats. Ook is er een nieuw initiatief waarin krachtige *proteomics*² instrumenten zullen worden ingezet om stamcellen te karakteriseren (*Proteome Biology of Stem Cells*). Adulte stamcellen worden veel gebruikt in regeneratieve geneeskunde onderzoek dat in Nederland eveneens goed georganiseerd is. Onderzoekers zijn gebundeld in een ander uit de aardgasbaten gefinancierd consortium het *Dutch Platform for Tissue Engineering* (DPTE) [7]. Verder zijn Nederlandse bedrijven, kennisinstellingen en patiëntenorganisaties verenigd in het platform

² Proteomics is het op grote schaal bestuderen van eiwitten, in het bijzonder de structuur en functie van eiwitten.

DutchFoRM, dat zich tot doel stelt de regeneratieve geneeskunde in Nederland te ontwikkelen als gebied van wetenschap en technologie ten behoeve van gezondheid en bedrijvigheid [8].

Ook op Europees en internationaal niveau vinden stamcelonderzoekers elkaar. In meerdere Europese consortia (FP6,7,8) zijn Nederlandse onderzoeksgroepen deelnemer. Ook zijn Nederlandse onderzoekers coördinator van een aantal Europese consortia.

Het verzoek van VWS om het onderzoek aan adulte stamcellen in kaart te brengen kwam op een moment dat er verschillende gelijksoortige initiatieven reeds opgestart waren.

DutchFoRM was al bezig met een verkenning naar het toekomstperspectief van de regeneratieve geneeskunde in Nederland en het dagelijks bestuur van de Koninklijke Akademie van Wetenschappen (KNAW) had reeds het groene licht gegeven voor een verkenning van het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de regeneratieve geneeskunde. Verder had de KNAW in 2007 een symposium 'Regeneratieve geneeskunde: een multidisciplinaire benadering' georganiseerd [9].

De drie huidige verkenningen hebben een verschillende focus; de ZonMw verkenning beperkt zich tot onderzoek aan adulte stamcellen met het oog op klinische toepassing, de DutchForm verkenning is vooral gericht op het toekomstperspectief van de regeneratieve geneeskunde en de KNAW verkenning heeft als doel een lange termijn visie voor het wetenschappelijk onderzoek in de regeneratieve geneeskunde te formuleren. Ondanks de verschillende focus van de drie verkenningen is er een duidelijke overlap. Het feit dat er op één terrein drie verkenningen gelijktijdig plaatsvinden, geeft wel aan dat het veld veelbelovend en in beweging is.

1.4 Werkwijze

ZonMw heeft een werkgroep samengesteld bestaande uit externe deskundigen onder voorzitterschap van de heer prof.dr.J.J. Sixma, emeritus hoogleraar hematologie en voormalig voorzitter van de Gezondheidsraad (bijlage 2). Deze werkgroep is in februari en maart 2008 twee maal bij elkaar geweest. Om het onderzoeksveld niet teveel te belasten met verschillende verkenningen heeft ZonMw aansluiting gezocht bij de reeds lopende initiatieven van DutchFoRM en de KNAW. In de huidige ZonMw verkenning is dan ook deels gebruik gemaakt van informatie die door DutchFoRM en de KNAW bij elkaar gebracht is.

2 Inventarisatie van adulte stamceltoepassingen in Nederland

2.1 Introductie

Het adulte stamcelonderzoek heeft twee kanten. Transplantatie van beenmerg stamcellen wordt al 40 jaar in de kliniek toegepast; er zijn wereldwijd tien miljoen vrijwilligers in het beenmerg register en er is een 80% kans op een goede match voor Kaukasische patiënten die een transplantatie nodig hebben [10]. Vooruitgang in de cellulaire immunologie heeft de verbetering van de beenmergtransplantatie mogelijk gemaakt. Ook binnen de hart- en vaatziekten worden verschillende experimentele therapieën in Nederland uitgevoerd. De andere kant van de stamceltherapie is dat kennis over de fundamentele processen nog beperkt is, waardoor (experimentele) toepassing van nieuwe stamceltherapieën op zich laat wachten.

Voor het gebruik van stamcellen heeft VWS in de Regeling stamceltransplantatie de volgende onderverdeling gemaakt:

1. het transplanteren van hematopoietische stamcellen om herstel van de beenmergfunctie te verkrijgen en/of kwaadaardige ziekten te bestrijden.
2. het transplanteren van stamcellen om ze te laten differentiëren tot cellen voor het (re)genereren van weefsels of organen [11].

Stamceltherapie is een bestaande therapie voor verschillende indicaties en wordt in Europa het meest uitgevoerd voor de behandeling van multipel myeloom, non-Hodgkin lymfoom en acute myeloïde leukemie. Het gaat hierbij om 3000-5000 transplantaties per jaar [12].

In deze verkenning wordt vooral aandacht besteed aan verwachte toepassingsmogelijkheden van stamcellen, zoals genoemd onder 2. Stamcellen kunnen direct worden toegediend, zoals dat bij de bestaande transplantaties gebeurt, of ze kunnen worden gebruikt om een orgaan of weefsel te maken, dat vervolgens in zijn geheel wordt getransplanteerd. Men spreekt dan van *tissue engineering*.

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van het onderzoek aan adulte stamcellen aan de Nederlandse onderzoeksinstituten. Onderzoek aan adulte stamcellen bevindt zich in meerdere fases van de kennisketen (fundamenteel – preklinisch – klinisch). Nederland draagt in elk van die fases bij aan de ontwikkeling van toepassingen van adulte stamcellen.

2.2 Fundamenteel onderzoek

In Nederland wordt aan verschillende kennisinstellingen onderzoek gedaan naar de biologie van stamcellen. Er worden nog steeds nieuwe adulte stamcellen ontdekt, vooral in organen.

Wanneer het onderzoek nog niet duidelijk is gekoppeld aan een te behandelen aandoening spreken we van fundamenteel onderzoek. Een voorbeeld van fundamenteel onderzoek is het onderzoek dat plaatsvindt in het nieuwe consortium waar proteomics technieken worden ontwikkeld voor en ingezet in het stamcelonderzoek. Een ander voorbeeld is onderzoek aan de normale ontwikkeling die plaatsvindt in een embryo. In een embryo zijn veel embryonale stamcellen aanwezig die gezamenlijk uitgroeien tot een gezond organisme. Onderzoek hoe deze ontwikkeling plaatsvindt en welke moleculaire processen op welk moment actief zijn, zal naar verwachting veel informatie opleveren die gebruikt kan worden bij de ontwikkeling van een nieuwe stamceltherapie. Dit type onderzoek wordt vooral uitgevoerd in embryo's van proefdieren maar zal voor het adulte stamcelonderzoek grote waarde hebben.

2.3 Translationeel onderzoek

In kader:

In mei 2007 heeft de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) translationeel onderzoek gedefinieerd als 'een fase in de kennisketen. Het omvat alle stappen vanaf de identificatie (in patiënten of patiëntenmateriaal) van aangrijpingspunten voor diagnostiek, preventie of therapie tot en met de vroeg-klinische toepassing in de praktijk.

Vraagstellingen kunnen zowel uit de klinische praktijk als uit het laboratorium afkomstig zijn' [1].

Bij translationeel onderzoek zijn de onderzoeksvragen afgestemd op toepassing bij een bepaalde aandoening. Het einddoel van de translationele fase is een uitspraak kunnen doen of een nieuwe toepassing op een veilige manier kan worden toegepast in de mens en of de nieuwe toepassing ook het verwachte therapeutisch effect heeft. Voordat een nieuwe stamceltoepassing in de mens kan worden getest op veiligheid en effectiviteit moet een flinke hoeveelheid preklinisch onderzoek worden gedaan.

De meeste beoogde toepassingen van stamcellen voor therapie bevinden zich nog in het stadium van het preklinisch onderzoek (zie bijlage 3).

2.3.1 Preklinisch onderzoek

Isolatie en karakterisatie van adulte stamcellen

Het huidige idee binnen het stamcelveld is dat voor iedere toepassing gekeken zal moeten worden welk type adulte stamcel het meest geschikt is (interview Verfaillie in [5]).

Uit het onderzoeksoverzicht blijkt inderdaad dat voor alle typen adulte stamcellen en voorlopercellen geldt dat er veel onderzoek wordt gedaan aan karakterisatie van de cellen (tabel 1). Uit deze tabel blijkt eveneens dat er veel onderzoek wordt gedaan aan de

karakterisatie van orgaan-specifieke adulte stamcellen. Immers, er zijn in volwassen weefsels weinig adulte stamcellen aanwezig ten opzichte van veel somatische cellen. Voor sommige organen is het, bijvoorbeeld door een beperkte toegang tot het orgaan moeilijk om genoeg adulte stamcellen in handen te krijgen.

Ook omdat het er naar uitziet uit dat voor elke toepassing gekeken zal moeten worden welk stamceltype het meest geschikt is moeten de stamcellen goed gekarakteriseerd worden. Ook om te bepalen wat de meest geschikte stamcel voor een toepassing is, moeten stamcellen goed gekarakteriseerd worden.

Vermeerderen van adulte stamcellen

Er wordt ook veel preklinisch onderzoek gedaan om het kweken van adulte stamcellen te optimaliseren. Dit geldt vooral voor hematopoietische stamcellen en stamcellen die geïsoleerd worden uit organen. Mesenchymale stamcellen uit het beenmerg zijn goed te kweken in het laboratorium. Bij de toepassing van gekweekte mesenchymale stamcellen in een muizenmodel is echter gebleken dat bij toediening van cellen van een hogere passage maligniteiten kunnen optreden. Dit wijst er op dat het ook voor de toepassing van mesenchymale cellen noodzakelijk is om meer kennis te ontwikkelen over kweekprocedures en veiligheid.

Belangrijk bij onderzoek aan kweekmethoden is aandacht voor de strikte *good clinical practice* (GCP) en *good manufacturing practice* (GMP) kwaliteitscriteria. In bestaande kweekmethoden worden soms producten van dierlijke afkomst gebruikt, of worden cellen gekweekt in een co-cultuur met dierlijke cellen. Kweekmethoden met dit soort aspecten moeten in verband met het wettelijke verbod op xenotransplantatie worden aangepast voordat de stap naar de patiënt gemaakt kan worden.

Bij de deling van een stamcel ontstaan er twee dochtercellen, waarvan de ene weer een stamcel is en de andere zich zal differentiëren. Het is bij de kweek van stamcellen nodig dat de nieuwe stamcel inderdaad een stamcel blijft en zich niet gaat differentiëren. Indien de deling van stamcellen zo beïnvloed kan worden dat beide dochtercellen stamcel zijn, komt dat de opbrengst van celkweek ten goede. Voor het gebruik van stamcellen voor een specifiek doel is het juist van belang dat stamcellen zich differentiëren tot de gewenste cel. Een recent ontwikkelde kleuringsmethode kan behulpzaam zijn bij het bepalen welke typen cellen er uit een bepaalde stamcel kunnen ontstaan en hoe dit te beïnvloeden is [13].

Dedifferentiatie

Enige jaren geleden verschenen er publicaties dat beenmergcellen kunnen redifferentiëren tot cellen van een andere kiembladoorsprong (transdifferentiatie). Dochters van beenmergcellen die in proefdieren werden ingespoten bleken terug te vinden in zeer

verschillende weefsels. Dit nieuws had grote impact omdat dit zou betekenen dat beenmergstamcellen voor zeer veel verschillende aandoeningen en toepassingen bruikbaar zouden zijn. Inmiddels is bekend geworden dat er verschillende typen stamcellen voorkomen in het beenmerg. Dat zou heel goed het voorkomen van dochtercellen in weefsels van verschillende kiembladoorsprong kunnen verklaren. Transdifferentiatie staat daarom op dit moment niet meer in het middelpunt van de belangstelling. Dedifferentiatie, het teruggaan van cellen in differentiatieniveau, des te meer. Recent is ontdekt dat fibroblasten van de menselijke huid kunnen dedifferentiëren tot ‘embryonale stamcellen’, of in ieder geval cellen die veel eigenschappen gemeen hebben met embryonale stamcellen (zie hoofdstuk 4).

Toedienen van adulte stamcellen

Er is ook nader onderzoek nodig voor het toedienen van opgekweekte stamcellen aan de patiënt. Aspecten die hierbij een rol spelen zijn het bewaren van gekweekte cellen, de toediening van de cellen, het opzoeken van het juiste orgaan door de cellen (homing) en de overleving in het lichaam.

Cellen die in het laboratorium zijn opgekweekt kunnen niet altijd direct worden toegediend. Ze moeten vaak worden ingevroren en dan moet beoordeeld worden of de cellen nog dezelfde functie hebben na ontdooien. De toediening van cellen in het hart is een speciaal onderwerp van onderzoek omdat de pompfunctie van het hart ervoor kan zorgen dat de zojuist geïnjecteerde cellen onmiddellijk verdwijnen. Overleving van de toegediende cellen vormt een belangrijk onderzoeksonderwerp. Daarbij wordt niet alleen de stamcel beter geschikt gemaakt, maar ook de micro-omgeving, bijvoorbeeld in de nier, beïnvloed.

“Proof of principle” in diermodellen

Voordat een nieuwe stamceltherapie in een experimentele klinische studie kan worden toegepast, moet aannemelijk zijn dat de nieuwe methode veilig is en functioneel effect kan hebben. In het algemeen wordt hiervoor onderzoek gedaan in proefdieren, vaak knaagdieren, soms grotere proefdieren. In Nederland is het onderzoek aan proefdieren geregeld middels de Wet op de Dierproeven, die erin voorziet dat nut en noodzaak van een dierproef door een van overheidswege geïnstalleerde commissie wordt afgewogen tegen de mate van ongerief voor het proefdier.

Een voorbeeld van proefdieronderzoek gericht op veiligheid is onderzoek waarbij wordt gecontroleerd of het toedienen van een bepaalde adulte stamcel in een proefdier tumorvorming tot gevolg kan hebben. Een voorbeeld van dierexperimenteel onderzoek gericht op het aantonen van een functioneel effect is het stamcelonderzoek voor de regeneratie van speekselklieren. In muizen is aangetoond dat cellen die geïsoleerd worden uit de speekselklier, waaronder adulte stamcellen, kunnen uitgroeien tot een complete

speekselklier [14]. In de klinische studie in voorbereiding zullen patiënten met een verminderde speekselproductie door bestraling (bij de behandeling van een hoofd-hals tumor) worden behandeld met stamcellen uit de speekselklier.

Voor de behandeling van de ziekte van Parkinson wordt in diermodellen onderzoek gedaan naar de stabiliteit en functie van dopamine producerende neuronen die gedifferentieerd zijn uit adulte humane neurale stamcellen.

In neonatale muizen wordt het effect van mesenchymale stamcellen voor de behandeling van hersenschade onderzocht. Het is de bedoeling dat de stamcellen uitgroeien en beschadigde cellen gaan vervangen. Ook voor de behandeling van aandoeningen aan het bot, zoals bij de ziekte van Hurler, chronische arthritis en osteogenesis imperfecta wordt dierexperimenteel onderzoek met mesenchymale stamcellen uitgevoerd.

2.3.2 Klinisch onderzoek

Voor de behandeling van verschillende aandoeningen vindt experimentele toepassing van adulte stamcellen plaats (zie bijlage 4). Voor de behandeling van hematologische ziekten, waaronder Graft versus Host ziekte, huidwonden, bot en kraakbeenaandoeningen is al klinisch onderzoek uitgevoerd en vinden nu of op korte termijn vervolgstudies plaats.

Voor de behandeling van hartfalen vinden verschillende klinische studies plaats, van fase I tot fase III. Een zeer belangrijk en omvangrijk onderzoek is de Hebe studie op het gebied van hartfalen. Eerdere studies waarin adulte stamcellen zijn toegediend in het hart na een hartaanval hebben geen eenduidige conclusie opgeleverd of deze cellen een gunstig effect hebben of niet. De Hebe studie is een multicenter studie waaraan meerdere UMC's meedoen. In deze gerandomiseerde studie wordt het effect van intracoronair toegediende autologe mononucleaire beenmergcellen of perifere mononucleaire bloedcellen op het herstel van de linker ventrikelfunctie van het hart na een groot myocardinfarct bestudeerd. Het is de verwachting dat deze zorgvuldige studie een eenduidig antwoord zal geven op de vraag of stamcellen wel of niet nuttig zijn na een hartaanval en mogelijk zal de studie informatie geven over het mechanisme, mocht er een effect zijn.

Voor de behandeling van bot en kraakbeenaandoeningen met behulp van adulte stamcellen is al een klinische studie uitgevoerd in Nederland. De resultaten gaven aanleiding tot extra preklinisch onderzoek. Klinische vervolgstudies worden binnen twee tot drie jaar verwacht.

De werkgroep meent dat er een grotere kans op een doorbraak is bij celtherapieën waarbij de doelweefsels uit één type cel bestaan. Voorbeelden hiervan zijn kliervorming en bot- en kraakbeendefecten. Het fundamentele voorwerk lijkt voor dit type toepassing eenvoudiger waardoor een snellere translatie naar de kliniek mogelijk lijkt.

2.4 Welk celtype voor welke aandoening?

In Nederland worden voor veel verschillende aandoeningen therapieën ontwikkeld gebaseerd op adulte stamcellen (zie ook bijlagen 3 en 4). Zo worden therapieën op basis van mesenchymale stamcellen uit het beenmerg ontwikkeld voor de regeneratie van bot en kraakbeen, bijvoorbeeld voor toepassing bij patiënten met Osteogenesis imperfecta en de ziekte van Hurler.

Hematopoietische stamcellen worden vooral geschikt geacht voor de behandeling van genetische aandoeningen van bloed en voor de behandeling van leukemie. Stamcellen kunnen ook worden geïsoleerd uit het bloed. In Nederland wordt onderzoek gedaan naar de toepassing van circulerende voorlopercellen voor de behandeling van aandoeningen van de vaten en voor nieraandoeningen als acuut en chronisch nierfalen.

Verder worden er stamcellen geïsoleerd uit de verschillende weefsels, organen of zelfs delen van organen voor de behandeling van orgaanspecifieke ziekten. Voorbeelden zijn de voorlopercellen die uit het hart worden geïsoleerd voor toekomstige klinische toepassingen waarbij regeneratie van het hart nodig is en de stamcellen afkomstig uit de pancreas die functionele pancreaseilandjes moeten gaan vormen bij patiënten met diabetes. Voor sommige cellen, zoals neuronale voorlopercellen, wordt hierbij gebruik gemaakt van hersenmateriaal van overleden mensen verkregen via de Nederlandse Hersenbank Amsterdam. De neuronale voorlopercellen kunnen in de toekomst wellicht worden gebruikt bij de behandeling van neurodegeneratieve ziekten als Alzheimer en Parkinson.

Nieuwe kennis over stamcellen zal leiden tot nieuwe toepassingsmogelijkheden van stamcellen bij de behandeling van aandoeningen waar nieuwvorming of regeneratie van weefsels aan de orde is. Bij het ontstaan van tumoren is er juist een ontspoorde nieuwvorming van cellen. Er worden te veel nieuwe cellen geproduceerd. Mogelijk zijn er cellen in de tumor aanwezig die stamcelachtige eigenschappen hebben. Stamcelonderzoek kan daarom ook leiden tot nieuwe aanknopingspunten hoe het woekeren van kankerstemcellen kan worden tegengegaan.

3 Recente ontwikkelingen in het adulte stamcelonderzoek

3.1 Wetenschappelijke doorbraken

3.1.1 Reprogrammeren van somatische cellen

Een recente doorbraak is het reprogrammeren van fibroblasten van de menselijke huid tot 'embryonale stamcellen'³ [15, 16]. Deze wijziging in celtype wordt bereikt door een combinatie van vier transcriptiefactoren toe te voegen aan het genetisch materiaal van de fibroblast. Generatie van een embryonale stamcel uit een 'gewone' lichaamscel heeft een aantal voordelen. Ten eerste is een pluripotente cel ontstaan zonder de ethische bezwaren die kleven aan het verkrijgen van embryonale stamcellen en het therapeutisch kloneren. Een tweede voordeel is dat deze embryonale stamcel lichaamseigen materiaal is, terwijl de gebruikelijke embryonale stamcellen lichaamsvreemd zijn en daarmee problemen van immunologische aard kunnen genereren.

Dat gereprogrammeerde embryonaalachtige cellen in principe een therapeutisch effect kunnen hebben, is onlangs in een diermodel aangetoond. In een gehumaniseerd muizen model voor sikkelcelanemie bleken hematopoietische voorlopercellen met een gecorrigeerd humaan sikkelhemoglobine allel de muizen te kunnen beschermen tegen de ziekte. De hematopoietische voorlopercellen waren gedifferentieerd uit gereprogrammeerde embryonaalachtige stamcellen [17].

Inmiddels heeft de groep van Yamanaka laten zien dat niet alleen fibroblasten, maar ook cellen uit lever en darm van een muis kunnen worden getransformeerd tot een pluripotente stamcel [18]. Voordat gereprogrammeerde somatische cellen in de mens toegepast kunnen worden moet nog een aantal vragen beantwoord worden. Het reprogrammeren van somatische cellen tot embryonaalachtige stamcellen is echter een veelbelovende doorbraak.

3.1.2 Inductie van tolerantie bij niertransplantatie

Een tweede recente doorbraak is de inductie van tolerantie bij niertransplantatie door een gecombineerde transplantatie van nier en beenmerg [19]. Orgaantransplantatie is voor de patiënt op de langere termijn vaak teleurstellend. De redenen hiervoor zijn chronische afstoting bijvoorbeeld door een immunologische mismatch van donor en ontvanger en problemen met de nodige immunosuppressieve medicatie. Recent is een studie gepubliceerd waarin vijf personen met nierfalen een gecombineerde transplantatie van nier en beenmerg (inclusief stamcellen!) kregen. In vier van de patiënten bleef de donornier tot jaren na transplantatie functioneel, terwijl de gebruikelijke immuunsuppressie kon worden afgebouwd. Het is de verwachting dat deze doorbraak grote gevolgen zal hebben voor de

³ eigenlijk: cellen die grote gelijkenis vertonen met embryonale stamcellen.

praktijk van de orgaantransplantatie. De specifieke rol van de in het beenmerg aanwezige adulte stamcellen wordt onderzocht.

3.1.3 Combinatie stamceltherapie en gentherapie

Veel aandoeningen van het afweersysteem zijn bloedziekten die berusten op één foutief gen in stamcellen van de patiënt. Het is mogelijk om de cellen met het foutieve gen te repareren door de stamcellen uit het beenmerg te voorzien van een goed exemplaar van dat gen, ofwel door gentherapie. De stamcellen kunnen na terugtransplantatie vervolgens uitgroeien tot een volledig en functioneel afweersysteem. Een voordeel van deze aanpak boven bijvoorbeeld transplantatie van beenmerg van een donor is dat de patiënt lichaamseigen cellen krijgt en daarmee afweerreacties voorkomen worden.

Proof of principle bij de mens is verkregen in klinische trials voor X-linked SCID (ernstige gecombineerde immuundeficiëntie), ADA-SCID, en X-linked adrenoleukodystrofie, de meest voorkomende peroxisomale aandoening. Klinische trials zijn in voorbereiding voor Wiskott-Aldrich syndroom en metachromatische leukodystrofie. Uit preklinisch onderzoek blijkt de stamcelaanpak zeer veelbelovend is voor veel van de circa 100 erfelijke immuundeficiënties en eveneens voor een deel van de circa 50 erfelijke stofwisselingsziekten, die doorgaans tot langdurige progressieve invaliditeit leiden en waarvoor op dit moment geen curatieve therapie beschikbaar is. Niet-curatieve behandeling, voor zover al beschikbaar, is buitengewoon kostbaar. Een combinatie van stamceltherapie en gentherapie kan daarmee ook de gezondheidszorgkosten voor deze aandoeningen terugbrengen tot de kosten van een eenmalige interventie.

3.1.4 Mesenchymale stamcel klinisch toepasbaar

Een doorbraak lijkt ook bereikt te zijn in het klinisch toepasbaar maken van mesenchymale stamcellen. Met name door Europese samenwerking is een GMP gekwalificeerd celproduct gemaakt waarvan binnen dat Europese consortium (waar ook Nederland deel van uit maakt) is aangetoond dat het een functioneel effect heeft in de behandeling van ernstige graft versus host disease. Ook zijn veelbelovende eerste klinische resultaten bereikt bij patiënten met de ziekte van Crohn, nierschade en na een hartinfarct. Te verwachten valt dat deze ontwikkeling zich in de komende jaren zal uitbreiden naar andere gebieden zoals reumatoïde artritis en longemfyseem.

3.2 De uitvoering van translationeel adult stamcelonderzoek

3.2.1 Regeling stamceltransplantatie

Na een aantal incidenten met (experimentele) stamcel therapieën is in 2006 de Regeling stamceltransplantatie afgekondigd [11]. Een belangrijke consequentie van deze regeling is

dat experimentele stamcel therapieën met het oog op de bescherming van de patiënten uitsluitend nog in de Universitair Medische Centra en het Nederlands Kanker Instituut (NKI) kunnen worden uitgevoerd [20]. Dit betekent dat de Topklinische ziekenhuizen geen rol meer hebben in het stamcelonderzoek, waar ze die eerder wel hadden. Naar mening van de werkgroep zouden de Topklinische ziekenhuizen wel de mogelijkheid moeten krijgen in samenwerking met een UMC of het NKI bij te dragen aan de voortgang van het adulte stamcelonderzoek.

3.2.2 Commerciële isolatie en expansie van stamcellen

Commerciële activiteit op het terrein van het translationele stamcelonderzoek is op dit moment vooral ondersteunend. Er is bijvoorbeeld commerciële activiteit op de ontwikkeling van kweekprocedures en op de isolatie en expansie van stamcellen. Naarmate er meer kennis ontstaat over stamcellen en hun mogelijke toepassingen wordt het ook voor (vaak kleine) commerciële partijen interessant om zich te mengen in het veld. In de werkgroep leeft de gedachte dat vooral het verbeteren van de betrouwbaarheid van de technische procedures rondom celkweek en differentiatie aanleiding zal geven tot het ontstaan van bedrijvigheid.

Er zijn ook commerciële partijen die stamcellen isoleren uit vetweefsel en beenmerg, waarbij het de bedoeling is om een generieke cel te maken die voor de behandeling van uiteenlopende aandoeningen bruikbaar is. Het is naar mening van de werkgroep van belang dat cellen goed gekarakteriseerd worden. Het beeld van ‘de universele stamcel’ sluit niet aan bij het idee dat er voor elke toepassing een bijbehorende cel gezocht zal moeten worden. De toekomst zal uitwijzen of het mogelijk is om een universele stamcel te produceren.

Op dit moment zijn commerciële partijen in opkomst die progenitorcellen, die door een onderzoeksgroep zijn geïsoleerd uit een patiënt, onder GMP condities expanderen. In principe kan het voor het translationele onderzoek aan adulte stamcellen nuttig zijn dat de vermeerdering van cellen door een commerciële partij volgens de geldende regels wordt uitgevoerd. Het is daarbij wel van groot belang dat de eigenschappen van de vermeerderde cellen hetzelfde zijn als de cellen die uit de patiënt geïsoleerd zijn.

3.2.3 Biobanken met stamcellen uit navelstrengbloed

Er bestaan al enige tijd biobanken voor de opslag van stamcellen uit beenmerg en navelstrengbloed. Stamcelbanken zijn er zowel in de publieke als in de private sector. De publieke banken werken voor het algemeen belang. Europdonor Nederland is de Nederlandse navelstrengbloedbank met meer dan 3.500 navelstrengbloedeenheden [21]. De cellen in deze publieke bank kunnen zonder kosten worden aangewend voor alle patiënten. De cellen kunnen ook worden aangewend voor wetenschappelijk onderzoek. Daarbij moet

wel aangetekend worden dat het gebruik van stamcellen overeenkomstig moet zijn met de uitgeoefende zeggenschap. Verder werken deze banken volgens gevalideerde procedures en worden ze gecontroleerd.

Bij verschillende commerciële celbanken in Nederland kunnen particulieren tegen betaling cellen uit navelstrengbloed van hun kind laten invriezen voor later gebruik door het kind. Een aanzienlijk deel van de verloskundigen en gynaecologen werkt hier op verzoek van de patiënt aan mee [22]. Waarschijnlijk is evenwel de kans dat een kind een ziekte krijgt die te zijner tijd met stamcellen kan worden behandeld zeer gering. Om dit soort redenen zijn commerciële stamcelbanken in Italië verboden. De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen heeft in 2006 het standpunt ingenomen dat de verloskundige beroepsgroep geen verantwoordelijkheid wil dragen voor het verzamelen van stamcellen via de commerciële weg en dat de opslag van navelstrengbloed in navelstrengbloedbanken voor anonieme donoren de voorkeur geniet [23]. In 2007 heeft de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie een zelfde standpunt ingenomen [24].

De werkgroep raadt het opslaan van navelstrengbloed bij commerciële partijen niet aan en onderstreept dat voor het translationele adulte stamcelonderzoek publieke stamcelbanken van grote waarde zijn.

4 Aandachtspunten bij de voortgang van adult stamcelonderzoek

In Nederland en de wereld wordt al geruime tijd onderzoek gedaan naar de toepassing van (adulte) stamcellen om ziekten te genezen. Hoewel er voorbeelden zijn van succesvolle toepassing van vooral hematopoietische stamcellen in de mens, is toepassing van adulte stamcellen niet in alle denkbare toepassingen dichtbij. Er bestaat een aantal knelpunten bij de voortgang van het adulte stamcelonderzoek.

4.1 Hiaten in fundamentele kennis

Hoewel er veel fundamenteel onderzoek wordt gedaan naar de biologie en ontwikkeling van adulte stamcellen is er nog veel onbekend. Er wordt bijvoorbeeld nog veel onderzoek gedaan naar de karakterisatie van stamcellen. Bij adulte stamcellen geldt dat zij in zeer beperkte mate in weefsels aanwezig zijn en er worden daarom methoden ontwikkeld om de ene stamcel tussen alle andere cellen in een weefsel te herkennen. Een mooi voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van een methode om stamcellen in de darm te laten oplichten. Verder wordt nog veel onderzoek gedaan naar het gericht differentiëren van adulte stamcellen. Een voorbeeld van het belang van dit soort onderzoek is dat een stamcel die in het hart uitgroeit tot een cel zonder de elektrische eigenschappen die hartcellen hebben de pompfunctie van het hart eerder zal verslechteren dan verbeteren. Het fundamenteel onderzoek draagt ook bij aan het beschikbaar komen van nieuwe technieken om stamcellen te karakteriseren en differentiatiestadia in kaart te brengen. Een voorbeeld hiervan is de recente oprichting van een consortium dat experts uit het stamcelonderzoek en de proteomics koppelt (Proteome Biology of Stem cells initiatief).

Hoewel het buiten het directe doel van de huidige verkenning valt, hecht de werkgroep er aan erop te wijzen dat het van groot belang is dat er geld beschikbaar blijft voor het fundamenteel onderzoek aan adulte stamcellen, ook na afloop van de subsidiering van de grote uit de aardgasbaten bekostigde consortia SCDD en DPTE. Toepassingsgericht onderzoek is alleen mogelijk wanneer basale kennis voorhanden is.

4.2 Aanvaardbaarheid grote proefdieren

Er is steeds meer politieke en maatschappelijke druk op het gebruik van (grote) proefdieren. Bij geneesmiddelontwikkeling is toxicologisch onderzoek wettelijk verplicht. In de huidige verkenning wordt vooral aandacht besteed aan het gebruik van stamcellen voor weefselregeneratie. Stamcellen worden ook steeds meer gebruikt in de toxicologie. Adulte stamcellen uit verschillende weefsels kunnen worden gebruikt in onder meer modelsystemen voor het bepalen van levertoxiciteit en genotoxiciteit. Indien hiervoor wettelijke basis ontstaat, kunnen stamcellen bijdragen aan een daling van het proefdierversbruik.

In de ontwikkeling van nieuwe therapieën, zoals *tissue engineering* van bot, kan een groot proefdier van grote waarde zijn, bijvoorbeeld omdat weefsels en organen van deze dieren beter overeenkomen met die van de mens of omdat een aangeboren afwijking in een vergelijkbare vorm in een groot proefdier voorkomt. Het gaat dan in het algemeen om grote proefdieren als honden en varkens. Het lijkt erop dat gebruik van primaten niet specifiek nodig zal zijn om nieuwe stamceltherapieën op een veilige manier naar de mens te vertalen.

4.3 GMP productie van adulte stamcellen

Een belangrijk knelpunt in de toepassing van adulte stamcellen is de productie van de cellen onder GMP condities. Voor een aantal toepassingen, bijvoorbeeld met mesenchymale stamcellen, gaat het onderzoek nu snel en zullen er snel problemen ontstaan met betrekking tot de vermeerdering van de cellen onder GMP condities.

In een aantal van de UMC's is een faciliteit voor dit werk opgericht en de kennis van het onder GMP condities opschalen van de celproductie is beperkt en versnipperd, maar neemt toe. Een tweede probleem is dat de onderhoudskosten voor een dergelijke faciliteit hoog zijn. Het ligt daarom niet voor de hand om in elk UMC een dergelijke kostbare faciliteit operationeel te hebben. Voor onderzoekers aan een aantal instellingen betekent dit dat het onderzoek aan de toepassing van adulte stamcellen niet in de eigen instelling tot GMP productie van de cellen en toepassing in de patiënt zal leiden. De werkgroep meent dat het celproductieproces in Nederland zich zou moeten beperken tot twee of drie centrale faciliteiten en dat het beheer van deze faciliteiten op landelijk niveau zou moeten plaatsvinden. De werkgroep acht een verkenning van de mogelijkheid van een centrale stamcelproductie gewenst.

4.4 Financiering van translationeel onderzoek

Een onderzoeker die een *lead* uit het fundamentele onderzoek wil opvolgen komt in aanraking met de wereld van het translationele onderzoek. Onderzoek is spannend en innovatief totdat *proof of principle* is verkregen in (meestal) een klein proefdier. Bij de opschaling van de nieuwe therapie in een klein proefdier naar de mens moet voldaan worden aan veel regels. Het onderzoek moet worden goedgekeurd door de Centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO) en het therapeuticum moet worden geproduceerd onder GMP condities. Beide facetten zijn tijdsintensief, minder interessant dan fundamenteel onderzoek en zeer kostbaar. Op de Nederlandse kennisinstellingen neemt de bekendheid met de procedures rondom regelgeving en GMP productie toe, onder meer door de toenemende kennis bij bijvoorbeeld gen- en celfaciliteiten. Wat blijft is het probleem om geld bij elkaar te brengen voor het dure translationele onderzoek. Niet zelden lopen onderzoekslijnen moeizaam doordat regelgeving en GMP eisen zeer hoge kosten met zich

meebrengen. Niet alleen in Nederland vormen financiën een obstakel voor de translatie van adult stamcelonderzoek naar de kliniek. In 2006 hebben het EuroStemCell consortium en de KNAW geconcludeerd dat financiering een beperkende factor is voor toepassingsgericht onderzoek respectievelijk aan stamcellen [10] en op het gebied van de tissue engineering [25].

5 Programmeren van adult stamcelonderzoek

5.1 Translationeel adult stamcelonderzoek is kansrijk

In het voorafgaande is duidelijk geworden dat er in Nederland onderzoek wordt gedaan naar het gebruik van adulte stamcellen bij de behandeling van uiteenlopende aandoeningen.

Behalve dat er veel onderzoek wordt gedaan, zijn er ook veel initiatieven waarbij stamcelonderzoekers bij elkaar gebracht worden. Deze factoren tezamen maken dat het adult stamcelonderzoek in Nederland kansrijk is.

Een groot deel van dit onderzoek bevindt zich in het stadium van het translationele onderzoek. Een belangrijk knelpunt is van financiële aard. Voordat een nieuwe toepassing in een experimentele setting kan worden toegepast in patiënten moet aannemelijk zijn dat de therapie veilig is en dat de therapie functioneel kan zijn. Verder moeten de stamcellen in voldoende mate geproduceerd kunnen worden volgens strikte kwaliteitseisen. Deze eisen aan de nieuwe behandelmethode betekenen in de praktijk dat het onderzoek tijdrovend, arbeidsintensief en zeer duur is. De overheid kan een bijdrage leveren aan de translatie van adult stamcelonderzoek naar de kliniek door een specifiek subsidiëringprogramma voor dit soort onderzoek in te stellen.

5.2 Ervaring met bestaand programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek

In het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek, dat ZonMw uitvoert in opdracht van VWS, heeft ZonMw ervaring opgedaan met het stimuleren van translationeel onderzoek. Om succesvol te kunnen zijn, dat wil zeggen, gefinancierd worden uit de in het programma beschikbare middelen moesten onderzoeksvoorstellen voldoen aan twee criteria: 1. het onderzoek behelst gentherapie (waarbij deze term breed gedefinieerd is) en 2. binnen de maximale looptijd van een project (zes jaar) wordt een klinische fase uitgevoerd. Uit de ingediende voorstellen werden op basis van relevantie en kwaliteit de beste voorstellen geselecteerd. Uit een eerste evaluatie van het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek bleek dat deze aanpak werkt [26]. De werkgroep meent dat het adulte stamcelonderzoek op een zelfde wijze gestimuleerd zou kunnen worden.

5.3 Doel van een programma Translationeel Adult Stamcelonderzoek

De werkgroep adviseert VWS een programma Translationeel Adult Stamcelonderzoek te financieren. De hoofddoelstelling van het programma betreft het stimuleren van klinisch onderzoek aan adulte stamceltoepassingen na gedegen preklinisch translationeel onderzoek.

Translationeel onderzoek is de noodzakelijke vertaalslag van veelbelovende resultaten van onderzoek naar toepassing in de kliniek. Door translationeel onderzoek kan op een verantwoorde wijze de overgang naar toepassingen in de kliniek worden gemaakt.

Onder translationeel onderzoek wordt in dit programma verstaan:

- A. Preklinisch translationeel onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van nieuwe benaderingen, met het oog op vervolg in klinische studies. Hierbij kan worden gedacht aan het karakteriseren en kweken van stamcellen, het ontwikkelen van diermodellen en het valideren van deze nieuwe benaderingen in dierexperimenten. De productie en kwaliteitscontrole van voor klinisch onderzoek geschikte batches stamcellen verdient bijzondere aandacht. Dit laatste proces kan in samenwerking met externe partijen worden uitgevoerd.
- B. Klinisch onderzoek in fase I en/of fase II studies nadat evaluatie van preklinisch onderzoek daar aanleiding toe heeft gegeven, inclusief het ontwikkelen van klinische protocollen voor deze adulte stamcelstudies.

5.4 Opzet van het programma

In Nederland vindt er veelbelovend translationeel onderzoek plaats naar de toepassing van adulte stamcellen bij veel verschillende aandoeningen. Het is niet mogelijk te voorspellen op welk terrein het snelst op een veilige manier de overstap naar de kliniek gemaakt kan worden. De werkgroep is van mening dat doorbraken op elk terrein kunnen plaatsvinden en adviseert VWS geen prioriteiten te stellen voor specifieke aandoeningen of specifieke adulte stamcellen.

Uit het voorafgaande bleek dat veel onderzoek aan adulte stamcellen in Nederland translationeel is. De werkgroep is van mening dat een periode van vier jaar preklinisch onderzoek voor veel toepassingen nodig is om uiteindelijk op een veilige manier de overstap naar de mens te kunnen maken. Vervolgens zal een periode van twee jaar nodig zijn om de cellen onder GMP condities te produceren. Een laatste periode van twee jaar wordt gereserveerd om de klinische studie uit te voeren.

Preklinische fase (veiligheid, effectiviteit, dierexperimenten) maximaal 4 jaar	Farmaceutische fase (productie en kwaliteitscontrole) 2 jaar	Klinische fase (fase I,II) 2 jaar
--	---	---

In het programma dat de werkgroep voor zich ziet, zal het niet mogelijk zijn om meer dan vier jaar preklinisch onderzoek te doen. Het is wel mogelijk om, indien realistisch, minder dan vier jaar preklinisch onderzoek te doen, of zelfs direct met de klinische fase te starten.

Projecten hebben een looptijd van maximaal acht jaar met een maximaal budget van 2 M€, waarbij de financiering in twee fasen kan geschieden. Een nadere specificatie van de projectbegroting is opgenomen in bijlage 5. Hoewel 2 M€ een substantiële bijdrage is, zal dit bedrag niet toereikend zijn om een acht jaar durend translationeel adult stamcelonderzoek uit te voeren. Instellingen dragen zelf ook bij aan het onderzoek, bijvoorbeeld via het onderhoud van de (kostbare) infrastructuur⁴.

De eerste fase van vier jaar betreft preklinisch onderzoek. Na deze periode vindt een evaluatie plaats. Bij een positieve uitkomst zal worden overgegaan tot financiering van de farmaceutische fase en na goedkeuring door de CCMO zal worden overgegaan tot de financiering van de klinische fase van het project.

5.5 Uitvoering

In het programma vinden drie subsidierondes plaats, eens per twee jaar. Per subsidieronde kunnen drie translationele projecten van maximaal acht jaar en één klinisch project van twee jaar worden gefinancierd. De selectieprocedures zullen plaatsvinden analoog aan die in het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek en volgens de gangbare ZonMw procedures.

Net als in het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek worden per project gebruikerscommissies ingesteld om implementatie van de projectresultaten te bevorderen.

5.6 Looptijd en kosten van het programma

In totaal bedragen de kosten voor de gehele duur van het programma, circa 13 jaar, 22,4 M€. Een overzicht van de kosten is hieronder weergegeven.

De programmakosten over de gehele duur van het programma bedragen ongeveer 2 miljoen euro. Onder communicatie en implementatie zijn kosten voor de organisatie van workshops, symposia en dergelijke opgenomen.

⁴ De ervaring in het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek is dat er naast het ZonMw subsidiebedrag veel geld in het onderzoek gaat van de instelling en van andere financiers.

Kosten van het programma (in M€)

Circa 9 toepassingsgerichte projecten van 8 jaar	18,0
Circa 3 klinische projecten van 2-3 jaar	2,0
Programmakosten (programmabeheer, inclusief evaluatie)	2,0
Communicatie en implementatie (bijvoorbeeld symposia en workshops)	0,4
Totale kosten van het programma (2009-2022):	22,4

Bijlagen

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Publieke Gezondheid

Olthof
VHS

ZonMW
ter attentie van drs. H.J. Smid, directeur
Postbus 93 245
2509 AE Den Haag

Ons kenmerk
PG/E-2808415

Inlichtingen bij
G.J. Olthof

Doorkiesnummer
(070-340)7190

Den Haag

26 OKT. 2007

Onderwerp
Inventariserend onderzoek adulte
stamcellen

Bijlage(n)

Uw brief

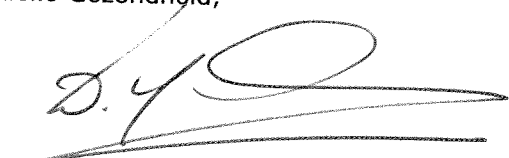
In het coalitieakkoord is gesteld dat het onderzoek met adulte stamcellen gestimuleerd zal worden. In vervolg daarop heb ik in een brief van 7 september 2007 aan de voorzitter van de Tweede Kamer, over de medische ethiek (Kamerstukken II 2006/2007, 30 800 XVI, nr. 183), aangegeven dat het, alvorens te kunnen komen tot een meer programmatische aanpak van het stimuleren van onderzoek met adulte stamcellen, noodzakelijk is inzicht te verwerven in het lopend onderzoek, de ontwikkelingen en de verwachtingen en met name de te stimuleren onderzoeksgebieden. Ik heb aangekondigd aan ZonMw de opdracht te zullen verstrekken voor het uitvoeren van een verkennend onderzoek naar aandachtsgebieden voor het stimuleren van adult stamcelonderzoek.

In vervolg op genoemde brief verzoek ik u om te een onderzoek naar deze aandachtsgebieden uit te (doen) voeren. Meer precies gaat het om een inventarisatie van dié vormen van toepassingsgericht onderzoek waarbij adulte (ook wel genoemd: somatische) stamcellen worden gebruikt en die als 'beloftevol' kunnen worden geclassificeerd. Zo mogelijk zou steeds een indicatie moeten zijn opgenomen inzake de gelden die benodigd zouden zijn voor het daadwerkelijk succesvol stimuleren van de betreffende vorm van onderzoek. Tijdens een gesprek dat op 16 oktober jongstleden tussen ZonMw en medewerkers van de afdeling Ethiek heeft plaatsgehad, is gebleken dat ZonMw de inventarisatie goed zou kunnen uitvoeren in aansluiting op reeds lopende activiteiten. Ik meen daarom vooralsnog aan te mogen nemen dat het niet nodig is om voor de inventarisatie aan ZonMw een extra budget ter beschikking te stellen. Mocht u een andere mening zijn toegedaan, dan verzoek ik u mij tijdig een onderbouwd verzoek om een aanvullend budget toe te zenden, op grond waarvan ik zo nodig een nader besluit kan nemen.

Ik zou de uitkomsten van bedoelde inventarisatie graag ontvangen in de vorm van een afzonderlijke rapportage, en bovendien uiterlijk in maart 2008.

Hoogachtend,
de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze,
de directeur Publieke Gezondheid,

dr. D. Ruwaard



Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG
Telefoon (070) 340 79 11
Fax (070) 340 78 34

Bezoekadres:
Parnassusplein 5
2511 VX DEN HAAG

Correspondentie uitsluitend
richten aan het postadres
met vermelding van de
datum en het kenmerk van
deze brief.

Internetadres:
www.minvws.nl

Bijlage 2 De werkgroep

prof. dr. J.J. Sixma, voorzitter

mw. prof. dr. E. Dzierzak, ErasmusMC

prof. dr. G. de Haan, UMCG

prof. dr. A.J. Rabelink, LUMC

dr. N. Wulffraat, UMCU

dr. G.J. Olthof, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (waarnemer)

mw. dr. M.M. Hallemeesch, ZonMw (secretaris)

Bijlage 3 Preklinisch onderzoek aan stamceltoepassingen in Nederland

De werkgroep heeft geprobeerd een goed beeld te geven van het lopende onderzoek aan adulte stamcellen in Nederland. De werkgroep kan niet garanderen dat het overzicht volledig is.

Bron	Onderzoeker	Instelling	Celtype	Technologie aanwezig	Klinische toepassing	Uitdagingen
DutchFoRM	Dhert	UMCU	Osteoprogenitor cellen	In vitro botproductie met behulp van een matrix en/of sam of progenitorcellen en/of groeifactoren.	Klinische toepassing waar bottransplantatie aan de orde is.	Verbeteren van graft survival van bot geproduceerd met cellen, Upscalen van experimentele botproductie voor gebruik bij grote botdefecten..
DutchFoRM	Coffer	UMCU	Hematopoietische stamcellen	Richting geven aan self renewal en differentiatie van HSC.	Nog niet ziektespecifiek. Toepassingen op het gebied van transplantatie, gentherapie, drug testing, correctie van beenmergaandoeningen verwacht.	Manipuleren van HSC onder GMP condities,
DutchFoRM	Kalkhoven	UMCU	Mesenchymale stamcellen	Richting geven aan differentiatie van MSC in vetcellen, botcellen, spiercellen.	Regeneratie van bot, kraakbeen, spier	Vaststellen van humane MSC cellijnen van jonge donoren, genereren van specifieke MSC voor therapeutische toepassing
DutchFoRM	Von den Hoff	Radboud Univ MC	Spier stamcellen	Evalueren van celdifferentiatie in actieve matrices.	Wondheling bij open gehemelte en sketelspier trauma.	Zorgen dat het nieuwe weefsel functioneel weefsel is, niet litteken weefsel.
DutchFoRM	Kleinnulend, Smit, Breuls	VUmc	Onduidelijk	Mechanobiologie van stamcelgedrag	In matrices om bot, kraakbeen, pezen en ligamenten te vervangen.	Fundamenteel onderzoek aan mechanostimulatie.
DutchFoRM	Harmsen, Van Luyn, Weeke, Van der Strate	UMCG	Endotheliale progenitorcellen	Isoleren en (co)kweken (2D, 3D) van stamcellen, inductie van bloedvatvorming.	Cardiovasculaire ziekten, waaronder myocard infarct en hartfalen.	Verbeteren van celoverleving, proliferatie, bloedvatvorming, fundamenteel onderzoek aan celinteracties en paracrine functies. Inductie van regeneratie van het hart en modulatie van littekenvorming.
DutchFoRM	Harmsen, Van Luyn	UMCG	Circulerende stamcellen	Regeneratie van vasculair endotheel en de gladde spiercellaag door circulerende adulte stamcellen.	Regenereren van vasulair endotheel, neovascularisatie van ischemische gebieden, nieuwvorming van bloedvaten (tissue engineering).	Begrijpen van progenitor/stamcel mobilisatie, homing, incorporatie, differentiatie, overleving en paracrine effecten. Begrijpen van progenitor/stamcel (dys)functie in patiëntpopulaties. Informatie over stamceldysfunctie gebruiken als therapeutisch target.
DutchFoRM	Harmsen, Van den Berg	UMCG	Neonatale - en navelstreng stamcellen	Isoleren, karakteriseren, kweken en differentieren van neonatale en navelstreng stamcellen.	Congenitale sluitingsdefecten, zoals open ruggetje. In een later stadium ook aandoeningen bij volwassenen.	Begrijpen van progenitor/stamcel gedrag, ontwikkelen van intelligente biomaterialen, verbeteren van huidige behandeling van sluitingsdefecten, aanpakken van kwesties met betrekking tot patiënten .
DutchFoRM	Helder, Bakker	VUmc	Mesenchymale stamcellen	Isolatie van stamcellen en progenitorcellen uit vetweefsel en toepassing binnen dezelfde chirurgische procedure.	Spinal fusion, Tussenwervelschijf regeneratie en herstel van bekkenligamenten.	Richting geven aan stamceldifferentiatie
Stem Cells in Development and Disease	Clevers	Hubrecht	Darm stamcellen	Aanwezigheid van stamcellen in de crypt regio's van de darm ontdekt.	Darmkanker	Karakteriseren van de nieuw ontdekte cellen, gebruik van methode om stamcellen te kleuren om kweekmethodes te optimaliseren.
Stem Cells in Development and Disease	Clevers	Hubrecht	Adulte stamcellen	Methode om adulte stamcellen te kleuren.	Aandoeningen waarbij adulte stamcellen gebruikt worden.	De methode om stamcellen te kleuren kan voor veel toepassingen gebruikt gaan worden, waaronder het isoleren van stamcellen en het optimaliseren van kweekmethodes, het aantonen van differentiatie vanuit een bepaalde stamcel.
Stem Cells in Development and Disease	Fodde	EMC	Kankerstamcellen	Isoleren van stamcellen uit verschillende typen tumoren.	Kanker	Karakteriseren van de kankerstamcellen en leggen van verband tussen type kankerstamcel en mate van agressie van de kanker. Ontwikkelen van moleculen die aangrijpen op het in de kankerstamcellen verstoorde mechanisme.

Stem Cells in Development and Disease Dzierzak	Van Lohuizen	NKI	Niet gespecificeerd	Regulatie van genen betrokken bij celdeling	Kanker	Toepassen van kennis over celdeling bij optimalisatie kweek van adulte stamcellen
	Bangma	EMC	Spier voorlopercellen, stamcellen	Expansie van autologe stamcellen	Incontinentie	Expansie van de stamcellen onder GMP condities
Stem Cells in Development and Disease DPTE	Meijer	EMC	Neurale voorlopercellen, stamcellen	Differentiatie en expansie van de myeline cellen van het perifere zenuwstelsel	Aandoeningen van het perifere zenuwstelsel	Karakterisatie en in vitro groei van neuronale voorlopercellen
	Weinans/ Van Leeuwen	EMC	Mesenchymale stamcellen	Differentiatie van mesenchymale stamcellen tot chondrocyten en osteocyten	Regeneratie van kraakbeen en bot	
Stem Cells in Development and Disease	Dzierzak	EMC	Hematopoietische stamcellen	Identificatie van moleculen betrokken bij de vorming en vermeerdering van hematopoietische stamcellen.	Klinische celvervangings therapie voor genetische aandoeningen van het bloed en leukemie.	Karakterisatie van voor-hematopoietische stamcellen en expansie en differentiatie van cellen uit placenta en andere weefsels
Dzierzak	Poot	EMC	Neurale voorlopercellen, stamcellen	Identificatie van het genetisch programma van stamcellen	Neuronale aandoeningen	Beïnvloeden van deling en differentiatie van stamcellen, in vitro expansie van stamcellen.
Dzierzak	Cupedo, Cornelissen	EMC	Epitheliale/lymfoid e voorlopercellen	Identificatie van inducer cellen uit lymfoid weefsel en epitheliale voorlopercellen uit de thymus	Inductie van lymfklierweefsel en transplantatie tolerantie	Isolatie, karakterisatie en expansie van lymfoide inducer cellen
NHS-ICIN Celtherapieprogramma Hol	Moorman	AMC	Hartspiervoorloper cel		Hartfalen	Begrijpen van hartspiercel vorming uit voorlopercellen, begrijpen van celinteractie en het reprogrammeren van hartcellen.
	Wijnholds	NIN	Retina cellen	Progenitor cellen uit retina. Cell sorting retina cellen. Subretinale injecties.	Aandoeningen van het netvlies, o.a. retinitis pigmentosa, Leber congenitale amaurosis	Identificeren geschikte Mueller glia en andere retinale progenitor cellen.
Hol	Hol	NIN	Neuronale progenitor cell	Neurosefeer kweken van progenitor cellen uit post-mortem humaan hersenmateriaal verkregen via de Nederlandse Hersenbank Amsterdam.	Fundamenteel onderzoek naar de aanwezigheid en de potentie van neuronale progenitorcellen in hersenen van volwassen mensen tijdens veroudering en neurodegeneratieve ziekten, zoals Alzheimer en Parkinson. In vitro systeem voor het bestuderen van farmaca en	Identificeren van neuronale progenitor cellen in de bekende neurogene gebieden en daarbuiten. Stimuleren van endogene neurogenese en het targetten van deze cellen naar gebieden in de hersenen waar schade is.
Hol	Verwer	NIN	Embryonale neurale stamcellen en volwassen neurale precursorcellen	co-cultuur van menselijk hersenweefsel met stamcellen/precursorcellen	Reactivatie van neuronen in hersenweefsel (in het kader van veroudering en neurodegeneratieve ziekte) dmv stoffen die door de stamcellen en precursorcellen worden uitgescheiden	Het in ongedifferentieerde toestand houden van stamcellen tijdens de co-cultuur. Identificatie van stoffen, die door stamcellen worden uitgescheiden en die de overleving van geatfioeerde neuronen verbeteren
Hol	Huitinga	NIN	Gliale progenitor cellen in de hersenen	Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van gliale stamcellen in post mortem hersenen in multiple sclerose in situ en in kweek	stimuleren van remyelinisatie in multiple sclerose	Stimuleren van endogene oligodendrogenese tijdens multiple sclerose
DutchFoRM	UMCU	UMCU	Mesenchymale stamcellen	Moduleren van mesenchymale stamcellen en deze transplanteren in de hersenen van neonatale muizen	Neonatale hypoxische ischemische hersenschade	Transfectie van MSC met adenovirus om verschillende factoren tot expressie te brengen zonder een ontstekingsreactie te induceren.

DutchFoRM	Goumans, Doevendans	UMCU	Hart progenitorcellen	Genereren van cardiomyocyten en vasulair weefsel uit progenitor cellen verkregen uit het hart.	Klinische toepassing waarbij hart regeneratie of neo-vascularisatie nodig is.	Define/optimise GMP condities, Upscaling condities en beter begrip van differentiatie, toediening van cellen in het hart
DutchFoRM	De Vos, Faas	UMCG	Stamcel afkomstig uit pancreas	Systemen om precursor cellen te isoleren, kweken en differentieren voor de productie van functionele pancreas eilandjes.	Diabetes type 2, op de lange termijn type 1 diabetes	Selecteren van matrix componenten die overleving van precursorcellen verbeteren, ophelderen van differentiatie stappen in de vorming van volgroeide functionele eilandcellen, ontwikkelen van biologisch afbreekbaar dragermateriaal.
DutchFoRM	Popa	UMCG	Circulerende progenitorcellen.	Bekendheid met de bijdrage van stamcellen aan nierherstel, richting geven aan stamceldifferentiatie, intrarenale toediening, isoleren en karakteriseren van circulerende progenitorcellen.	Acute en chronisch nierfalen, niertransplantatie, diabetische nefropathie.	Verbeteren van de conditie van circulerende progenitorcellen. Ontwikkelen van locale therapie in de nier door de microomgeving in de nier te beïnvloeden. Translatie naar de kliniek.
Gittenberger-de Groot	Gittenberger- de Groot, Poelmann.	LUMC	Epicard afkomstige cellen ofwel EPDCs (Epicardium-derived cells)	Isolatie van EPDCs uit buitenste laag van atrium. Gestuurde <i>in vitro</i> differentiatie, introductie van genen. Epiheel-mesenchym transformatie onderzoek door toepassing van verschillende fenotypes van EPDCs. Stimulatie van cardiale progenitor cellen en cardiomyocyten door interactie met EPDCs.	Klinische toepassing na een myocardinfarct waarbij de overgebleven hart- en vaatwand cellen ondersteund en gestimuleerd moeten worden.	Recapituleren van het veelomvattende embryonale programma van EPDCs resulterend in angiogenese en cardiomyogenese in het geïnfarceerde hart. Vergroten van de opbrengst van de getransplanteerde cellen in het ischemische myocard, zowel in aantal als qua tijd van overleving.
DutchFoRM	Coppes, G de Haan	UMCG	Stamcel afkomstig uit speekselklier	Regenereren van speekselklieren na radiotherapie	Patienten met hoofd-halskanker waarbij de speekselklieren door radiotherapie niet meer functioneel zijn.	Karakteriseren van de specifieke stamcel met behulp van stamcelmarkers, bepalen of de cellen nog functioneel zijn na invriezen..
DutchFoRM	Martens	UMCU	Mesenchymale stamcellen	Isolatie en vermeerdering van mesenchymale cellen uit beenmerg onder GMP condities	Bot tissue engineering, verschillende ziekten waaronder Hurlers, Osteogenesis imperfecta, GvH in stamceltransplantatie	Identificatie van subfracties van botvormende cellen uit beenmergcellen.
Repping	AMC	AMC	Spermatogoniale stamcellen (SSCs) uit de testis	Systemen om (1) SSCs te kweken, (2) SSCs als in vitro testsysteem voor reproductie toxicologie, (3) uit SSCs embryonale stamcellen te laten ontstaan, (4) SSCs (gedeeltelijk) te laten differentieren richting spermatozoa, en (5) ES-like cells uit SSCs te laten differentieren naar celtypen van alle kiembanen	Reproductieve geneeskunde: Autotransplantatie bij infertiliteit (bv tgv chemotherapie), Regeneratieve geneeskunde: functioneel alternatief voor embryonale stamcellen te gebruiken voor in theorie alle ziekten met een cellulaire basis (celtherapie)	Ontwikkelen van specifieke moleculaire markers voor SSCs; ophelderen van pathways voor SSC-deling en -differentiatie, en ontwikkeling naar ES-like cellen; preventie van co-tranplantatie van maligne cellen; ontwikkeling transplantatiemethode voor de humane testis
DutchFoRM	Boddeke, Copray	UMCG	Neurale stamcellen	Differentieren van neurale stamcellen in dopaminerge neuronen.	Ziekte van Parkinson	Optimaliseren van celweekprocedures, verbeteren van differentiatie efficiëntie, verbeteren van de overleving van getransplanteerde cellen.

Bijlage 4 Klinisch experimentele toepassing van adulte stamcellen in Nederland

De werkgroep heeft geprobeerd een goed beeld te geven van het lopende onderzoek aan adulte stamcellen in Nederland. De werkgroep kan niet garanderen dat het overzicht volledig is.

Bron	Onderzoeker	Instelling	Celtype	Technologie aanwezig	Klinische toepassing	Fase in kennisketen	Uitdagingen
DutchFoRM	Fibbe, De Vries, Atsma	LUMC	(Subpopulaties van) mesenchymale stamcellen	Introduceren van therapeutische genen in stamcellen om differentiatierichting te bepalen en overleving van de cellen te verbeteren. Celkweek onder GMP condities.	Aandoeningen van het hart, perifeer vaatlijden.	Klinisch: fase I - fase III	Verbeteren van opleggen van differentiatierichting, vasthouden van cellen binnen het gewenste orgaan, verbeteren van de overleving van toegediende cellen.
DutchFoRM	Van Blitterswijk	U Twente	Mesenchymale stamcellen	Prolifereren en differentieren van adulte stamcellen	Regeneratie van bot en kraakbeen	Klinisch, nieuwe studie verwacht 2010	Verbeteren reproduceerbaarheid van stamcel functie
DutchFoRM	Verhaar, Jolles, Slaper, Moll	UMCU	Vascular progenitor cells	Regereren van vasculair endotheel en/of induceren van neo-vascularisatie met behulp van vasculaire progenitor cellen uit het beenmerg. Toepassen van deze cellen in diermodellen en de mens.	Ischemie van het been, Myocard ischemie, chronische nierziekten.	Klinisch: fase I, II (autologe beenmergcellen)	Mechanismen van cell homing, mobilisatie, incorporatie, paracrine effecten. Verbeteren van celfunctie. Celkweek onder GMP condities, cell tracking.
DutchFoRM	Van Zonneveld, de Koning, Rabelink	LUMC	Endotheliale progenitorcellen	Isoleren en kweken van endotheliale progenitorcellen voor gebruik van therapeutische neovascularisatie. Beschikbaarheid diermodellen om functie te testen.	Ischemische vaataandoeningen in het hart en perifeer. Vasculaire degeneratie in patiënten met chronisch nierfalen. Type-1 diabetes in patiënten die nier transplantatie ondergaan en immuunsuppressie krijgen.	Klinisch: fase I	EPC differentiatie en verbeteren van de opbrengst en overleving van de cellen na transplantatie.
DutchFoRM	Fibbe, Sanquin	LUMC/Sanquin	(Subpopulaties van) mesenchymale stamcellen	Isoleren en kweken van endotheliale progenitorcellen. Kweken van MSC onder GMP condities. Beschikbaarheid diermodellen om functie te testen.	Ischemische hartaandoening, Ischemisch perifeer vaatlijden, diabetes. Revascularisatie van producten van tissue engineering	Klinisch: fase II	Bepalen van de optimale combinatie van cellen, survival van cellen, nabootsen van natuurlijk regeneratie proces met tissue engineering.
DutchFoRM	Slaper	UMCU	Mesenchymale stamcellen	GMP expansie van MSC.	Klinische toepassing waarbij stamceltransplantatie aan de orde is: GvH, Hurler, osteogenesis imperfecta	Klinisch: fase II (MSC voor GvH)	homing van MSC naar bijv beschadigd kraakbeen en botdefecten. Proof of principle van effectiviteit van MSC in diermodellen voor chronische arthritis, OI, Hurler.
Dzierzak	Cornelissen, Lowenberg, EMC Sonneveld			Identificatie van nieuwe subtypes van leukemie.	Leukemie	Klinisch: fase I/II	Verbetering van de behandeling van de acute en chronische fase van de ziekte.
NHS-ICIN Celtherapieprogramma	Piek, Zijlstra	AMC, UMCG	Beenmergcellen	Uitvoeren van grote gerandomiseerde multicenter studie naar het effect van beenmergceltransplantatie in het hart voor de behandeling van hart en vaatziekten. (HEBE trial)	Myocard infarct	Klinisch: fase III	

Bijlage 5 Kostenverdeling per project

Preklinisch translationeel onderzoek (maximaal 6 jaar, type A):

Preklinisch onderzoek, 4 jaar

- personeel (post-doc met analist)	125 k€ per jaar	500 k€
- benchfee, materiaal en dierproeven:	25 k€ per jaar	100 k€

Farmaceutische fase, 2 jaar

- GMP productie van de cellen		300 k€
- veiligheidstesten/toxicologie/kwaliteitscontroles		150 k€
- personeel (post-doc met analist)	125 k€ per jaar	250 k€
- benchfee, materiaal en dierproeven:	25 k€ per jaar	50 k€

Totaal preklinische translationele fase (6 jaar):	1350 k€
---	---------

Klinische fase (circa 2 jaar, type B)

- klinische monitoring en extra ingrepen:	175 k€ per jaar	350 k€
- laboratoriumwerkzaamheden:		
personeel (postdoc met analist)	125 k€ per jaar	250 k€
testen met humaan materiaal,		
benchfee	25 k€ per jaar	50 k€

Totaal klinische fase (2 jaar):	650 k€
---------------------------------	--------

Totale kosten per project (8 jaar)	2 M€
---	-------------

Bijlage 6 Bronnen

- [1] Gezondheidsonderzoek Rv. Translationeel onderzoek in Nederland - Van kennis naar kliniek. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek; 2007.
- [2] De Minister van Volksgezondheid WeS. Beleidsbrief ethiek. In: Ministerie van Volksgezondheid WeS, ed. 2007.
- [3] EMBO EMBO. Stem Cell Research. Status, Prospects, Prerequisites. Heidelberg; 2006.
- [4] Mummery CL, Van Laake LW. Vooruitgang en strubbelingen bij het onderzoek naar stamceltherapie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:943-7.
- [5] Mummery C, Van de Stolpe A, Roelen B. Stamcellen. Diemen: Uitgeverij Veen Magazines B.V. 2006.
- [6] <http://www.stemcells.nl/>. Stem Cells in Development and Disease. 14-01-2008 [cited 07-03-2008]; Available from:
- [7] www.dpte.nl. Dutch program for Tissue Engineering. [cited 2008 07-03-2008]; Available from:
- [8] <http://www.dutchform.org/>. Forum voor regeneratieve geneeskunde in Nederland. 2006 [cited 07-03-2008]; Available from:
- [9] Wetenschappen KNAv. Regeneratieve geneeskunde: een multidisciplinaire benadering. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen 2007.
- [10] EuroStemCell. Current clinical application of stem cells. *Clinical workshop*. London: EuroStemCell 2006.
- [11] De Minister van Volksgezondheid WeS. Besluit van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van CZ/IZ-2721951, houdende regels ten aanzien van stamceltransplantatie (Regeling stamceltransplantatie). In: Ministerie van Volksgezondheid WeS, ed. 2006.
- [12] Tan SS, Uyl-de Groot CA, Huijgens PC, Fibbe WE, Cornelissen JJ. Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket. Rotterdam: Institute for Medical Technology Assessment; 2006.
- [13] Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*. 2007 Oct 25;449(7165):1003-7.
- [14] Lombaert IMA, Brunsting JF, Wierenga PK, Faber H, Stokman MA, Kok T, et al. Rescue of salivary gland function after stem cell transplantation in irradiated glands. *PlosOne*. 2008;In Press.
- [15] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 Nov 30;131(5):861-72.
- [16] Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science (New York, NY)*. 2007 Dec 21;318(5858):1917-20.
- [17] Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science (New York, NY)*. 2007 Dec 21;318(5858):1920-3.
- [18] Aoi T, Yae K, Nakagawa M, Ichisaka T, Okita K, Takahashi K, et al. Generation of Pluripotent Stem Cells from Adult Mouse Liver and Stomach Cells. *Science (New York, NY)*. 2008 Feb 14.
- [19] Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Saidman SL, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 24;358(4):353-61.
- [20] De Minister van Volksgezondheid WeS, A. Klink. Besluit van 19 juni 2007, houdende aanwijzing van bijzondere medische verrichtingen (Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen 2007). Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden. 2007;238:1-9.
- [21] Europdonor S. Europdonor. 2004-2006 [cited 18-03-2008]; Available from:

- [22] Braat DD, Mummery CL, Schattenberg AV, Borst-Eilers E. Invriezen van navelstrengbloed en beenmerg voor eigen gebruik: hedendaagse kwakzalverij? Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2006 Nov 4;150(44):2410-4.
- [23] Verloskundigen KNOv.
<http://www.verloskundigeninnederland.nl/home/service/nieuws/2006/#348> KNOV
 bekrachtigt standpunt uit 2002 over particuliere stamcellenopslag. 2006 [cited 18-03-2008]; Available from:
- [24] richtlijnen Nv. http://www.nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=726 Standpunt. 2007 [cited 18-03-2008]; Available from:
- [25] Wetenschappen KNAv. Voorstudie verkenning Tissue Engineering. Amsterdam: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; 2006.
- [26] ZonMw. Tussentijdse evaluatie van het programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek. Den Haag: ZonMw; 2005.