

ONDERZOEK

GESUBSIDIEERD DOOR HET FONDS

# De droom van de regeneratieve therapie



| door Dokter Pierre STENIER, medisch journalist

In de geschiedenis van de wetenschappen zijn er vele voorbeelden van studies die a priori geen praktische toepassingen hadden en die nochtans aan de basis geweest zijn van ontdekkingen die het vinden van nieuwe therapieën mogelijk maakten.

Men kan zeggen dat het fundamentele onderzoek bijna steeds aan de basis ligt van revolutionaire concepten, innovaties en kwalitatieve technologische sprongen in het beheersen van de natuur.

**M**eerdere voorbeelden kunnen worden geciteerd om deze bewering te staven, onder meer de laserstralen. Het principe van deze technologie werd door Einstein voorgesteld in 1917 en is een zuiver product van het fundamentele onderzoek in de fysica, en wel in zijn meest abstracte vorm: de kwantummechanica. De toepassingen ervan zijn tegenwoordig heel ruim in de geneeskunde (dermatologie, oogchirurgie, digestieve chirurgie...), maar ook in vele andere domeinen van de wetenschap en de industrie (bijvoorbeeld de optische vezels).

Nog steeds in het domein van de geneeskunde en de biologie, citeren we de studies op embryo's van amfibieën en zee-egels, die geleid hebben tot een beter begrip van de regelmechanismen van de celcyclus en hun dysfunctie bij kanker.

Onderzoek op vogels begin deze eeuw leidde tot het identificeren van proteïnen, de kinasen, die een bijzondere enzymatische activiteit aan de dag leggen, die bij verstoring kan leiden tot

kanker. Op basis van dit type ontdekkingen ziet men tegenwoordig nieuwe kankerwerende moleculen opduiken die 'intelligent' zijn en in staat zijn specifiek de werking van kinasen te blokkeren en de proliferatie de stoffen van tumorale cellen, op een manier die meer gericht is dan de chirurgie, de chemotherapie of de radiotherapie.

Een ander voorbeeld: de Nobelprijs voor fysica werd in 1952 toegekend aan Felix Bloch en Edwards Mills Purcell om hun theorie over de nucleaire magnetische resonantie, een zuiver theoretische ontdekking die slechts vijftig jaar een toepassing zal kennen met de medische beeldvorming.

Anderzijds zijn de analyses van desoxyribonucleïnezuur (DNA) die heel vaak worden toegepast bij gerechtelijke onderzoeken en ook in disciplines zoals de archeologie of de paleontologie gebaseerd op een amplificatietechniek van DNA-sequensen (polymerase chain reaction of PCR) door een thermoresistent proteïne ontdekt tijdens studies op sommige bacteriën van de grote oceaantroggen.



Van links naar rechts en  
van achteren naar voren:

Cécile **Watu**,  
stagiaire,  
Vadim **Schlyonsky**,  
assistent,  
Philippe **Courtois**,  
professor,  
David **Gall**,  
professor,  
Philippe **Lebrun**,  
professor,  
Laurence **Dewachter**,  
post-doctorandus,  
Cindy **Dressen**,  
doctorandus,  
Fabienne **Leleux**,  
technicus,  
Grégory **Vegh**,  
technicus,  
Sara **Sebaa**,  
doctorandus,  
Amira **Khouiled**,  
secretaris,  
Kathleen **Mc Entee**,  
professor,  
Ielham **Hadad**,  
post-doctorandus,  
Emeline **Hupkens**,  
technicus,  
Pascale **Jespers**,  
technicus,  
Aliénor **Hanthazi**,  
doctorandus.

### Verschillende types van onderzoek

Fundamenteel onderzoek kan niet georiënteerd zijn en geleid door het toeval, maar dit type benadering is vrij zeldzaam. Het onderzoek is dus fundamenteel, maar kan desondanks toch worden uitgevoerd met een bepaald doel, op basis van concrete vragen. Dit onderzoek heet dan translationeel.

Wanneer het een bepaalde toepassing tot doel heeft, wordt het onderzoek toegepast: dit is de kunst van het toepassen van wetenschappelijke kennis op praktische problemen wat de weg vrijmaakt voor technologische ontwikkelingen.

Tenslotte komt men in het uitgebreide domein van het onderzoek af en toe het teken 'R&D' tegen, wat 'Research and Development' betekent. Het gaat hierbij om onderzoek dat tot doel heeft een product of werkwijze te verbeteren. Deze categorieën zijn niet steeds duidelijk onderscheiden en er bestaat een continuüm, eenzelfde onderzoek dat twee categorieën kan overlappen in functie van de doelstellingen van de vorser.

### Financiering: steeds meer ingewikkeld

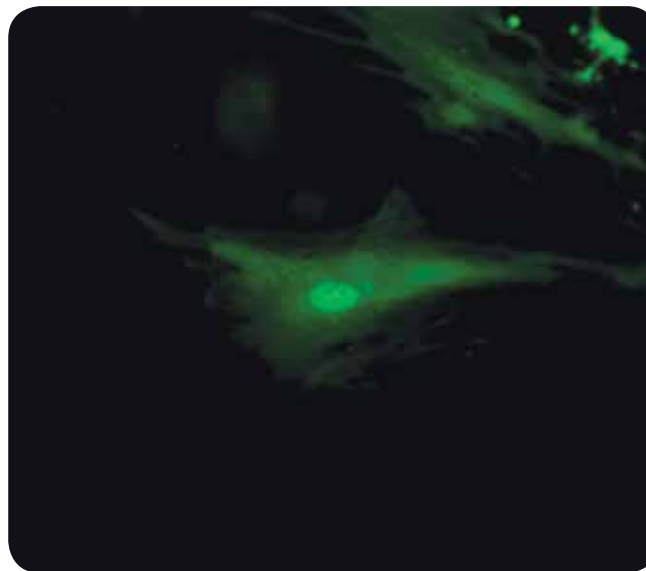
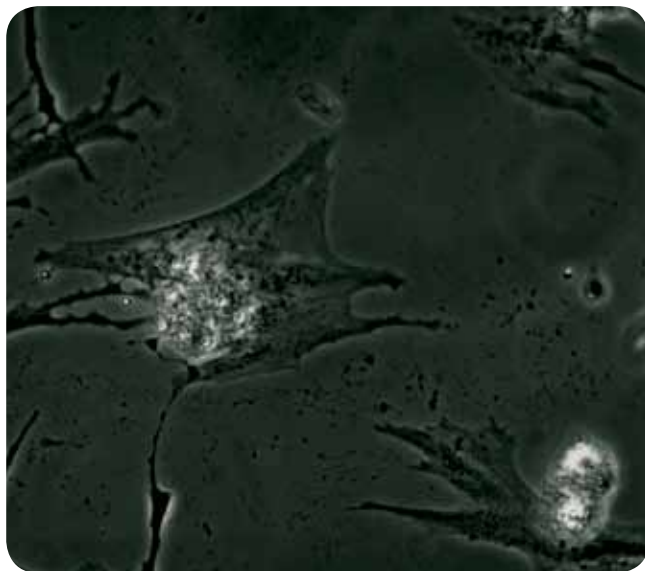
De Nobel Foundation stelde recent vast dat het tegenwoordig belangrijker is dan ooit het

onderzoek te steunen en zelfs die steun op te drijven. De Europese richtlijnen voorzien dat niet minder dan 3% van het bruto nationaal product aan onderzoek zou moeten worden gependend. In België ging het in 2013 om 2,2% en kwam er geen stijging voor de recentste budgetten, integendeel. Men kan stellen dat er in België een toenemende moeilijkheid bestaat om financieringen voor onderzoek te verkrijgen, in het bijzonder voor fundamenteel onderzoek.

Men merkt hierbij op dat de politieke macht - hoewel die theoretisch niet zou moeten tussenkomen qua doelstellingen van het onderzoek - belang heeft het nut van het door hem gesubsidieerde onderzoek aan te tonen, wat leidt tot het in dalende orde bevorderen van ontwikkelingen, toegepast onderzoek, georiënteerd fundamenteel onderzoek, en in laatste instantie zuiver, niet georiënteerd onderzoek.

We hadden een ontmoeting met professor Kathleen Mc Entee die momenteel het laboratorium voor fysiologie leidt van de Faculteit Geneeskunde van de ULB. Samen met haar ploeg doet ze aan translationeel onderzoek om beter de cellulaire en moleculaire mechanismen te begrijpen die tussenkomen in cardiovasculaire aandoeningen. Gans de ploeg

**FIGUUR 1.** Morfologie van mesenchymale stamcellen getransfecteerd met een plasmide voor overexpressie van SDF-1: beelden via optische microscopie (links) en fluorescentie (rechts)



**1. Links:** een stamcel werd getransfecteerd met een plasmide om te leiden tot overexpressie van SDF-1.

**2. Rechts:** de cel is fluorescent, een manier om na te gaan of de transfectie geslaagd is. Deze cel produceert grote hoeveelheden SDF-1, een proteïne dat in staat is stamcellen aan te trekken voor de regeneratie van het myocard.

heeft ook als droom ooit nieuwe therapeutische doelwitten te ontwikkelen.

**ONS HART** Geachte professor, we weten dat uw basisopleiding dokter in de diergeneeskunde is. Mogen we uw vragen naar uw persoonlijk parcours, dat op het eerste gezicht ongewoon lijkt ten opzichte van uw initiële keuze?

→ **Prof. Kathleen Mc Entee.** Tijdens mijn kinderjaren en mijn adolescentie leefde ik in nauw contact met dieren (we hadden thuis Engelse kippen die van boom tot boom vlogen, een schaap dat ons elk jaar twee mooie lammetjes bracht, en meer klassiek een hond en meerdere katten) en spontaan richtte ik me tot studies in de diergeneeskunde.

Op het einde van mijn studies had ik het geluk te mogen werken in de Dienst Interne Geneeskunde voor Huisdieren van de Universiteit en verdedigde ik er mijn thesis. Vervolgens specialiseerde ik me in de cardiologie (er waren op dat ogenblik nog geen erkende specialisaties in de diergeneeskunde en we deden onze eigen vorming).

In 1997 kreeg ik de kans in het laboratorium voor Fysiologie van de Faculteit Geneeskunde van de ULB, een laboratorium geleid door professor R. Naeije waarvan de expertise in pulmonale

hypertensie al wereldwijd erkend was. Mijn taak was enerzijds fysiologie te onderwijzen aan afgestudeerden in de diergeneeskunde en anderzijds onderzoek te ontwikkelen. Het werd een wetenschappelijk heel verrijkende periode die me er vrij natuurlijk toe leidde mijn expertise in de dierencardiologie te gebruiken om dierenmodellen te ontwikkelen voor een beter begrip van de fysiopathologie van cardiovasculaire aandoeningen en nieuwe therapeutische benaderingen te testen.

Toen professor Naeije met pensioen ging, heb ik de leiding van het laboratorium willen overnemen. Mijn wil was de expertise ‘pulmonale hypertensie’ te behouden binnen het laboratorium en nieuwe interacties te ontwikkelen, onder meer met het laboratorium voor farmacologie dat zich bij ons voegde voor dit avontuur.

We hebben steeds een vorm van translationeel onderzoek ontwikkeld. Wij vertrekken van een klinische observatie of een probleem tegengekomen door de klinici en gebruiken vervolgens diverse laboratoriummethoden gaande van het dierenmodel tot celculturen en moleculaire biologie om dat probleem op te lossen.

**O.H.** Kunt u ons uw huidig onderzoek in enkele woorden samenvatten?

→ Financieringen verkrijgen voor fundamenteel onderzoek is hoe langer hoe moeilijker in België.



→ Vandaag is het belangrijker dan ooit het onderzoek te steunen en zelfs de financiële steun op te drijven.

→ Prof. Mc Entee. Ischemische cardiopathie is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij volwassenen in ontwikkelde landen. De medische behandelingen vertragen de evolutie, verbeteren de levenskwaliteit en verhogen de levensduur, maar leiden niet tot genezing. Harttransplantatie blijft de enige mogelijkheid voor de meest gevorderde gevallen van hartinsufficiëntie, maar deze benadering wordt beperkt door het geringe aantal enten, de complicaties, onder meer op immunologisch vlak, en door geassocieerde aandoeningen. Alternatieve chirurgische benaderingen werden ontwikkeld, waarbij de meeste tot doel hebben de vorm van de gedilateerde ventrikel te wijzigen. Ventriculaire hulpapparatuur verbetert de overleving van de patiënten met terminale hartinsufficiëntie die wachten op een harttransplantatie, en de ontwikkeling van implanteerbare pompen wordt momenteel onderzocht (Rose et al., 2001).

Celtherapie en genterapie vormen een alternatief, de droom van een regeneratieve therapie. Celtransplantatie zou direct of indirect moeten leiden tot de vorming van weefsel dat functioneel beter is dan dat van de aangetaste zone. Men hoopt dat littekenweefsel zal kunnen vervangen worden door levend weefsel, de remodeling blokkeren of omkeren, of de aard ervan wijzigen, de myocardcontractiliteit herstellen en/of lokale angiogenese op gang te brengen die in staat zou zijn hibernerende cardiomyocyten te stimuleren. Volwassen mesenchymale stamcellen (MSC) vormen, dankzij hun immuno-modulerende effecten en de secretie van vele groeifactoren, een veelbelovende basis voor de behandeling van myocardinfarct.

Ons huidig onderzoek situeert zich in die context. Het betreft meer specifiek het chemokine SDF-1, een nieuw doelwit voor genterapie (chemokines zijn proteïnen die deel uitmaken van het immunitaire systeem). De werkhypothese is dat, naast haar vermogen om stamcellen aan te trekken in het cardiale letsel (na een hartinfarct), deze molecuule betrokken zou zijn bij het energetische metabolisme van

hartcellen via modulering van het gebruik van vetzuren en gluciden als energiebron, wat gunstige gevolgen kan hebben ingeval van hartinsufficiëntie. Een ander onderzoekspad betreft een ander chemokine, chemerine, geproduceerd door het vet dat overmatig aanwezig is bij obese personen. Op termijn zou chemerine een therapeutische rol kunnen spelen bij pulmonale hypertensie.

**O.H.** Wij vermoeden dat u, zoals uw collega's, problemen ondervindt met de financiering van uw onderzoek?

→ Prof. Mc Entee. De budgetten die de Staat toekent (via het FNRS) aan onderzoek dalen elk jaar (besparingen op elk niveau) en het translationeel onderzoek dat wij ontwikkelen kan niet rekenen op de financiële steun van firma's die vooral klinisch onderzoek sponsoren.

België heeft kwaliteitsvol universitair onderwijs gebaseerd op een sterke integratie van onderwijs en onderzoek. Op middenlange termijn vrees ik persoonlijk dat slechts enkele grote onderzoekcentra kunnen overleven, met scheiding tussen onderwijs en onderzoek. Dit zou leiden tot een verarming, zowel van het onderwijs als van het onderzoek.

Voor wat betreft de steun van het Fonds voor Hartchirurgie, kan je zeggen dat de 10 laatste jaren het Fonds mogelijk gemaakt heeft dat 5 doctoraatthesissen werden verdedigd via directe steun aan de doctorandi dankzij een beurs (gedurende een deel of de ganse duur van de thesis) et dat via de budgetten die het toekent, het jaarlijks deelneemt aan gemiddeld 1 à 2 doctoraatsthesissen die worden verdedigd. We zijn het Fonds bijzonder dankbaar voor haar trouwe steun aan onze onderzoeksactiviteiten. ■