

Toepassingsmogelijkheden van stamcellen in de diergeneeskunde

¹E. Van Haver, ¹C. De Schauwer, ¹T. Rijsselaere, ²E. Meyer, ¹A. Van Soom

¹Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsgeneeskunde

²Vakgroep Farmacologie, Toxicologie, Biochemie en Orgaanfysiologie
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

catharina.deschauwer@ugent.be

SAMENVATTING

Stamcellen (SC) kunnen opgesplitst worden in embryonale en adulte stamcellen. Embryonale stamcellen zijn per definitie afkomstig uit een embryo en kunnen toti- of pluripotent zijn, terwijl adulte stamcellen vooral uit navelstrengbloed, perifere bloed en beenmerg gewonnen worden. Adulte stamcellen kunnen multi- of unipotent zijn.

Het gebruik van stamcellen in de diergeneeskunde betreft een relatief nieuw en onontgonnen domein in de wetenschap. Dit overzicht biedt een algemeen beeld van de mogelijke farmacologische en therapeutische toepassingen in de diergeneeskunde inzake stamceltherapie, voornamelijk gebaseerd op studies uit de humane geneeskunde. Stamcellen kunnen in de diergeneeskunde een rol spelen bij de bestrijding van tumoren, in de regeneratie van organen na weefselschade, bij auto-immuunziekten, leverziekten, neurologische aandoeningen, sfincterincontinentie en hemofilie.

INLEIDING

Stamcellen zijn cellen die het vermogen bezitten om zichzelf te hernieuwen door middel van mitotische delingen en daarnaast ook in staat zijn om te differentiëren in verschillende cellijnen. De "potentie" van de stamcel wordt bepaald door het aantal celtypen waarin ze kan differentiëren. De ultieme stamcel is de zygote of bevruchte eicel. Deze cel is in staat om, naast cellen van het mesoderm, endoderm of ectoderm, ook trofoblastcellen te vormen, die nodig zijn voor de implantatie van het zich ontwikkelende embryo, en kan aldus aanleiding geven tot een volledig nieuw individu. Dergelijke cellen worden daarom totipotente stamcellen (SC) genoemd (Lakshmiathy en Verfaillie, 2005). Iets minder potent zijn de pluripotente SC, afkomstig uit de 'inner cell mass' van de blastocyst. Hieruit ontstaan cellen van het mesoderm, endoderm of ectoderm, maar geen cellen van extraembryonale weefsels (Lakshmiathy en Verfaillie, 2005). Multipotente SC die geïsoleerd worden uit adulte organen, kunnen differentiëren in verschillende orgaanspecifieke celtypen (Lakshmiathy en Verfaillie, 2005). Ongedifferentieerde cellen die aanleiding geven tot gedifferentieerde nakomelingen van één welbepaald celtype worden geen SC maar progenitorcellen genoemd (Lakshmiathy en Verfaillie, 2005) (Figuur 1).

Sinds de eerste beschrijving van SC door Siminovitch *et al.* (1963) hebben wetenschappers uit de humane geneeskunde onderzoek gedaan naar de therapeutische mogelijkheden ervan. Ook in de dier-

geneeskunde zijn de perspectieven veelbelovend. Zo zijn er bijvoorbeeld studies beschikbaar voor de toepassing van SC bij desmitis van het ligamentum suspensorium bij het paard (Smith *et al.*, 2006). Het paard is een belangrijk doeldier voor stamceltherapie. Het betreft veelal erg waardevolle dieren waarvan de eigenaar zeer gemotiveerd is om bijvoorbeeld sportblessures snel en doeltreffend te laten behandelen.

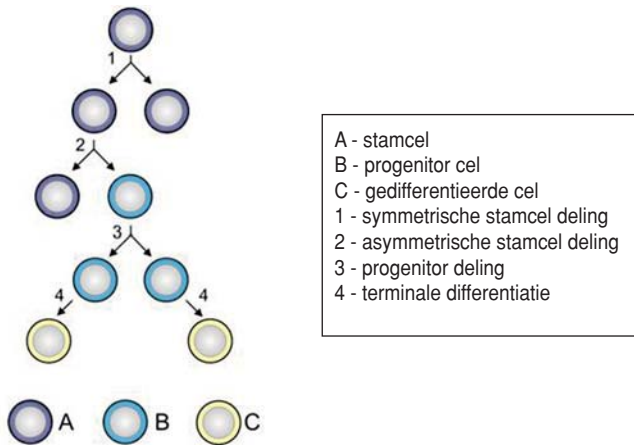
Er moeten echter verschillende hindernissen overwonnen worden alvorens men met deze SC kan werken. Een allereerste moeilijkheid is de isolatie en de identificatie van SC. Daarnaast moet men er ook in slagen om deze cellen op cultuur te brengen en ze te laten differentiëren tot welbepaalde celtypen. Naast de wetenschappelijke problemen zijn er echter ook enkele ethische kwesties die niet zomaar kunnen worden genegeerd.

Dit overzicht biedt een algemeen beeld van de mogelijke toepassingen in de diergeneeskunde inzake stamceltherapie, voornamelijk gebaseerd op studies uit de humane geneeskunde.

DEFINITIE VAN STAMCELLEN

Indeling volgens kenmerken

Volgens Siminovitch *et al.* (1963) moeten SC enerzijds in staat zijn tot het voortbrengen van cellen met identieke stamceleigenschappen, 'self renewal' genaamd, anderzijds moeten ze kunnen differentiëren tot een georganiseerd weefsel. Volgens Verfaillie *et al.*



Figuur 1. Deling en differentiatie van stamcellen (naar Verfaillie *et al.*, 2002).

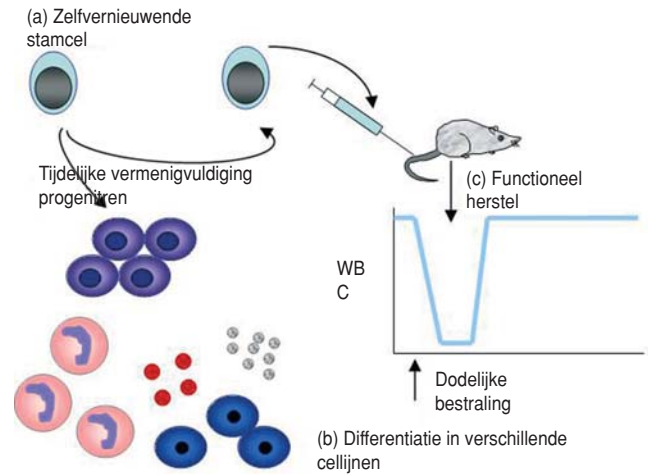
(2002) gebruikt men vier criteria om SC te definiëren (Figuur 1 en 2):

1. de stamcelpopulatie wordt op peil gehouden door meervoudige sequentiële celdelingen,
2. de dochtercellen van één enkele SC kunnen differentiëren in verschillende celtypen,
3. de SC moeten beschadigde weefsels functioneel kunnen herbevolken wanneer ze erin worden getransplanteerd,
4. de SC moeten ook aanleiding kunnen geven tot gedifferentieerde nakomelingen in afwezigheid van weefschade.

Indeling volgens oorsprong

Embryonale SC zijn cellen die afkomstig zijn van de bevruchte eicel of de 'inner cell mass' van een blastocyst. Embryonale SC kunnen, net als tumorcellen, een oneindig aantal celcycli ondergaan. Dit kan doordat ze een hoge telomeraseactiviteit vertonen (Verfaillie *et al.*, 2002). Ze worden gekweekt uit embryo's die verkregen worden na *in vitro* fertilisatie of na het therapeutisch klonen (Hwang *et al.*, 2004). Ze bieden concrete mogelijkheden tot therapie omdat ze kunnen differentiëren tot actieve weefselcellen (De Coppi *et al.*, 2007).

In tegenstelling tot embryonale SC zijn adulte SC gelimiteerd in het aantal celcycli dat ze kunnen ondergaan (Verfaillie *et al.*, 2002). Adulte SC worden frequent geïsoleerd uit beenmerg en navelstrengbloed. Beide weefsels bevatten SC die aanleiding kunnen geven tot mesenchymale cellen en celtypen van de hematopoëtische reeks. Hematopoëtische SC kunnen naargelang hun omgeving ook aanleiding geven tot lever-, hersen- of nierweefsel (Alison *et al.*, 2002), spiercellen (Jackson *et al.*, 1999), been, kraakbeen, hematopoëseondersteunend stroma en adipocyten (Bianco *et al.*, 2001). Diverse studies tonen aan dat niet-weefsel-specifieke regeneratieve SC ook afkomstig kunnen zijn uit andere weefsels: de huid (Watt, 1998), het melkklierweefsel (Ormerod en Rudland, 1986), het spierweefsel (Seale en Rudnicki, 2000) en



Figuur 2. Definitie van stamcellen (naar Verfaillie *et al.*, 2002).

het centraal zenuwstelsel (Gage *et al.*, 1995; Eriksson, 2003). Adulte SC zijn dus niet weefsel-specifiek.

STAMCELLEN UIT NAVELSTRENGBLOED VERSUS STAMCELLEN UIT BEENMERG

Vanuit klinisch standpunt is men geïnteresseerd in de isolatie van SC die tot alle weefseltypen kunnen differentiëren, die eenvoudig te prelevieren en te conserveren zijn en die in grote aantallen beschikbaar zijn. Bovendien wil men afstotings- en andere weefselreacties tussen donor en acceptor minimaliseren.

In Tabel 1 worden de twee belangrijkste bronnen van adulte SC, namelijk SC uit beenmerg en SC uit navelstrengbloed, met elkaar vergeleken. Hieruit kan geconcludeerd worden dat SC uit beenmerg kwalitatief en kwantitatief te prefereren zijn, maar dat het verzamelen ervan invasiever is en dat het moeilijker is om een geschikte donor te vinden (Bojanic en Golubic Cepulic, 2006; O'Brien *et al.*, 2006). Stamcellen uit navelstrengbloed hebben deze nadelen niet, maar met die technieken heeft men tot op heden minder expertise.

WETENSCHAPPELIJKE TOEPASSINGSMOGELIJKHEDEN VAN STAMCELLEN

Farmacologische toepassingsmogelijkheden

Het onderzoek van SC uit muizenembryo's heeft geleid tot een beter begrip van de functie van genen in zowel fysiologische als pathologische processen. Het op deze wijze creëren van specifieke cellulaire ziektemodellen biedt de mogelijkheid om in de toekomst nieuwe medicatie te testen op humane celmodellen in plaats van op diermodellen (Verfaillie *et al.*, 2002). Het identificeren van factoren die de differentiatie van volwassen SC kunnen beïnvloeden, kan leiden tot innovatieve, commerciële toepassingsmogelijkheden (Potten *et al.*, 2003). Hierbij denkt men bijvoorbeeld aan de manipulatie van de celcyclus met als doel het optimaliseren van de wondheling, een verhoogde resistentie van SC tegen chemotherapeutica, de invloed

Tabel 1. Stamcellen uit navelstrengbloed versus stamcellen uit beenmerg.

	Stamcellen uit navelstrengbloed	Stamcellen uit beenmerg
Voordelen	zeer vlot te collecteren, bewaren en transporteren snel beschikbaar grotere kans op geschikte donor lagere incidentie van graft vs host disease transplantatie makkelijk te plannen verminderde overdracht van virale ziekten	snellere innesteling na transplantatie meer ervaring met de technieken
Nadelen	minder ervaring met de technieken beperkte celaantallen per donor tragere innesteling na transplantatie	tekort aan donoren meer tijd nodig voor het vinden van een geschikte donor hogere incidentie van graft-vs-host disease

op ouderdomsgerelateerde en proliferatieve ziekten, de screening van potentiële cancerogene stoffen, enz. Potten *et al.* (2003) verwijzen ook naar de mogelijkheden van 'weefsel-engineering'. Dit is het *in vitro* ontwikkelen van benodigde weefsels en genterapie waarbij al dan niet aangeboren genetische defecten hersteld worden door het inbrengen van genen in defectieve SC.

Diergeneeskundige therapeutische toepassingsmogelijkheden

Tumoren

Acute myelogene leukemie wordt veroorzaakt door genetische alteraties in stam- en progenitorcellen. Als men deze cellen vernietigt met behulp van radiatie en vervangt door onaangetaste beenmergcellen, bestaat een kans op herstel (Cammenga, 2005). Leukose is de voornaamste maligne tumor bij de kat. Ook bij de hond zijn tumoren van het bloed en de lymfoïde weefsels de meest voorkomende letaal verlopende neoplasieën (Ducatelle, 2003). Daar steeds meer eigenaars gemotiveerd zijn een vergaande behandeling in te stellen, biedt stamceltherapie zeker toekomstperspectieven.

Ook bij solide tumoren en niet-maligne aandoeningen worden stamceltransplantaties toegepast (Gratwohl *et al.*, 2007). Frickhofen *et al.* (2006) beschreven een langere overlevingstijd bij vrouwen met een ovariumtumor als ze na chemotherapie ondersteund werden met een autologe SC-transplantatie.

Recentelijk beschreven Wijewardana *et al.* (2007) het fenotype van caniene, multipotente, hematopoëtische progenitoren om monoklonale antistoffen te kunnen creëren voor het diagnosticeren van hematopoëtische maligniteiten bij de hond.

Hart- en vaatziekten

Er werd lang gedacht dat de hartspiercellen bij de geboorte exact dezelfde waren als op het moment dat men sterft aangezien cardiomyocyten geen celcyclus

meer vertonen. Hierdoor zou het hart geen regeneratie meer vertonen na beschadiging (Malyshev, 1977). Recentelijk werden echter reservoirs van progenitorcellen in het hart aangetoond, de zogeheten cardiogene progenitorcellen (CPC) (Srivastava en Ivey, 2006). Deze CPC's zijn kleine cellen die geen cardiogene markers vertonen maar wel vernieuwend en proliferatief zijn. Ze vervangen de hartspiercellen die onderhevig zijn aan een langzame apoptose gedurende het leven, maar ze zijn niet in staat een acuut verlies van een groot aantal hartspiercellen op te vangen. Cardiogene progenitorcellen hebben het potentieel om te differentiëren tot hartspiercellen maar mogelijk ook tot cardiogene geleidingscellen en endotheliale cellen die nodig zijn voor de vorming van bloedvaten (Srivastava en Ivey, 2006).

Myocardinfarcten, die veroorzaakt worden door ischemie, kunnen behandeld worden met SC (Chen *et al.*, 2006). Het lokaal of systemisch toedienen van SC zou de opgelopen schade moeten herstellen. Een groep Belgische wetenschappers (Bartunek *et al.*, 2007) onderzocht het gebruik van autologe mesenchymale SC uit beenmerg voor de behandeling van myocardinfarcten bij honden. De injectie van dergelijke cellen in het geïnfarceerd gebied leidde tot een morfologisch en functioneel herstel van het beschadigde myocard. Een groot risico hierbij is dat de geïnjecteerde cellen ongewenst differentiëren tot fibroblasten of calcificaties in de hartwand zouden vormen (Bartunek *et al.*, 2006). Defecten in de vasculaire wand bij de hond kunnen hersteld worden met behulp van autologe SC (Cho *et al.*, 2006). In de studie van Cho *et al.* maakte men voor de ontwikkeling van 'tissue engineered vascular patches' gebruik van autologe caniene mononucleaire cellen afkomstig uit het beenmerg, die *in vitro* geïnduceerd werden tot differentiatie in vasculaire gladde spiercellen en endotheelcellen. Vervolgens werden ze geënt op een biologisch afbreekbare drager. Deze 'patches' werden geïmplanteerd in de vena cava caudalis van de donorhonden. Acht weken na de implantatie werd er noch stenose noch trombose of dilatatie vastgesteld. Er waren collageen en een regeneratie van het endotheel en de gladde spiercellen aanwezig. De cal-

ciumafzetting ter hoogte van de implantaten was niet significant verschillend ten opzichte van de andere bloedvaten.

Ischemische ziekten

Zoals reeds aangehaald kan stamceltherapie gebruikt worden om de opgelopen weefselschade ten gevolge van een zuurstoftekort op cellulair niveau te herstellen (Chen *et al.*, 2006). Stamcellen zouden niet alleen nuttig zijn bij myocardinfarcten maar ook in geval van herseninfarcten, ischemische retinopathieën, ischemische leverfunctiestoornissen, ischemisch nierfalen en ischemische disfunctie van de ledematen. Xen- of autologe SC zouden lokaal of via de algemene circulatie het aangetaste weefsel kunnen bereiken met behulp van 'homing signalen'. Vervolgens zouden de SC in de desbetreffende micro-omgeving door differentiatie of paracrine effecten de fysiologische functie van de aangetaste organen herstellen door weefselregeneratie en neovascularisatie (Chen *et al.*, 2006).

Weefselherstel en -regeneratie

Mesenchymale SC kunnen *in vitro* én *in vivo* differentiëren tot osteoblasten, chondrocyten en adipocyten en bieden hierdoor een enorm potentieel. Ze kunnen ingezet worden bij letsels ter hoogte van kraakbeen, groeiplaten, bot, pezen en ligamenten en kunnen dus gebruikt worden voor musculoskeletaal weefselengineering (Hui *et al.*, 2005).

Een eerste voorbeeld is het gebruik van mesenchymale SC bij paarden die lijden aan desmitis van het ligamentum suspensorium. Recentelijk werd aangetoond dat dergelijke paarden beter herstelden ten gevolge van extra matrixproductie na een transplantatie met mesenchymale SC uit autoloog beenmerg die aangerijkt werden met anabole factoren (Smith *et al.*, 2006).

Ook het botvormend vermogen van mesenchymale SC kan gebruikt worden in de diergeneeskunde, bijvoorbeeld ter ondersteuning van tandimplantaten bij honden. Ito *et al.* (2006) brachten mesenchymale SC die verkregen werden uit het ilium, gedurende 4 weken in cultuur. Vervolgens werden deze na de toevoeging van plasma rijk aan fibrine en trombocyten samen met het tandimplantaat in het defect in de tandalveole aangebracht. Er werd een significante verbetering in de botregeneratie rond de implantaten vastgesteld.

De ziekte van Duchenne of musculaire dystrofie is tot op heden een onbehandelbare genetische ziekte die een beperkte motiliteit en een beperkte levensverwachting veroorzaakt bij Golden retrievers (Emery, 2002). Aangetaste dieren sterven meestal rond de leeftijd van 1 jaar ten gevolge van het falen van de ademhalingspijpen (Kornegay *et al.*, 1988). Sampaolesi *et al.* (2006) toonden aan dat de intra-arteriële toediening van wildtype mesangioblasten bij deze honden leidde tot een verhoogde expressie van dystrofine en een normale spiermorfologie en -functie.

Auto-immuunziekten

Bij type I-diabetes is de patiënt niet in staat om z'n endogene insulineconcentratie te verhogen na een toename van glucose of glucagon in het bloed, doordat antistoffen geproduceerd worden tegen insuline. Hierdoor ontstaat een destructie van de β -cellen of een verlies van de β -celfunctie in de eilandjes van Langerhans ter hoogte van de pancreas (Nelson en Couto, 2003). Zonder exogene insuline -die met behulp van dagelijkse injecties of een insulinepomp wordt toegediend- zullen diabetespatiënten sterven. De op dergelijke wijze bekomen plasma-insulinespiegels zijn echter minder accuraat dan wanneer de β -cellen zelf instaan voor de insulinesecretie (Nelson en Couto, 2003). Uit de pancreas van overleden donoren kunnen pancreascellen worden getransplanteerd. Patiënten kunnen zo tot 4 jaar overleven zonder exogene insuline-injecties. Er is echter een tekort aan donoren (Roche *et al.*, 2005). Santana *et al.* (2006) beschrijven de cultivatie van insulineproducerende cellen uit adulte en embryonale SC. Hiervoor worden de cellen in zeer specifieke cultuurmedia opgekweekt. Diabetesmuizen worden normoglycemisch na een transplantatie van deze cellen in de milt.

Leverziekten

Extrahepatische SC, afkomstig uit het beenmerg, spelen een rol in de leverregeneratie bij de rat. Gelabelde beenmergcellen worden na leverschade teruggevonden in de lever; eerst als ovale cellen, later ook als hepatocyten (Petersen *et al.*, 1999).

Een transplantatie met hematopoëtische SC bij leverschade heeft twee grote voordelen, namelijk een betere beschikbaarheid dan een levertransplantatie omdat ook levende donoren kunnen aangewend worden en de mogelijkheid tot een repopulatie van het hematopoëtische systeem met een verhoogde immunologische tolerantie. Er zijn echter ook verschillende nadelen: het duurt weken tot maanden vooraleer hepatocyten verschijnen, althans in muismodellen, er is een volledige ablatie van het beenmerg vereist, de mogelijkheid om SC *in vitro* te expanderen is beperkt, en patiënten die zich in het eindstadium van het leverfalen bevinden, hebben weinig reservecapaciteit van de lever waardoor afstotingsreacties of schade aan de hepatocyten op een andere manier moeten uitgesloten worden (Austin en Lagasse, 2003).

Neurologische ziekten

Bij proefdieren kan de migratie van cellen na een beenmergtransplantatie opgevolgd worden door de getransplanteerde cellen genetisch te merken en later op te sporen met *in situ* hybridisatie, histochemische en immunohistochemische technieken (Eglitis en Meyez, 1997). In het onderzoek van Eglitis en Meyez werden drie dagen na de transplantatie reeds significante aantallen getransplanteerde cellen teruggevonden op diverse plaatsen in het centraal zenuwstelsel, zoals in de cortex, de hippocampus, de thalamus, de hersenstam

en het cerebellum van de recipiënten. Het is dus mogelijk om met behulp van deze migrerende cellen therapeutische proteïnen toe te dienen aan patiënten met ziekten van het centraal zenuwstelsel. Zo kan niet alleen de bloed-hersenbarrière omzeild worden maar wordt eveneens de therapeutische precisie verhoogd. Een andere toepassingsmogelijkheid is natuurlijk de behandeling van ruggenmergbeschadiging met SC, waardoor in de toekomst eventueel paraplegie zou kunnen behandeld worden. Recentelijk werd nagegaan wat het effect was van een injectie met neurale SC in intact en traumatisch beschadigd ruggenmerg bij katten (Alexanian *et al.*, 2006). Neurale progenitoren werden *in vitro* gecultiveerd en geëxpandeerd. Vervolgens injecteerde men een mengeling van immature en meer gedifferentieerde cellen in chronisch beschadigd ruggenmerg van immunosuppressieve katten. Na 4 weken werden hieruit cellen geïsoleerd met neuronale, astrocytische en oligodendrische fenotypen (Alexanian *et al.*, 2006).

Sfincterincontinentie

Sfincterincontinentie is een disfunctie van de urinaire of anale sfincter met onwillekeurig verlies van respectievelijk urine of feces. Fecale incontinentie kan het gevolg zijn van een neuromusculaire ziekte, zoals het cauda equina syndroom en lumbosacrale stenose, of een partiële rectale obstructie (Willard, 2003). Frequenter voorkomend bij kleine huisdieren is urinaire incontinentie die congenitaal (bijvoorbeeld ectopische ureters) of verworven (bijvoorbeeld urethrale sfincterincontinentie bij gesteriliseerde teven) kan zijn. Indien de incontinentie gepaard gaat met een sterk gevulde blaas is er een verhoogde urethrale weerstand of een verminderde blaascontractiliteit. Indien de blaas een normaal of een kleiner dan normaal volume heeft, is er mogelijk blaashypercontractiliteit of verminderde urethrale weerstand (Grauer, 2003).

Stamceltherapie en/of weefselengineering zijn veelbelovende technieken voor de vervanging, het herstel of de verbetering van de biologische functie van de beschadigde sfincter. Stamcellen afkomstig van spierweefsel worden 'muscle derived stem cells' of MDSC genoemd (Chermansky *et al.*, 2004). Een injectie van MDSC in de urethrale wand verhoogt de sfincterfunctie bij diverse diermodellen. Een transurethrale injectie van fibroblasten enige tijd daarna gevolgd door een injectie met myoblasten veroorzaakt niet alleen een toename van de wanddikte maar verbetert eveneens de contractiliteit en de activiteit van de urethrale wand gedurende meer dan één jaar (Chermansky *et al.*, 2004).

Hemofilie

Hemofilie is een ziekte die ontstaat door een tekort aan stollingsfactor VII (hemofilie A) of IX (hemofilie B) uit de coagulatiecascade, wat resulteert in spontane bloedingen in voornamelijk gewrichten en weke delen en in het oncontroleerbaar bloeden van wonden of bij chirurgie (Jochems en Joosten, 2000 ; Ponder, 2006).

Bij muizen is men erin geslaagd hematopoëtische SC *ex-vivo* te transduceren en na re-infusie functioneel factor VIII te laten secreteren ter hoogte van de trombocyten of endotheelcellen (Ponder, 2006).

Vooraleer gentherapie een standaardbehandeling voor hemofiliepatiënten kan worden, moet het risico op kankerontwikkeling verder onderzocht worden. Tumoren zouden tot ontwikkeling kunnen komen als de retrovirale vector nabij een oncogen wordt ingebracht. Ook de inhibitorvorming die bij sommige patiënten wordt vastgesteld, moet verder onderzocht worden. Deze zou meer uitgesproken zijn in spier- dan in levercellen (Ponder, 2006).

STAMCELLEN EN ETHIEK

In een overzicht van SC is een paragraaf over ethiek zeker op zijn plaats. De ethische discussie is meer uitgesproken bij het gebruik van embryonale SC dan bij SC uit navelstrengbloed of uit adulte weefsels, zoals beenmerg en perifere bloed (Hug, 2006), en is natuurlijk vooral gericht op humane stamceltherapie. Ethische vragen bij het gebruik van embryonale SC afkomstig van dieren zijn minder prangend, omdat een dierlijk embryo vóór de leeftijd van 14 dagen niet als proefdier wordt beschouwd en aldus niet onderhevig is aan de wettelijke vereisten die gesteld worden aan het gebruik van proefdieren.

De westerse geneeskunde stelt zich tot doel om respect te tonen voor het (menselijk) leven en om niemand nodeloos te laten lijden. Bijgevolg bestaat er een continu conflict tussen het respect voor het embryo en het genezen van anders ongeneeslijke ziekten. Stamcelonderzoek kan niet aan beide voorwaarden voldoen. Om nieuwe stamcellijnen te creëren moeten embryo's vernietigd worden, maar zonder SC zullen sommige patiënten met een ongeneeslijke ziekte lijden en sterven (Hug, 2006). Towns en Jones (2004) stellen dat men zich ervan bewust moet zijn dat blastocysten en SC in laboratoriumomstandigheden niet totipotent maar pluripotent zijn. Dit betekent dat ze in afwezigheid van een geschikt microklimaat (met name de uterus) niet in staat zijn om zelfstandig uit te groeien tot een volledig organisme.

Ook de belangrijkste religies nemen een welbepaald standpunt in omtrent het gebruik van SC. Katholieken, orthodoxen en conservatieve protestanten geven embryo's vanaf het moment van fertilisatie de status van een individu. Bijgevolg komt elke interventie neer op het schenden van het recht op eigen leven (de Dios Vial Correa, 2000). Joden hechten in hun godsdienst erg veel belang aan het redden van levens en aangezien SC daar een belangrijke rol in kunnen spelen, is het toegestaan om embryo's van minder dan 40 dagen daarvoor aan te wenden (Guigui, 2000; Sullivan, 2004; Walters, 2004; Bron; Hug, 2006). Islamieten geloven dat op dag 40 de ziel in een embryo komt. Bovendien geloven zij dat er geen ziekte is zonder behandeling en dient er naar behandelingen worden gezocht. Wegens zijn therapeutische mogelijkheden wordt stamcelonderzoek door de islam toegestaan. Voor boeddhisten is het doel van het onderzoek

erg belangrijk. Indien het de mensheid ten goede komt, is het ethisch verantwoord. Indien het dient om geld te verzamelen, wordt het niet toegestaan. Organismen minder dan 14 dagen oud worden niet als bewuste wezens aanschouwd en onderzoek hierop wordt onder strikt gedefinieerde omstandigheden toegestaan (Walters, 2004, Bron: Hug, 2006). Het hindoeïsme verbiedt onder alle omstandigheden om bewuste wezens schade te berokkenen en verwerpt zowel dierproeven als het vernietigen van humane embryo's (Sullivan, 2004).

CONCLUSIE

Stamceltherapie wordt al jarenlang toegepast bij de mens, bijvoorbeeld tijdens de behandeling van leukemie, waarbij beenmergtransplantatie een routineprocedure is geworden. In de diergeneeskunde is er lange tijd minder aandacht geweest voor dergelijke dure therapieën. Doordat er echter vooral bij eigenaars van gezelschapsdieren (paard, hond en kat) een toenemende interesse is voor de behandeling van voorheen chronische of ongeneeslijke ziekten, zal stamceltherapie in de diergeneeskunde zeker belangrijke klinische toepassingen kennen in de toekomst. De eerste voorzichtige behandelingen met (vermoedelijk) mesenchymale stamcellen afkomstig van het beenmerg worden al uitgevoerd bij paarden met peesletsels. Tal van andere klinische toepassingen van SC zijn mogelijk maar er moet eerst nog veel onderzoek gebeuren vooraleer SC routinematig zullen kunnen gepreleveerd, geïsoleerd en gecultiveerd worden. Andere aandachtspunten zijn ook de migratie van de SC in het lichaam en hun vermogen tot tumorale ontaarding. "Primum non nocere" moet de basisstelling blijven van elke geneesheer.

LITERATUUR

- Alexanian A.R., Crowe M.J., Kurpad S.N. (2006). Efficient differentiation and integration of lineage-restricted neural precursors in the traumatically injured adult cat spinal cord. *Journal of Neuroscience Methods* 150, 41-46.
- Alison M.R., Poulson R., Forbes S., Wright N.A. (2002). An introduction to stem cells. *Journal of Pathology* 197, 419-423.
- Austin T.W., Lagasse E. (2003). Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. *Mechanisms of Development* 120, 131-135.
- Bartunek J., Croissant J.D., Wijns W., Gofflot S., de Lavarreille A., Vanderheyden M., Kaluzhny Y., Mazouz N., Willemsen P., Penicka M., Mathieu M., Homsy C., De Bruyne B., McEntee K., Lee I.W., Heyndrickx G.R. (2006). Pretreatment of adult bone marrow mesenchymal stem cells with cardiomyogenic growth factors and repair of the chronically infarcted myocardium. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 292, 1095-1104.
- Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P.G. (2001). Bone marrow stromal cells: nature, biology and potential applications. *Stem Cells* 19, 180-192.
- Bojanic I., Golubic Cepulic B. (2006). Umbilical cord blood as a source of stem cells. *Acta Medica Croatica* 60, 215-225.
- Cammenga J. (2005). Gatekeeper pathways and cellular background in the pathogenesis and therapy of AML. *Leukemia* 19, 1719-1728.
- Chen C.P., Lee Y.J., Chiu S.T., Shyu W.C., Lee M.Y., Huang S.P., Li H. (2006). The application of stem cells in the treatment of ischemic diseases. *Histology and Histopathology* 21, 1209-1216.
- Chermansky C.J., Tarin T., Kwon D.D., Jankowski R.J., Cannon T.W., de Groat W.C., Huard J., Chancellor M.B. (2004). Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology* 63, 780-785.
- Cho S., Jeon O., Lim J.E., Gwak S., Kim S., Choi C.Y., Kim D., Kim B. (2006). Preliminary experience with tissue engineering of a venous vascular patch by using bone-marrow-derived cells and a hybrid biodegradable polymer scaffold. *Journal of Vascular Surgery* 44, 1329-1340.
- De Coppi P., Bartsch G.J., Siddiqui M.M., Xu T., Santos C.C., Perin L., Mostoslavsky G., Serre A.C., Snyder E.Y., Yoo J.J., Furth M.E., Soker S., Atala A. (2007). Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nature Biotechnology* 25, 100-106.
- de Dios Vial Correa J. (2000). Declaration and the scientific and therapeutic use of human embryonic stem cells. Pontifical Academy for Life, Vatican City. Internetreferentie: <http://www.cin.org/docs/stem-cell-research.html>
- Ducatel R. (2003). Algemene pathologie van de huisdieren. *Academia Press, Gent*, p. 274-314.
- Eglitis M.A., Meyez E. (1997). Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 4080-4085.
- Emery A.E.H. (2002). The muscular dystrophies. *The Lancet* 359, 687-695.
- Eriksson P.S. (2003). Neurogenesis and its implications for regeneration in the adult brain. *Journal of Rehabilitation Medicine* 41 Suppl, 17-19.
- Frickhofen N., Berdel W.E., Opri F., Haas R., Schneeweiss A., Sandherr M., Kuhn W., Hossfeld D.K., Thomssen C., Heimpel H., Kreienberg R., Hinke A., Mobus V. (2006). Phase I/II trial of multicycle high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support for treatment of advanced ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant* 38, 493-499.
- Gage F.H., Ray J., Fischer L.J. (1995). Isolation, characterization and use of stem cells from the CNS. *Annual Review of Neuroscience* 18, 159-192.
- Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorfer K., Urbano-Ispizua A., Niederwieser D. (2007). Results on the EBMT activity survey 2005 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 39, 71-87.
- Grauer G.F. (2003). Clinical manifestations of urinary disorders. In: Nelson L.W. en Couto C.G. (Editors). *Small Animal Internal Medicine*. 3th Edition, Mosby, Missouri, p. 568-583.
- Guigui A. (2000). Ethics in medicine and judaism. Round table "Ethical aspects of human stem cell research and uses". (p 166-170) Internetreferentie: http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/publications/docs/dp15rev_en.pdf
- Hug K. (2006). Therapeutic perspectives of human embryonic stem cell research versus the moral status of a human embryo – does one have to be compromised for the other? *Medicina (Kaunas)* 42, 107-114.
- Hui J.H., Ouyang H.W., Huttmacher D.W., Goh J.C., Lee E.H. (2005). Mesenchymal stem cells in musculoskeletal tissue engineering: a review of recent advances in Natio-

- nal University of Singapore. *Annals Academy of Medicine Singapore* 34, 206-212.
- Hwang W.S., Ryu Y.J., Park J.H., Park E.S., Lee E.G., Koo J.M., Jeon H.Y., Lee B.C., Kang S.K., Kim S.J., Ahn C., Hwang J.H., Park K.Y., Cibelli J.B., Moon S.Y. (2004). Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. *Science* 303, 1669-1674.
- Ito K., Yamada Y., Naiki T., Ueda M. (2006). Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clinical Oral Implants Research* 17, 579-586.
- Jackson K.A., Mi T., Goodell M.A. (1999). Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 14482-14486.
- Jochems A.A.F., Joosten F.W.M.G. (2000). *Zakwoordenboek der Geneeskunde*. 26^{ste} Editie. Elsevier-Koninklijke BPNA, Arnhem, p.356.
- Kornegay J.N., Tuler S.M., Miller D.M., Levesque D.C. (1988). Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs. *Muscle and Nerve* 11, 1056-1064.
- Lakshmiopathy U., Verfaillie C. (2005). Stem cell plasticity. *Blood reviews* 19, 29-38.
- Malyshev I. (1977). Regeneration of the myocardium of fetuses and newborn rabbits. *Arkhiv Patologii* 39, 53-58.
- Nelson L.W., Couto C.G. (2003). Disorders of the endocrine pancreas. In: *Small Animal Internal Medicine*. 3th Edition, Mosby, Missouri, p. 729-776.
- O'Brien T.A., Tiedemann K., Vowels M.R. (2006). No longer a biological waste product : umbilical cord blood. *The Medical Journal of Australia* 184, 407-410.
- Ormerod E.J., Rudland P.S. (1986). Regeneration of mammary glands in vivo from isolated mammary ducts. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 96, 229-243.
- Potten, C.S., Booth C., Hargreaves D. (2003). The small intestine as a model for evaluating adult tissue stem cell drug targets. *Cell Proliferation* 36, 115-129.
- Petersen B.E., Bowen W.C., Patrene K.D., Mars W.M., Sullivan A.K., Murase N., Boggs S.S., Greenberger J.S., Goff J.P. (1999). Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284, 1168-1170.
- Ponder K.P. (2006). Gene therapy for hemophilia. *Current Opinion in Hematology* 13, 301-307.
- Sampaolesi M., Blot S., D'Antona G., Granger N., Tonlorenzi R., Innocenzi A., Mognol P., Thibaud J., Galvez B.G., Barthélémy I., Perani L., Mantero S., Guttinger M., Pansarasa O., Rinaldi C., Cusella De Angelis M.G., Torrente Y., Bordignon C., Bottinelli R., Cossu G. (2006). Mesangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 444, 574-579.
- Roche E., Santana A., Vicente-Salar N., Reiq J.A. (2005). From stem cells to insulin-producing cells: towards a bioartificial endocrine pancreas. *Panminerva Medica* 47, 39-51.
- Santana A., Enseñat-Waser R., Arribas M.A., Reiq J.A., Roche E. (2006). Insulin-producing cells derived from stem cells: recent progress and future directions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 10, 866-883.
- Seale P., Rudnicki M.A. (2000). A new look at the origin, function and "stem-cell" status of muscle satellite cells. *Developmental Biology* 218, 115-124.
- Siminovitch L., McCulloch EA, Till J.E. (1963). The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 62, 327-336.
- Smith J.J., Ross M.W., Smith R.K. (2006). Anabolic effects of acellular bone marrow, platelet rich plasma, and serum on equine suspensory ligament fibroblasts in vitro. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 19, 43-47.
- Srivastava D., Ivey K.N. (2006). Potential of stem-cell-based therapies for heart disease. *Nature* 441, 1097-1099.
- Sullivan B. (2004). Religions reveal little consensus on cloning. MSNBC News. Internetreferentie: <http://msnbc.msn.com/id/3067930>
- Towns C.R., Jones D.G. (2004). Stem cells: public policy and ethics. *New Zealand Bioethics Journal* 5, 22-28.
- Verfaillie C.M., Pera M.F., Lansdorp P.M. (2002). Stem Cells: Hype and reality. *The American Society of Hematology* 1, 369-391.
- Walters L. (2004). Human embryonic stem cell research: an intercultural perspective. *Kennedy Institute Ethics Journal* 14, 3-38. Bron: Hug K. (2006). Therapeutic perspectives of human embryonic stem cell research versus the moral status of a human embryo – does one have to be compromised for the other? *Medicina (Kaunas)* 42, 107-114.
- Watt F.M. (1998). Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B. *Biological Sciences* 353, 831-837.
- Wijewardana V., Sugiura K., Shigeyama N., Moriguchi M., Tsunoda S., Ikehara S., Inaba T. (2007). Isolation a characterization of hematopoietic progenitor cells in canine bone marrow. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 115, 230-238.
- Willard M.D. (2003). Clinical manifestations of gastrointestinal disorders. In: Nelson L.W. and Couto C.G. (Editors). *Small Animal Internal Medicine*. 3th Edition, Mosby, Missouri, p. 343-364.