

door Hans van Maanen

Hans Clevers – Dr. A.H. Heinekenprijs voor de Geneeskunde 2012

Over toeval en het wonder van stamcellen

De zoektocht naar stamcellen, met hun vermogen om uit te groeien tot nieuwe weefsels en organen, en de hoop dat we dat vermogen ooit kunnen benutten om zieke weefsels of zelfs organen te vervangen. Dat heeft Hans Clevers tot een baanbrekend onderzoeker gemaakt. In zijn Hubrecht-lab is het al gelukt om stamcellen te isoleren en ze te laten uitgroeien tot losse stukjes levende darm. Ook puzzelt hij op de vraag waarom darmcellen kunnen ontaarden in darmkankercellen en welke medicijnen in de toekomst mogelijk soelaas kunnen bieden.

‘Wat ons het eerst is gelukt’, legt Clevers op zijn onlangs betrokken presidentiële kamer in het Trippenhuis enthousiast uit, ‘is het kweken en laten groeien van darm-epitheel, de binnenbekleding van de darm. Die binnenbekleding wordt elke vier dagen geheel vernieuwd. Dat is heel snel: de huid doet er anderhalve maand over, rode bloedcellen drie maanden en haren een paar jaar. Kennelijk is dat nodig omdat er nogal een aanslag op dat epitheel wordt gepleegd.’

binnenbekleding

‘Het epitheel van de darmen wordt gevormd door miljarden identieke eenheden, in slagorde naast elkaar. Ze bestaan allemaal uit een holte en een uitstulping: een “vlok” die de oppervlakte van de darm sterk vergroot, zoals de longblaasjes dat in de longen doen. ‘In de holte blijken een paar stamcellen te liggen die zich voortdurend delen. De dochtercellen worden langs de rand van de vlok naar boven geduwd, waar ze uitrijpen, en ten slotte bovenop de vlok terechtkomen om hun werk te doen. Na vier dagen zijn ze op, en worden ze afgestoten. Het is een continu proces, dat je gewoon onder de microscoop kunt volgen.’

‘Ons ging het natuurlijk om die stamcellen. Die zijn we eigenlijk door puur toeval op het spoor gekomen. Ik was vijftien jaar geleden in Utrecht bezig met afweercellen en stuitte toen per ongeluk op de oorzaak van darmkanker. Het is echt serendipiteit dat we nu alweer bij toeval de darmstamcel hebben ontdekt. Ik denk niet dat we die ooit hadden gevonden als we planmatig hadden gewerkt. Het topsectorenbeleid van de overheid is belangrijk op het

grensvlak van wetenschap en industrie, maar zal nooit leiden tot dit soort ontdekkingen.’

‘Het is ons gelukt die stamcel te isoleren, in leven te houden, en op te kweken. De stamcel blijft, met andere woorden, darmen maken in zijn petrischaaltje. Als je hem zijn gang laat gaan en goed verzorgt, ontstaat er een keurig bolletje met holtes en vlokken: een los stukje actieve darm. Hier, op dit filmpje, kun je het goed zien. Dit is zo’n bolletje muizendarm. Uit één enkele stamcel hebben

Miljarden identieke eenheden in slagorde naast elkaar

we op het laboratorium van het Hubrecht Instituut vele bolletjes gemaakt en naar Japan gestuurd. Daar hadden ze muizen met een darmbeschadiging waardoor het epitheel was verdwenen. Onze bolletjes werden in de muizendarm losgelaten, zochten hun weg en nestelden zich als vanzelf op de plekken zonder epitheel, ontvouwd en gingen aan het werk. De darm repareerde zichzelf.’

lampje

Stamcellen onderscheiden zich van gewone cellen, zo ontdekte de onderzoeksgroep van Clevers in 2007, eigenlijk slechts door één enkel gen, Lgr5. Dit gen was hij al eerder tegengekomen in darmkankercellen. Het bleek in talloze weefsels een belangrijke rol te spelen, vooral in weefsels die groeien of beschadigd zijn. In een spectaculair artikel in *Nature* lieten medeonderzoeker Nick Barker en Clevers zien hoe zij delende stamcellen

gemakkelijk konden herkennen door ze te laten oplichten. Ze maakten daarvoor gebruik van een vertrouwde techniek en bouwden het gen dat poliepen gebruiken om de zee te laten oplichten, in bij het te onderzoeken gen. Cellen waarin het gen actief is, zijn zo direct te lokaliseren: als het lampje het doet, werkt de stamcel goed.

Niet alleen konden Clevers en collega's zo de stamcellen op de bodem van de darmholtes laten oplichten, tot hun verrassing zagen ze ook allerlei lichtjes in andere weefsels aangaan. 'In de maag, maar ook in de huid, de lever en de alveesklier. Zodra ergens nieuw weefsel moet worden aangemaakt, worden de stamcellen actief. Zelfs in de hersenen blijken nog stamcellen te zitten. Overal waar

De stamcel blijft darmweefsel maken

we keken, bleken ze te vinden. Alles pakte goed uit en al doende konden we veel artikelen schrijven.'

Een zo mogelijk nog grotere doorbraak kwam een paar jaar later, toen Clevers er bovendien in slaagde de stamcellen – zoals die van de darm – ook buiten het lichaam in leven te houden. Ook dat was volstrekt tegen ieders verwachting in. 'We kunnen nu dus een biopt nemen van bijvoorbeeld een stuk gezond darmweefsel en die cellen buiten het lichaam in leven houden en laten groeien. Nog interessanter wordt het, om daarnaast een biopt te nemen van een stukje niet goed functionerende darm, en dan te vergelijken wat er precies mis is. Verder kunnen we kijken of die zieke darm, buiten het lichaam, zou reageren op bepaalde geneesmiddelen.'

biobank

'Stel je voor, dan kunnen we eerst gaan onderzoeken bij iemand met darmkanker of de tumor wel reageert op chemotherapie, voordat een arts die gaat inzetten. We kunnen eerst uitzoeken welke mutatie verantwoordelijk is voor de tumor en vervolgens nagaan of daar iets aan te doen is. Zo kun je veel specifiekere bestaande middelen inzetten en aan *personalized medicine* gaan denken – we richten de *magic bullet* midden in de roos.'

'Op deze manier kunnen we bovendien veel beter naar nieuwe middelen gaan zoeken. Een groot probleem bij bijvoorbeeld prostaatkanker is dat die negen van de tien keer onschuldig is, maar die ene keer wel heel agressief. Niemand weet hoe dat komt, dus veel mannen worden ten onrechte behandeld. We zetten op dit moment een

grote biobank met prostaattumoren op, om de verschillen tussen tumoren uit te kunnen pluizen. En we werken samen met het kinderziekenhuis van het UMCU voor taaislijmziekte. Ook hiervoor kun je met zo'n biobank veel nauwkeuriger kijken wat er precies misgaat in de cel en daar dan passende medicijnen bij zoeken.'



Hans Clevers
foto Jussi Puikkonen

Op dit punt aangeland is Clevers niet meer te stuiten: 'Een andere mogelijkheid die in zicht komt, is de regeneratieve geneeskunde, zoals we dat eerder bij die muizen-darmen gedaan hebben. Je kunt dan denken aan nieuw weefsel na een hartinfarct, maar ook aan leverziekten of Parkinson of aan zoiets simpels als slecht genezende wonden. We krijgen nu uit bijna elk orgaan de stamcellen te pakken en kunnen die vervolgens in kweek brengen. Ik twijfel er niet aan dat we binnen tien jaar methoden hebben die we vervolgens ook werkelijk in de kliniek kunnen toepassen. In de muis kan het al – het is nu een kwestie van opschalen, veilig maken en aan de medische richtlijnen voldoen. We weten hoe het moet. Op het Hubrecht Instituut hebben we even hetzelfde gevoel als bij de ontdekking van het Lgr5 gen: alles wat we bedenken lijkt te werken. Inmiddels worden we hier en daar weer ingehaald. Ik weet van onderzoekers die op bepaalde terreinen alweer verder zijn dan wij, maar zo moet het ook. Het is een beetje als de Tour de France: soms kun je demarreren en maak je je los van het peloton, maar vroeg of laat denderd dat toch weer over je heen. De wet van de remmende voorsprong.'

groeps prijs

De aankondiging dat Clevers een Heinekenprijs had gewonnen was nog amper de deur uit of hij werd benoemd tot president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. Dat maakte hem tot winnaar van een prijs, toegekend door een instelling waarvan hij tevens de hoogste baas is. Clevers zit er niet mee, zo lijkt het: 'Ik ben benieuwd hoe ze dat oplossen bij de uitreiking. Maar ik ben natuurlijk niet minder vereerd. Je hoort dan altijd te zeggen hoe trots je bent als je ziet wie je zijn voorgegaan en dat je zo ver kunt kijken omdat je op de schouders van reuzen staat. Maar eigenlijk vind ik dat wij, als prijswinnaars, juist op de schouders van jonge mensen staan: onze medewerkers, de promovendi, de mensen in het lab die ons helpen het werk te doen. Het is dus, vind ik, een prijs voor de hele groep waarmee ik in 1989 aan de slag ben gegaan, maar die voortdurend van samenstelling wisselt. De groep waar ik nu mee werk, is over een paar jaar tijd voor het grootste gedeelte weer uitgevlogen. En dan komen er weer nieuwe, jonge mensen. Kortom: we staan niet op de schouders van de mensen die ons zijn voorgegaan, maar op de schouders van de mensen die na ons komen.'

Hans Clevers

1957

Geneticus en arts

Onderzoeker en voormalig directeur van het
KNAW-Hubrecht Instituut, Utrecht

Hoogleraar moleculaire genetica,

Universiteit Utrecht

President Koninklijke Nederlandse Akademie
van Wetenschappen

**Ontvangt de Dr. A.H. Heineken-
prijs voor de Geneeskunde
voor zijn onderzoek naar de regule-
ring van groei van levende weefsels
tijdens de normale ontwikkeling
van organismen en tijdens
ongeremde tumorgroei**

