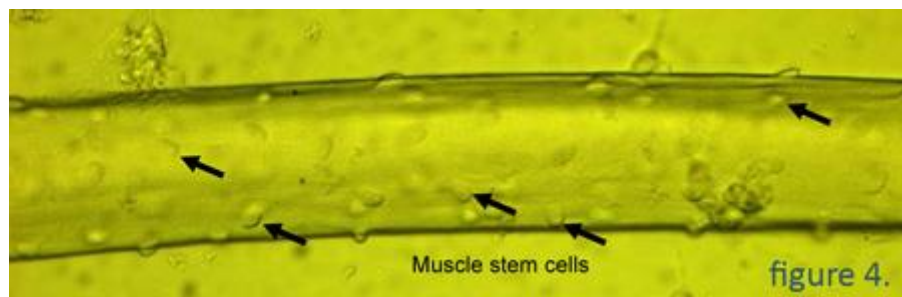


Celtherapie

Doel: Spiercellen van een gezonde donor (met een gezond gen) inbrengen in Duchenne-spiere om het verlies van spierweefsel te compenseren en de normale dystrofineproductie mogelijk te maken door de donorcellen.

Achtergrond: Een spier bestaat uit spiervezels die zich niet delen en spierstamcellen die bovenop de vezel liggen (figuur 4). Wanneer de spiervezels beschadigd zijn, zullen deze spierstamcellen (ook wel satellietcellen of myoblasten genoemd) zich beginnen te delen en zullen deze zich verplaatsen naar de beschadigde plek en samensmelten met de beschadigde spieren om die te repareren. Deze stamcellen kunnen worden geïsoleerd uit een spierbiopt en vermeerderd in het laboratorium en vervolgens getransplanteerd in Duchenne-spiere.



Uitdaging nr. 1: Spierstamcellen zijn niet in staat om vanuit de bloedomloop spieren te bereiken.

De oplossing: Plaatselijke injectie in aangedane spieren.

Uitdaging nr. 2: Zelfs spiercellen die direct in de spieren worden ingespoten, verplaatsen zich niet meer dan 1 tot 2 mm van de plaats van de injectie.

De oplossing: Voer meerdere injecties uit (bijvoorbeeld 100 per cm²). Dit is getest bij [Duchenne-patiënten](#) ([zie ook hier](#)) en er werden daadwerkelijk cellen met dystrofine waargenomen op de plek van de injectie.

Klinische studie: Een klinische studie waarbij spierstamcellen met 100 injecties werden geïnjecteerd in een klein gebied van de spier (0,25-1 cm²) is afgerond in Canada (door [Tremblay](#) en [Skuk](#)). De behandeling was veilig en vezels met dystrofine werden waargenomen in een biopt uit

het behandelde gebied. [Een nieuwe studie](#) naar plaatselijke myoblasttransplantatie in de onderarmspieren van patiënten van zestien jaar en ouder is aan de gang in Canada.

Uitdaging nr. 3: Het is echter ondoenlijk om deze vorm van behandeling te gebruiken om spiercellen te leveren aan alle spieren in het lichaam.

De oplossing: Er zijn andere stamcellen aanwezig in bloed, bloedvatwanden en vetweefsel die ook kunnen bijdragen aan de spiervorming. Deze cellen kunnen worden geïsoleerd en vermeerderd in het laboratorium. Een voordeel is dat deze cellen waarschijnlijk in staat zijn om vanuit de bloedsomloop in de spieren te komen, waardoor spieren in het hele lichaam behandeld kunnen worden.

Uitdaging nr. 4: Hoewel deze cellen kunnen bijdragen aan spiervorming, is het rendement momenteel zeer laag (< 1% van de getransplanteerde cellen eindigt in een spier).

Lopend: Een [trial](#) waarbij "CD133 +" -cellen werden verkregen van Duchenne-patiënten (geïsoleerd uit bloed), vermeerderd in het lab en dan teruggetransplanteerd in handspieren van de patiënten, is in Italië afgerond (door Torrente).

De toekomst: Manieren om de effectiviteit van deze behandeling te verhogen, worden momenteel onderzocht. Veelbelovende resultaten zijn verkregen in muis- en hondmodellen met "mesangioblasten" (groep van Giulio Cossu) en "CD133 +" -cellen (groep van Ivan Torrente).

Klinische studie: Een studie om de veiligheid te beoordelen van de transplantatie van mesangioblasten bij Duchenne-patiënten (verkregen uit broers die de ziekte niet hebben) is uitgevoerd in Italië (door [Cossu](#)). Vijf patiënten kregen intra-arteriële injecties met mesangioblasten . Omdat enkel de veiligheid werd getest, was er geen verbetering in spierfunctie te verwachten. Deze is ook niet gevonden. Huidig werk is gericht op het verbeteren van het transplantatieprotocol voor gebruik in mogelijke vervolgstudies.

Uitdaging nr. 5: Het is moeilijk om genoeg stamcellen te verkrijgen voor een transplantatie, omdat zij slechts een beperkt aantal keer kunnen delen.

- De oplossing: Het is nu mogelijk om volwassen cellen te herprogrammeren zodat zij de eigenschappen krijgen van stamcellen (geïnduceerde pluripotente stamcellen [Engels: induced pluripotent stem cells], of iPS-cellen).
Deze cellen hebben een enorme potentieel om te delen en te differentiëren (zich te ontwikkelen) tot alle mogelijke celtypes. De truc is om ze alleen te laten differentiëren tot spiervoorlopercellen. Huidig werk richt zich op het maken van klinisch toepasbare iPS-cellen en op het optimaliseren van het protocol, zodat spiervoorlopercellen op een veilige en efficiënte manier verkregen kunnen worden.
- Uitdaging nr. 6: Transplantatie van donorspieren zal een immuunreactie opwekken (zoals bij de transplantatie van elk weefsel naar een andere persoon).
- Oplossing A: Toediening van geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken. Dit is de standaardbehandeling voor individuen die donorweefsel ontvangen. Helaas is langdurige behandeling met deze geneesmiddelen niet zonder bijwerkingen (men is bijvoorbeeld meer vatbaar voor infecties).
- Oplossing B: Het isoleren van spiercellen uit patiënten, deze in het laboratorium vermeerderen en behandelen (bijvoorbeeld met gentherapie) en dan de eigen cellen van de patiënt terugtransplanteren (autologe transplantatie). Gentherapie is veel effectiever in cellen (in het laboratorium) dan in weefsel (in een persoon). Bovendien is immuunsysteemonderdrukking misschien niet nodig omdat de eigen cellen van de patiënt worden getransplanteerd.
- Uitdaging nr. 7: Om dit mogelijk te maken, moeten manieren om spiercellen of andere stamcellen op effectieve wijze aan spieren te leveren nog worden geoptimaliseerd (zie uitdagingen 1 tot 4). Bovendien kan het immuunsysteem toch reageren op de getransplanteerde cellen ook al zijn ze uit de patiënt zelf verkregen: omdat ze in het laboratorium behandeld zijn, zijn de cellen waarschijnlijk veranderd en kan het immuunsysteem dit opmerken.
- De oplossing: In het laboratorium is het nu mogelijk om kleine veranderingen aan te brengen in het DNA van een cel zonder een gen te hoeven toevoegen (via DNA-"scharen" – er zijn verschillende types ontwikkeld: ZNF, TALEN en RGN [ook wel CRISPR/Cas9 genoemd]). Zo'n DNA-schaar werkt nog niet erg efficiënt. Uit alle gekweekte cellen moet de cel waarin de schaar succesvol was eerst geïdentificeerd worden (meestal is dit slechts ~ 1 op 1000 cellen) en

vervolgens moet deze vermeerderd en getransplanteerd worden in muismodellen.

In het algemeen is de genetische fout in het dystrofine vrij groot en de DNA-schaar kan geen grote fouten repareren. Het is echter mogelijk om een nieuwe fout te creëren en zo een exon permanent te verbergen (zie het onderdeel exon skipping). Deze techniek bevindt zich nog in een vroeg stadium en er is veel werk nodig om te beoordelen of deze wijze veilig is en toepasbaar bij mensen.

In 2016 hebben drie publicaties in het tijdschrift Science laten zien dat het basisprincipe van de techniek werkt bij *mdx*-muizen. In 2018 verscheen [een artikel](#) waarin de techniek ook bij honden bewezen werd. Dit is hoopgevend, maar de DNA-scharen moeten ook naar de meerderheid van de spiercellen in nog grotere organismen gebracht kunnen worden. Daardoor zijn er dezelfde uitdagingen als bij gen- of celtherapie: het maken van de stap van een (klein) muismodel of grotere dieren naar de mens. Daarnaast is meer onderzoek nodig om te bepalen hoe specifiek de scharen werken en of ze veilig te gebruiken zijn bij mensen.

Een andere manier om stamcellen te gebruiken:

Hartstamcellen zouden potentieel de ontwikkeling van hartaandoeningen bij DMD-patiënten tijdelijk kunnen vertragen doordat zij beschermende groeifactoren produceren. Capricor heeft een [veiligheidsstudie](#) uitgevoerd bij DMD-patiënten met hartaandoeningen om te bepalen hoe goed lokale injecties met donorhartstamcellen worden verdragen. De procedure werd goed getolereerd en er was een kleine afname zichtbaar in de hoeveelheid fibrose (bindweefselvorming) in de harten van behandelde patiënten. Daarnaast was er een trend zichtbaar voor een verbeterde armfunctie, wat mogelijk duidt op een beschermend effect van de stamcellen op normaal spierweefsel en niet alleen op de hartspier. Capricor voert nu [een fase 2-trial](#) uit waarbij patiënten elke drie maanden een infuus krijgen met stamcellen of een placebo. Deze studie werd tijdelijk stopgezet nadat twee deelnemers een acute immunreactie ontwikkelden en opgenomen moesten worden in het ziekenhuis. Om het risico op deze ernstige immunreacties te verkleinen, krijgen patiënten nu vooraf corticosteroiden en antihistaminica. Tussentijdse analyse van de resultaten suggereert opnieuw een verbeterde armfunctie in de behandelgroep ten opzichte van de placebogroep, ook al is dit gebaseerd op slechts een zeer klein aantal patiënten (acht patiënten die behandeld werden tegenover twaalf die placebo kregen).