

## **Stamceltherapie bij netvliesziekten!?**

*Drs. Anna Bennis, Prof .dr. Arthur AB Bergen Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen, KNAW-AMC, Amsterdam*

Recent werd het eerste deel van de eerste klinische trial beschreven waarbij stamceltherapie werd toegepast bij twee patiënten met ziekten van het netvlies. Het ging om een patiënt met leeftijdgebonden MaculaDegeneratie (LMD) en een patiënt met de ziekte van Stargardt. Ondanks dat de klinische beschrijving summier is, lijken de resultaten er op te wijzen dat stamceltransplantatie kan leiden tot een verbeterd zicht en tot dusver zonder veel geziene bijwerkingen.

Onderzoekers van het NIN, neurobiologe drs. Anna Bennis en prof.dr. Arthur Bergen, geven een korte samenvatting en toelichting.

### *Ziekten van het RPE*

Het menselijke netvlies kent tenminste 50 soorten netvliescellen. Het gaat bij deze specifieke klinische stamceltrial voornamelijk over ziekten van één soort cel in het netvlies, namelijk het zogenaamde retina pigment epitheel (RPE). Voor andere celtypen in het netvlies is stamceltherapie absoluut nog niet mogelijk.

### *Het RPE*

Het retina pigment epitheel is een laag cellen in het netvlies. Het RPE bestaat uit een soort van moedercellen die de fotoreceptoren verzorgen. Fotoreceptoren zijn de lichtgevoelige cellen van het netvlies, die signalen doorgeven naar het netvlies en de hersenen zodat beelden kunnen worden gevormd. Fotoreceptoren en RPE-cellen hebben elkaar nodig en kunnen niet zonder elkaar overleven. De RPE-cellaag ligt tussen de fotoreceptorcellaag en het vaatvlies (choroid) in. Het vaatvlies is een laag die bloedvaten bevat welke voedingsstoffen van het netvlies aanleveren (figuur 1). Het RPE filtert de voedingsstoffen van het vaatvlies naar het netvlies en voert, in omgekeerde richting, de afvalstoffen van het

netvlies af naar het bloed. Daarnaast vangt het RPE het overtollige licht op, wat beschadiging aan het oog voorkomt.

Tekst bij figuur 1. Schematisch overzicht van een doorsnede van het oog met de fotoreceptoren, het RPE (retinal pigment epitheel) en het vaatvlies (bloedvoorziening die de voedingsstoffen voor de werking van het oog aanlevert).

Er zijn veel ziekten die mede veroorzaakt worden door een slecht functioneren van het RPE waarvan er hier twee in detail besproken worden, namelijk (een aantal vormen van) Retinitis Pigmentosa (RP) en Leeftijdgebonden MaculaDegeneratie (LMD).

#### *RPE bij RP*

Retinitis Pigmentosa (RP) is een verzamelnaam voor een groep gerelateerde oogandoeningen die gekenmerkt worden door een zeer geleidelijke, cirkelvormige beperking van het gezichtsveld, pigmentklompjes in het netvlies en verlaagde ERG-potentialen. RP-patiënten hebben vaak last van nachtblindheid, kokervisie en een verminderd gezichtsvermogen. In een aantal vormen van RP is het slecht functioneren van RPE-cellen de oorzaak van de ziekte. De bekendste vorm van RP waarbij het RPE is aangetast is het RPE65-type (retinaal pigment epitheel specifiek eiwit 65 kDa). Bij deze vorm is het RPE65-eiwit afwezig. Dit eiwit bevindt zich normaal in het RPE en is essentieel voor normaal zicht.

#### *RPE bij Stargardt en bij LMD*

De ziekte van Stargardt is een soort LMD welke erfelijk is en vroeg in het leven begint. Bij LMD is het RPE voornamelijk in het centrale deel van het netvlies (de macula) beschadigd waar deze cellen samen met de fotoreceptoren afsterven. Dit leidt ertoe dat er in het centrale deel van het gezichtsveld geleidelijk aan een wazige vlek ontstaat waardoor uiteindelijk het centrale zicht helemaal kan uitvallen.

Er bestaan twee vormen van LMD, droge en natte LMD. De droge vorm is het meest voorkomend (zo'n 80% tot 90% van de mensen met LMD), hierbij gaat het gezichtsvermogen

langzaam achteruit. Droge LMD ontstaat doordat de RPE-cellen niet meer goed de afvalstoffen van het netvlies afvoeren waardoor deze afvalstoffen zich ophopen, wat vervolgens de werking van het netvlies langzaam verslechtert. De natte vorm van LMD vestigt zich veel sneller en het gezichtsvermogen kan zeer snel, soms in enkele weken, teruglopen. Hier is de abnormale groei van bloedvaatjes in het netvlies de oorzaak en bloedvatgroeiremmers, zoals Lucentis, worden dan ook gebruikt in de behandeling van deze oogaandoening.

Op dit moment is er voor de meest voorkomende (de droge) vorm van LMD geen behandeling, maar er zijn veelbelovende resultaten van onderzoek naar het therapeutisch gebruik van stamcellen.

#### *Wat zijn stamcellen?*

Stamcellen zijn als het ware voorlopercellen die zich kunnen vermenigvuldigen en specialiseren tot een cel met een bepaalde functie. Zo kan een stamcel net zo goed een spiercel, hartcel of netvliescel worden afhankelijk van het ontwikkelingsprogramma dat de cel doorloopt (figuur 2a).

Stamcelonderzoek richt zich op de vraag hoe we stamcellen gericht kunnen laten uitgroeien tot volwassen en gespecialiseerde cellen. De methodes om stamcellen uit te laten groeien tot bijvoorbeeld een netvliescel en een hartcel verschillen aanzienlijk, zijn nog deels onbekend en moeten dus nog beter onderzocht worden. Bij stamceltherapie probeert men zieke of beschadigde cellen niet zozeer te herstellen maar te vervangen.

#### *Welke soorten stamcellen zijn er?*

Er bestaan verschillende soorten stamcellen die onder te verdelen zijn in embryonale stamcellen en volwassen stamcellen.

Embryonale stamcellen zijn de eerste stamcellen die na de bevruchting tijdens de zwangerschap ontstaan. Deze eerste cellen hebben nog geen enkele beperking en kunnen tot alle cellen die in ons lichaam aanwezig zijn uitgroeien. Het gebruik van embryonale stamcellen is echter, vanwege ethische redenen, controversieel. Deze stamcellen kunnen

worden verkregen van embryo's die niet worden gebruikt bij IVF (in vitro fertilisatie), die anders vernietigd of ingevroren zouden worden. Op dit moment bieden deze embryonale stamcellen de grootste mogelijkheden voor productie van verschillende soorten cellen en dus voor gebruik in therapieën voor verschillende aandoeningen.

Volwassen stamcellen zijn cellen die zich later na de bevruchting in het lichaam vormen, als alle organen in aanleg aanwezig zijn. Op dit moment kunnen de stamcellen zich niet meer in alle soorten cellen veranderen wat de mogelijkheden voor therapie beperkt. Deze stamcellen kunnen worden verkregen uit de navelstreng en het beenmerg van kinderen en volwassenen.

Tenslotte wordt er veel onderzoek gedaan teneinde al geprogrammeerde en gespecialiseerde cellen weer terug te brengen naar de stamcelfase waar ze vandaan kwamen. Spiercellen zouden zo in de toekomst wellicht omgezet kunnen worden in lichaamseigen stamcellen. Deze lichaamseigen stamcellen zouden op hun beurt een bron kunnen zijn van nieuwe netvliescellen. Dit is vooral nog veel toekomstmuziek.

### *Nieuwe ontwikkeling*

Het (deels) positieve effect van RPE-stamceltransplantatie in het oog bij LMD werd al eerder aangetoond in muizen en ratten. Recentelijk werd deze behandeling ook voor de eerste keer getest in mensen door Schwartz et al van het Amerikaanse bedrijf Advanced Cell Technology. In een oog van twee blinde patiënten (waarvan één met LMD en één met de ziekte van Stargardt) werd menselijke embryonale stamcellen (mESC) getransplanteerd. In dit onderzoek zijn mESC in het laboratorium aangezet tot het veranderen naar RPE-cellen (figuur 2b). De mESC afkomstige RPE-cellen zijn ingespoten in één oog van beide patiënten (figuur 2c) met de verwachting dat deze de beschadigde RPE-cellen zouden kunnen vervangen (figuur 2d). Beide patiënten zijn getest op de werking van het oog door middel van meerdere visuele testen en de visus lijkt in beiden te zijn verbeterd.

De LMD-patiënt was succesvoller in de leestest en kon de bovenste 28 letters lezen, in plaats van de bovenste 21 letters zoals voor de transplantatie. Maar in deze patiënt werd,

tegen de verwachting in, geen toename in gezonde RPE-cellen gevonden. In de Stargardt-patiënt werden gezonde getransplanteerde RPE-cellen in het netvlies teruggevonden en ook op de visuele test werd beter gescoord. Na transplantatie kon deze patiënt vingers onderscheiden terwijl deze voor de transplantatie enkel de hand kon zien.

Naast de visuele testen werden de patiënten ook getest op eventuele negatieve effecten van de transplantatie zoals ongecontroleerde celdelingen en/of afstoting van de lichaamsvreemde cellen. Dit zijn de voornaamste redenen waarom stamceltherapie nog niet vaak wordt toegepast. In dit onderzoek kregen de patiënten een lage dosering toegediend van immuunsysteem onderdrukkende medicijnen om de afstoot tegen te gaan. De behandeling lijkt goed verlopen; de RPE-cellen zijn geïntegreerd en vier maanden na de transplantatie hebben de patiënten geen tumoren ontwikkeld en de cellen zijn niet afgestoten.

Tekst bij figuur 2. Schematisch beeld van stamcelonderzoek. Stamcellen kunnen in principe uitgroeien tot elke cel in het lichaam (A). In het onderzoek van Schwartz et al (2012) werden mESC uitgroeid tot RPE-cellen (B). Deze mESC verkregen RPE-cellen werden ingespoten in het oog bij twee patiënten met een aangetaste macula (C). De verwachting was dat deze mESC RPE-cellen de beschadigde RPE-cellen zouden kunnen vervangen (D).

### *Stamceltherapie versus andere vormen van therapie*

Beschadigd weefsel kan op verschillende manieren worden behandeld. Bij operaties of laseren worden de beschadigde cellen selectief weggehaald of gedood en vervalt de functie van die cellen in het weefsel.

Bij het toedienen van medicijnen wordt getracht verdere beschadiging te voorkomen of beschadigd weefsel te herstellen, wat soms wel en soms niet lukt.

Stamceltherapie biedt potentieel een mogelijkheid om oogaandoeningen zoals RP, LMD en de ziekte van Stargardt waar cellen reeds beschadigd zijn en kapot zijn gegaan, te behandelen. Stamcellen kunnen nieuwe en gezonde RPE-cellen vormen die de oude beschadigde cellen vervangen en daarmee de kern van de ziekte aanpakken.

Stamceltherapie: therapie van de toekomst?

Ondanks dat er nu de eerste veelbelovende resultaten zijn geboekt met RPE-stamcelbehandeling bij de mens, is er meer onderzoek nodig naar de precieze werking van de stamcellen, naar de effecten en/of bijwerkingen op de langere termijn en voor een verbetering van de effectiviteit van de behandeling. Ten slotte is er de hoop dat RPE-stamceltherapie de weg wijst naar stamceltherapie van andere netvliescellen en cellen elders in het lichaam.

*Let op: charlatans!*

Helaas trekt het potentiële succes van stamceltherapie ook lieden die er primair op uit zijn de patiënt geld uit de zak te kloppen met nieuwe, wilde en niet onderbouwde therapieën of gezondheidsclaims. Vaak wordt heftig geadverteerd met de zogenaamde successen of worden er bijvoorbeeld