



De missie van DEBRA ‘werken voor een leven zonder pijn’ betekent niet alleen ijveren voor betere zorg, maar ook voor wetenschappelijk onderzoek naar betere behandelingsmethodes.

Vooruitgang in het ontwikkelen van behandelingen

Recente ontwikkelingen in onderzoek tonen aan dat verschillende vormen van therapeutische aanpak nuttig kunnen zijn bij de behandeling van genetische defecten bij EB.

Deze worden ontwikkeld door onderzoekers die worden gesponsord door DEBRA en door anderen.

Wat zal het onderzoek in het labo concreet betekenen voor de patiënt ?

- Betere en snellere diagnoses
- Nieuwe diagnostische tests
- Gerichtere behandelingen
- Betere organisatie van de zorg in het ziekenhuis
- Therapieën die de ziekte voorkomen of symptomen verminderen

EB wordt veroorzaakt door fouten in één of meer eiwitten die de huidlagen met elkaar verbinden. Deze huideiwitten zijn defect omdat er fouten zitten in de genen die coderen voor deze eiwitten.

- 3 hoofdtypen EB
- 10 genen, die coderen voor de huideiwitten
 - keratines 14 en 5, plectine (EBS)
 - collageen VII (RDEB and DDEB)
 - laminines, integrines, collageen XVII (JEB)

Om EB te genezen, moeten wij

- 1. ofwel in voldoende hoeveelheid de correcte vorm van het foutieve eiwit inbrengen = proteïnetherapie ;***
- 2. ofwel de correcte vorm inbrengen van het gen dat het eiwit kan aanmaken = gentherapie ;***
- 3. ofwel voldoende cellen inbrengen die het correcte gen bevatten = celtherapie.***

Verskillende soorten therapieën worden momenteel ontwikkeld en allen hebben ze voor- en nadelen.

Proteïnetherapie

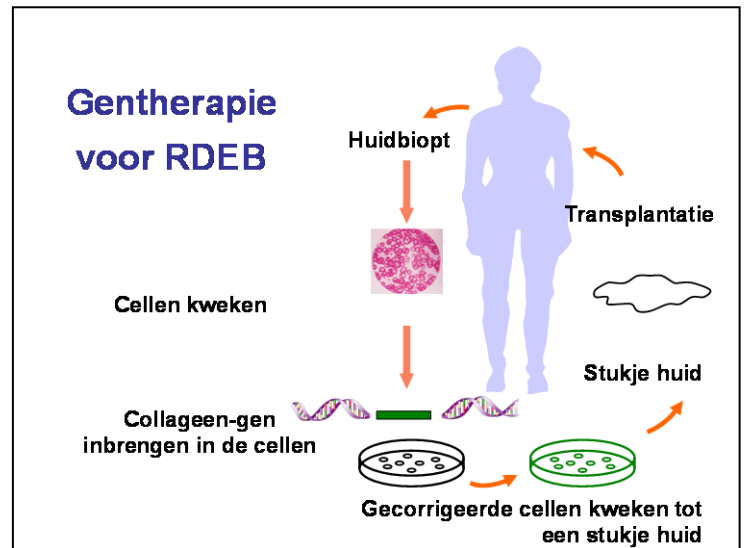
Heeft als doel de huid lokaal te versterken door het inspuiten van een correcte vorm van het eiwit dat ontbreekt of defect is bij iemand met EB.

- Correctie van RDEB blaarvorming bij muizen door injecties van collageen-VII-eiwit genas wonden en voorkwam blaarvorming
- **Een klinische fase I-test met collageenproteïnetherapie bij mensen is gepland voor 2010**

Ex-vivo Genterapie

Heeft als doel de huid lokaal te versterken door de transplantatie van huid die genetisch is gecorrigeerd.

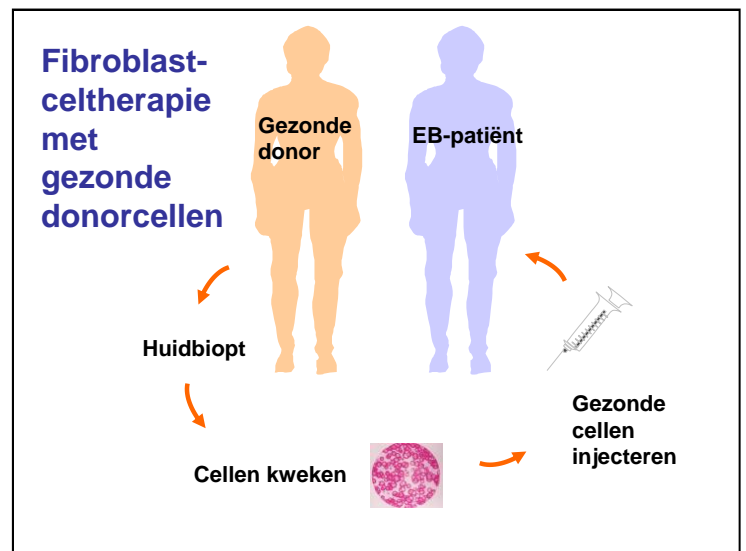
- Eerste succesvolle 'proof-of-principle' van genterapie voor een EB type (JEB) werd gemeld in 2006
- Een stukje van de patiënt zijn eigen huid werd eerst in het laboratorium gecorrigeerd door het ontbrekende gen in te brengen en vervolgens getransplanteerd
- 3 jaar na de transplantatie van de gen-gecorrigeerde huid, is er nog steeds expressie van het ingebrachte gen en is een verhoogde hoeveelheid functionele laminine 332 aanwezig in de huid
- **Klinische tests met genterapie voor RDEB (type VII collageen) bij mensen zijn gepland voor 2010 (Frankrijk en VS)**



Fibroblast celtherapie

Heeft als doel lokaal de huid te versterken door het inspuiten van gezonde fibroblasthuidcellen van een donor in de huid van de RDEB-patiënt.

- Fibroblasten kunnen voldoende collageen aanmaken zodat de epidermis (opperhuid) aan de dermis (lederhuid) hecht
- Injectie van fibroblasten van donoren rond EB-wonden verbetert tijdelijk (gedurende meerdere maanden) de lokale wondgenezing (McGrath & Wong, 2008, Guy's & KCL, Debra fellowship)
- Dankzij samenwerking met een bedrijf dat fibroblasten doneerde, konden 13 patiënten behandeld worden in een piloottest : alle patiënten vertoonden betere genezing, minder blaarvorming en geen bijverschijnselen
- **Een fase II-test met fibroblasttherapie is gepland voor 2009/2010**



Chimeer huid-equivalente transplanten

Kunnen ook 'hybride' huidtransplanten maken door gecombineerd gebruik te maken van fibroblasten van een donor en keratinocyten van de patiënt.

- Fibroblasten zijn minder immunogeen dan keratinocyten
- Samenwerking met een bedrijf en een Spaanse EB-onderzoeksgroep
- 2006: chimeer huid-equivalent krijgt de status toegekend van weesgeneesmiddel voor behandeling van EB door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA)
- **Fase IIb-klinische test nog bezig**

Lokale versus Systemische Therapieën

Transplanten (huidenten) en therapieën waarbij eiwitten of cellen intradermaal (in de huid) worden ingespoten zijn **lokale therapieën**. Zij kunnen een wereld van verschil betekenen omdat zij chronische wonden sneller doen genezen en de huid lokaal sterker maken. Maar... ideaal zouden we **systemische (m.a.w. voor het hele lichaam) therapieën moeten ontwikkelen** om alle aangetaste gebieden te behandelen (ook inwendig).

Celtherapieën zijn een tijdelijke remedie, tenzij het stamcellen zijn.

Zelfs als er bij celtherapieën met fibroblasts een nauwe overeenstemming is tussen donor en EB-patiënt, sterven de ingespoten cellen uiteindelijk af – tenzij het stamcellen zijn.

Zowel in normale huid als in EB-huid worden nieuwe cellen afgeleid van huidstamcellen.

- Beenmergcellen zijn 'stamcellen' die zichzelf oneindig kunnen reproduceren
- Beenmergcellen kunnen daarom gebruikt worden om een langdurig hernieuwbare voorraad stamcellen aan te leggen van nieuwe huidcellen

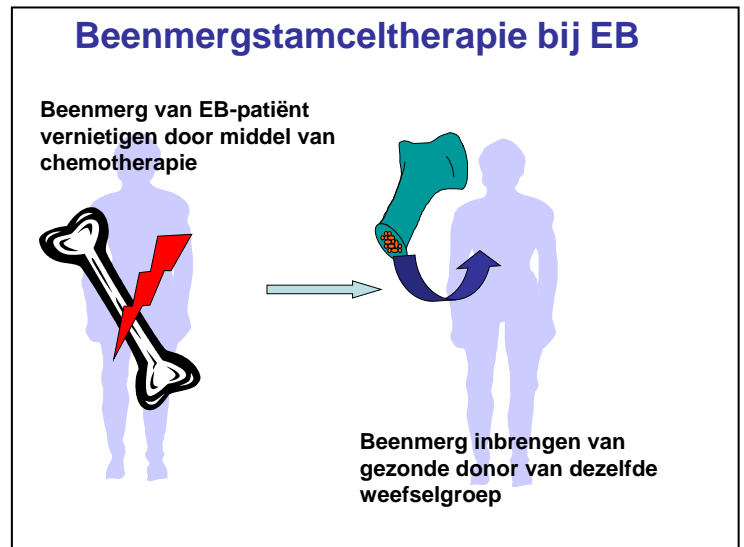
Beenmerg stamceltherapieën

Heeft als doel de huid systematisch te versterken door middel van beenmergstamcellen van een donor. De ontvangende patiënt krijgt alzo een levenslange voorraad van genetisch correcte huidstamcellen.

- Is dit de oplossing voor 'genezing' van EB?
- Beenmergtransplantatie bij een RDEB-patiënt leidt tot minder blaren en verhoogt het collageen VII in de huid
- Beenmergtransplantatie is een gangbare medische procedure maar met nog vele risico's
- Er is niet geweten welke cellen van het beenmerg het positieve effect veroorzaken
- Er is niet geweten welke voordelen van korte of lange duur zullen zijn
- Verder onderzoek is nodig

Bij RDEB-patiënten:

- **University of Minnesota : lopende tests met beenmergtransplantaties (resultaten nog niet gepubliceerd)**
- **5 patiënten behandeld (2 overleden).**
- **Follow-up van één patiënt gedurende 434 dagen vertoont klinische verbetering : sterkere huid en minder blaren**
- **University of Colombia (NY) : klinische test met een minder streng chemotherapie-protocol, wat waarschijnlijk beter verdragen zal worden**



Induceerbare pluripotente stamcellen

Heeft als doel een nieuwe bron van genetisch gecorrigeerde stamcellen aan te leveren door de eigen huidcellen van de patiënt te herprogrammeren zodat zij embryo-achtige stamcellen worden.

- Herprogrammering vereist de inbrenging van vier bijkomende genen, en ook de correctie van de EB-genfout
- Heeft de voordelen van embryonale stamcellen, zoder ethische dilemma's
- De onderzoekstechnologie bevindt zich nog in een vroeg stadium, de risico's zijn nog niet volledig gekend
- **Debra Oostenrijk heeft net financiële middelen ter beschikking gesteld van een nieuwe onderzoeksgroep om specifieke technologie voor EB te ontwikkelen**

Therapieën met medicijnen

Heeft als doel systematisch de huid te versterken door de patronen van de genexpressie te veranderen. Twee voorbeelden die tot nu ontwikkeld worden:

(1) 'Uitschakeling en vervanging' siRNA therapie voor EB Simplex

- Uitschakelen van de activiteit van het foutieve keratinegen met 'siRNA' (kleine moleculen – farmacologisch geneesmiddel)
- Indien nodig, activiteit van een vervangingsgen verhogen
- 'Uitschakeling en vervanging' werkt bij muizen
- DEBRA financiert een 5-jaren programma 'RNA Therapeutics for EBS' (in Schotland)
- Belangrijke vooruitgang in het ontwikkelen van mechanismen die de foutieve keratinegenen in EBS uitschakelen en 'vervangings'- keratinegenen aanmaken.
- Een genterapie-systeem dat EBS-patiënten kan behandelen die drager zijn van een keratine 14-mutatie, werd succesvol uitgetest met huidcellen in een laboratorium
- **Een vroeg-stadium-test voor EBS-patiënten wordt momenteel ontwikkeld**
- **Technologie is ook van toepassing op DDEB**

(2) Voorkomen van vroegtijdige stopzetting van genexpressie

- Sommige genetische fouten bij EB hebben tot gevolg dat het mechanisme dat huideiwitten aanmaakt ophoudt te werken voor het eiwit volledig is
- Sommige geneesmiddelen, bvb. PTC124, of gentamicine, verhinderen dat het mechanisme dat huideiwitten aanmaakt het premature stopzettingssignaal herkent, zodat een eiwit van normale lengte wordt aangemaakt
- **Onderzoek in een vroeg stadium dat enkel van toepassing zal zijn voor een aantal specifieke mutaties, maar dat efficiënt zou kunnen zijn voor deze groep patiënten**

... Toekomstige uitdagingen voor DEBRA

- Tot nu toe waren onderzoek en zorgverlening grotendeels gescheiden. Dit zal veranderen met de ontwikkeling van een reeks behandelingen en mogelijke genezing
- DEBRA staat voor de grote uitdaging om te kiezen voor ondersteunende acties die ijveren voor evaluatie van mogelijke therapieën en hun goedkeuring voor klinisch gebruik, zo snel en efficiënt mogelijk
- De kosten voor de omzetting van onderzoek van het laboratorium naar klinische toepassingen stijgen in elk stadium van het proces: recente Europese wetgeving zal de kosten aanzienlijk doen stijgen alsook de wachttijd die nodig is om de goedkeuring te verkrijgen
- We zullen bijkomende fondsen moeten genereren (misschien 10 à 50 keer meer)
- We zullen wellicht nieuwe manieren van fondsenwerving moeten overwegen en ervaring opdoen over de omzetting van labo-onderzoek naar klinische toepassingen via aan regels onderworpen goedkeuring (door bvb. samenwerking met de industrie)
- DEBRA moet zich afvragen hoe het EB-patiënten kan helpen om deel te nemen aan klinische tests en toegang te krijgen tot goedgekeurde therapieën en verbeterde behandelingen



*Dr. Clare Robinson, International Research Manager
Vertaling : Debra Belgium - september 2009*

**Voor meer informatie over DEBRA onderzoek, surf naar
<http://www.debra-international.org/research/>**