

# Translationeel Adult Stamcelonderzoek

Publiekssamenvattingen ronde 2016 – 2017

5 Game Changer- en 4 Bench-to-Bedside projecten



## Game Changer projecten

### **MSC-derived extracellular vesicles- towards a novel therapy for osteoarthritis.**

**Projectleider: dr. M.J. Lorenowicz, UMCU**

Artrose is een veel voorkomende chronische aandoening die door symptomen als pijn en stijfheid de activiteiten in het dagelijkse leven sterk kan belemmeren. Naast progressieve afbraak van het kraakbeenweefsel wordt artrose gekenmerkt door ontstekingsreacties. Momenteel wordt onderzocht of injecties in het gewricht met mesenchymale stromale cellen (MSC) een mogelijke behandeling kan zijn die artrose remt of zelfs geneest omdat zij signalen afgeven die ontstekingen tegengaan en de aanmaak van nieuw weefsel stimuleren. Een van de manieren om die signalen te geven is door middel van het uitscheiden van kleine blaasjes, zogenaamde extracellulaire vesicles (EVs). Het doel van deze studie is om de potentiële mogelijkheden om artrose te behandelen met EVs, cel vrij therapie, te onderzoeken. Daarnaast zullen ook richtlijnen voor productie, opslag en kwaliteitscontroles voor deze EVs opgesteld worden.

### **GALANT: Genetic Ablation of Lethal Arrhythmia using miNimally invasive Targeting.**

**Projectleider: dr. R. Coronel, Netherlands Heart Institute**

Patiënten met een hartinfarct kunnen na enige tijd levensbedreigende ritmestoornissen krijgen. De gebruikelijke behandelingen om deze ritmestoornissen te voorkómen hebben nadelen. Het gebruik van geneesmiddelen kan leiden tot levensbedreigende bijwerkingen, en het wegbranden van hartweefsel ('ablatietherapie') tot vermindering van de pompfunctie. In het GALANT-project zullen wij 3 nieuwe methoden ontwikkelen en samenbrengen: 1) Wij laten een computer precies aanwijzen op welke plek in het hart therapie nodig is. Hiervoor worden hartfilmpjes gebruikt; 2) Wij zullen de elektrische functie van het hartweefsel met behulp van genetische materiaal verbeteren via toediening van een virus en 3) Wij zullen het virus precies op de gevoelige plek afleveren. Het project zal resulteren in een nieuwe manier om de eigenschappen van hartspierweefsel te veranderen. Deze verandering wordt alleen aangebracht waar dat noodzakelijk is, zonder verlies van hartspierweefsel en zonder gebruik van medicijnen.

### **Towards the use of gene-edited hematopoietic stem cells to treat (monogenic) disorders of the hematopoietic system.**

**Projectleider: dr. E. van den Akker, Sanquin Research**

Mutaties of deleties in globine genen kunnen sikkelcelziekte of thalassemie veroorzaken, die gepaard gaan met levensbedreigende bloedarmoede. Behandeling bestaat uit bloedtransfusies, die vanwege de veelvuldige toediening bijwerkingen veroorzaken waaronder afstotingsreacties en ijzerstapeling. Transplantatie met bloedstamcellen van een gezonde donor is de enige genezende behandeling. Echter, het vinden van een donor is moeizaam en de risico's zijn aanzienlijk. Reparatie van het defecte globine gen in de patiënte stamcellen met behulp van de CRISPR/cas9 techniek vermijdt de risico's geassocieerd met donorcellen. Echter, stamcellen verliezen hun transplantatie potentieel gedurende de reparatie procedure door gebrek aan de juiste omgevingsfactoren. Wij hebben een snelle en efficiënte manier ontwikkeld om eiwitten in stam cellen te introduceren en patiënt stamcellen te repareren. Deze snelle procedure brengt de ontwikkeling van een gepersonaliseerd autoloog stamcel product dichterbij.

**From molecular profiles towards clinical applications: Activation of endogenous adult human neural stem cells for repair of neurodegenerative disease.**

**Projectleider: prof. dr. E.M. Hol. UMCU**

In patiënten met neurodegeneratieve ziektes, zoals de ziekte van Parkinson of Alzheimer, worden hersencellen aangetast met bewegingsstoornissen of vergeetachtigheid als gevolg. De huidige medicijnen voor deze aandoeningen verlichten tijdelijk de symptomen, maar herstellen de hersenschade niet. Het is recent aangetoond dat er nog stamcellen aanwezig zijn in het volwassen brein van gezonde en zieke mensen, maar deze zijn uit zichzelf niet in staat de hersenschade te herstellen. Het doel van dit onderzoek is om te bestuderen hoe deze lichaamseigen stamcellen kunnen worden aangespoord tot het herstellen van de hersenschade in mensen met neurodegeneratieve ziektes. Om dit te onderzoeken gebruiken de onderzoekers uniek hersenweefsel van de Nederlandse Hersenbank, hersenvloeistof van donoren, en diermodellen. De resultaten van dit onderzoek kunnen vervolgens worden vertaald naar nieuwe behandelingen voor neurodegeneratieve aandoeningen.

**Intra-Operative Preparation of Constructs for Bone Regeneration and Augmentation based on Autologous Components (ioCOMPONENTS).**

**Projectleider: dr. ing. J.J.J.P. van den Beucken, Radboudumc**

Het ioCOMPONENTS project heeft als doel (i) proof-of-concept te leveren voor botregeneratie via orthopedische, wervelkolom, en aangezichts chirurgie door gebruik te maken van intra-operatief vervaardigde constructen bestaande uit lichaamseigen componenten van de patient, en (ii) een apparaat te ontwikkelen voor de isolatie van benodigde lichaamseigen componenten. Door patient-vriendelijkheid, praktische uitvoerbaarheid van de procedure, en effectiviteit van de behandeling als leidraad te nemen bij de ontwikkeling van beoogde behandelingsmethode voor botdefecten, bieden de resultaten van ioCOMPONENTS een daadwerkelijke 'game-changing' behandeloptie voor een breed scala aan chirurgische procedures ten behoeve van botregeneratie en botaugmentatie.

## Bench-to-Bedside projecten

**INCrEASE: INnovative CELLular Skin substitutEs: A phase 2 multi-center randomized intra-individual comparative prospective efficacy study testing a Full skin substitute.**

**Projectleider: prof. dr. E. Middelkoop, VUmc**

Grote huiddefecten komen regelmatig voor, bijvoorbeeld door verwondingen (brandwonden, letsels), ziekte of bij tumorbehandeling. De beste behandelmogelijkheid is het transplanteren van volledige-dikte huid van een andere plek van het lichaam. Het verkrijgen van deze huid is echter niet eenvoudig, en praktisch onmogelijk als het gaat om een relatief grote wond. De één na beste behandeling kan een huidconstruct gekweekt van patiënt-eigen cellen zijn. Hierbij wordt een klein stukje gezonde huid van de patiënt in het laboratorium opgekweekt en in combinatie met een biologisch afbreekbaar biomateriaal toegepast op de te behandelen wond. In dit project gaan we de effectiviteit van een dergelijk huidconstruct onderzoeken. Belangrijke uitkomsten zijn daarbij de oppervlakte van een wond die we met deze techniek kunnen behandelen en verbetering van de kwaliteit van de genezen huid ten opzichte van de huidige behandeling.

**Halting progression of pulmonary emphysema.  
Projectleider: dr. J. Stolk, LUMC**

Longemfyseem is een onderdeel van COPD, waarvoor geen medicijnen zijn die voortschrijding van de ziekte kunnen stoppen, zelfs niet nadat patiënten stoppen met roken. Bij longemfyseem veroorzaakt het immuunsysteem schade aan longblaasjes. In onze nieuwe studie dienen we bij emfyseempatiënten mesenchymale stromale cellen (MSCs) intraveneus toe voorafgaand aan een long-verkleinende operatie. Uit een eerdere pilotstudie weten we al dat deze cellen uit het beenmerg een effect hebben op cellen van de bloedvaten in de wand van longblaasjes. Mogelijk is dit een eerste teken van stoppen van verergering van emfyseem. In de nieuwe studie bestuderen we het effect van MSCs bij 40 patiënten, op 1 maand of na 3 maanden na toediening en vergelijken het met een placebo. We doen dit samen met het VUMC en het Erasmus MC. Hierna moeten vervolgstudies uitwijzen of onze behandeling leidt tot een afname van de longklachten en een verbetering van de longfunctie.

**IMPACT to Cartilage Care: Upscaled cellular manufacturing, Surgical refinement, Dosing and clinical efficacy studies of Instant MSC Product accompanying Autologous Chondron Transplantation.  
Projectleider: prof. dr. D.B.F. Saris, UMCU**

Een kraakbeen probleem in de knie is pijnlijk, beperkend en treft een aanzienlijke groep jonge actieve mensen. Alleen al in Nederland zijn er ongeveer 3000 tot 5000 mensen per jaar getroffen door een kraakbeen defect dat chirurgisch behandeld moet worden omdat het anders kan leiden tot gewrichtsslijtage. Recent hebben wij in een klinische studie 35 patiënten met een kraakbeendefect behandeld met IMPACT een unieke procedure waarbij kraakbeencellen van de patiënt gecombineerd worden met donorstamcellen tijdens één operatie. Daarmee zijn de veiligheid, haalbaarheid en initiële effectiviteit van IMPACT aangetoond. De huidige TAS subsidie van ZonMw geeft ons de kans om het bereidingsproces van het celproduct te optimaliseren en standaardiseren, een gesloten systeem te maken dat gebruiksgemak verhoogd en het mogelijk zal maken ook in andere ziekenhuizen deze behandeling toe te passen. Dit zal leiden tot een kortere operatieprocedure en het standaardgebruik van deze methode vergemakkelijken.

**Integrating clinical trials and state of the art immune monitoring to advance MSC therapy for kidney graft preservation.  
Projectleider: dr. C. van Kooten, LUMC**

Omdat een getransplanteerde nier lichaamsvreemd is, zal het immuunsysteem van de ontvanger deze aanvallen. Om afstoting te voorkomen krijgen patiënten daarom medicijnen die het immuunsysteem onderdrukken. Helaas hebben deze middelen bijwerkingen die schadelijk zijn voor de nieuwe nier en complicaties geven bij de patiënt. Behandeling met mesenchymale stromale cellen (MSC) is mogelijk een beter alternatief. In eerder onderzoek hebben we aangetoond dat behandeling met lichaamseigen MSC uit beenmerg veilig en haalbaar is. In de huidige fase-2 studie onderzoeken we of het mogelijk is om bij patiënten die we behandelen met MSC een deel van de medicijnen die het immuunsysteem onderdrukken af te bouwen. Daarnaast starten we een nieuwe fase-1 studie om te onderzoeken of het ook mogelijk is om MSC van een onverwante donor te gebruiken. In beide studies gebruiken we geavanceerde technieken zoals mass cytometry om te doorgronden wat het effect van de behandeling is op bloedcellen en nierweefsel.

ZonMw stimuleert gezondheids-  
onderzoek en zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
Fax 070 349 51 00  
info@zonmw.nl  
www.zonmw.nl

