

# Van Beta Cel Biologie naar Beta Cel Therapie in Type 1 Diabetes

**Auteurs:** Daniel Pipeleers, Bart Keymeulen, Frans Gorus

UZ Brussel

---

## Noden van Type 1 Diabetici

Diabetes vormt een aanzienlijk gezondheidsprobleem door zijn hoge prevalentie, zijn dagelijkse belasting voor iedere patiënt, levenslang, en zijn verhoogd risico voor acute en chronische complicaties, ondanks de huidige vormen van behandeling. Type 1 diabetes ontstaat nadat het aantal insuline-producerende beta cellen meer dan gehalveerd wordt tijdens een proces met lokale inflammatoire en autoimmune reacties. De diagnose leidt dan ook naar een therapie van dagelijkse insuline-injecties en meerdere glucose controles. Bij de meeste patiënten vermindert het aantal beta cellen verder na de klinische diagnose en een fractie van hen vertoont na enkele jaren geen tekens meer van eigen insuline productie. Vroeger dacht men dat type 1 diabetes enkel bij jongeren onder de 15 jaar werd gediagnosticeerd maar studies, onder meer door het Belgisch Diabetes Register, hebben aangetoond dat deze vorm eigenlijk de meest frekwente is bij diagnose onder de leeftijd van 40 jaar. Patiënten met type 1 diabetes zijn dus lang met een ernstige aandoening en zijn risico's geconfronteerd. Zij kijken met veel belangstelling en hoop uit naar een therapie die hun eigen insuline productie kan herstellen en normaliseren, en hen dus zou genezen. Zij zijn ook bezorgd voor hun kinderen waarvan is geweten dat ze een hogere kans dragen om ook diabetes te ontwikkelen, en vragen daarom naar de mogelijkheid om dit risico te bepalen en, in geval van hoge kans, uitzicht op een preventieve acte.

Type 1 diabetici, en meer algemeen de maatschappij, verwachten dat het biomedisch onderzoek therapieën ontwikkelt voor

- 1) de vervanging van de verloren beta cel massa bij patiënten met type 1 diabetes, hetzij door transplantatie van donor beta cellen of door regeneratie van deze cellen in de pancreas,
- 2) het afremmen van het ziekteproces dat leidt tot verdere verliezen van beta cellen bij recent gediagnosticeerde patiënten, of dat een bedreiging vormt voor de beta cellen in de prediabetes faze.

## Rol van Basis Onderzoek over de Beta Cel Biologie

Aangezien beta cellen het doelwit vormen voor de beoogde interventies hebben we deze als *beta cel therapie* gedefinieerd. Daarmee wordt ook aangegeven dat kennis van de beta cel biologie noodzakelijk is om deze therapeutische en preventieve acties te ontwikkelen en verder bij te stellen. Met dit objectief werd aan het Diabetes Research Center van de VUB (DRC-VUB) een lange termijn programma ondernomen over de biologie van de beta cellen en het gebruik van deze basiskennis in de ontwikkeling van beta cel therapieën. Specifiek komt het erop neer uit de normale toestand te leren hoe het aantal en de functie van de beta cellen metabool adequaat wordt gehouden, en hoe deze mechanismen kunnen worden hersteld of aangewend in de therapie. Geïsoleerde beta cellen werden gebruikt voor de bereiding van enten

die bij proefdieren diabetes normaliseerden. Nieuwe technieken werden ontwikkeld voor het meten van beta cel functies in vitro en in vivo, voor het detecteren van processen die met deze functies kunnen interfereren en voor de identificatie van risico merkers voor type 1 diabetes. Deze studies konden worden ondernomen door een goede samenwerking binnen het DRC-VUB. Ze openden perspectieven voor klinische en bio-industriële toepassingen. Om deze toepassingen te kunnen ontwikkelen werd door het DRC-VUB een netwerk voor beta cel therapie georganiseerd.

## **Europees Centrum voor Beta Cel Therapie in Diabetes**

Een virtueel *Center voor Beta Cel Therapie in Diabetes* ([www.betacelltherapy.org](http://www.betacelltherapy.org)) werd opgericht in 2002 als een internationaal consortium van klinische en research departementen met als objectief methodes te ontwikkelen voor behandeling en preventie van type 1 diabetes. Klinische trials worden gepland en gedreven door een R&D platform, en gesteund door een centrale eenheid die ook zorgt voor interacties met biobedrijven (Fig 1). De oprichting concretiseerde een (inter)nationale samenwerking die al in 1990, met steun van de Europese Gemeenschap, werd gestart om een celtransplantatie programma bij diabetes patiënten voor te bereiden inclusief een preliminaire klinische studie. Het Center onderneemt sinds 2002 een *Cell Transplant Trial* bij patiënten met een lange geschiedenis van diabetes en met tekens van beginnende complicaties. Daarnaast heeft het een *Antibody Trial* geïnitieerd bij pas gediagnosticeerde patiënten met de bedoeling het ziekte proces af te remmen.

Van bij het begin werd beslist om de klinische studies als het ware boven de instellingen te organiseren, onder leiding van één trial team met leden uit deelnemende universitaire diensten. Binnen deze optiek werd een centrale *Beta Cel Bank* opgericht voor de bereiding en kwaliteitscontrole van gestandaardiseerde humane donorcellen voor klinische doeleinden en het daarmee verbonden laboratorium onderzoek. Met dit principe als grondslag werden voor het klinische luik associaties aangegaan met de *Eurotransplant Foundation* (Leiden), met zes *Belgische universitaire ziekenhuizen* (VUB-KUL-UA-UG-ULB-UL) en met het *Belgisch Diabetes Register* dat ongeveer 100 diensten diabetologie verenigt ([www.bdronline.be](http://www.bdronline.be)) en geassocieerd is met een referentiecentrum voor klinische biologische testen (Fig 1). Het R&D platform richt projecten naar "Cel programmering voor beta cel therapie" teneinde problemen en beperkingen van de trials op te lossen; een bijzondere aandacht gaat naar het genereren van beta cellen uit stamcellen of uit transdifferentiërende endodermale cellen, naar het zoeken naar farmaca die de functionele beta cel massa op korte en lange termijn ondersteunen, of zelfs verhogen; dit luik beschikt over de geschikte diermodellen voor dit preklinisch werk.

De klinische trials worden mogelijk gemaakt door een Center-grant van de Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF-NewYork), terwijl het R&D platform gesteund wordt door de Europese Unie binnen het 6<sup>e</sup> kaderprogramma.

## **Rol van het Diabetes Center Brussel**

Het Europees Center voor Beta Cel Therapie wordt voor zijn verschillende activiteiten geleid vanuit zijn Centrale eenheid die op de VUB-medische campus is gelokaliseerd. Verschillende van zijn componenten steunen op kennis, technologie en medewerking van klinische en onderzoekseenheden op deze campus. Diabetes is sinds vele jaren een prioritair domein binnen de VUB en zijn Universitair Ziekenhuis Brussel. Het Diabetes Center Brussel verenigt er de facultaire en klinische eenheden die samenwerken voor de ontwikkeling van kennis, methodes en strategieën voor een vroege diagnose, preventie en behandeling van diabetes. Het Diabetes Center Brussel bestaat uit drie luiken waarin meer dan 100 personen werkzaam zijn: de Diabetes Kliniek (geleid door Dr Bart Keymeulen), de Klinische Laboratoria Diabetes (geleid door Dr Frans Gorus) en het Diabetes Research Center (DRC geleid door Dr Daniel Pipeleers). De Klinische Laboratoria Diabetes bestaan uit de eenheden Klinische Chemie (Dr Frans Gorus), Anatomo-Pathologie (Dr Mia Marichal) en Beta Cel Bank (Dr Zhidong Ling). Het DRC telt zes research teams (geleid door Drs Luc Bouwens, Frans Gorus, Harry Heimberg, Bart Keymeulen, Peter In 't Veld, Daniel Pipeleers).

## **Verwezenlijkingen van het Klinisch Onderzoek Resultaat van Belgisch Netwerk in Europees Center**

De klinische trials van het Europees Center zijn hoofdzakelijk tot stand gekomen door medewerking van Belgische teams, klinische en laboratoria, universitaire en niet-universitaire, uit zowel Vlaamse en Franstalige ziekenhuizen. De basis voor deze vrij unieke samenwerking werd gelegd door de oprichting en het goed functioneren van het Belgisch Diabetes Register (BDR) bijna 20 jaar geleden. Dit register verzamelt bloedmonsters en gegevens bij diabetespatiënten en hun familieleden en verwerkt de resultaten op een confidentiële en beveiligde wijze (1). Het heeft op deze manier de omvang, en de onderliggende biologie, van het gezondheidsprobleem diabetes onder de 40 jaar in België bepaald en opgevolgd. Het heeft gezorgd voor een biologische classificatie van diabetes patiënten in deze leeftijdscategorie en methodes ontwikkeld voor het opsporen van personen met een hoog risico op de ziekte en haar verwickelingen. Deze mogelijkheden en verwezenlijkingen van het BDR worden in het buitenland hoog ingeschat en zijn zeer aantrekkelijk voor innoverende studies. Ze zijn immers een *conditio sine qua non* voor de planning, organisatie en uitvoering van interventies zoals deze die door het Europees Center worden geëmbieerd. Ze hebben dan ook in belangrijke mate bijgedragen tot de eerste reeks resultaten van de klinische trials (2,3).

In de *Antibody Intervention Trial* bij pas ontdekte diabetes patiënten werd vastgesteld dat een korte-termijn behandeling met een anti-CD3 antilichaam (ChAglyCD3) de resterende beta cel functie kan vrijwaren, en dus verder verlies van insulineproductie voor minstens 18 maanden kan voorkomen (2). Deze bevinding betekent een belangrijke stap naar methodes om type 1 diabetes te voorkomen en af te remmen, en dit door het klinisch verloop van de ziekte te wijzigen. Deze Fase II-klinische trial werd ondernomen door een team van klinici en onderzoekers uit België, Frankrijk, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk met een leidende rol van het Belgische Trial Team.

In de *Beta Cel Transplant Trial* worden type 1 diabetes patiënten getransplanteerd die sinds jaren geen eigen insuline meer kunnen produceren en, als gevolg van de

gestoorde metabole regeling, evolutieve letsels en complicaties ontwikkelen. Het Belgisch trial team heeft nu een protocol uitgewerkt waarin deze patiënten terug eigen insuline kunnen produceren na een beta cel transplant, en daardoor minder insuline moeten spuiten en een betere metabole controle verwerven (3). Ongeveer de helft kan de injecties stoppen gedurende enkele jaren. Deze resultaten tonen het therapeutisch potentieel van een beta cel transplantatie. De verdere ontwikkeling van deze behandeling wordt evenwel afgeremd door het tekort aan donor cellen, die totnogtoe bereid worden uit pancreassen van humane donoren. Dit verklaart de intense zoektocht naar alternatieve bronnen voor insuline-producerende cellen die kunnen worden gebruikt bij transplantatie.

## **Referenties**

1. Frans Gorus and the Belgian Diabetes Registry. Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 13:247-274, 1997.
2. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L: Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 23: 2598-2608, 2005
3. Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, Movahedi B, Maleux G, Delvaux G, Ysebaert D, Roep B, Vandemeulebroucke E, Marichal M, In 't Veld P, Bogdani M, Hendrieckx C, Gorus F, Ling Z, van Rood J, Pipeleers D: Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103: 17444-17449, 2006

**Fig 1**

Structuur van het JDRF Center voor Beta Cel Therapie in Diabetes.  
Voor meer informatie : [www.betacelltherapy.org](http://www.betacelltherapy.org)

