

Beperkingen van celmodellen, diermodellen en de eerste fases van klinische studies

Cel- en diermodellen zijn cruciaal voor de ontwikkeling en optimalisatie van nieuwe therapeutische toepassingen. Ze hebben echter hun beperkingen. Gekweekte cellen worden gebruikt om te testen of een theoretische aanpak in een ideale situatie zou kunnen werken. In een kweekfles zit maar een beperkt aantal cellen en deze groeien in een enkele laag. Dit is dus een 2 dimensionaal model. Ook is de toediening van mogelijke medicijnen heel efficiënt in gekweekte cellen. Het cel model is echter ver verwijderd van de 3 dimensionale realiteit, waar de bloedstroom nodig is om verbindingen naar spieren te brengen, waar bindweefsel dat spierweefsel omgeeft substanties kunnen vasthouden en uitfilteren, en waar het aantal cellen oneindig veel hoger is (30-40% van ons lichaam bestaat uit spier). Dus, wanneer iets in gekweekte cellen werkt, is dit een noodzakelijke eerste stap die genomen is, maar staat dit nog ver af van klinische toediening.

Diermodellen (meestal muizen) staan een stap dichterbij de mens. Ze kunnen gebruikt worden om te testen of een mogelijk medicijn de spieren kan bereiken en of dit leidt tot verbeterde spierkwaliteit of functie. Het gebrek aan dystrofine wordt echter beter verdragen door muizen dan mensen. De spierfunctie en levensverwachting van het *mdx* muis model, dat geen dystrofine heeft, zijn maar een klein beetje beperkt. Men denkt dat dit onder andere wordt veroorzaakt door een efficiëntere regeneratie in muizen. Daarom kunnen nieuwe medicijnen die werken in muizen, nog steeds niet werken in mensen, omdat de meeste therapieën zich op spierweefsel richten of spierweefsel nodig hebben, en dit weefsel in muizen minder aangedaan is dan in mensen. Ook hebben muizen een sneller metabolisme dan mensen en een hogere tolerantie voor medicijnen en gifstoffen. Dit betekent dat als iets veilig en verdraagbaar is in muizen, het toch kan leiden tot bijwerken in primaten en mensen.

Daarom moeten mogelijke nieuwe therapieën, die veelbelovend zijn gebleken in cel en diermodellen, in klinische studies worden getest om te testen of het ook in mensen veilig is en werkt. Om risico's zo klein mogelijk te houden, worden eerste trials in kleine stapjes gedaan, beginnend bij heel lage doseringen in kleine groepen patiënten. Deze eerste studies zijn al gedaan voor exon 51 skippen en laten zien dat de exon skip verbindingen worden verdragen door patiënten en dystrofine kunnen terugbrengen. Hoewel deze resultaten ontegenzeggelijk heel bemoedigend zijn, weten we naar aanleiding van deze eerste studies niet of langdurige behandeling veilig is of of exon skippen leidt tot een functionele verbetering. Dit kan alleen worden bepaald als de exon skip verbindingen worden getest in grotere groepen patiënten en een placebogroep wordt meegenomen.

Hoewel onderzoekers en artsen de chemische verbindingen die ze testen in cel- en diermodellen en klinische studies vaak aanduiden met woorden als "behandeling" en "medicijn" en "therapeutische verbinding", zijn deze verbindingen in wezen "een mogelijke behandeling", "een mogelijk medicijn" en een "mogelijke therapeutische verbinding", omdat ze nog in ontwikkeling zijn en het helaas regelmatig gebeurt dat verbindingen die veelbelovend en veilig zijn in cel en diermodellen, niet blijken te werken of niet veilig blijken te zijn in mensen.