

University of Groningen

Gentherapie in Nederland

Schenk-Braat, E. A.M.; Van Mierlo, M. M.K.B.; Hospers, G. A.P.; Wagemaker, G.; Bangma, C. H.; Kaptein, L. C.M.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Schenk-Braat, E. A. M., Van Mierlo, M. M. K. B., Hospers, G. A. P., Wagemaker, G., Bangma, C. H., & Kaptein, L. C. M. (2007). Gentherapie in Nederland. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 151(36), 1975-1980. <https://www.ntvg.nl/artikelen/gentherapie-nederland>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Gentherapie in Nederland

E.A.M.Schenk-Braat, M.M.K.B.van Mierlo, G.A.P.Hospers, G.Wagemaker, C.H.Bangma en L.C.M.Kaptein

- De klinische toepasbaarheid van gentherapie wordt wereldwijd op grote schaal bestudeerd, voornamelijk voor de behandeling van kanker en genetische defecten.
- Inmiddels zijn al 2 gentherapeutische producten toegelaten tot de Chinese geneesmiddelenmarkt.
- Ook in Nederland is ruime ervaring opgedaan met klinische gentherapie: meer dan 200 patiënten zijn nu in studieverband in Nederland behandeld.
- Het gepubliceerde onderzoek geeft aan dat gentherapie in het algemeen veilig is.
- Voor enkele genetische aandoeningen is gentherapie effectief gebleken, zoals voor ‘severe combined immune deficiency’ en hemofilie B.
- De werkzaamheid van gentherapie, in het bijzonder voor de behandeling van kanker, is tot op heden beperkt.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:1975-80

Gentherapie kan worden gedefinieerd als het introduceren en tot expressie brengen van genetische informatie in cellen van een individu om een ziekte te genezen of de symptomen daarvan te beperken. Oorspronkelijk werd gentherapie gezien als een behandeling van genetische afwijkingen, maar de toepassing van gentherapie heeft zich al snel uitgebreid naar complexere ziekten zoals kanker, cardiovasculaire aandoeningen en infectieziekten. Op dit moment is twee derde van de klinische studies gericht op de behandeling van kanker. Gentherapie is een nog relatief jong onderzoeksveld dat volop in ontwikkeling is.

De eerste officiële klinische gentherapiestudie startte in 1989 voor kinderen met een aangeboren immuundeficiëntie.¹ In 2003 werd het eerste gentherapeuticum geregistreerd onder de naam Gendicine, voor de behandeling van tumoren in het hoofd-halsgebied. Dit is een replicatiedeficiënt adenovirus dat het gen voor een regulator van celgroei en -dood (p53) tot expressie brengt. In de westerse landen zijn inmiddels ruim 1000 klinische studies geïnitieerd en veelal afgerond. Het merendeel van deze studies betreft fase I- of II-onderzoek en hierbij zijn rond de 10.000 patiënten betrokken.

Een belangrijk succes is behaald in een Franse studie waarbij patiënten met een ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (‘X-linked severe combined immune deficiency’; X-SCID) door gentherapie konden worden genezen.² De behandeling van hemofilie B met een gentherapeutisch coderend voor factor IX laat eveneens veelbelovende resultaten zien.³ Naast deze successen zijn er ook tegenslagen. Een patiënt overleed kort na toediening van een hoge dosis viraal gentherapeutisch voor de behandeling van een ernstige leveraandoening en in de eerdergenoemde Franse studie ontwikkelde zich leukemie door insertiemutagenese bij 4 van de 10 behandelde SCID-patiënten,⁴ met fatale afloop voor één van hen.

De westerse landen worden wat betreft de klinische implementatie van gentherapie momenteel ingehaald door China, waar tot nu toe meer dan 4000 patiënten met verschillende vormen van kanker zijn behandeld met Gendicine. Inmiddels is een tweede gentherapeutisch tot de Chinese geneesmiddelenmarkt toegelaten en zijn tenminste 6 andere producten in ontwikkeling. Hoewel sommige onderzoekers nog vraagtekens plaatsen bij de klinische resultaten, begint medisch toerisme naar China voor deze behandelingen op gang te komen.

VIRALE VECTOREN

Bij gentherapie wordt vaak gebruikgemaakt van een virus, bijvoorbeeld het retrovirus en het adenovirus, als transportmiddel om het therapeutisch gen over te dragen en tot expressie te brengen. Dit transportmiddel wordt ook wel vector genoemd. De belangrijkste karakteristieken van een retrovirale en adenovirale vector staan vermeld in tabel 1. Omdat een retrovirale vector in het genoom kan integreren, wordt een dergelijke vector vooral toegepast voor het herstellen van een genetisch defect. Hierbij worden autologe

Erasmus MC-Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.
 Afd. Urologie (JN1, kamer Be362): mw.dr.E.A.M.Schenk-Braat, biochemicus; mw.M.M.K.B.van Mierlo, arts in opleiding tot specialist; hr.prof.dr.C.H.Bangma, uroloog.
 Afd. Hematologie: hr.prof.dr.G.Wagemaker, hematoloog; mw.dr.L.C.M.Kaptein, medisch bioloog.
 Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Medische Oncologie, Groningen.
 Mw.dr.G.A.P.Hospers, internist-oncoloog.
 Correspondentieadres: mw.dr.E.A.M.Schenk-Braat
 (e.schenk-braat@erasmusmc.nl).

TABEL 1. Kenmerken van de twee meest toegepaste vectoren voor genterapie

viruseigenschappen	adenovirale vector	retrovirale vector
integratie in het menselijk genoom	nee	ja
klinisch toegepaste varianten	replicatiedeficiënte vector selectief replicerende vector	autologe cellen ex vivo behandeld met vector (behandeling van genetisch defect) vectorproducerende cellen of replicatiedeficiënte vector (behandeling van kanker)
klinische toepassing		
belangrijkste ziektebeeld	solide tumoren	genetische defecten zoals SCID
voornaamste wijze van toediening	directe toediening in de tumor	ex-vivobehandeling van autologe stamcellen
therapeutisch principe	vernietigen van tumorcellen via cytotoxiciteit of het opwekken van een afweerreactie	permanent herstellen van genetisch defect
duur van de genexpressie	tijdelijk	permanent
klinische observaties		
klinisch effect	beperkt door korte werkingsduur	genezing van patiënten met SCID
waargenomen bijwerking	anti-adenovirale afweerreactie	kanker door insertiemutagenese

SCID = ernstige gecombineerde immunodeficiëntie ('severe combined immune deficiency').

cellen ex vivo met de retrovirale vector behandeld, waarna deze bij de patiënt worden teruggeplaatst. Een adenovirale vector wordt vooral gebruikt voor de behandeling van solide tumoren. De verschillende methoden die hierbij toegepast worden, staan beschreven in tabel 2.

De vectoren die in het merendeel van de afgeronde klinische studies getest zijn, hebben een aantal beperkingen (zie tabel 1). Zo is het risico aanwezig dat insertie van een integrerende vector in de buurt van een oncogen resulteert in het ontstaan van kanker.⁴ Voor vectoren zoals het adenovirus, die niet in het chromosomaal DNA van de doelcel integreren en daarom slechts tijdelijk aanwezig blijven, is een algemene bevinding dat de klinische effectiviteit gering is. Wereldwijd richt het genterapieonderzoek zich daarom momenteel op de verbetering van de veiligheid en de effectiviteit van vectoren, onder andere door deze specifieker te maken. Daarbij wordt de vector zodanig aangepast dat alleen de doelcellen of het doelweefsel worden geïnfecteerd, of dat het therapeutische gen alleen in de doelcellen tot expressie wordt gebracht. De specificiteit van de behandeling neemt hiermee toe, waardoor de effectiviteit en de veiligheid verbeteren. Bij de ontwikkeling van deze specifieke vectoren spelen Nederlandse onderzoeksgroepen een belangrijke rol.

AFGERONDE EN LOPENDE KLINISCHE GENTHERAPIESTUDIES IN NEDERLAND

In Nederland is al in 1991 het eerste klinische genterapieprotocol goedgekeurd.⁵ Wereldwijd was dit de eerste studie waarbij patiënten behandeld werden met eigen stamcellen die in het laboratorium met een retrovirus genetisch gemodificeerd waren. Daarnaast hebben de academische zieken-

huizen in Groningen en Leiden meegedaan aan de eerste Europese klinische genterapiestudie.^{6,7} Tot op heden volgt ons land min of meer de algehele trend wat betreft de indicaties, vectoren en het therapeutische principe (tabel 3).

Inmiddels hebben meer dan 200 patiënten in klinisch onderzoek genterapie ondergaan. Daarbij ging het vooral om de behandeling van kanker door middel van zogenaamde zelfmoordgenen of om stimulatie van het afweersysteem. Expressie van een zelfmoordgen leidt indirect tot de vernietiging van de desbetreffende cel via de omzetting van een eveneens toegediende prodrug in een toxisch product. Zoals ook elders in de wereld betreffen de meeste Nederlandse studies fase I-onderzoek naar de veiligheid van de behandeling. De wereldwijde bevindingen dat genterapie in het algemeen veilig is voor de patiënt worden hierbij bevestigd. In één studie bleek het echter noodzakelijk om de studie na de behandeling van 3 patiënten wegens levertoxiciteit tijdelijk te stoppen.¹¹ Het betrof de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom met autologe T-cellen specifiek gericht tegen het G250-antigeen, dat verhoogd tot expressie komt op cellen van deze tumor, maar ook aanwezig is op levercellen. In een gewijzigd klinisch protocol wordt dit probleem nu ondervangen door de patiënten eerst te behandelen met een antilichaam gericht tegen G250. Het antigeen op de lever wordt hierdoor verzaadigd en is niet meer toegankelijk voor het genterapeuticum. Inmiddels zijn op deze wijze 2 patiënten zonder bijwerkingen behandeld.

In de 2 gerandomiseerde en gecontroleerde studies waarbij gericht is gekeken naar de werkzaamheid van genterapie bij glioblastoma multiforme respectievelijk bij kritieke ischemie van ledematen veroorzaakt door diabetes mellitus, bleek het klinische effect respectievelijk afwezig of beperkt te zijn.^{6,20} Deze geringe mate van effectiviteit wordt ook

waargenomen in andere fase I/II-gentherapiestudies waarbij gebruik is gemaakt van vergelijkbare vectoren.

De voorlopige resultaten van een Leidse studie waarbij weefsel rondom een loszittende heupprothese door gentherapie wordt vernietigd, gevolgd door het opvullen van de ontstane ruimte met cement, lijken een sterke verbetering van de conditie van de behandelde patiënten te laten zien.²¹

ONTWIKKELINGEN IN NEDERLAND

De klinische gentherapiestudies die recent gestart zijn of de komende jaren in Nederland uitgevoerd zullen worden, brengen innovatieve ontwikkelingen naar de kliniek, waarbij gebruikgemaakt wordt van vectoren met een verbeterde veiligheid en effectiviteit (tabel 4). Zo is er in relatief opzicht een toename van het aantal studies gericht op een genetisch defect. Voorbeelden hiervan zijn de gentherapeutische behandeling van zeldzame aandoeningen als duchenne-spierdystrofie (zie tabel 3), de congenitale amaurose van Leber die kan leiden tot blindheid, en het crigler-najar-syndroom dat onherstelbare hersenschade kan veroorzaken door ophoping van bilirubine. Voor gentherapie van kanker volgt Nederland de trend wat betreft het klinisch testen van geavanceerder vectoren die tumorcellen kunnen vernietigen door selectieve replicatie in deze cellen of die het immuunsysteem stimuleren.

Omdat gentherapie zich in een experimentele fase van ontwikkeling bevindt, worden klinische studies in de meeste gevallen geïnitieerd door academische onderzoekers met financiële steun van de farmaceutische industrie en nationale subsidiegevers, zoals het subsidieprogramma 'Translationeel gentherapeutisch onderzoek' van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Europese subsidiegevers als de zogenaamde kaderprogramma's van de Europese Commissie. Uit het feit dat binnen het Zesde Kaderprogramma 6 gentherapieprojecten goedgekeurd zijn waaraan Nederlandse instituten deelnemen, blijkt dat het Nederlandse gentherapieonderzoek in Europa een prominente positie inneemt.

CONCLUSIE

Dit overzicht toont aan dat Nederlandse onderzoekers op het gebied van gentherapeutisch onderzoek actief zijn, niet alleen op nationaal, maar ook op internationaal niveau. Op 27-30 oktober 2007 zal het internationale congres van de European Society of Gene and Cell Therapy opnieuw in Nederland georganiseerd worden, te weten in Rotterdam (www.esgct.org). De eerste dag van dit congres heeft een didactische opzet en is speciaal interessant voor artsen die een inleidend overzicht willen krijgen van mogelijkheden van gentherapie.

TABEL 2. Gentherapie voor de behandeling van genetische defecten en solide tumoren

therapeutisch principe	methode	gentherapeuticum
behandeling genetisch defect		
gericht op permanent herstel van het genetisch defect in stamcellen (SCID en XLA)	blijvende correctie door integratie van het correcte gen in het erfelijk materiaal van stamcellen	autologe stamcellen die ex vivo behandeld zijn met een retrovirale vector met het correcte gen
gericht op langdurig herstel van het genetisch defect (bijvoorbeeld hemofilie A, LPL-deficiëntie)	langdurige expressie van het correcte gen	adenogeassocieerde virale vector met het correcte gen
behandeling van solide tumoren		
vernietiging van tumorcellen	expressie van zelfmoordgen dat prodrug kan omzetten in cytotoxisch product selectieve replicatie van adenovirus	virale vector met therapeutisch gen selectief replicerende adenovirale vector met of zonder therapeutisch gen
stimulatie van het afweersysteem	expressie van een gen dat het afweersysteem kan stimuleren vaccinatie met tumorcellen die een stimulator van het afweersysteem tot expressie brengen vaccinatie met een tumorantigeen behandeling met afweercellen die specifiek gericht zijn tegen een tumorantigeen	virale vector met therapeutisch gen of naakt plasmide-DNA tumorcellen ex vivo behandeld met virale vector met therapeutisch gen kanariepokkenvirus met een gen voor een tumorantigeen autologe T-cellen waarvan specificiteit ex vivo gemodificeerd is met behulp van een retrovirale vector

SCID = ernstige gecombineerde immunodeficiëntie ('severe combined immune deficiency'); XLA = X-gebonden agammaglobulinemie; LPL = lipoproteïnelypase.

TABEL 3. Afgeronde en lopende klinische genterapiestudies in Nederland

instituut	indicatie	vector	therapeutisch principe	status*
correctie van een genetisch defect				
AMC	LPL-deficiëntie	AAV	normalisatie van de LPL-bloedspiegel door het lpI ^{S447X} -gen	lopend (8)†
LUMC	SCID	retrovirus	correctie van ADA-genexpressie in autologe beenmergcellen	afgerond ⁵ (3)
LUMC	duchenne-spierdystrofie	synthetisch RNA	gedeeltelijk herstellen van de dystrofine-expressie door 'exon skipping'	lopend (4)‡
behandeling van tumoren en andere aandoeningen met een zelfmoordgen				
AZM	solide tumoren	Salmonella typhimurium	vernietiging van tumorcellen door CD-gen en 5FC	in aanloop
Erasmus MC	maligne glioma	adenovirus	vernietiging van tumorcellen door HSV-tk-gen en GCV	afgerond ⁸ (14)
Erasmus MC	prostaatkanker	adenovirus	vernietiging van tumorcellen door HSV-tk-gen en GCV	afgerond ⁹ (12)
LUMC	loszittende heupprothesen	adenovirus	vernietiging weefsel rondom prothese door ntr-gen + CB 1954	inclusie gereed (12)
UMCG en LUMC	glioblastoma multiforme	retrovirus	vernietiging van tumorcellen door HSV-tk-gen en GCV (expressie door vectorproducerende cellen)	afgerond ^{6, 7} (48 + 248)§
UMCU	recidief van hematologische maligniteit	retrovirus	modulatie afstotingsreactie via vernietiging van getransplanteerde allogene T-cellen door HSV-tk-gen en GCV	in aanloop
VUmc	leverkanker	adenovirus	vernietiging van tumorcellen door ntr-gen en CB 1954	afgerond ¹⁰ (3/18)
behandeling van tumoren door stimulatie van het afweersysteem				
Erasmus MC	gemetastaseerd niercelcarcinoom	retrovirus	vernietiging van tumorcellen door autologe T-cellen die het scFv(G250)-CD4γ-gen tot expressie brengen	lopend ^{11, 12} (3 + 2)¶
LUMC	gemetastaseerd melanoom	naakt plasmide-DNA	stimulatie van het afweersysteem door het gen voor IL-2	afgerond ¹³ (33)
LUMC	gemetastaseerd coloncarcinoom	kanariepokkenvirus	stimulatie van het afweersysteem tegen p53 door het p53-gen	afgerond ¹⁴ (16)
LUMC	melanoom	kanariepokkenvirus	vaccinatie met het miniMAGE-1/3-gen	afgerond ¹⁵ (1/40)
NKI	gemetastaseerd melanoom	retrovirus	stimulatie van het afweersysteem door autologe tumorcellen die het gen voor GM-CSF tot expressie brengen	afgerond ¹⁶ (28)
UMCG	oppervlakkige solide tumoren	kanariepokkenvirus	stimulatie van het afweersysteem door het gen voor IL-2	afgerond (3/15)
VUmc	gemetastaseerd hormoonongevoelig prostaatkanker	AAV	vaccinatie met prostaattumorcellijnen die het gen voor GM-CSF tot expressie brengen	lopend (12)
overige onderwerpen				
AMC	ziekte van Crohn	<i>Lactococcus lactis</i>	modulatie van ontstekingsreacties door het gen voor IL-10	afgerond ¹⁷ (10)
UMCG	oppervlakkige solide tumoren	adenovirus	normalisatie van de p53-functie door het p53-gen	afgerond ¹⁸ (2/6)
UMCG	ischemisch hartfalen	naakt plasmide-DNA	verbetering van de vascularisatie door het VEGF-gen	afgerond ¹⁹ (10)
UMCG en LUMC	kritieke ischemie van ledematen door diabetes mellitus	naakt plasmide-DNA	verbetering van de vascularisatie door het VEGF-gen	afgerond ²⁰ (54)**

AMC = Academisch Medisch Centrum; LPL = lipoproteïnelypase; AAV = adenoassocieerd virus; lpI^{S447X} = lipoproteïnelypasevariant S447X; LUMC = Leids Universitair Medisch Centrum; SCID = ernstige gecombineerde immunodeficiëntie ('severe combined immune deficiency'); ADA = adenosinedeaminase; AZM = Academisch Ziekenhuis Maastricht; CD = cytosinedeaminase; 5FC = fluorocytosine; UMCU = Universitair Medisch Centrum Utrecht; HSV-tk = thymidinekinase van herpes-simplexvirus; GCV = ganciclovir; CB 1954 = 5-(aziridine-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide; UMCG = Universitair Medisch Centrum Groningen; VUmc = VU Medisch Centrum; ntr = nitroreductase; scFv(G250)-CD4γ = T-cel-receptor gericht tegen het G250-antigeen dat geassocieerd is met niercelcarcinoom; IL = interleukine; p53 = regulator van geprogrammeerde celdood; miniMAGE-1/3 = melanomageassocieerde antigenen 1 en 3; NKI = Nederlands Kanker Instituut; GM-CSF = granulocyt-macrophagekoloniestimulerende factor; VEGF = vasculair-endotheliale groeifactor.

*Voor de studies die zijn afgerond is tussen haakjes het aantal behandelde patiënten aangegeven en voor de lopende studies is het aantal tot op heden geïncludeerde patiënten weergegeven voor zover deze informatie bekend is.

†Deze studie wordt uitgevoerd in samenwerking met het bedrijf Amsterdam Molecular Therapeutics en is gehonoreerd door het subsidieprogramma 'Translationeel genterapeutisch onderzoek' van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

‡Deze studie wordt uitgevoerd in samenwerking met het Leidse bedrijf Prosensa en is gehonoreerd door het subsidieprogramma 'Translationeel genterapeutisch onderzoek' van het ministerie van VWS.

Vervolg tabel op bl. 1979

§Dit betreft een multicentrische fase I/II-studie en een multicentrische fase III-studie waaraan 2 Nederlandse klinische centra hebben meegewerkt. Tussen haakjes staat het totale aantal behandelde patiënten in de respectievelijke trials.

||Dit betreffen multicentrische fase I-studies waarbij het eerste getal tussen haakjes het aantal patiënten geïncludeerd door het Nederlandse klinische centrum aangeeft en het tweede getal het totale aantal geïncludeerde patiënten (Lienard D, Lejeune FJ, Dummer R, Romero P, Mulder NH, Tartour E, et al. Intratumoral administration of canarypox virus expression human IL-2 gene (ALVAC-IL-2) in cancer patients: results of a phase I study [abstract 1655]: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201e61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=31&INDEX=Y&ABSTRACTID=13810).

¶In deze studie zijn 3 patiënten volgens het oorspronkelijke klinische protocol behandeld en 2 patiënten volgens een gewijzigd protocol.

**Dit betreft een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.

TABEL 4. Geplande klinische genterapiestudies in Nederland vanaf 2006

instituut	indicatie	vector	therapeutisch principe
correctie van een genetisch defect			
Erasmus MC*	XLA en SCID	retrovirus	correctie defect in autologe stamcellen
IOI*	congenitale amaurose van Leber	AAV	correctie van de CRB1-genexpressie in het netvlies
AMC*†	crigler-najar-syndroom	AAV	correctie van de UGT1A1-genexpressie in de lever
behandeling van tumoren met een oncolytisch virus			
Erasmus MC‡	prostaatcancer	adenovirus	vernietiging van tumorcellen door selectieve replicatie
VUmc*	glioblastoma multiforme	adenovirus	vernietiging van tumorcellen door selectieve replicatie
behandeling van tumoren door stimulatie van het afweersysteem			
AMC, AZM, UMC St Radboud, UMCG§	prostaatcancer	AAV	stimulatie afweersysteem door prostaattumorcellijnen die GM-CSF tot expressie brengen
Erasmus MC§	prostaatcancer	adenovirus	stimulatie van het afweersysteem door het gen voor IL-12
LUMC*	hematologische maligniteit na stamceltransplantatie	retrovirus	vernietiging van tumorcellen door autologe T-cellen die een 'minor' histocompatibiliteitsantigeenspecifieke receptor tot expressie brengen
NKI*	HPV-positieve penis- of baarmoederhalstumoren	naakt plasmide-DNA	stimulatie van het afweersysteem door middel van vaccinatie met het HPV E7-gen
NKI*	gemetastaseerd melanoom	retrovirus	vernietiging van tumorcellen door autologe T-cellen die een melanoomspecifieke receptor tot expressie brengen
overige onderwerpen			
AMC*	hiv-infectie en aids	lentivirus	remming van de hiv-productie door interfererende RNA-sequenties

XLA = X-gebonden agammaglobulinemie; SCID = ernstige gecombineerde immunodeficiëntie ('severe combined immune deficiency'); IOI = Interuniversitair Oogheelkundig Instituut; AAV = adeno-associeerd virus; CRB1 = crumbs-homoloog-1; AMC = Academisch Medisch Centrum; UGT1A1 = bilirubine-uridinedifosfaatglucuronosyltransferase; VUmc = VU Medisch Centrum; AZM = Academisch Ziekenhuis Maastricht; GM-CSF = granulocyt-macrofaagkoloniestimulerende factor; IL = interleukine; NKI = Nederlands Kanker Instituut; LUMC = Leids Universitair Medisch Centrum; HPV = humaan papillomavirus; UMCG = Universitair Medisch Centrum Groningen.

*Projecten gehonoreerd in de eerste 3 ronden van het subsidieprogramma 'Translatieel genterapeutisch onderzoek' van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

†Deze studie wordt uitgevoerd in samenwerking met Amsterdam Molecular Therapeutics.

‡Europees Zesde Kaderprogramma-project 'Gene therapy: an integrated approach for neoplastic treatment' (www.giant.eu.com).

§Volgens de Vergunningdatabase Biotechnologie van het ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu.

Prof.dr.R.Hoeben, viroloog, en prof.dr.H.Haisma, medisch bioloog, gaven commentaar op het manuscript.

Dit artikel is voortgekomen uit een project uitgevoerd in opdracht van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM onderzoeksrapport CGM 2006-04. Inventarisatie van shedding data en analyses: mogelijkheden voor standaardisering. Zie: www.cogem.net/ContentFiles/CGM2006-042.pdf).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 juni 2007

Literatuur

- 1 Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J, Edelstein RM. Gene therapy clinical trials worldwide 1989-2004 – an overview. *J Gene Med.* 2004;6:597-602.
- 2 Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, de Villartay JP, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med.* 2002;346:1185-93.
- 3 Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Couto LB, McClelland A, et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet.* 2000;24:257-61.
- 4 Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003;302:415-9.
- 5 Hoogerbrugge PM, Beusechem VW van, Fischer A, Debree M, Le Deist F, Perignon JL, et al. Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency. *Gene Ther.* 1996;3:179-83.
- 6 Rainov NG. A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme. *Hum Gene Ther.* 2000;11:2389-401.
- 7 Shand N, Weber F, Mariani L, Bernstein M, Gianella-Borradori A, Long Z, et al. A phase 1-2 clinical trial of gene therapy for recurrent glioblastoma multiforme by tumor transduction with the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir. GLI328 European-Canadian Study Group. *Hum Gene Ther.* 1999;10:2325-35.
- 8 Smitt PS, Driessens M, Wolbers J, Kros M, Avezaat C. Treatment of relapsed malignant glioma with an adenoviral vector containing the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir. *Mol Ther.* 2003;7:851-8.
- 9 Linden RRM van der, Haagmans BL, Mongiat-Artus P, Doornum GJ van, Kraaij R, Kadmon D, et al. Virus specific immune responses after human neoadjuvant adenovirus-mediated suicide gene therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2005;48:153-61.
- 10 Palmer DH, Mautner V, Mirza D, Oliff S, Gerritsen W, Sijp JR van der, et al. Virus-directed enzyme prodrug therapy: intratumoral administration of a replication-deficient adenovirus encoding nitroreductase to patients with resectable liver cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1546-52.
- 11 Lamers CH, Sleijfer S, Vulto AG, Kruit WH, Kliffen M, Debets R, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J Clin Oncol.* 2006;24:e20-2.
- 12 Lamers CH, Sleijfer S, Willemsen RA, Debets R, Kruit WH, Gratama JW, et al. Adoptive immuno-gene therapy of cancer with single chain antibody [scFv(Ig)] gene modified T lymphocytes. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2004;18:134-40.
- 13 Osanto S, Schiphorst PP, Weijl NI, Dijkstra N, Wees A van, Brouwenstein N, et al. Vaccination of melanoma patients with an allogeneic, genetically modified interleukin 2-producing melanoma cell line. *Hum Gene Ther.* 2000;11:739-50.
- 14 Menon AG, Kuppen PJ, Burg SH van der, Offringa R, Bonnet MC, Harinck BI, et al. Safety of intravenous administration of a canarypox virus encoding the human wild-type p53 gene in colorectal cancer patients. *Cancer Gene Ther.* 2003;10:509-17.
- 15 Baren N van, Bonnet MC, Dréno B, Khammari A, Dorval T, Piperno-Neumann S, et al. Tumoral and immunologic response after vaccination of melanoma patients with an ALVAC virus encoding MAGE antigens recognized by T cells. *J Clin Oncol.* 2005;23:9008-21.
- 16 Luiten RM, Kueter EW, Mooi W, Gallee MP, Rankin EM, Gerritsen WR, et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:8978-91.
- 17 Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:754-9.
- 18 Dummer R, Bergh J, Karlsson Y, Horowitz JA, Mulder NH, Huinink DTB, et al. Biological activity and safety of adenoviral vector-expressed wild-type p53 after intratumoral injection in melanoma and breast cancer patients with p53-overexpressing tumors. *Cancer Gene Ther.* 2000;7:1069-76.
- 19 Tio RA, Tan ES, Jessurun GA, Veeger N, Jager PL, Slart RH, et al. PET for evaluation of differential myocardial perfusion dynamics after VEGF gene therapy and laser therapy in end-stage coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2004;45:1437-43.
- 20 Kusumanto YH, Weel V van, Mulder NH, Smit AJ, Dungen JJ van den, Hooymans JM, et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial. *Hum Gene Ther.* 2006;17:683-91.
- 21 Kievits F, Adriaanse MT. Gentherapie bij behandeling losse heupprothese [berichten]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004;148:1462.

Abstract

Gene therapy in the Netherlands

- Extensive research is ongoing worldwide on the clinical utility of gene therapy, particularly for the treatment of cancer and genetic disorders.
 - Two gene therapy products have already been approved recently in China.
 - Clinical experience with gene therapy has also been accumulating in the Netherlands: over 200 Dutch patients have now been treated in clinical trials.
 - Published results indicate that gene therapy is generally safe.
 - Gene therapy appears to be effective for some genetic disorders, such as severe combined immune deficiency and haemophilia B.
 - The efficacy of gene therapy, particularly in the treatment of cancer, appears to be limited up till now.
- Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:1975-80