



Wetenschap

20 maart 2009

Sander Becker

Goede genen



Een specialist injecteert kunstmatig bewerkt genetisch materiaal in de hersenen van een patiënt met een tumor. Het leeuwendeel van de klinische proeven met genterapie betreft kanker. © FOTO LAIF/HOLLANDSE HOOGTE

- reacties (0)
- print
- stuur artikel door

Na een periode vol tegenslagen gloort er weer hoop voor genterapie. Het kan een remedie worden voor de meest uiteenlopende ziekten, van blindheid tot aids. „Er zal vast nog wel eens een ongelukje gebeuren”, zegt hoogleraar Ben Berkhout, „maar de vooruitzichten zijn fantastisch.”

Ineens regent het weer succesjes in de wereld van de genterapie. Vakbladen bespreken de ene na de andere ziekte die met genterapie kan worden aangepakt: afweerstoornissen, erfelijke blindheid, aids. De vooruitgang is pril, maar na jaren van malaise en tegenslag zit er weer schot in de experimentele behandeling.

Dat merken ze ook bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, waar klinische proeven met genterapie vooraf worden getoetst. „Genterapie krabbelt uit het dal”, bevestigt secretaris Marcel Kenter. „We hebben in 2008 zeven aanvragen binnengekregen. Vijf daarvan zijn goedgekeurd. Eerdere jaren druppelde er vaak maar één aanvraag binnen, of niks.” Ook Ben Berkhout, hoogleraar humane retrovirologie van het AMC in Amsterdam, ziet de genterapie opbloeien. „De vooruitzichten zijn fantastisch.”

Het hernieuwde optimisme doet denken aan de jaren zeventig en tachtig. „In die tijd dacht iedereen

dat het een fluitje van een cent zou worden”, vertelt Berkhout. „We konden toen voor het eerst genen opsporen die verantwoordelijk waren voor erfelijke ziektes. Die genen bleek je te kunnen vervangen door 'gezonde' genen, met behulp van een virus. Zieke muizen werden in één klap beter.”

Maar bij de overstap naar de mens, in de jaren negentig, ging het mis. Menselijke cellen bleken veel slechter in het opnemen van nieuwe genen dan muizencellen. Bovendien zijn onze organen groter dan die van de muis, wat het lastig maakt om voldoende cellen te bereiken. Ten einde raad voerden Amerikaanse genterapeuten tijdens een experiment in 1999 hun dosis genen zo ver op dat een achttienjarige proefpersoon eraan overleed.

En het werd nog erger. Vanaf 2002 ontwikkelden een paar kinderen leukemie nadat ze in Parijs succesvol met genen waren behandeld voor de levensbedreigende afweerstoornis SCID-X. De therapeutische genen waren op een ongunstige plek in hun DNA beland, waardoor er kankercellen waren ontstaan. Onder de slachtoffers was een driejarig Nederlands jongetje, dat niet overleefde .

Ondanks deze treurige afloop beschouwt Berkhout de proef van de Parijse immunoloog en genterapeut Alain Fischer als de grote doorbraak van genterapie. „Om het zwart-wit te stellen: ik denk dat daar ooit de Nobelprijs voor wordt uitgereikt. Dat klinkt misschien gek, want vijf kinderen hebben er leukemie door gekregen. Vier van hen zijn genezen en één is overleden. Daar sluit ik mijn ogen niet voor, maar toch vind ik de therapie een enorm succes.”

In het vakblad *The New England Journal of Medicine* kwamen twee Amerikaanse onderzoekers eind januari tot dezelfde conclusie. De Franse proef, schrijven ze, is het bewijs dat genterapie fabelachtig werkt. In totaal hebben twintig kinderen aan de proef meegedaan; achttien van hen zijn definitief van hun afweerstoornis genezen, oftewel 90 procent. De bestaande behandeling, een beenmergtransplantatie, leidt minder vaak tot succes. Daar schommelt de kans op overleving tussen de 50 en 85 procent.

Toch zou het beter zijn als het leukemierisico helemaal kon worden uitgebannen. Genterapeuten werken daar hard aan. Ze hebben de laatste jaren veiligere en efficiëntere methoden ontwikkeld om de genezende genen de lichaamscellen binnen te loodsen.

De Fransen gebruikten destijds een zogeheten retrovirus om de genen in het lichaam af te leveren. Dit virus heeft helaas de neiging om zijn genen op kankergevoelige plaatsen in het gastheer-DNA in te bouwen. Het hoeft maar bij één op de miljoen behandelde cellen mis te gaan of het weefsel van de patiënt gaat al woekeren. En per patiënt worden meestal vele miljoenen cellen behandeld. Berkhout: „Dat gevaar hebben we veel te laag ingeschat.”



FOTO AFP

Kinderen met een erfelijke immuunziekte slijten soms hun leven in een steriele omgeving.

Gentherapie zou een oplossing kunnen bieden.

Inmiddels hebben wetenschappers de gevaarlijke retrovirussen ingeruild voor de efficiëntere en veiligere lentivirussen. Die zijn afgeleid van het hiv-virus. „Dat klinkt eng”, zegt Berkhout, „maar ze bevatten alleen onschuldige onderdelen van het virus en je wordt er absoluut niet meer ziek van. Ze gaan minder vaak op gevaarlijke plekken in het DNA van de mens zitten. Bovendien missen ze de elementen om genen te activeren. In diersmodellen zijn ze in elk geval veilig. En tijdens eerste tests bij mensen is geen leukemie geconstateerd.”

Terwijl de veiligheid dus toeneemt, worden er de laatste jaren ook steeds vaker kleine, klinische successen gemeld. Zo was er vorig jaar op een medisch congres in Brugge een filmpje te zien van nagenoeg blinde personen die dankzij gentherapie weer enig zicht hadden gekregen: ze konden zonder botsingen door een duistere kamer met allerlei obstakels manoeuvreren. De patiënten leden aan een zeldzame en aangeboren vorm van blindheid, LCA, veroorzaakt door een genetisch foutje. Dankzij nieuwe genen, ingespoten in hun oog, gingen de lichtgevoelige cellen op hun netvlies actiever werken, zodat de hersenen een duidelijker beeld ontvingen.

Ook bij aids is gentherapie veelbelovend. Vorige maand verscheen daarover een grote internationale studie in *Nature Medicine*. Er hadden 74 hiv-patiënten aan meegedaan, wat voor een onderzoek met gentherapie indrukwekkend veel is. In afweercellen van de patiënten hadden de onderzoekers een gen voor een zogeheten ribozym ingebracht: dit RNA-molecuul zoekt in de cellen naar het genetisch materiaal van hiv en knipt dat in stukken. In theorie kan de ziekte zo van binnenuit worden bestreden zonder dat patiënten ooit nog medicijnen hoeven slikken.

„Het goede nieuws is dat de therapie veilig was”, reageert Berkhout, „ondanks het feit dat er met verouderde retrovirussen is gewerkt. Maar het effect van de behandeling valt eerlijk gezegd tegen: de hoeveelheid virusdeeltjes in het bloed daalde niet. Het gebruikte ribozym is denk ik niet zo’n sterke hiv-remmer.”

Zelf experimenteert Berkhout met een andere, veel krachtiger hiv-remmer. Deze werkt op basis van RNA-interferentie (RNAi). Dat is een techniek waarbij een specifiek stukje erfelijk materiaal, in dit geval van hiv, compleet wordt geblokkeerd. „Met één RNAi-remmer kunnen wij cellen compleet resistent maken tegen hiv. Het probleem is alleen dat het virus er na verloop van tijd aan weet te ontsnappen. Dit kunnen we voorkomen door meerdere remmers tegelijk in te zetten, net zoals je nu resistentie bij hiv-patiënten tegengaat door ze met meerdere virusremmers tegelijk te behandelen.” In de VS doen sommige seropositieven al mee aan een proef met een gentherapie die meerdere wapens bevat.

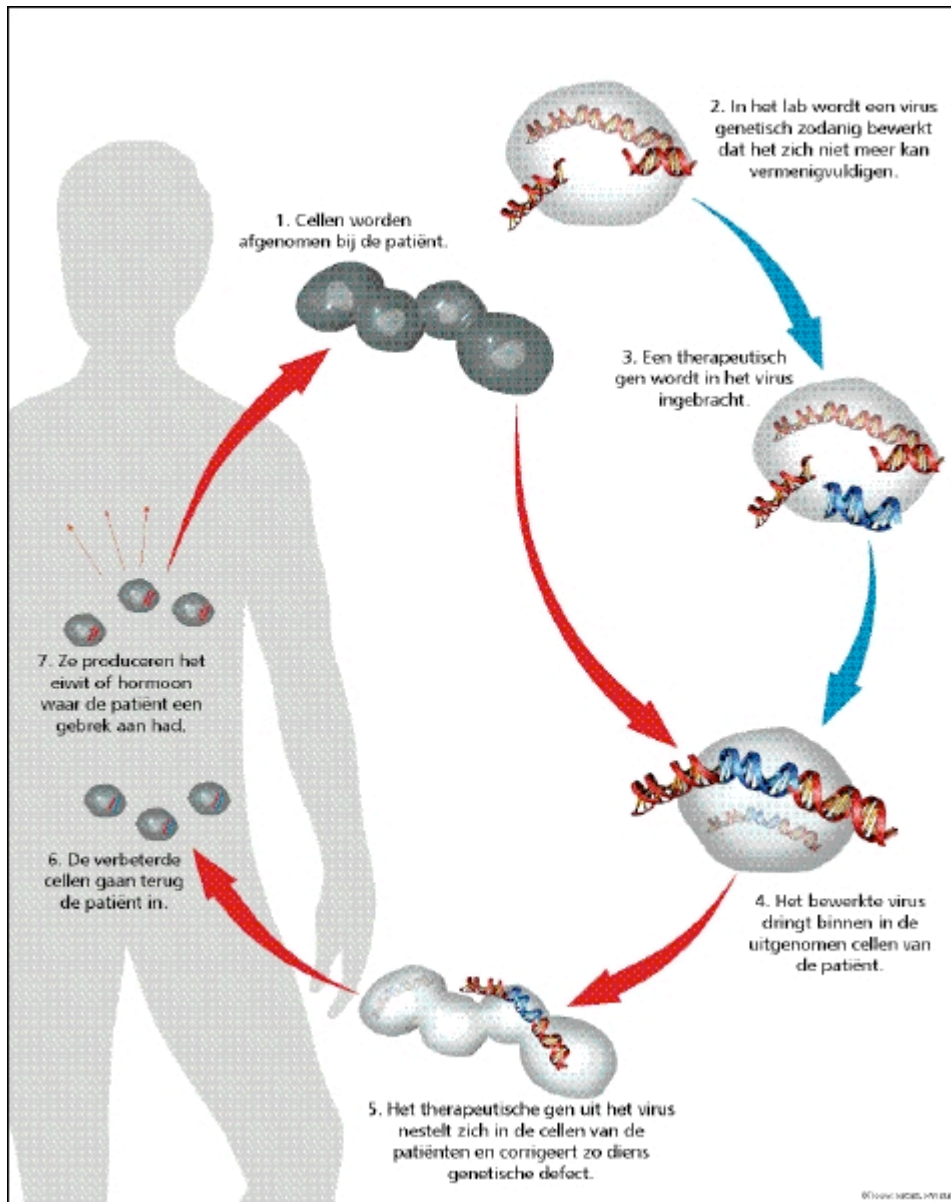
Maar het leeuwendeel van de klinische proeven, zeker twee derde, betreft kanker. Het streven is om kankercellen 'zelfmoord' te laten plegen door er extra genen in te stoppen die voor gezonde cellen niet gevaarlijk zijn. „Vindingrijkheid genoeg”, zegt Gerard Wagemaker, hoogleraar gentherapie in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam en voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Gentherapie. „Maar in de praktijk gaat het moeizaam. Het blijkt lastig om iets toe te voegen aan de bestaande behandelingen.”

Snelle klinische doorbraken verwacht Wagemaker eerder op het terrein van de erfelijke aandoeningen. Daar bestaan er minstens 7000 van. Elk apart zijn ze meestal zeldzaam, maar bij elkaar opgeteld zouden ze alleen al in Europa goed zijn voor 24 miljoen patiënten. En ze kosten veel geld. „Erfelijke ziektes treffen 5 procent van de bevolking, maar ze veroorzaken minstens 20 procent van de kosten van de gezondheidszorg. Dat komt doordat ze vaak gepaard gaan met invaliditeit en dus met veel hulp en aanpassingen in de woonomgeving. De farmaceutische industrie toont weinig belangstelling voor

deze ziektes. Daar moet dringend een oplossing voor komen.”

Een voorbeeld van zo'n zeldzame erfelijke aandoening is de ziekte van Pompe: een dodelijke spierziekte waar kinderen meestal jong aan overlijden. Patiëntjes missen het enzym om de energierijke stof glycogeen af te breken. Deze stof hoopt zich bij hen in de spiercellen op, zodat de spieren – inclusief het hart – steeds verder verzwakken. De onderzoeksgroep van Wagemaker is erin geslaagd om het DNA voor het benodigde enzym in te brengen in bloedcellen van zieke muizen. De dieren konden het glycogeen daarna alsnog afbreken. Hun hart ging weer vrijwel normaal functioneren en hun ademhaling werd beter. Binnen drie jaar hoopt Wagemaker de stap naar de mens te maken.

Ook bij tal van andere aandoeningen wordt vooruitgang gemeld: Duchenne spierdystrofie, de ziekte van Parkinson, hemofilie, de vetstapelingsziekte LDL, de ernstige hersenziekte ALD, enzovoort. „We gaan echt niet binnen vijf jaar iedereen beter maken”, relativeert Berkhout. „Er zal ook vast nog wel eens een ongelukje gebeuren. Toch denk ik dat het veld van de genterapie nu zo breed en robuust is geworden dat het doorgaat, ook als er wat spaanders vallen. Twintig, dertig jaar geleden hadden we ook de droom dat genterapie voor sommige ziektebeelden de geneeskunde van de nabije toekomst zou worden. Maar nu zijn er concrete successen bij patiënten. Daar zie je gewoon aan dat het gaat lukken.”



© Trouw 2009, op dit artikel rust copyright.

Wat is gentherapie?

Gentherapie is een elegante methode om ziektes aan te pakken op DNA-niveau. Het doel is om patiënten te genezen door onderliggende genetische foutjes te corrigeren. Neem bijvoorbeeld mensen met een erfelijke vorm van blindheid (LCA). Zij hebben in hun DNA een erfelijk schrijffoutje dat ertoe leidt dat de lichtgevoelige cellen in hun netvlies niet goed werken. Krijgen deze mensen goed functionerende genen in het oog ingespoten, dan bloeien deze cellen op en gaan de patiënten beter zien.

Voor het inbrengen van de therapeutische genen worden virussen gebruikt. Die injecteren hun – kunstmatig bewerkte – genetische materiaal zelf in de menselijke cellen. Het nieuwe DNA werkt dan alsof het van de patiënt is. Afhankelijk van het type virus blijven de nieuwe genen levenslang of tijdelijk actief.

Aanvankelijk is genterapie bedacht om erfelijke ziektes te behandelen, maar de laatste jaren richt het onderzoek zich vooral op kanker. Alle behandelingen gelden nog als experimenteel. Alleen China heeft twee genterapieën goedgekeurd, maar volgens Nederlandse artsen is de werkzaamheid daarvan nog niet voldoende aangetoond. In ons land hebben tot 2007 ruim 200 patiënten genterapie gekregen in het kader van onderzoek.