

## **Nieuw geval van leukemie bij SCID-X1 genterapie**

In een klinische genterapie studie voor ernstige gecombineerde immuundeficiëntie, type X1 (SCID-X1), uitgevoerd op het Institute of Child Health in Londen door Prof. Adrian Thrasher en collega's, is bij één van de tien behandelde kinderen die hersteld waren van hun levensbedreigende immuunstoornis een lymfocyttaire leukemie vastgesteld. Deze onfortuinlijke gebeurtenis is het gevolg van de genterapie. Het patiëntje wordt momenteel behandeld met chemotherapie en zal hier hopelijk met goede afloop op reageren.

Genterapie van hematopoietische cellen is een bewezen effectieve behandeling voor SCID patiënten. Meer dan 20 kinderen die niet beschikten over een HLA-identieke beenmergdonor zijn met succes behandeld in Europese centra. De therapie is klinisch zeer effectief, zo niet volledig genezend van de onderliggende aandoening. De alternatieve behandeling met gebruik van een HLA-niet-identieke donor heeft het risico van meer dan 30% mortaliteit, langdurige morbiditeit en onvolledig immuunherstel.

De bijwerking van deze vorm van genterapie was eerder bekend uit een vergelijkbare SCID-X1 genterapie studie geleid door Prof. Alain Fischer en Prof. Marina Cavazzana-Calvo in Parijs, waarin vier van de acht kinderen die baat hadden bij genterapie eveneens zijn gediagnosticeerd met de ontwikkeling van aan genterapie gerelateerde leukemie (Hacein-Bay-Abina et al., Science 2003; Cavazzana-Calvo en Fischer, JCI 2007). Drie van deze vier patiënten reageerden goed op chemotherapie met behoud van het immuunherstel.

Zowel de Franse als de Britse genterapie studie maakten gebruik van een gammaretrovirale vector voor genetische modificatie van hematopoietische stamcellen en voorlopercellen. Dit vijfde geval van leukemie toont aan dat deze vorm van SCID-X1 genterapie, waarbij gebruik gemaakt wordt van conventionele, op het muizenleukemievirus (MLV) gebaseerde virale vectoren

met volledig functionele retrovirale promoter-enhancer regio's, een hoog risico op het ontstaan van leukemie tengevolge van insertionele mutagenese draagt. De risicoanalyse voor gentherapie met deze vectoren voor SCID-X1 blijkt nu veel ongunstiger uit te vallen dan oorspronkelijk gedacht. Beide trials zijn inmiddels afgesloten en gentherapie van hematopoietische cellen bij nieuwe SCID-X1 patiënten zal daarmee niet meer met dit type vectoren worden uitgevoerd.

Voor de ontwikkeling van gentherapie voor erfelijk ziekten in Nederland hebben de leukemiegevallen in de Britse en Franse trials geen consequentie. In de Nederlandse ontwikkelingsprojecten is op dit risico reeds vooruitgelopen en wordt in Europees samenwerkingsverband gebruik gemaakt van nieuwe, veiliger vectoren zonder retrovirale promoter/enhancer elementen. Deze vectoren worden SIN (zelf-inactiverende) vectoren genoemd met interne promoters die geen sterke enhancer activiteit hebben op nabijgelegen genen, de oorzaak van de leukemieontwikkeling bij de conventionele gammaretrovirussen. Gentherapie van hematopoietische cellen met deze nieuwe generatie vectoren is een veilig alternatief voor een breed scala aan levensbedreigende ziekten. In verschillende Europese centra gaan de nieuwe vectoren in de loop van 2008 in klinische studies in gebruik genomen worden, ook voor gentherapie van SCID-X1.