



Gentherapie: een nieuwe behandeling voor erfelijke ziekten

Er zijn meer dan 7.500 verschillende erfelijke ziekten bekend. Een gedeelte wordt veroorzaakt door een verandering (mutatie) in één gen, een zogeheten mono-genetische aandoening. Hoewel deze ziekten allemaal zeldzame ziekten zijn, wordt geschat dat in de Europese Unie 30 miljoen mensen lijden aan een erfelijke ziekte; in Nederland ongeveer 1 miljoen.

Wat is een gen?

Een gen bevat alle genetische informatie (DNA) voor één specifieke eigenschap, zoals oogkleur. Of een bepaald eiwit, zoals insuline. Veel processen in het lichaam worden geregeld door eiwitten. Het DNA bevat de code voor deze eiwitten. De structuur van zo'n eiwit bepaalt de precieze werking. Eén klein foutje in die structuur en het eiwit werkt maar gedeeltelijk of helemaal niet. Zo kan één verkeerde base (mutatie) in de 3 miljard basen waaruit ons DNA is opgebouwd, een levenslange ziekte veroorzaken.

Gentherapie medicijnen voegen een extra werkend gen toe

De huidige 'behandelingen' bestaan uit genetisch advies aan stellen met een kinderwens, genetisch onderzoek bij het ongeboren kind, en symptomatische behandeling van de gevolgen van de aandoening. Een denkbare oplossing voor mono-genetische ziekten is de correctie van het genetische foutje. Bijvoorbeeld door toevoeging van een werkend gen via gentherapie. Met één behandeling kan dan langdurende of zelfs levenslange verbetering optreden zonder of met minimale bijwerkingen.

Op dit moment komen er diverse veelbelovende gentherapieën op de markt. Bij deze gentherapieën wordt de erfelijke mutatie in het gen niet gecorrigeerd maar wordt een extra werkende kopie van het gen in het lichaam gebracht. Dit extra gen bevat alle instructies waarmee het lichaam zelf weer het werkende eiwit kan maken.

Een geneutraliseerd virus als vervoermiddel voor het extra gen

Om een gen in een lichaamscel te brengen, is een geschikt vervoermiddel nodig. Dit noemen we een vector. De vector is het omhulsel van een virus. Het virus zelf is onschadelijk gemaakt, zogezegd geneutraliseerd. Hierdoor kan het niet meer ziek maken en zich ook niet meer vermeerderen.

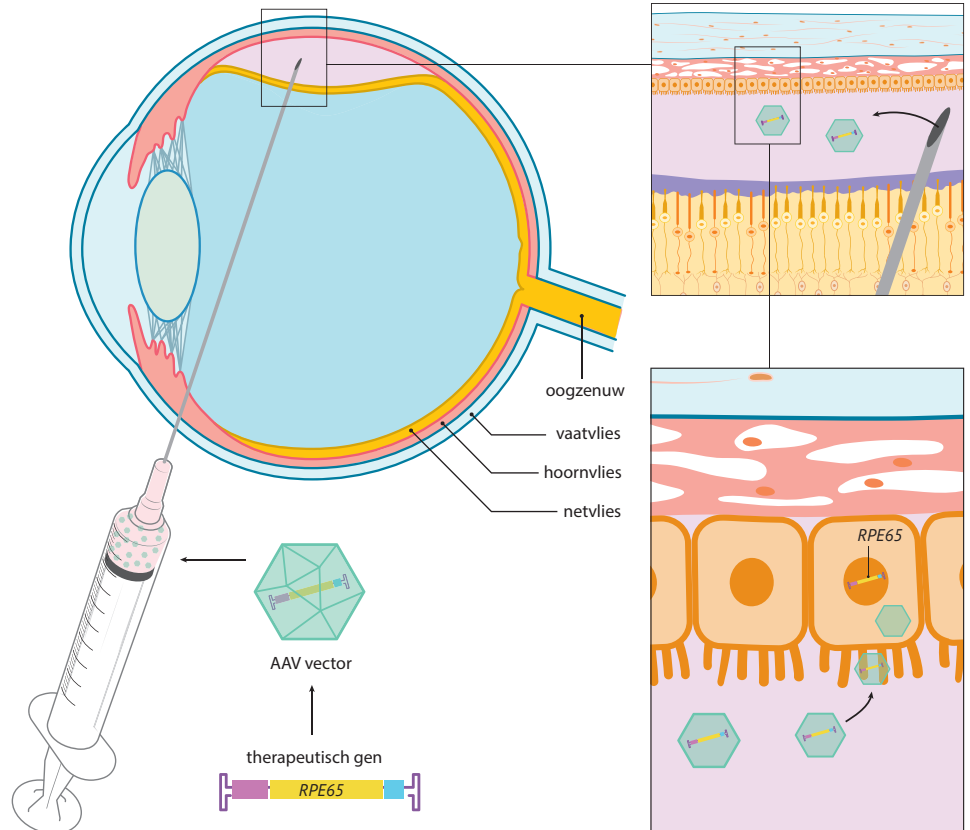
Waar wordt gentherapie op basis van adeno associated virus voor gebruikt?

Bij sommige erfelijke ziekten is het nodig het gehele orgaan of weefsel te behandelen. Dit kan alleen door directe toediening van de virale vector aan de patiënt, de zogenoemde *in vivo* gentherapie. Bij deze vorm wordt het omhulsel van het adeno associated virus (AAV) gebruikt. Dit is een onschadelijk virus en kent verschillende subtypen die worden aangegeven door een nummer. Bijvoorbeeld subtype AAV5 of AAV8 wordt goed opgenomen door de lever en dit wordt gebruikt bij gentherapie voor hemofilie; subtype AAV1 wordt goed opgenomen door de spieren en wordt daarom gebruikt bij gentherapie voor spierziekten.

De eerste *in vivo* gentherapie behandelingen met AAV-vectoren zijn meer dan 10 jaar geleden uitgevoerd. In de behandelde patiënten is er geen afname van het effect gezien en lijkt een blijvende genezing aannemelijk. Het effect van de behandeling wordt nog steeds gevolgd en dit zal op den duur duidelijk maken of een eenmalige gentherapie inderdaad een levenslange genezing geeft.

Hoe gaat de behandeling met AAV-gentherapie in zijn werk?

De patiënt krijgt de dosis van de virale vector lokaal toegediend, bijvoorbeeld via een injectie in het oog, of via een infuus in de ader.



In vivo toediening van AAV-gentherapie

Een voorbeeld van *in vivo* gentherapie is de behandeling van gezichtsverlies veroorzaakt door een mutatie in het RPE65-gen. Het RPE65-gen codeert voor een enzym dat het all-trans-retinylester omzet naar 11-cis-retinol, als onderdeel van de cyclus die plaatsvindt in de lichtgevoelige cellen van het netvlies. De werkzame stof in dit geneesmiddel is een AAV-vector die een functionele kopie van het RPE65-gen bevat. Na injectie in het oog geeft de AAV-vector dit gen af in de cellen van het netvlies, de laag aan de achterkant van het oog die licht waarneemt. Hierdoor kan het netvlies de eiwitten maken die nodig zijn om te kunnen zien. Het functionele gen blijft in de celkern als een soort minichromosoom aanwezig; het integreert niet in het DNA van de cel.

AAV gentherapie is momenteel in ontwikkeling of goedgekeurd voor:

- Erfelijke retinale dystrofie
- Spinale musculaire atrofie (SMA)
- Hemofilie A en B
- Duchenne spierdystrofie
- Diverse lever-, spier-, hersenziekten.

Voor aanvullende informatie over gentherapie op basis van AAV kunt u het online dossier lezen op www.biomaatschappij.nl/gentherapie. Bekijk daar ook onze flyer over [lentivirale gentherapie](#).



voor zeldzame en genetische aandoeningen

