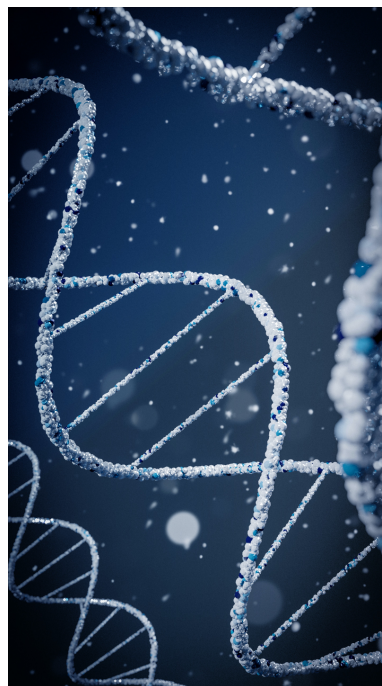


Gids voor cel- en gentherapieën

Gentherapie zorgt voor een revolutie in de geneeskunde. Het kan mensen met levensbedreigende, zeldzame aandoeningen potentieel een langer, gezonder leven bieden. In sommige gevallen kan een eenmalige behandeling levenslange voordelen opleveren. Deze therapieën kunnen enorme voordelen bieden voor patiënten, voor hun families en voor de samenleving.

Gentherapie is de collectieve naam voor therapieën waarbij het genetisch materiaal van een patiënt wordt hersteld of geherstructureerd voor therapeutisch effect.

Gentherapie houdt in dat een genetisch probleem rechtstreeks bij de bron wordt opgelost. Wanneer bijvoorbeeld in het geval van een (meestal recessief) erfelijke ziekte een mutatie in een bepaald gen resulteert in de productie van een niet goed functionerend eiwit, kan er door middel van gentherapie een kopie van dit gen worden aangeleverd die de schadelijke mutatie niet bevat en die daardoor een functioneel eiwit produceert. Deze strategie wordt genvervangings therapie genoemd.



Er lopen momenteel nog onderzoeken naar gentherapieën voor de ziekte van Pompe, hoewel het ontwikkelproces al goed in kaart is gebracht vanwege bestaande goedgekeurde therapieën voor andere aandoeningen. Klinisch onderzoek en andere studies zijn erg belangrijk om de veiligheid en werkzaamheid van deze behandelingen op de lange termijn te garanderen. Het zal waarschijnlijk een aantal jaar duren voordat er een succesvolle gentherapie voor de ziekte van Pompe ontwikkeld is die al dan niet voldoet aan de huidige verwachtingen.

Gentherapie is ingedeeld in twee typen

Somatische celgentherapie

Bij somatische celgentherapie (SCGT) zijn de therapeutische genen alleen van invloed op de individuele patiënt en worden ze niet geërfd door nakomelingen. Op het gebied van (klinisch) onderzoek waarbij therapeutisch DNA wordt gebruikt om een ziekte te behandelen, is somatische gentherapie de hoofdstroom.

Dergelijke enkelvoudige genaandoeningen, zoals de ziekte van Pompe, zijn goede kandidaten voor somatische celtherapie.

Kiembaan

Bij kiembaan-gentherapie (Germline Gene Therapy, GGT) worden kiemcellen (zaadcellen en al dan niet bevruchte eicellen) gemodificeerd (aangepast) door de introductie van functionele genen in hun genoom. Het modifieren van een kiemcel zorgt ervoor dat alle cellen van het organisme het gewijzigde gen zullen bevatten. De verandering is dus erfelijk en wordt doorgegeven aan latere generaties. Veel landen verbieden GGT voor toepassing bij mensen om technische en ethische redenen. Ook is er onvoldoende bekend over mogelijke risico's voor toekomstige generaties, en zijn de risico's ten opzichte van SCGT hoger.

Gentherapieën voor de ziekte van Pompe

Er worden momenteel drie verschillende SCGT-strategieën onderzocht voor de ziekte van Pompe:

1. Adeno-geassocieerd virus (AAV)

Virussen brengen, om zich te kunnen vermenigvuldigen, hun genetisch materiaal in in de gastheercel. Hierdoor worden de celmechanismen van de gastheercel als het ware om de tuin geleid en gebruiken ze het als blauwdruk voor virale eiwitten. Wetenschappers maken hier gebruik van door het genetisch materiaal van een virus te vervangen door therapeutisch genetisch materiaal.

Bij op AAV gebaseerde therapie wordt de envelop van het adeno-geassocieerde virus (AAV) gebruikt. Dit is een onschadelijk virus. De ziekteveroorzakende genen zijn verwijderd uit de AAV-vector en dus niet langer werkzaam, en het relevante gen wordt toegevoegd. Er zijn verschillende AAV-subtypes, die worden aangegeven door een getal. De subtypes AAV5 en AAV8 richten zich bijvoorbeeld op de lever, en het subtype AAV1 richt zich op spiercellen.

De vector/genconstructie is nauwelijks geïntegreerd in het menselijk genoom (binnen de chromosomen die het DNA dragen), maar blijft een extrachromosomale entiteit. Dit heeft gevolgen omdat wanneer een cel zich deelt, de AAV-constructie niet wordt gedupliceerd zoals al het andere DNA. Daarom worden de cellen met AAV in de loop van de tijd minder (verdunding), omdat cellen zich delen (bijv. bloedstamcellen).

Voor de ziekte van Pompe wordt de behandeling meestal ontworpen om zich op de lever of spiercellen te richten. De hersenen worden beschermd tegen infectie door een membraan dat bekend staat als de bloed-hersenbarrière, dus deze soorten AAV-gentherapieën zullen naar verwachting de zieke cellen in de hersenen of het centrale zenuwstelsel (CZS) niet corrigeren. Er zijn andere AAV-vectoren die zich op de hersenen kunnen richten, maar deze worden momenteel niet overwogen voor de ziekte van Pompe.

AAV-gentherapieën worden over het algemeen toegediend als een eenmalige, intraveneuze (IV) infusie, hoewel het waarschijnlijk is dat gezondheidsinstanties zullen aandringen op regelmatige controle gedurende meerdere jaren na de infusie.

De twee soorten AAV-gentherapieën zijn:

Levergericht

Deze therapieën leveren therapeutisch DNA aan de lever om continu gezonde kopieën te produceren van het enzym (alfa-glucosidase of GAA) dat geheel of gedeeltelijk ontbreekt bij Pompe-patiënten. Dit gezonde enzym wordt vervolgens naar alle cellen in het lichaam (behalve die van het zenuwstelsel) getransporteerd, met name spiercellen. Dit is vergelijkbaar met een continue infusie van enzymvervangings therapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT).

Spijgericht

Deze behandelingen leveren het therapeutisch DNA rechtstreeks aan de spiercellen om de genetische fout in het spier-DNA te overschrijven. De behandelde spiercellen zijn dan in staat om het GAA-enzym aan te maken en zo de normale spierfunctie te herstellen en de ziekteprogressie te stoppen.

Gids voor cel- en gentherapieën

Voordelen van AAV-gentherapieën

- Genen op een relatief eenvoudige manier aanleveren
- Nauwelijks integratie in gastheer-DNA
- De kans op tumorontwikkeling is klein
- Onafhankelijk van GAA-mutatie van patiënt

Nadelen van AAV-gentherapieën

- Immunosrespons op AAV-vector wordt opgebouwd, waardoor het niet mogelijk is om de behandeling te herhalen
- Niet alle patiënten komen in aanmerking vanwege reeds bestaande antilichamen
- De behandeling verliest na verloop van tijd zijn werkzaamheid
- Levertoxiciteit kan optreden bij hoge virale doses
- Bij kinderen wordt AAV verdund door de groei van het kind
- Kan patiënten met de klassieke infantiele vorm niet behandelen via de lever vóór de leeftijd van ca. 4 jaar vanwege groei en de daaruit voortvloeiende verdunning van de therapie
- Moeilijk om de hersenen te bereiken

2. Lentivirale gentherapie

Lentivirale gentherapie is een techniek die de eigen stamcellen van de patiënt uit het beenmerg haalt, deze buiten het lichaam (*ex-vivo*) in een steriele omgeving modificeert, en vervolgens de gemodificeerde cellen terug in het lichaam plaatst. Aangezien de techniek stamcellen permanent modificeert, kan een enkele interventie al een levenslange behandeling bieden. Het therapeutische effect werkt ook op het centrale zenuwstelsel (CZS). Een recent voorbeeld is de EMA-goedkeuring voor het gebruik van lentivirale gentherapie bij de behandeling van het CZS bij MLD, een aandoening die gerelateerd is aan de ziekte van Pompe.

De behandeling bestaat uit verschillende stappen die een paar weken in beslag kunnen nemen:

1. Het lichaam zodanig voorbereiden dat beenmergstamcellen in de bloedbaan terechtkomen.
2. Bloed afnemen bij de patiënt om voldoende beenmergstamcellen te verzamelen.
3. De verzamelde stamcellen modifieren in een steriele faciliteit door een lentivirale vector in te brengen die het therapeutische gen bevat.
4. Het beenmerg voorbereiden met een preconditioneringsmiddel zoals busulfan.
5. Een intraveneuze (IV) infusie toedienen met de gemodificeerde beenmergstamcellen.
6. Het beenmerg wordt een levende fabriek voor het therapeutische eiwit door de continue toevoer van ERT in het bloed.
7. Beenmergcellen passeren de bloed-hersenbarrière en geven het therapeutische eiwit af in het CZS.

Voordelen van lentivirale gentherapieën

- Een enkele interventie voor levenslange behandeling
- Kan ook het CZS behandelen
- Onafhankelijk van GAA-mutatie
- Is veilig gebleken in meerdere klinische onderzoeken voor andere ziekten en is onlangs goedgekeurd voor MLD
- Zou geschikt moeten zijn voor patiënten met de klassieke infantiele vorm, ongeacht leeftijd
- Geen uitsluiting van patiënten vanwege antivirale antilichamen

Gids voor cel- en gentherapieën

Nadelen van lentivirale gentherapieën

- Integreert in het DNA van beenmergstamcellen: er moet een lage dosering worden gebruikt om het risico op DNA-schade te minimaliseren.
- Preconditioningsmiddelen zijn invasief en moeten zorgvuldig gedoseerd worden om bijwerkingen te voorkomen. De procedure maakt deel uit van standaard beenmergtransplantatiemethoden, wat vandaag de dag wereldwijd toegepaste en zeer veilige klinische procedures zijn.

3. Antisense-oligonucleotide (ASO of AON)

Antisense-oligonucleotiden kunnen de verwerking van RNA (ribonucleïnezuur) beïnvloeden en de eiwitexpressie moduleren. Dit type therapie kan bijvoorbeeld worden toegepast voor GAA-mutaties die de RNA-verwerking beïnvloeden. Bij patiënten van Europese afkomst met de late vorm heeft ongeveer 90% van alle patiënten dezelfde c.-32-13T>G (IVS1) GAA-mutatie, die de RNA-verwerking beïnvloedt. Er zijn AON's ontwikkeld die de RNA-verwerking kunnen corrigeren in cellen van IVS1-patiënten, evenals voor patiënten met andere, zeldzamere mutaties.

Vak 1: RNA is het transcript dat wordt gemaakt van DNA en waaruit eiwit wordt geproduceerd. RNA heeft, net als eiwit, een korte levensduur en moet op aanvraag worden gemaakt om eiwit te produceren. RNA verandert het DNA niet, het is slechts een kopie ervan. Na gebruik wordt het afgebroken. AON's die RNA moduleren (corrigeren), moeten daarom ook regelmatig worden gegeven. AON's worden chemisch gemodificeerd om hun stabiliteit te verbeteren. Zodra ze door cellen worden opgenomen, zijn ze veel stabiel in vergelijking met eiwitten. Daarom wordt verwacht dat AON's bij klinische toepassing nog steeds regelmatige, maar in vergelijking met ERT minder frequente infusies zullen vereisen.

Voordelen van therapeutische antisense-oligonucleotiden voor de ziekte van Pompe

- Herstelt de normale GAA-eiwitproductie
- Heeft een ander mechanisme dan ERT en kan dus gunstig zijn voor patiënten die niet goed reageren op ERT
- Combinatie met ERT kan mogelijk zijn
- Relevant voor de meeste patiënten met de late vorm van de ziekte van Pompe van Europese afkomst, omdat zij de IVS1-mutatie dragen die kan worden gecorrigeerd met AON's

Nadelen van therapeutische antisense-oligonucleotiden voor de ziekte van Pompe

- Levenslange toediening – *geen* eenmalige behandeling
- Bijwerkingen onbekend op dit moment
- Niet geschikt voor Pompe-patiënten met de klassieke infantiele vorm
- Mutatiespecifiek: alleen patiënten met een bepaalde mutatie

Immuunrespons op gentherapieën

Net als bij andere behandelingen, zoals enzymvervangingstherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT), kan gentherapie een antilichaamrespons opwekken. In milde gevallen kunnen

Gids voor cel- en genterapieën

deze worden behandeld met gewone geneesmiddelen totdat de symptomen verdwijnen, maar bij sommige mensen kunnen er neutraliserende antilichamen tegen de behandeling worden aangemaakt, waardoor het actieve bestanddeel zijn werk niet kan doen.

Er wordt momenteel onderzoek gedaan om meer te weten te komen over de antilichaamrespons bij nieuwe behandelingen, en er zullen waarschijnlijk methoden worden ontwikkeld om antilichamen tijdens de behandeling te voorkomen of te verwijderen. Deze zullen de protocollen voor genterapie nog complexer maken, maar tegelijkertijd zouden ze alleen tijdens de behandeling nodig moeten zijn en voor de meeste mensen dus slechts eenmaal in hun leven.

Een voorbeeld van een behandeling die bedoeld is om antilichamen onder controle te krijgen is plasmaferese of therapeutische plasma-uitwisseling. Dat is een bloedtransfusieproces waarbij bloed van de patiënt wordt afgenomen, waaruit het plasma dat de antilichamen bevat wordt vervangen door gefilterd of onaangetast plasma, waarna het bloed weer kan worden teruggegeven aan de patiënt. Een voorbeeld van dit proces is hier beschikbaar:

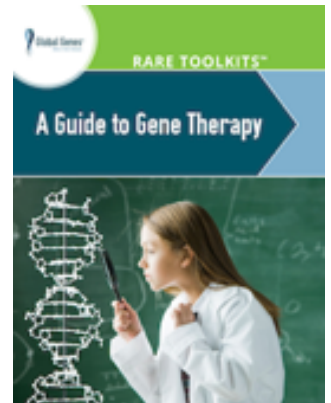
<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

Gids voor cel- en genterapieën

Meer informatie over cel- en genterapieën

Er zijn steeds meer bronnen online die informatie bieden over cel- en genterapieën. De landelijke Pompe-organisatie en uw behandelend specialist kunnen u van informatie voorzien, en u vindt ook meer informatie op websites zoals:

1. Brochure “Science of Gen Therapy” (De wetenschap achter genterapie) – u kunt deze brochure downloaden van <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>
2. Deze video van de ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy): www.asgct.org/education/pompe-disease
3. De Global Genes-toolkit gericht op genterapie https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy_Toolkit_spread_DIGITAL-1.pdf



Gene Therapy: Your Questions Answered (Genterapie: uw vragen beantwoord)

Video in vraag-en-antwoord-format, gepresenteerd door de National Organization for Rare Disorders (NORD).

De meest recente toevoeging aan de [NORD-videobibliotheek voor zeldzame ziekten](#) is een serie van vier video's over genoombewerking.



Informatie over klinische onderzoeken

Er zijn verschillende partijen die onderzoek doen naar gentherapie voor de ziekte van Pompe, elk in verschillende stadia. Sommige van deze mogelijke behandelingen zijn al getest in klinische onderzoeken, terwijl andere zich nog in de preklinische fase bevinden en worden getest op proefdieren.

Informatie over wetenschappelijke onderzoeken waarvoor Pompe-patiënten worden geworven, is te vinden op internationale en nationale websites, bijvoorbeeld:

- www.ClinicalTrials.gov
- www.clinicaltrialsregister.eu

en op de IPA-website www.worldpompe.org.

Dankbetuigingen

We willen onze medisch adviseurs bedanken voor hun bijdrage aan en review van dit document:

Dr. Pim Pijnappel, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland.

Prof. Emeritus Arnold Reuser, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland.

Disclaimer: De IPA onderschrijft geen van de producten, geneesmiddelen, behandelingen of informatie die op deze pagina's worden vermeld. Artikelen op de IPA-website zijn uitsluitend bedoeld voor informatieve doeleinden. We raden u ten zeerste aan om alle geneesmiddelen, behandelingen en/of producten met uw arts te bespreken.