

## Gentherapie: eenmalige behandeling die ziektes geneest

Gen-, RNA-, en celtherapie betreft zogenaamde genetics medicijnen. In dit artikel beschrijven we de werking van gentherapie, de sterke en zwakke punten en geven we voorbeelden van medicijnen die momenteel op de markt zijn. We sluiten af met een beeld van de toekomstige ontwikkelingen.

Met de innovatieve gentherapie wordt de oorzaak van een aandoening aangepakt. Veel ziektes worden veroorzaakt door mutaties die vanaf de geboorte in de genen zitten of later veroorzaakt zijn door factoren zoals de zon, luchtvervuiling, alcohol, etc.

Traditionele medicijnen kunnen veelal wel de symptomen van een aandoening behandelen, maar niet de oorzaak wegnemen. Genetics medicijnen kunnen dat wel. Met de komst van deze medicijnen worden niet alleen betere geneesmiddelen gemaakt, maar zijn er ook behandelingen voor ziektes waar nog geen medicijn voor beschikbaar was. Er zijn nu circa 100 genetics geneesmiddelen op de markt, onder andere voor de behandeling van ALS en kanker, maar ook voor hemofilie en cardiovasculaire aandoeningen.

### **Wat is gentherapie?**

Gentherapie is een behandeling die zich richt op het veranderen van een gen binnen de cellen van een patiënt. Onze genen zijn de blauwdruk van ons lichaam; ze bevatten de instructies voor de ontwikkeling, groei en functie van al onze organen. Als er een mutatie in deze genen optreedt, kan dat leiden tot een ziekte.

Bij gentherapie wordt een gen (onderdeel van ons DNA) in het lichaam ingebracht om een gemuteerd (defect) gen te repareren of het juiste gen in onze cellen af te leveren. Hierdoor is de cel in staat om weer goed te functioneren en wordt de ziekte bestreden of zelfs genezen. Gentherapie hoeft in principe maar één keer te worden gegeven. Eenmaal toegediend kan het gen niet meer uit de cel worden gehaald, het proces is onomkeerbaar.

Er zijn momenteel veel gentherapieën in ontwikkeling voor een breed scala aan ziekten:

- Verschillende vormen van kanker, zoals leukemie en borstkanker.
- Erfelijke ziekten als cystic fibrosis (taaislijmziekte), Huntington en sikkelcelziekte.
- Infectieziekten als AIDS en malaria.
- Neurologische aandoeningen als ALS, Alzheimer en Parkinson.

### **Hoe werkt gentherapie?**

Op dit moment zijn er 2 vormen van gentherapie:

1. Gentherapie: toevoegen van het juiste gen in de cel
2. Gene-editing: vervangen van het foute gen door het goede.

## 1. Toevoegen van het juiste gen:

Bij ziektes die worden veroorzaakt door een defect of missend gen kan via een infuus een geneesmiddel met het juiste gen in de cellen van het lichaam worden afgeleverd.

Een voorbeeld van deze technologie is het medicijn Zolgensma. Dit wordt door ons portfoliobedrijf Novartis op de markt gebracht voor de behandeling van de dodelijke spierziekte bij kinderen, genaamd spinale musculaire atrofie (SMA). Kinderen die een eenmalige behandeling met Zolgensma krijgen bereiken alle normale motorische mijlpalen, waaronder zelfstandig lopen. Zonder de behandeling zouden deze kinderen zonder permanente beademing op een leeftijd van 1 jaar overlijden.

## 2. Reparatie van fouten in de genen

Naast de mogelijkheid het juiste gen in de cellen af te leveren kan een fout in het DNA ook gerepareerd worden met gene-editing. Bijvoorbeeld via de Nobelprijs-winnende CRISPR-techniek. Met deze technologie wordt een specifiek gen in de celkern weggehaald en vervangen door het juiste gen.

Twee van onze portfoliobedrijven, Crispr Therapeutics & Intellia, maken gebruik van de CRISPR-technologie. In december 2023 ontving Crispr FDA-goedkeuring voor Casgevy, 's werelds eerste 'gene-editing' therapie voor de behandeling van sikkelcelziekte.

[Klik hier voor een \(Engelstalige\) 2 minuten video over de CRISPR-technologie](#)

## **Voor- en nadelen van gentherapie**

Gentherapie is een eenmalige behandeling die de oorzaak van de ziekte aanpakt. Omdat het om een vrij nieuwe behandelwijze gaat, is er nog beperkte informatie omtrent eventuele lange termijn bijwerkingen. Doordat er echter al meerdere jaren veel klinische studies zijn uitgevoerd en de eerste gentherapie geneesmiddelen ook al op de markt zijn, is deze innovatieve therapie zeker bij ernstige aandoeningen een grote aanwinst. Ook voor veel voorkomende aandoeningen zoals een hoog cholesterolgehalte en maculadegeneratie in het oog worden inmiddels gentherapieën ontwikkeld.

Gentherapie is (nog) vrij duur. Enerzijds door de hoge ontwikkel- en productiekosten, anderzijds omdat één infuus volstaat.

Ook kan gentherapie een ongewenste reactie van het immuunsysteem triggeren omdat het immuunsysteem de therapie als een onbekende indringer aanvalt. Hiervoor zijn diverse oplossingen. Soms kan bijvoorbeeld vooraf worden bepaald welke mensen een heftige immunrespons zullen ervaren en kan er voorafgaand aan de behandeling een behandeling met corticosteroïden gegeven worden waardoor de immunrespons beperkt blijft.

## **Toekomstperspectieven**

Met zo'n 7.000 genetische aandoeningen zonder een effectieve behandeling ligt er voor veel bedrijven een interessante markt open. Ook voor veel voorkomende aandoeningen waar het behandelingen voor bestaan zal gentherapie een rol gaan spelen en bestaande geneesmiddelen vervangen. Enerzijds omdat ze beter werken, anderzijds omdat na één infuus geen verdere behandeling meer noodzakelijk is.

Dit betekent een transformatie van de geneeskunde. Deze ontwikkeling is de grote biopharma-bedrijven niet ontgaan en er zijn al diverse genterapie-bedrijven door hen opgeslokt. Daarnaast hebben zij veel producten in-gelicenseerd van de jongere en kleinere bedrijven die hiermee hun R&D verder kunnen financieren en uiteindelijk ook zelf geneesmiddelen op de markt kunnen brengen.