



Gentherapie: Van veelbeloven(d) naar werkelijkheid

Rede uitgesproken bij aanvaarding van het ambt
van bijzonder hoogleraar in de Toegepaste Moleculaire Genetica,
in het bijzonder de Gentherapie aan de Rijksuniversiteit te Leiden
vanwege het Lorentz-Van Itersonfonds TNO
op vrijdag 29 oktober 1993

Mijnheer de Rector Magnificus,

Leden van het bestuur van de stichting Lorentz-Van Itersonfonds TNO
en leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

In 1968 werd op de afdeling kindergeneeskunde van het Academisch Ziekenhuis in Leiden het beenmerg van een gezonde donor getransplanteerd in een baby met een ernstige aangeboren immuunziekte. De transplantatie werd uitgevoerd in nauwe samenwerking met onderzoekers van het Radiobiologisch Instituut TNO in Rijswijk. Het experiment slaagde met als gevolg dat de patiënt, wiens levensverwachting niet meer dan één jaar was, thans een gezonde jonge man is. De ziekte waaraan hij leed is zeer zeldzaam en de behandeling was uiterst experimenteel met kansen op ernstige bijwerkingen. Toch werd als gevolg van deze en verdere experimenten de beenmergtransplantatie een breed toegepaste behandelingsvorm. Tegenwoordig worden per jaar wereldwijd meer dan 10.000 beenmergtransplantaties uitgevoerd.

Een vorm van dezelfde erfelijke ziekte als waaraan genoemde eerste beenmergtransplantatie-patiënt leed wordt veroorzaakt door een defect in het gen dat codeert voor adenosine deaminase of kortweg ADA. Doordat het ADA niet functioneert kunnen geen witte bloedcellen gevormd worden die noodzakelijk zijn voor de immunologische afweer. De patiënten vallen daardoor ten prooi aan allerlei infecties waaraan ze zonder behandeling overlijden. Dank zij het onderzoek dat in de 60er jaren in gang werd gezet wordt heden ten dage bij ADA-deficiëntie gekozen voor een beenmergtransplantatiebehandeling. Bij een succesvol verloop leidt dit tot genezing van de patiënt. Ook de beenmergtransplantatie kent echter zijn beperkingen welke inherent zijn aan het feit dat de te transplanteren beenmergcellen van een vreemde donor afkomstig zijn. Ten eerste is slechts in ongeveer 30 % van de gevallen een geschikte donor te vinden en ten tweede bestaat nog altijd het gevaar van een ernstige en levensbedreigende complicatie, de zogenaamde Graft-ver-

sus-Host-reactie. Een genezing zonder deze beperkingen is in principe mogelijk indien we in staat zijn de beenmergcellen van de patiënt zelf van een correcte versie van het ADA-gen te voorzien. Een dergelijke behandelwijze noemen we gentherapie.

In maart van dit jaar, 25 jaar na de eerste geslaagde beenmergtransplantatie, werd in Hôpital Necker te Parijs voor het eerst een ADA-deficiënt kind getransplanteerd met zijn eigen beenmergcellen waarin een intacte versie van het ADA-gen geïntroduceerd was. Voor deze experimentele behandeling werd gekozen nadat gebleken was dat de patiënt geen geschikte beenmergdonor had en hij dus niet voor conventionele therapie in aanmerking zou kunnen komen. De cellen van het kind werden behandeld door medewerkers van de afdeling Gentherapie van het TNO Instituut voor Toegepaste Radiobiologie en Immunologie (voortgekomen uit het voormalige Radiobiologisch Instituut TNO) en in nauwe samenwerking met de afdeling kindergeneeskunde van deze universiteit. *L'histoire ce répète.* Opnieuw betreft het een zeer experimentele behandeling, waarvan het succes of falen op dit moment nog niet vast staat. Zeker is echter dat het een eerste stapje betekent op weg naar de implementatie van een nieuwe behandelingsvorm, die brede toepassing kan vinden in de geneeskunde van de toekomst.

Op dit moment is de gentherapie het stadium van veel beloven nog niet ontgroeid. Vooralsnog is het zelfs prematuur om van therapie te spreken. De eerste klinische testen hebben weliswaar een aanvang genomen maar het zal nog geruime tijd vergen voordat in brede zin van succesvolle gentherapie gesproken kan worden. In deze rede stel ik mij tot doel u in te lichten welke mogelijkheden er zijn op dit vakgebied en aan welke voorwaarden voldaan moet worden alvorens de beloften welke de gentherapie in zich houdt ingelost kunnen worden.

Het principe van gentherapie

Ons lichaam is opgebouwd uit een zeer groot aantal cellen. Cellen zijn vanuit een erfelijk oogpunt gezien zelfstandige eenheden die ieder afzonderlijk de volledige genetische informatie bevatten welke noodza-

kelijk is voor het ontwikkelen, in stand houden en voortplanten van een individu. De meeste ernstige ziekteprocessen vinden dan ook hun oorsprong op cellulair niveau en voor het disfunctioneren van cellen is meestal een genetische oorzaak aan te wijzen. Dit valt het eenvoudigst te begrijpen voor aangeboren ziekten. Deze worden veroorzaakt door beschadigingen aan de drager van de erfelijke eigenschappen, het DNA. DNA is voor te stellen als een lange draad waarop zo'n 50- tot 100.000 genen liggen die coderen voor de verschillende eiwitten die gezamenlijk onze erfelijke eigenschap bepalen. Zo codeert bijvoorbeeld één van die genen voor het reeds genoemde ADA, een eiwit dat noodzakelijk is voor de afbraak van bepaalde stoffen welke toxisch zijn voor lymfocyten. Lymfocyten zijn witte bloedcellen van essentieel belang voor ons immuunsysteem en zo komt het dat een fout in het ADA-gen tot een ernstige erfelijke vorm van immuundeficiëntie leidt. Het betreft hier een voorbeeld uit de grote groep van erfelijke aandoeningen die veroorzaakt worden door een fout in één of meerdere genen. Verkregen ziekten met een complexere etiologie zoals kanker en diverse chronische ziekten kunnen echter eveneens hun oorzaak vinden in de genen. Het zijn immers erfelijk aangelegde regelmechanismen welke de celdeling en communicatie tussen cellen controleren. Indien deze ontsporen kunnen tumoren of autoïmmeunziekten ontstaan. Ook de wijze waarop virussen ziekteprocessen in gang zetten is te herleiden tot dit basale moleculair-biologische niveau: het toevoegen van virale genen aan de gastheercel.

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat gericht ingrijpen in het DNA van cellen van patiënten een groot aantal nieuwe mogelijkheden biedt voor de therapie en preventie van voornoemde ziektegroepen. Bij erfelijke ziekten kunnen defecte genen gesuppleerd en in de toekomst waarschijnlijk zelfs gerepareerd worden. Daarnaast kan onze moleculair-biologische kennis van de verkregen ziekten aangewend kan worden voor allerlei interventiestrategieën op DNA-niveau, welke ik hier gemakshalve vang onder de noemer "intracellulaire medicijnafgifte". Hiermee bedoel ik, het introduceren van genen in patiënten cellen die coderen voor medicijnen welke op cellulair niveau hun werk doen. Aangezien het doel van deze manipulaties steeds erop gericht is de individuele patiënt te genezen

wordt hierbij gesproken van gentherapie of ook wel somatische cel-gentherapie waarbij wordt aangegeven dat het de “gentherapeut” er slechts om te doen is het erfelijk materiaal van de aangedane cellen van de patiënt te beïnvloeden en niet dat van zijn of haar eventuele nakomelingen. De ethische aspecten verbonden aan de somatische gentherapie worden dan ook terecht steeds over een kam geschoren met die van de wijdverbreide orgaan- en celtransplantaties [1].

Het theoretische concept van de gentherapie is zeker niet van recente datum. In Nederland werd de visie dat deze belofte ooit realiteit zou worden reeds geopperd in 1962 door de vermaarde Querido toen hij bij de opening van een TNO-symposium over beenmergtransplantatie de problemen van de transplantatiebarrières als volgt belichtte: “One could play with the idea that these difficulties could be overcome if it were possible to transform the genetic structure of the graft tissue, so that the next generation of cells was identical to those of the receiving organism.” Even verder zwakt hij zijn visioen echter af en zegt: “It seems to be hardly appropriate to consider it as a serious future possibility” [2]. De belangrijkste wetenschappelijke en technische randvoorwaarden waaraan voldaan moest worden, alvorens deze visie dan toch in praktijk gebracht kan worden, zijn samengevat als volgt:

allereerst dienen technieken voorhanden te zijn waarmee nieuw erfelijk materiaal aan cellen van de patiënt kunnen worden toegevoegd. Op dit terrein werd de laatste jaren veel vooruitgang geboekt. Nadat in 1973 vanuit de Leidse universiteit de eerste succesvolle genoverdracht naar zoogdiercellen gerapporteerd werd door Graham en Van der Eb, werd het mogelijk de invloed van genen op cellen te bestuderen en werden tevens nieuwe en efficiëntere technieken voor genoverdracht ontwikkeld. De voor gentherapie gewenste efficiëntie van genoverdracht kwam binnen bereik door gebruik te maken van virussen en hun natuurlijke eigenschap om genen in cellen te introduceren. Met behulp van moleculair-biologische technieken is het mogelijk zogenaamde recombinant virussen te maken waarin de virusgenen zijn vervangen door genen van onze keuze. Zo bestaan er thans recombinant retrovirussen, adenovirussen, adeno-geassocieerde virussen en herpesvirussen welke

allen hun eigen toepassingsgebied kennen en die in staat zijn om op efficiënte wijze nieuwe genen in doelcellen te introduceren.

een tweede randvoorwaarde voor de gentherapie is dat er voldoende kennis aanwezig moet zijn omtrent de erfelijke aspecten welke ten grondslag liggen aan de te behandelen ziekten. Dankzij de recombinant DNA-technologie werd het mogelijk om genen betrokken bij ziekten te bestuderen en kan, mede door het zogenaamde Human Genome Project, voorspeld worden dat voor het einde van deze eeuw de meeste ziektegenen opgespoord en gekarakteriseerd zullen zijn. Deze kennis en de geïsoleerde genen worden toegepast in de diagnostiek en voor het produceren van biofarmaceutische eiwitten, maar ook voor de gentherapie vormen zij als het ware de grondstof die nieuwe therapeutische interventies mogelijk maakt. Momenteel zijn over de gehele wereld enkele duizenden wetenschappers bezig met het ontwikkelen van gentherapieën voor ernstige, meestal ongeneeslijke, aandoeningen. Als we ons er bovendien rekenschap van geven dat nog maar zo'n 3 % van het humane genoom geanalyseerd is en we pas aan de vooravond staan van het identificeren van de erfelijke aspecten welke ziekten veroorzaken, mag duidelijk zijn dat het arsenaal aan kennis en materiaal voor het beoefenen van gentherapie in de toekomst dermate groot wordt dat de beperkingen voor het ontwikkelen ervan voornamelijk bepaald zullen worden door de creativiteit van de betrokken onderzoekers en, niet te vergeten, de hoeveelheid geld welke hiervoor beschikbaar is. Over dit laatste straks meer.

Het bloedsysteem als doelorgaan

Naast de genoemde randvoorwaarden zijn de mogelijkheden van gentherapie sterk afhankelijk van het weefsel en de celtypen welke gemodificeerd moeten worden. Een orgaan dat zich bij uitstek leent voor gentherapie is het bloedsysteem. Bloedcellen hebben sterk uiteenlopende functies; van het transporteren van zuurstof, via het produceren van bloedstolsels tot en met de complexe cellulaire processen die gezamenlijk ons afweersysteem maken. Al deze rijpe bloedcellen hebben een beperkte levensduur waardoor de noodzaak ontstaat continu nieuwe bloedcellen aan te maken. Dit systeem wordt gevoed vanuit de holten in

onze botten waar zich het beenmerg bevindt met daarin de zogenaamde stamcellen die de oorsprong vormen van ons gehele bloedsysteem. Deze stamcellen worden dan ook pluripotent genoemd en ze bezitten indrukwekkende delings- en differentiatiecapaciteiten. In beenmerg-transplantaties bij proefdieren is bewezen dat één stamcel in staat is levenslang het gehele bloedsysteem van nieuwe cellen te voorzien. De pluripotente eigenschappen van de stamcel, gecombineerd met het relatieve gemak waarmee deze cellen verkregen en in het laboratorium gekweekt kunnen worden, maken het een uitgelezen kandidaat voor gentherapie. Door de stamcellen van de patiënt genetisch te manipuleren kun je in principe het gehele bloedsysteem levenslang van nieuwe erfelijke informatie voorzien. Dit kan bijdragen aan het genezen of voorkomen van een groot aantal verschillende ziektebeelden welke geassocieerd zijn met het disfunctioneren van bloedcellen. Ziekten die kandidaat zijn om behandeld te kunnen worden met een dergelijke stamcelgentherapie zijn in eerste instantie de grote groep van ernstige erfelijke bloedziekten. Voorbeelden hiervan zijn de thalassemieën welke zich uiten door een slecht functionerend zuurstoftransportsysteem, de zogenaamde stapelingsziekten die een grote variatie aan ernstige verschijnselen kennen doordat zich onoplosbare produkten in bepaalde bloedcellen ophopen en de aangeboren immuundeficiënties. Al deze aandoeningen ontstaan door een fout in één van onze genen. Ze kunnen in principe genezen worden door een correcte versie van het gen aan de cellen van de patiënt toe te voegen. De stamcelgentherapie is echter ook inzetbaar bij de bestrijding van verkregen ziekten. Zo zijn momenteel zeer veel onderzoeksgroepen actief in het ontwikkelen van genen die gebruikt kunnen worden om cellen resistent te maken voor het HIV-virus. Indien deze genen naar behoren functioneren in individuele cellen is een gentherapie voor AIDS te voorzien. Dit is echter pas goed mogelijk als we ook in staat zijn het gehele bloedsysteem van een dergelijk resistentie-gen te voorzien, hetgeen weer alleen te bereiken is met behulp van een uitgewerkte procedure voor overdracht van genen naar de stamcel. Een andere toepassing is te vinden in de behandeling van kankerpatiënten met hoge doses chemotherapie. Een beperkende factor bij een dergelijke anti-tumorbehandeling is de schade die door de

chemotherapeutica wordt toegebracht aan de gezonde bloedstamcellen met als gevolg een gebrek of zelfs totale afwezigheid van rijpe bloedcellen met alle ernstige bijwerkingen van dien. Bij een zeer intensieve chemotherapiekuur is de schade aan de stamcellen zelfs zo groot dat ze alleen gegeven kan worden in combinatie met de reeds eerder genoemde beenmergtransplantatie. In deze situatie zijn het de getransplanteerde beenmergstamcellen die het bloedsysteem levenslang van nieuwe gezonde cellen voorzien. Een gentherapeutische benadering van deze problematiek wordt momenteel gezocht in de mogelijkheid om normale stamcellen van de patiënt te voorzien van een genprodukt dat de cellen een verhoogde weerstand geeft tegen deze chemotherapeutica. Dit kan bijvoorbeeld bewerkstelligd worden door een gen te introduceren dat codeert voor een eiwit dat zich in de celmembraan nestelt en daar als een pomp de giftige stoffen de cel uitwerkt. Mede gezien het grote aantal patiënten en de ernst van genoemde aandoeningen kan de beschreven toepassing zeker interessant genoemd worden. Echter, het succes van deze stamcelgentherapie staat of valt bij een efficiënte genintroductie in de stamcellen.

Zoals bij iedere nieuwe techniek mag ook van deze vorm van gentherapie niet verwacht worden dat ze meteen met maximale efficiëntie zal gaan verlopen en zullen we er ons zelf tevreden mee moeten stellen in eerste instantie het principe van de stamcelgentherapie te bewijzen. Om deze reden is gezocht naar een ziektebeeld waarbij een stamcelgentherapie ook met lage efficiëntie een kans van slagen zou hebben. Dit nu is de reden van dat veel onderzoekers zijn gaan werken aan een gentherapie voor de aangeboren immuundeficiëntie die veroorzaakt wordt door een defect in het ADA-gen. Het waren de beenmergtransplantaties die ons leerden dat, indien een geschikte donor aanwezig is, de transplantatie van beenmergstamcellen met een gezond ADA-gen de patiënt levenslang van gezonde witte bloedcellen kan voorzien. Hieruit wordt algemeen geconcludeerd dat het genetisch genezen van een beperkt aantal stamcellen van een ADA-deficiënte patiënt voldoende moet zijn om met de tijd uit te rijpen tot een nieuw en gezond afweersysteem. Het ziektebeeld zou, zo wordt verwacht, ons onvermogen om het ADA-gen in een groot aantal

stamcellen te introduceren als het ware maskeren, omdat dié stamcellen die het gen wèl krijgen genezen zijn en de capaciteit verkrijgen zich te vermeerderen en gezonde afweercellen te maken. Het klinisch implementeren van de gentherapie voor ADA-deficiëntie zal vervolgens een verdere ontwikkeling van stamcelgentherapieën voor de frequenter voorkomende aandoeningen versnellen en vergemakkelijken. Aldus de verklaring van het feit dat het aantal onderzoekers dat zich op een therapie voor deze zeer zeldzame ziekte gestort heeft vele malen groter is dan de totale patiëntenpopulatie.

Andere orgaansystemen

Naast het bloedsysteem zijn er een aantal andere organen zoals bijvoorbeeld spieren, hersenen, lever of longen, die zich minder lenen voor een benadering waarbij de genoverdracht plaats vindt buiten het lichaam. Hiervoor tracht men te komen tot een genoverdrachtprocedure in het intacte orgaan van de patiënt, de zogenaamde *in vivo* gentherapie. Twee in het oog springende frequent voorkomende erfelijke ziekten waarvoor een dergelijke gentherapie wordt ontwikkeld zijn de spierziekte van Duchenne en taaislijmziekte. Voor deze ernstige en ongeneeslijke ziekten is een gentherapie in principe mogelijk, indien het ontbrekende gen in respectievelijk de spieren of het longweefsel van de patiënten geïntroduceerd kan worden. Door gebruik te maken van hierop toegesneden genoverdrachtsystemen zijn diverse onderzoekers er in geslaagd om in proefdieren het principe van *in vivo* gentherapie te laten werken. De beste resultaten zijn bereikt met behulp van recombinante virussen, die gebaseerd zijn op een verkoudheidsvirus, het adenovirus, dat zodanig gemodificeerd wordt dat het zeer efficiënt de juiste genen overbrengt naar cellen in intacte weefsels zoals bijvoorbeeld het longepitheel. Gebaseerd op deze resultaten zijn recent klinische testen van gentherapie voor taaislijmziekte gestart.

Een waarschuwing

Op dit punt gekomen zou ik het enthousiasme voor de gentherapie waaraan, naar ik hoop, ook deze rede toe kan bijdrage enigszins willen temperen. Er bestaat namelijk een groot gevaar dat het wetenschappelijk

enthousiasme over de te bereiken mogelijkheden doorslaat en verwachtingen wekt die irreeël zijn. Met name nu ook commerciële belangen een rol gaan spelen bij de gentherapie en financiers van gentherapiebedrijven hongerig zijn naar snelle en aansprekende resultaten, moeten we uiterst zorgvuldig de te verwachten uitkomsten van klinische testen over het voetlicht brengen. Het is de taak van de onderzoeksgemeenschap ervoor te waken dat patiënten of hun ouders geen valse hoop putten uit het feit dat de allereerste, zeer experimentele, schreden op het pad van de klinische gentherapie gezet worden. Laat ik daarom duidelijk zijn: tot op heden is geen enkele patiënt dank zij gentherapie genezen en het zal nog veel inspanningen en helaas ook tijd vergen alvorens we dat kunnen zeggen. Met name voor patiënten met een langzaam voortschrijdend ziektebeeld zoals taaislijmziekte of spierdystrofie is deze werkelijkheid zwaar te verteren. Onze taak als onderzoekers is duidelijk; keihard doorwerken aan een mogelijke remedie, maar we moeten reëel blijven en geen valse hoop wekken.

De noodzakelijke opschaling

Door de grote zeldzaamheid van de ziekte, betroffen de eerste gentherapieën bij ADA-deficiëntie tot nu toe slechts enkele patiënten. Desalniettemin vereiste deze eerste overgang van prekliniek naar kliniek een forse inspanning en financiële middelen teneinde tot een voldoende waarborging van de kwaliteit van producten en procedures te komen. Thans staan we aan het begin van een periode waarin vele verschillende gentherapieën klinisch getest dienen te worden met patiënten-aantallen welke vele malen groter zijn dan voornoemde enkele ADA-deficiente kinderen. Verder is het noodzakelijk onderzoek te starten dat zich gaat richten op het verder optimaliseren en verfijnen van procedures van genoverdracht teneinde tot een efficiënt en reproduceerbaar proces te komen dat noodzakelijk is voor een brede klinische toepassing van de gentherapie. Dergelijke zaken kunnen en mogen niet alleen door academische centra opgebracht worden. Ten eerste is het karakter van het te verrichten werk eerder bedrijfsmatig dan academisch gericht en ten tweede ontbreekt het bij de universiteiten aan de hiervoor benodigde infrastructuur, om maar te zwijgen van de aanzienlijk financiële midde-

len welke het ontwikkelingstraject vergen. Geconcludeerd kan dan ook worden dat de implementatie van gentherapie in ons gezondheids-systeem thans de hulp behoeft van een gefocusseerde (puur op gentherapie gerichte) organisatie met de mogelijkheid om produktiefaciliteiten op kleine tot middelgrote schaal te realiseren.

Indien deze situatie zich zo'n 25 tot 30 jaar geleden had voorgedaan had het voor de hand gelegen een dergelijke organisatie te situeren binnen een van overheidswege gesubsidieerde instelling. Heden ten dage hebben we echter te maken met een zich terugtrekkende overheid, sterk krimpende subsidiestromen en een korte-termijn-gerichte marktfilosofie van de, in het algemeen verzuilde, onderzoeksorganisaties. Een poging om een dergelijk Instituut voor Gentherapie op te richten is daarom gedoemd te mislukken. Er blijken echter andere mogelijkheden te zijn. Gentherapie onderscheidt zich van de conventionele celtherapieën door het feit dat er naast een te verlenen dienst (zoals bijvoorbeeld een beenmerg-transplantatie) tevens een specifiek produkt benodigd is voor de tenuitvoerbrenging van de therapie; de vector waarmee de genoverdracht gerealiseerd wordt. Aangezien dit gentherapieprodukt (na validatie en registratie) uiteindelijk als een medicijn te beschouwen is waarvoor een aanzienlijke markt bestaat, is er tevens vanuit de financiële wereld interesse gebleken voor de verdere ontwikkeling van de gentherapie. Met name in Amerika is er daardoor een aantal gentherapiebedrijfjes gestart die nauwe banden onderhouden met de academische centra waar de meer fundamentele kanten van het ontwikkelingstraject bewerkt worden.

De industrie

Algemeen wordt thans aangenomen dat het uitontwikkeling van hoogwaardige medisch-biologische produkten het beste kan plaatsvinden door kleine wetenschappelijk gedreven firma's die snel en met de benodigde flexibiliteit kunnen opereren en tevens nauwe banden onderhouden met de universiteiten. Aangezien dergelijke firma's zich puur baseren op kennis noodzakelijk voor het ontwikkelen van nieuwe produkten bevindt ieder land, waar voldoende van dergelijke kennis aanwezig is, zich in principe in een goede uitgangspositie voor het opstarten van

nieuwe biofarmaceutische bedrijvigheid. Desalniettemin is men in het verleden in Europa en zeker ook in Nederland sterk achtergebleven als het erom ging verkregen medisch-biotechnologische kennis toe te passen [3]. Als gevolg daarvan ontstaat er ook nog een gebrek aan ondernemingsgezinde wetenschappers die voor een carrière in de biotechnologie vaak naar Amerika uitwijken. Het gevaar is aanwezig dat Nederland de boot blijft missen bij het economisch uitbaten van de hoogwaardige kennis die hier wel degelijk aanwezig is.

Waar te beginnen om dit proces te keren ? De biomedische wetenschap in ons land biedt kwalitatief voldoende aanknopingspunten voor een verdere ontwikkeling. De universiteiten erkennen niet alleen de noodzaak van de commercialisering van toepasbaar onderzoek. Ze stimuleren dergelijke initiatieven, en bezitten de courage om het voor hun ondernemende hoogleraren op te nemen als deze ten prooi vallen aan de hypocrisie van de politiek [4]. Ook de overheid speelt een positieve rol; de regelgeving is, op een enkele uitzondering na, duidelijk en gebaseerd op argumenten en niet op rigide standpunten of emoties. Daarnaast worden zowel door de Europese als de Nederlandse overheden grote subsidies beschikbaar gesteld voor de biotechnologie. Dat deze subsidiestromen voor een groot deel verdwijnen in grote gevestigde firma's en onderzoeksinstellingen is slechts te wijten aan het feit dat er nu eenmaal bijna geen jonge, vernieuwende initiatieven zijn. Het zijn, naar mijn smaak, thans dan ook de onderzoekers zelf en de financieringswereld die aan zet zijn om de kansen niet voorbij te laten gaan. In het algemeen wordt door voornoemde groeperingen nog te weinig over de toepasbaarheid van biomedisch onderzoek nagedacht. Wetenschappers zouden al tijdens hun opleiding moeten leren dat door octrooiering de maatschappelijke relevantie van hun onderzoek wordt vergroot en dat daardoor publikaties niet uitgesloten of vertraagd hoeven te worden. In de financieringswereld zou een reflectie over het nut van echte en substantiële "venture capital"-investeringen in Europa op zijn plaats zijn. Uit eigen ervaring kan ik vermelden dat actieve participatie vanuit de beleggingswereld een belangrijke rol kan spelen bij het tot ontwikkeling brengen van biotechnologische bedrijvigheid. Hopelijk zijn enkele recente Neder-

landse initiatieven dan ook een voorbode van een kentering in het risicomijdend investeringsklimaat en zal het mogelijk zijn om, op termijn, voldoende kapitaal aan te trekken om de biofarmaceutische industrie in ons land tot wasdom te brengen. Hierbij moet aangetekend worden dat de kapitaal behoefte van biofarmaceutische ondernemingen in bedragen loopt waaraan je moet wennen. De gemiddelde investering die gemoeid is met het op de markt brengen van een produkt in deze branche bedraagt tussen de 100 en 250 miljoen dollar waarbij tot op het laatst een aanzienlijk afbreukrisico blijft bestaan.

Toch zijn de cijfers uit deze branche in zowel economisch als maatschappelijk opzicht inspirerend. Een onderzoek van Ernst & Young brengt de Amerikaanse situatie in beeld [5]. De biotechnologische industrie bestaat momenteel uit 1231, meest kleine, bedrijven die bijna allemaal gestart zijn na 1970. Deze bedrijven geven werkgelegenheid aan 80.000 mensen en investeren zeer hoge bedragen in onderzoek en ontwikkeling. Afgelopen jaar was dat 5 miljard dollar. Van de gegenereerde opbrengsten vloeide gemiddeld 81 % terug naar het onderzoek. Naast de 28 geregistreerde medicijnen welke deze branche tot nu toe voortbracht zijn momenteel 270 nieuwe geneesmiddelen in het stadium van klinische testen en 2.000 produkten in een vroeger stadium van ontwikkeling. Terugkijkend op de laatste 15 jaar kan bovendien nu reeds gemeld worden dat het introduceren van een nieuw geneesmiddel door de kleinere en slagvaardige biofarmaceutische bedrijven gemiddeld 125 miljoen dollar kost tegen 230 miljoen door de gevestigde farmaceutische giganten.

Het kosten aspect

Een ander punt van belang bij deze financiële bespiegelingen betreft het feit dat dergelijke grote investeringen slechts gedaan worden indien verwacht mag worden dat het produkt uiteindelijk met winst verkocht kan worden. Dit brengt ons op het punt van de kosten van de gezondheidszorg. De overheid vertelt ons dat deze veel te hoog zijn en zij vreest dat ze door hoog-technologische ontwikkelingen nog verder zullen stijgen. Een vergelijking mag helpen dit beeld te relativeren: tegenover de 4,7

miljard gulden die in ons land wordt uitgeven aan geneesmiddelen staat een bedrag van 5,3 miljard dat jaarlijks in rook opgaat aan sigaretten. Voorts zij gezegd dat de kosten van medicijnen slechts 7 % van de totale kosten van de gezondheidszorg bedragen. Reguleren van de prijzen van geneesmiddelen zal derhalve weinig of geen effect hebben op de totale kosten van de gezondheidszorg. Het hierdoor gecreëerde klimaat zal echter wel tot gevolg hebben dat het moeilijker wordt financiering aan te trekken voor het ontwikkelen van nieuwe en betere geneesmiddelen. Hiermee wil ik allesbehalve de indruk wekken ook mee te willen huilen met de wolven in het bos, als het de vermeend hoge kosten van de gezondheidszorg betreft. Collega van Bakkum trok in zijn afscheidsrede drie jaar geleden al ten strijde tegen deze “fabel van de uit de pan rijzende kosten van de gezondheidszorg” door ze simpelweg te weerleggen op basis van de cijfers van het CBS. Daaruit blijkt dat de totale gezinsuitgaven voor medische verzorging significant langzamer stegen dan die voor bijvoorbeeld huisvesting of auto's [6]. Volgens de overheid mogen de kosten van de gezondheidszorg niet hoger worden dan 10 % van het Bruto Nationaal Produkt en men wenst dit te bereiken door middel van rantsoenering en zelfs het onthouden van zorg aan bepaalde patiënten. In plaats van in opstand te komen praat iedereen dat na, zonder onderzocht te hebben of deze mening nu ook gedeeld wordt door de bevolking die nota bene het bedrag via de verzekering volledig zelf betaalt. Het doet mij dan ook een groot genoegen dat ik u vandaag de resultaten mag mededelen van een zeer recent uitgevoerde enquête naar de mening van Nederlanders over de kosten van de gezondheidszorg [7]. Allereerst geeft deze enquête een opzienbarend beeld van de perceptie die men heeft met betrekking tot de hoogte van de kosten. Hoewel we feitelijk minder dan een dubbeltje van elke beschikbare gulden uitgeven aan de gezondheidszorg, blijkt uit het onderzoek dat 66 % van de bevolking denkt dat het meer dan 10 cent is, maar liefst 36 % denkt zelfs dat het meer dan 25 cent is. Blijkbaar heeft de volksindoctrinatie gewerkt en er nu al toe geleid dat het Nederlandse volk de werkelijkheid geheel uit het oog verloren heeft. Gevraagd naar hun mening met betrekking tot de hoogte van de kosten van de gezondheidszorg, vindt 13 % van de Nederlanders dat hierop kan worden bezuinigd terwijl 45 % van mening is dat hieraan meer zou

moeten worden uitgegeven, ook al zou dit verhoging van de premies betekenen. Gezien het feit dat slechts 1 % van de ondervraagden vindt dat de uitgaven aan zwakzinnigenzorg omlaag kunnen en 59 % deze verhoging wil, durf ik te concluderen dat deze cijfers geen reflectie zijn van direct eigenbelang, maar dat we simpelweg rijk genoeg zijn om ons een goed en ongerantsoeneerd gezondheidsstelsel te veroorloven.

Veiligheid

Vanzelfsprekend is het van groot belang dat bij het testen van nieuwe therapieën in de kliniek telkens zorgvuldige medisch-ethische afwegingen plaatsvinden waarin de veiligheidsaspecten eveneens worden meegewogen. Echter, het doen van experimenteel onderzoek brengt per definitie risico's met zich mee. We kunnen en moeten ons uiterste best doen deze risico's zo goed mogelijk te identificeren en te minimaliseren. Dit wordt bereikt door uitgebreid preklinisch onderzoek in het laboratorium en, indien absoluut noodzakelijk, met behulp van dierexperimenteel onderzoek. Ondanks deze inspanningen zal er toch altijd een moment komen waarop patiëntenonderzoek met enig risico plaats moet vinden zonder de absolute zekerheid op klinisch succes. Het is de taak van de klinici en de onderzoekers dit moment te bepalen en de risico's af te wegen tegen die van de geaccepteerde behandelwijze, de ernst van de ziekte zelf en het te verwachten voordeel voor de patiënt. Vervolgens worden deze argumenten via de geëigende procedures weer ter beoordeling voorgelegd aan onafhankelijke experts op het gebied van recombinant DNA-technologie en aan de bevoegde medisch-ethische commissies. Na goedkeuring kan de patiënt de nieuwe behandeling worden voorgesteld. Dit laatste gebeurt onder andere via een zogenaamde "informed consent"-procedure waarbij de patiënt zo goed mogelijk inzage wordt gegeven in de mogelijke risico's van de experimentele behandeling. Als gevolg van het uitputtend doorlopen van deze procedures kunnen we er, naar mijn mening, zeker van zijn dat de eerste klinische toepassingen van gentherapieën zowel in de Verenigde Staten als in Europa, op verantwoorde wijze verlopen zijn.

Vanuit een behoudend standpunt wordt soms wel eens betoogd dat het "gepruts met genen" de integriteit van de natuur aantast en dat een weg

wordt ingeslagen waarvan de uiteindelijke consequenties niet te overzien zijn. Deze angst voor het onbekende slaat soms zelfs door naar een “doos van Pandora”-theorie die ook graag gebruikt wordt door science fiction-schrijvers. Dit is bijvoorbeeld te zien in Steven Spielberg’s laatste film “Jurassic Park” waarin de gentechologie aan de basis staat van een grote rampspoed, veroorzaakt doordat de wetenschap, gelijk een tovenaars-leerling, haar controle verloor over hetgeen zij zelf startte. Los van het feit dat de mogelijkheden die door deze criticasters aan de wetenschap worden toegedicht schromelijk overschat zijn, verdient de kern van de boodschap toch een nadere beschouwing. Bezien in het licht van de somatische gentherapie zou de kritiek zijn dat hiermee het wezen van de biologie wordt aangetast. Dit zou ons bestaan in de toekomst kunnen wijzigen op een wijze die thans niet te voorzien is. Mijn standpunt hieromtrent is eerder pragmatisch dan conservatief van aard. Jazeker, de gentherapie is, evenals de meeste andere interventiestrategieën, in feite een poging om de biologie van de patiënt te veranderen. Het is echter diezelfde biologie die ons onder andere taaislijmziekte, spierdistrofie, leukemie, multipale sclerose, artritis en AIDS brengt. Vroeger bracht de natuur ons pokken, difterie, cholera, tuberculose en polio. Indien angst voor het onbekende een belangrijke raadgever was geweest aan het einde van de vorige eeuw hadden de biotechnologen van het eerste uur hiertegen geen remedie ontwikkeld en waren er thans ook geen antibiotica geweest. Hoe en in welke mate medisch-biologische ontwikkelingen, zoals de gentherapie, uiteindelijk ons bestaan zullen beïnvloeden is niet te voorspellen. Duidelijk is wèl dat er kansen zijn om op termijn een bijdrage te leveren aan het voorkomen en genezen van ernstige ziekten.

Kiembaanmanipulatie

In mijn betoog heb ik getracht u de somatische gentherapie toe te lichten. Naast de somatische gentherapie kan een vorm van genetische manipulatie onderscheiden worden die ongelukkigerwijs kiembaan-gentherapie wordt genoemd. Hierbij wordt bedoeld op de theoretische mogelijkheid om het nageslacht van veranderd erfelijk materiaal te voorzien. Het gebruik van de term *therapie* is hierbij verwarrend en niet correct aangezien er in het nageslacht per definitie nog geen ziekte geconstateerd

kan zijn en er dus ook geen sprake van genezing is. Voor therapie is immers eerst een diagnose vereist. Het ware duidelijker indien in dit verband de term kiembaanmanipulatie gebruikt zou worden. Met deze term komt eveneens het grote en principiële onderscheid met de somatische gentherapie beter naar voren. Voor alle duidelijkheid, kiembaanmanipulatie bij de mens is louter een theoretische mogelijkheid en geen onderwerp van praktisch onderzoek. De Gezondheidsraad stelt op dit punt voor een formeel moratorium in te stellen[1]. Het hierop gebaseerde regeringsstandpunt en een recent wetsvoorstel gaan nog een stap verder: hierin wordt aangegeven dat een verbod op kiembaanmanipulatie bij de mens zal worden bewerkstelligd.

Begrijpelijk(er)wijs wordt in ethische bespiegelingen en door de pers veel aandacht geschonken aan de kiembaanmanipulatie. Het roept gedachten op aan de eugenetica en aan een duister en verwerpelijk hoofdstuk uit de menselijke geschiedenis. Een geschiedenis waaruit de les valt te leren dat onderzoeksresultaten, indien ze voldoende attractief zijn, zullen worden toegepast tot heil of tot onheil van de mensheid [8]. De reactie die dit bij onderzoekers teweeg brengt is er vaak een van ontwijkende manoeuvres. Dit uit zich onder andere in en het vermijden van contacten met pers en publiek, alsof er iets te verbergen zou zijn. Hiermee gaat men mijns inziens voorbij aan het best beschikbare middel tegen ontoelaatbaar gebruik van kennis: openbaarheid en educatie. Het hoort tot de taak van onderzoekers en universiteit de maatschappij tijdig en op professionele wijze te informeren over ontwikkelingen in de wetenschap. Wetenschappelijke ontwikkelingen zijn uiteindelijk niet te sturen of tegen te houden. Een maatschappij kan echter wel beslissen de resultaten al dan niet toe te passen. Een volwaardige discussie hierover tussen de verschillende maatschappelijke groeperingen op basis van argumenten in plaats van emoties is mogelijk indien alle partijen beschikken over voldoende kennis om de argumenten op hun waarde te schatten. Met betrekking tot dit onderwerp wil ik u een citaat uit het rapport over gentherapie van de zogenaamde Clothier Commissie niet onthouden. In het voorwoord van dit Britse rapport over gentherapie staat: "To prohibit progress of science in any particular direction may well be tyranny; to seek to shape its course

is surely sensible” [9]. Het is aan ons allen ervoor te waken dat de beslissing “how to shape its course” in vrijheid kan worden genomen en nooit aan enkelen maar aan de maatschappij in zijn geheel zal worden overgelaten.

Mijnheer de Rector Magnificus, bestuurderen van deze universiteit en van de Faculteit der Geneeskunde,

Het huwelijk tussen de moleculaire genetica en de medische biologie kent vele klinisch toepasbare nakomelingen. Hieronder bevindt zich ook de gentherapie. Het uitbuiten van de aanwezige mogelijkheden op dit gebied vereist investeringen zowel in fundamenteel als in toegepast onderzoek. De voorttrekkende rol welke de Rijksuniversiteit van Leiden hierbij wenst te spelen komt onder andere tot uiting in de vestiging van deze leerstoel en de getoonde bereidheid deze onderzoekslijn, inclusief de daarbij horende verplichtingen, van TNO over te nemen. Graag maak ik van de gelegenheid gebruik de Universiteit en Faculteit hiervoor te bedanken. Ik zal mijn uiterste best doen het in mij gestelde vertrouwen waar te maken.

Leden van het bestuur van de stichting Lorentz-Van Itersonfonds TNO en leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel,

Het zal u misschien, net als mij, enigszins wrang voorkomen dat op het moment van het uitspreken van deze rede het gentherapie-onderzoek bij TNO gedisccontinueerd is. De visie van de stichting Lorentz-van Itersonfonds werd door het reorganisatiespook ingehaald. Des te dankbaarder ben ik de stichting dat, ondanks deze ontwikkelingen, zij mij op deze bijzondere leerstoel heeft willen benoemen en mijn hooglerarschap wil continueren. Moge de leerstoel voortbestaan als symbool van het gentherapie-onderzoek dat door de gezondheidsorganisatie van TNO werd voortgebracht.

Bestuurderen van TNO, medewerkers van het voormalige Instituut voor Toegepaste Radiobiologie en Immunologie,

Mijn dank gaat uit naar u allen die het mogelijk maakten van de gentherapie iets meer dan een veelbelovende theorie te maken. De aanwezige kennis en infrastructuur op het gebied van transplantatie-

biologie en proefdiergebonden, preklinisch onderzoek in Rijswijk zijn uniek in de wereld, van groot belang voor vernieuwend biomedisch onderzoek en opgebouwd op kosten van de maatschappij. Dit geeft ons allen een morele verplichting. Laten we ons uiterste best doen om, ook in nieuwe situaties, de maatschappij hiervan maximaal te laten profiteren. Ik dank TNO tevens voor de medewerking die zij verleende om het gentherapie onderzoek onder te brengen bij de Rijksuniversiteit te Leiden en het recent gestarte bedrijf IntroGene.

Dames en heren klinici actief in de gentherapie,

Als eenvoudig bioloog hebben uw grote kennis en gedrevenheid om nieuwe en betere therapieën te testen en te implementeren mij zeer getroffen en gesterkt in de opvatting dat uw betrokkenheid bij de ontwikkeling ervan niet vroeg genoeg kan beginnen. Nu ook het Academisch Ziekenhuis te Leiden evenals dat in Rotterdam hun interesse voor de gentherapie daadwerkelijk hebben laten blijken zijn de condities gunstiger dan ooit om met regelmaat de weg tussen prekliniek en kliniek te bewandelen. Gezien uw cruciale rol hierbij hoop en vertrouw ik op continuering van uw nauwe betrokkenheid bij het gentherapie-onderzoek.

Hooggeleerde van der Eb, beste Lex,

Door een reeds lang van te voren vastgelegde verplichting was het voor Lex van der Eb niet mogelijk vandaag hier te zijn. Desalniettemin laat ik me de kans niet ontnemen om toch ook enige woorden aan hem te wijden. Hij is duidelijk een stuwende kracht achter de gentherapie in de Leidse Universiteit. Toen ik in 1986 zijn groep verliet stond hij mij toe het ADA-onderzoek elders voort te zetten. Zelf startte hij meteen een nieuwe onderzoekslijn gericht op gentherapie voor hemofilie. Hans van Ormondt en Rob Hoebe maakten daar samen met Ernst Briët van de vakgroep hematologie een succesvolle onderneming van. Nu ik, via deze leerstoel, weer terugkom in zijn groep wil ik hem bedanken voor de generositeit waarmee hij me het project indertijd meegaf en bovenal voor de geboden gelegenheid de ex-TNO afdeling de relatief veilige haven van de Universiteit binnen te loodsen.

Hooggeleerde van Bekkum, beste Dick,

De afgelopen 7 jaar heb ik mogen profiteren van jouw inspirerende aanwezigheid in het Rijswijkse. Je bent verantwoordelijk voor de start van het gentherapie-onderzoek, de omgeving waarin zij de afgelopen jaren kon gedijen en sinds kort draag je weer belangrijk bij aan een opwindende en ongetwijfeld succesvolle toekomst ervan. Gelukkig vul je je pensioen wat dat betreft weer op geheel eigen wijze in. Mede namens de medewerkers van de afdeling gentherapie, bedankt voor hetgeen je deed en hopelijk in de toekomst nog zal doen.

Lieve Hester,

Een huishouden voeren met wat sinds kort een ondernemende professor heet is voorwaar geen sinecure. Het vereist soepel te kunnen overschakelen tussen gesprekken over turtles of het gouden materiaal op de Montessorischool naar je mening geven over de wenselijkheid een bepaald gevoelig onderwerp al dan niet op te nemen in mijn inaugurele rede, of je zoon en dochter een uur lang netjes stil te laten zitten op een harde houten bank (goed gedaan jongens !). Het gemak waarmee jij deze flexibiliteit opbrengt en accepteert dat de gemiddelde tijdsbesteding noodzakelijk voor het uitvoeren van de taken die ik zo graag op mij nam, misschien wat aan de hoge kant is, is zeer uitzonderlijk. Het brengt mij in een bevoorrechte positie die het mogelijk maakt mijn liefde voor het werk te combineren met die voor ons gezin. Heel erg bedankt daarvoor.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Zie bijvoorbeeld het advies uitgebracht door een commissie van de Gezondheidsraad. No. 31/89, 29 december 1989. Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie.
2. Proceedings of the international symposium on bone marrow therapy and chemical protection in irradiated primates. August 15-18, 1962 Radiobiological Institute TNO.

3. Rapport van de Adviesraad voor het Wetenschaps- en Technologiebeleid. Medisch biotechnologisch onderzoek in Nederland, 31 december 1992. Prof. dr. D. de Wiedt.
4. Rede uitgesproken bij de opening van het academisch jaar van de Rijksuniversiteit te Leiden, 6 september 1993, door mr. C.P.C.M. Oomen, voorzitter van het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit te Leiden.
5. Biotech 94 Long-Term Value Short-Term Hurdles. G.S. Burrill and K.B. Lee, Jr. Ernst & Young's eighth annual report on the biotechnology Industry.
6. Natuurlijk Toegepast. Afscheidscollege van D.W. van Bakkum als bijzonder hoogleraar in de Experimentele Transplantatie Biologie aan de Rijksuniversiteit te Leiden, 4 december 1990.
7. Resultaten van een enquête onder de nederlandse bevolking uitgevoerd door MarketResponse in oktober 1993, project 93.713.711.
8. Avonturen met de chimere. Rede uitgesproken door D.W. van Bakkum bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar aan de Rijksuniversiteit te Leiden, 27 oktober 1967.
9. Report of the Committee on the Ethics of Gene Therapy. Presented to Parliament by Command of Her Majesty, January 1992. C.M. Clothier.