

DNA-moleculen zijn geen organismen

Genetisch gemodificeerd 'naakt' DNA kan als vaccin worden toegediend en is mogelijk effectief tegen kanker, AIDS, SARS, malaria en andere aandoeningen. Het Nederlandse onderzoek naar deze toepassingen wordt echter belemmerd door een complexe beoordelingsprocedure. De Nederlandse overheid hanteert namelijk dezelfde regels voor naakt DNA als voor genetisch gemodificeerde organismen. Medisch oncoloog dr. John Haanen legt uit dat deze interpretatie van de EU-regels overbodig is en onze wetenschappelijke en economische concurrentiepositie aantast. Dit opinie-artikel, dat eerder in andere vorm werd gepubliceerd in *Conceptuur*, wordt hier op verzoek van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen opnieuw geplaatst.

Door John Haanen

Het Nederlands Kanker Instituut is gestart met de bouw van een GMP-productiefaciliteit voor naakt plasmide DNA voor het verrichten van vroeg-klinische trials met kankerpatiënten. Bij dit onderzoek wordt naakt plasmide DNA toegediend als een tumorvaccin, dat is bedoeld om het afweersysteem te richten op de eigen tumorcellen en deze cellen te vernietigen. Om uiteindelijk te kunnen komen tot een veilig en effectief vaccin is nog veel klinisch onderzoek nodig. Helaas vormen de huidige Nederlandse regelgeving en vergunning-

verlening een onnodig obstakel voor dit risicoarme translationele onderzoek.

Risicoarm

Een aantal DNA vaccins is reeds in mensen getest. Tot nu toe is de belangrijkste bijwerking een lokale reactie op de plaats van inspuiting die niet anders is dan bij andere vaccins. Uitvoerige studies zowel in preklinisch als in klinisch onderzoek hebben geen enkel milieurisico aangetoond. Een dergelijk risico is ook niet te

verwachten. Om te beginnen is de kans miniem dat het naakte plasmide DNA in het milieu terecht komt. Het wordt toegediend in huid of spierweefsel, waarbij het bijzonder onwaarschijnlijk is dat het DNA in intacte vorm in de bloedbaan komt. De kans dat het vervolgens via urine of speeksel in het milieu belandt, is nog weer vele malen kleiner. En zelfs als er wel enkele DNA-moleculen in het milieu zouden komen, is het lot van deze moleculen slechts afbraak. Naakt DNA is niet infectieus zoals virussen en kan zich niet zelfstandig vermenigvuldigen zoals bacteriën. Het is ondenkbaar dat de DNA-fragmenten, als zij al in het milieu terechtkomen, enige invloed uitoefenen op mens, dier of plant. Dagelijks komen onder natuurlijke omstandigheden kilo's menselijke en dierlijke DNA-moleculen via de ontlasting in het milieu, zonder enig aantoonbaar effect.

Definitie

Naakt DNA mist dus alle eigenschappen van een organisme om zich voort te planten. Het valt daarom niet onder de definitie van een micro-organisme of van een organisme. Er is bij een plasmide DNA vaccin geen sprake van een genetisch gemodificeerd micro-organisme (GGM) noch van een genetisch gemodificeerd organisme (GGO). Deze terminologie is essentieel als het gaat over de regelgeving rondom fabricage en gebruik van producten die bedoeld zijn voor genterapie. Het is

belangrijk om een onderscheid te maken tussen het gebruik van onschuldig naakt DNA en het gebruik van virussen om DNA over te brengen. Naakt DNA kan zichzelf nooit vermenigvuldigen, een virus kan dit onder gunstige omstandigheden wel.

Onnodig ingewikkeld

Ondanks het feit dat het hier gaat om een beproefde technologie zonder milieurisico's, zijn bij de aanvraag voor het gebruik van naakt plasmide DNA bij mensen maar liefst drie verschillende overheidsinstanties en twee adviesorganisaties betrokken (Figuur 1). Voor deze vergunningverlening baseert het Ministerie zich op twee Europese richtlijnen: EU-richtlijn inzake 'ingeperkt gebruik' (98/81/EG) en inzake 'introductie in het milieu' (2001/18/EG). Volgens de definities genoemd in deze richtlijnen is naakt DNA echter geen GGO. Daarom is het opmerkelijk dat hiervoor door de Minister van VROM een vergunning moet worden afgegeven. De interpretatie van de Europese richtlijnen door het Ministerie van VROM is dat op het moment dat een naakt plasmide DNA door een menselijke cel wordt opgenomen er in vivo een GGO is gevormd. Volgens het Ministerie van VROM valt hierdoor klinisch gebruik van naakt DNA wel onder het Besluit GGO.

Voor het verkrijgen van alle toestemmingen en vergunningen zijn tenminste enkele maanden nodig. In de praktijk gaat het veelal om een

>

Wat is naakt DNA?

Een plasmide is een circulair stukje DNA dat normaal gesproken in bacteriën voorkomt. Het DNA in de plasmide heet 'naakt' omdat het niet is 'verpakt' in eiwitten. In het laboratorium wordt naakt DNA gebruikt om nieuwe eigenschappen aan een (micro-)organisme toe te voegen, bijvoorbeeld de productie van een nieuw therapeutisch eiwit dat na zuivering kan worden gebruikt als medicijn (recombinant DNA technologie). Een aantal jaren geleden kwam men bij toeval tot de ontdekking dat gezuiverd plasmide DNA ook door cellen in het menselijk lichaam kan worden opgenomen. Hoe die opname precies gebeurt, is nog steeds niet opgehelderd. Wel is duidelijk geworden dat het naakte DNA in het cytoplasma van de cel terecht komt en daar de blauwdruk vormt voor eiwitproductie. Dit gegeven is van groot belang voor toepassingen, onder meer in vaccins: naakt DNA kan worden gebruikt om cellen in het lichaam van de patiënt bepaalde (therapeutische) eiwitten te laten produceren.

Het effect is tijdelijk. Transport van naakt DNA vanuit het cytoplasma naar de celkern is bijzonder inefficiënt. Naakt DNA wordt dan ook vrijwel niet ingebouwd in menselijke chromosomen. Daarnaast wordt het in het cytoplasma vrij snel afgebroken. De productie van de therapeutische eiwitten is dan ook van korte duur, maar wel voldoende om het afweersysteem te 'attenderen' op tumorcellen. Deze activering kan langduriger zijn, met hopelijk als gevolg dat het afweersysteem de tumor opruimt. Vandaar dat er veel belangstelling is voor onderzoek naar het gebruik van naakt DNA bij patiënten met kanker. Maar niet alleen in de oncologie is er belangstelling. In een veel verder gevorderd stadium is het onderzoek met DNA vaccins bij sommige infectieziekten. Op dit moment wordt zowel bij de ontwikkeling van een vaccin tegen HIV (het AIDS virus) als tegen malaria onder andere gebruik gemaakt van naakt DNA.

veelvoud hiervan omdat in de regel onderzoekers om aanvullende informatie wordt gevraagd. Voorts worden door het Ministerie van VROM vanwege de veronderstelde milieurisico's twee publieke consultatierondes gehouden van 4 en 6 weken respectievelijk. In de tussentijd ontstaat forse vertraging ten opzichte van onderzoekers in andere landen waar men de regels wat effectiever toepast. Dit schaadt onze concurrentiepositie. De investeringen van het NKI en andere instituten in innovatief onderzoek komen hiermee onder druk te staan.

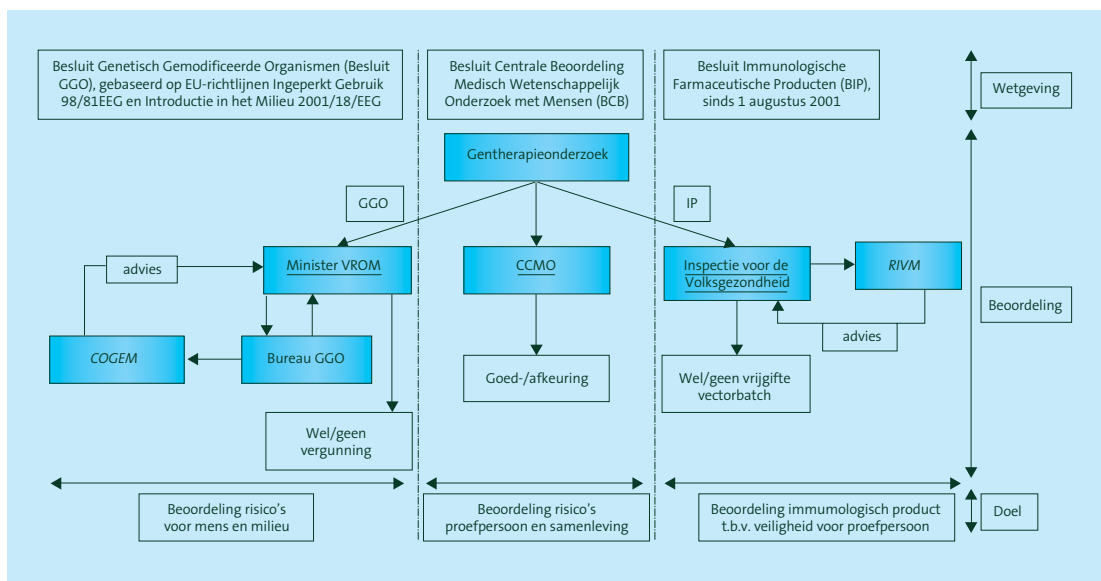
De procedure is dus nodeloos ingewikkeld. Misschien nog wel belangrijker is de constatering dat onduidelijk is wie bij de overheid eindverantwoordelijk is voor de beoordeling van klinische genterapie. Niet minder dan drie overheidsinstanties (her)beoordelen voor een deel dezelfde informatie zonder dat dit in verhouding staat tot de risico's voor patiënt, flora en fauna. Sterker, de versnippering creëert onduidelijkheid en verwarring en getuigt niet van helder en efficiënt openbaar bestuur. Welke overheidsinstantie is nu precies waarvoor verantwoordelijk? Wie spreken we aan als het mis gaat? De ervaring leert dat in dat geval de betrokken overheidsinstanties tegenstrijdige adviezen geven.

Eenvoudiger en beter

Binnen de EU-wetgeving is er mijns inziens voldoende ruimte voor vereenvoudiging van de regelgeving. Er zou één overheidsinstantie eindverantwoordelijk moeten zijn en toestemming verlenen voor het uitvoeren van klinisch genterapieonderzoek, waaronder onderzoek met naakt DNA. Hierbij zou mijns inziens gebruik gemaakt kunnen worden van de bestaande expertise bij de CCMO en de twee betrokken adviesorganen (COGEM en RIVM) zodat een adequate en realistische bescherming van patiënt, flora en fauna plaatsvindt. Het huidige Kabinet Balkenende streeft naar een transparantere overheid met minder regels. Premier Balkenende heeft hiervoor het Innovatie Platform opgericht. Regelgeving voor onderzoek aan genterapie in Nederland is bijzonder ingewikkeld en weinig inzichtelijk. Verbetering en vereenvoudiging van deze regelgeving is een mooie uitdaging voor het Innovatie Platform. ■

Dr. J.B.A.G. Haanen (j.haanen@nki.nl) is internist-oncoloog in het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam. Een eerdere versie van dit artikel verscheen in december 2003 in Conceptuur, tijdschrift over geneesmiddelenonderzoek in Nederland. De herpublicatie vindt plaats op verzoek van de FMWV.

Inmiddels is een commissie, waarin ambtenaren van de ministeries van VWS en VROM en diverse wetenschappers zitting hebben, bezig de regelgeving rond genterapie onder de loep te nemen. Ook de hier beschreven naakte DNA vaccins worden hierin betrokken. De rapportage vindt naar verwachting deze zomer plaats.



Een complex netwerk van adviesorganen en instanties bemoeit zich in ons land met de vergunningverlening voor klinisch genterapieonderzoek. Een genterapeutisch middel wordt behandeld als een genetisch gemodificeerd organisme (GGO) en wanneer het een vaccin betreft ook als een immunologisch farmaceutisch product (IP).

Een korte reactie van het ministerie van VROM

In de eerste plaats liggen de procedures waarlangs vergunningen door VROM worden afgegeven vast in de wetgeving (in dit geval de Algemene wet bestuursrecht) en zijn dus niet afhankelijk van de omvang van het risico zoals in het artikel wordt gesteld. Dit neemt niet weg dat momenteel gewerkt wordt aan het beter stroomlijnen van de uitvoering van de verschillende procedures binnen de bestaande wet- en regelgeving. In de zomer zullen de resultaten bekend zijn.

In de tweede plaats zijn op een aantal punten opmerkingen te maken bij een aantal inhoudelijke zaken, deze reactie beperkt zich tot het belangrijkste punt. De heer Haanen zegt dat 'naakt DNA vrijwel niet wordt ingebouwd'. Daarmee geeft hij al antwoord op de vraag of het onder de

regelgeving valt, ja dus. Dat hij een aantal concrete toepassingen noemt waaraan geen risico's zijn verbonden is correct, maar de regelgeving is bedoeld om alle mogelijke risico's die verbonden kunnen zijn aan handelingen met DNA moleculen te dekken. Het is op voorhand niet zo eenvoudig om alles in te delen in de categorie 'geen risico'. Omdat het ministerie van VROM bekend is met deze geluiden en openstaat voor discussie is een advies aan de COGEM gevraagd. Na de zomer zal het advies gereed zijn en zal de COGEM haar advies met belanghebbenden bespreken.

Anneke van Limborgh
Hoofd Afdeling straling, nucleaire en bioveiligheid van het ministerie van VROM



HERSENSTICHTING NEDERLAND

De Hersenstichting Nederland (HsN) stelt zich ten doel wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken van hersenziekten te steunen, evenals onderzoek naar de mogelijkheden om deze aandoeningen te voorkomen, te behandelen en de gevolgen ervan te verzachten. Daarnaast geeft de HsN voorlichting.

Het Bestuur van de Hersenstichting Nederland maakt bekend dat

subsidieaanvragen voor wetenschappelijk onderzoek

kunnen worden ingediend.

- Een aanvraag (vooraanmelding) voor subsidie wordt gedaan door middel van het insturen van een standaardformulier, waarop een samenvatting van het onderzoek en een kostenbegroting (max. € 25.000,-) vermeld worden.
- Na ontvangst van de formulieren zal het Bestuur, op advies van de Wetenschappelijke Adviesraad, een aantal aanvragers in de gelegenheid stellen een volledig uitgewerkt projectvoorstel in te dienen.
- Naast een kosten-batenanalyse vindt er een beoordeling plaats door externe referenten wat betreft de wetenschappelijke inhoud én de maatschappelijke relevantie.
- De voorkeur gaat uit naar projecten die ingebed zijn in een groter onderzoeksprogramma. De aanvrager dient gepromoveerd te zijn. Daar de beschikbare middelen bescheiden zijn, kan in principe slechts een gedeelte van een (lopend) project gesubsidieerd worden. De Hersenstichting Nederland zoekt in haar toekenningen naar een evenwichtige verdeling tussen basaal en toegepast onderzoek. Met name wetenschappers die zich bezighouden met toegepast onderzoek worden uitgenodigd een aanvraag in te dienen.
- De honoreringsbesluiten betreffende de uitgewerkte projectvoorstellen kunnen februari 2005 worden verwacht.

Uw standaardformulier (dubbelzijdig gekopieerd, in 15-voud) dient uiterlijk 15 juli 2004 in het bezit te zijn van de HsN. U kunt deze richten aan: Bestuur van de Hersenstichting Nederland, Postbus 191, 2501 CD Den Haag. Inlichtingen: mw.ir. H.A.M. van Nies; rvannies@hersenstichting.nl; 070- 302 47 54.

Standaardformulieren zijn van 7 juni tot 9 juli 2004 te downloaden van: www.hersenstichting.nl

Nadere informatie over de Hersenstichting is te vinden op de internetsite www.hersenstichting.nl.

