

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J. J. Atsma
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 10 juli 2012
KENMERK CGM/120710-01
ONDERWERP Advies: klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector als aanvullende behandeling van prostaatkanker

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IM 12-002 met de titel 'Oncolytic adenovirus therapy using a prostate-specific conditionally replication-competent adenovirus as an adjuvant treatment for localised prostate cancer' van het Erasmus MC, deelt de COGEM u het volgende mee.

De COGEM is verzocht te adviseren over een klinische studie fase I waarbij een zogenaamde conditioneel- replicerende adenovirale vector wordt toegediend aan patiënten met prostaatkanker. De vector wordt via vier injecties direct in de prostaat geïnjecteerd. De risico's die bij deze klinische studie eventueel kunnen optreden hebben betrekking op de pathogeniteit van de vector, de kans op uitscheiding ('shedding') van het ggo en de kans op recombinatie met wildtype adenovirussen.

De vector is gebaseerd op wildtype adenovirus serotype 5 en kan alleen in de prostaat effectief repliceren. Het genetisch gemodificeerde virus mist enkele genen die nodig zijn voor efficiënte replicatie en voor remming van het afweersysteem. Het virus bevat verder geen eiwitcoderend transgen. Hierdoor is de COGEM van mening dat de adenovirale vector verzwakt is ten opzichte van het oudervirus.

De patiënten mogen direct na de behandeling het ziekenhuis verlaten. In theorie kan het virus zich vanuit de patiënt in het milieu verspreiden en derden infecteren. Het virus kan zich echter niet repliceren buiten de prostaat en zal snel door het afweersysteem onschadelijk gemaakt worden. De COGEM is daarom van mening dat de risico's van verspreiding verwaarloosbaar klein zijn.

De COGEM acht de kans op het ontstaan van een recombinant virus tijdens de productiefase of na toediening in de patiënt (vanwege de mogelijke aanwezigheid van een wildtype virus in de patiënt) aanwezig. Echter, in het uiterste geval leidt recombinatie tot een virus met een normaal (wildtype) replicatieprofiel en daarbij passende pathogeniteit. Dergelijke virussen circuleren altijd in de samenleving en leiden in de huidige situatie niet tot extra risico's.

Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met een conditioneel-replicerend humaan adenovirus verwaarloosbaar klein zijn.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij

Met het oog op eventuele belangverstrengelingen zijn de COGEM leden prof. dr. R.A.M. Fouchier en prof. dr. R.C. Hoebe niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector als aanvullende behandeling van prostaatkanker

COGEM advies CGM/120710-01

Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een vergunningaanvraag voor een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirusvectoren. Het betreft een fase I klinische studie in patiënten met prostaatkanker. De huidige behandeling bestaat uit chirurgische verwijdering van de gehele prostaat (radicale prostatectomie). Voor een substantieel deel van de patiënten is deze behandeling echter niet afdoende. Om de behandeling te verbeteren wil de aanvrager onderzoek doen naar het gebruik van oncolytische adenovirussen als aanvullende therapie. Daartoe zal een adenovirale vector die selectief repliceert in prostaatcellen, drie weken voor de radicale prostatectomie, lokaal in de prostaat worden gespoten.

In deze studie wordt primair gekeken naar de veiligheid van de behandeling. Daarnaast zal ook het effect van de behandeling op de prostaat en het immuunsysteem van de patiënt worden bestudeerd om inzicht te krijgen in de inductie van een afweerreactie tegen de tumor.

Prostaatkanker

In Nederland wordt jaarlijks bij meer dan 10.000 mannen prostaatkanker vastgesteld. Ruim 70% van hen is 65 jaar of ouder. De prostaat is een klier die om de urinebuis heen ligt en prostaatvocht produceert dat bij de zaadlozing samen met de zaadcellen naar buiten komt. Prostaatkanker ontwikkelt zich in de cellen van de klierbuisjes van de prostaat. Een duidelijke oorzaak van prostaatkanker is onbekend, maar het is waarschijnlijk dat een verandering in de hormonale regeling van de prostaat een rol speelt in het ontstaan van prostaatkanker.¹ De standaard behandeling bestaat uit het chirurgisch verwijderen van de prostaat. Echter, in 35% van de gevallen blijven er kankercellen achter in het lichaam die zich kunnen ontwikkelen tot nieuwe kwaadaardige tumoren.²

Adenoviridae

Adenovirale vectoren zijn afgeleid van adenovirussen (*Adenoviridae*, genus *Mastadenovirus*) en worden veelvuldig gebruikt als een effectief genoverdrachtsysteem. Er bestaan 54 verschillende serotypes humane adenovirussen, welke geclassificeerd kunnen worden in zeven groepen (A tot en met G).³ Adenovirussen hebben een gastheerbereik dat beperkt is tot één soort of tot nauw verwante soorten.^{4,5} Adenovirussen kunnen de luchtwegen, het maag-darmstelsel en soms de ogen infecteren.⁶ Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte verkoudheidssymptomen, zonder noodzaak tot medische behandeling.⁷ De infectie is doorgaans zelflimiterend. Bij patiënten met een sterk verzwakt afweersysteem kunnen echter ontstekingen aan de nieren en longen ontstaan met mogelijk fatale gevolgen.⁵

Immuniteit tegen hAd5 onder de bevolking

Nagenoeg de gehele bevolking is ooit (over het algemeen al tijdens hun jeugd) geïnfecteerd geweest met een adenovirus.⁸ Hierdoor hebben bijna alle mensen antilichamen gericht tegen adenovirussen (humorale immuniteit). Een deel van deze antilichamen neutraliseert het virus, maar ook niet neutraliserende antilichamen helpen bij het opruimen van het virus. In de Verenigde Staten zijn bij 33-66% van de bevolking neutraliserende antilichamen tegen hAd5 gedetecteerd; in Nederland is dit percentage nog iets hoger.^{9,10,11,12} Dit betekent niet dat het overige deel van de bevolking geen antilichamen bezit, maar dat deze niet gedetecteerd zijn. Waarschijnlijk hebben alle mensen een induceerbare geheugen-B cel respons tegen humane adenovirussen. Naast de humorale immuniteit hebben de meeste mensen ook een cellulaire immuniteit. De immuniteit tegen adenovirussen is levenslang en als gevolg van de opgebouwde immuniteit zijn bij mensen op latere leeftijd vrijwel uitsluitend subklinische herinfecties te zien. Dit houdt in dat de afweer voldoende is om heftige virusreproductie (en bijkomende symptomen) te voorkomen.

Genomische organisatie van de Adenoviridae

Adenovirussen bestaan uit een lineair dubbelstrengs DNA molecuul omgeven door een eiwitmantel.^{4,5} Het genoom van hAd5 is onderverdeeld in een vroege (Early) en een late (Late) regio. De vroege regio komt kort na binnenkomst van het virus in de cel tot expressie. De late regio komt pas tot expressie als de DNA-replicatie gestart is. De transcriptie van de vroege genen leidt tot de synthese van ongeveer 17 vroege eiwitten, waaronder E1A, E1B en E3. De E1A eiwitten zijn betrokken bij de inductie van virale replicatie en de E1B eiwitten beschermen de gastheer cel tegen geprogrammeerde celdood (apoptose). De E3 eiwitten blokkeren de afweerreactie tegen het virus.^{4,5,13}

De adenovirale vector

De aanvragers gebruiken een conditioneel-replicerend adenovirus (Ad[I/PPT-E1A]) als genetisch gemodificeerd organisme (ggo). Het ggo is geproduceerd door het '*Center of Cell and Gene Therapy*' in de Verenigde Staten en is afgeleid van het adenovirus serotype 5. Ten opzichte van het uitgangsvirus mist het ggo het E1B en E3 domein. Hierdoor kan de vector zich minder efficiënt repliceren en wordt het sneller door het afweersysteem geïnactiveerd. Daarnaast is het oorspronkelijke E1A domein vervangen door het E1A domein van humaan adenovirus serotype 2 en is de E1A promotor vervangen door een prostaat-specifiek regulator element. Dit element is opgebouwd uit de promotor van het zogenaamde '*T cell receptor gamma-chain alternate reading frame protein*', een enhancer van het '*prostate specific antigen*' en een enhancer van het '*prostate specific membrane antigen*'. Tevens bevat de vector de H19 insulator afkomstig uit de muis die ervoor zorgt dat de voorliggende E1 enhancersequentie de tissuespecifieke promotor niet kan activeren. Door deze combinatie van elementen wordt efficiënte replicatie van het ggo beperkt tot de prostaatcellen. De vector bevat verder geen eiwitcoderend transgen.

Opzet van het onderzoek

Tijdens de studie zullen minimaal twaalf patiënten worden behandeld met Ad[I/PPT-E1A]. Er zal per groep van vier patiënten een dosis van 1×10^{11} , 1×10^{12} of 5×10^{12} virale partikels ingespoten worden op vier verschillende plaatsen in de prostaat. Het maximum aantal deelnemers zal vierentwintig personen beslaan. De behandeling zal 3 weken voor radicale prostatectomie plaatsvinden. Het ggo wordt op de dag van behandeling ontdooid en overgebracht naar een injectiespuit met naald. Deze handeling zal plaatsvinden in een veiligheidskabinet van klasse II in een ML-II laboratorium. De injectiespuit wordt vervolgens in een schokbestendige koelbox geplaatst en naar de polikliniek getransporteerd. De behandeling zal plaatsvinden in een reguliere behandelkamer. De patiënten worden direct na behandeling uit het ziekenhuis ontslagen en zullen op een aantal vooraf gedefinieerde tijdstippen na toediening gecontroleerd worden op het optreden van potentiële bijeffecten om het veiligheidsprofiel van Ad[I/PPT-E1A] te bepalen. Hiervoor zullen onder andere bloedmonsters, urinemonsters en prostaatsmear verzameld worden. Ongeveer 21 dagen na toediening van het ggo zullen de patiënten een radicale prostatectomie ondergaan. Het verzamelen en analyseren van bloedmonsters zal op gezette tijden na de chirurgische behandeling doorgaan.

Eerdere COGEM adviezen

In 2006 heeft de COGEM geadviseerd over een klinische studie met niet-replicerende adenovirale vectoren die coderen voor het humaan interleukine-12. Deze adenovirale vectoren werden als adjuvant toegediend aan patiënten met prostaatkanker.¹⁴ Aangezien het ggo rechtstreeks in de prostaat geïnjecteerd werd, achtte de COGEM het waarschijnlijk dat het ggo via excreta in het milieu terecht zou komen. Hoewel de COGEM van mening was dat het effect van een infectie van derden met dit ggo zeer klein zou zijn, achtte zij het van belang dat de patiënten gebruik zouden maken van op barrière berustende anticonceptie en dat de urine van de patiënten met chloortabletten geïnactiveerd zou worden. Dit om de kans op verspreiding van het ggo via urine of sperma te minimaliseren.

In 2009 heeft de COGEM voor het eerst geadviseerd over een klinische studie met conditioneel replicerende adenovirusvectoren.¹⁵ Deze vectoren werden toegepast in patiënten met een hersentumor. De vector bezat ten opzichte van het oudervirus een vergroot tropisme, maar kon alleen in tumorcellen effectief repliceren. De COGEM was in dit geval van mening dat het ggo verzwakt was ten opzichte van het oudervirus. Er kon echter niet uitgesloten worden dat het ggo zich na toediening vanuit de hersenen zou verspreiden naar andere delen van het lichaam en via lichaamsvloeistoffen uitgescheiden zou worden. In het 'worst case' scenario zou recombinatie van het ggo met een wildtype adenovirus kunnen leiden tot een virus met een normaal (wildtype) replicatieprofiel en een vergroot celtropisme.

Om de risico's van deze klinische studie te beperken heeft de COGEM geadviseerd verschillende risicomanagement maatregelen toe te passen. Deze maatregelen hadden betrekking op de inclusiecriteria voor de patiënten (geen (adenovirus)infectie, goed functionerend immuunsysteem), het monitoren van shedding en het beschermen van de patiënt en de medewerkers of bezoekers. Mede vanwege de mogelijkheid dat een patiënt het ziekenhuis voor

beëindiging van het experiment zou kunnen verlaten, achtte de COGEM de risico's van de klinische studie aanvankelijk niet verwaarloosbaar klein.

Op basis van dit advies heeft de aanvrager destijds aanvullende informatie aangeleverd over de conditie van de patiënten, de kans dat zij het ziekenhuis voortijdig verlaten en het handhaven van inperkingmaatregelen in een andere omgeving (thuis) dan het ziekenhuis. Naar aanleiding van deze aanvullende informatie achtte de COGEM de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein en adviseerde zij positief over de vergunningaanvraag.¹⁶ In een later stadium heeft de aanvrager nog verzocht de periode, die de patiënt in een isolatiekamer moest verblijven, in te mogen korten. De COGEM heeft daarmee ingestemd indien de wonden na drie opeenvolgende inspecties geen vocht zouden afscheiden.¹⁷

Overweging

In de onderhavige aanvraag wordt de conditioneel-replicerende adenovirale vector Ad[I/PPT-E1A] toegediend aan patiënten met prostaatkanker. Risico's die hierbij kunnen optreden, hebben betrekking op de pathogeniteit van het ggo, de eventuele vorming van nieuwe recombinante virussen en de mogelijke verspreiding van het ggo in het milieu. Door deze verspreiding zouden andere personen dan de deelnemende patiënten geïnfecteerd kunnen worden met het ggo of met een recombinant virus.

Pathogeniteit van het ggo

Ad[I/PPT-E1A] mist ten opzichte van het uitgangsvirus het E1B en het E3 domein. Hierdoor kan de vector zich minder efficiënt repliceren en wordt het sneller door het afweersysteem geïnactiveerd. Verder is het oorspronkelijke E1A domein vervangen door het E1A domein van humaan adenovirus serotype 2 en is de E1A promotor vervangen door een prostaat-specifiek regulatorisch element. Tevens bevat de vector de H19 insulator afkomstig uit de muis die ervoor zorgt dat de voorliggende E1 enhancersequentie de tissuespecifieke promotor niet kan activeren. De vector bevat geen eiwitcoderend transgen.

De specificiteit en de cytotoxiciteit van de vector zijn *in vitro* in verschillende humane celcultures onderzocht, waaronder vasculaire endotheelcellen, bronchiale endotheelcellen, hepatocyten en urotheliale cellen.² Uit het onderzoek kwam naar voren dat het virus niet in deze celcultures replicateert en ook niet cytotoxisch is. Het virus blijkt bij biologisch irrelevant hoge waarden (concentraties van 500 MOI of hoger, ofwel de ratio van het aantal infectieuze virusdeeltjes ten opzichte van het aantal doelwitcellen) na 6 dagen toxiciteit te vertonen in hepatocyten. Het afsterven van de hepatocyten is volgens de onderzoekers niet te wijten aan replicatie van het virus, omdat er geen replicatie werd aangetoond. Vermoedelijk heeft het afsterven van de cellen te maken met een verhoogde opname en ophoping van virusdeeltjes in het cytoplasma in combinatie met de kwetsbaarheid en korte *in vitro* levensduur van de hepatocyten.²

De toxiciteit is verder *in vivo* bestudeerd in zogenoemde 'Naval Medical Research Institute' (NMRI) muizen. Dit is een goed gekarakteriseerd proefdiermodel voor toxicologisch onderzoek.¹⁸ De muizen hebben een goed functionerend immuunsysteem, waardoor immunologische effecten

ook geanalyseerd kunnen worden. Zij zijn echter niet vatbaar voor het ggo en het virus kan zich ook niet repliceren in de muizenprostaat. Het onderzoek is daarom alleen geschikt voor bestudering van de algemene toxiciteit van het gentherapeuticum. Hiertoe kregen de muizen een dosis van 0.1, 1 en 10 keer de maximale klinische dosis per lichaamsgewicht intraveneus toegediend om de biodistributie en eventuele toxische systemische effecten van het virus te bestuderen. Dit experiment representeert een worstcase scenario waarbij alle Ad[I/PPT-E1A] deeltjes vanuit de prostaat in de circulatie zijn geëkt. Volgens de aanvrager kwam uit het onderzoek naar voren dat de biodistributie van Ad[I/PPT-E1A] correleert met de dosis en de doorbloeding van de organen. Bij een zeer hoge dosis die groter is dan de maximale toegediende klinische dosis werd er vergroting van de milt waargenomen en werd er meer glycogeen afgezet in de lever. Er werden verder geen toxische effecten waargenomen.

De preklinische data tonen aan dat het virus specifiek repliceert in prostaatcellen en niet-cytotoxisch is voor niet-prostaat cellen en organen. Op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat het virus geïntenuëerd is ten opzichte van het wildtype virus en beschouwd kan worden als apathogeen.

Karakterisatie van het ggo

De te testen virusbatch is op een aantal manieren gekarakteriseerd. Naast een restrictieanalyse en het bepalen van het E1A expressieprofiel is ook een sequentieanalyse van het ggo aangeleverd. Uit de aangeleverde informatie blijkt dat de vector die gebruikt wordt in de klinische studie ten aanzien van enkele nucleotiden af te wijken van de oorspronkelijke gepubliceerde sequentie van het ggo. Deze mutaties zijn ‘silent’ of zitten niet in een ‘open reading frame’. Drie mutaties bevinden zich in de H19 insulator en kunnen theoretisch gezien de functie van deze insulator beïnvloeden en daarmee de specificiteit van het virus verminderen.

Uit de aangeleverde preklinische specificiteitsstudies valt niet op te maken of de studies zijn uitgevoerd met het te testen virus of met de oorspronkelijke vector al dan niet in afwezigheid van de mutaties. De COGEM kan daarom niet uitsluiten dat de mutaties van invloed zijn op de specificiteit van het ggo. Echter, ook in het onwaarschijnlijke geval dat de vector zich in andere cellen dan prostaatcellen repliceert, zullen de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De vector bezit geen E1B en E3 sequenties, waardoor het minder efficiënt repliceert en snel door het afweersysteem geïnactiveerd zal worden.

Shedding van het ggo

Na toediening van de adenovirale vector mag de patiënt direct het ziekenhuis verlaten. Hierdoor kan het ggo zowel in het ziekenhuis als in de thuissituatie of elders in het milieu worden uitgescheiden. De aanvrager geeft verschillende mogelijkheden waarop het ggo in het milieu terecht kan komen.

Het virus wordt transrectaal in de prostaat geïnjecteerd. Het virus zou in het rectum kunnen lekken en via de feces het lichaam kunnen verlaten. Daarnaast kan het virus vanuit de prostaat in het urogenitale systeem belanden en zich via urine of ejaculaat verspreiden. Uit een eerder

onderzoek met een ander replicatiecompetent adenovirus tegen prostaatkanker bleek het virus na acht dagen in lage concentraties nog door enkele patiënten via de urine uitgescheiden te worden.¹⁹ Verder kan het virus in de bloedsomloop terechtkomen en van daaruit uitgescheiden worden. Als laatste zou het virus tijdens de handelingen gemorst kunnen worden of tijdens de chirurgische ingreep vrij kunnen komen.

Hoewel de kans op verspreiding aanwezig is, acht de COGEM de risico's die hieraan verbonden zijn verwaarloosbaar klein. Het virus is nog wel in staat om gastheercellen te infecteren, maar kan zich niet repliceren buiten de prostaat. Daarnaast is het virus sterk verzwakt door de modificatie en is de immuniteit tegen wildtype hAd5 in de samenleving groot. Een eventuele infectie zal daarom snel uitdoven. Om de kans op verspreiding verder te beperken, wordt de patiënten gevraagd tijdens de geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken.

Recombinatie

De productie van de vector vindt plaats in HEK293 cellen. Deze cellijn brengt het hAd5E1 domein constitutief tot expressie. De aanvrager geeft aan dat er tijdens deze productie een aantal recombinanten kunnen ontstaan. Dergelijke recombinanten kunnen ook ontstaan wanneer de patiënt geïnfecteerd is met een wildtype hAd5 virus. De mogelijke recombinanten worden hieronder weergegeven:

- Een recombinant waarin het hAd2E1A insert in de vector is vervangen door het hAd5E1A insert uit de productiecellijn of het wildtype virus. Deze recombinatie heeft geen invloed op de functionaliteit of pathogeniteit van Ad[I/PPT-E1A] aangezien er geen functionele verschillen zijn tussen het E1A transcript van hAd2 en hAd5.
- Een recombinant waarbij het E1B gen uit het genoom van de productiecellijn of het wildtype virus in Ad[I/PPT-E1A] belandt. Deze variant kan efficiënter repliceren in de prostaat, waardoor er meer virusdeeltjes ontstaan. De aanvrager geeft aan dat het klinische product per 1 miljoen virusdeeltjes, 1 virusdeeltje bevat met daarin een E1B sequentie.
- Een recombinant waarbij het E3 gen opnieuw in Ad[I/PPT-E1A] wordt geïntroduceerd. Deze recombinatie kan alleen optreden bij patiënten die geïnfecteerd zijn met het wildtype virus, omdat de productiecellijn geen E3 domein bevat. Recombinatie zal resulteren in een virus dat minder snel door het immuunsysteem van de patiënt wordt herkend en daardoor mogelijk langer in het lichaam kan persisteren.
- Een recombinant waarin de I/PPT promotor is vervangen door de E1A promotor. Deze variant kan non-selectief repliceren.
- Een combinatie van bovenstaande recombinaties wat leidt tot een variant die pathogener is dan Ad[I/PPT-E1A] aangezien deze non-selectief en efficiënter kan repliceren maar in het uiterste geval tot een virus met een normaal (wildtype) replicatieprofiel en pathogeniteit.

Op basis van bovenstaande gegevens acht de COGEM de kans op recombinatie aanwezig. Het ggo bevat echter geen eiwitcoderend transgen dat door recombinatie in een wildtype virus terecht kan komen. In het uiterste geval zou recombinatie van het ggo met een wildtype adenovirus leiden

tot een virus met een normaal (wildtype) replicatieprofiel en pathogeniteit. Zoals eerder vermeld verloopt een infectie met het wildtype virus in mensen met een gezond afweersysteem asymptomatisch of met lichte verkoudheidssymptomen. Aan de studie mogen alleen patiënten met een goed functionerend immuunsysteem meedoen. Op basis van deze gegevens acht de COGEM het risico gepaard aan recombinatie verwaarloosbaar klein.

Conclusie

De aanvrager is voornemens een klinische studie fase I uit te voeren waarbij patiënten met prostaatkanker worden behandeld met een conditioneel-replicerend humaan adenovirus. Risico's die hierbij kunnen optreden hebben betrekking op de pathogeniteit van het ggo, de eventuele vorming van nieuwe recombinante virussen en de mogelijke verspreiding van het ggo in het milieu.

De COGEM is van mening dat de vector verzwakt is ten opzichte van het wildtype virus. De vector bezit een regulator element, waardoor het alleen in de prostaat kan repliceren. Daarnaast bevat de vector geen E1B en E3 sequenties, waardoor het minder efficiënt repliceert en snel door het afweersysteem geïnactiveerd zal worden. Indien het ggo vanuit de patiënt vrijkomt, zijn de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein, omdat een eventuele infectie in derden snel uit zal doven.

De COGEM acht de kans op het ontstaan van een recombinant virus tijdens de productiefase of na toediening in de patiënt (vanwege de mogelijke aanwezigheid van een wildtype virus in de patiënt) aanwezig. Echter, in het uiterste geval leidt recombinatie tot een virus met een normaal (wildtype) replicatieprofiel en pathogeniteit. Een infectie met een dergelijk virus verloopt meestal asymptomatisch of met lichte verkoudheidssymptomen, zonder noodzaak tot medische behandeling.

Concluderend is de COGEM van mening dat de milieurisico's verbonden aan deze klinische studie met een conditioneel-replicerend humaan adenovirus verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. KWF kankerbestrijding: <http://kanker.kwfkankerbestrijding.nl/soorten-kanker/Pages/soorten-kanker-prostaatkanker.aspx> (juni 2012)
2. Adamson et al. (2012). In vitro primary cell culture as a physiologically relevant method for preclinical testing of human oncolytic adenovirus. *Hum Gene Ther* 23:218-30
3. King AMQ *et al.* (editors) (2012). Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, Elsevier Academic Press
4. McConnell M.J & Imperiale, M.J. (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 15:1022-1033
5. Knipe DM & Howley PM (2001). Fields virology, volume two, fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.

6. Vorburger SA & Hunt KK (2002). Adenoviral gene therapy. *Oncologist* 7: 46-59
7. Brew BJ & Garrick R (1987). Gliomas presenting outside the central nervous system. *Clin Exp Neurol* 23: 111-117
8. Lenaerts L et al. (2008). Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol* 18: 357-374
9. Sumida AM et al. (2005). Neutralizing antibodies to adenovirus serotype 5 vaccine vectors are directed primarily against the adenovirus hexon protein. *J Immunol* 174: 7179-7185
10. Sumida AM et al. (2005). Neutralizing antibodies to adenovirus serotype 5 vaccine vectors are directed primarily against the adenovirus hexon protein. *J Immunol* 174: 7179-7185
11. Chirmule N et al. (1999). Immune respons to adenovirus and adeno-associated virus in humans. *Gene Ther* 6:1574-1583
12. Chirmule N et al. (1999). Immune respons to adenovirus and adeno-associated virus in humans. *Gene Ther* 6:1574-1583
13. Miller DL *et al* (2006). Adenovirus type 5 exerts genome-wide control over cellular programs governing proliferation, quiescence, and survival. *Genome Biology* 8:R58
14. COGEM (2006). Toediening van een adenovirale vector coderend voor interleukine-12 aan patiënten met prostaattumoren. COGEM advies CGM/060512-01
15. COGEM (2009). Klinische studie met een conditioneel-replicerende adenovirale vector. COGEM advies CGM/090429-04.
16. COGEM (2009). Aanvullende informatie over een klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen. COGEM advies CGM/091021-02
17. COGEM 2011. Verzoek tot wijziging vergunning fase I/II klinische studie met conditioneel-replicerende adenovirussen. COGEM advies CGM/110112-01
18. www.criver.com/SiteCollectionDocuments/NMRI-MICE.pdf (02-07-12)
19. DeWeese *et al* (2001). A phase I trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radio therapy. *Cancer Research* 61: 7464-7472