

Leitfaden zu Zell- und Gentherapien

Die Gentherapie revolutioniert die Medizin für Menschen mit lebensbedrohlichen, seltenen Erkrankungen und bietet die Aussicht auf ein längeres, gesünderes Leben. In manchen Fällen kann eine einmalige Behandlung lebenslangen Nutzen bringen. Diese Therapien versprechen enorme Vorteile für Patienten, ihre Familien und die Gesellschaft im weiteren Sinne.

Gentherapie ist ein Überbegriff für Therapien, bei denen das Erbgut eines Patienten repariert oder umstrukturiert wird, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen.

Der Grundgedanke der Gentherapie ist es, ein genetisches Problem an seiner Wurzel zu packen. Wenn beispielsweise bei einer (meist rezessiv) vererbten Erkrankung eine Mutation in einem bestimmten Gen bewirkt, dass ein fehlerhaftes Protein gebildet wird, könnte die Gentherapie eine Kopie dieses Gens liefern, die die schadhafte Mutation nicht enthält und dadurch ein funktionsfähiges Protein bildet. Diese Strategie wird als Genersatztherapie bezeichnet.



Gentherapien für Morbus Pompe befinden sich noch in der Erprobung. Am Beispiel zugelassener Therapien für andere Krankheiten versteht man die Entwicklungsprozesse jedoch immer besser. Forschung und klinische Studien sind äußerst wichtig und unabdingbar, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapien langfristig zu gewährleisten. Es wird wahrscheinlich mehrere Jahre dauern, bis eine erfolgreiche Gentherapie für Morbus Pompe entwickelt wird, die möglicherweise die aktuellen Erwartungen erfüllt.

Es gibt zwei Arten von Gentherapie

Somatische Gentherapie

Bei der somatischen Gentherapie (*somatic cell gene therapy*, SCGT) werden die therapeutisch wirksamen Gene nur in die Zellen der betreffenden Patienten eingebaut. Die übertragenen Gene können nicht weitervererbt werden. Die somatische Gentherapie, in der therapeutische DNA zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt wird, stellt die allgemeine Grundlagen- und klinische Forschung dar.

Erkrankungen aufgrund einzelner Gendefekte wie Morbus Pompe sind gute Kandidaten für eine somatische Gentherapie.

Keimbahntherapie

Bei der Keimbahntherapie (*germline gene therapy*, GGT) werden Keimzellen (Spermienzellen, Eizellen und befruchtete Eizellen) durch das Einschleusen gesunder Gene in ihrem Genom verändert. Die Veränderung einer Keimzelle bewirkt, dass alle Zellen des Organismus das veränderte Gen enthalten. Die Veränderung ist daher vererbbar und wird an spätere Generationen weitergegeben. Aus technischen und ethischen Gründen ist die Keimbahntherapie beim Menschen in vielen Ländern verboten. Außerdem birgt sie größere Risiken als die somatische Gentherapie, und über mögliche Gefahren für zukünftige Generationen ist noch nicht genug bekannt.

Gentherapien für Morbus Pompe

Derzeit werden drei verschiedene somatische Gentherapien für Morbus Pompe erforscht:

1. Adenoassoziiertes Virus (AAV)

Um sich vervielfältigen zu können, bringen Viren ihr genetisches Material in die Wirtszelle ein, was die zelluläre Maschinerie des Wirts dazu verleitet, es als Bauplan für virale Proteine zu verwenden. Wissenschaftler nutzen dies, indem sie das genetische Material eines Virus durch therapeutisches genetisches Material ersetzen.

In der AAV-basierten Therapie wird die Hülle des adenoassoziierten Virus (AAV) verwendet. Es handelt sich hierbei um ein harmloses Virus. Aus dem AAV-Vektor werden zuerst die krankheitsverursachenden Gene entfernt, sodass er unschädlich ist. Dann wird ihm das therapeutische Gen eingebaut. Es gibt verschiedene AAV-Subtypen, die durch eine Zahl gekennzeichnet sind. Zum Beispiel zielt der Subtyp AAV5 oder AAV8 auf die Leber ab und der Subtyp AAV1 auf Muskelzellen.

Das Vektor-/Genkonstrukt wird kaum in das menschliche Genom (innerhalb der Chromosomen, die die DNA tragen) integriert, bleibt aber als zusätzliche Chromosomenentität bestehen. Dies hat Folgen, weil sich das AAV-Konstrukt bei der Zellteilung nicht wie alle anderen DNA-Elemente verdoppelt. Daher wird das AAV im Laufe der Zeit bei der Zellteilung (z. B. von Blutstammzellen) ausverdünnung.

Bei Morbus Pompe wird die Therapie in der Regel so angelegt, dass sie auf die Leber- oder Muskelzellen abzielt. Das Gehirn wird durch eine Membran, die als Blut-Hirn-Schranke (*Blood-Brain Barrier*, BBB) bezeichnet wird, vor Infektionen geschützt. Daher können diese Arten von AAV-Gentherapien erkrankte Zellen im Gehirn oder im zentralen Nervensystem (ZNS) nicht reparieren. Es gibt andere AAV-Vektoren, die auf das Gehirn abzielen können, diese werden derzeit jedoch nicht für Morbus Pompe in Betracht gezogen.

AAV-Gentherapien werden in der Regel als einzelne, einmalige, intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht. Dennoch ist in der Regel eine regelmäßige medizinische Überwachung für viele Jahre nach der Infusion erforderlich.

Zu den beiden Arten von AAV-Gentherapien gehören:

Auf die Leber gerichtet

Bei diesen Therapien wird therapeutische DNA in die Leber eingebracht. Dort bildet sie kontinuierlich gesunde Kopien jenes Enzyms, das bei Morbus Pompe (alpha-Glukosidase oder GAA) fehlerhaft ist. Dieses gesunde Enzym wird dann in die Körperzellen (Nervensystem ausgenommen), insbesondere in die Muskelzellen, transportiert – ein ähnlicher Ablauf wie bei einer kontinuierlichen Infusion einer Enzyersatztherapie (EET).

Auf Muskelzellen gerichtet

Diese Therapien liefern therapeutische DNA direkt in die Muskelzellen (Fasern), um den genetischen Fehler in der Muskel-DNA zu neutralisieren. Die behandelten Muskelzellen sollten dann in der Lage sein, das Enzym GAA selbst herzustellen, damit die Muskelfunktion wiederhergestellt und das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten wird.

Leitfaden zu Zell- und Gentherapien

Vorteile von AAV-Gentherapien

- Das Gen kann relativ einfach eingebracht werden.
- Kaum in die Wirts-DNA integriert.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorgenese ist gering.
- Unabhängig von der GAA-Mutation des Patienten.

Nachteile von AAV-Gentherapien

- Aufgrund der entstehenden Immunantwort auf den AAV-Vektor kann die Behandlung nur ein einziges Mal erfolgen.
- Aufgrund bereits vorhandener Antikörper sind nicht alle Patienten geeignet.
- Die Therapie verliert im Laufe der Zeit an Wirksamkeit.
- Bei hohen Virusdosen kann eine Lebertoxizität auftreten.
- Bei Kindern wird AAV durch das Wachstum des Kindes im Laufe der Zeit ausverdünt.
- Behandlungen mit der Leber als Zielorgan sind bei der infantilen Verlaufsform aufgrund von Wachstum und Ausverdünnung der Therapie nicht vor dem Alter von etwa 4 Jahren möglich.
- Gehirn wird schwer erreicht.

2. Lentiviral vermittelte Gentherapie

Bei der lentiviral vermittelten Gentherapie werden dem Patienten Stammzellen aus dem Knochenmark entnommen und außerhalb des Körpers (ex vivo) in einer sterilen Umgebung modifiziert. Die modifizierten Zellen werden dann wieder in den Körper eingebracht. Aufgrund der permanenten Modifikation der Stammzellen kann die Therapie nach nur einer einzigen Intervention lebenslang wirken. Sie bietet auch eine therapeutische Wirkung im ZNS. Ein aktuelles Beispiel ist die EMA-Zulassung der lentiviral vermittelten Gentherapie zur Behandlung des ZNS bei MLD (metachromatische Leukodystrophie), einer Erkrankung, die mit Morbus Pompe in Zusammenhang steht.

Der Behandlungsprozess besteht aus mehreren Schritten, die einige Wochen dauern können:

1. Vorbereitung des Körpers, sodass Knochenmarkstammzellen in den Blutkreislauf freigesetzt werden.
2. Blutentnahme mit ausreichend Knochenmarkstammzellen.
3. Modifizierung der entnommenen Stammzellen in einer sterilen Einrichtung durch Einbringen eines lentiviralen Vektors mit dem therapeutischen Gen.
4. Konditionierung des Knochenmarks, z. B. mit Busulfan.
5. Intravenöse (i.v.) Infusion mit den modifizierten Knochenmarkstammzellen.
6. Das Knochenmark bildet fortan das therapeutische Protein selbst, indem es das Blut kontinuierlich mit EET versorgt.
7. Zellen aus dem Knochenmark passieren die Blut-Hirn-Schranke und sezernieren das therapeutische Protein im ZNS.

Vorteile von lentiviral vermittelten Gentherapien

- Einzelne Intervention zur lebenslangen Behandlung.
- Auch Behandlung des ZNS möglich.
- Unabhängig von der GAA-Mutation.
- Sicherheit in mehreren klinischen Studien für andere Erkrankungen belegt und kürzlich für MLD zugelassen.
- Sollte für Patienten mit klassischer infantiler Verlaufsform unabhängig vom Alter geeignet sein.
- Kein Ausschluss von Patienten aufgrund von antiviralen Antikörpern.

Leitfaden zu Zell- und Gentherapien

Nachteile von lentiviral vermittelten Gentherapien

- Integriert sich in die DNA von Knochenmarkstammzellen: niedrige Dosierung zur Minimierung des Risikos von DNA-Schäden.
- Vorkonditionierungsmittel sind invasiv und erfordern eine sorgfältige Dosierung, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Das Verfahren ist Teil der üblichen Behandlungsschemata vor der Knochenmarktransplantation, die mittlerweile weltweit angewendete klinische Verfahren mit hoher Sicherheit sind.

3. AntiSense Oligonukleotid (ASO oder AON)

Antisense-Oligonukleotide können die RNA-Verarbeitung beeinflussen und die Proteinexpression modulieren. Diese Art der Therapie kann beispielsweise bei GAA-Mutationen angewendet werden, die die RNA-Verarbeitung beeinflussen. Etwa 90 % aller europäischstämmigen Patienten mit später Verlaufsform tragen die gleiche c.-32-13T>G (IVS1) GAA-Mutation, die die RNA-Verarbeitung beeinflusst. Es wurden bereits AONs generiert, die die RNA-Verarbeitung in Zellen von IVS1-Patienten sowie bei Patienten mit anderen, selteneren Mutationen korrigieren können.

Feld 1: RNA ist das aus DNA hergestellte Transkript, aus dem Protein (Eiweiß) gebildet wird. RNA ist, wie Protein, kurzlebig und muss auf Bedarf hergestellt werden, um Protein zu bilden. RNA verändert die DNA nicht, sondern ist lediglich eine Kopie davon. Nach Gebrauch wird sie abgebaut. AONs, die die (richtige) RNA modulieren, müssen daher auch regelmäßig verabreicht werden. AONs werden chemisch modifiziert, um ihre Stabilität zu verbessern; nach ihrer Aufnahme in die Zellen sind sie im Vergleich zu Proteinen viel stabiler. Man geht daher davon aus, dass AON in der Klinik regelmäßig, jedoch weniger häufig als EET, infundiert werden müssen.

Vorteile von therapeutischen Antisense-Oligonukleotiden bei Morbus Pompe

- Normale GAA-Proteinproduktion wiedergeherstellt.
- Anderer Mechanismus als EET und somit ggf. nützlich für Patienten, die nicht gut auf EET ansprechen.
- Kombination mit EET unter Umständen möglich.
- Relevant für die meisten europäischstämmigen Patienten mit spät einsetzendem Morbus Pompe, da diese die IVS1-Mutation tragen, die mit AON korrigiert werden kann.

Nachteile von therapeutischen Antisense-Oligonukleotiden bei Morbus Pompe

- Lebenslange Verabreichung – *keine* einmalige Behandlung.
- Nebenwirkungen derzeit unbekannt.
- Nicht geeignet bei klassischem Morbus Pompe mit infantiler Verlaufsform.
- Mutationsspezifisch: nur für Patienten mit einer bestimmten Mutation.

Immunantwort auf Gentherapien

Wie bei anderen Therapien, z. B. der Enzyersatztherapie (EET), kann der Körper auf Gentherapien mit einer Antikörperreaktion reagieren. Bei leichten Fällen können diese mit gängigen Medikamenten behandelt werden, bis die Symptome abklingen. Entstehen jedoch neutralisierende Antikörper gegen die Therapie, kann der Wirkstoff nicht wie vorgesehen wirken.

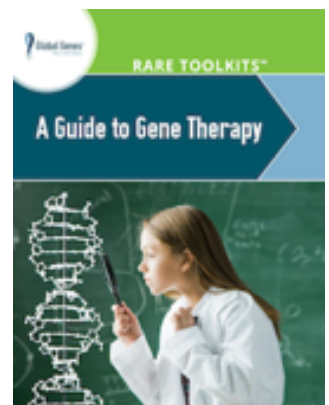
Derzeit laufen Forschungsarbeiten, um die Antikörperreaktion auf neue Therapien zu verstehen, und es sollen Maßnahmen entwickelt werden, um Antikörper während der Behandlung zu verhindern oder zu entfernen. Diese tragen zur Komplexität der Gentherapieprotokolle bei, sollten aber nur während der Behandlung, also bei den meisten Menschen nur einmal im Leben, erforderlich sein.

Ein Beispiel für eine Behandlung gegen Antikörpern ist Plasmapherese oder therapeutischer Plasmaaustausch (TPA). Bei diesem Bluttransfusionsprozess wird Blut aus einer Vene entnommen, das Plasma mit Antikörpern durch gefiltertes oder gesundes Plasma ersetzt und dann das Blut wieder in den Körper reinfundiert. Ein Beispiel für diesen Prozess finden Sie hier: <https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

Weitere Informationen zu Zell- und Gentherapien

Es gibt immer mehr Online-Ressourcen mit Informationen zu Zell- und Gentherapien. Die nationale Pompe-Organisation oder Ihr Facharzt kann Ihnen Informationen zur Verfügung stellen. Weitere Informationen finden Sie auch auf Websites wie:

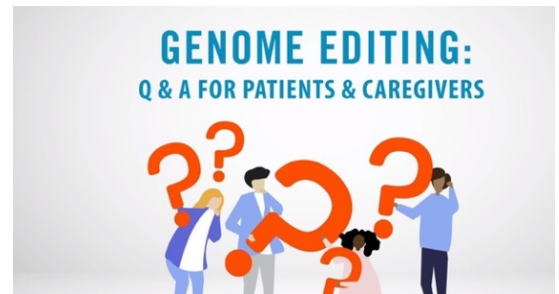
1. Broschüre: Die Wissenschaft der Gentherapie – diese Broschüre können Sie unter <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/> herunterladen
2. Video von ASGCT: www.asgct.org/education/pompe-disease
3. Toolkit von Global Genes mit Schwerpunkt auf Gentherapie https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy_Toolkit_spread_DIGITAL-1.pdf



Gentherapie: Antworten auf Ihre Fragen

Video im Q&A-Format, präsentiert von der National Organization for Rare Disorders (NORD).

Neu in die [NORD Rare Disease Video Library](#) aufgenommen wurde eine Reihe mit vier Videos zum Thema Genome Editing.



Informationen zu klinischen Studien

Es gibt mehrere Forschungsgruppen, die Gentherapien für Morbus Pompe untersuchen. Diese befinden sich in verschiedenen Stadien. Einige dieser potenziellen Therapien wurden bereits in klinischen Studien geprüft, während andere sich im präklinischen Stadium befinden und an Tieren untersucht werden.

Informationen über Forschungsstudien, die Pompe-Patienten rekrutieren, finden Sie auf internationalen und nationalen Websites, zum Beispiel:

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

und auf der IPA-Website www.worldpompe.org.

Danksagung

Wir bedanken uns bei unseren medizinischen Beratern für ihre Beiträge und die Durchsicht dieses Dokuments:

Dr. Pim Pijnappel, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Niederlande.

Prof. Emeritus Arnold Reuser, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Niederlande.

Haftungsausschluss: Die IPA befürwortet keine(s) der auf diesen Seiten angegebenen Produkte, Medikamente, Behandlungen oder Informationen. Artikel auf der IPA-Website dienen nur zu Informationszwecken. Wir empfehlen Ihnen dringend, alle Medikamente, Behandlungen und/oder Produkte mit Ihrem Arzt zu besprechen.