



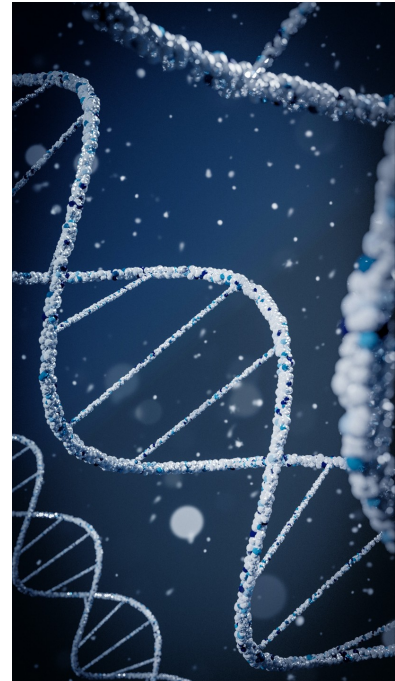
## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

Die Gentherapie revolutioniert die Medizin für Menschen mit lebensbedrohlichen, seltenen Erkrankungen und bietet die Möglichkeit eines längeren, gesünderen Lebens. In einigen Fällen kann eine einmalige Behandlung ein Leben lang von Nutzen sein. Diese Therapien dürften für die Patienten, ihre Familien und die Gesellschaft im Allgemeinen von großem Nutzen sein.

Gentherapie ist der Sammelbegriff für Therapien, bei denen das genetische Material eines Patienten zu therapeutischen Zwecken repariert oder umstrukturiert wird.

Das Konzept der Gentherapie besteht darin, ein genetisches Problem an seinem Ursprung zu beheben. Wenn beispielsweise bei einer (in der Regel rezessiv) vererbten Krankheit eine Mutation in einem bestimmten Gen zur Produktion eines funktionsuntüchtigen Proteins führt, könnte die Gentherapie eingesetzt werden, um eine Kopie dieses Gens einzubringen, die die schädliche Mutation nicht enthält und dadurch ein funktionsfähiges Protein produziert. Diese Strategie wird als Gensatztherapie bezeichnet.

Gentherapien für die Pompe-Krankheit werden derzeit noch untersucht, obwohl die Entwicklungsprozesse durch zugelassene Therapien für andere Krankheiten gut verstanden werden. Forschung und klinische Studien sind äußerst wichtig und sehr wertvoll, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapien langfristig zu gewährleisten. Es wird wahrscheinlich mehrere Jahre dauern, bis eine erfolgreiche Gentherapie für die Pompe-Krankheit entwickelt ist, die die derzeitigen Erwartungen erfüllen kann oder auch nicht.



### Die Gentherapie wird in zwei Arten unterteilt

#### Gentherapie mit somatischen Zellen

Bei der somatischen Gentherapie (SCGT) wirken sich die therapeutischen Gene nur auf den einzelnen Patienten aus und werden nicht an die Nachkommen vererbt. Die somatische Gentherapie ist die wichtigste Form der Grundlagen- und klinischen

Forschung, bei der therapeutische DNA zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt wird.

Solche Einzelgenerkrankungen, wie die Pompe-Krankheit, sind gute Kandidaten für eine somatische Zelltherapie.

### Keimbahn

Bei der Keimbahn-Gentherapie (GGT) werden Keimzellen (Spermien, Eizellen und befruchtete Eizellen) durch das Einbringen von funktionellen Genen in ihr Genom verändert. Die Veränderung einer Keimzelle führt dazu, dass alle Zellen des Organismus das veränderte Gen enthalten. Die Veränderung ist daher vererbbar und wird an spätere Generationen weitergegeben. In vielen Ländern ist die Anwendung der GGT beim Menschen aus technischen und ethischen Gründen sowie wegen unzureichender Kenntnisse über mögliche Risiken für künftige Generationen und höhere Risiken im Vergleich zur SCGT verboten.

# Gentherapien für die Pompe-Krankheit

Derzeit werden drei verschiedene SCGT-Strategien für die Pompe-Krankheit erforscht:

## 1. Adeno-assoziiertes Virus (AAV)

Um sich zu vermehren, schleusen Viren ihr genetisches Material in die Wirtszelle ein und überlisten die zelluläre Maschinerie des Wirts, damit sie es als Bauplan für virale Proteine verwendet. Die Wissenschaftler machen sich dies zunutze, indem sie das genetische Material eines Virus durch therapeutisches genetisches Material ersetzen.

Bei der AAV-basierten Therapie wird die Hülle des Adeno-assoziierten Virus (AAV) verwendet. Dies ist ein harmloses Virus. Dem AAV-Vektor wurden die krankheitsverursachenden Gene entfernt, so dass er nicht mehr wirksam ist, und das gewünschte Gen hinzugefügt. Es gibt verschiedene AAV-Subtypen, die durch eine Nummer gekennzeichnet sind. So zielen beispielsweise die Subtypen AAV5 oder AAV8 auf die Leber und der Subtyp AAV1 auf Muskelzellen ab.

Das Vektor-/Genkonstrukt wird kaum in das menschliche Genom integriert (in die Chromosomen, die die DNA tragen), sondern bleibt als zusätzliche chromosomale Einheit bestehen. Das hat Folgen, denn wenn sich eine Zelle teilt, wird das AAV-Konstrukt nicht wie jede andere DNA dupliziert. Daher wird das AAV mit der Zeit verdünnt, wenn sich Zellen teilen (z. B. Blutstammzellen).

Bei der Pompe-Krankheit wird die Therapie in der Regel auf die Leber- oder Muskelzellen ausgerichtet. Das Gehirn ist durch eine Membran, die so genannte Blut-Hirn-Schranke (BHS), vor Infektionen geschützt, so dass diese Arten von AAV-Gentherapien kranke Zellen im Gehirn oder im zentralen Nervensystem (ZNS) voraussichtlich nicht korrigieren werden. Es gibt andere AAV-Vektoren, die auf das Gehirn abzielen können, aber diese werden derzeit nicht für die Pompe-Krankheit in Betracht gezogen.

AAV-Gentherapien werden in der Regel als einmalige, intravenöse (IV) Infusion verabreicht, obwohl es wahrscheinlich ist, dass die Gesundheitssysteme auf einer regelmäßigen Überwachung über viele Jahre nach der Infusion bestehen werden.

Zu den beiden Arten von AAV-Gentherapien gehören:

### Leber Gezielt

Bei diesen Therapien wird der Leber therapeutische DNA zugeführt, damit sie kontinuierlich eine gesunde Kopie des Enzyms produziert, das bei der Pompe-Krankheit fehlt (Alpha-Glucosidase oder GAA). Dieses gesunde Enzym wird dann an die Körperzellen (mit Ausnahme des Nervensystems), insbesondere an die Muskelzellen, abgegeben, ähnlich wie bei einer kontinuierlichen Infusion einer Enzymersatztherapie (ERT).

### Gezielt Muskeln

Bei diesen Therapien wird den Muskelzellen (Fasern) direkt therapeutische DNA

## Leitfaden für Zell- und

Gen<sup>therapien</sup> durchgeführt, um den genetischen Fehler in der Muskel-DNA auszugleichen. Die behandelten Muskelzellen sollten dann in der Lage sein, das Enzym GAA zu produzieren, um die normale Muskelfunktion wiederherzustellen und das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten.

# Leitfaden für Zell- und Gentherapien

## Vorteile von AAV-Gentherapien

- Gen auf relativ einfache Weise liefern
- Kaum in die Wirts-DNA integriert
- Die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung ist gering
- Unabhängig von der GAA-Mutation des Patienten

## Nachteile von AAV-Gentherapien

- Eine Immunreaktion auf den AAV-Vektor wird sich so entwickeln, dass eine Wiederholung der Behandlung nicht möglich ist.
- Aufgrund bereits vorhandener Antikörper kommen nicht alle Patienten in Frage
- Die Therapie wird mit der Zeit an Wirksamkeit verlieren.
- Lebertoxizität kann bei hohen viralen Dosen auftreten
- Bei Kindern wird das AAV im Laufe der Zeit durch das Wachstum des Kindes verdünnt.
- Behandlung klassischer kindlicher Patienten über die Leber vor einem Alter von ca. 4 Jahren aufgrund des Wachstums und der Verdünnung der Therapie nicht möglich
- Das Gehirn ist nur schwer zu erreichen.

## 2. Lentivirale Gentherapie

Bei der lentiviralen Gentherapie werden dem Patienten eigene Stammzellen aus dem Knochenmark entnommen, außerhalb des Körpers (ex-vivo) in einer sterilen Umgebung modifiziert und die modifizierten Zellen anschließend wieder in den Körper eingebracht. Da es sich um eine dauerhafte Veränderung von Stammzellen handelt, hat das Verfahren das Potenzial, nach einem einzigen Eingriff eine lebenslange Therapie zu ermöglichen. Sie bietet auch eine therapeutische Wirkung im ZNS. Ein aktuelles Beispiel ist die EMA-Zulassung der lentiviralen Gentherapie zur Behandlung des ZNS bei MLD, einer Erkrankung, die mit der Pompe-Krankheit verwandt ist.

Der Behandlungsprozess umfasst mehrere Schritte, die einige Wochen in Anspruch nehmen können:

1. Bereiten Sie den Körper so vor, dass die Stammzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf gelangen können.
2. Dem Patienten wird Blut entnommen, um genügend Stammzellen aus dem Knochenmark zu gewinnen.
3. Modifizieren Sie die entnommenen Stammzellen in einer sterilen Einrichtung durch Einbringen eines lentiviralen Vektors, der das therapeutische Gen enthält.
4. Bereiten Sie das Knochenmark mit einem Präkonditionierungsmittel wie Busulfan vor.
5. Geben Sie eine intravenöse (IV) Infusion der modifizierten Knochenmarkstammzellen
6. Das Knochenmark wird zu einer lebenden Fabrik für das therapeutische Protein, indem es eine kontinuierliche Quelle für ERT im Blut liefert.
7. Die aus dem Knochenmark stammenden Zellen passieren die Blut-Hirn-Schranke und sezernieren das therapeutische Protein in das ZNS.

## Vorteile der lentiviralen Gentherapien

- Einmalige Intervention für lebenslange Behandlung

## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

- Kann auch das ZNS behandeln
- Unabhängig von der GAA-Mutation
- Hat in mehreren klinischen Studien für andere Krankheiten Sicherheit bewiesen und wurde kürzlich für MLD zugelassen

## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

- Sollte für klassische infantile Patienten unabhängig von ihrem Alter geeignet sein
- Kein Ausschluss von Patienten aufgrund von antiviralen Antikörpern

### Nachteile von Lentiviralen Gentherapien

- Integriert sich in die DNA von Stammzellen aus dem Knochenmark: niedrige Dosierung, um das Risiko von DNA-Schäden zu minimieren.
- Präkonditionierungsmittel sind invasiv und müssen sorgfältig dosiert werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Das Verfahren ist Teil der Standard-Knochenmarktransplantationsverfahren, die bis heute weltweit klinisch angewandt werden und sehr sicher sind.

## 3. AntiSense-Oligonukleotid (ASO oder AON)

Antisense-Oligonukleotide sind in der Lage, die RNA-Verarbeitung zu beeinflussen und die Proteinexpression zu modulieren. Diese Art der Therapie kann zum Beispiel bei GAA-Mutationen eingesetzt werden, die die RNA-Verarbeitung beeinträchtigen. Bei Patienten mit spätem Ausbruch der Krankheit, die europäischer Abstammung sind, tragen ~90 % aller Patienten die gleiche c.-32-13T>G (IVS1) GAA-Mutation, die die RNA-Verarbeitung beeinflusst. Es wurden AONs entwickelt, die die RNA-Verarbeitung in Zellen von IVS1-Patienten sowie bei Patienten mit anderen, selteneren Mutationen korrigieren können.

Kasten 1: Die RNS ist das Transkript, das aus der DNS entsteht und aus dem Eiweiß produziert wird. RNA ist wie Protein kurzlebig und muss bei Bedarf hergestellt werden, um Protein zu produzieren. Die RNA verändert die DNA nicht, sie ist lediglich eine Kopie von ihr. Nach ihrer Verwendung wird sie abgebaut. AONs, die die RNA modulieren (korrigieren), müssen daher ebenfalls regelmäßig verabreicht werden. AONs werden chemisch modifiziert, um ihre Stabilität zu erhöhen; sobald sie von den Zellen aufgenommen werden, sind sie im Vergleich zu Proteinen viel stabiler. Es ist daher zu erwarten, dass AONs bei der Anwendung in der Klinik regelmäßige Infusionen benötigen, die im Vergleich zur ERT weniger häufig verabreicht werden müssen.

### Vorteile von therapeutischen Antisense-Oligonukleotiden bei der Pompe-Krankheit

- Wiederherstellung der normalen GAA-Proteinproduktion
- Der Mechanismus unterscheidet sich von der ERT und könnte daher für Patienten von Nutzen sein, die nicht gut auf die ERT ansprechen
- Kombination mit ERT kann möglich sein
- Relevant für die meisten Patienten mit spät einsetzender Pompe-Krankheit europäischer Abstammung, da diese die IVS1-Mutation tragen, die mit AONs korrigiert werden kann

### Nachteile der therapeutischen Antisense-Oligonukleotide bei der Pompe-Krankheit

- Lebenslange Verwaltung - *keine* einmalige Behandlung
- Nebenwirkungen zur Zeit nicht bekannt
- Nicht geeignet für klassische Pompe-Patienten mit infantilem Beginn
- Mutationsspezifisch: nur Patienten mit einer bestimmten Mutation

# Leitfaden für Zell- und Gentherapien

## Immunantwort auf Gentherapien

Wie bei anderen Therapien, z. B. der Enzyersatztherapie (ERT), kann es auch bei Gentherapien zu einer Antikörperreaktion kommen. In leichten Fällen können diese mit gängigen Medikamenten behandelt werden, bis die Symptome abklingen. Bei manchen Menschen können sich jedoch neutralisierende Antikörper gegen die Therapie entwickeln, die verhindern, dass der Wirkstoff wie vorgesehen wirkt.

Die Forschung ist im Gange, um die Antikörperreaktion auf neue Therapien zu verstehen, und es werden wahrscheinlich Maßnahmen entwickelt, um Antikörper während der Behandlung zu verhindern oder zu entfernen. Diese werden die Komplexität der Gentherapieprotokolle erhöhen, sollten aber nur während der Behandlung, also für die meisten Menschen nur einmal im Leben, erforderlich sein.

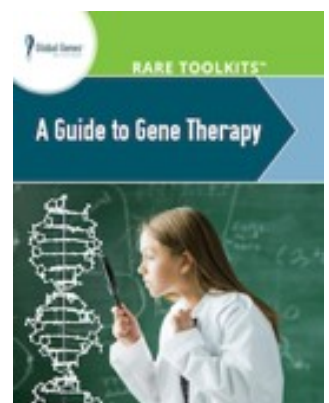
Ein Beispiel für eine Behandlung zur Behandlung von Antikörpern ist die Plasmapherese oder der therapeutische Plasmaaustausch (TPE). Dabei handelt es sich um ein Bluttransfusionsverfahren, bei dem das Blut des Patienten aus einer Vene entnommen, das Plasma, das die Antikörper enthält, durch gefiltertes oder nicht betroffenes Plasma ersetzt und dann das Blut ausgetauscht wird. Ein Beispiel für dieses Verfahren finden Sie hier:

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

## Weitere Informationen zu Zell- und Gentherapien

Es gibt eine wachsende Zahl von Online-Ressourcen, um mehr über Zell- und Gentherapien zu erfahren. Die nationale Pompe-Organisation, Ihr Facharzt oder Ihre Fachärztin können Sie mit Informationen versorgen, und weitere Informationen finden Sie auf Websites wie

1. Broschüre über die Wissenschaft der Gentherapie - Sie können diese Broschüre unter <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/> herunterladen.
2. Dieses Video von ASGCT: [www.asgct.org/education/pompe-disease](http://www.asgct.org/education/pompe-disease)
3. Das Global Genes Toolkit für die Gentherapie [https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy\\_Toolkit\\_spread\\_DIGITAL-1.pdf](https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy_Toolkit_spread_DIGITAL-1.pdf)



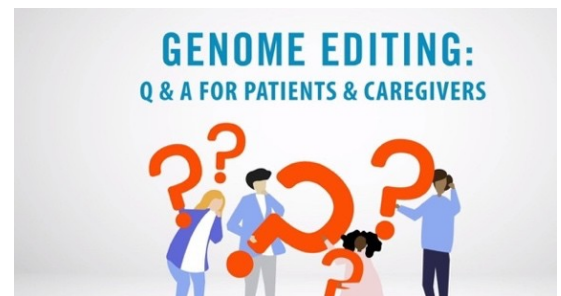


## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

# Gentherapie: Ihre Fragen werden beantwortet

Video im Frage-und-Antwort-Format, präsentiert von der National Organization for Rare Disorders (NORD).

Die neueste Ergänzung der [NORD-Videobibliothek für seltene Krankheiten](#) ist eine Reihe von vier Videos über Genom-Editing.



## Informationen über klinische Studien

Es gibt mehrere Forschungsgruppen, die sich mit der Gentherapie der Pompe-Krankheit befassen, und jede befindet sich in einem anderen Stadium. Einige dieser potenziellen Therapien wurden bereits in klinischen Versuchen getestet, andere befinden sich in der präklinischen Phase und werden an Tieren getestet.

Informationen über Forschungsstudien, für die Pompe-Patienten rekrutiert werden, finden sich zum Beispiel auf internationalen und nationalen Websites:

- [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

und auf der IPA-Website [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org).

### Danksagung

Wir möchten unseren medizinischen Beratern für ihre Beiträge und die Durchsicht dieses Dokuments danken.  
**Haftungsausschluss:** Die IPA beantwortet keine der Produkte, Medikamente, Behandlungen oder Informationen, über die auf diesen Seiten berichtet wird. Die Artikel auf der IPA-Website dienen nur zu Informationszwecken. Wir raten Ihnen dringend, alle Medikamente, Behandlungen und/oder Produkte mit Ihrem Arzt zu besprechen.

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