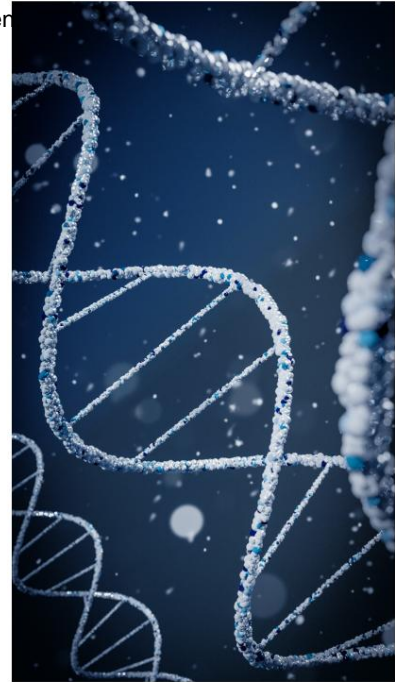


## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

Die Gentherapie revolutioniert die Medizin für Menschen mit lebensbedrohlichen, seltenen Erkrankungen und bietet das Potenzial für ein längeres, gesünderes Leben. In einigen Fällen kann eine einzige einmalige Behandlung lebenslange Vorteile bringen. Diese Therapien sollten enorme Vorteile für die Patienten, ihre Familien und die Gesellschaft insgesamt bieten.

Gentherapie ist die Sammelbezeichnung für Therapien, bei denen das Erbgut eines Patienten repariert oder umstrukturiert wird für therapeutische Wirkung.

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



Gentherapien für Morbus Pompe werden noch untersucht, obwohl die Entwicklungsprozesse durch zugelassene Therapien für andere Krankheiten immer besser verstanden werden. Forschung und klinische Studien sind äußerst wichtig und äußerst wertvoll, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapien langfristig zu gewährleisten. Es wird wahrscheinlich mehrere Jahre dauern, eine erfolgreiche Gentherapie für die Pompe-Krankheit zu entwickeln, die die aktuellen Erwartungen erfüllen kann oder nicht.

## Die Gentherapie wird in zwei Typen eingeteilt

### Somatische Zellgentherapie

Bei der somatischen Zellgentherapie (SCGT) wirken sich die therapeutischen Gene nur auf den einzelnen Patienten aus und werden nicht an die Nachkommen vererbt. Die somatische Gentherapie repräsentiert die etablierte Grundlagen- und klinische Forschung, in der therapeutische DNA zur Behandlung von Krankheiten verwendet wird. Solche Einzelgenerkrankungen wie Morbus Pompe sind gute Kandidaten für eine somatische Zelltherapie.

### Keimbahn

Bei der Keimbahn-Gentherapie (GGT) werden Keimzellen (Sperma, Eizelle und befruchtete Eizelle) durch das Einbringen funktioneller Gene in ihr Genom verändert. Die Veränderung einer Keimzelle bewirkt, dass alle Zellen des Organismus das veränderte Gen enthalten. Die Veränderung ist also vererbbar und wird an spätere Generationen weitergegeben. Viele Länder verbieten die Anwendung von GGT beim Menschen aus technischen und ethischen Gründen und weil es unzureichendes Wissen über mögliche Risiken für zukünftige Generationen und höhere Risiken gegenüber SCGT gibt.

## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

# Gentherapien für Morbus Pompe

Derzeit werden drei verschiedene SCGT-Strategien für Morbus Pompe untersucht:

## 1. Adeno-assoziiertes Virus (AAV)

Um sich zu replizieren, schleusen Viren ihr genetisches Material in die Wirtszelle ein und bringen die Zellmaschinerie des Wirts dazu, es als Blaupausen für virale Proteine zu verwenden. Wissenschaftler nutzen dies aus, 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 harmloser Virus. Dem AAV-Vektor wurden seine krankheitsverursachenden Gene entfernt, sodass er nicht mehr wirksam ist, und das interessierende Gen wurde hinzugefügt. Es gibt verschiedene AAV-Subtypen, die durch eine Zahl gekennzeichnet sind. Zum Beispiel zielt der Subtyp AAV5 oder AAV8 auf die Leber und der Subtyp AAV1 auf Muskelzellen ab.

Das Vektor/Gen-Konstrukt wird kaum in das menschliche Genom integriert (innerhalb der Chromosomen, die die DNA tragen), sondern bleibt als extrachromosomale Einheit bestehen. Dies hat Konsequenzen, denn wenn sich eine Zelle teilt, wird das AAV-Konstrukt nicht wie dupliziert alle anderen DNA. Daher wird das AAV im Laufe der Zeit verdünnt, wenn sich Zellen teilen (z. B. Blutstammzellen).

Bei Morbus Pompe wird die Therapie in der Regel auf die Leber oder den Muskel ausgerichtet Zellen. Das Gehirn wird durch eine Membran, die als Blut-Hirn-Schranke (BBB) bekannt ist, vor Infektionen geschützt, sodass von diesen Arten von AAV-Gentherapien nicht erwartet wird, dass sie erkrankte Zellen im Gehirn oder im zentralen Nervensystem (ZNS) korrigieren. 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 im Allgemeinen als einzelne, einmalige, intravenöse (IV) Infusion verabreicht, obwohl es wahrscheinlich ist, dass die Gesundheitssysteme viele Jahre nach der Infusion auf einer regelmäßigen Überwachung bestehen werden.

Die zwei Arten von AAV-Gentherapien umfassen:

### Leber gezielt

Diese Therapien versorgen die Leber mit therapeutischer DNA, um kontinuierlich eine gesunde Kopie des bei der Pompe-Krankheit fehlenden Enzyms (Alpha-Glucosidase oder GAA) zu produzieren. Dieses gesunde Enzym wird dann an Zellen im Körper (außer dem Nervensystem) abgegeben, insbesondere Muskelzellen, ähnlich einer kontinuierlichen Infusion einer Enzymersatztherapie (ERT).

### Muskelgezielt

Diese Therapien versorgen die Muskelzellen (Fasern) direkt mit therapeutischer DNA, um den genetischen Fehler in der Muskel-DNA zu umgehen. Die behandelten Muskelzellen sollten dann in der Lage sein, das Enzym GAA zu produzieren, um die normale Muskelfunktion wiederherzustellen und das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen.

## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

### Vorteile von AAV-Gentherapien

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

### Nachteile von AAV-Gentherapien

- § Die Immunantwort auf den AAV-Vektor wird so entwickelt, dass dies nicht möglich ist  
wiederholen Sie die Behandlung
- § Aufgrund bereits vorhandener Antikörper kommen nicht alle Patienten in Frage
- § Die Therapie verliert mit der Zeit an Wirksamkeit. § Lebertoxizität kann bei hohen Virusdosen auftreten. § Bei Kindern wird AAV im Laufe der Zeit durch das Wachstum des Kindes verdünnt.
- § Aufgrund von Wachstum und Verdünnung der Therapie können klassische infantile Patienten vor dem Alter von ~4 Jahren nicht über die Leber behandelt werden
- § Schwierig, das Gehirn zu erreichen.

## 2. Lentivirale Gentherapie

Die lentivirale Gentherapie ist eine Technik, bei der die eigenen Stammzellen des Patienten aus seinem Knochenmark entnommen, außerhalb des Körpers (ex-vivo) in einer sterilen Umgebung modifiziert und dann die modifizierten Zellen wieder in den Körper zurückgebracht werden. Da die Technik die permanente Modifikation von Stammzellen beinhaltet, hat sie das Potenzial, nach einem einzigen Eingriff eine lebenslange Therapie zu ermöglichen. Es bietet auch eine therapeutische Wirkung im ZNS. Ein aktuelles Beispiel ist die EMA-Zulassung der lentiviralen Gentherapie zur Behandlung des ZNS in MLD, eine Erkrankung, die mit der Pompe-Krankheit verwandt ist.

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

1. Bereiten Sie den Körper so vor, dass Knochenmarkstammzellen ins Blut freigesetzt werden können.
2. Entnehmen Sie dem Patienten Blut, um ausreichend Knochenmarkstammzellen zu sammeln.
3. Modifizieren Sie die gesammelten Stammzellen in einer sterilen Einrichtung, indem Sie einen lentiviralen Vektor einfügen, der das therapeutische Gen enthält.
4. Bereiten Sie das Knochenmark mit einem Präkonditionierungsmittel wie Busulfan vor.
5. Verabreichen 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 bereitstellt.
7. Aus dem Knochenmark stammende Zellen passieren die Blut-Hirn-Schranke und sezernieren die therapeutische Protein im ZNS.

### Vorteile lentiviraler Gentherapien

- § Einzelintervention für lebenslange Behandlung
- § Kann auch das ZNS behandeln
- § Unabhängig von der GAA-Mutation
- § Hat die Sicherheit in mehreren klinischen Studien für andere Krankheiten gezeigt und wurde kürzlich für MLD zugelassen

## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

§ Sollte für klassische infantile Patienten unabhängig vom Alter geeignet sein

§ Kein Ausschluss von Patienten aufgrund antiviraler Antikörper

### Nachteile lentiviraler Gentherapien

§ Integriert sich in die DNA von Knochenmarkstammzellen: Niedrige Dosierung zur Minimierung Gefahr von DNA-Schäden.

§ Präkonditionierungsmittel sind invasiv und erfordern eine sorgfältige Dosierung, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Das Verfahren ist Teil des Standard-Knochenmarktransplantationsregimes die bis heute weltweit angewendete klinische Verfahren sind und die 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 angewendet werden, die die RNA-Prozessierung beeinflussen. Bei Patienten mit Spätmanifestation europäischer Abstammung tragen ~90 % aller Patienten die gleiche c.-32-13T>G (IVS1) GAA-Mutation, die die RNA-Verarbeitung beeinflusst.

Es wurden AONs generiert, die die RNA-Verarbeitung in Zellen von IVS1-Patienten sowie von Patienten mit anderen, selteneren Mutationen korrigieren können.

Box 1: RNA ist das Transkript, das aus DNA hergestellt wird und aus dem Protein hergestellt wird.

RNA ist wie Protein kurzlebig und muss bei Bedarf hergestellt werden, um Protein zu produzieren.

RNA verändert die DNA nicht, sie ist lediglich eine Kopie davon. Nach Gebrauch wird es abgebaut. AONs, die (richtige) RNA modulieren, müssen daher ebenfalls regelmäßig verabreicht werden. AONs werden chemisch modifiziert, um ihre Stabilität zu erhöhen; Einmal von Zellen aufgenommen, sind sie im Vergleich zu Proteinen viel stabiler. Es wird daher erwartet, dass AONs bei Anwendung in der Klinik regelmäßige Infusionen benötigen, die im Vergleich zu ERT weniger häufig sind.

### Vorteile therapeutischer Antisense-Oligonukleotide bei Morbus Pompe

Ore Stellen Sie die normale GAA-Proteinproduktion wieder her

§ Unterschiedlicher Mechanismus als ERT und könnte daher für Patienten von Vorteil sein, die dies nicht tun sprechen gut auf ERT an

§ Kombination mit ERT ggf. möglich

§ Relevant für die meisten Patienten mit spät einsetzendem Morbus Pompe europäischer Abstammung, da diese die IVS1-Mutation tragen, die mit AONs korrigiert werden kann

### Nachteile therapeutischer Antisense-Oligonukleotide bei Morbus Pompe

§ Lebenslange Verabreichung – *keine* einmalige Behandlung

§ Nebenwirkungen derzeit nicht bekannt

§ Nicht geeignet für Pompe-Patienten mit klassischem infantilem Verlauf

§ Mutationsspezifisch: nur Patienten mit einer bestimmten Mutation

## Leitfaden für Zell- und Gentherapien

# Immunantwort auf Gentherapien

Wie bei anderen Therapien, wie z. B. der Enzymersatztherapie (ERT), kann es bei Gentherapien zu einer Antikörperreaktion kommen. In leichten Fällen können diese mit üblichen Medikamenten behandelt werden, bis die Symptome abklingen, aber manche Menschen können neutralisierende Antikörper gegen die Therapie entwickeln, die verhindern, dass der Wirkstoff so wirkt, wie er sollte.

Derzeit wird geforscht, um die Antikörperantwort für neue Therapien zu verstehen, und es werden wahrscheinlich Maßnahmen entwickelt, um Antikörper während der Behandlung zu verhindern oder zu entfernen. Diese erhöhen die Komplexität der Gentherapieprotokolle, sollten aber nur während der Behandlung erforderlich sein, also für die meisten Menschen nur einmal im Leben.

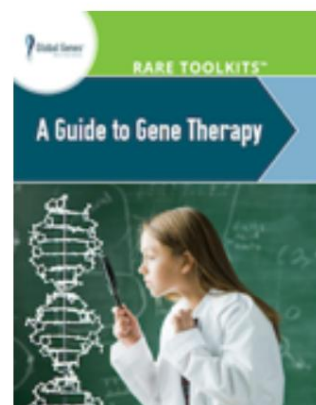
Ein Beispiel für eine Behandlung zur Behandlung von Antikörpern ist die Plasmapherese oder der therapeutische Plasmaaustausch (TPE). Das ist ein Bluttransfusionsverfahren, bei dem dem Patienten Blut aus einer Vene entnommen wird, das die Antikörper enthaltende Plasma durch gefiltertes oder nicht betroffenes Plasma ersetzt wird und dann das Blut ersetzt wird. Ein Beispiel für diesen Prozess finden Sie hier:

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

## Weiterführende Literatur 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 Spezialist, kann Ihnen Informationen zur Verfügung stellen, und Sie finden weitere Informationen auf Websites wie:

1. Broschüre zur Wissenschaft der Gentherapie – Sie können diese Broschüre unter [https://sparktx.com/scientific-platform\\_programmes/about-gene-therapy/](https://sparktx.com/scientific-platform_programmes/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 konzentrierte sich auf 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: Antworten auf Ihre Fragen

Video präsentiert in einem Q&A-Format, präsentiert von der National Organization for Rare Disorders (NORDEN).

Die neueste Ergänzung der [NORD-Videobibliothek zu seltenen Krankheiten](#) ist eine Reihe von vier Videos zur Genombearbeitung.



## Informationen zu klinischen Studien

Es gibt mehrere Forschungsgruppen, die die Gentherapie für Morbus Pompe untersuchen, jede in unterschiedlichen Stadien. Einige dieser potenziellen Therapien wurden bereits in klinischen Studien getestet, andere befinden sich in der präklinischen Phase und werden an Tieren getestet.

Informationen zu Forschungsstudien, in denen Pompe-Patienten rekrutiert werden, finden Sie beispielsweise 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).

## Danksagungen

Wir möchten unseren medizinischen Beratern für ihre Beiträge und die Durchsicht dieses Dokuments danken:

DR. Pim Pijnappel, Medizinisches Zentrum der Erasmus-Universität, Rotterdam, Niederlande.

Prof. Emeritus Arnold Reuser, Medizinisches Zentrum der Erasmus-Universität, Rotterdam, Niederlande.

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