

# Gentherapie ist klinische Realität

Für Mukopolysaccharidosen haben sich die verschiedenen bekannten Strategien der Enzyersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT), der Transplantation von Knochenmarkstammzellen (hematopoetic stem cell therapy, HSCT) und der Substratreduktionstherapie (SRT) prinzipiell bewährt.

Keine dieser Methoden allein erfüllt alle Anforderungen.

Neben zahlreichen technischen Verbesserungen ist zu erwarten, dass durch Kombinationen der verfügbaren Methoden (z.B. HSCT+ERT oder ERT + SRT) Fortschritte und Verbesserungen erzielt werden können.

Hier wurden speziell durch neue Verfahren der Gentherapie große Fortschritte erzielt. Grundsätzlich müssen dazu Kopien eines normalen Gens in ein Trägerpartikel, den sogenannten Vektor eingebaut werden, um zu garantieren, dass die therapeutischen Gene tatsächlich in der Lage sind, die Krankheitsursache zu beseitigen. **Zwei unterschiedliche Grundstrategien, die „in-vivo“ oder „ex-vivo“-Methoden können dazu angewandt werden.**

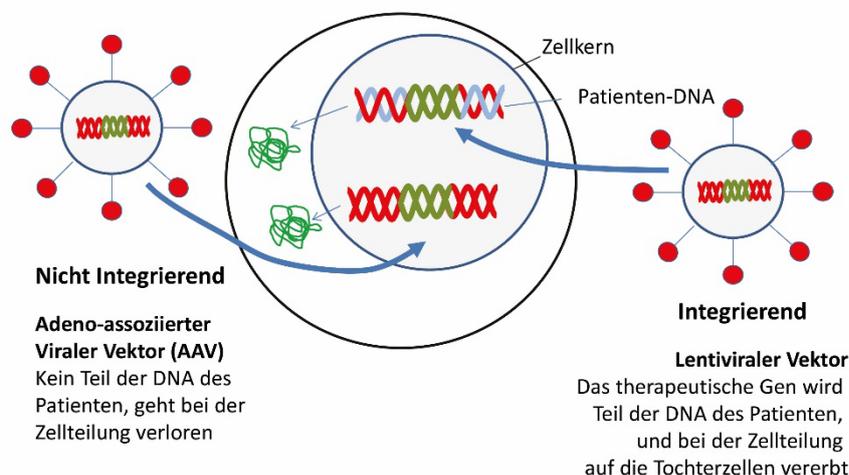
Bei der „In-vivo“ Therapie werden Vektoren eingesetzt, die aus Adenoviren entwickelt wurden (adeno-associated vectors, AAV).

Sie sind so verändert, dass sie zwar in Zellen eindringen und die therapeutische DNA in den Zellkern einschleusen, sich selbst aber nicht mehr vermehren können. Sie den Zellkern einschleusen, sich selbst aber nicht mehr vermehren können.



Sie sind speziell für Zelltypen mit langer Lebensdauer und geringer Teilungsaktivität, wie Nerven- oder Muskelzellen, geeignet. Es wird das für die Therapie nötige Gen, nicht aber der Virus-Anteil des Vektors in die Patienten-DNA eingebaut.

## Zwei Typen Viraler Vektoren



Damit kann die Gefahr einer unbeabsichtigten Aktivierung von Tumorwachstum minimiert werden, bei einer Zellteilung geht das therapeutisch wirksame Gen allerdings verloren.

Ein derartiges in vivo-Konzept ist zurzeit für die Therapie von MPS IIIA unter der Leitung von M. Tardieu, Paris und der Firma Lysogene in Entwicklung. In präklinischen Versuchen mit MPS IIIA-Mäusen konnte gezeigt werden, dass bei Injektion des Gens für Sulfamidase mit Hilfe eines adenoviralen Vektors die Aktivität des Enzyms im Gehirn ansteigt und die Glykosaminoglykan-Speicherung abnimmt, ohne dass gefährliche Nebenwirkungen entstehen.

Seit 2012 wurden vier Patienten im Alter von zwei bis sechs Jahren durch einmalige Vektorinjektion ins Gehirn behandelt. Bei Behandlung mit Medikamenten gegen Abstoßungsreaktionen („immun-suppressive Therapie“) zeigte sich bei allen Patienten ohne Anzeichen von Nebenwirkungen eine moderate Besserung neuropsychologischer Testergebnisse.

Auch berichteten die Eltern über Verbesserungen im Verhalten, Schlafstörungen und der für die Krankheit typischen Hyperaktivität.

Ein zweiter, verbesserter Vektor mit erhöhter Dosierung soll nun zwischen 2015 und 2017 in einer multizentrischen Studie bei zwölf Patienten an zwei bis drei Zentren in Europa und USA erprobt werden.

Ein ähnlicher Versuch zur Gentherapie von MPS IIIA soll im 3. Quartal des Jahres 2015 in Spanien gestartet werden.

Eine andere Strategie, derzeit im klinischen Zulassungsverfahren der Phase I/II wurde von G. Andria, Neapel, für MPS VI berichtet. Er entwickelte einen AAV-Vektor, der das therapeutische Gen spezifisch in die Leber dirigieren kann. Nach einmaliger Injektion fand er einen gleichmäßigen, über mindestens ein Jahr stabilen Anstieg der Enzymaktivität in der Leber, mit positiven Effekten auf die Ausscheidung von Glykosaminoglykanen, sowie auf Funktionen von Herz, Skelettmuskulatur bzw. den Knochenbau. Bei ähnlichem therapeutischem Effekt könnte eine solche Nutzung der Leber als „Enzymfabrik“ die Behandlungskosten im Vergleich zur EET mit gentechnisch erzeugter Arylsulfatase B drastisch reduzieren.

Schließlich gibt es noch ex-vivo Verfahren, bei denen Knochenmark-Stammzellen den Patienten entnommen und in Zellkultur mit einem Vektortyp behandelt werden, der in das genetische Material der Zellen integriert wird (Lentivirale Vektoren). Die Stammzellen werden in Zellkultur genetisch korrigiert und vermehrt und können dann in großer Menge dem Patienten wieder infundiert werden.

Im Vergleich zur herkömmlichen Stammzelltransplantation besteht eine viel geringere Gefahr von Abstoßungsreaktionen, da keine immunologisch „fremden“ Stammzellen eingesetzt werden. Gleichzeitig können deutlich höhere Dosen an genetisch korrigierten Zellen angewandt werden. Das im Vergleich zur Verwendung von AAV-Vektoren höhere Risiko einer Entwicklung von Tumoren kann durch Verwendung spezieller, sich selbst inaktivierender Vektortypen minimiert werden. Nach erfolgreicher Anwendung dieses Prinzips bei nicht-lysosomalen Erkrankungen, z.B. X-Adrenoleukodystrophie, wurde diese Methode im vergangenen Jahr bei drei präsymptomatischen Patienten mit Metachromatischer Leukodystrophie eingesetzt. Im Zeitraum von 7-21 Monaten zeigten die Patienten im Vergleich zu Geschwistern keine Zeichen eines Fortschreitens der Erkrankung. Klinische Versuche der Phase 1 sind für MPS I, II und VII mit unterschiedlichen Vektoren geplant.

Somit hat die Gentherapie das Stadium einer experimentellen Idee überwunden und ist in der klinischen Realität angekommen. Ihre Weiterentwicklung sollte mit großer Vorsicht und „realistischem Optimismus“ (B. Winchester, London) erfolgen.

### Gentherapie ex vivo

