

# Über Gentherapie

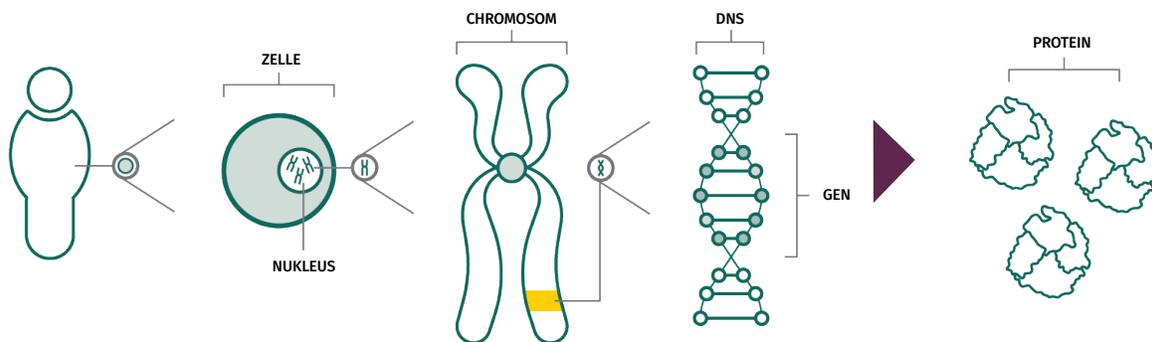
Der Zweck dieser Website ist es, Patienten und Betreuern Informationen über den Bereich der Gentherapie bereitzustellen sowie dazu, wie diese zur Anwendung bei Hämophilie untersucht wird.

## Über genetische Erkrankungen

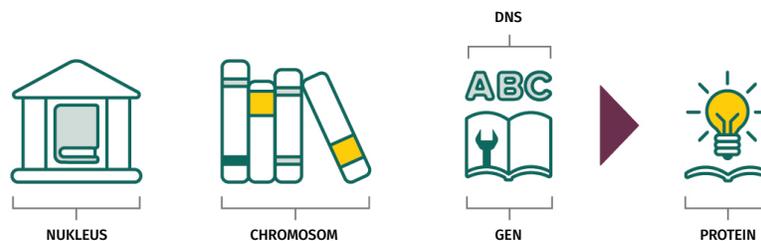
### Gene: Die Gebrauchsanweisung für Ihren Körper

Der menschliche Körper besteht aus Billionen von **Zellen**. Im Zentrum jeder Zelle befindet sich der **Zellkern (Nukleus)**, der alle Anweisungen enthält, die der Körper zur Funktion benötigt.

Diese Anweisungen werden in den **Chromosomen** gespeichert, die aus **DNS** (Desoxyribonukleinsäure) bestehen. Die DNS ist in **Gene** gegliedert, die Anweisungen zur Herstellung von **Proteinen** geben – Moleküle, die den Körper aufbauen, regulieren und erhalten. Gerinnungsfaktoren sind ein Beispiel für Proteine.



Eine weitere Möglichkeit, sich dies vorzustellen, ist eine Handbibliothek.

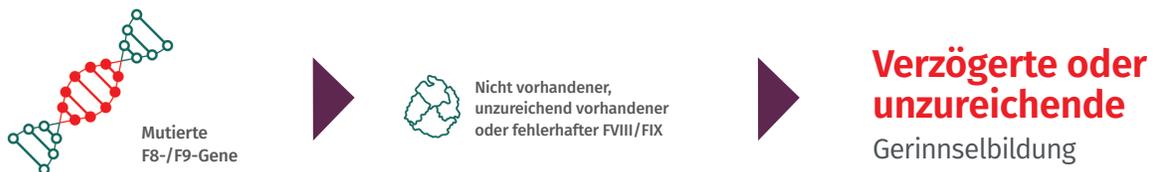
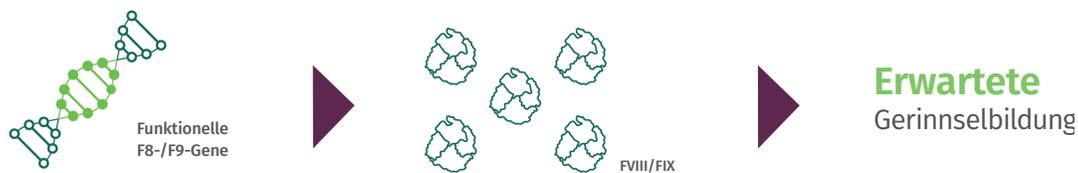


Die Bibliothek (Nukleus) enthält mehrere „Anleitungs“-Enzyklopädien (Chromosomen), die in ihrem eigenen Sonderalphabet (DNS) geschrieben sind. Die Enzyklopädien (Chromosomen) sind in spezifische Kapitel (Gene) unterteilt, die die Anweisungen liefern, die der Körper zur Bildung von Proteinen benötigt.

## Gene und Hämophilie

Hämophilie ist eine seltene genetische Blutungsstörung, die zu einer Verzögerung der Gerinnelbildung führt. Bei der Hämophilie gibt es eine Mutation im Gen, das die Anweisungen des Körpers zur Bildung eines von mehreren wichtigen Blutgerinnungsproteinen enthält, die „Faktoren“ genannt werden. Es gibt zwei Hauptarten der Hämophilie: A und B.

- Hämophilie A oder Faktor-VIII-Mangel betrifft etwa 25 von 100.000 männlichen Geburten.
- Hämophilie B oder Faktor-IX-Mangel betrifft etwa 5 von 100.000 männlichen Geburten.



Hämophilie wird meist vererbt, d. h., sie wird durch eine Mutation in den Genen oder der DNS der Eltern weitergegeben. In einem Drittel der Fälle wird die Hämophilie jedoch durch eine neue oder spontane Mutation verursacht. Aufgrund der Art und Weise, wie Hämophilie von Eltern auf Kinder übertragen wird, betrifft diese Störung vor allem Männer. In seltenen Fällen können jedoch auch Frauen an Hämophilie erkranken.

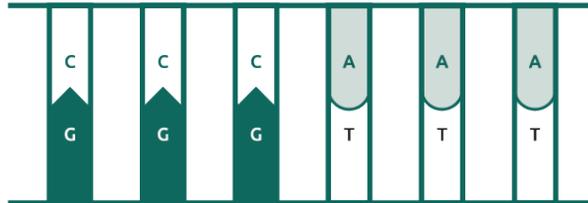
Der Schweregrad der Hämophilie wird anhand des Faktorspiegels einer Person im Blut klassifiziert:

- Leicht (> 5 % bis 40 %)
- Mittelschwer (1 % bis 5 %)
- Schwer (< 1 %)

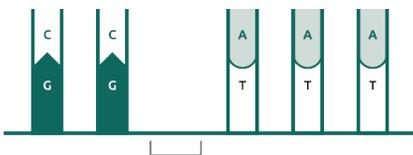
Personen mit Hämophilie können spontan (ohne bekannte Ursache) oder aufgrund einer Verletzung bluten, innere oder äußere Blutungen haben und länger bluten als Personen ohne Hämophilie. Häufig kommen innere Blutungen in Gelenken und Muskeln vor; Blutungen in diesen Stellen können zu Gelenkschäden und Arthritis führen. Es können auch äußere Blutungen auftreten, einschließlich Nasenbluten, anhaltende Blutungen durch kleinere Schnitte und Zahnbehandlungen sowie unerklärliche Blutergüsse.

## Genetische Erkrankungen verstehen

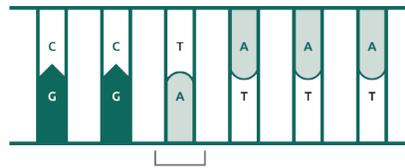
Die DNS hat ihr eigenes Alphabet: A, C, G, T. Diese Buchstaben stehen für die 4 Nukleotide, die die Bausteine der DNS sind. Alle Gene im Körper bestehen aus einzigartigen Kombinationen aus Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T).



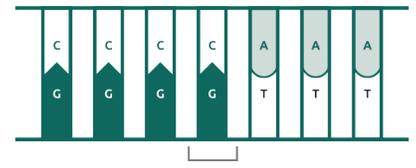
Eine **Genmutation** ist eine Veränderung der DNS-Sequenz, aus der ein Gen besteht. Es gibt verschiedene Arten von Genmutationen, einschließlich:



**Ein DNS-Segment ist gelöscht worden oder verloren gegangen.**



**Substitution: Ein DNS-Segment wird durch ein anderes Segment ersetzt.**



**Duplikation: Ein DNS-Segment wird vervielfacht, was zu mehreren Kopien dieser genetischen Information führt.**

Genmutationen können Folgendes verursachen:

- dass ein Protein nicht richtig funktioniert oder überhaupt nicht mehr funktioniert
- dass eine unzureichende Proteinmenge oder überhaupt kein Protein hergestellt werden kann

Wenn ein Protein fehlt oder nicht richtig funktioniert, beeinträchtigt dies die von diesem Protein kontrollierte Körperfunktion, was zu einer genetischen Erkrankung führt.

# Was ist in der Erprobung befindliche Gentherapie?

## Einführung in die Gentherapieforschung

Die Gentherapie ist ein möglicher Ansatz zur Behandlung oder Prävention genetischer Erkrankungen. Das Ziel von Gentherapie ist es, eine genetische Erkrankung an ihrem Ursprung – dem Gen – zu bekämpfen. Forscher führen derzeit klinische Studien durch, bei denen sie einen potenziellen Ansatz zur Erreichung dieses Ziels untersuchen. Hierbei modifizieren (verändern) sie Gene oder erstellen neue funktionelle Gene in einem Labor, die sie in bestimmte Zellen im Körper einbringen.

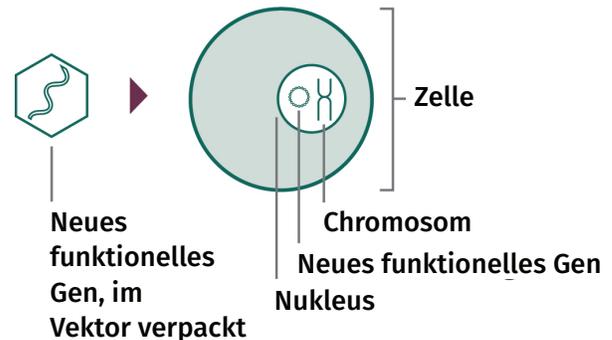


**Wissenschaftler untersuchen seit mehr als 50 Jahren die Gentherapie, und die Wissenschaft rund um die Gentherapie entwickelt sich ständig weiter. Aktuell sind mehr als 2.600 klinische Studien zur Gentherapie für verschiedene genetische Krankheiten geplant, am Laufen oder wurden bereits abgeschlossen.**

Die Gentherapie gehört zu einer Reihe von Ansätzen, die zur Anwendung bei Hämophilie untersucht werden. Bei diesem Ansatz wird eine *neue* funktionelle Kopie eines Gens eingebracht, wobei das Ziel ist, dessen ursprüngliche Funktion wiederherzustellen oder zu verbessern. Dies wird manchmal als Genaugmentation, Gentransfer oder Gensatz bezeichnet. Ein Ansatz, der erforscht wird, ist die Gentherapie mit Adeno-assoziierten Virus(Adeno-associated virus; AAV)-Vektoren.

### AAV-Gentherapie

Erstellung neuer funktioneller Gene im Labor und deren Abgabe an bestimmte Zellen im Körper



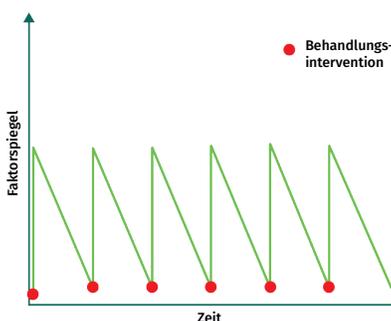
Was ist in der Erprobung befindliche Gentherapie?

## NÄCHSTE EBENE

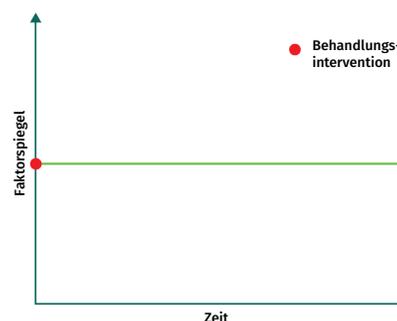
## Ziele für die Gentherapieforschung bei Hämophilie

Warum erforschen Wissenschaftler die Gentherapie bereits seit so langer Zeit? Die Bemühungen zielen darauf ab, eine potenzielle einmalige oder sporadische Behandlung als zusätzliche Behandlungsoption zu finden, wobei das Ziel ist, laufende, wiederkehrende Hämophilie-Behandlungen zu ersetzen. Die Hoffnung besteht darin, von den Spitzen und Tiefpunkten bei den Gerinnungsfaktor-Spiegeln (oft als „Peaks and Troughs“ [dt. „Höhen und Tiefen“] bezeichnet) zu einem kontinuierlich exprimierten Faktorwert zu gelangen.

### Derzeitige Therapie bei Hämophilie



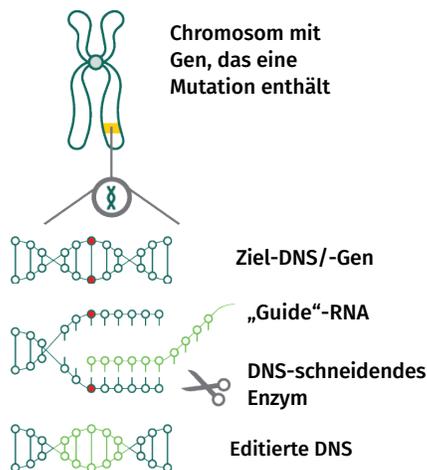
### Ziel: kontinuierlich exprimierter Faktorspiegel



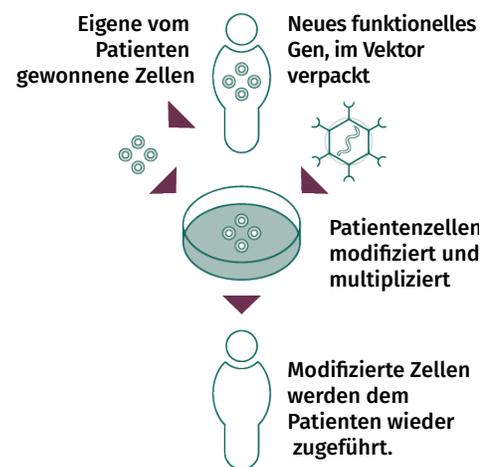
## Andere Techniken, die untersucht werden, um Krankheiten auf Genebene zu behandeln oder zu verhindern

Wissenschaftler untersuchen verschiedene Ansätze, um eine genetische Erkrankung potenziell an ihrem Ursprung – dem Gen – zu behandeln oder zu verhindern.

**Die Geneditierung**, manchmal auch Genom-Editierung oder Genomchirurgie genannt, modifiziert *bestehende* Gene in der DNS einer Person, um spezifische Mutationen zu korrigieren. Einige Beispiele für in der Erprobung befindliche Technologien bei der Geneditierung sind CRISPR und Zinkfinger nukleasen (ZFN).



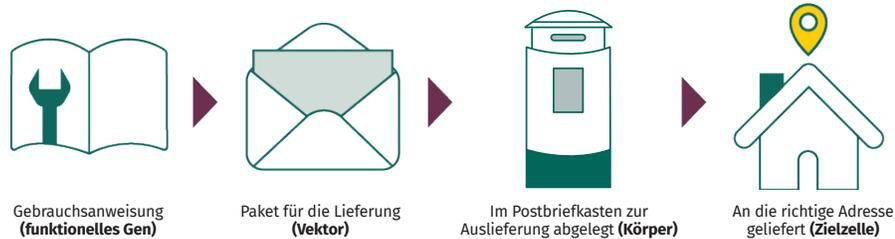
**Die Zelltherapie** transplantiert *ganze Zellen*, die in der Lage sind, dem menschlichen Körper eine neue bzw. gewünschte biologische Funktion hinzuzufügen. Die Gene in den Zellen können durch Gentherapie oder Geneditierung außerhalb des Körpers (in einem Labor) verändert werden, bevor sie dem Patienten wieder zugeführt werden.



# Was ist der Zweck der in der Erprobung befindlichen Gentherapie?

## Schritt für Schritt

Das allgemeine Ziel der in der Erprobung befindlichen Gentherapie besteht darin, ein funktionelles Gen an eine spezifische Zelle oder Zielzelle zu liefern.



Stellen Sie sich das **funktionelle Gen** als Bedienungsanleitung vor, die dem Körper sagt, wie ein gewünschtes Protein herzustellen ist.

Sobald ein funktionelles Gen erstellt wurde, muss es eine Möglichkeit geben, es an die richtige Adresse oder Zielzellen zu liefern. Das neue funktionelle Gen wird dann in eine viralbasierte Hülle eingebracht, wodurch ein Lieferpaket entsteht, das als **Vektor** bezeichnet wird.

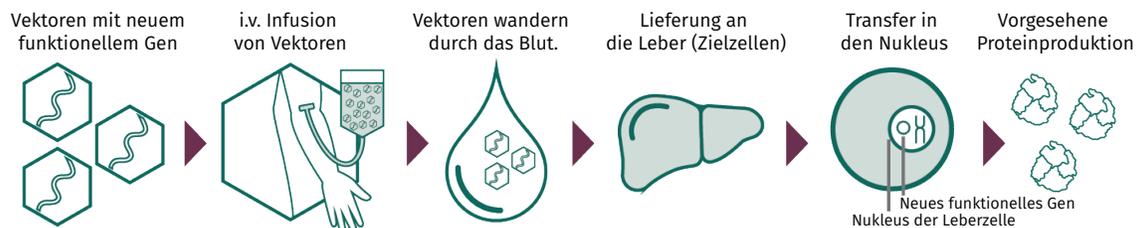
Der alleinige Zweck des Vektors besteht darin, das funktionelle Gen an den richtigen Zielzelltyp zu liefern – genau wie ein Briefumschlag, der sicherstellt, dass eine Bedienungsanleitung an die richtige Adresse gelangt. Der „Briefumschlag“ (Vektor) wird dann in den Briefkasten (Körper) gelegt und an die richtige Adresse (Zielzelltyp) geschickt, um die Bedienungsanleitung (funktionelles Gen) zu liefern.

Vektoren werden ausgewählt, weil sie eine Affinität oder Präferenz für einen bestimmten Zelltyp oder bestimmte Zelltypen haben, wodurch das funktionelle Gen an die richtige Stelle gelangen kann. Man kann sie mit einem voradressierten Umschlag vergleichen, der nur an eine bestimmte Adresse geschickt werden kann.

Was ist der Zweck der in der Erprobung befindlichen Gentherapie?

## NÄCHSTE EBENE

## Ziele der AAV-Gentherapieforschung bei Hämophilie



Das primäre Forschungsziel ist die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Gentherapie, die ein funktionelles Gen liefern soll. Zu den sekundären Zielen gehört die Dosierungsbestimmung einer potenziellen Gentherapie (z. B. wie oft sie verabreicht wird und die angemessene Dosis, die zur Abwägung von Nutzen und Risiken benötigt wird).

Eine in der Erprobung befindliche Gentherapie für Hämophilie ist darauf ausgerichtet, eine funktionelle Kopie des Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Gens in die Befehlszentrale der Zelle (Nukleus) einzufügen. Bei erfolgreicher Übertragung soll das funktionelle Gen der Zelle die richtigen Anweisungen für die Herstellung des Gerinnungsproteins Faktor VIII oder Faktor IX geben.

In diesem Fall wird ein Virus als Träger oder Vektor verwendet. Zuerst wird die virale genetische Information entfernt. Die neue DNS (funktionelles Gen) wird in die virusbasierte Hülle eingebracht, die das neue Gen in den Körper transportieren kann. Der Vektor wird über eine intravenöse (i.v.) Infusion ins Blut in den Körper eingeschleust.

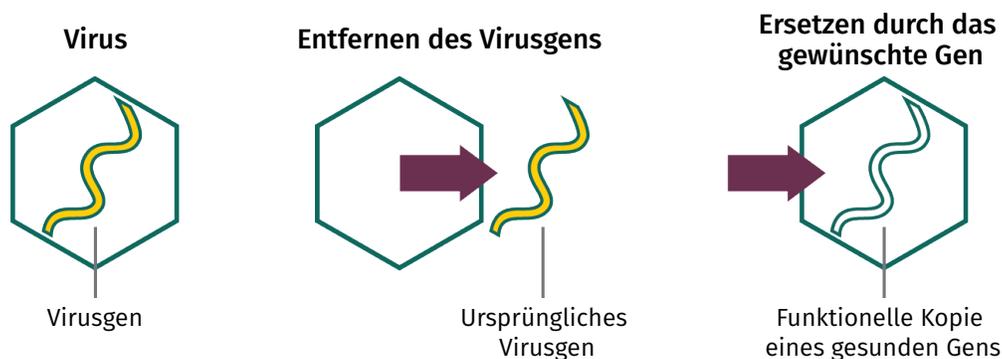
Der bei der Gentherapieforschung für Hämophilie verwendete Vektor zielt vorrangig auf Leberzellen ab (Hepatozyten).

## Modifizierte Viren als Vektoren

In der Gentherapie sind modifizierte Viren die am häufigsten verwendete Methode zur Abgabe von genetischem Material. Im Laufe von Millionen von Jahren haben sich Viren dahin entwickelt, dass sie sehr gut dafür geeignet sind, genetische Informationen in Zellen einzubringen. Sie haben auch eine natürliche Fähigkeit, auf bestimmte Zelltypen im Körper abzielen.

Um ein Virus für die Verwendung in der Gentherapie zu modifizieren, werden seine eigenen genetischen Informationen durch das funktionelle Gen ersetzt. Es ist jetzt kein Virus mehr, sondern ein Vektor oder Transporter. Die Vektoren werden so modifiziert, dass sie nicht pathogen sind, d. h., sie können das Virus nicht reproduzieren und keine Krankheit verursachen.

### Erstellung eines Vektors



Das Adeno-assoziierte Virus (AAV) wird in der Gentherapie insgesamt häufig als Vektor eingesetzt, vor allem in der Gentherapie für Hämophilie.

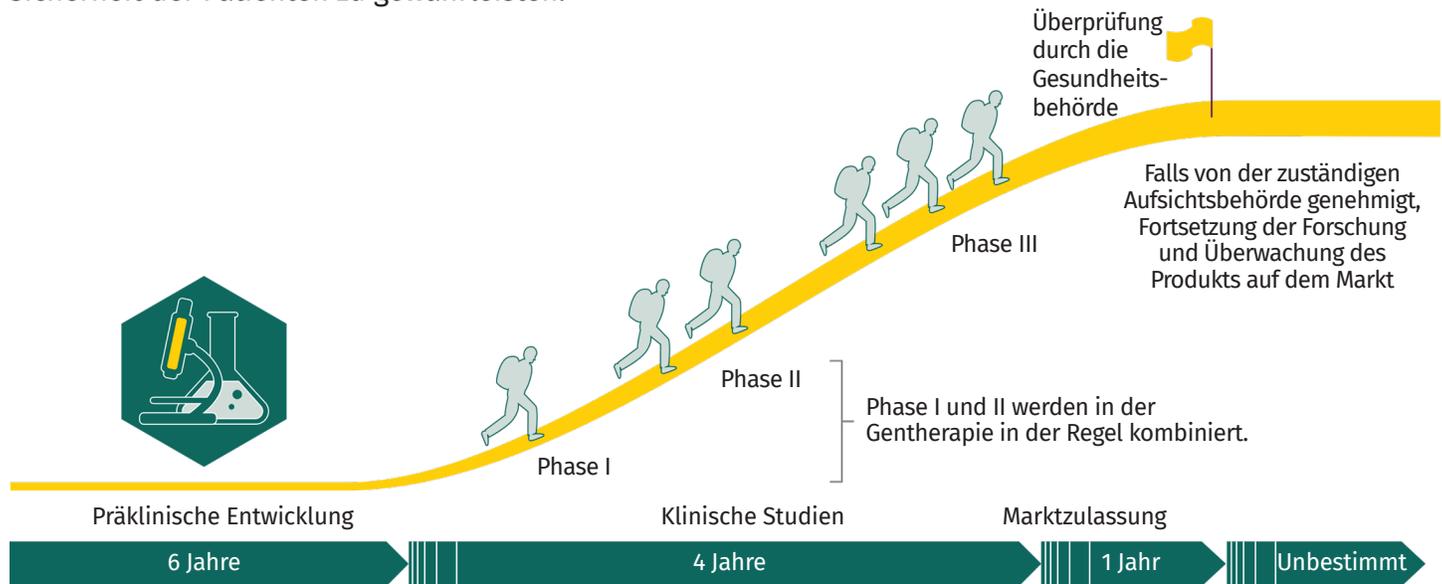
Es gibt einige Gründe, warum ein AAV verwendet wird:

- Es verursacht anscheinend keine Krankheit beim Menschen.
- Es gibt relativ wenige vorbestehende Antikörper (Immunogenität). Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit geringer ist, dass ein Patient zuvor damit in Kontakt gekommen wäre. Das Immunsystem würde das Virus daher nicht erkennen und auch nicht versuchen, den Vektor anzugreifen, bevor er die Zielzellen erreicht.
- Das funktionelle Faktorgen passt in die Empfängerzelle.
- Es gibt eine Vielzahl natürlich vorkommender Versionen von AAV, die verschiedene Zelltypen bevorzugen (Tropismus) oder eine Affinität zu diesen haben.

# Wie in der Erprobung befindliche Therapien untersucht werden

## Patientensicherheit und Wohlbefinden haben oberste Priorität

Nach vielen Jahren erster (präklinischer) Forschungsarbeiten, die Labor-, Herstellungs- und Tierstudien umfassen, können neue Studienbehandlungen von den zuständigen Zulassungsbehörden für Forschungsstudien am Menschen, klinische Studien genannt, geprüft und genehmigt werden. Klinische Studien umfassen mehrere Phasen und eine umfangreiche Überprüfung der Daten, um – zuallererst – die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.



Ergebnisse aus klinischen Studien liefern Einblicke in die Sicherheit, Wirksamkeit und angemessene Anwendung der zu untersuchenden Therapie.

# Wie in der Erprobung befindliche Therapien untersucht werden (Fortsetzung)

## Potenzielle Risiken einer Gentherapie

Wie bei jeder neuen Behandlung, die erforscht wird, besteht die Möglichkeit unbeabsichtigter Nebenwirkungen. Um diese Risiken zu identifizieren, werden Gentherapien in klinischen Studien unter kontrollierten Bedingungen untersucht. Die Sicherheit der in der Erprobung befindlichen Gentherapie wird nach wie vor untersucht, jedoch hat die Forschung Wissenschaftlern bisher dabei geholfen, wichtige Erkenntnisse zu gewinnen.

Mögliche Risiken, die bei der Gentherapieforschung bisher identifiziert wurden, umfassen Folgendes:



### Das körpereigene Immunsystem könnte auf unvorhergesehene Art und Weise reagieren.

Die Aufgabe des Immunsystems besteht darin, sich gegen körperfremde Krankheitserreger zu wehren – beispielsweise gegen externe Viren, die im Körper Schaden anrichten oder Krankheiten hervorrufen können. Obwohl dieser Abwehrmechanismus normal und zu erwarten ist, könnte er dazu führen, dass das Immunsystem sich der Gentherapie widersetzt oder versucht, diese abzuwehren. Das liegt daran, dass das Immunsystem den Vektor, der als Trägersubstanz für die Gentherapie fungiert, als „Eindringling“ wahrnehmen kann, also etwas, das nicht da sein sollte. Dies kann zu Immunreaktionen im Körper führen, wie z. B.:

- Schwellung der Leber, die, wenn sie nicht kontrolliert wird, zu einem Abfall oder einem Verlust des Faktor-Proteins führen kann, das im Zuge der in der Erprobung befindlichen Gentherapie hergestellt wurde. Eine Behandlung, wie z. B. eine kurze Behandlung mit Steroiden, kann erforderlich sein, um das Immunsystem zu beruhigen.
- Bildung von Antikörpern als Reaktion auf die AAV-Gentherapie, wodurch manche Patienten für die AAV-Gentherapieforschung und mögliche zukünftige Behandlungen ungeeignet werden könnten. Das liegt daran, dass die Antikörper die zuvor identifizierte AAV-Gentherapie erkennen und aus dem Körper befördern würden.
- Bildung von Antikörpern gegen FVIII oder FIX (auch als Inhibitoren bezeichnet), was die gewünschte Funktion der Gentherapie einschränken würde.
- Allergische Reaktionen von leicht bis schwer.



### Andere mögliche Risiken könnten im Zusammenhang mit dem Gentransfer auftreten.

- Das funktionelle Gen, das von einem Vektor getragen wird, kann zu den falschen Zellen geliefert werden. Obwohl Vektoren in der Regel spezifisch auf konkrete Zellen abzielen, besteht immer das Risiko, dass sie zu den falschen Zellen gelangen. Dies könnte diese Zellen schädigen oder ein unangemessenes Zellwachstum verursachen, was zu Tumorbildung oder Krebs führen kann.
- Sobald der AAV-Vektor das funktionelle Gen im Nukleus platziert hat, wird die leere Hülle des Vektors (der „Briefumschlag“) aus dem Körper entfernt (oder ausgeschieden). Diese „Ausscheidung des Vektors“ erfolgt beispielsweise über den Harn, die Samenflüssigkeit oder den Speichel. Obwohl dies selten ist, könnte dies zur Bildung von Antikörpern gegen den AAV-Vektor beitragen, wenn eine Person mit diesen Flüssigkeiten in Kontakt kommt. Dies könnte unbeabsichtigt dazu führen, dass jemand in Zukunft nicht für eine AAV-Gentherapie geeignet ist.

Studien laufen noch und Teilnehmer werden weiterhin nachbeobachtet. Es könnten in der Zukunft zusätzliche Risiken identifiziert werden. Vor der abschließenden Überprüfung und Genehmigung durch die Gesundheitsbehörden gelten die Sicherheit und Wirksamkeit der in der Erprobung befindlichen Gentherapie als nicht bekannt und die in der Erprobung befindliche Gentherapie ist nicht zur Behandlung der Erkrankung oder des Leidens zugelassen, für das sie untersucht wird.

## Mehr erfahren

Wenn Sie daran interessiert sind, mehr über klinische Studien zur Gentherapie bei Hämophilie zu erfahren, sprechen Sie mit Ihrem Arzt und besuchen Sie [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).