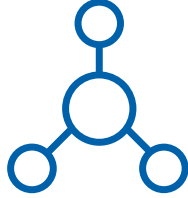


# Gentherapie

Ein innovativer Ansatz für die Behandlung seltener Erkrankungen

## Genetische Erkrankungen



Genetische Erkrankungen umfassen Defekte aufgrund des Fehlens (Deletion) oder der Veränderung (Mutation) eines Gens. Gene bestehen aus DNA und produzieren Proteine – große, komplexe Moleküle, die für den Aufbau und die Funktion von Geweben und Organen benötigt werden.<sup>1,2</sup>



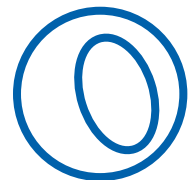
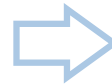
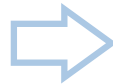
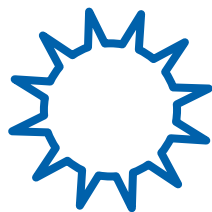
Einige genetische Erkrankungen sind monogen. Das bedeutet, sie werden durch einen vererbten Defekt in einem einzigen Gen verursacht. Das macht sie zu idealen Kandidaten für eine Gensatztherapie.<sup>1,2</sup>

### Genetische Erkrankungen

- Zystische Fibrose
- Muskeldystrophie Duchenne
- Hämophilie
- Parkinson-Krankheit
- Rett-Syndrom
- Spinale Muskelatrophie

## Über Gentherapie

Die Gentherapie setzt an der Ursache einer genetischen Erkrankung an, indem sie ein fehlendes oder fehlerhaftes Gen durch eine neue, funktionsfähige Kopie dieses Gens ersetzt, um die Produktion des darin kodierten Proteins zu ermöglichen.<sup>1,3,4</sup>



### Schritt 1

Virus-Vektoren sind Vehikel, die das Gen transportieren und zur Zielzelle bringen. Im ersten Schritt wird ein Virus aufgrund seiner Fähigkeit, in Zellen einzudringen, als Vektor ausgewählt. Der Vektor wird modifiziert, sein ursprüngliches genetisches Material entfernt. Eine funktionsfähige Kopie eines fehlenden oder defekten Gens wird im Inneren des Vektors platziert, der sie wie ein Briefumschlag transportiert und an Zellen im gesamten Körper des Patienten ausliefert.

### Schritt 2

Der Vektor wird dem Patienten verabreicht, dringt in die Zellen ein und gibt dort das Gen in den Zellkern ab.

### Schritt 3

Mit dem neuen Gen ausgestattet, beginnen die Zellen mit der Produktion des benötigten Proteins.

Für die Nutzung in Österreich | AT-UNB-20-0016 | November 2020

## Adeno-assoziierte Virus (AAV) Vektoren

Die Gensatztherapie wird durch die Verwendung eines Vektors ermöglicht – oft ein gentechnisch veränderter Virus, der statt einer Erkrankung ein funktionierendes menschliches Gen in sich trägt.<sup>4</sup>

Mehrere Vektoren wurden entwickelt und erforscht, um den Genübertragungsprozess zu optimieren. Dabei haben sich adeno-assoziierte Viren (AAV) als besonders vorteilhaft erwiesen. AAV gehören zu den Vektoren, die das Genom des Patienten unverändert lassen und beim Menschen keine Krankheiten auslösen. AAV Vektoren sind in der Lage:<sup>1,3-5</sup>

- genetisches Material in den Zellkern einzuschleusen
- in sich teilende und sich nicht teilende Zellen einzudringen
- eine Vielzahl von Zellen zu erreichen, einschließlich derjenigen im zentralen Nervensystem

Ein Serotyp des AAV namens AAV9 hat darüber hinaus auch die einzigartige Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.<sup>3</sup>

## Fortschritte in der Gentherapie

Das Konzept der Gentherapie wurde in den 1970er Jahren eingeführt. 1985 wurde erstmals gezeigt, dass ein Gendefekt in menschlichen Zellen korrigiert werden kann.<sup>16</sup> Nach jahrzehntelanger Entwicklungsarbeit gilt die Gentherapieforschung heute als eines der vielversprechendsten und aktivsten Forschungsfelder in der Medizin.

2012 wurde die erste Gentherapie zur Behandlung einer sehr seltenen Bluterkrankung<sup>6</sup> und 2017 zur Behandlung einer erblichen Form von Sehverlust<sup>7</sup> von der European Medicines Agency zugelassen. Im Zuge der fortschreitenden Gentherapieforschung wächst ihr Potenzial, Patienten mit anderen genetischen Erkrankungen zu helfen.

## Fortschritte im Zeitverlauf

**1909:** Der Begriff „Gen“ wird geprägt.<sup>1</sup>

**1965:** AAV wird entdeckt.<sup>8</sup>

**1972:** Gentherapie wird erstmals als Behandlung einer genetischen Erkrankung vorgeschlagen.<sup>9</sup>

**1990:** In den USA wird der erste Mensch mit einer experimentellen Gentherapie behandelt.<sup>10,11</sup>

**1999–2002:** Eine Reihe individueller Gentherapien führen zu Komplikationen und ein Todesfall in einer klinischen Studie wirft die Forschung zurück.<sup>12</sup>

**2003:** China erteilt der ersten Gentherapie der Welt die Zulassung mit einer Indikation für Kopfhals-Tumore.<sup>13</sup>

**2009:** Wissenschaftler am Kaspar Lab, The Ohio State University, zeigen, dass ein AAV-Vektor die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.<sup>3</sup>

**2012:** Die European Medicines Agency (EMA) lässt die erste Gentherapie zur Behandlung einer sehr seltenen Bluterkrankung zu.<sup>6</sup>

**2017:** Die FDA erteilt die Zulassung für die erste Gentherapie in den USA, die zur Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) eingesetzt wird. Ende 2017 erteilt die FDA einer weiteren Gentherapie die Zulassung für eine erbliche Form von Sehverlust.<sup>7</sup>

**2018:** Zahlreiche gentherapeutische Ansätze zeigen zukunftsfähige Kandidaten; bei vielen schwerwiegenden genetischen Erkrankungen werden klinische Studien durchgeführt.<sup>14</sup>

**2019:** Die FDA erteilt die Zulassung für eine einmalig zu verabreichende Gentherapie zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA) in den USA. 2020 folgt die Zulassung in Japan und der EU.<sup>15</sup>

**1** Global Genes. A Guide to Gene Therapy. [https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2016/03/Guide-to-Gene-Therapy\\_DIGITAL\\_spread-1.pdf](https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2016/03/Guide-to-Gene-Therapy_DIGITAL_spread-1.pdf). Abgerufen im Oktober 2020. **2** National Human Genome Research Institute. FAQ about Genetic Disorders. <https://www.genome.gov/19016930/faq-about-genetic-disorders/>. Abgerufen im Oktober 2020. **3** Saraiva J, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Gene therapy for the CNS using AAVs: the impact of systemic delivery by AAV9. *J Control Release*. 2016;241:94–109. **4** NIH. How does gene therapy work? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/procedures>. Abgerufen im Oktober 2020. **5** Gray S, Woodard K, Samulski R. Viral vectors and delivery strategies for CNS gene therapy. *Ther Deliv*. 2010;1(4):517–534. **6** National Organization for Rare Disorders. Glybera Becomes First-ever Gene Therapy Approved in Europe. <https://rarediseases.org/glybera-becomes-first-ever-gene-therapy-approved-in-europe/>. Abgerufen im Oktober 2020. **7** FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss [news release]. US Food and Drug Administration; December 19, 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Abgerufen im Oktober 2020. **8** Hastie E and Jude Samulski R. Adeno-Associated Virus at 50: A Golden Anniversary of Discovery, Research, and Gene Therapy Success—A Personal Perspective. *Hum Gene Ther*. 2015;26(5):257–265. **9** Freidmann T and Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science*. 1972;175(4025):949–955. **10** Muul LM, Tuschong LM, Soenen SL, et al. Persistence and expression of the adenosine deaminase gene for 12 years and immune reaction to gene transfer components: long-term results of the first clinical gene therapy trial. *Blood*. 2003;101(7):2563–2569. **11** Edelstein L, Abedi M, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007—an update. *J Gene Med*. 2007;9:833–842. **12** Keeler A, ElMallah M, Flotte T. Gene therapy 2017: progress and future directions. *Clin Transl Sci*. 2017;10(4):242–248. **13** Zhang WW, Li L, Li D, et al. The first approved gene therapy product for cancer ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):160–179. **14** Ginn S, Alexander IE, Edelstein ML, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012—an update. *J Gene Med*. 2013;15:65–77. **15** Fachinformation Zolgensma (Onasemnogen Apeparovect) Oktober 2020.