

Genreparatur als Hoffnungsträger

Forschung. Ein defektes Gen reparieren - bei Spinaler Muskelatrophie ist dies schon möglich. Zu weiteren seltenen Erkrankungen laufen Studien - der Weg ist aber noch weit.

VON ELKE JAUK-OFFNER

Rund 80 Prozent der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt. In mehr als drei Viertel der Fälle ist ein einzelnes Gen defekt. Für Erkrankte, vor allem Kinder, ist die Gentherapie ein Hoffnungsfeld. Hochwirksame Therapien wie sie bei Spinaler Muskelatrophie (SMA) bereits zum Einsatz kommen, nähren die Erwartungen. „Bei der Gentherapie wird das defekte Gen im Erbgut ersetzt oder repariert. Dadurch könnten eine Vielzahl genetisch bedingter Krankheiten geheilt oder zumindest besser behandelt werden“, sagt Christoph Bock, Bioinformatiker am Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW.

In der Gentherapie gibt es zwei Ansätze: „Entweder wird das defekte Gen ersetzt, indem eine korrekte Kopie mit einem harmlosen Virus in die Zellen eingeschleust wird. Oder das Gen wird an Ort und Stelle mit der ‚Genschere‘ Crispr repariert“, erklärt Bock. „Virusbasierte Gentherapien sind mittlerweile gut etabliert, allerdings in der Entwicklung und Herstellung sehr teuer und in ihren Möglichkeiten beschränkt. Mit der Crispr-Technologie können Gene

abgeschaltet oder aktiviert, einzelne DNA-Bausteine editiert oder eine problematische DNA-Sequenz mit einer korrigierten Version ersetzt werden. Das funktioniert im Labor und in klinischen Studien schon sehr gut.“

Erste und einzige Zulassung

Die erste Zulassung, ein defektes Gen zu ersetzen, existiert in Europa seit 2020 mit dem Einsatz von Zolgensma bei SMA. Die 1,8 Millionen teure Gabe erfolgt als einmalige Infusion. Etwa eines von 7000 Neugeborenen ist von SMA betroffen, die - in ihrer schwersten Ausprägung - unbehandelt innerhalb der ersten Lebensjahre zum Tod führt, weil die Atemmuskulatur versagt. Die Chancen sind gut, so der Präsident der Österreichischen Muskelforschung Günther Bernert, dass die einmalige Gabe lebenslang wirkt. „Dass sich der Verlauf dramatisch bessert und im besten Fall, bei frühzeitiger Gabe, im Sinne einer Heilung eine normale motorische Entwicklung möglich macht, ist bereits bewiesen.“ Bereits seit 2017 wird Spinraza bei SMA angewandt. Es befähigt eine Genkopie im Körper zur Produktion des für die Funktion motorischer Nervenzellen fehlenden SMN-Proteins.



Viele seltene Erkrankungen fußen auf einem defekten Gen. Hier haben Therapien mittels DNA-Reparatur hohes Potenzial. [Getty Images]

Die Behandlung erfolgt lebenslang durch regelmäßige Injektionen in den Rückenmarkskanal. Das erste orale, täglich einzunehmende Medikament Evrysdi wurde im Vorjahr in Europa zugelassen.

Im Vergleich zu Zolgensma handelt es sich bei diesen Therapien nicht um einen Gentransfer, sondern um Splicing-Modifizier, erklärt Bernert, „hier wird in den Herstellungsprozess der Messenger-RNA eingegriffen.“ Bei allen zugelassenen SMA-Therapien geht man laut Bernert davon aus, dass sie lebenslang wirken, aber es gibt noch keine Erfahrungswerte. Je früher sie zum Einsatz kommen, desto besser, „am besten bevor sich Symptome zeigen. Eine naheliegende Konsequenz dieser Beobachtung war, die SMA-Früherkennung durch Integration ins Neugeborenenenscreening zu optimieren.“

Während Zolgensma als Gentherapie in vivo im Körper erfolgt, laufen Studien, bei denen Haut- oder Blutstammzellen im Labor

behandelt werden. „Bei der genetischen Hauterkrankung Epidermolysis bullosa (‚Schmetterlingskinder‘) werden Hautstammzellen entnommen, im Labor genetisch repariert, vermehrt und die gezüchtete Haut transplantiert“, erklärt Georg Stary von der Abteilung für Dermatologie an der MedUni Wien und Co-Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases.

Studien im Laufen

Erfolgreich wurde dies in einer internationalen Zusammenarbeit unter Beteiligung des Expertisenzentrums für Epidermolysis bullosa am Uniklinikum Salzburg durchgeführt. Im Fokus klinischer Studien stehen laut Stary seltene Erkrankungen wie Hämophilie und SCID (Schwerer kombinierter Immundefekt), Bernert verweist auf Studien zur In-vivo-Gentherapie bei mehreren Formen von Gliedergürteldystrophie und der Myotubulären Myopathie.

Nicht alle Gene sind klein genug für die als Boten verwendeten Viren. „Bei der Muskeldystrophie Duchenne ist das Gen zu groß. Es laufen jedoch Phase-III-Studien mit verkürzter DNA in Form von Mini- oder Mikrodystrophien“, berichtet Bernert. Die Muskeldystrophie Duchenne ist die häufigste genetische Muskelerkrankung. Einer von 3500 bis 4000 neugeborenen Buben ist betroffen.

Was die vielfältigen Möglichkeiten Crispr-basierter Gentherapien betrifft, wird es laut Bock noch Jahre dauern, bis sie für viele seltene Krankheiten verfügbar sind. „Das liegt daran, dass die Entwicklung sehr anspruchsvoll ist und hohen Sicherheitsstandards genügen muss.“ Bei manchen Erkrankungen reicht es, wenn einige wenige Zellen repariert werden, bei anderen geht es um fast alle Zellen, „seltene Erkrankungen des Blutes und des Immunsystems, der Leber und des Auges werden mit als erste von neuen Gentherapien profitieren“.

Takeda

Am 28. Februar ist
TAG DER Seltener Erkrankungen

Seltene Erkrankungen

UNSER AUFTRAG FÜR INNOVATIVE LÖSUNGEN

TAKEDA UNTERSTÜTZT MENSCHEN MIT SELTENEN ERKRANKUNGEN

Fünf Prozent der Weltbevölkerung leiden an Seltenern Erkrankungen.¹ In Österreich sind 400.000 Menschen betroffen.² Takeda unterstützt die Patient*innen von der Diagnose bis zur bestmöglichen Versorgung mit Therapien. Seit 70 Jahren entwickeln und produzieren wir in Österreich eine Vielzahl von hochinnovativen Arzneimitteln, um die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig zu verbessern.

ERFAHREN SIE MEHR über den Kranich und das Engagement von Takeda für Menschen mit Seltenern Erkrankungen. www.takeda.at

¹ Global Genes. RARE Diseases: Facts and Statistics. Verfügbar unter: <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/> / Letzter Zugriff: Februar 2022.
² Dachverband Pro Rare Austria. Verfügbar unter: <https://www.prorare-austria.org/mitglieder/ueber-seltene-erkrankungen/> / Letzter Zugriff: Februar 2022.

C:\APROM\AT\PO\0001_Feb_2022