

Thierry VandenDriessche: Mein Name ist Thierry VandenDriessche. Ich bin Professor an der Vrije Universität Brüssel in Belgien und Leiter der Abteilung für Gentherapie und Regenerative Medizin. Ich habe in den letzten 30 Jahren auf dem Gebiet der Gentherapie gearbeitet, insbesondere der Gentherapie für Hämophilie. Es ist mir eine Ehre, heute über den heutigen Stand dieses Bereichs, und die wichtigsten Bedenken und Unklarheiten, die mit der zukünftigen Gentherapie für Hämophilie verbunden sind, sprechen zu können.

Die Hauptanliegen hinsichtlich des Gentherapie sind Folgende: Ist die Gentherapie bei der Hämophilie wirksam? Ist sie erfolgreich? Wie vergleichen wir die Ergebnisse der verschiedenen klinischen Gentherapie-Studien? Wie lange wird die Wirkung der Gentherapie anhalten? Lebenslänglich oder vorübergehend? Gibt es wichtige Bedenken bezüglich der Sicherheit, die wir berücksichtigen müssen?

Kann ein Patient, der bereits eine Gentherapie erhielt, diese nochmals erhalten, wenn der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Spiegel sinkt? Können wir Patienten evtl. auch mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Inhibitoren behandeln? Und wie ist das Risiko einer Entwicklung von Inhibitoren nach einer Gentherapie? Ist es höher als bei einer konventionellen Protein-Ersatztherapie, dasselbe oder niedriger? Und schließlich, können wir Kinder mit Gentherapie behandeln, idealerweise bevor eine Gelenkerkrankung auftritt?

Es gibt also viele wichtige Fragen, für die wir die Antwort wirklich nicht wissen. Es gibt jedoch Hinweise basierend auf dem neuesten Stand der Forschung. Wenn wir die klinischen Gentherapie-Studien zur Hämophilie betrachten, sehen wir, dass in den meisten Studien ein Genabgabe-Vehikel, der sogenannte adeno-assoziierte Virusvektor, verwendet wird,...

...dessen Zusammensetzung hinsichtlich der Kapside, die benutzt werden, um das therapeutische Gen einzupacken und auch hinsichtlich des therapeutischen Gens selbst, variiert. Wenn wir die verschiedenen Studien betrachten, sehen wir, dass alle etwas gemeinsam haben, und zwar, dass die B-Domäne des Faktors VIII entfernt wurde, was als optimiert bezeichnet wird. Die Art des Codes zur Optimierung ist jedoch von Vektor zu Vektor unterschiedlich.

Die Transgene können sich auch gering voneinander unterscheiden. Beispielsweise befindet sich im Freeline-Konstrukt eine V3-Domäne, von der angenommen wird, dass sie die Expression erhöht. Alle diese Vektoren sind auf den hepatozytenspezifischen Promoter (HSP) angewiesen, um das therapeutische Gen zu aktivieren. Die Kapside, die zur Enkapsidierung dieser



therapeutischen Gene benutzt werden, unterscheiden sich ein wenig voneinander und dienen als molekularer Schlüssel,...

...um das Tor zu öffnen und das therapeutische Gen in die Zellen abzugeben. Hinsichtlich Hämophilie A ist eine bestimmte Studie von Bedeutung, ohne dass ich hier ins Detail gehen möchte. Es handelt sich um die Studie, die von Rangarajan et al., die im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurde ein AAV5-Vektor benutzt, um den Faktor VIII zu transportieren. Man kann sofort sehen, dass eine einzige i.v.-Injektion ...

...dieses AAV5- Faktor-VIII-Vektors zu einem dauerhaften und signifikanten Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität führt, sogar in einem Bereich, der über dem physiologischen liegt. Dabei kam es bei diesen Patienten zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl von Blutungen sowie der Anzahl von Faktor-VIII-Protein-Infusionen. Dies ist also ein wesentlicher Fortschritt, der tatsächlich das Versprechen des Erfolges der Gentherapie bei Hämophilie A zeigt.

Wenn wir jetzt die Expression über die Zeit beobachten, sehen wir, dass diese ein wenig abzunehmen scheint. Wir werden später darauf zurückkommen. Für Hämophilie B laufen viele Studien parallel, die sich alle auf den adeno-assoziierten viralen Vektor stützen und verschiedene Arten von therapeutischen Transgenen benutzen. Wie im Falle von Faktor VIII...

...wurde das Faktor-IX-Transgen codon-optimiert. Der Zweck dieser Codon-Optimierung ist die Maximierung der Menge Protein, die vom Vektor produziert wird. In den meisten Studien wurde ein hyperaktives Faktor-IX-Transgen benutzt, das Faktor-IX-Padua-Transgen, welches eine gain-of-function Mutation inkorporiert, die die Faktor-VIII-Aktivität 5 bis 10 Mal erhöht. Daraus ergibt sich, dass man für dieselbe Menge Vektor 1 eine 5- bis 10-fach höhere Faktor-IX-Aktivität erhalten kann.

Es gibt auch noch einen anderen Vektor, der von Sangamo entwickelt wurde, und der sich auf das Paradigma Gen-Editing stützt, was ermöglicht, dass die Expression von Faktor IX vom endogenen Albumin-Promoter getrieben wird. Wenn wir die Promoter betrachten, die verwendet werden, um Faktor IX Padua oder auch die nicht-Padua-Version zu aktivieren, sind dies hepatozytenspezifische Promoter (HSPs). Im Falle der Zinkfingernukleasen von Sangamo...

...wurde ebenfalls ein hepatozytenspezifischer Promoter benutzt. Sie können also sehen, dass diese verschiedenen klinischen Studien einiges gemeinsam haben. Wenn wir die Vektorkapside selbst betrachten, sehen wir einige



subtile Unterschiede. Verschiedene Serotypen werden verwendet, und die Folgen aller dieser molekularen Änderungen im Bereich der Kapside verstehen wir zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig.

Die klinische Studie mit AAV-Faktor-IX, bei der es zu stabiler Faktor-IX-Aktivität kam, wurde zuerst von George et al. im New England Journal of Medicine 2017 beschrieben. Diese Aktivität wurde bei einer Injektion einer relativ niedrigen Vektordosis von 5, 10 oder 11 vg pro kg beobachtet. Die relativ gut aufrecht erhaltene Faktor-IX-Aktivität lag offensichtlich in einem Bereich von 30 bis 50%.

Dies stimmte mit der signifikanten Abnahme der durchschnittlichen jährlichen Blutungsraten und der durchschnittlichen Anzahl der Faktor-IX-Infusionen überein und spiegelt auch die Ergebnisse der Hämophilie-A-Studie, über die ich gerade gesprochen habe, wider. Ich wollte Sie auch auf die signifikanten Inter-Patienten Schwankungen machen, die in dieser bestimmten Studie zum Ausdruck kommen. Wir haben dies auch in anderen Studien gesehen. Das ist etwas, das wir besser verstehen und in den Griff bekommen müssen.

Warum haben einige Patienten höhere Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Spiegel nach einer Gentherapie als andere? Wir haben auf diese Frage noch keine Antwort. Wenn wir uns verschiedene Studien anschauen, ist es erfreulich, zu sehen, dass therapeutische Faktor-VIII- und Faktor-IX-Spiegel erzielt wurden, obwohl ich nicht genug Zeit habe, Ihnen eine detaillierte Beschreibung aller dieser Studien zu geben. Diese Spiegel waren annähernd auch noch nach einem Jahr vorhanden.

Es wird noch diskutiert, ob die Spiegel nach 2 oder 3 Jahren sinken können. Wir werden später darauf zurückkommen. Diese höheren Faktor-VIII- und Faktor-IX-Spiegel gehen mit einer signifikanten Reduzierung der jährlichen Blutungsraten und des Gebrauchs des jeweiligen Faktors einher. Sie werden als relativ sicher angesehen. Zu schweren unerwünschten Ereignissen ist es nicht gekommen. Hepatotoxizität kann u.U. eine Rolle spielen. Ich werde darauf später zurückkommen.

Die Padua-Mutation, die die Funktion verbessert, bewirkt auch eine viel höhere Aktivität als die Nicht-Padua-Version. Dies ist besonders interessant, da es uns ermöglicht, theoretisch niedrigere und sicherere Vektordosen zu benutzen. Von Inhibitoren von Faktor VIII bzw. Faktor IX wurde nicht berichtet. Das ist nicht wirklich überraschend, da die Patienten, die in diese Studien aufgenommen wurden, natürlich nur ausgewählt wurden, wenn bei ihnen keine Inhibitoren vorhanden waren.



Die Langzeit-Follow-up-Studien mit vorklinischen Modellen gehen weiter als wir derzeit mit klinischen Studien zeigen können. Es ist ermutigend, dass in Hunde-Modellen von Hämophilie eine Expression im Bereich von 5 bis 10% über einen Zeitraum von mehr als 12 Jahren gezeigt werden konnte. In Studien mit nichtmenschlichen Primaten dauern die Follow-up-Studien noch nicht so lange, aber eine Expression konnte auch hier für mehr als 6 Jahre lang gezeigt werden.

Der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit in diesen verschiedenen Studien ist wirklich eine Herausforderung. In der Studie, die von BioMarin und UniQure durchgeführt wurde, wurden im Gegensatz zu den Studien, die von Freeline und Spark durchgeführt wurden, anscheinend höhere Vektordosen in den 10 bis 13 Vektorgenomen pro Kilogramm benutzt,...

...und zwar Vektordosen im Bereich von 2 Mal 10^{12} vg pro kg oder sogar niedriger. Wir können diese Dosen allerdings nicht wirklich vergleichen, da es keine Standards für Vektordosen gibt. Es gibt auch verschiedene Herstellungsmethoden und Unterschiede in der Funktionalität, was bedeutet, dass das Verhältnis von leeren zu vollen Partikeln unterschiedlich in den verschiedenen Studien ist.

Auch können die Strategien zur Bestimmung des Titers dieser Vektoren unterschiedlich in diesen verschiedenen Studien sein. Man sollte auch die Möglichkeit nicht außer Acht lassen, dass sich die Studienteilnehmer voneinander unterscheiden können, z. B. in der Häufigkeit vorbestehender anti-AAV-Antikörper. In diesem Stadium wurden auch Assays entwickelt, um den Titer dieser anti-AAV-Antikörper zu bestimmen ...

...Diese Assays sind jedoch nicht standardisiert, haben verschiedene Sensitivitäten und verschiedene Cutoffs. Kurz gesagt, wir vergleichen hier Äpfel mit Birnen Abwesenheit von irgendwelchen Standards. Wir müssen das in den Griff bekommen und eine kontinuierliche Entwicklung von Standards anstreben, um diese Fragen zu behandeln. Eine der wichtigsten Fragen der Gentherapie...

...bezieht sich auf die Frage, ob Gentherapie zu einer lebenslangen Expression des therapeutischen Gens führt oder vielleicht nur zu einer Expression für mehrere Jahre, die dann abnimmt. Es handelt sich also wörtlich und symbolisch um die Millionen-Dollar-Frage. Es ist ermutigend, dass die Expression bei Hunden mindestens 12 Jahre anhält, bei nichtmenschlichen Primaten mindestens 6 Jahre, lang bei Mäusen, wie wir wissen, lebenslang.



Die Erfahrung mit Faktor IX in den klinischen Leberstudien war mindestens 8 Jahre. Dabei wurde eine aufrechterhaltene Expression von Faktor IX gezeigt, was sehr ermutigend ist. Bei einem der früheren Muskelstudien konnte eine Expression über 10 Jahren nachgewiesen werden. Bei kritischer Beurteilung der Faktor-VIII-Expression in der BioMarin-AAV-Faktor-VIII-Studie sehen wir, dass die Spiegel an sich nicht stabil sind...

...Wenn wir die Faktor-VIII-Expression für längere Zeit beobachten, sehen wir, dass die medianen Faktor-VIII-Spiegel von anfänglich über 150% auf unter 50% gesunken sind. Wir verstehen die Gründe für diese Kinetik nicht ganz. Es ist wichtig, dass wir sie in Zukunft besser verstehen. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Expression über das 2-Jahres-Intervall hinaus aufrechterhalten wird. Dies muss genau überwacht werden.

Hepatozyten teilen sich langsam bei Erwachsenen, was eine Auswirkung auf die Stabilität der Expression haben kann. Der Grund dafür ist, dass die AAV-Vektor-Genome, die Faktor VIII und Faktor IX exprimieren, verdünnt und sogar abgebaut werden. Die Folge ist, dass die Faktor-IX- und Faktor-VIII-Expression als eine Funktion dieser Zellteilung entsprechend abnehmen wird.

Sollte sich eine Zelle jedoch nicht teilen, können wir annehmen, dass der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Spiegel relativ stabil bleibt. Bei pädiatrischen Patienten kommt es jedoch zu einer Zunahme der proliferierenden Hepatozyten. In Abwesenheit einer stabilen Integration von therapeutischen Faktor VIII- oder Faktor IX-Genen in das Ziel-Zellgenom der Hepatozyten ...

...werden die Gene verdünnt und die Expression ist vermutlich nur vorübergehend. Es gibt einige vorklinische Tiermodelle, die diese Hypothese unterstützen. Kinder wurden bis jetzt noch nicht mit Gentherapie für Hämophilie behandelt. Wenn der Vektor stabil in das Zielzell-Genom integriert werden könnte, kann jedoch erwartet werden, dass die Expression stabil ist, da in diesem besonderen Fall keine Verdünnungswirkung des therapeutischen Gens stattfinden würde.

Die Langzeit-Risiken der Gentherapie verstehen wir noch nicht vollständig. Dies fällt in den Bereich des unbekanntes Unbekanntes oder sogar des bekannten Unbekanntes. Was wir wissen und was wir nicht wissen. Wie hoch ist das Risiko von Leberkrebs? Die genomische Integration eines therapeutischen Gens in ein Zielzell-Genom ist ein zweischneidiges Schwert.

Einerseits wissen wir, dass die Integration sehr wahrscheinlich eine lang anhaltende oder lebenslange Expression des Gens von Interesse garantiert. Also kann man eine permanente therapeutische Wirkung erwarten.



Andererseits haben wir keine Kontrolle darüber, wo das Gen im Genom integriert wird. Wenn dies in der Nähe eines Onkogens stattfindet, ...

...besteht zumindest theoretisch das Risiko, dass dadurch die Bildung von Tumoren induziert wird. In diesem Fall spricht man von insertionaler Onkogenese. Es ist also mehr oder weniger ein Zufallsphänomen. Wir haben nicht unter Kontrolle, wo sich der Vektor integrieren kann, was theoretisch ein Sicherheitsrisiko darstellen kann. Die biologische Ursache dafür ist, dass das Gen von Interesse ...

...einen proliferativen Vorteil für die gen-modifizierten Zellen herstellen kann, wenn es sich nahe dem Onkogen integriert, was zu einer Aktivierung eines Onkogens und einer Induktion einer Hepatozytenproliferation führt. Bei ausbleibendem Überleben oder proliferativem Vorteil wird sich nichts ereignen. Aus diesen Gründen müssen wir dies beachten. Wir müssen uns jedoch die Daten ansehen. Welche Daten in den vorklinischen Modellen beziehen sich auf Langzeit-Sicherheit?

Es ist beruhigend, dass es in keiner der vorklinischen Gentherapie-Studien zur Hämophilie A oder B einen Hinweis auf eine höhere Malignität gibt. Dazu gehören Studien mit normalen Mäusen, Mäusen mit Faktor IX- oder VIII-Mangel, mit Hunden mit Faktor-IX- oder Faktor-VIII-Mangel und Studien mit nichthumanen Primaten. Wir können allerdings nicht mit Sicherheit sagen, ...

...ob eine Tumorentwicklung eintreten wird oder nicht eintreten wird. Die vorklinischen Hinweise sind jedoch bedeutend. Es gibt keinen Beweis, dass die Gentherapie-Vektoren, die derzeit in klinischen Studien beurteilt werden, zu einer erhöhten Malignität in diesen Modellen führen. Um nochmals auf die Sicherheit zurückzukommen – wir wissen, dass die Verabreichung von AAV-Faktor-VIII-Vektoren bzw. Faktor-IX-Vektoren zu einer akuten Lebertoxizität führen kann.

So viel weiß man also. Betrachten wir zum Beispiel die Daten, die von George et al. berichtet wurden, können wir sehen, dass bei diesen Patienten Faktor-IX-Spiegel ansteigen, was hier grün gezeigt wird. Gleichzeitig kommt es aber zu einem Anstieg der Leberenzyme im Blut dieser Patienten. Hier können Sie bei zwei Patienten einen Anstieg der Leberenzyme sehen.

Bei dem zweiten Patienten scheint dieser Anstieg mit einer Abnahme der Faktor-IX-Aktivität einherzugehen. Die Transaminitis konnte im Blut bestimmt werden und spricht für eine Lebertoxizität und Leberentzündung, was zu einer Beseitigung der Gen-modifizierten Zellen und gleichzeitig einem Verlust der Faktor-IX-Expression führt. Bis zu einem gewissen Grad konnten diese unerwünschten Wirkungen durch die Verabreichung von Prednison ...



...also durch Gabe von oralen Corticosteroiden unterbunden werden. In den meisten Studien haben wir eine derartige Wirkung gesehen, obwohl der Mechanismus nicht vollständig verstanden wird. Man nimmt an, dass die AAV-spezifische Antwort zumindest bei einigen Patienten eine Rolle spielt, dass jedoch noch andere Gründe eine Rolle spielen. Es kann sein, dass es andere Immunmechanismen gibt, die auch für die Abnahme der Expression und/oder den Anstieg der Leberenzyme, die ein Ausdruck der Transaminitis sind, verantwortlich sind.

Eine der Hypothesen, die bis zu einem gewissen Grad in vorklinischen Modellen bestätigt wurde, und die zumindest bei einigen Patienten auftreten kann, ist die Tatsache, dass AAV-spezifische, CD8-positive zytotoxische T-Zellen von AAV stammende Kapsid-Peptide erkennen können, die dem Immunsystem des Patienten zusammen mit MHC-Klasse 1 präsentiert werden ...

...und daher zu einer Beseitigung dieser Zellen und einem Verlust der Expression führt. Wenn man jedoch eine vorübergehende Immunsuppression zum Beispiel mit Corticosteroiden induziert, kann diese unerwünschte Immunantwort unterdrückt und eine stabile Expression erreicht werden. Wir wissen jetzt, dass dies nicht die einzige Erklärung ist und dass andere Immunmechanismen für die Transaminitis verantwortlich sein können, ...

...da bei manchen Patienten kein Hinweis auf eine AAV-spezifische T-Zellenantwort besteht und es trotzdem zu einer Transaminitis kommt. Dies ist also eine häufige unerwünschte Wirkung bei Hämophilie-A-Studien und wurde überall gesehen. Es wurde auch bei Studien, die die Hämophilie nicht betreffen, gesehen, insbesondere, wenn hohe Vektordosen verabreicht wurden. Bei Hämophilie-B-Studien wurde ebenfalls eine Transaminitis nachgewiesen.

Aus diesem Grund, also zur Vorbeugung, erhalten die Patienten Steroide. Orale Corticosteroide reichen allerdings nicht immer zur Vermeidung einer Transaminitis aus. In einer der Studien kam es zu einem Verlust der Faktor-VIII-Expression trotz der oralen Gabe von Corticosteroiden. In einigen AAV-basierten Hämophilie-Studien kam es zu einer schweren Lebertoxizität. Diese Studien wurden abgebrochen.

Es wird viel über die Einführung einer prophylaktischen Corticosteroid-Therapie zur Verhinderung einer Transaminitis diskutiert. Schließlich besteht noch das Problem mit Inhibitoren gegen Faktor VIII und Faktor IX. Es ist auch interessant, dass in vielen Studien gezeigt wurde, dass eine Faktor-IX- bzw. Faktor-VIII-Gentherapie zu einer Induktion einer Immuntoleranz führt.



In einigen Fällen konnten Antikörper gegen Faktor VIII bzw. Faktor IX sogar nach der Gentherapie beseitigt werden. Ich möchte Sie auf eine Studie, die von der Gruppe von Arruda et al. publiziert wurde, aufmerksam machen; es gibt jedoch auch viele andere Studien, die diese Hypothese unterstützen. In früheren Studien wurde beispielsweise gezeigt, dass Mäuse, die mit Faktor VIII oder Faktor IX behandelt werden, Antikörper zu Faktor VIII oder Faktor IX bilden. Wenn diese Tiere jedoch eine Gen-Therapie erhalten...

...werden keine Antikörper gegen Faktor IX bzw. Faktor VIII, möglicherweise wegen der Induktion regulatorischer T-Zellen. Dr. Arruda et al. zeigten, dass im Falle von Faktor VIII und in Studien mit großen Tieren Antikörper gegen Faktor IX beseitigt werden konnten. Dies ist ein eindeutiges Beispiel, bei dem neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII nach einer Gentherapie beseitigt werden konnten ...

...das ist ein sehr interessanter Aspekt dieses Problems. Es gibt eine Reihe Schlüsselfragen, die die Gentherapie aufwirft und andere Fragen, die wir noch bearbeiten. Ist die Gentherapie wirksam? Ja, sicher bei der Hämophilie und auch bei anderen genetischen Krankheiten, sogar bei Krebs. Gentherapie wurde von der EMA und FDA für Produkte zur Behandlung anderer Krankheiten außer Hämophilie zugelassen.

Es ist nur eine Frage der Zeit, bevor das erste Gentherapie-Produkt auch für Hämophilie zugelassen wird. Wie lange wird die Wirkung der Gentherapie anhalten? Wir wissen nicht, ob die Wirkung viele Jahre oder ein Leben lang anhalten wird. Derzeitige Daten weisen jedoch darauf hin, dass die Expression mindestens 8 Jahre anhalten wird. Worin bestehen die wichtigsten Bedenken hinsichtlich Sicherheit? Die wichtigsten Sicherheitsbedenken beziehen sich auf das Risiko einer Hepatitis und Entzündung.

Dies kann jedoch durch vorübergehende Cortison-Gabe unter Kontrolle gebracht werden. Ein anderes Langzeit-Sicherheitsrisiko bezieht sich auf die zufällige Integration des Vektors. Vorklinische Studien haben jedoch gezeigt, dass das Risiko einer insertionalen Onkogenese in Hämophilie-Modellen und anderen vorklinischen Modellen, die sich auf eine Verwendung von Gentherapie-Vektoren stützt, sehr niedrig ist. Diese Vektoren wurden in der Folge in klinischen Studien benutzt.

Können Patienten erneut behandelt werden? Zum jetzigen Zeitpunkt ist es nicht möglich. Der Grund dafür ist, dass diese Patienten, die eine Gentherapie erhielten, Antikörper gegen den Vektor bilden, weshalb eine erneute Vektor-Verabreichung nicht möglich ist. Sie können also denselben



Vektor nicht noch einmal erhalten. Es gibt jedoch Entwicklungen mit vorklinischen Modellen, die auf Möglichkeiten, diese Probleme zu umgehen hinweisen. Vielleicht ist es nur eine Frage der Zeit, ...

...Wege zu finden, Patienten erneut zu behandeln, wenn die Expression nach der Gentherapie abnimmt. Können wir Patienten mit Inhibitoren behandeln? Im Moment befinden sich keine Patienten, die Inhibitoren haben, in Studien. Sogar Patienten, die zum jetzigen Zeitpunkt keine Inhibitoren haben, die aber früher Inhibitoren hatten, wurden noch nicht behandelt. Es ist wahrscheinlich, dass diejenigen Patienten, die derzeit keine Inhibitoren haben, jedoch früher Inhibitoren aufwiesen, ...

...früher oder später in einige der zukünftigen Hämophilie-Studien aufgenommen werden. Es ist ermutigend, dass Tierstudien eine Toleranzinduktion nach Gentherapie und sogar ein Verschwinden bzw. eine Beseitigung vorbestehender Inhibitoren von Faktor IX oder Faktor VIII zeigten. Das Risiko von Inhibitoren nach Gentherapie ist also im Zusammenhang mit Proteinsubstitutionstherapie vielleicht niedriger als erwartet.

Dies muss jedoch noch genauer untersucht werden. Worin besteht also das Risiko der Entwicklung eines Inhibitors nach Gentherapie? Basierend auf derzeitigen Studien können wir darüber eigentlich nichts sagen, da alle Patienten auf die Abwesenheit von Inhibitoren voruntersucht wurden. Wie ich bereits erwähnt habe, sprechen vorklinische Studien dafür, dass das Risiko einer Entwicklung von Inhibitoren nach einer Gentherapie niedriger ist. Können wir schließlich Kinder mit Gentherapie behandeln bevor sich eine Gelenkerkrankung entwickelt, was ideal wäre?

Wenn wir das tun wollen, benötigen wir einen integrierenden Faktor. Dies erhebt jedoch Bedenken, die sich auf das Risiko der zufälligen Genomintegration beziehen, oder von Genediting, wobei wir das Genom an einer sehr spezifischen Stelle modifizieren können. Eine andere Option ist die Fähigkeit, AAV-Vektoren erneut zu verabreichen. Um dies zu erreichen, benötigen wir zusätzliche Vorgehensweisen, um die Antikörper, die ...

...sich bei AAV-Injektion bilden, zu beseitigen. Vielleicht ist es auch wieder eine Frage der Zeit, bevor uns vorklinische Studien zeigen, wie wir diese Ergebnisse klinisch anwenden können. Als positiv können wir also ansehen, dass Faktor-IX- und Faktor-VIII-Spiegel nach einer Gentherapie vorhanden sind. Die höchsten Faktor-IX-Aktivitäten, die bis jetzt erreicht werden konnten, sind 30 bis 40%.



Eine der früheren Studien weist auf eine Langzeit-Expression von mindestens 8 Jahren im Bereich von 2 bis 5% hin. Es wird sicher interessant sein, zu sehen, wie sich 30 bis 40% in späteren Studien über gewisse Zeitperioden auswirken werden. Im Fall von Faktor VIII liegen die Spiegel jetzt 2 Jahre nach Gentherapie um 50%. Diese Anstiege der Faktor-IX- und Faktor-VIII-Spiegel gehen mit einer signifikanten Korrektur des Blutungsphänotyps ...

...sowie einem Absetzen der Prophylaxe einher. Faktorverabreichung wurde reduziert und es entstanden keine Inhibitoren gegen Faktor IX und VIII. Evidenz in vorklinischen Studien weist sogar auf eine Immuntoleranz gegenüber Faktor VIII oder Faktor IX hin, was sehr ermutigend ist. Gentherapie ist keine Patentlösung. Es gibt Unbekanntes, das wir in Betracht ziehen müssen und andere Parameter.

Es gibt unmittelbare Sicherheitsprobleme, und zwar eine Immunantwort auf den Vektor, und genetisch veränderte Zellen, Lebertoxizität, die die Anwendung von Corticosteroiden erfordert, Langzeit-Sicherheitsprobleme und Variationen von Patient zu Patient. Es kommt also ein bisschen auf Glück an. Manche Patienten können normale Spiegel haben, andere Spiegel unter 10%. Und wir verstehen nicht ganz, was der Grund für diese Unterschiede zwischen den Patienten ist.

Das Ergebnis sollte also ein vorsichtiger Optimismus sein. Ich möchte dazu Winston Churchill zitieren. "Das ist nicht das Ende. Es ist nicht einmal der Beginn des Endes. Aber vielleicht ist es das Ende des Beginns" Vielen Dank.

