

Familienleitfaden zum Verständnis - der gentherapeutische Ansatz für MPS IIIA von Lysogene

Die Gentherapie von Lysogene ist eine experimentelle neue Therapie, die die Ursache von Mucopolysaccharidose IIIA (MPS IIIA), auch Sanfilippo-Syndrom genannt, angreift. Kinder mit MPS IIIA produzieren nicht genug Enzymaktivität, um eine Substanz im Körper namens Heparansulfat abzubauen.

Indem sich Heparansulfat im Organismus ansammelt, beeinträchtigt es die normalen Funktionen des Körpers und insbesondere des Gehirns. Das Fehlen des Enzyms ist auf ein defektes Gen zurückzuführen, welches normalerweise dafür sorgt, dass die Körperzellen ein funktionales Enzym herstellen. Das entsprechende Gen wird *N-Sulfoglucosamin Sulfohydrolase (SGSH)* genannt.



WAS IST EINE GENTHERAPIE?

Eine Gentherapie ist eine experimentelle Technik, bei der Gene verwendet werden, um eine Krankheit zu behandeln oder ihr vorzubeugen. Bei MPS IIIA ersetzen wir das defekte SGSH-Gen durch eine gesunde Kopie des Gens. Indem wir das defekte Gen ersetzen, hoffen wir, dass der Körper beginnen wird, ausreichende Mengen des Enzyms zu produzieren und auf diese Weise das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen.

Um eine gesunde Kopie des Gens dorthin zu bringen, wo sie im Körper benötigt wird, wird ein Virus als Träger verwendet. Indem die eigenen Gene des Virus entfernt werden, erhält man einen harmlosen Virus (andernfalls würden dies eine Vireninfektion verursachen). Danach können sie durch das SGSH-Gen ersetzt werden. Unterschiedliche Viren können in unterschiedliche Körperzellen eindringen. Für die Gentherapie bei MPS IIIA wurde der AAVrh10-Virus, welcher auch sonst von Lysogene verwendet wird, ausgewählt, weil er sich besonders für eine Verbreitung im Gehirn eignet. Studien haben nachgewiesen, dass mit dieser Gentherapie behandelte Zellen in der Lage sind, das fehlende Enzym zu produzieren¹.

WIE WIRD ES VERABREICHT?

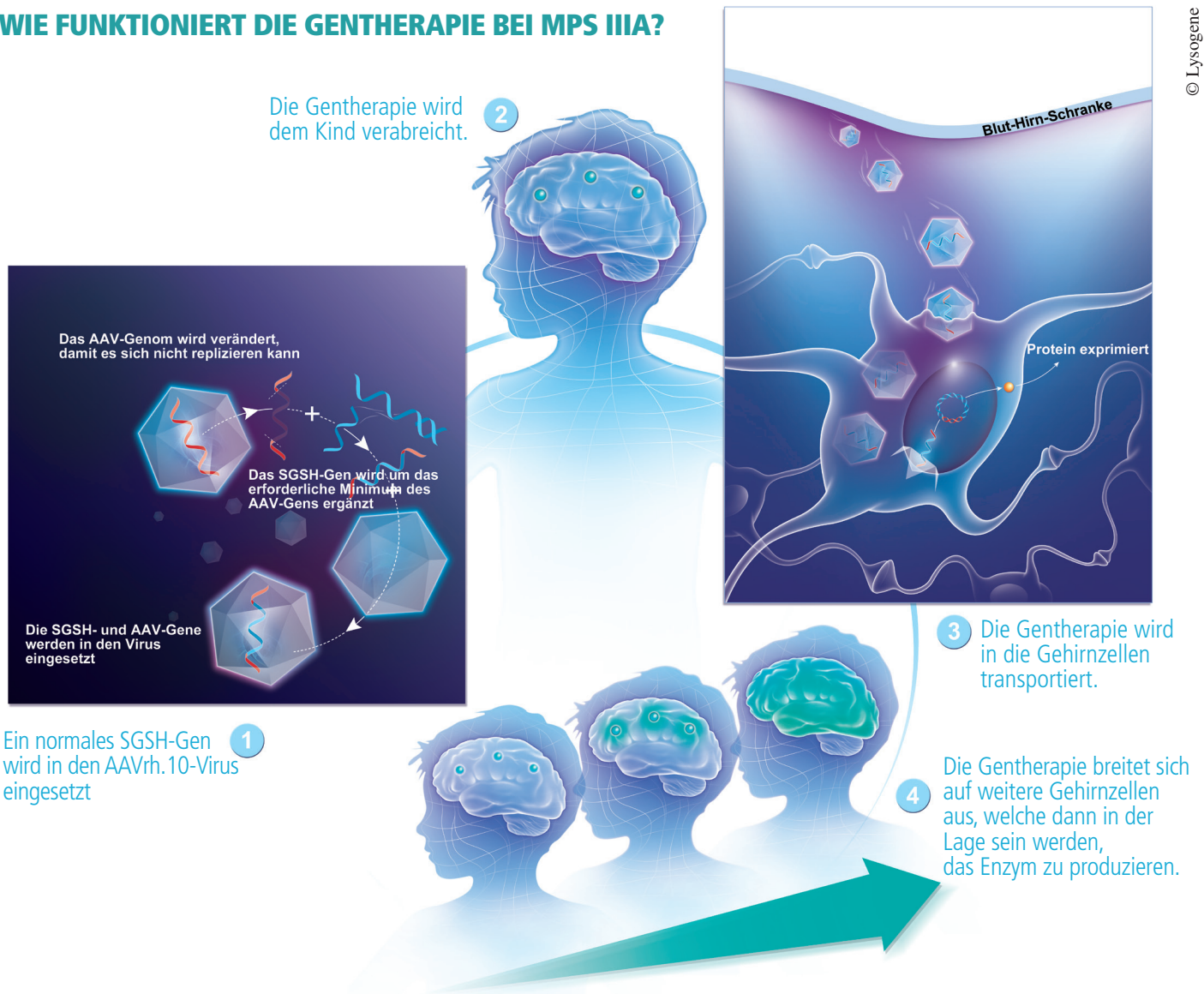
Die beste Methode, um dieses Gen zu transferieren und die schädliche Wirkung von MPS IIIA auf das Gehirn abzumildern, besteht darin, die Gentherapie durch eine Injektion direkt ins Gehirn zu applizieren². Das liegt daran, dass unser Gehirn durch die sogenannte Blut-Hirn-Schranke geschützt wird. Diese Schranke hält unerwünschte Substanzen im Blut davon ab, in das Gehirn zu gelangen, und würde auch die Möglichkeit des neuproduzierte Enzyms, ins Gehirn zu gelangen, einschränken, wenn die Gentherapie durch eine normale Injektion verabreicht würde. Deshalb wird die Gentherapie von einem Chirurgen unter Vollnarkose appliziert und ist dann in der Lage, die Produktion des Enzyms einzuleiten und die neurologischen Wirkungen der Krankheit auf das Gehirn abzumildern.

WURDE DIE DIREKT INS GEHIRN APPLIZIERTE GENTHERAPIE BEI MPS IIIA SCHON GETESTET?

Lysogene hat eine klinische Phase I/II-Studie³ bei vier Kindern mit MPS IIIA durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden von Professor Tardieu in der Zeitschrift *Journal of Human Gene Therapy* veröffentlicht⁴. Bis jetzt sind die Kinder nach der Behandlung vier Jahre lang beobachtet worden. Keinerlei bedeutende Risiken konnten mit der Injektion oder der langfristigen Präsenz der Gentherapie in Verbindung gebracht werden. Ähnliche Behandlungen wurden auch bei verschiedenen Erkrankungen an einer geringen Anzahl von Kindern ohne Probleme angewandt. Direkt ins Gehirn applizierte Gentherapien wurden auch schon bei häufiger vorkommenden Krankheiten wie Gehirntumoren, der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit und der Huntington-Erkrankung untersucht⁵.

Lysogene plant zurzeit eine weitere klinische Studie mit einer Formulierung der nächsten Generation und genauere Einzelheiten dazu werden zu gegebener Zeit zugänglich gemacht werden.

WIE FUNKTIONIERT DIE GENTHERAPIE BEI MPS IIIA?



WANN TRETEN ERWARTUNGSGEMÄSS MÖGLICHE VERÄNDERUNGEN NACH DER VERABREICHUNG DER GENTHERAPIE EIN?

Es besteht die Hoffnung, dass die Gentherapie bei den damit behandelten Kindern das Fortschreiten der Krankheit aufhalten wird. Die Kinder werden sehr genau beobachtet, indem man sie ca. alle sechs Monate untersucht, was uns über neurokognitive Tests und Bildgebung des Gehirns eine Beurteilung des Zustands des Nervensystems ermöglicht.

MUSS DIE GENTHERAPIE WIEDERHOLT WERDEN?

Die Gentherapie ist als eine einmalige Behandlung gedacht. Wir wissen von präklinischen Experimenten, dass die erkrankten Gehirnzellen ihre normale Funktion wieder aufnehmen, d. h., dass sie Heparansulfat abbauen, wenn das Enzym im Gehirn vorhanden ist. Die Wirkung hält sehr lange an, mehr als acht Jahre⁶, aber wir können noch nicht sagen, ob sie auch „ein Leben lang“ bestehen bleibt.

Dieses Dokument wurde von Lysogene zusammengestellt und dient nur zu Information. Es darf weder zu diagnostischen noch zu Behandlungszwecken verwendet werden bzw. deren Grundlage darstellen. Dieses Informationsblatt sollte nicht als Ersatz für eine professionelle Diagnose oder Behandlung verwendet werden.

[1] Winner IK, Beard H, Hassiotis S et al. A pre-clinical study evaluating AAVrh10-based gene therapy for Sanfilippo syndrome. *Hum Gene Ther* 2016.

[2] Rosenberg JB, Sondhi D, Rubin DG et al. Comparative Efficacy and Safety of Multiple Routes of Direct CNS Administration of Adeno-Associated Virus Gene Transfer Vector Serotype rh.10 Expressing the Human Arylsulfatase A cDNA to Nonhuman Primates. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2014;25:164-177.

[3] Mehr Informationen zu klinischen Studien im Allgemeinen finden Sie unter ClinicalTrials.gov – clinical trial phases.

[4] Tardieu M, Zerah M, Husson B, et al. *Human Gene Therapy*. 2014 Jun;25(6):506-16.

[5] Hocquemiller M, Giersch L, et al. AAV based gene therapy for CNS diseases. *Hum Gene Ther*. 2016 Jun 7.

[6] Hadaczek P, Eberling JL, Pivrotto P et al. Eight years of clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV2-hAADC. *Mol Ther* 2010;18:1458-1461.