



DG-GT e.V.  
Deutsche Gesellschaft  
für Gentherapie e.V.

## **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (DG-GT e.V.) zu einer in einer Gentherapiestudie des Wiskott-Aldrich-Syndroms aufgetretenen Nebenwirkung**

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) ist eine schwere angeborene Immunschwäche-Krankheit, die unbehandelt in der Regel bereits im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter zum Tod führt. Die Standardtherapie des WAS ist die HLA-kompatible, allogene (patientenfremde) Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (KMT), die aufgrund des Mangels an geeigneten Spendern nur einer begrenzten Anzahl von Patienten zur Verfügung steht. Die bisher einzige Alternative zur HLA-kompatiblen Knochenmarktransplantation ist die Transplantation von unvollständig kompatiblen Stamm- und Vorläuferzellen, die z.B. von den Eltern gespendet werden (sog. haplo-identische Spender). Jede allogene Transplantation, insbesondere aber die Übertragung von haplo-identischen Spenderzellen, kann mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein, die unter Umständen auch zum Tode führen können. Daher stellt die genetische Korrektur der eigenen Blutstammzellen des Patienten im Rahmen einer Gentherapie eine vielversprechende Alternative für die Betroffenen dar, die derzeit im Rahmen klinischer Prüfungen erforscht wird.

In der weltweit ersten Gentherapiestudie zum WAS an der Medizinischen Hochschule Hannover wurden autologe (patienteneigene) hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen isoliert und dann *ex vivo* (außerhalb des Patienten) durch die Einschleusung einer funktionsfähigen Version des WAS-Gens modifiziert. Anschließend wurden die Zellen den Patienten re-infundiert. Mit dieser Therapiestrategie gelang es Prof. Klein und seinem Team bei neun von zehn behandelten Kindern den Gendefekt in den Blutzellen zu korrigieren. Die klinische Symptomatik hat sich bei diesen Patienten im Laufe mehrerer Monate deutlich verbessert, die meisten Kinder weisen gar keine Krankheitszeichen mehr auf und führen ein normales Leben. Der bisher zu verzeichnende Therapieerfolg ist damit dem einer HLA-kompatiblen, allogenen Knochenmarktransplantation mindestens ebenbürtig, ohne dass die für eine allogene KMT charakteristischen Nebenwirkungen zu beobachten waren.

Eines der behandelten Kinder entwickelte jetzt als schwerwiegende Nebenwirkung der Therapie eine Leukämie. Während eine Stammzellgentherapiestudie zur Behandlung des schweren kombinierten Immundefektes mit Adenosindeaminasedefekt (SCID-ADA) bislang ohne derartige Nebenwirkungen verlief, wurden ähnliche Nebenwirkungen auch in zwei Gentherapiestudien zur Behandlung von SCID-X1 beobachtet. Von den insgesamt 19 behandelten SCID-X1-Patienten erkrankten fünf an einer Leukämie. Vier der fünf Patienten konnten durch eine konventionelle Chemotherapie erfolgreich behandelt werden. Ein vergleichbares Therapieregime wird derzeit zur Behandlung des Leukämiepatienten der WAS-Studie angewendet.

Bei allen vier Gentherapiestudien wurden nahezu identische Vektoren (Genfähren) verwendet, die auf einem einfachen Retrovirus beruhen. Retrovirale Vektoren vermitteln den Einbau eines therapeutischen Gens in das Erbgut der Zielzellen (Integration), wodurch eine langfristige Korrektur des Gendefekts erreicht wird, die eine zentrale Voraussetzung bei der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems darstellt. Da der Einbau des therapeutischen Gens zufällig erfolgt, kann dabei allerdings unter Umständen die Entstehung von Tumorerkrankungen ausgelöst werden. Dies geschieht z.B. durch die Aktivierung von in der Nachbarschaft zum Integrationsort gelegenen Krebs-assoziierten Genen, sog. Proto-Onkogenen. Letzteres wurde als Ursache für die Entstehung der

Leukämie in den beiden Gentherapiestudien zu SCID-X1 identifiziert und ist wahrscheinlich auch für die Entwicklung der Leukämie in der WAS-Studie verantwortlich.

Bei Verwendung retroviraler Vektoren der ersten Generation, die bereits vor mehr als 10 Jahren entwickelt wurden, besteht ein erhöhtes Risiko der Leukämieentstehung, wenn der Gentransfer in Stamm- und Vorläuferzellen des Blutes erfolgt. Daher konzentrieren sich die Gentherapeuten weltweit auf die Entwicklung neuer retroviraler Vektoren, die ein geringeres Risiko der Aktivierung benachbarter Gene aufweisen. Befunde aus präklinischen toxikologischen Untersuchungen deuten darauf hin, dass neuartige Vektoren das Risiko der Aktivierung von Proto-Onkogenen senken können. Außerdem werden alternative Vektorsysteme entwickelt, die einen stabilen Gentransfer in sichere Regionen des menschlichen Genoms vermitteln oder sogar auf eine Integration verzichten können. Ziel dieser und weiterer umfangreicher Forschungsvorhaben ist die Erhöhung der Sicherheit gentherapeutischer Verfahren, um so schwere Nebenwirkungen wie die beobachteten Leukämien zu vermeiden. An diesen Arbeiten sind auch deutsche Forscher aus den verschiedenen Bereichen der Gentherapie beteiligt, die in nationalen (z.B. DFG-Schwerpunktprogramm SPP1230, BMBF PID-NET, BMBF iGENE) und internationalen Konsortien (z.B. EU-Forschungsverbünde CONSERT oder PERSIST) eng zusammenarbeiten.

Der nun aufgetretene Leukämiefall in der Hannoveraner Gentherapiestudie zur Behandlung des WAS zeigt die Grenzen der aktuell verfügbaren Vektortechnologie auf. Die Eltern der an WAS erkrankten Kinder waren entsprechend des wissenschaftlichen Kenntnisstandes vor Beginn der Studie unterrichtet, und es wurden nur Patienten ausgewählt, für die kein passender gesunder Stammzellenspender zur Verfügung stand. Prof. Klein und sein Team werden alles tun, um die nun aufgetretene schwere Nebenwirkung erfolgreich zu behandeln.

Zugleich ist diese Studie ein wichtiges Beispiel dafür, dass die Gentherapie ein bedeutendes Potenzial hat, erbliche Störungen der Blutbildung und des Immunsystems zu korrigieren. Die Deutsche Gesellschaft für Gentherapie (DG-GT e.V.; [www.dg-gt.de](http://www.dg-gt.de)) unterstützt im Interesse der Patienten und ihrer Familien mit Nachdruck die Forschung zur Verbesserung der Sicherheit und Effizienz der Gentherapie.

Vorstand und Beirat der DG-GT e.V.