

# Gentherapie und angeborene Defekte der Immunität – Wo stehen wir 2021?

AUTOR:  
PD DR. MED. SUJAL GHOSH

Nächstes Jahr jährt sich die Erstbeschreibung immundefizienter Patienten zum 100. Mal. Walter Schultz beschrieb 1922 die ersten Patienten mit fauligen Rachenläsionen. Aufgrund einer Medikamentennebenwirkung kam es zu einem Mangel an neutrophilen Granulozyten (Agranulozytose), welcher zu den Läsionen im Mundraum führte.

1926 und 1941 entstanden die ersten klinischen Beschreibungen von Ataxia telangiectasia-Patienten durch Syllaba, Henner bzw. der Namensgeberin Madame Louis Bar. 1937 und 1954 erfolgte die Beschreibung von Brüdern mit niedrigen Blutplättchen, blutigen Durchfällen, Hautausschlägen und Infektionen durch Alfred Wiskott bzw. Robert Aldrich. Glanzmann, Riniker und Hitzig gelten als Erstbeschreiber des schweren kombinierten Immundefektes (severe combined immunodeficiency = SCID), obgleich die Immunpathologie erst in den folgenden Jahrzehnten entschlüsselt wurde. Am Bekanntesten ist die Beschreibung des vollständigen Antikörpermangels (Agammaglobulinämie) durch den Militärarzt Ogden Bruton, welcher mit Identifizierung der Erkrankung auch die logische und bis heute gültige Therapiekonsequenz herleitete – die Immunglobulinsubstitution bei Patienten mit einem Antikörpermangel-syndrom.

## **Genveränderungen verantwortlich für Immundefekte**

Erst vor 50 Jahren konnte ein Gen in Zusammenhang mit einer Immundefekterkrankung gebracht werden. Im renommierten Lancet-Journal veröffentlichten Eloitte Giblett

und ihre Kollegen ihre Beobachtung bei zwei nicht verwandten Mädchen, die an wiederkehrenden Infektionen der Atemwege litten. In beiden wurde Blutanalysen durchgeführt, die zeigten, dass das Enzym Adenosin-Desaminase (im Folgenden ADA genannt) in den roten Blutkörperchen fehlte. Das Fehlen des Enzyms wurde im Zusammenhang mit der Lymphopenie gesehen. Die roten Blutkörperchen der Eltern zeigte nur eine Minderung des Enzyms ohne Krankheitswert. Eine erbliche Komponente im Sinne einer „autosomal-rezessiven“ Erkrankung wurde postuliert und konnte in späteren Jahren bewiesen werden (autosomal-rezessiv: d. h. die klinisch gesunden Eltern tragen beide jeweils eine krankhafte und gesunde Kopie des Gens -> im Falle der ungünstigen Vererbung wird von beiden Eltern das krankhafte Gen weitervererbt, so dass der Patient dann zwei krankhafte Kopien trägt und auch klinisch erkrankt).

Die bahnbrechende Entdeckung, dass ein Defekt in einem Gen (in diesem Fall ADA) ursächlich für eine Immundefekterkrankung ist, legte das Fundament der modernen Immunologie. Mittlerweile sind weit über 400 Gene bekannt, die mit angeborenen Immundefekten in Zusammenhang stehen. Gendefekte mit schweren Verläufen, allen voran der SCID, wurden bereits vor Entdeckung des ersten Gens einer intensiven kurativen Therapie zugeführt.

## **Kurative Therapie**

Das menschliche Immunsystem entwickelt sich aus hämatopoetischen (=blutbildenden) Stammzellen; diese sind ab dem 4. Embryonalmonat bis idealerweise ins hohe Alter



im Knochenmark (v. a. im Beckenknochen) beheimatet. Ein Austausch bzw. Ersatz der im erkrankten Patienten angesiedelten Stammzellen, durch entweder fremde oder eigene (im Labor) korrigierte Stammzellen, erfordert invasive Maßnahmen.

Sowohl die allo-gene Stammzelltransplantation (allo=fremd, gen=stammend: dieser Begriff umfasst alles was NICHT vom Empfänger stammt) als auch die auto-loge (=körper-eigen) Genterapie fußen beide auf der Annahme, dass dem Patienten, welcher ein defektes Immunsystem in sich trägt, ein gesundes Immunsystem übertragen wird.

Meist ist eine Chemotherapie (Konditionierung) notwendig um Platz zu schaffen, damit sich die gesunden neuen Stammzellen niederlassen können. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie (z.B. Notwendigkeit von Bluttransfusionen aufgrund der Zerstörung gesunder roter Blutkörperchen und Blutplättchen, Infektionen aufgrund vollständiger Aufhebung des Immunsystems, Entzündung der Mund- und Darmschleimhaut, Leber- und Nierenfunktionsstörung) sind meist nur temporär und erfordern die Behandlung in hochspezialisierten Einrichtungen in einem multidisziplinären Team.

Die Inkaufnahme eines Restrisikos eines bleibenden, ggf. tödlichen, Schadens muss in einem angemessenen Verhältnis zum natürlichen Verlauf der Erkrankung stehen.

So ist der SCID, bei welchem Säuglinge aufgrund schwerer Infektionen selten das erste Lebensjahr überleben, eine Erkrankung, bei der eine kurative Therapie verpflichtend ist. Der SCID zeigte sich so auch früh als Modellerkrankung für

die Entwicklung der allogenen Stammzelltherapie und der autologen Genterapie.

### **Warum überhaupt Genterapie ?**

Die Durchführung einer Stammzelltransplantation erfordert die Verfügbarkeit eines passenden Spenders. Trotz einer Zunahme registrierter Freiwilliger in weltweiten Spenderegistern ist bei bestimmten Ethnien die Erfolgsrate einen passenden Spender zu finden unter 30 %. Die Eltern-Kind-Transplantation ist bereits an vielen Zentren Routine – auch in der Behandlung von Immundefekterkrankungen spielt sie eine zunehmende Rolle.

Es ist jedoch zu betonen, dass auch bei Wahl des „besten“ Spenders (passender Geschwisterspender) ein nicht zu vernachlässigendes Risiko einer Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung (GvHD=graft versus host disease) beim Patienten besteht. In diesem Fall kann das Immunsystem des Spenders Organe des Empfängers teilweise mit klinisch schwerwiegenden Folgen angreifen. Der passendste „Spender“ bleibt der Patient selber.

### **Das Verfahren**

Wie bereits geschildert, ist in den meisten Fällen eine einzelne genetische Veränderung und damit der Funktionsverlust des entsprechenden Gens dafür verantwortlich, dass das Immunsystem nicht mehr funktioniert. Zwei wesentliche Strategien sind in den letzten Jahrzehnten verfolgt worden, um eine zielgerichtete „genetische Reparatur“ zu ermöglichen. Zum einen gibt es das so genannte

„Gen-Additionsverfahren“: Hierbei wird eine gesunde, vollständige Kopie des Gens an eine zufällige Stelle in die menschliche DNA eingefügt. Diese kann dann korrekt abgelesen werden und der Funktionsverlust des defekten Gens bzw. Proteins wird aufgehoben. Zum anderen werden die neueren Verfahren in den Medien oft auch als „Genschere“ bezeichnet. Hierbei wird zielgerichtet die DNA in der Nähe des Defektes „geschnitten“ und die gesunde, künstliche Kopie dort eingefügt. Für die Entdeckung eines dieser zielgerichteten Verfahren („CRISPR/Cas9“) erhielten Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier im vergangenen Jahr den Nobelpreis für Chemie.

Beide Ansätze beinhalten, dass eine gesunde Kopie des Gens in jede Zelle, die für die ausgefallene Immunfunktion verantwortlich ist (z. B. alle T-Zellen) eingefügt wird. Viren (z. B. das HI-Virus) haben die Fähigkeit bei einer Infektion ihr Erbgut in die DNA der menschlichen Zellen einzubringen. Diesen Mechanismus macht man sich im Labor zunutze. Diese Viren (auch als virale „Vektoren“ bezeichnet) werden im Labor verändert und sind in der Lage eine korrekte Gen-Kopie in die Zielzelle einzuschleusen. Wichtig ist natürlich, dass eine langanhaltende Korrektur stattfindet, d. h. idealerweise werden Stammzellen korrigiert, damit das korrigierte Gen auch an Tochterzellen, d. h. aus der Stammzelle sich weiter entwickelnden Zellen des Immunsystems (z. B. Lymphozyten), übertragen wird.

Die in-vivo Anwendung (d. h. der modifizierte Virus wird direkt in den Patienten injiziert und korrigiert die Zielzellen) ist bei Immundefekterkrankungen bisher nicht in klinischer Erprobung. Die bisherigen Patienten wurden mit einem ex-vivo Gentransfer behandelt: Dem Patienten werden vorher, entweder durch Knochenmarkpunktion oder durch eine „Stammzellapherese“ Stammzellen entnommen. Bei der „Stammzellapherese“ erhält der Patient über einige Tage ein Hormon. Hierdurch werden Stammzellen aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt und ähnlich wie bei der Blutspende kann über eine Maschine das Blut aus dem Körper entnommen und die Stammzellen „herausgefiltert“ werden. Die Stammzellen werden im Labor gentechnisch verändert. Die „virale Vektoren“ führen dazu, dass eine gesunde Kopie des Gens in die Stammzelle eingefügt wird. Anschließend erhält der Patient eine milde Chemotherapie, damit Platz geschaffen wird für die „neuen Stammzellen“. Diese werden dann aus

dem Labor über einen venösen Zugang beim Patienten injiziert. Ähnlich wie bei der Stammzelltransplantation dauert es einige Tage, bis diese Stammzellen sich in das Knochenmark begeben, sich dort einnisten und schlussendlich ihre Funktion aufnehmen.

### **Erste Studien seit 1990**

Die ersten klinischen Studien erfolgten an Patienten mit einem ADA-SCID. Aufgrund der Besonderheit, dass die T-Zellen bei SCID-Patienten ohne Funktion sind, kann bis heute unter bestimmten Voraussetzungen auf eine Chemotherapie zum „Platzschaffen“ verzichtet werden. Nach erfolgreichen Mausversuchen – diese sind immer noch für die Etablierung klinischer Therapien notwendig – konnte die erfolgreiche Transplantation korrigierter Stammzellen beobachtet werden. In der Folge wurde die Gabe einer Chemotherapie als sinnvoll erachtet, um einen langen Verbleib der Stammzellen zu gewährleisten. Die Grunderkrankung konnte bei mehr als  $\frac{3}{4}$  der bis dato etwa 40 behandelten Patienten erfolgreich behandelt werden. Nur wenige Patienten mussten wieder auf andere Therapien ausweichen. 2016 erteilte schließlich auch die Europäische Arzneimittelagentur die Zulassung für diese Behandlungsform.

Dieses erfolgreiche Verfahren konnte auch auf andere Erkrankungen übertragen werden. In der ersten Generation der Gentherapiestudien wurden Patienten mit einem X-chromosomalen SCID, einer X-chromosomalen septischen Granulomatose und einem Wiskott-Aldrich-Syndrom der Gentherapie mit ähnlichen Konzepten zugeführt. Anders als bei ADA-SCID erkrankten leider binnen weniger Jahre viele Patienten an Blut- bzw. Lymphknotenkrebs. Die Ursache konnte identifiziert werden. Das Virus hatte das gewünschte Gen, wie zuvor auch erwartet, zufällig in die menschliche DNA eingefügt. Unglücklicherweise kam es jedoch vermehrt zu „Insertionen“ in Regionen des menschlichen Genoms, die die Anfälligkeit für Krebserkrankungen erhöhen bzw. sogar die Entstehung anregen. Die erste Generation der Gentherapie-Studien wurde sofort beendet. Das von den Zulassungsbehörden genehmigte ADA-SCID Gentherapieprogramm, das von der wissenschaftlichen Allgemeinheit als sicher empfunden wurde, musste ebenfalls dieses Jahr aufgrund eines Patienten mit einer Leukämie unterbrochen werden.

Nach den bedrohlichen Ereignissen der 2000er Jahre wurden im Labor die Viren modifiziert. Neue Sicherheitsmechanismen wurden implementiert, es wurden Tests entwickelt, um im Vorfeld ein Gespür zu haben, wo die Viren sich in der menschlichen DNA integrieren. Mittlerweile sind über 80 Patienten mit den gleichen Erkrankungen und einer neuen Generation an viralen Vektoren behandelt. Die meisten Patienten konnten erfolgreich behandelt werden; bisher ist noch kein Fall einer Krebserkrankung bekannt. Weitere Studien werden in der nächsten Zeit auch für andere Immundefekterkrankungen zur Verfügung stehen.

Insbesondere interessant ist der Ausblick, dass das Verfahren der Genschere ggf. auch für Immundefektpatienten in der Zukunft eine Rolle spielen könnte. Zum Beispiel gelingt mit dem CRISPR/Cas9 Verfahren, dass die gewünschte gesunde Kopie des Gens zielgerichtet an derselben Stelle eingebracht wird, an dem sich die defekte Kopie befindet. Hiermit kann die Wahrscheinlichkeit schädlicher Nebenwirkung der zufälligen „Insertion“ deutlich gesenkt werden. Auch kann hierdurch sichergestellt werden, dass der patienteneigene An- und Ausschalter des Gens benutzt wird um z. B. ein Zuviel oder Zuwenig des Proteins zu erhalten (ggf. kann ein Zuviel von einem immunologischen Protein andere immunologische Probleme mit sich bringen). Dieses Verfahren wird bereits in klinischen Studien auch an deutschen Zentren für Erkrankungen der roten Blutkörperchen angewandt und zeigt bereits vielversprechende Zwischenergebnisse. Eine Übertragung auf andere Erkrankungen wie z. B. CD40L Defekt (das X-chromosomale Hyper IgM Syndrom) wird bereits im Mausmodell erforscht.

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Die einzige zugelassene Gentherapie im Bereich der Immundefekte (mit einem Vektor der ersten Generation) wurde zunächst gestoppt, da auch bei ADA-Mangel und Gentherapie ein Zusammenhang mit Blutkrebs gesehen wurde. Eine Vielzahl erfolgreicher Vektoren der zweiten Generation konnte in klinischen Studien bereits erfolgreich getestet werden.

Für folgende Erkrankungen stehen aktuell internationale Gentherapiestudien zur Verfügung bzw. sind in Vorbereitung. Bei entsprechender Indikation können z. B. Ärzte des nächsten Immundefektzentrums einen Kontakt herstellen.

**ADA SCID**

(Adenosin-Desaminase-Mangel SCID) London, USA  
Los Angeles, USA  
Shenzhen, China

**X-SCID**

(x-chromosomaler SCID) Atlanta, USA  
Bethesda, USA  
Boston, USA  
Chongqing, China  
Cincinnati, USA  
London, UK  
Los Angeles, USA  
Memphis, USA  
San Francisco, USA  
Seattle, USA

**RAG1-SCID**

Leiden, NL

**Artemis-SCID**

San Francisco, USA

**Wiskott-Aldrich Syndrom**

Boston, USA  
London, UK  
Mailand, Italien  
Paris, Frankreich

**X-CGD**

(x-chromosomale septische Granulomatose)  
Bethesda, USA  
Boston, USA  
London, UK  
Los Angeles, USA  
Paris, Frankreich  
Shenzhen, China

**LAD-I**

(Leukozyten-Adhäsions-Defekt) London, UK  
Los Angeles, USA  
Madrid, Spanien

Blutkrebspatienten durchgeführt. Die Zellen werden zu diesem Zweck mittels Kurier, teils gefroren, binnen Stunden von einer in die andere Einrichtung transportiert.

Am Ende wird es wichtig sein, dass alle Beteiligten – Forscher, Industrie, Behörden, Behandler und Patientenvertreter, sich auf partnerschaftlicher Ebene treffen, und bei wichtigen Aspekten, wie Produktentwicklung, Preisgestaltung und natürlich zuletzt Verfügbarkeit, dieser vielversprechenden Therapien das Wohl der Patienten mit dieser seltenen Behandlungsindikation im Vordergrund steht.



Priv.-Doz. Dr. med. Sujal Ghosh

Oberarzt Pädiatrische Stammzelltherapie/Immunologie  
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt  
Kinder-Hämatologie und -Onkologie, Zusatzbezeichnung Immunologie  
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
E-Mail: [sujal.ghosh@med.uni-duesseldorf.de](mailto:sujal.ghosh@med.uni-duesseldorf.de)

Es gibt eine Reihe nicht-medizinischer Punkte, die für die erfolgreiche Etablierung dieser innovativen Therapie zu beachten sind. Aktuell sind die Gentherapie-Studien auf sehr wenige Zentren in Europa, USA und China fokussiert. Einerseits macht es bei der Seltenheit dieser Erkrankungen sicherlich Sinn, diese Therapie in hochspezialisierten Zentren durchzuführen, andererseits kann die Therapie durchaus zentralisierte und regionale Aspekte gleichzeitig berücksichtigen, um Patienten lange Reisewege, ggf. sogar ins Ausland, zu ersparen. So kann z.B. die Genmanipulation in einem zentralisierten Labor stattfinden, die Behandlung des Patienten erfolgt weiterhin im „regionalen“ hochspezialisierten Transplantations- bzw. Immundefektzentrum. Ähnliches wird bereits bei der sogenannten CAR-T-Zelltherapie bei