



***Stammzelltransplantation und Gentherapie bei PID -
Wo stehen wir heute ?***
Sujal Ghosh



Therapie von Immundefekten

Primärer Immundefekte = ~300 Generkrankungen

In erster Linie, z.B. bei Antikörpermangelsyndromen

Antibiotika-Prophylaxe

Immunglobulin Substitution

AGAMMAGLOBULINEMIA

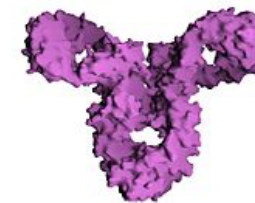
By COL. OGDEN C. BRUTON, M.C., U.S.A.
Washington, D.C.



THE complete absence of gamma globulin in human serum with a normal total protein as determined by electrophoretic analysis does not appear to have as yet been reported in the literature. Stern¹ mentions two cases of hypoproteinemia in children who had "almost complete absence of gamma globulin and were singularly free from infection." Schick² reported a similar congenital case without nephrosis with a review of the literature in which the total protein was low, the gamma globulin fraction low, and edema present. The latter findings in nephrosis are well known. Krebs³ reported a case in which there was a "depression or gamma globulin in hypoproteinemia due to malnutrition." The present author had the opportunity of following a patient without nephrotic syndrome, with normal nutrition, with complete absence of the gamma globulin fraction and normal total serum protein through several years of many infections, including 19 episodes of clinical sepsis in which some type pneumococcus was recovered by blood culture 10 times. This entity, which, it was found, could be controlled by supplying gamma globulin as contained in concentrated immune human serum globulin, appears to be unique.

CASE REPORT

This 8 yr. old male was first admitted to this hospital at the age of 4½ yr. His past history was rather normal. He had varicella 8 mo. before admission with uneventful recovery and rubeola complicated by pneumonia 6 mo. previously. His birth and developmental history were entirely normal and a general survey of the major systems revealed nothing of note. The family history revealed no deviation from normal and a 1 yr. old sibling was in good health. He was considered a normal and healthy child until 2 nights before admission when he came in from play and had a short shaking chill followed by a rise in temperature to 38.1°C. The next day he vomited, his



Therapie von Immundefekten

! Kein kurativer Ansatz – entweder

→ Defekt schleicht sich aus: Infekte nicht mehr häufig z.B. bei IgG Subklassenmangel - IRAK4 und MyD88 Defekt

→ Chronische Erkrankung: CVID oder andere Antikörpermangelsyndrome → lebenslange IgG Behandlung um Infektionen zu verhindern

**vergleichsweise nebenwirkungsarm
für eine relativ gute Lebensqualität**



Kurativer Ansatz

Gendefekt so schwer, daß unmittelbar
Handlungskonsequenz besteht: **immunologischer Notfall**

Gendefekt so schwer, daß es kurz- bis mittelfristig zu
lebensbedrohlichen Komplikationen kommen wird

Gendefekt so schwer, daß langfristig es zu
lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann

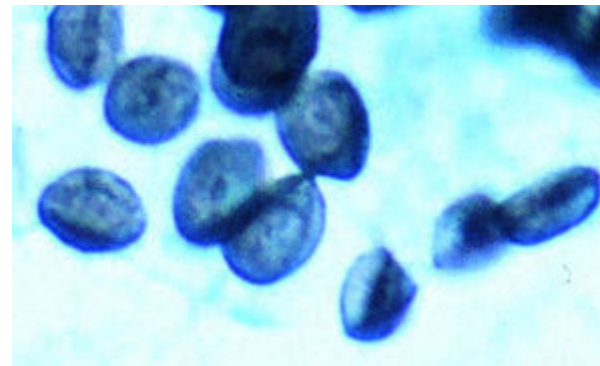
Gendefekt, welcher die Lebensqualität deutlich
einschränkt und / oder die Lebenserwartung senkt

Kurativer Ansatz

6 Mo, männl., konsanguine Eltern, Gewicht <3. Perz

AKUT: Husten, rez. Bronchitiden, Fieber, Dyspnoe,
O2 Bedarf

Röntgen Thorax: **interstitielle Pneumonie bds.**
-> **Rachensekret: Pnumocystis jirovici**



Diagnostik

BB, CRP, Klinische Chemie, HIV-AK

Leukozyten 9740 / μ l
Lymphozyten 1300 / μ l

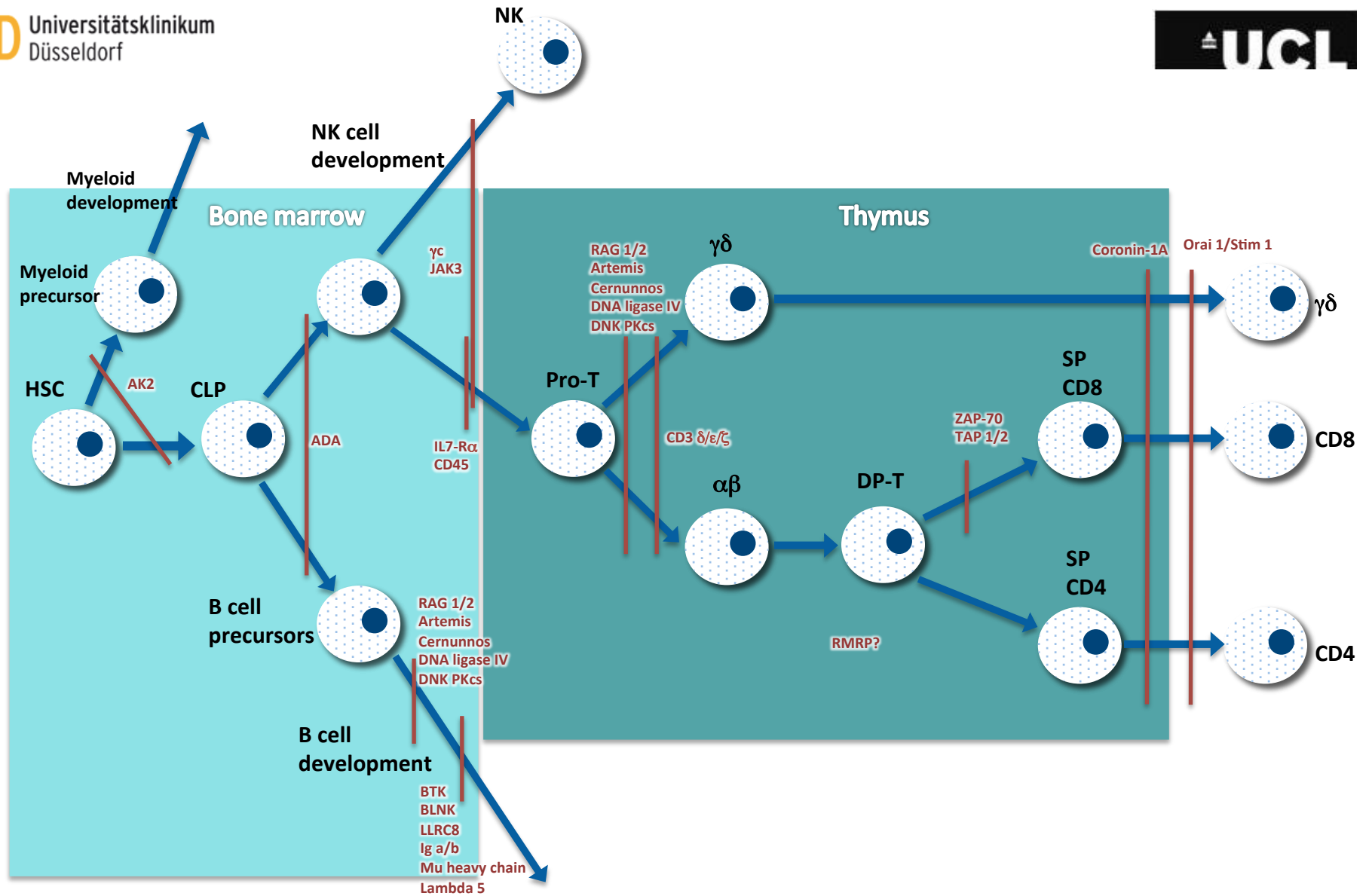
Immunologischer Notfall

CD3	0.0 %	0 / μ l			
CD19	96.0 %	1250 / μ l	IgG	2.4 g/L	(3 – 9)
CD16+CD56+	1.0 %	10 / μ l	IgA	0 g/L	(0.15 - 0.7)
CD3+CD4+	0.0 %	0 / μ l	IgM	0.19 g/L	(0.4 - 1.6)
CD3+CD8+	0.0 %	0 / μ l			

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY = SCID

- **Autosomal-rezessiver** oder **X-chromosomaler Erbgang** / 1:50 000-1:100 000
- **Mangel ODER Fehlfunktion** der T-Lymphozyten
- Manifestation im **Säuglingsalter**, opportunistische Infektionen, unbehandelt tödlich

Patient: 4 Wochen später: Aufnahme auf die KMT Station zur hämatopoietischen Stammzelltransplantation mit Bruder als Spender



Kurativer Ansatz: Enzymersatz

Fehlende Genfunktion muss durch korrigierte Genfunktion / Genprodukt ersetzt werden

Stoffwechsedefekte: Enzymersatztherapie - ADA

1976 entdeckt, seit 1986 im Einsatz

Vol. 295 No. 24 SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY — POLMAR ET AL. 1337

13. Neill WA, Duncan DA, Kloster F, et al: Response of coronary circulation to cutaneous cold. *Am J Med* 36(4):476, 1974
14. Hattenhauer M, Neill WA: The effect of cold air inhalation on angina pectoris and myocardial oxygen supply. *Circulation* 51:1053-1058, 1975
15. Ganz W, Tamaura K, Maseko HS, et al: Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 44:181-195, 1971
16. Mudge GH, Mills RM, Taqquimeyer H, et al: Alterations of myocardial amino acid metabolism in chronic ischemic heart disease. *J Clin Invest* (in press)
17. Van Deventer SH, Mills RM Jr, Leach M, et al: Thermodilution measurement of coronary sinus blood flow during cardiopulmonary bypass. *Surg Forum* 26:225-227, 1975
18. Berne RM: Regulation of coronary blood flow. *Physiol Rev* 44:1-29, 1964
19. Feigl EO: Parasympathetic control of coronary blood flow in dogs. *Circ Res* 25:509-519, 1969
20. McLaven DR, Mark AL, Ahoud FM, et al: Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli. *J Clin Invest* 50:773-778, 1971

ENZYME REPLACEMENT THERAPY FOR ADENOSINE DEAMINASE DEFICIENCY AND SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY

STEPHEN H. POLMAR, PH.D., M.D., ROBERT C. STERN, M.D., ALAN L. SCHWARTZ, PH.D., M.D., ERICA M. WETZLER, PATRICIA A. CHASE AND ROCHELLE HIRSCHHORN, M.D.

Abstract To evaluate their role as a form of replacement therapy, frozen irradiated red blood cells were administered to a child with adenosine deaminase deficiency associated with severe combined immunodeficiency disease. In vitro lymphocyte responses to mitogens and allogeneic cells were restored. Subsequently, a "thymus shadow" appeared, and immunoglobulin synthesis was demonstrated. Frozen irradiated plasma, which alone had no effect on lymphocyte numbers or responses, promoted lymphocytosis when given with frozen irradiated red blood cells. The patient received the transfusions with or without irra-

diated plasma at four-week intervals and remained free of infection for 17 months.

The patient's lymphocyte adenosine triphosphate levels were elevated before therapy, which consistently reduced them without altering the lymphocyte adenosine deaminase activity.

Enzyme replacement therapy may provide a way to treat patients with adenosine deaminase deficiency associated with severe combined immunodeficiency disease who do not have histocompatible bone-marrow donors. (*N Engl J Med* 295:1337-1343, 1976)

SEVERE combined immunodeficiency disease is characterized by the absence of both humoral and cell-mediated immunity. Affected infants manifest lymphopenia, thymic aplasia or hypoplasia and absence of delayed hypersensitivity as well as defective immunoglobulin and antibody synthesis. Their lymphocytes do not respond in vitro to mitogens or antigens, including allogeneic cells. If immunologic reconstitution cannot be achieved, patients with the disease invariably die of infection, usually before two years of age. Histocompatible bone-marrow transplantation has been successful in establishing immunocompetence for infants with this disorder.¹ When histocompatible donors have not been available, transplantation with fetal thymus or fetal liver has been attempted with varying degrees of success.²⁻⁴

Deficiency of adenosine deaminase has been found in association with an autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency.^{5,6} In persons affected, adenosine deaminase is markedly reduced or absent in lymphocytes, erythrocytes, fibroblasts and amniotic-fluid cells.^{6,7} After restoration of immuno-

competence by histocompatible bone-marrow transplantation in patients deficient in adenosine deaminase, the enzyme was detected in their lymphocytes, but not in their erythrocytes.⁸

We recently reported that addition of calf or human adenosine deaminase in vitro to lymphocytes from a patient with adenosine deaminase deficiency associated with severe combined immunodeficiency permitted those lymphocytes to proliferate in response to phytohemagglutinin, concanavalin A and pokeweed mitogen.⁹ These observations suggested that administration of the enzyme to a patient with this disorder might restore immunocompetence. Enzyme replacement therapy, with frozen irradiated human red blood cells used as a source of adenosine deaminase, restored humoral and cell-mediated immunity. In addition, studies of plasma adenosine and lymphocyte adenine nucleotide levels before and during therapy provided additional insight into the metabolic basis of this immunodeficiency disease.

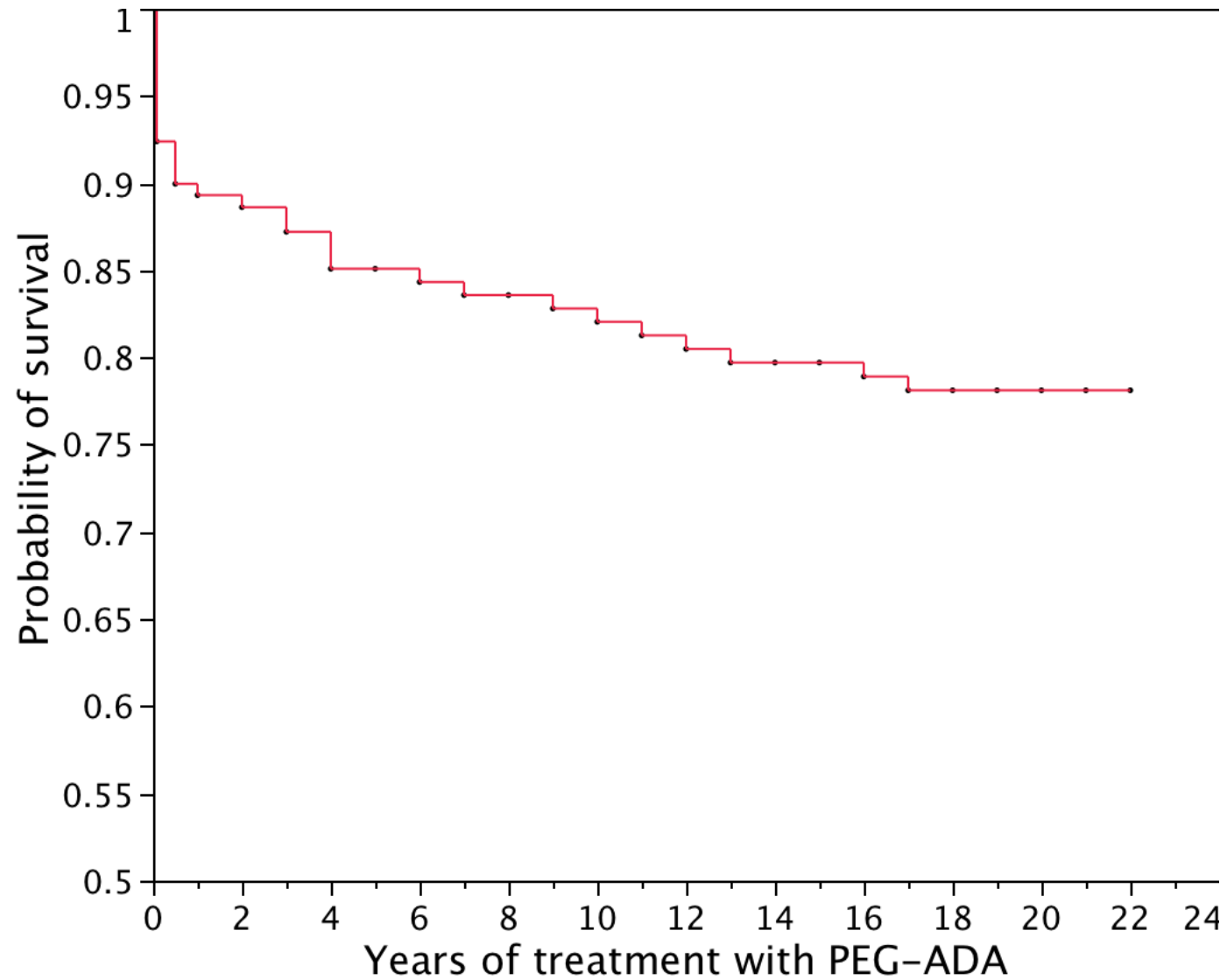
Polyethylenglycol modifiziertes ADA
(PEG-ADA)

500.000 EUR / Patient / Jahr

Treatment partiell effektiv
Keine Korrektur der Neurologie



Cumulative survival on PEG-ADA treatment



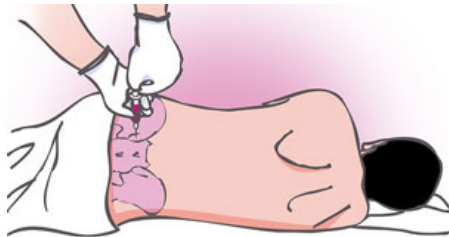
Kurativer Ansatz

Fehlende Genfunktion muss durch korrigierte Genfunktion ersetzt werden, am besten durch Stammzellen, da diese das Potential für eine lebenslange Versorgung durch differenzierte Zellen besitzen

Fremde
Spenderstammzellen =
Stammzelltransplantation

Eigene Stammzellen
werden korrigiert
= Gentherapie

Stammzellquelle



Knochenmark (KMT)



Periphere Blutstammzellen (PBSZT)



Nabelschnurblut (NSBT)

Stammzelltransplantation

BENIGNE

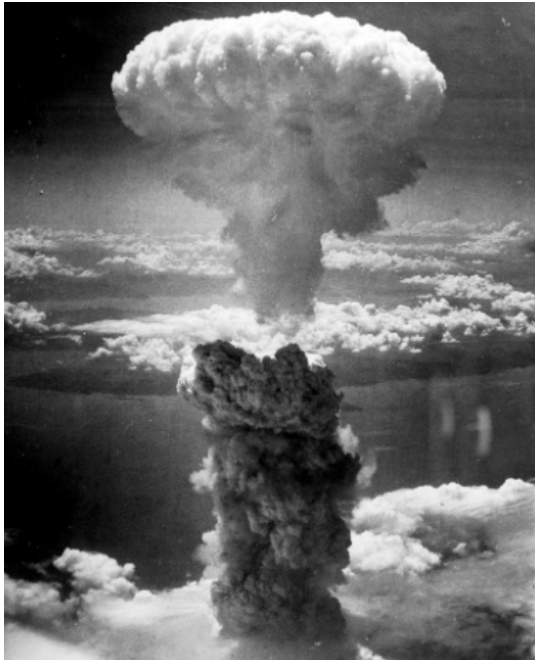
Immunsystem (aus SZ) des Patienten funktioniert nicht → SZ des Spenders um Defekt auszugleichen.

- Erkrankungen, bei denen ausreichend, ausreichend Zellen langfristig anwachsen zu lassen – weniger Chemo
- Erkrankungen, bei denen das patienteneigene KM ausgelöscht werden muss - mehr Chemo

MALIGNE

Tumor: Hochdosistherapie → Eliminierung des Tumors bedingt auch die Eliminierung des patienteneigenen KM, Rescue durch Spendermark

Graft-vs-Tumor → das „Fremde des Spendermarks“ kämpft bei geringer Ungleichheit gegen die maligne Erkrankung (erwünscht)

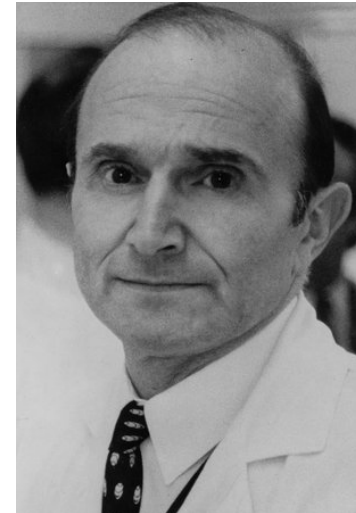


Erste Beobachtung der
Opfer der Atombomben-
abwürfe über Hiroshima
und Nagasaki

1957: Edward Donnall
Thomas – Nagetierversuche
Erste Infusion von
Knochenmarkzellen in
Leukämiepatienten



Nature Reviews | Cancer



1958: Georges Mathé – KM
an 4 Mitarbeiter eines
Kernkraftwerkes nach Unfall



1968 University of Minnesota

Robert Good: Erste KMT an einem 5 Monate altem Jungen (zuvor sind 11 männliche Verwandte gestorben) → überlebt, mittlerweile eigene Kinder

X-SCID (gamma chain)

David Vetter 1971 - 1984



BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES



Vorbereitung - Spenderauswahl

HLA-Typisierung:
Kompatibilität wird anhand von HLA Merkmalen überprüft
6/6 oder 10/10 oder 12/12 = fully matched

30 % der Patienten haben ein HLA-identenes Geschwister

Weitere 40% finden durch die **Fremdspendersuche weltweit** einen kompatiblen Spender

In Deutschland sind rund 6,5 Mio Spende-
willige registriert, weltweit 27,7 Mio



Phasen der Stammzelltransplantation (aber auch Gentherapie)



Stammzelltransplantation

Immunologische Rekonstitution

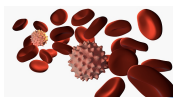
Konditionierung

Prä-engraftment

Post-engraftment

Spätphase

Blutzellen



Konditionierung: Chemotherapie, die das Knochenmark supprimiert, damit Spenderzellen anwachsen (Engraftment)

Immunologische Probleme

- > Abstoßung (Körperzellen stoßen das Transplantat ab)
- > GvHD (Spender-gegen-Empfänger-Krankheit)
- > fehlendes Anwachsen (kein Engraftment)

GvHD (Spender-gegen-Empfänger-Krankheit)

Spender T Zellen greifen Patienten Organe

- Haut
- Darm
- Leber



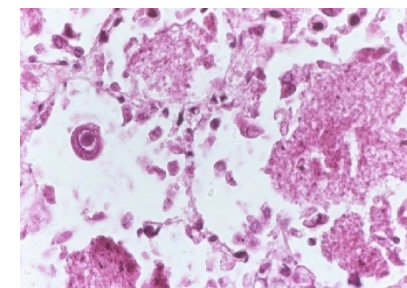
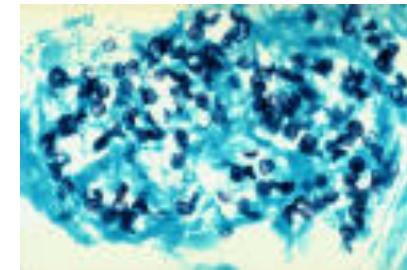
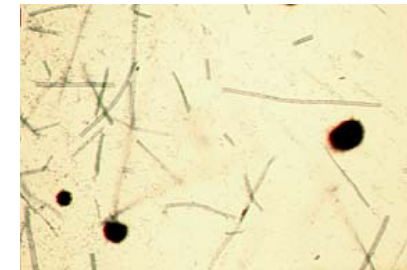
Figure 1: Acute GVHD of the skin (grade I)
Photograph courtesy of J Levine.



Infektionen

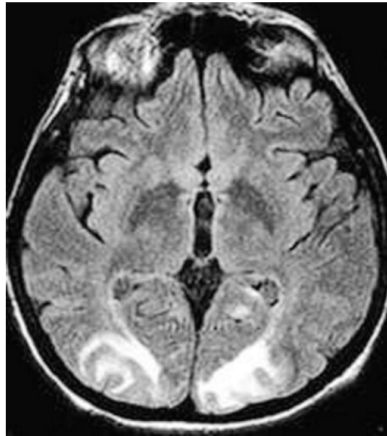
Figure 1: Chronology of predominant infections after HSCT

Phase	I: pre-engraftment (days 0 to +30)	II: post-engraftment (days 30 to +100)	III: late phase (days 100 to >365)
Risk factors	neutropenia barrier breakdown ↓ T-cells / ↓ B-cells functional asplenia	↓ T-cells / ↓ B-cells functional asplenia acute GvHD and its treatment	↓ T-cells / ↓ B-cells functional asplenia chronic GvHD and its treatment
Bact.	Gram negative bacilli Gram positive organisms		Encapsulated bacteria
Fungi	<i>Aspergillus</i> spp <i>Candida</i> spp	<i>Aspergillus</i> spp	<i>Aspergillus</i> spp <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Viruses		<i>Herpes simplex virus</i> <i>Cytomegalovirus</i> Epstein Barr PTLD	<i>Varicella zoster virus</i> Other viruses: HHV-6, respiratory and enteric



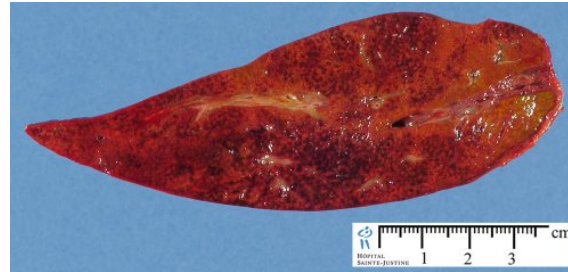
Adapted from (2). PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder

Toxizität / Nebenwirkungen



Stanford Radiology

Posterior reversible
encephalopathy
syndrome (PRES)



Humpath.com

Post-transplantation hepatic
veno-occlusive disease (VOD)



Schwaiblmayer et al, 2012

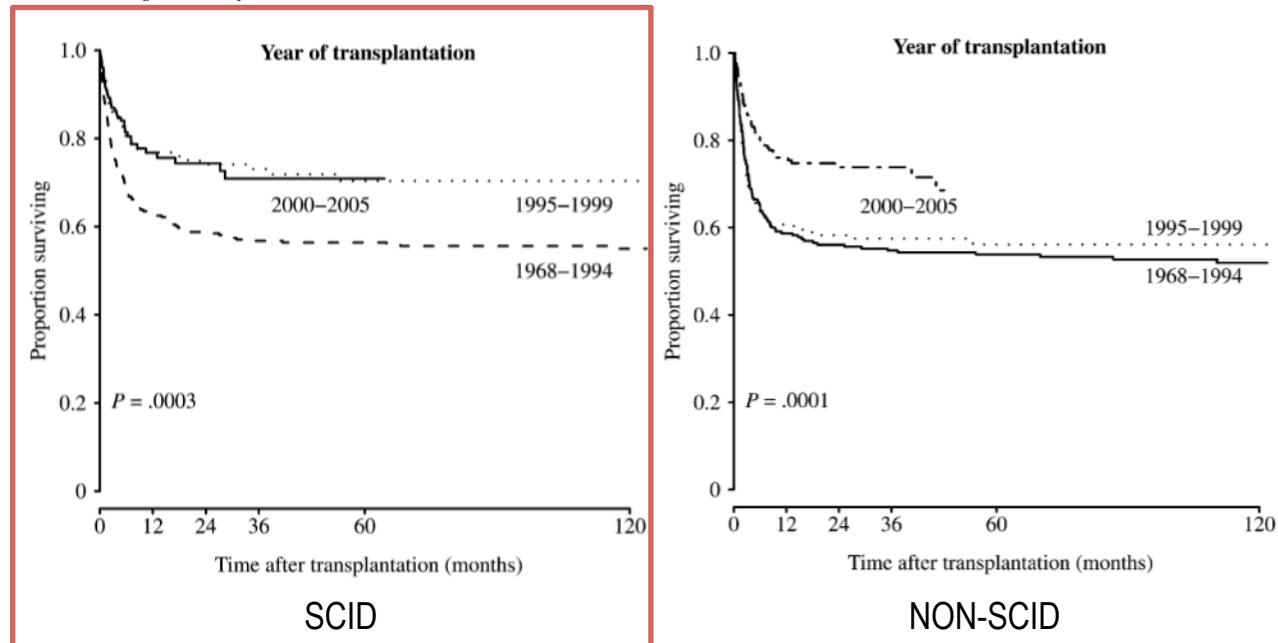
Medikamenten-induzierte
Pneumonitis

... und wie sind die DATEN?

Immune deficiencies, infection, and systemic immune disorders

Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better?

Andrew R. Gennery, MD,^{a,b,*} Mary A. Slatter, MD,^{a,b,*} Laure Grandin, MSc,^c Pierre Taupin, MD,^c Andrew J. Cant, FRCP,^b Paul Veys, FRCP,^f Persis J. Amrolia, FRCP,^f H. Bobby Gaspar, PhD,^f E. Graham Davies, FRCPCH,^f Wilhelm Friedrich, PhD,^g Manfred Hoenig, MD,^g Luigi D. Notarangelo, MD,^h Evelina Mazzolari, MD,^h Fulvio Porta, MD,^h Robbert G. M. Bredius, PhD,ⁱ Arjen C. Lankester, PhD,ⁱ Nico M. Wulffraat, PhD,^j Reinhard Seger, MD,^k Tayfun Güngör, MD,^k Anders Fasth, PhD,^l Petr Sedlacek, PhD,^m Benedicte Neven, MD,^d Stephane Blanche, MD,^d Alain Fischer, PhD,^d Marina Cavazzana-Calvo, PhD,^{e,*} and Paul Landais, PhD,^{e,*} on behalf of members of the Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and European Society for Immunodeficiency Newcastle Upon Tyne and London, United Kingdom, Paris, France, Ulm, Germany, Brescia, Italy, Leiden and Utrecht, The Netherlands, Zurich, Switzerland, Göteborg, Sweden, and Prague, Czech Republic



Gennery et al, 2010

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009

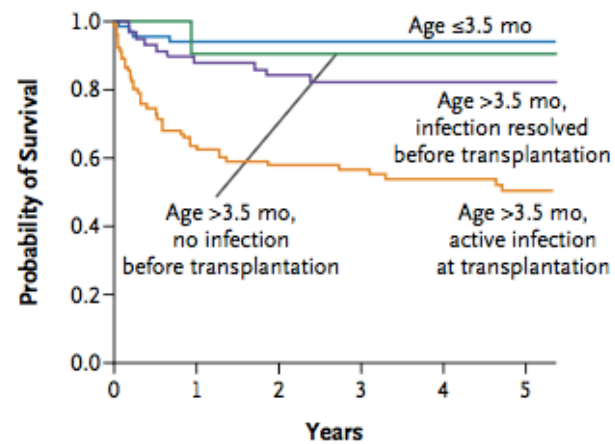
Sung-Yun Pai, M.D., Brent R. Logan, Ph.D., Linda M. Griffith, M.D., Ph.D., Rebecca H. Buckley, M.D., Roberta E. Parrott, B.S., Christopher C. Dvorak, M.D., Neena Kapoor, M.D., Imelda C. Hanson, M.D., Alexandra H. Filipovich, M.D., Soma Jyonouchi, M.D., Kathleen E. Sullivan, M.D., Ph.D., Trudy N. Small, M.D., Lauri Burroughs, M.D., Suzanne Skoda-Smith, M.D., Ann E. Haight, M.D., Audrey Grizzle, M.P.H., Michael A. Pulsipher, M.D., Ka Wah Chan, M.D., Ramsay L. Fuleihan, M.D., Elie Haddad, M.D., Ph.D., Brett Loechelt, M.D., Victor M. Aquino, M.D., Alfred Gillio, M.D., Jeffrey Davis, M.D., Alan Knutsen, M.D., Angela R. Smith, M.D., Theodore B. Moore, M.D., Marlis L. Schroeder, M.D., Frederick D. Goldman, M.D., James A. Connelly, M.D., Matthew H. Porteus, M.D., Ph.D., Qun Xiang, M.S., William T. Shearer, M.D., Ph.D., Thomas A. Fleisher, M.D., Donald B. Kohn, M.D., Jennifer M. Puck, M.D., Luigi D. Notarangelo, M.D., Morton J. Cowan, M.D., and Richard J. O'Reilly, M.D.

METHODS

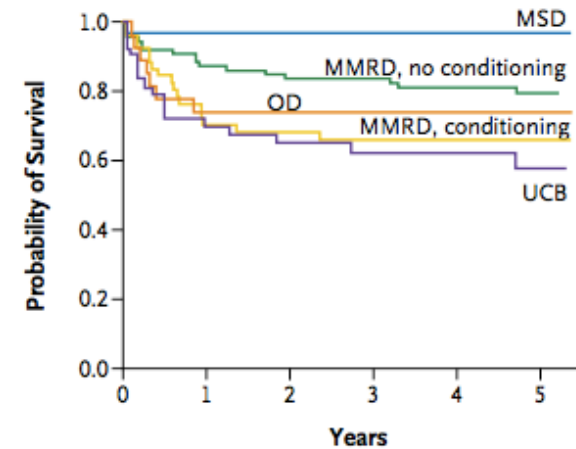
We collected data retrospectively from 240 infants with SCID who had received transplants at 25 centers during a 10-year period (2000 through 2009).

Age — no. (%)	
≤3.5 mo	68 (28)
>3.5 mo	172 (72)
Sex — no. (%)	
Male	173 (72)
Female	67 (28)

Age at Transplantation and Infection Status



Donor Type and Conditioning Regimen



Pai et al, 2014

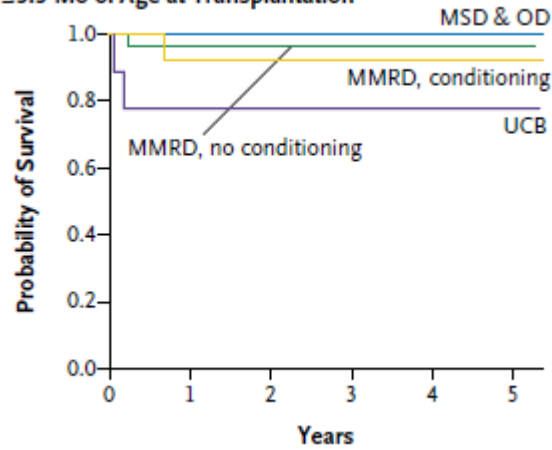
MSD = passender Geschwisterspender (matched sibling donor)

UCB = Nabelschnurblut (umbilical cord)

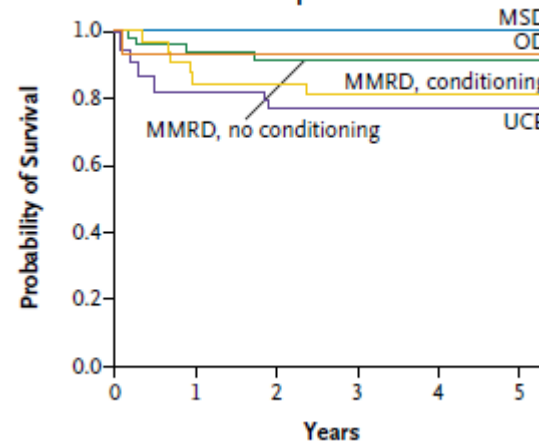
MMRD = nicht ganz passender Familienspender (mismatched related donor)

OD = Fremdspender (Other)

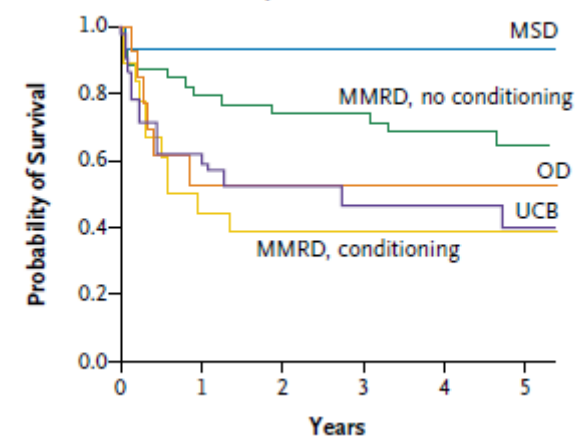
F ≤ 3.5 Mo of Age at Transplantation



G No Active Infection at Transplantation



H Active Infection at Transplantation



FRÜHE TRANSPLANTATION !!!

KEIN HLA IDENTER SPENDER ???

Haploidente Elternttransplantation

1) (Meist) Immer verfügbar

2) Nur halb-passend

→ T Zellen (GvHD werden auf ein Minimum reduziert)

Mehr Immunsuppression, da GvHD

Führt zu verzögerte Immunrekonstitution, Zu mehr Infektionsrisiko

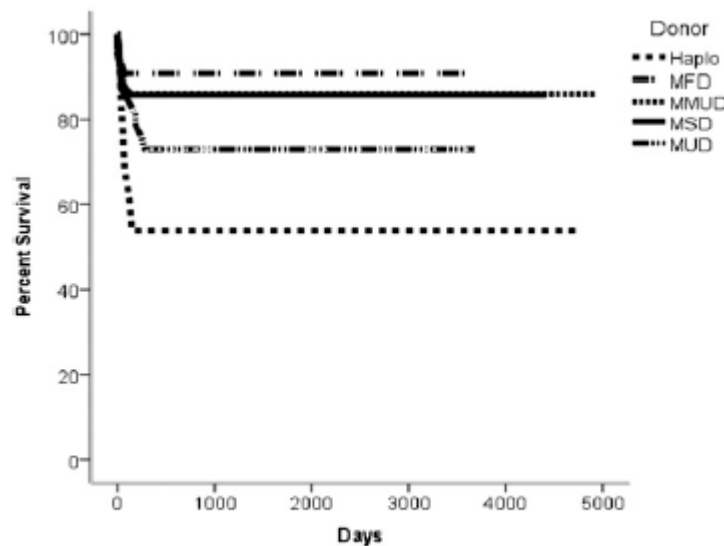
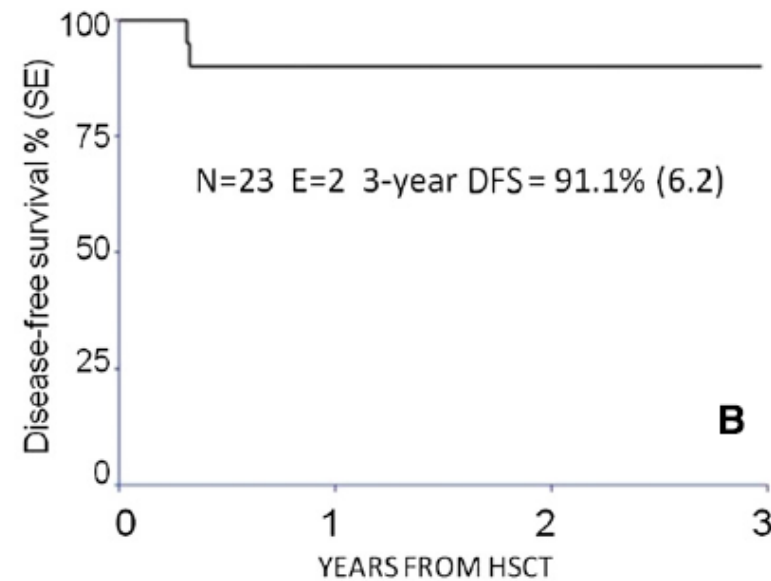


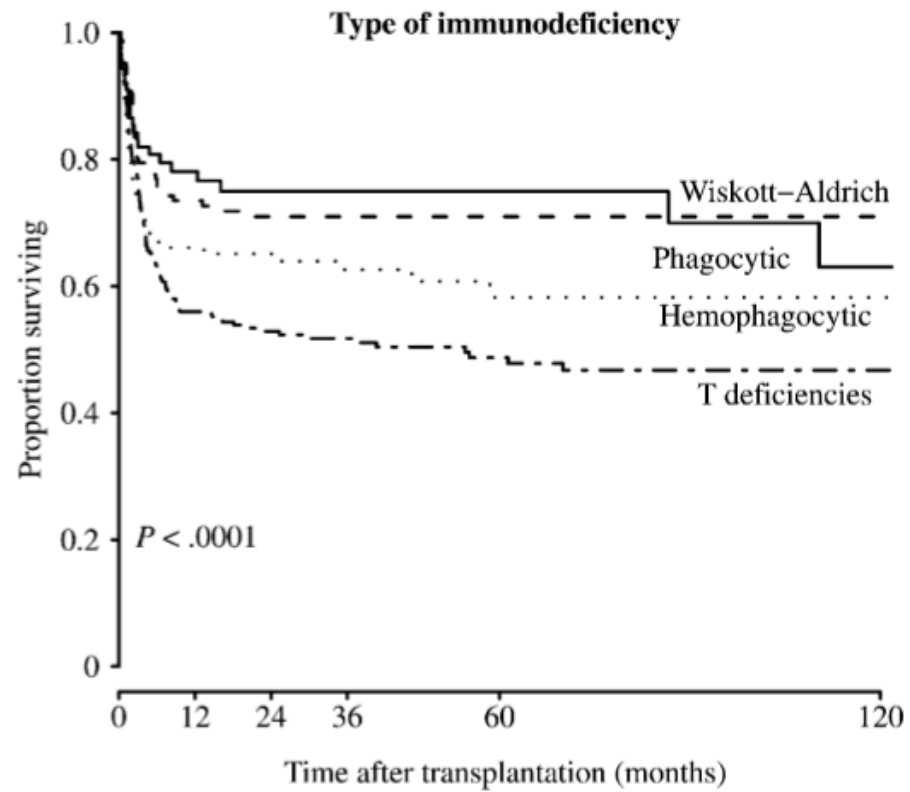
Figure 2. Transplant outcomes from different donor sources since 2000.

Gaspar et al. 2013



Bertaina et al. 2014

WAS IST MIT DEN NICHT SCIDs



Gendefekt so schwer, daß es kurz- bis mittelfristig zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen wird

Gendefekt so schwer, daß langfristig es zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann

Gendefekt, welcher die Lebensqualität deutlich einschränkt und / oder die Lebenserwartung senkt

Kennen wir den Verlauf? Fallzahlen bei vielen Defekten äußerst niedrig

Falls wir den Verlauf meinen zu kennen..

Ethisches Dilemma - Cases

Nehmen wir an, wir wären richtig gut, und könnten ein Langzeitüberleben von 80-90% aller Patienten nach HSCT garantieren.

12J, auto-rez DOCK8, Viele Abszesse, Lymphom, häufig stationär, viele Infektionen mit CMV, VZV, Meningitiden, Visusminderung durch CMV Retinitis

3J, Thalassämie int.– guter AZ, bekommt jedoch viele Transfusionen, Eisenablagerung in Herz und Leber

Die og. DOCK8 Patientin hat eine kleine Schwester mit DOCK8

HSCT ??

**erfundene 5-Überlebensrate
bei HSCT**

rezidivierende Bronchitiden, atopische Dermatitis, Otitis

90%

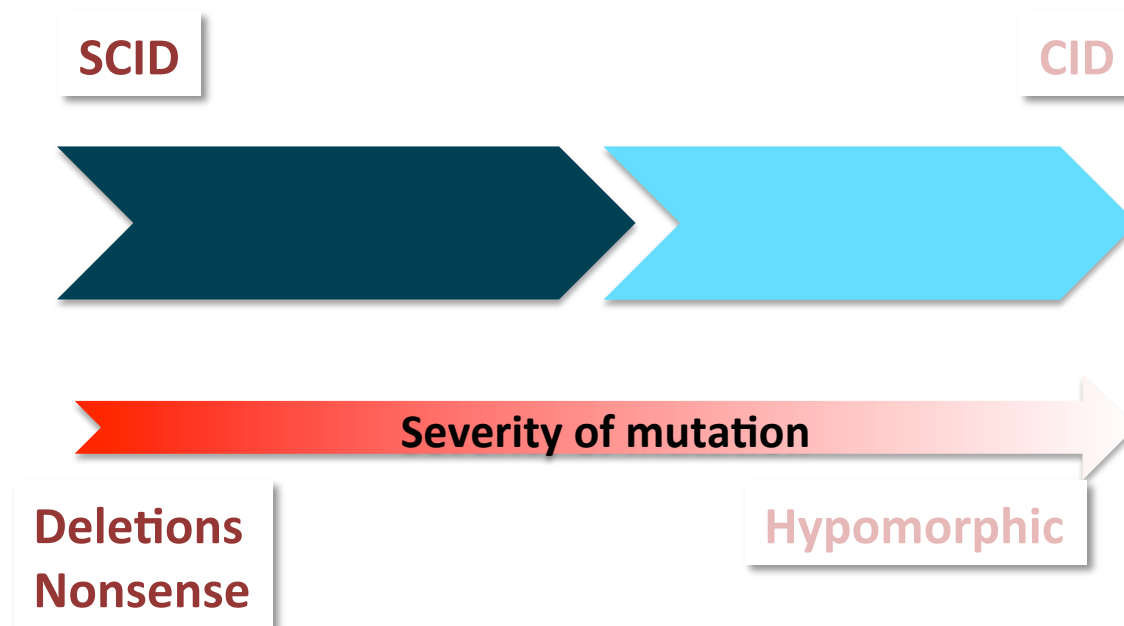
**Falls vulväre dysplastische
Plattenepithelzellveränderung dann ???**

70%

Falls Lymphom mit Metastasen dann... ???

50%

15 Jahre; seit dem 4. LJ „Immundefekt“ bekannt, mit Immunglobulinen behandelt
RAG Defekt – viele Infekte, aber nicht mehr so häufig stationär, viele Durchfälle,
Koloskopie, EBV in der Darmschleimhaut (auch im PB)



PHARMAZEUTISCHE PZ ZEITUNG online

AUSGABE SERVICE PZ-MARKT **NACHRICHTEN**

Vom Tage | **Nachrichtenarchiv** | DAT 2016 | News-Quiz | Zahl des Tages | Newsletter

Start → Nachrichten → Nachrichtenarchiv → Strimvelis: Ex-vivo-Gentherapie erhält EU-Zulassung

NACHRICHTEN

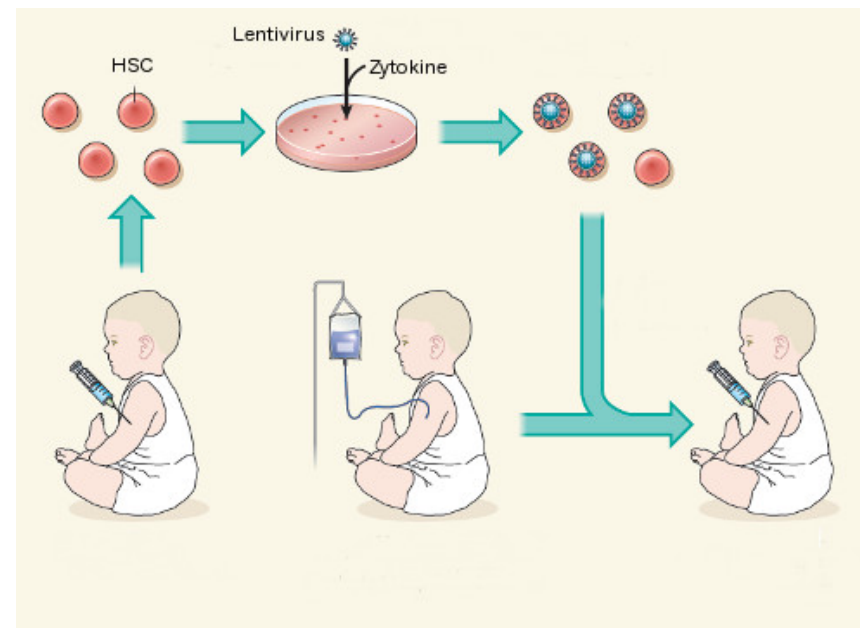
Strimvelis: Ex-vivo-Gentherapie erhält EU-Zulassung



Mit Strimvelis[®] wird demnächst die weltweit erste korrigierende Gentherapie in Europa auf den Markt kommen. Wie Hersteller Glaxo-Smith-Kline (GSK) informiert, erteilte die Europäische Arzneimittelagentur dem bei Kindern mit der sehr seltenen Erkrankung ADA-SCID eingesetzten Medikament die Zulassung. Bei den Betroffenen liegt ein Gendefekt vor, der dazu führt, dass sie keine Adenosin-Desaminase (ADA) bilden können. Daraus resultiert eine schwere kombinierte Immundefizienz (SCID), die unbehandelt zu häufigen Infektionen und in der Folge zum Tod innerhalb des ersten Lebensjahres führt.

**2016: Weltweit
„zweites“ zugelassene
Gentherapieprodukt !!!**

Somatische ex-vivo Gentherapie von hämatopoietischen Zellen



Prinzip

1) Retroviren bringen (ihr) Genom in eine Wirtszelle und teilen sich unbegrenzt → Pathophysiologie HIV

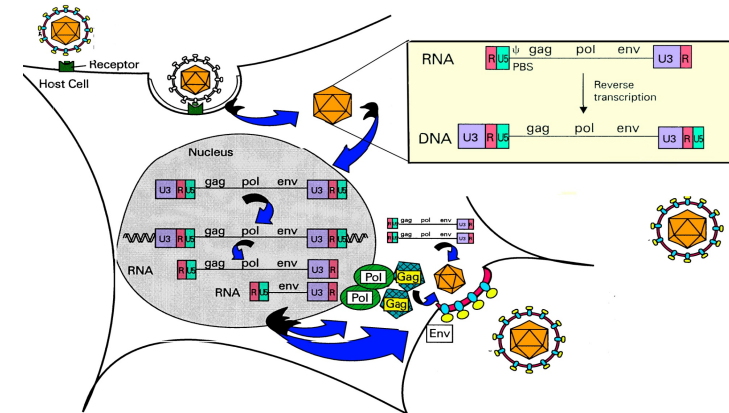
- VIRALE TRANSDUKTION -

2) Man kann den Virus so verändern, daß dieser

→ Gezieltes Wunsch-Erbmaterial in die Wirtszelle (Patient) einbringt
(**viralen Vektor**)

→ und sich nicht mehr unbegrenzt teilt (**Replikationsinkompetenz**)

Stammzellen raus – Virus drauf – Stammzellen rein



Frühe klinische Studien 1990-1996 bei ADA Defizienz

study	cell type	patients
Bethesda	PBL	2
Milan	BM / PBL	2
Los Angeles	UCB CD34+	3
Nijmegen	BM CD34+	3
Sapporo	PBL	1

- Die korrigierten Zellen zeigten keinen „Wettbewerbsvorteil“ gegenüber den alten Patientenzellen (Enzymersatz??)
- Genexpression sehr gering

SCID

	Zentrum	Patienten	Beginn	Vektor	Konditionierung
ADA	Milan, Jerusalem	18	1992 / 2002	γ-RV	Busulfan 4 mg/kg
	Bethesda	16	2001	γ-RV	None / Busulfan (65-90 mg/m ²)
	London	8	2003	γ-RV	Melphalan (140 mg/m ²) / Busulfan (4 mg/kg)
SCID-X1	Bethesda	3	2001	γ-RV	None
	London	11	90s-00s	γ-RV	None
	Paris	11	90s-00s	γ-RV	None

NON-SCID

	Zentrum	Patienten	Beginn	Vektor	Konditionierung
CGD	London	4	2002-	γ-RV	Busulfan 4 mg/kg
	Frankfurt	2	2001-	γ-RV	None / Busulfan (65-90 mg/m ²)
	Zürich	2	2003-	γ-RV	Melphalan (140 mg/m ²) / Busulfan (4 mg/kg)
	Seoul	2	90s	γ-RV	
	Bethesda	13	1995-	γ-RV	
WAS	Hannover	10	2006-	γ-RV	Busulfan

Medizin

X-SCID: Neuer Leukämiefall nach Gentherapie

Mittwoch, 19. Dezember 2007

Gentherapie-Studie in Deutschland

Leukämie statt Heilung

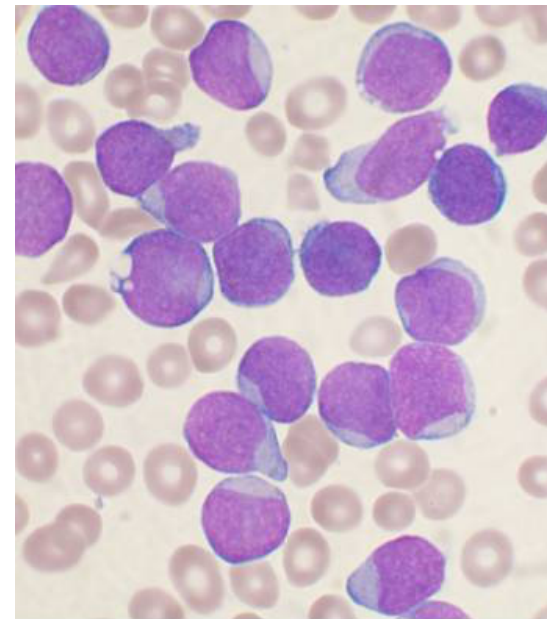
Eine in Deutschland durchgeführte Pilotstudie, bei der Kinder von einer seltenen Erbkrankheit geheilt werden sollten, endete für mehrere von ihnen tödlich: Acht der zehn Patienten erkrankten an Blutkrebs, drei starben.

London / Paris (X-SCID) –
5 von 20 Patienten erkrankten an Leukämie / MDS
(1 verstorben)

Hannover (WAS)
8 von 10 Patienten erkrankten an Leukämie / MDS
(2 verstorben)

Zürich (CGD)
3 von 4 Patienten erkrankten an MDS
(2 verstorben)

London / Paris (ADA)
> 40 patients: $\frac{3}{4}$ geheilt, keine malignen Erkrankungen, keine verstorben



Die Viren bringen die gewünschte DNA Sequenz relativ ziellos und zufällig in das menschliche Erbgut, meistens intronische nicht kodierende Sequenzen



JEDOCH

- Auch in Onkogenen (mit aktivierender Funktion)
- In Tumorsuppressorgenen (mit inhibierender Funktion)

→ Entwicklung neuerer Vektoren
(Lentiviren und selbstinkativierender Retroviren)

→ Messen der Integrationsereignisse

SCID

	Zentrum	Patienten	Beginn	Vektor	Konditionierung
ADA	Los Angeles, Bethesda	8	2013	LV	Busulfan 4 mg/kg / ERT till d+30
	London	12	2011	LV	Busulfan 5 mg/kg / ERT till d+30
	Milan, Jerusalem	18	1992 / 2002	γ-RV	Busulfan 4 mg/kg
	Bethesda	16	2001	γ-RV	None / Busulfan (65-90 mg/m ²)
	London	8	2003	γ-RV	Melphalan (140 mg/m ²) / Busulfan (4 mg/kg)
SCID-X1	Boston, Cincinatti, London, Los Angeles, Paris	9	2010 / 2011	SIN- γ-RV	None
	Memphis, Seattle		2012	LV	Busulfan
	Bethesda, Memphis		2010	LV	Busulfan (6 mg/kg)
	Bethesda	3	2001	γ-RV	None
	London	11	90s-00s	γ-RV	None
	Paris	11	90s-00s	γ-RV	None

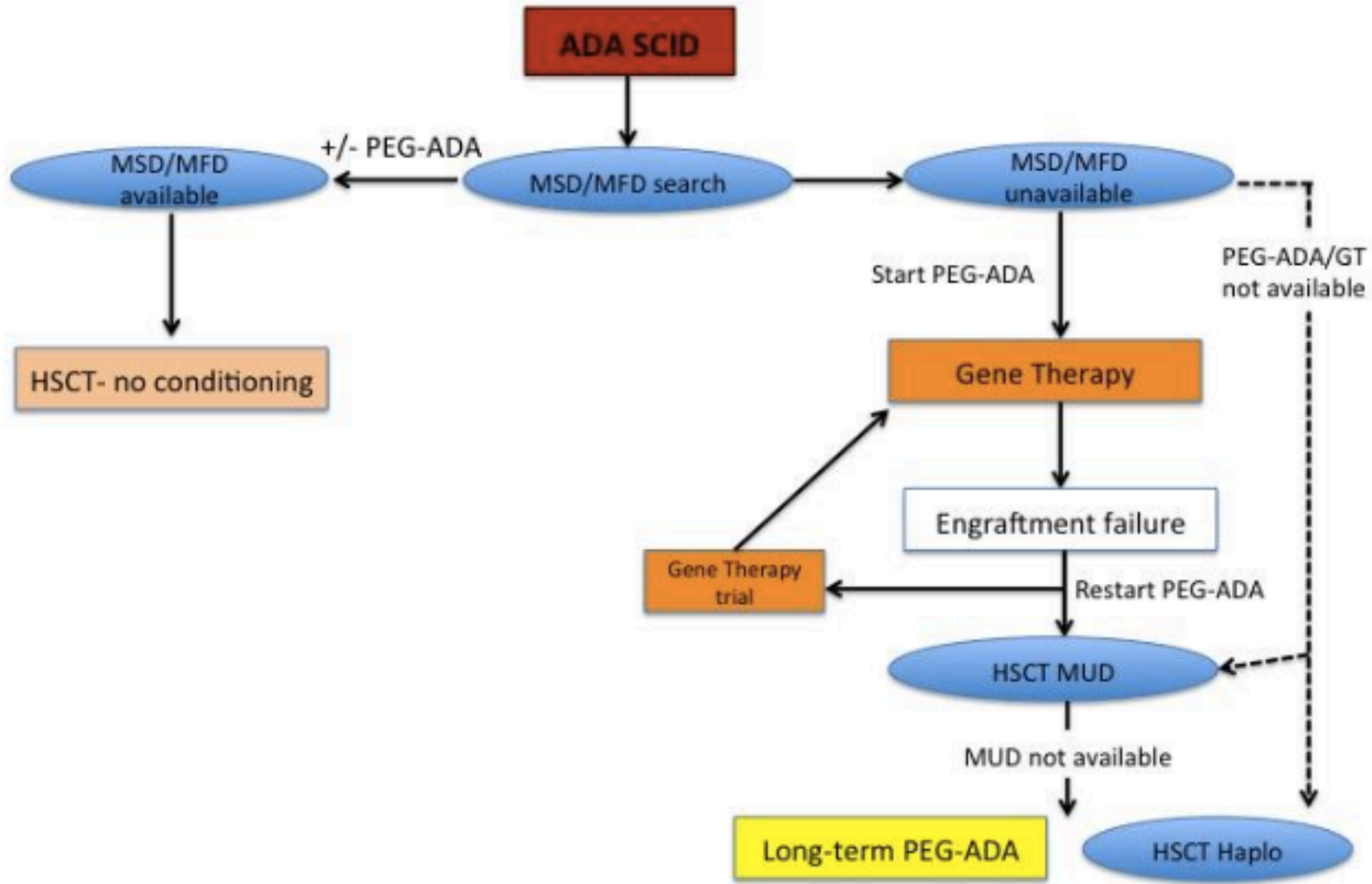
NON-SCID

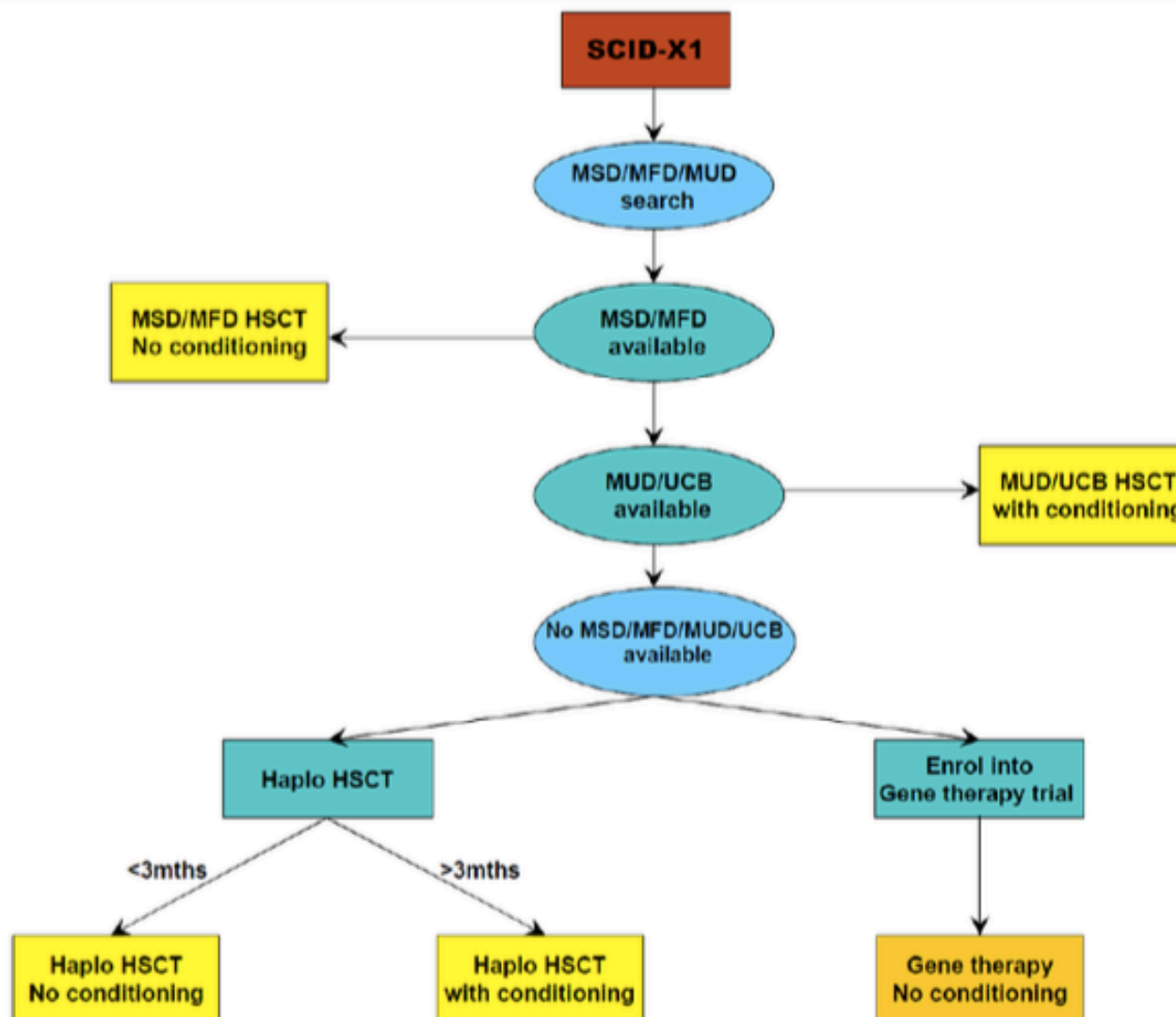
	Zentrum	Patienten	Beginn	Vektor	Konditionierung
CGD	Frankfurt, London, Paris, Zürich		2013	LV	Busulfan 4 mg/kg / ERT till d+30
	Bethesda, Boston, Los Angeles		2011	LV	Busulfan 5 mg/kg / ERT till d+30
	London	4	1992 / 2002	γ-RV	Busulfan 4 mg/kg
	Frankfurt	2	2001	γ-RV	None / Busulfan (65-90 mg/m ²)
	Zürich	2	2003	γ-RV	Melphalan (140 mg/m ²) / Busulfan (4 mg/kg)
	Seoul	2	90s	γ-RV	
	Bethesda	13	1995-	γ-RV	
WAS	Boston, London, Milan, Paris	10	2010s	LV	
	Hannover	10		γ-RV	Busulfan

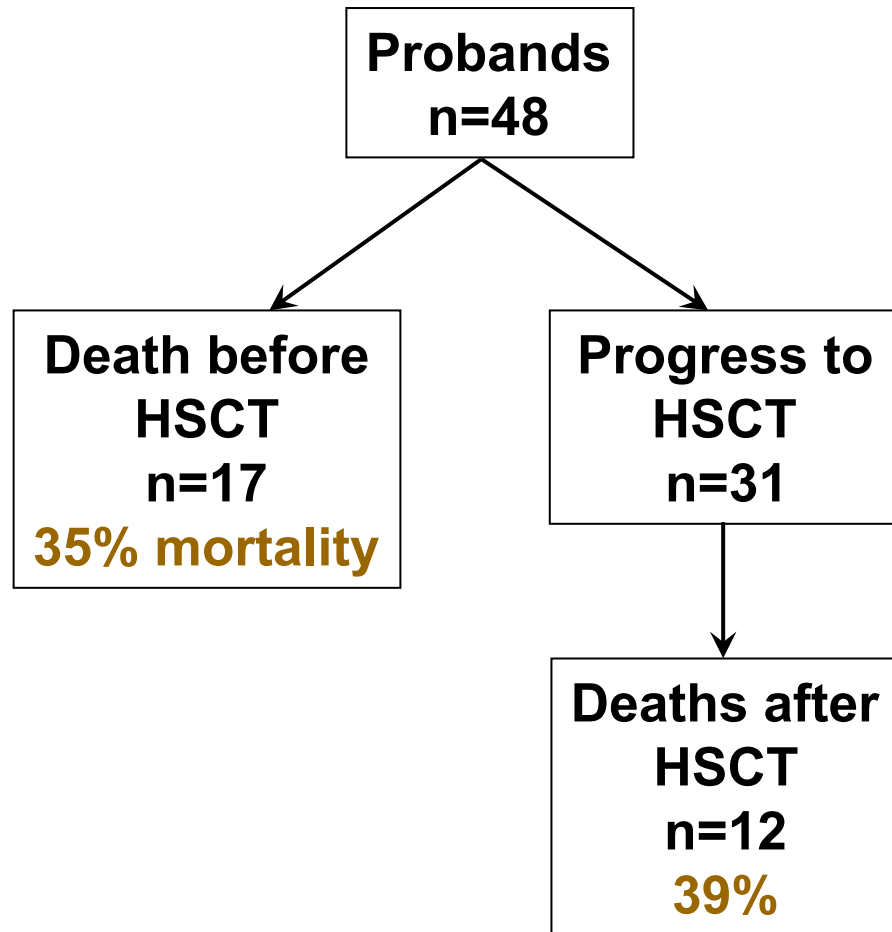
Preclinical Studies

RAG1/2, Artemis, LAD, CD40L, FHL-2, FHL-3

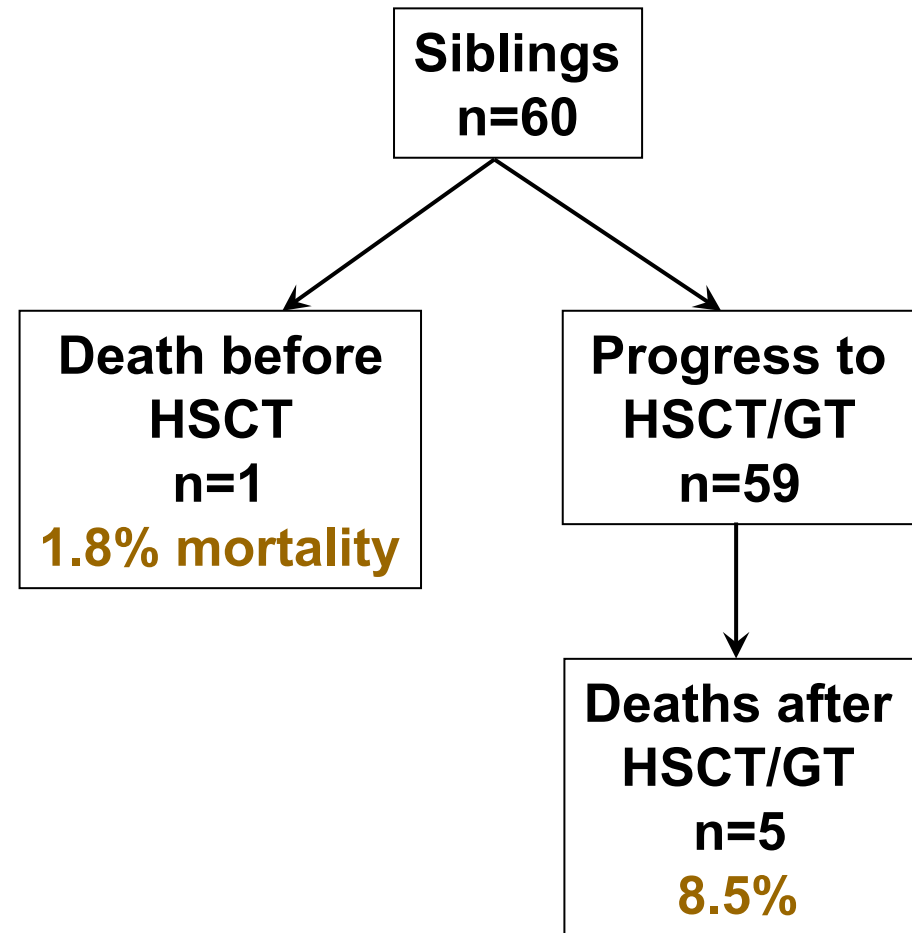
LEITLINIEN DER EBMT BEI SCID





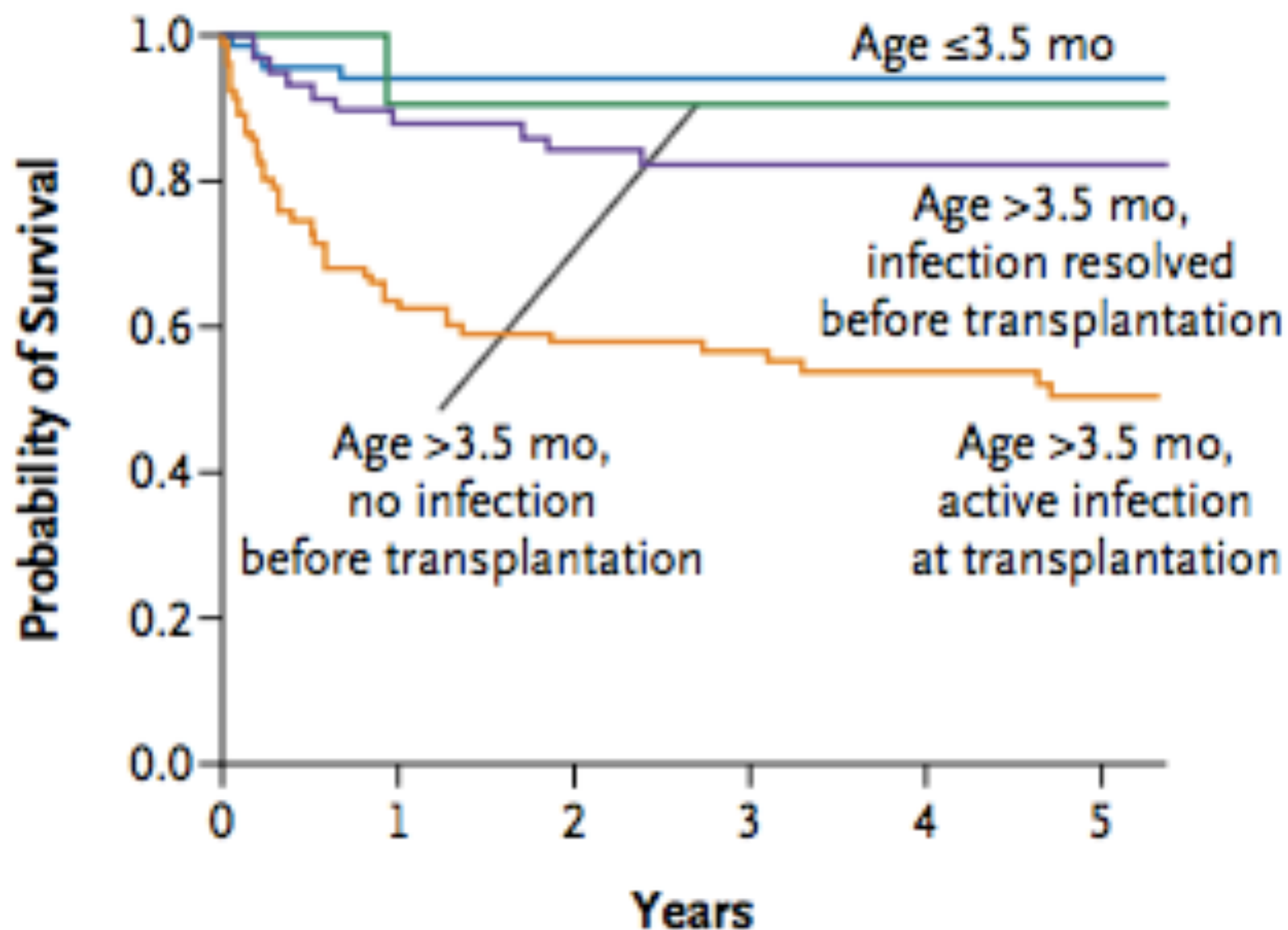


Overall mortality/survival:
29/48 (60%) (40%)



Overall mortality/survival:
6/60 (10%) (90%)

Age at Transplantation and Infection Status



NEUGEBORENENSCHREENING

- Hypothyreose
- Adrenogenitales Syndrom (AGS)
- Biotinidasemangel
- Galaktosämie
- Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
- Ahornsirupkrankheit (MSUD)
- Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
- Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
- Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
- Carnitinzyklusdefekte:
 - a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
 - b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II)
 - c) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel
- Glutarazidurie Typ 1 (GA1)
- Isovalerianazidämie (IVA)
- Mukoviszidose
- **UK: Sichelzellanämie**

The image shows a medical screening form for newborns. The form is divided into several sections:

- Dieses Feld mit den Daten der Mutter ausfüllen:** This section contains fields for the mother's name, address, date of birth, and contact information. It also includes a section for the sender's name and telephone number.
- Daten des Kindes:** This section contains fields for the child's name, date of birth, sex, gestational week, and birth weight. It also includes a section for the screening ID and a checkbox for 'Wiederholungsuntersuchung' (repeat examination).
- Barcode:** A barcode is located on the right side of the form, with the number M00154301 printed below it.
- Additional Information:** There are several checkboxes and text boxes for additional information, such as 'Besondere: Transfusion am: weitere:' and 'Bitte vollständig durchdrücken'.

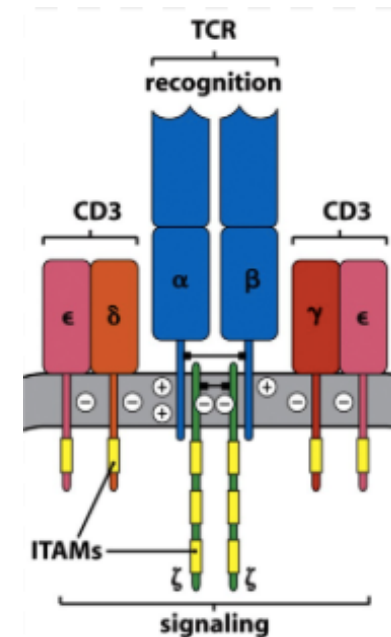
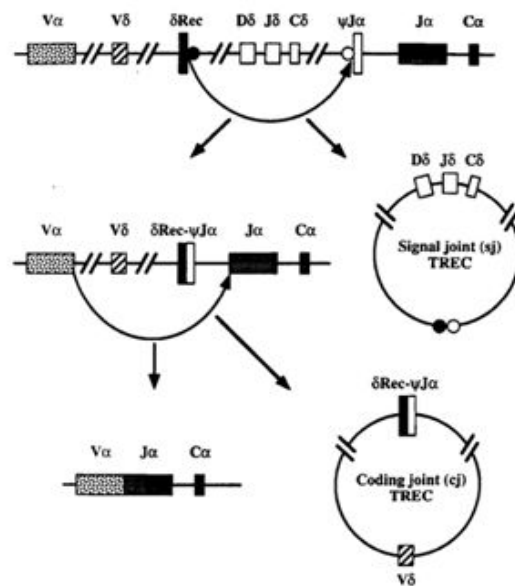
WHO KRITERIEN (1968) für „Screening-Erkrankungen“

- Ausreichende Häufigkeit der Störung in der untersuchten Population
- Symptomfreies Intervall nach der Geburt, in dem die Diagnose anhand klinischer Symptome nicht möglich ist
- Nachgewiesener Nutzen einer präsymptomatisch eingeleiteten Therapie für das betroffene Kind
- Einfache, an großen Probenzahlen mit geringen Kosten durchführbare Nachweismethode mit hoher Sensitivität und Spezifität



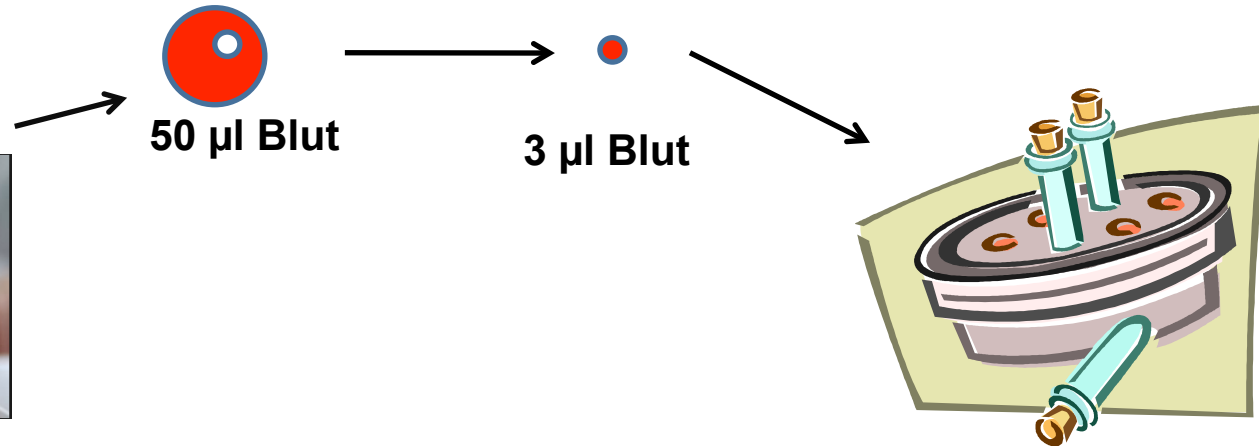
TREC

- T Cell Receptor Excision Circles: DNA Fragmente, die während der TCR Entwicklung im Thymus produziert werden, und dann in die Peripherie als Abfallprodukte ausgeschwemmt werden.

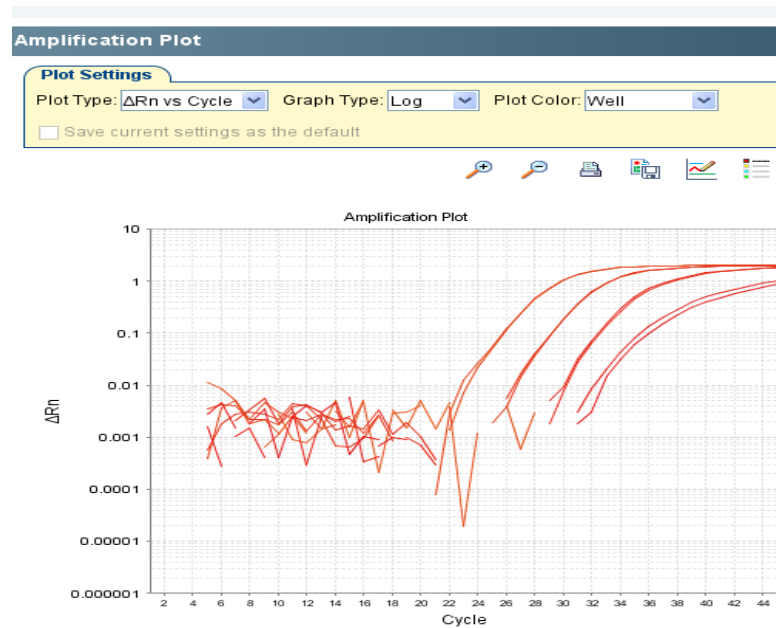




Trockenblutkarte



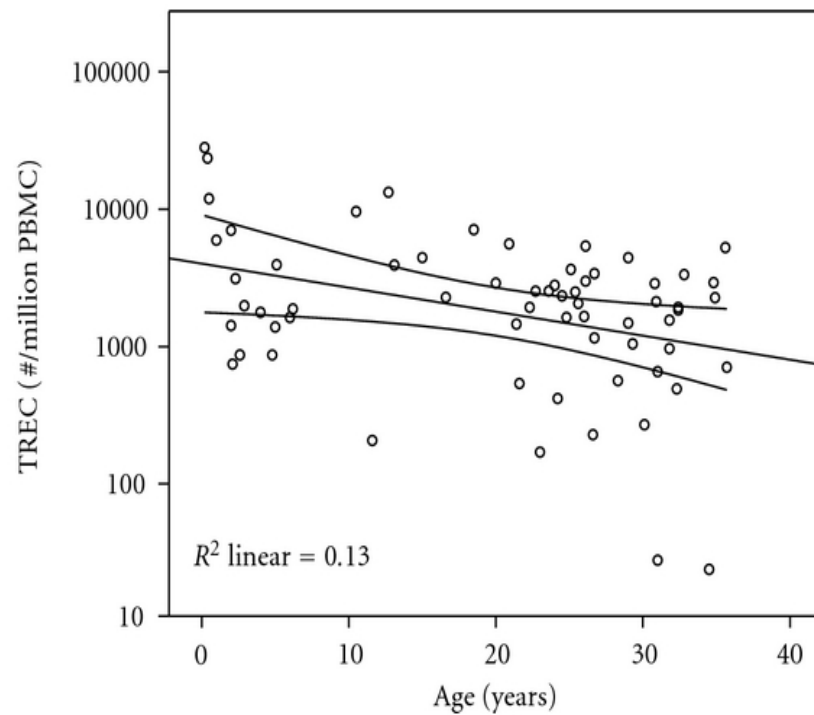
*...xxx Kopien TREC / µl
-normalisiert-*



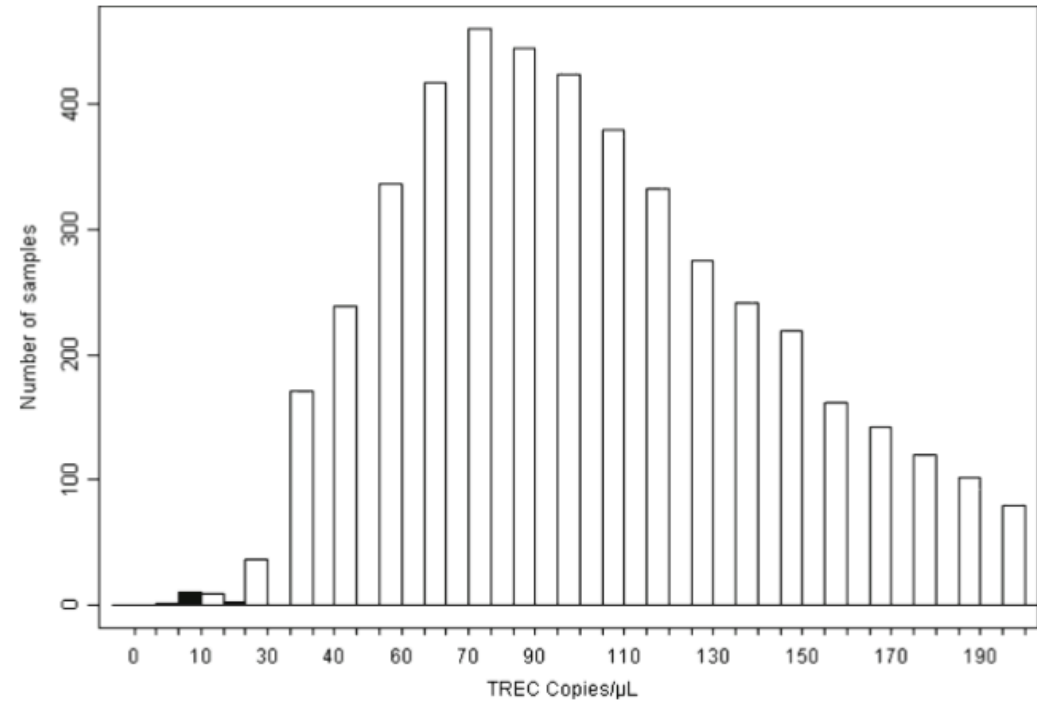
DNA Extraktion

Quantifizierung
(Real-Time PCR)

TRECs relativ altersstabil

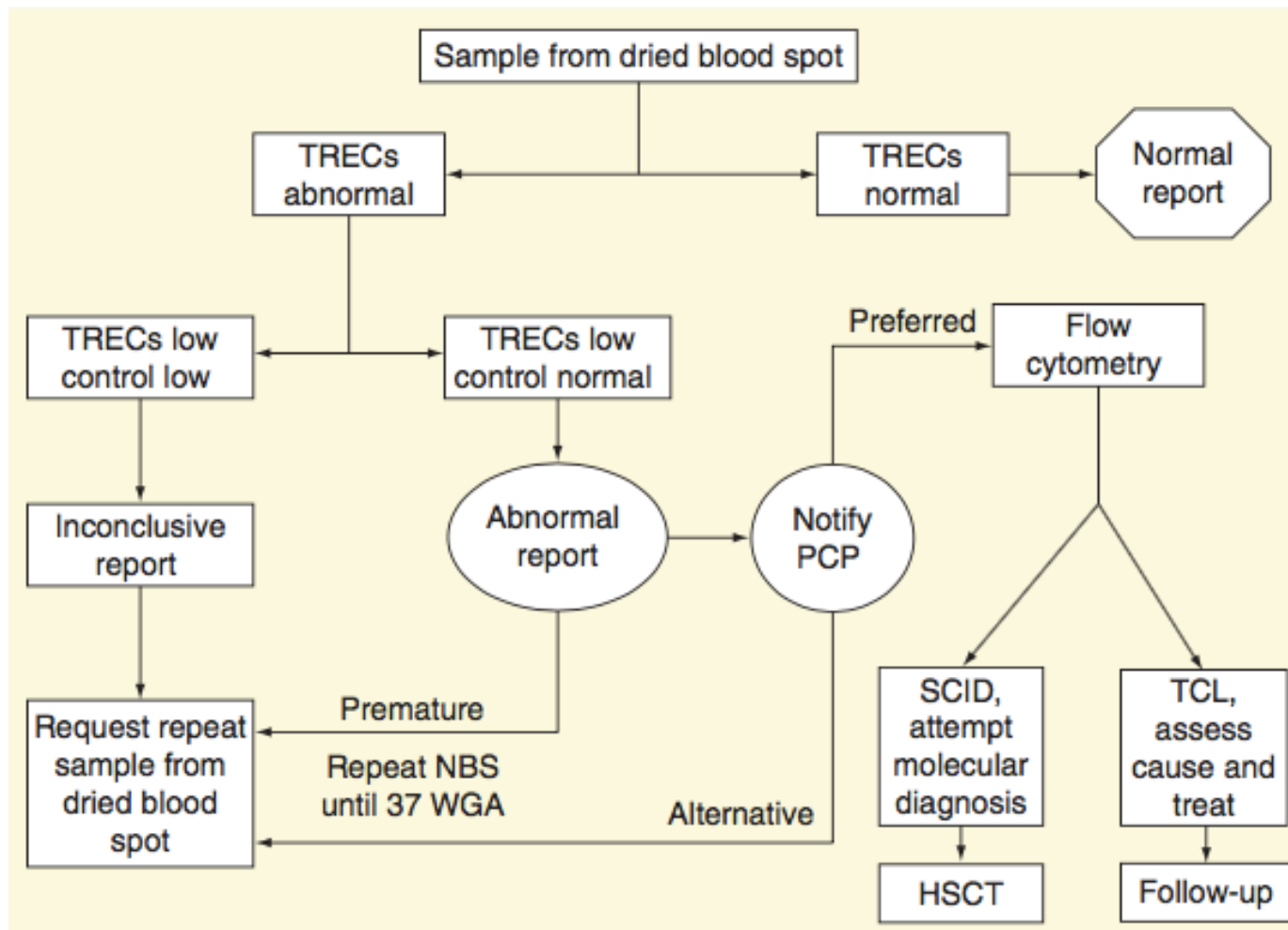


SCIDs haben niedrige TRECS



Adams et al, 2014

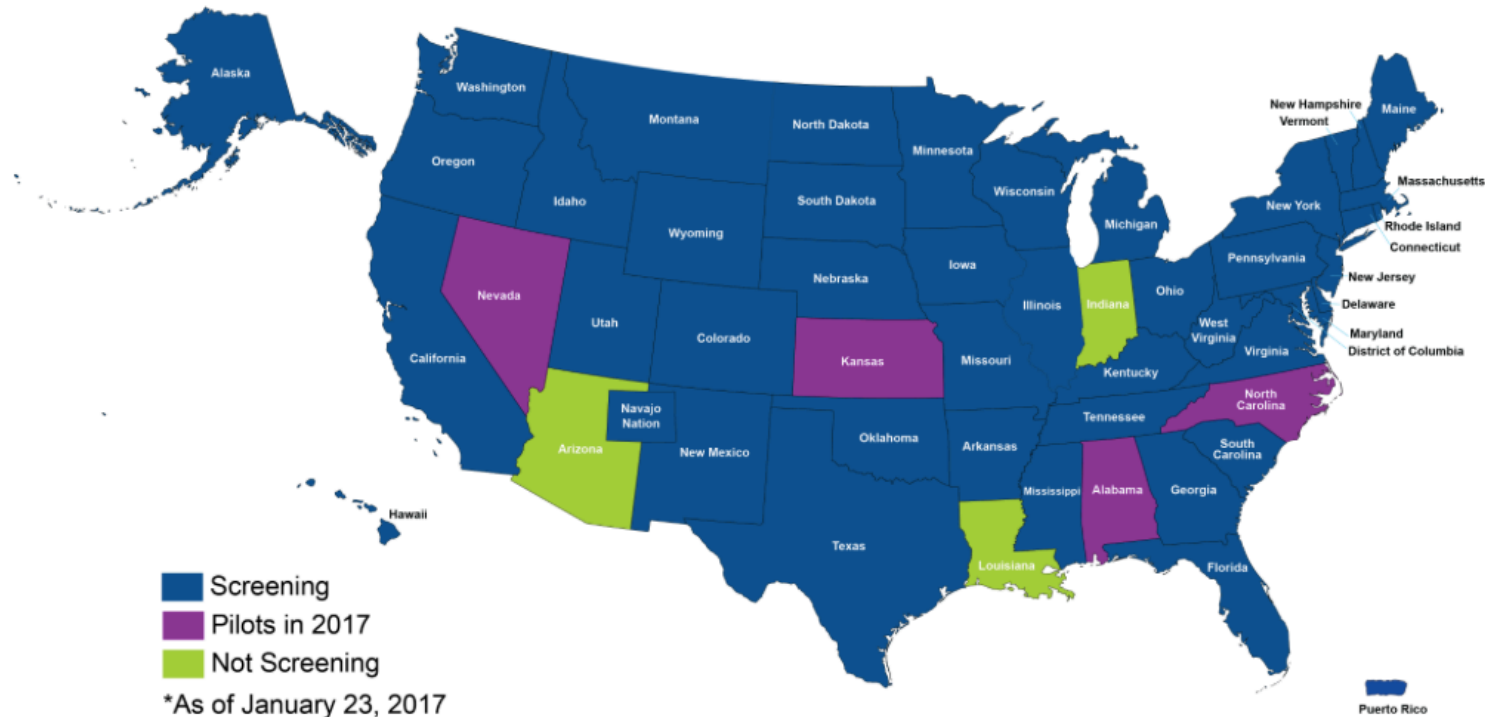
KEIN SCREENING OHNE FLUSSDIAGRAMM



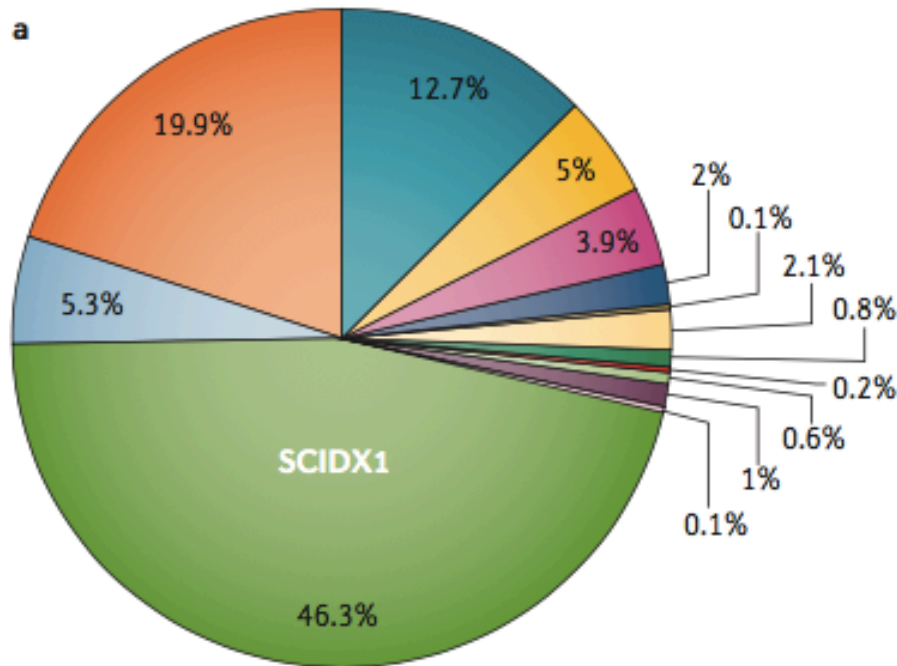
2017

SCID Newborn Screening: Current Status of Implementation Map*

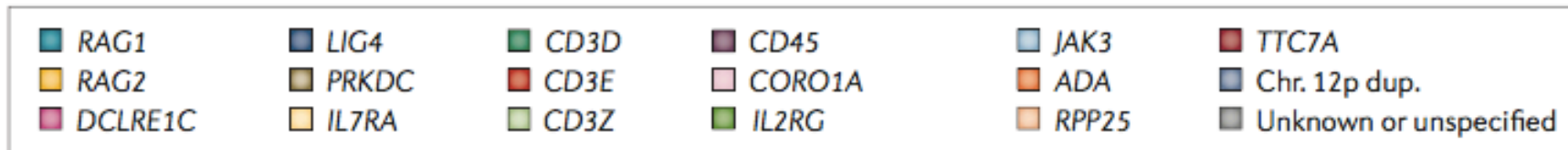
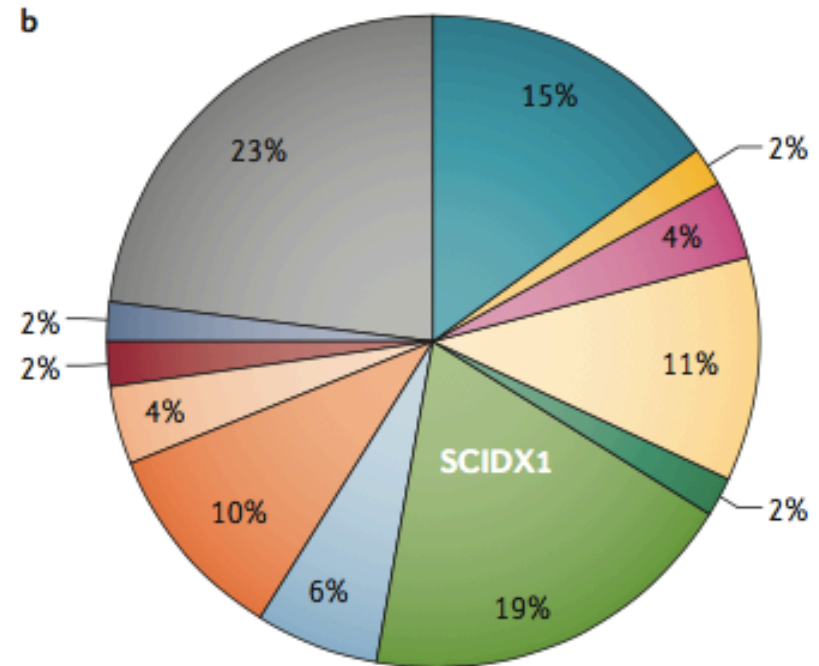
43 States Currently Screening for SCID - 90% of all newborns in the U.S. are receiving SCID screening



VOR Screening



NACH Screening



Vielen Dank



Fragen ?