

Bericht über den Workshop der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 27. April 2016 in Berlin

„Gen-basierte Therapien: endlich auf dem Weg zum Patienten?“

Prof. Dr. Torsten Strohmeyer, Sprecher des Vorstands der PMS und GKS, begrüßt die trotz Flughafenstreiks über 100 Teilnehmer, stellt die vom vfa getragene Stiftung vor und führt kurz durch das Programm des von Prof. Dr. Stefan Endres, Universität München, organisierten und gemeinsam mit Dr. Stefan Frings, PMS-Vorstandsmitglied und Roche Pharma, moderierten Workshops. Für die Wahl des Themas sprach u.a., dass Deutschland eine führende Rolle bei der Entwicklung der Gentherapie spielte und spielt, und die PMS 2011 zwei deutsche Forscher, darunter den heutigen Referenten Prof. Dr. Christoph Klein, für die Entwicklung einer neuen Gentherapie für Kinder ausgezeichnet hat.

Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker, Genzentrum LMU München, gibt in seinem Einleitungsvortrag einen Überblick zu „Möglichkeiten und Grenzen Gen-basierter Therapien.“ Er stellt die beiden Strategien Gen-Ersatz mit viralen Vektoren und Gen-Korrektur (Genom-Editierung mit CRISPR/Cas9, TALENs, ZNFs) vor und zeichnet die Anfänge der Gentherapie mit viralen Fahren (Adenoviren) und den schweren Rückschlag durch den 1999 an den Komplikationen einer Gentherapie-Prüfung gestorbenen Jesse Gelsinger nach. Danach wurden Adeno-assoziierte Viren (AAV) und Retroviren (Lentiviren) als Genfähren entwickelt. Weitere Rückschläge gab es durch die Aktivierung von Onkogenen bei Gentherapie-Prüfungen in Paris, London und München. Er verweist auf die Vorteile der AAV wie verschiedene Organ-spezifische Genotypen und die seltene Antikörper-Bildung sowie auf die erste Zulassung einer Gentherapie in der westlichen Welt durch die europäische Zulassungsbehörde EMA Ende 2012. Inzwischen arbeiten eine Reihe von Firmen an Gentherapien, da mit CRISPR/Cas9 ein recht einfaches Werkzeug zur Gen-Editierung zur Verfügung steht, das in allen Zellen funktioniert und den Einbau großer DNA-Abschnitte ermöglicht. Die Diskussion um Keimbahntherapien ist verfrüht, da es noch viele Unwägbarkeiten gibt. Zudem wurden inzwischen Personen mit schweren Gendefekten entdeckt, die dennoch gesund sind. Daher ist das von der Leopoldina, aber auch internationalen Wissenschaftlern proklamierte Moratorium für Keimbahn-Therapien folgerichtig.

Seite 1/8

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

Gen-basierte Therapien – Grundlagen und regulatorischer Rahmen

Prof. Dr. Axel Schambach, Kommissarischer Direktor am Institut für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover, referiert zu den „Herausforderungen und neue Ansätze bei der Vektorentwicklung“. Einleitend stellt er fest, dass eine Knochenmarktransplantation nichts anderes als ein Gentransfer von einem gesunden Spender mittels Zellen ist und Blut zu Recht als „ganz besonderer Saft“ eingestuft werde. Retroviren sind sehr effiziente Genvektoren und wurden daher vielfach eingesetzt. Während es bei Patienten mit dem schweren kombinierten Immundefekt ADA-SCID in keinem Fall zu Leukämien kam, war dies durch Aktivierung von Protoonkogenen wie z.B. LMO2 bei SCID-X1-Patienten der Fall. Trotz der Leukämiefälle in den SCID-Studien waren die Ergebnisse der älteren Gentherapien so gut wie die der besten alternativen Therapiemöglichkeiten: So betrug die Überlebensrate von SCID-Patienten bei identischen familiären HLA-Spendern 90 %, bei nicht verwandten Spendern und insbesondere nicht-identischen HLA-Spendern 65 %.

Durch ein spezielles Design – SIN (self inactivating) – konnte die Sicherheit der Vektoren durch Verringerung des Risikos einer Insertionsmutagenese deutlich verbessert werden: Bei der neuen Vektorgeneration mit lenti- und gammaretroviralen Vektoren wurden bisher keine Leukämien oder andere schwere Nebenwirkungen beobachtet, und die neuen alpharetroviralen Vektoren könnten noch besser geeignet sein. Zudem bietet CRISPR/Cas9 neue Perspektiven. So werde versucht, bei Krebserkrankungen Zellwanderungen und immuntherapeutisches Potenzial zu kontrollieren, und bei HIV-Infektionen gezielt das Virus-Genom aus den Zellen herauszuschneiden. Abschließend erläutert er Bestrebungen, mit induzierten pluripotenten Stammzellen Granulozyten-Störungen besser zu verstehen und zu beheben sowie – bisher im Mausversuch erfolgreich – fibrotische Leberzellen in normal funktionierende Leberzellen rück zu programmieren.

Prof. Dr. Klaus Cichutek, Präsident des Präsident Paul-Ehrlich-Instituts, Langen, referiert zu „Regulatorische Aspekte der Entwicklung von Gentherapeutika“. Mit der Verordnung zu neuartigen Therapien (ATMP) wurde 2007 der regulatorische Rahmen für Gen- und Zelltherapeutika sowie Produkte der Gewebezüchtung gesetzt. Er stellt die EU-Definition für Gentherapie-Arzneimittel vor, die Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten ausschließt, und nennt Beispiele für die Behandlung von Krankheiten durch a) die funktionale Substitution fehlerhafter Gene (Faktor VIII bei Blutern), b) die Gen-Addition zur therapeutischen Protein-Produktion (Tumor-Vakzine) und c) den Transfer von Nukleinsäuren zur Beeinflussung der Transkription oder Translation (Antisense Nukleinsäuren, siRNA). Gentherapie-Produkte können rekombinante Nukleinsäure-Sequenzen oder genetisch veränderte Viren, Zellen oder Mikroorganismen sein. Eine Anwendung von Gentherapeu-

tika könne im Rahmen klinischer Prüfungen erfolgen, die zunehmend häufiger beim PEI beantragt werden, mit zugelassenen Gentherapie-Arzneimitteln oder unter engen Kautelen im Rahmen der auf Basis der sogenannten Krankenhaus-Ausnahme vom Paul-Ehrlich-Institut erteilten Genehmigung nach § 4b Arzneimittelgesetz. Das erste Gentherapeutikum wurde von der Europäischen Kommission inzwischen zugelassen, ein weiteres erhielt eine positive Stellungnahme des Ausschusses für neuartige Therapien CAT und des Ausschusses für Human-Arzneimittel. Positive Berichte zu Gentherapiestudien unter Verwendung von Genom-Editierungstechniken gibt es aus Phase I- und Phase I/II-Studien bei HIV-Infizierten. Im Vergleich mit anderen Regionen wie den USA und Asien schneidet die EU mit 6 ATMP-Zulassungen gut ab, lediglich übertroffen von Südkorea mit 8. Anschließend geht Cichutek auf Besonderheiten bei den Anforderungen an die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Gentherapeutika ein wie Shedding (Ausscheidung) und Langzeit-Überwachung von mit in das Genom der Zielzellen integrierenden Vektoren. Hot topics für das PEI sind derzeit das im Aufbau befindliche EU-Portal für klinische Prüfungen, die gemeinsame Beratung von Zulassungsbehörden und HTA-Agenturen, Personalisierte Medizin, genetisch modifizierte T-Zell-Therapien (CAR-T-Zellen) und CRISPR/Cas9-Genmodifizierungen als Zukunftstrend. Abschließend stellt er einige Beispiele der Forschung, Zulassung und des Know-How des PEI vor.

Seite 3/8

Prof. Dr. Martin Biel, Department Pharmazie am Zentrum für Pharmaforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, präsentiert „Gentherapeutische Ansätze zur Behandlung retinaler Erkrankungen“. Zunächst erläutert er den Aufbau des Auges und das ererbte Krankheitsbild der Achromatopsie, das durch einen Funktionsverlust der Sehzapfen, verbunden mit Farbenblindheit, stark reduzierter Sehschärfe, Photophobie und häufig einer progressiven Degeneration der Makula charakterisiert ist. Die Achromatopsie kann durch Mutationen im Gen des Ionenkanals CNGA3 verursacht sein. Von diesem Defekt sind etwa 750 Patienten in Deutschland und 4000 Patienten in der EU betroffen. Biel stellt ein in seiner Gruppe hergestelltes Mausmodell vor, mit dem er die Krankheit simulieren und anschließend mittels einer Gentherapie mit AAV-Vektoren die Degeneration der Zapfen verlangsamen und das Farbsehen wieder herstellen konnte. In einem Gemeinschaftsprojekt mit der Universität Tübingen, das durch eine Stiftung finanziert wird, konnte eine Gentherapie-Studie zur CNGA3-gekoppelten Achromatopsie konzipiert werden. Diese Studie ist die erste Gentherapiestudie zu einer retinalen Erkrankung in Deutschland. Das Studiendesign sieht drei Dosierungen mit insgesamt neun Patienten vor, wobei jeweils ein Auge behandelt wird und das zweite als Kontrolle dient. Ende 2015 wurde der erste Patient operiert; inzwischen sind 4 Patienten in der Prüfung.

Als nächste Augenkrankheit wird die Retinitis Pigmentosa (RP) angepeilt, bei der es durch Funktionsverlust der Sehzapfen zur progressiven Zerstörung der Retina kommt. Frühes Symptom ist Nachtblindheit; der sekundäre Verlust der Zapfen resultiert in einer fortschreitenden

Einengung des Gesichtsfelds (Tunnelblick) bis hin zum Erblinden. Von der RP sind in Deutschland 30.000 bis 40.000 Patienten betroffen, wobei mehr als 50 unterschiedliche Krankheitsgene identifiziert wurden. Abschließend fasst Biel die Gründe für die Erprobung von Gentherapien bei Augenerkrankungen zusammen: Viele Augenkrankheiten sind genetisch bedingt. Diese führen oft zu schweren Sehbehinderungen oder Blindheit. Bisher gibt es keine gut wirksamen Therapien. Für die Gentherapie gibt es sichere und hoch effiziente virale Vektoren, die lokal verabreicht werden können, wobei kleine Mengen genügen. Das Auge ist immunologisch privilegiert, und der Therapie-Erfolg kann mittels nicht-invasiver Methoden verfolgt werden.

Gen-basierte Therapien gegen seltene Krankheiten

Prof. Dr. Christoph Klein, Direktor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, Klinikum der Universität München, referiert zu „Gentherapie für Kinder mit angeborenen Immundefekt-Erkrankungen (Wiskott-Aldrich-Syndrom - WAS)“. Durch einen Gendefekt auf dem X-Chromosom kommt es zum Verlust des Wiskott-Aldrich-Proteins; dies beeinträchtigt die Funktion des Zytoskeletts der Zelle und führt zu lebensbedrohlichen Infektionen, Blutungen, Autoimmunerkrankungen und Leukämien. Die Lebenserwartung der betroffenen Patienten liegt unter 20 Jahren. Eine Heilung ist durch eine Transplantation gesunder allogener Blut-Stammzellen möglich, die aber mit gewissen Risiken verbunden ist: Das 5 Jahres-Überleben betrug zu Beginn der WAS-Gentherapie-studie bei 170 transplantierten WAS-Patienten 70 %, wobei sich je nach Subgruppen die Erfolgschancen differenzieren lassen. Klein berichtet über die Entwicklung eines Gentherapie-Studienprotokolls zur Behandlung von WAS-Patienten, einschließlich einer mehrjährigen interdisziplinären Zusammenarbeit mit Bioethikern, in der die ethischen Aspekte einer klinischen Erstanwendung abgewogen wurden. Im Zeitraum 2006 bis 2009 waren 10 Patienten behandelt worden. Die klinischen Ergebnisse waren zunächst gut: Es kam zur deutlichen klinischen Verbesserung sowie zur quantitativen und qualitativen Normalisierung der Blutzellen. Allerdings traten später durch Aktivierung von Protoonkogenen, insbesondere LM02 und TAL1, bei acht Patienten Leukämien auf, die nach den etablierten Protokollen zur Leukämiebehandlung therapiert wurden. Von den zehn Patienten in der Gentherapie-Studie sind drei gestorben; sieben wurden geheilt. Die WAS-GT Studie mit der ersten Generation retroviraler Vektoren zeigte zwar deutliche Effekte im Blick auf eine Rekonstitution des Immunsystems bei den behandelten Kindern, blieb aber angesichts der vielen Leukämiefälle deutlich hinter den Erwartungen an eine schonende, wirksame und nebenwirkungsarme Therapie zurück. Inzwischen konnte die Sicherheit der Vektoren verbessert werden; aktuell werden weltweit klinische Folgestudien zur Stammzell-Gentherapie bei WAS durchgeführt.

Prof. Dr. Janine Reichenbach, Co-Leiterin der Abteilung Immunologie am Universitäts-Kinderspital Zürich, berichtet über „Hämatopoetische Stammzell-Gentherapie: Erfahrungen mit der Gentherapie primärer Immundefekte (CGD und SCID)“. Die ersten erfolgreichen Gentherapien wurden in den 1990er Jahren bei Patienten mit schweren kombinierten Immundefekten (SCID; Erstbeschreibung 1950 in der Schweiz) durchgeführt. Bei SCID kommt es durch Gendefekte zur Bildung defekter T-Zellen sowie in manchen Fällen auch B- und NK-Zellen und dadurch zur starken Schwächung der Immun-Abwehr. Dies führt bereits im Säuglingsalter zu häufigen lebensbedrohlichen Infektionen. Ohne Transplantation blutbildender Stammzellen von einem Fremdsponder oder der in manchen Fällen von SCID möglichen Stammzell-Gentherapie versterben die meisten Patienten mit SCID innerhalb der ersten zwei Lebensjahre.

Bei Stammzell-Gentherapien kommen derzeit retrovirale Vektoren zur Anwendung mit dem Ziel einer Gen-Addition; d.h. zu dem funktionsbeeinträchtigten Gen wird ein funktionsfähiges Gen hinzugefügt. Künftig ist mit neuen Methoden wie TALEN oder CRISPR-Cas9 möglicherweise eine direkte Korrektur des defekten Gens möglich. Anschließend beschreibt Reichenbach die einzelnen Schritte der Gentherapie: Mobilisierung der Stammzellen des Patienten aus seinem Knochenmark mit G-CSF, Apherese der Stammzellen, Aufreinigung, Stimulation mit Zytokinen, Transduktion mit dem Gentherapie-Vektor und Re-Infusion in das Blut des Patienten. Die Patienten müssen derzeit nach der Gentherapie lebenslang überwacht werden, um frühzeitig allfällige Nebenwirkungen zu erkennen und zu therapieren. Mit Gentherapie-Prüfungen hat es bereits einige Erfolge gegeben, aber auch in manchen Fällen als schwere Nebenwirkung die Entwicklung von Leukämien. Daher werden seit ca. 4-5 Jahren für die Gentherapie von Immundefekten und anderen Erkrankungen neue lentivirale selbstinaktivierende (SIN)-Vektoren eingesetzt, mit denen bisher in klinischen Studien bei guter Wirksamkeit noch kein einziger Leukämiefall beobachtet wurde.

Bei der chronischen Granulomatose (CGD) kommt es durch einen genetischen Defekt dazu, dass die NADPH-Oxidase der Fresszellen (Phagozyten) keine reaktiven Sauerstoff-Verbindungen bildet, die u.a. zur Abtötung von Keimen mittels DNA-Netzen benötigt werden. Dadurch kommt es bei Patienten mit CGD zu lebensbedrohlichen Infektionen mit Bakterien oder Schimmelpilzen. Reichenbach stellt die Ergebnisse einer bisherigen klinischen Phase I/II Gentherapie-Studie und das Protokoll einer neuen größeren EU-Studie (Frankfurt, London, Paris, Zürich) mit lentiviralen SIN-Vektoren bei X-CGD-Patienten vor und fasst die wichtigsten Entwicklungen zusammen: Verbesserung der Vektorsicherheit durch die Entwicklung von lentiviralen SIN-Vektoren; Beschränkungen der Expression des Korrektur-Gens durch gewebe-spezifische Promoter; kürzere Kultivierung von hämatopoetischen Stammzellen durch lentivirale Vektoren.

Dr. Harald Petry, Chief Scientific Officer, uniQure/Amsterdam, präsentiert „Grundvoraussetzungen zur Entwicklung einer erfolgreichen Gentherapie – vom Produktionsprozess bis zur Zulassung“. Eine verlässliche Produktion ist gerade auch bei Gentherapie-Produkten sehr wichtig. Erfolgen Produktänderungen während der Entwicklung, muss die Vergleichbarkeit mit dem vorherigen Produkt belegt werden. Ergeben sich hierbei signifikante Abweichungen, müssen Studien wiederholt werden. Die Ende 2009 bei der EMA eingereichte Zulassung für Alipogen tiparvovec wurde schließlich im Juli 2012 gegen eine per Gentest gesicherte Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD) erteilt. Danach wurde das Präparat an die Fa. Chiesi auslizenzieren, die es seit November 2014 in Deutschland vermarktet. Alipogen tiparvovec wird in die Muskeln gespritzt und bewirkt dort über einen AAV-Vektor die Expression von LPL; dies führt zur Aufnahme von Lipiden aus dem Blut und verbessert die Chylomikron-Clearance. Der klinische Nutzen besteht in der Reduktion von Pankreas-Entzündungen und dadurch bedingten Krankenhausaufenthalten. Weitere Entwicklungsprojekte von uniQure, die zum Teil mit einem Partner betrieben werden, betreffen Gentherapien für Patienten mit Hämophilie, ZNS- und kardiovaskuläre Krankheiten.

Seite 6/8

Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum der Charité Berlin, stellt spontan den Verlauf und die bisherigen Erkenntnisse der ersten Alipogen-tiparvovec-Anwendung in Deutschland vor. Eine Patientin mit bisher über 40 Pankreatitiden pro Jahr und molekulargenetisch gesicherter LPLD erhielt unter Lokalanästhesie 40 Injektionen (20 Vials) intramuskulär, die sie gut vertragen hat. Daher konnte sie bereits zwei Tage später nach Hause entlassen werden. Die volle Wirksamkeit trat nach 1 Monat ein, und es sind keine Pankreatitiden mehr aufgetreten. Bisher liegen Wirksamkeitsdaten über 5-6 Jahre vor. Derzeit kann noch keine verlässliche Aussage getroffen werden, ob die Wirksamkeit lebenslang anhält. Eine erneute Alipogen-Anwendung wäre wegen der Bildung neutralisierender Antikörper nach der Erstanwendung aber nicht wahrscheinlich.

Gen-basierte Therapien gegen Krebserkrankungen

Prof. Dr. Burghardt Wittig, Vorstand des Stiftungsinstituts für Molekularbiologie und Bioinformatik der Mologen AG und Freien Universität Berlin, erläutert in seinem Vortrag „Zell-basierte Gentherapie gegen Krebs“. Bei Zell-basierter Gentherapie wird eine therapeutische Genexpression angestrebt. Hierzu wurde von der Fa. Mologen AG 1999 von einer Patientin mit Nierenzell-Karzinom, die erfolgreich mit ihren eigenen, also autologen Tumorzellen behandelt worden war, eine allogene Zelllinie angelegt und daraus eine Masterzellbank entwickelt. Der „Wirkstoff“ besteht aus den Tumorzellen, die mit speziellen Vektoren genetisch zur Expression der Cytokine IL-7 und GM-CSF sowie der costimulatorischen Zelloberflächenproteine CD80 und CD154 angeregt werden, und mit einem DNA-basierten Immunmodulator (einem TLR9-Antagonisten) versetzt und anschließend bestrahlt wurden. Für die

allogene Zell-basierte Gentherapie liegt seit einigen Jahren eine Herstellungserlaubnis vor. Wittig erläutert den Wirkmechanismus, der auf einer Aktivierung von NK-, T- und B-Zellen beruht, und zeigt präklinische Daten, u.a. zur Sekretion von IL-7 und GM-CSF. Unveränderte Tumorzellen hatten im Gegensatz zu den transfizierten Zellen nur einen geringen Effekt. In einer Phase I/II-Studie wurde in Berlin, Hannover und Bonn mit 19 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom, die fast alle mind. drei Vorbehandlungen aufwiesen, als primäres Ziel die Sicherheit dieser Zell-basierten Gentherapie bei intradermaler Anwendung untersucht. Dabei wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet, die sich auf die Prüfmedikation zurückführen ließen. Neun Patienten brachen die Behandlung wegen Fortschreitens der Erkrankung ab, zehn Patienten erhielten die geplanten 12 Vakzinierungen (zweimal eine pro Woche, dann alle 14 Tage). Dabei konnte bei den vollständig behandelten Patienten eine starke Zunahme des Überlebens (115 versus 25 Wochen) beobachtet werden. Weitere Studien sind in Planung.

Seite 7/8

Prof. Dr. Wolfgang Uckert, Gruppenleiter Molekulare Zellbiologie und Gentherapie am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin, trägt zum Thema „Gen-basierte T-Zell-Therapie von Tumoren“ vor. Die genetische Einführung von T-Zell-Rezeptor (TCR)-Genen in T-Zellen zielt darauf ab, diese zur Bekämpfung von Tumorzellen zu bewegen. Dieses Ziel wird auch mit CAR (chimäre Antigen-Rezeptor)-T-Zellen verfolgt, für die bereits klinische Erfolge gezeigt werden konnten. Entscheidend für eine effektive TCR-Gentherapie sind vier Komponenten: das richtige Antigen, der modifizierte TCR, der Vektor und die T-Zelle.

Tumore weisen eine Vielzahl von mutierten Antigenen (Proteinen) auf. Um On-Target-Toxizitäten zu minimieren, ist die Antigen-Auswahl entscheidend: Das Genom von Tumorzellen wird sequenziert, eine Liste der somatischen Mutationen erstellt, daraus die Tumor-spezifischen und damit am besten als Antigene geeigneten ausgewählt, Mutations-spezifische T-Zellen erzeugt, TCR isoliert, deren cDNA kloniert und per Vektor dem Patienten entnommene T-Zellen transduziert und schließlich die veränderten T-Zellen dem Patienten reinfundiert. Als Vektoren kommen Retroviren in Frage, aber auch nicht-virale Vektoren wie das „Sleeping Beauty“ Transposon-System.

Uckert präsentiert Ergebnisse der in-vitro-Charakterisierung von TCR-modifizierten T-Zellen, die unterschiedliche Mutationen im Antigen erkennen z.B. anhand der Gamma-Interferon-Freisetzung sowie aus der präklinischen Testung. Dabei zeigte sich, nur in einem präklinischen Mausmodell, nicht aber in in-vitro-Analysen, die unterschiedliche Wertigkeit der verschiedenen Mutationen. So wurden in dem ausgewählten Beispiel Tumoren mit einem Leucin-mutierten Epitop komplett abgestoßen, während solche mit einem Cystein-mutierten Epitop keine Reaktion zeigten. In einem weiteren Beispiel illustriert er, dass TCR-modifizierte T-Zellen mit einem hoch affinen TCR in der Lage sind, Tumorzellen zu zerstören, während T-Zellen mit einem niedrig affinen TCR das Tumorwachstum nicht beeinflussen.

Dr. Siegfried Throm, Geschäftsführer FEI im vfa und geschäftsführendes Vorstandsmitglied der PMS, trägt vor zu „Auf dem Weg zur Zulassung: Gentherapieprojekte der Pharmazeutischen Industrie“. Deutschland spielte bei der Erprobung von Gentherapien eine wichtige Rolle: Bereits ab 1995 wurden von Sandoz Gentherapiestudien beim Glioblastom und bei der Graft-versus-Host-Reaktion durchgeführt. Die Gentherapie erwies sich zwar als sicher, aber klinisch erfolglos; deshalb und auch wegen des Gelsinger-Todesfalls wurden die Aktivitäten beendet. Höhen und Tiefen der Gentherapie beschreibt die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften in ihren Gentherapieberichten: zunächst unrealistisch hohe Erwartungen an baldige Markterfolge, dann Rückschläge Ende der 1990er Jahre und schließlich Konsolidierung in den 2010er Jahren, wobei Deutschland seine führende Rolle im Wesentlichen halten konnte. Nachdem 2007 und 2009 zwei EU-Zulassungsanträge für Gentherapeutika zurückgezogen worden waren, erfolgte im Oktober 2012 die erste EU-Zulassung für Alipogen tiparovec und im Dezember 2015 für das gentechnisch veränderte Viren enthaltende Talimogen laherparepvec gegen metastasierte Melanome. In Kürze dürfte ein autologes zellbasiertes Gentherapeutikum zur Behandlung von ADA-SCID folgen, und ein allogenes T-Zell-Präparat mit einem Selbstmord-Gen zur Prävention von Abstoßungsreaktionen bei Stammzelltransplantationen von ALL-Patienten ist eingereicht. Danach beschreibt Throm die Herausforderungen bei dem seit 2000 in Entwicklung befindlichen Gentherapie-Präparat gegen ADA-SCID und erläutert das Behandlungsverfahren und die klinischen Ergebnisse bei 18 Kindern: 100 % überleben, davon 92 % interventionsfrei; keine Leukämien. Deutschland steht bei Gentherapie-Studien hinter den USA und UK auf Platz 3. Auswertungen der Gentherapiestudien von 2015 ergeben Ansprechraten von 67 – 80 % und klinische Verbesserungen über 6 Monate bis 3 Jahre. Das Interesse auch von größeren Firmen an Gentherapie-Projekten hat durch neuere Entwicklungen wie CAR-T-Zellen und CRISPR/Cas9 deutlich zugenommen.

Seite 8/8

In seinem Schlusswort dankt Endres den Referenten für ihre Vorträge, und den Teilnehmenden für ihre regen Beiträge sowie der PMS-Geschäftsstelle für die gute Vorbereitung, Durchführung und Kommunikation (Pressemitteilung) dieses Workshops.