

In der Erprobung befindliche CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion bei Hämophilie B

Für medizinische Fachkräfte

Eine gezielte Gen-Insertion mit CRISPR für Hämophilie B wird derzeit untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden noch von keiner Zulassungsbehörde geprüft

Hämophilie B ist eine genetische Erkrankung, die durch eine **Mutation** im **Faktor-IX-Gen (F9)** verursacht wird^{1,2}

Menschen mit Hämophilie B produzieren nicht genügend **funktionellen Gerinnungsfaktor IX**²

Faktor-IX-Gen (F9)

F9

Die Gen-Insertion zielt darauf ab, dass der Körper unabhängig Faktor IX dauerhaft produzieren kann, ohne dass regelmäßige Faktorsersatztherapien erforderlich sind³

Was ist Gen-Insertion?

Gen-Insertion ist eine Art der Gen-Editierung, bei der ein therapeutisches Gen präzise in bestimmte DNA-Abschnitte eingefügt werden kann, um eine mangelhafte Körperfunktion wiederherzustellen³

Leber

In vivo ist die **CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion** eine Art von Gen-Editierung, die für Hämophilie B untersucht wird. Durch die Zugabe eines **therapeutischen F9-Gens** sollte der Körper selbstständig **funktionierenden Gerinnungsfaktor IX** produzieren können^{3,5}



Mit anderen Worten:

Gene sind das körpereigene Handbuch. Manchmal führen Tippfehler im Handbuch („Mutationen“) dazu, dass dem Körper eine der Anweisungen fehlt, die er benötigt, um ein funktionsfähiges Produkt herzustellen, wie z. B. Faktor IX bei Patienten mit Hämophilie B. Das Ziel der Genbearbeitung ist es, diese Tippfehler sorgfältig zu korrigieren oder die richtigen Anweisungen in das Handbuch einzufügen, damit der Körper so funktionieren kann, wie er sollte, und Faktor IX hergestellt werden kann⁶

Technologische Fortschritte, die zu In-vivo-CRISPR-basierten gezielten Gen-Insertionen in der Erprobung befindlichen Studien zu Hämophilie B führten



In-vivo-CRISPR-basiertes, in der Erprobung befindliches Ziel-Gen für Hämophilie B



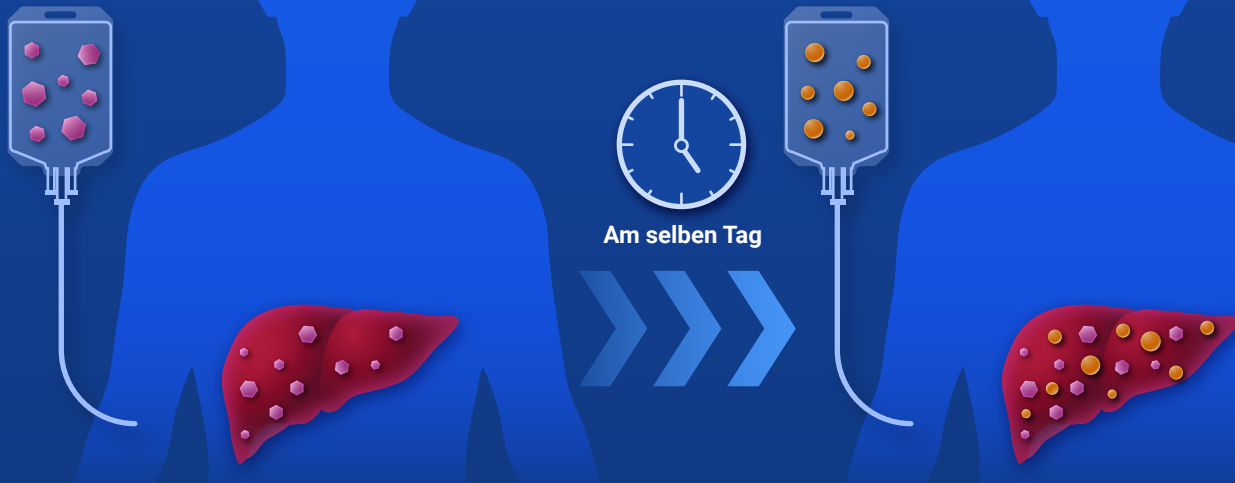
Einzelheiten

CRISPR ist ein vielseitiges Hilfsmittel. Eine CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion in der Erprobung für Hämophilie B ist eine In-vivo-Therapie, was bedeutet, dass die Gen-Insertion in den Leberzellen im Körper stattfindet. Bei Ex-vivo-Gentherapien werden die Zellen der Patienten entnommen und außerhalb in einem Labor verändert, bevor sie wieder dem Körper zurückgeführt werden^{4,5,19,20}

Die CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion in der Erprobung ist ein zweistufiger Prozess:^{4,5}

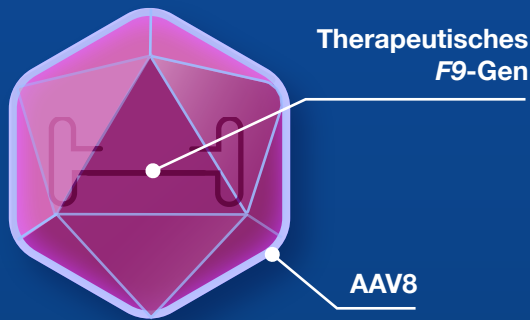
Schritt 1: Bereitstellung des **therapeutischen F9-Gens** und **CRISPR**

Die CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion für Hämophilie B ist eine *In-vivo*-Therapie, die als intravenöse Infusion verabreicht wird und zwei Komponenten umfasst, die in die Zielzellen in der Leber gebracht werden^{4,5}



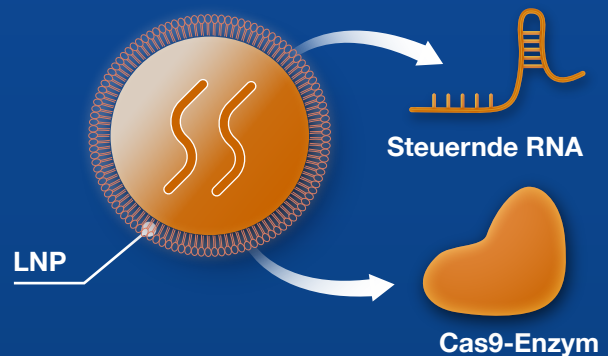
Zunächst wird das in der Erprobung befindliche **therapeutische F9-Gen** in Leberzellen eingebracht, um Anweisungen für die Herstellung des **Gerinnungsfaktors IX** zu geben^{4,5,8,22}

Dann liefert ein **Lipid-Nanopartikel (LNP)** das **CRISPR**, ein präzises Hilfsmittel für eine gezielte Gen-Insertion an einer bestimmten Stelle in der DNA^{4,5,9,25}



Das **therapeutische F9-Gen** wird mit Hilfe eines viralen Vektors, dem **AAV-Serotyp 8 (AAV8)**, als Transgen in die Zielleberzellen eingebracht^{4,5,8,21,23}

AAVs wurden modifiziert, indem ihr ursprüngliches genetisches Material entfernt und durch das **therapeutische F9-Gen** ersetzt wurde^{8,22,23}



Die **CRISPR-Technologie** besteht aus zwei Teilen, die bei einer Gen-Insertion zusammenarbeiten: einen **steuernden RNA-Strang** und ein **Cas9-Enzym**^{3,9,26}

Spezifisch entwickelte **LNPs** sind die Vektoren, die die CRISPR-Technologie tragen und von Leberzellen bevorzugt aufgenommen werden²⁴



Einzelheiten

Ein **Transgen** ist eine DNA-Sequenz bzw. eine Kombination von Sequenzen, die funktionierende Proteine produzieren kann²⁴

- Bei der CRISPR-basierten gezielten Geninsertion wird das Transgen, das nur aus dem F9-Gen besteht und keinen Promotor trägt, in das Genom des Patienten integriert^{4,5}



Einzelheiten

LNPs werden verwendet, um die gRNA und die mRNA zu verpacken, das Cas9-Enzym zu codieren und ist die bevorzugte Methode für die Einführung von RNA in die Leber^{8,25}

Die CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion in der Erprobung ist ein zweistufiger Prozess:^{4,5}

Schritt 2: Gezielte Insertion des **therapeutischen F9-Gen**

Sobald **CRISPR** sich in den Ziel-Leberzellen befindet, wird es genau auf eine bestimmte Stelle in der DNA abzielen und das **therapeutische F9-Gen** einbringen^{4,5,20}

Zunächst führt der **steuernde RNA**-Strang das **Cas9-Enzym** präzise an eine entsprechende Stelle innerhalb der DNA-Sequenz.^{4,5,20,27}

Cas9

Präzise Stelle

Steuernde RNA

Albumin-Gen

Therapeutisches F9-Gen

Dann bildet das **Cas9-Enzym** eine Einführstelle...^{4,5,20}



Einzelheiten

Das **Albumin-Gen** wurde als Insertionsstelle ausgewählt, da es einen der aktivsten leberspezifischen Promotoren hat^{4,5,28}



Einzelheiten

Die **steuernde RNA** führt das **Cas9-Enzym** präzise an eine passende Stelle innerhalb der DNA-Sequenz. Erst dann schafft das **Cas9-Enzym** eine kleine Öffnung für das Einsetzen des neuen Gens²⁰

...wo das **therapeutische F9-Gen** eingesetzt wird^{4,5,20,29}



Einzelheiten

Die in der Erprobung befindliche CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion erzeugt das **Faktor-IX-Protein**, das das gleiche ist wie natürlich funktionierende humane Faktor-IX-Proteine^{4,5}

Die Insertion eines therapeutischen F9-Gens soll dem Körper helfen, funktionierenden **Faktor IX** mithilfe der Anweisungen des therapeutischen Gens zu produzieren³⁻⁵



In der Erprobung befindliche CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion bei Hämophilie B...



...baut auf einer starken Grundlage der genetischen Forschung auf, die erweitert und in präklinischen Studien und klinischen Prüfungen untersucht wird²⁷



Einzelheiten

Wenn die Behandlung nicht erfolgreich ist, können Patienten mit ihren Ärzten eine sichere Rückkehr zu ihrer vorherigen Behandlungsroutine oder andere Behandlungsmöglichkeiten ohne AAVs erwägen^{4,5,27}



... kann derzeit nur einmal verabreicht werden. Heutzutage können die in der Behandlung verwendeten viralen Vektoren nur einmal in den Körper eingebracht werden, da die Immunantwort des Körpers eine erneute Behandlung verhindern kann¹⁹



Einzelheiten

Die CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion könnte in der Pädiatrie infrage kommen, da translationale Forschungen darauf hindeuten, dass die Behandlung trotz Wachstum der Leber dauerhaft ist^{4,5}



... zielt auf Leberzellen (nicht-reproduktive Zellen) ab, damit das therapeutische Gen und seine Wirkungen nicht auf die Nachkommen übertragen werden⁴



... soll auch in der Pädiatrie angewendet werden können^{4,5}



... soll eine lebenslange Korrektur sein, wobei nach einer einzelnen Behandlung für Hämophilie B hoffentlich keine routinemäßigen Faktorsersatztherapien mehr nötig sind^{4,5,19,29}

01. National Bleeding Disorder Foundation. Hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>. Accessed March 11, 2024.
02. National Organization for Rare Disorders, Inc. Hemophilia B. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>. Accessed March 11, 2024.
03. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene editing. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-editing>. Accessed March 11, 2024.
04. Data on file. Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
05. Sabin L. Novel approaches for gene-based therapies: Targeted gene insertion of Factor 9 as a potential durable treatment for hemophilia B. Lecture presented at: American Society of Hematology; 2023; San Diego, CA.
06. American Society of Gene & Cell Therapy. Hemophilia. <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>. Accessed April 11, 2024.
07. Hastie E, et al. *Hum Gene Ther*. 2015;26(5):257–265
08. Wang D, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):358–378.
09. Guo N, et al. *J Adv Res*. 2022;40:135–152.
10. Glybera. Summary of Product Characteristics. UniQure biopharma; 2012.
11. US Food and Drug Administration. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Accessed March 13, 2024.
12. Luxterna. Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited; 2018.
13. National Bleeding Disorder Foundation. FDA approves first gene therapy to treat adults with hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/news/first-hemophilia-b-gene-therapy-approved-by-fda>. Accessed March 13, 2024.
14. Hemgenix. Summary of Product Characteristics. CSL Behring GmbH; 2023.
15. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for patients with sickle cell disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>. Accessed March 13, 2024.
16. Casgevy. Summary of Product Characteristics. Vertex Pharmaceuticals Limited; 2024.
17. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia A. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia>. Accessed March 13, 2024.
18. Intellia Therapeutics. Intellia Therapeutics announces first patient dosed in the phase 3 MAGNITUDE study of NTLA-2001 as a single-dose CRISPR-based treatment for transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-first-patient-dosed-phase-3>. Accessed March 20, 2024.
19. American Society of Gene & Cell Therapy. Vectors 101. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>. Accessed March 13, 2024.
20. Asmamaw M, Zawdie B. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-mediated genome editing. *Biologics*. 2021;15:353–361.
21. American Society of Gene & Cell Therapy. What is gene therapy? Accessed March 13, 2024. https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/what-is-gene-therapy.aspx?_ga=2.214286359.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1j3150r*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTMyNzkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTMyODAuNjAuMC4w
22. American Society of Gene & Cell Therapy. Viral vector overview. Accessed March 13, 2024. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-\(7\).aspx?_ga=2.218638233.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1v1bvxv*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM1NTguMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-(7).aspx?_ga=2.218638233.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1v1bvxv*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM1NTguMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w)
23. Mietzsch M, et al. *Ann Rev Virol*. 2017;4(1):iii-v.
24. World Federation of Hemophilia. WFH gene therapy registry: Basics of hemophilia, gene therapy, and long-term data collection. Accessed April 11, 2024. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2212.pdf>
25. Kazemian P, et al. *Mol Pharm*. 2022;19(6):1669–1686.
26. Uddin F, et al. *Front Oncol*. 2020;10:1387.
27. American Society of Gene & Cell Therapy. How does gene editing work? Accessed March 13, 2024. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-\(1\).aspx?_ga=2.247343236.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1pj2tr*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-(1).aspx?_ga=2.247343236.1282143957.1713453269-636341200.1705006481&_gl=1*1pj2tr*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxMzQ1MzI3OS4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxMzQ1MzI4MC4xOC4wLjE3MTM0NTM2MTkuNjAuMC4w)
28. Tang J, et al. *Biomed Rep*. 2017;6(6):627–632.
29. American Society of Gene & Cell Therapy. Gene therapy approaches. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-approaches>. Accessed March 11, 2024.