

CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion bei Hämophilie B

Für Hämophilie-B-Betroffene

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-9-Gen (F9)** verursacht wird^{1,2}

Menschen mit Hämophilie B produzieren nicht genügend **funktionellen Gerinnungsfaktor 9**²

Faktor-9-Gen (F9)

F9

F9

F9

F9

F9

F9

F9

Durch die Einbringung von Genen soll dem Körper dauerhaft beigebracht werden, den Gerinnungsfaktor zu produzieren, ohne dass eine routinemäßige Faktorerersatztherapie erforderlich ist³

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

Die CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion ist eine Art von Gen-Editierung, die für Hämophilie B untersucht wird. Durch die Hinzufügung eines **therapeutischen Faktor-9-Gens** kann der Körper selbstständig **funktionierenden Gerinnungsfaktor 9** produzieren³⁻⁵



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 zu produzieren, wie z. B. Faktor 9 bei Menschen mit Hämophilie B. Das Ziel des Gen-Editings besteht darin, diese Tippfehler sorgfältig zu korrigieren oder die richtigen Anweisungen in das Handbuch einzufügen, damit der Körper so funktionieren kann, wie er sollte, und Faktor 9 produziert werden kann⁶

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

1960

1965

Entdeckung des Adeno-assoziierten Virus (AAV)⁷

1984

AAV wird für die Einführung von Genen benutzt⁸

1987

Entdeckung von CRISPR⁹

1995

Erste Anwendung von AAVs beim Menschen (zystische Fibrose)⁸

2000

2012

Erste Zulassung einer AAV-Behandlung für Lipoproteinlipase-Mangel¹⁰

2013

CRISPR als Instrument der Gentechnik⁹

2016

Erste Anwendung von CRISPR beim Menschen (Lungenkrebs)⁹

2017

Erste Zulassung einer AAV-Behandlung für vererbten Sehverlust^{11,12}

2018

2022

Erste Zulassung einer AAV-Behandlung für Hämophilie B^{13,14}

2023

2023

Erste Zulassung einer AAV-Behandlung für Hämophilie A¹⁷

2023

Erste Zulassung der CRISPR-Gentherapie für Sichelzellanämie und Beta-Thalassämie^{15,16}

2024

Klinische Phase-III-Prüfung zur CRISPR-basierten Behandlung der Transthyretin-Amyloidose (ATTR)¹⁸

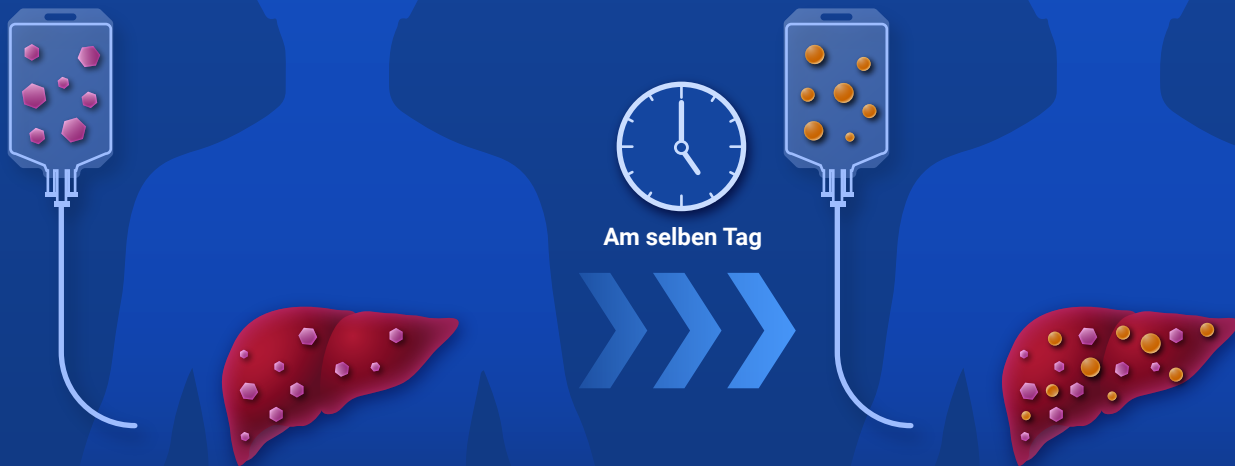
Gegenwart

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

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

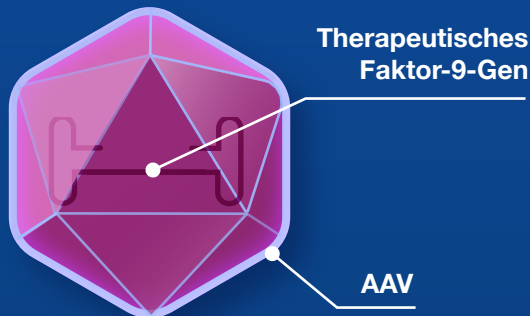
Schritt 1: Verabreichung des **therapeutischen Faktor-9-Gens** und **CRISPR**

Die Therapie wird als intravenöse Infusion verabreicht und umfasst zwei Komponenten, die an die Zielzellen der Leber verabreicht werden^{4,5}



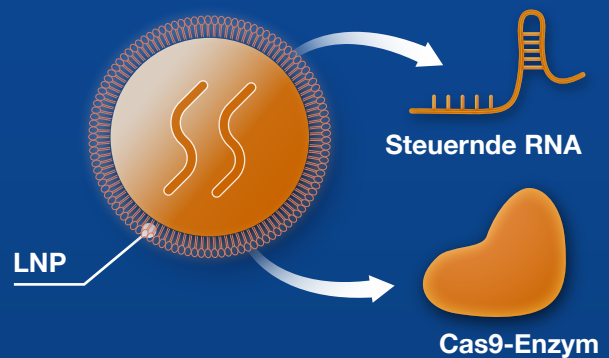
Zunächst wird das für den **therapeutischen Faktor-9-Gen** in die Leberzellen eingebracht, um die Anweisungen für die Herstellung des **Gerinnungsfaktors 9**^{4,5,8,19} zu liefern

Anschließend wird **CRISPR** eingeführt. CRISPR ist ein präzises Hilfsmittel für gezielte Gen-Insertionen an bestimmten Stellen in der DNA^{4,5,9}



Das **therapeutische Faktor-9-Gen** wird über einen viralen Vektor eingeführt, ein **Adeno-assoziiertes Virus (AAV)**, das auf natürliche Weise DNA in den Körper bringen kann^{4,5,8,20,21}

Dazu werden **AAVs** verändert, indem ihr ursprüngliches genetisches Material durch das **therapeutische Faktor-9-Gen** ersetzt wird^{8,19,21}



Die **CRISPR**-Technologie besteht aus zwei Teilen, die bei einer Gen-Insertion zusammenarbeiten: einen **steuernden RNA**-Strang und ein **Cas9-Enzym**^{3,9,22}

Spezifisch entwickelte Pakete, sogenannte **Lipid-Nanopartikel (LNP)**, sind fettbasierte Moleküle, die dabei helfen, die CRISPR-Technologie an eine genaue Stelle in der Leber zu bringen²³



Einzelheiten

CRISPR ist ein vielseitiges Hilfsmittel. Eine CRISPR-basierte gezielte Gen-Insertion 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^{4,5,24,25}

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

Schritt 2: Gezielte Insertion des **therapeutischen Faktor-9-Gens**

Sobald **CRISPR** sich in den Leberzellen befindet, wird eine Öffnung in der DNA genau an der Stelle geschaffen, an der das **therapeutische Faktor-9-Gen** eingesetzt werden soll^{4,5,25}

Zunächst führt der **steuernde RNA**-Strang das **Cas9-Enzym** präzise an eine entsprechende Stelle innerhalb der DNA-Sequenz^{4,5,25,26}

Cas9

Steuernde RNA

Therapeutisches Faktor-9-Gen

Das **Cas9-Enzym** schafft dann eine kleine Öffnung^{4,5,25}



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 Gens²⁵

...wo das **therapeutische Faktor-9-Gen** eingesetzt wird^{4,5,25,27}



Das Einfügen eines therapeutischen F9-Gens soll dem Körper helfen, **funktionierenden Faktor 9** mithilfe der Anweisungen des therapeutischen Gens zu produzieren³⁻⁵

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



... baut auf einer starken Grundlage der genetischen Forschung auf, die erweitert und in präklinischen Studien und klinischen Prüfungen untersucht wird²⁶



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^{4,5,26}



... 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 kann²⁴



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 werden^{4,5}



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



... soll eine lebenslange Korrektur sein, wobei nach einer einzelnen Behandlung für Hämophilie B keine routinemäßigen Faktorersatztherapien mehr nötig sind^{4,5,24,26}

1. National Bleeding Disorder Foundation. Hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>. Accessed March 11, 2024.
2. National Organization for Rare Disorders. Hemophilia B. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>. Accessed March 11, 2024.
3. American Society of Gene and Cell Therapy. Gene Editing. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-editing>. Accessed March 11, 2024.
4. Regeneron. Data on file.
5. 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.
6. American Society of Gene and Cell Therapy. Hemophilia. <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>. Accessed April 11, 2024.
7. Hastie E et al. *Hum Gene Ther*. 2015;26:257-265.
8. Wang D et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):258-378.
9. 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.intelliata.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. Viral vector overview. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-\(7\).aspx?_ga=2.48894181.291594531.1716920733-636341200.1705006481&_gl=1*1hm1908*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4w*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4wLjA](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-(7).aspx?_ga=2.48894181.291594531.1716920733-636341200.1705006481&_gl=1*1hm1908*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4w*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuNjAuMC4wLjA). Accessed March 13, 2024.
20. American Society of Gene & Cell Therapy. What is gene therapy? https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/what-is-gene-therapy.aspx?_gl=1*mfgd0r*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA4NTUuNTUuMC4w*_ga=2.48290405.291594531.1716920733-636341200.1705006481. Accessed March 13, 2024.
21. Mietzsch M, Agbandje-McKenna M. *Ann Rev Virol*. 2017;4(1):iii-v.
22. Uddin F, et al. *Front Oncol*. 2020;10:1387.
23. Kazemian P, et al. *Mol Pharmaceutics*. 2022;19(6):1669-1686.
24. American Society of Gene and Cell Therapy. Vectors 101. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>. Accessed March 13, 2024.
25. Asmamaw M, Zawdie B. *Biologics: Targets and Therapy*. 2021;15:353-361.
26. American Society of Gene and Cell Therapy. How does gene editing work? [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-\(1\).aspx?_gl=1*whqa23*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjEzNjguMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjEzNjguNjAuMC4w*_ga=2.54655592.291594531.1716920733-636341200.1705006481](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-(1).aspx?_gl=1*whqa23*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjEzNjguMC4wLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjEzNjguNjAuMC4w*_ga=2.54655592.291594531.1716920733-636341200.1705006481). Accessed March 13, 2024.
27. American Society of Gene and Cell Therapy. Gene Therapy Approaches. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-approaches>. Accessed March 11, 2024.