

Gentherapie in CMT

Dr. med. Helena F. Pernice

Fachsymposium “CMT in Theorie und Praxis: Anleitung zur Selbsthilfe”

Hohenroda, 27.-29 Mai 2022

Programm

1. Was ist Gentherapie?
2. Was können wir von Gentherapien erwarten?
3. Wie werden Gentherapien entwickelt?
4. Welche Beispiele gibt es?
5. Was sind die nächsten Schritte?
6. **Wie können Patienten zur Entwicklung von Gentherapie beitragen?**

CMT - Einleitung

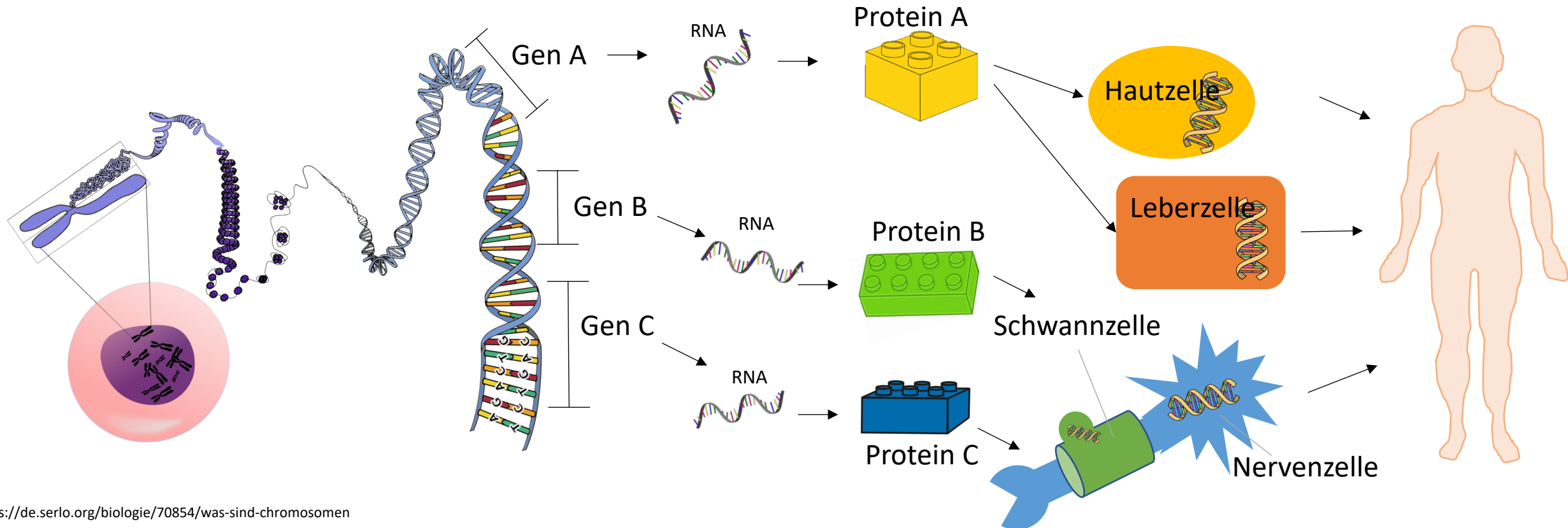
Charcot Marie Tooth Erkrankung (CMT)/Hereditäre motorisch sensorische Neuropathie (HMSN)

- Über 100 verschiedene Unterformen
- Über 1000 verantwortliche Mutationen
- Bisher keine kausale Therapie

Was ist Gentherapie?

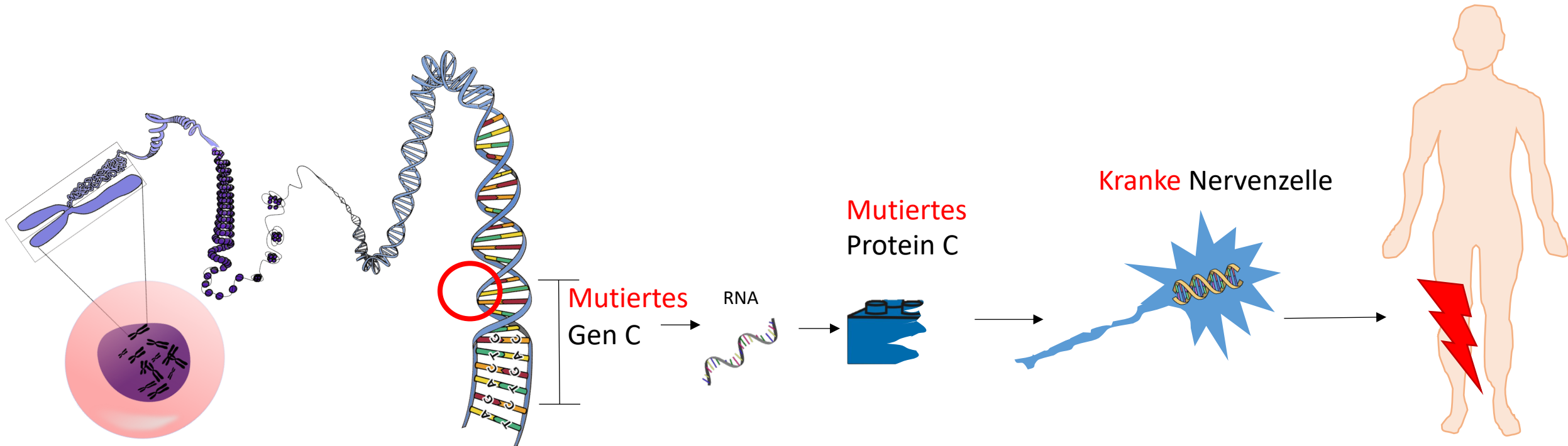
- Gene sind Abschnitte auf der DNA
- Daraus werden Eiweiße (Proteine) abgelesen
- Diese sind die Bausteine unseres Körpers

- Jede Zelle unseres Körpers trägt dieselbe DNA mit denselben Genen
- Je nach Zelltyp werden verschiedene Gene abgelesen und verschiedene Proteine hergestellt



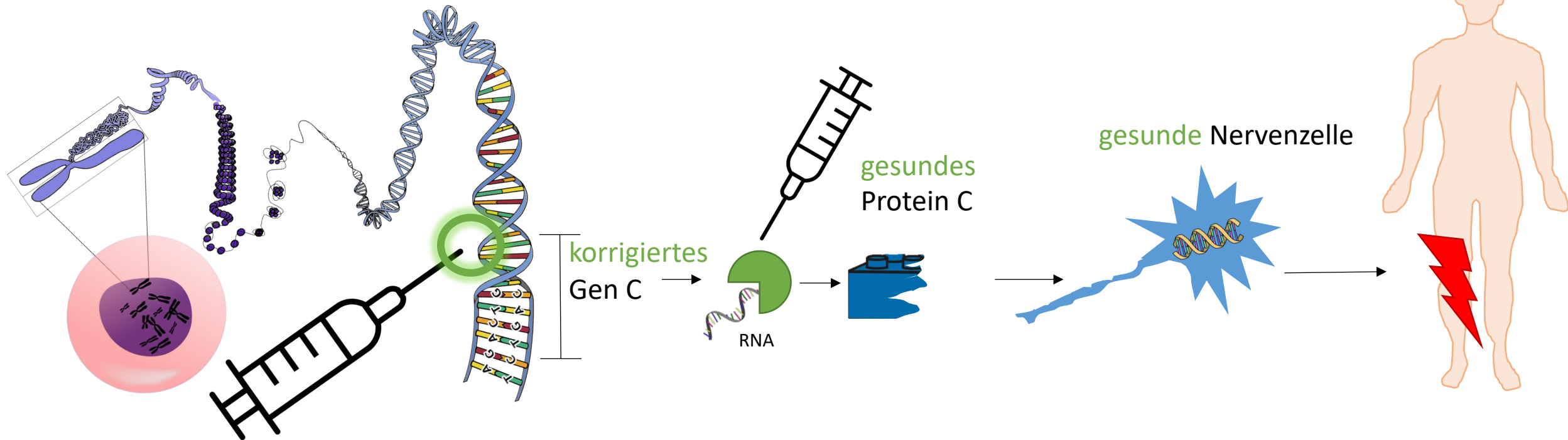
Was ist Gentherapie?

- Eine Mutation ist ein verändertes Gen
- Dadurch wird das entsprechende Protein nicht (richtig) gebildet
- Es entsteht eine Krankheit



Was ist Gentherapie?

- Mithilfe von Gentherapie sollen Mutationen korrigiert werden
- Hierzu wird z.B. die DNA in den entsprechenden Zellen verändert oder die Produktion des entsprechenden Proteins verhindert
- Und es werden wieder (gesunde) Proteine gebildet

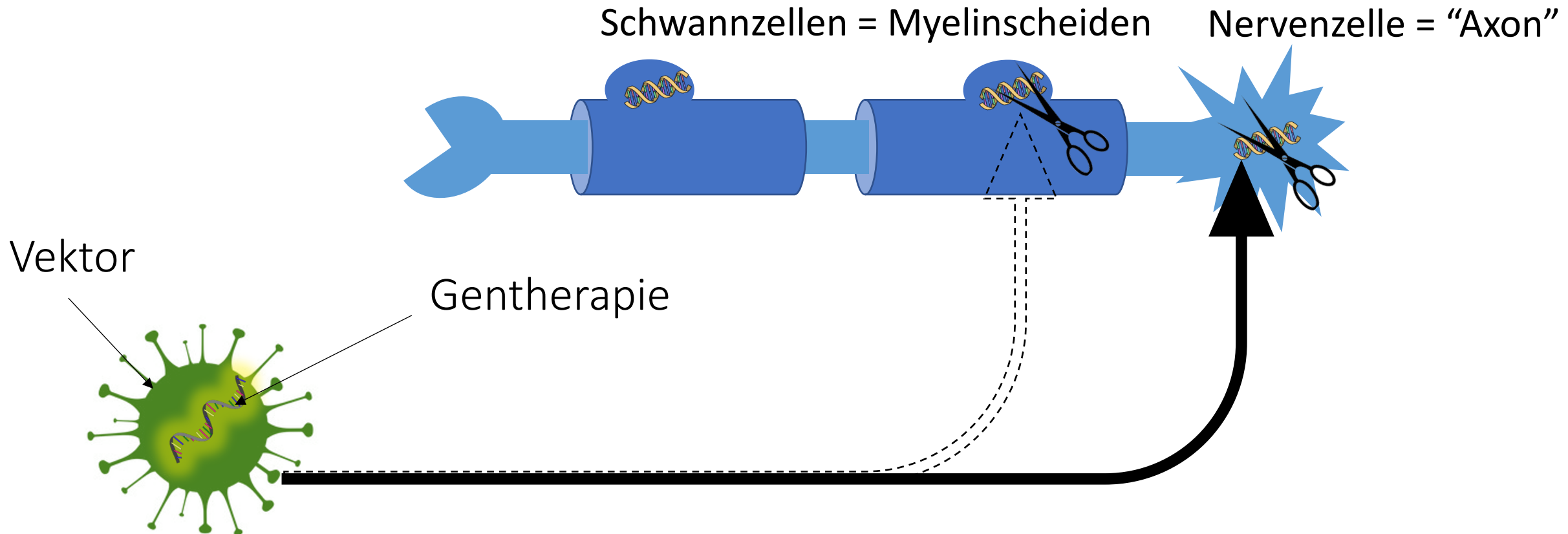


Was ist Gentherapie?



Was ist Gentherapie?

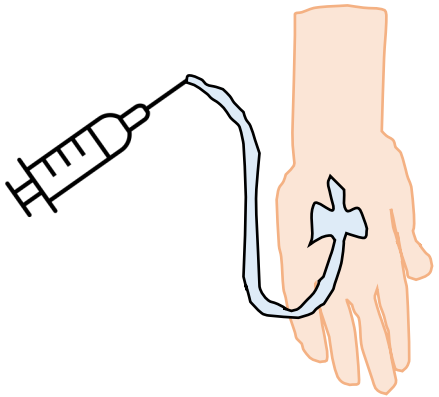
**Je nach CMT-Subtyp ist eine andere Therapie nötig
(über 1000 Subtypen sind bekannt!)**



Wie wird Gentherapie gegeben?

(Wahrscheinlich) einmalige Gabe

Intravenös

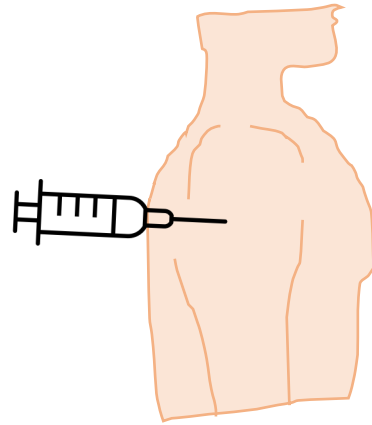


Wenig invasiv



Höhere Konzentration nötig → mehr Nebenwirkungen!

intramuskulär

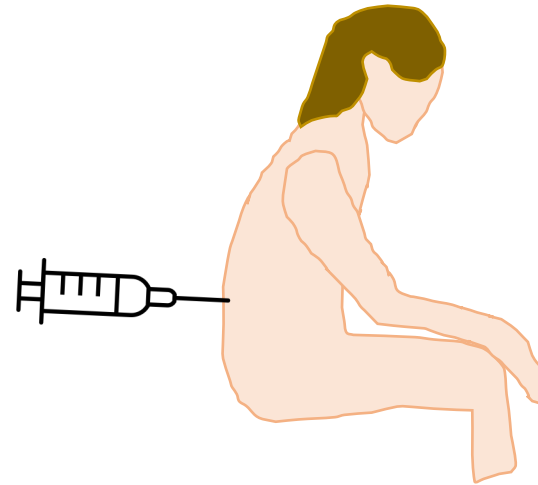


Wenig invasiv



Funktioniert nur für in Muskeln exprimierte Gene!

intrathekal



Eher invasiv



Näher am Nerven → geringere Konzentration → weniger Nebenwirkungen!

(intranerval)



Nur einzelne Nerven werden erreicht



Sehr spezifisch, geringe Konzentration

Was können wir von Gentherapien erwarten?

Problem

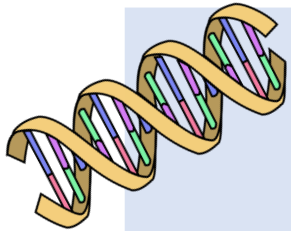
- Nerven- und Schwannzellen wachsen nicht nach („postmitotisch“)
- Es gibt über 100 Subtypen und nur für wenige kennen wir die zugrundeliegende Mutation
- Die Therapie ist langsam und kostspielig

Konsequenz

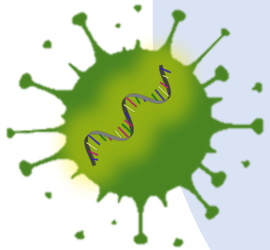
- Keine Besserung bereits bestehender Symptome
- Verhinderung/Verlangsamung einer Verschlechterung
- Frühe Gabe nötig (Kinder)
- Es braucht noch Forschung, um bisher unbekannte Gene zu identifizieren
- Für jeden Subtyp eine eigene Gentherapie zu entwickeln, ist nicht realistisch
- **Wir brauchen Geduld** (und müssen parallel andere Therapien entwickeln)!

Wie werden Gentherapien entwickelt

1. Das richtige Gen finden



2. Den richtigen Vektor designen



3. Die Funktion/Wirkung prüfen



4. Die Sicherheit prüfen

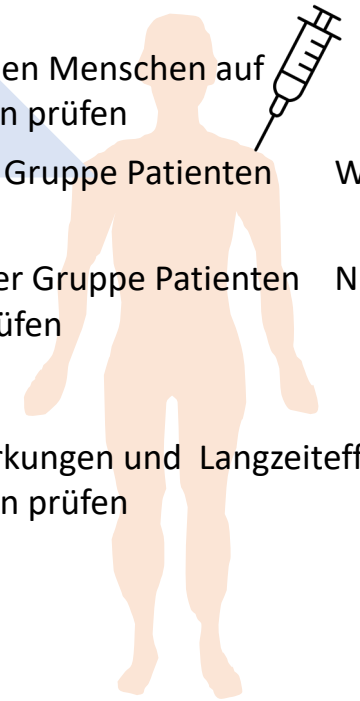
Phase 1: In gesunden Menschen auf Nebenwirkungen prüfen

Phase 2: in kleiner Gruppe Patienten Wirkung und Dosis prüfen

Phase 3: in größerer Gruppe Patienten Nutzen gegenüber Placebo prüfen

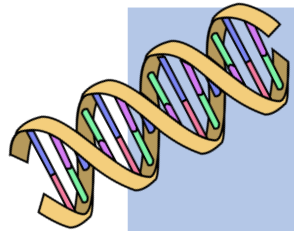
→ **Zulassung**

Phase 4: Nebenwirkungen und Langzeiteffekte in der Population prüfen



Hürden und Voraussetzungen

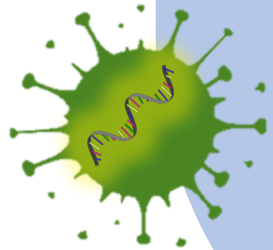
1. Das richtige Gen finden



>50% noch
unbekannte Gene!
Ohne Gen - keine
Gentherapie

Zuerst muss es ein
"Tiermodell" geben,
das die Krankheit
repräsentiert!

2. Den richtigen Vektor designen



Dieser darf
dem Körper
nicht schaden!

3. Die Funktion/Wirkung prüfen



4. Die Sicherheit prüfen

Phase 1: In gesunden Menschen auf
Nebenwirkungen prüfen

Phase 2: in kleiner Gruppe Patienten Wirkung
und Dosis prüfen

Phase 3: in größerer Gruppe Patienten Nutzen
gegenüber Placebo prüfen

→ Zulassung

Phase 4: Nebenwirkungen und Langzeiteffekte
in der Population prüfen

Bis hierhin dauert es
noch einige Jahre

Beispiele für aktuelle Entwicklung von Gentherapien

1. Beispiele aus anderen Erkrankungen

2. Beispiele aus der CMT

- CMT1A

- Neurotropher Faktor 3 als Nervenwachstumsmittel

- CMT1x

- Genersatz-Strategie

- CMT2E

- CRISPR Cas9-Genschere in menschlichen Nervenzellen

- CMT4C

- Genersatz-Strategie

Welche Gentherapien existieren bereits?

€
2016: Spinraza

€€€€€€

Multisystematrophie (SMA)

- Motorneuronenerkrankung = rapider Muskelschwund
- Mutation im SMN1 und SMN2 Gen
- Intrathekale Anwendung
- Verbesserung von motorischen Meilensteinen

€

2018: Patisiran

ATTR Amyloidose

€€€

- Mutation im TTR-Gen
- Periphere Neuropathie und Herzinsuffizienz
- Intravenöse Infusion alle 3 Wochen
- Verlangsamung des Progresses

€

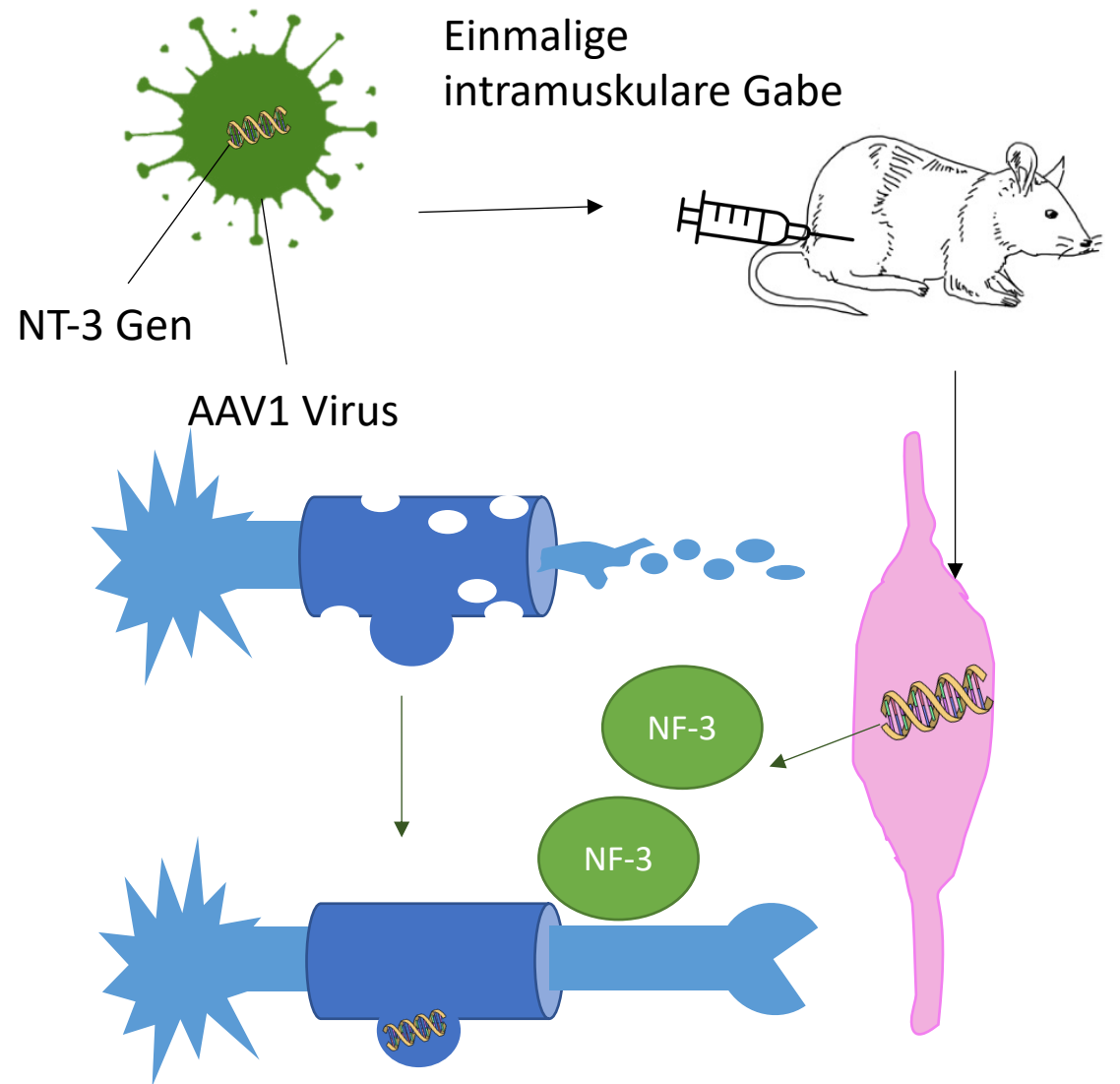
CMT1A – Trophischer Faktor

CMT1A

- Häufigste Unterform (90% der CMT1)
- Demyelinisierend (Schwannzellen betroffen)
- Verdopplung des Gens "PMP22" → zu viele PMP22 Proteine (?) → Schwannzellschaden

Gentherapie

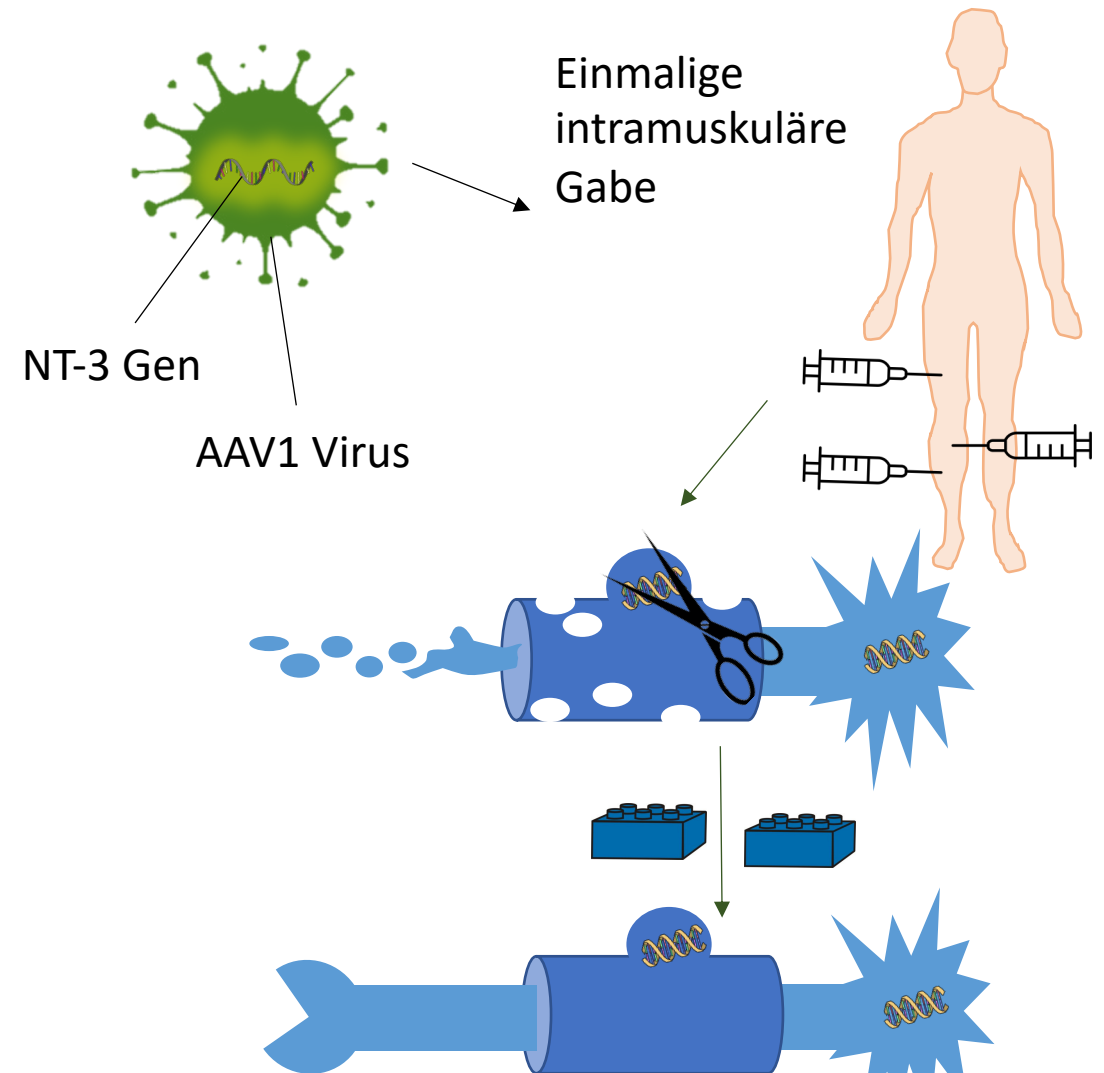
- Der „trophische Faktor“ Neurotrophin3 (NT-3) verbessert Schwannzellscheiden und Nervenwachstum
- Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit und Kraft, verbesserte Myelinierung in Mäusen



CMT1A - Trophischer Faktor – Klinische Studie

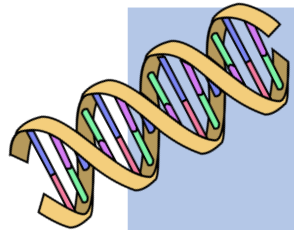
Klinische Studie (Phase I/IIa)

- Wann: Jetzt bis 2023
- Wo: USA, Nationwide Children's Hospital
- Was: einmalige intramuskuläre Injektion von scAAV1.tMCK.NTF3 (3 Muskeln bds.)
- Wer: 3 Patienten, 18-35 Jahre alt
- Frage: Sicherheit, Verbesserung der Symptome nach 2 Jahren (CMT-PedS, 10m-Walk/Run Test, Elektrophysiologie, Lebensqualität (Fragebögen))

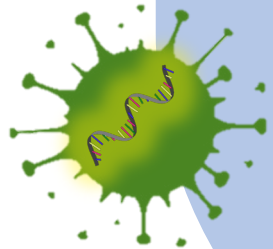


Wie weit sind wir (CMT1A - Trophischer Faktor)?

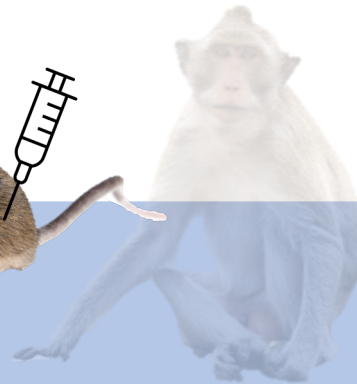
1. Das richtige Gen finden



2. Den richtigen Vektor designen



3. Die Funktion/Wirkung prüfen



Hier sind wir

4. Die Sicherheit prüfen

Phase 1: In gesunden Menschen auf Nebenwirkungen prüfen

Phase 2: in kleiner Gruppe Patienten Wirkung und Dosis prüfen

Phase 3: in größerer Gruppe Patienten Nutzen gegenüber Placebo prüfen

→ Zulassung

Phase 4: Nebenwirkungen und Langzeiteffekte in der Population prüfen

Bis hierhin dauert es einige Jahre

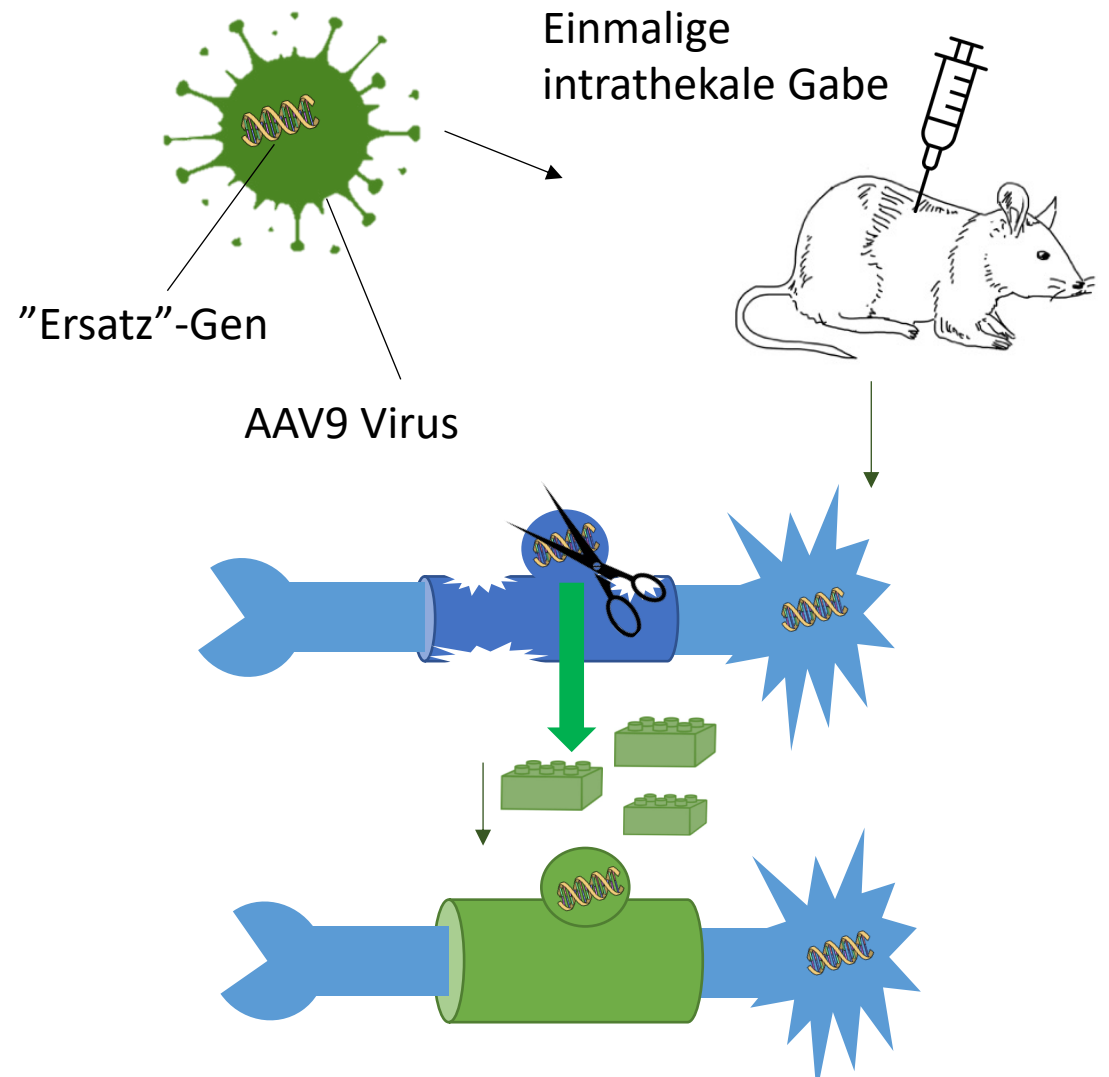
CMT1X - Genersatz

CMT1X

- Demyelinisierend (Schwannzellen betroffen)
- Mutation des Gens *GJB1* → kaputtes Protein Connexin32 (Verbindungsprotein für „Gap junctions“, über die Nervenzellen und Schwannzellen „kommunizieren“) → Nervenschaden

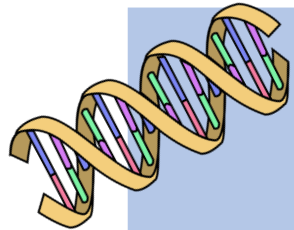
Gentherapie:

- Ersatz des „kaputten“ durch ein „heiles“ Gen
- Verbesserte Myelinisierung
Nervenleitgeschwindigkeit und Kraft

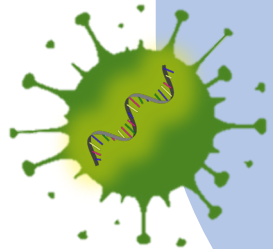


Wie weit sind wir (CMT1X Genersatz)?

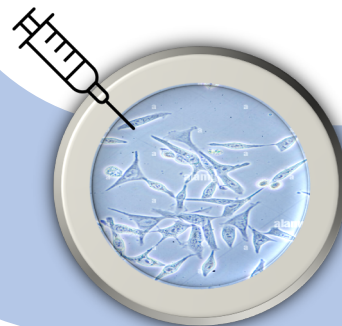
1. Das richtige Gen finden



2. Den richtigen Vektor designen



3. Die Funktion/Wirkung testen



Hier sind wir

4. Die Sicherheit prüfen

Phase 1: In gesunden Menschen auf Nebenwirkungen prüfen

Phase 2: in kleiner Gruppe Patienten Wirkung und Dosis prüfen

Phase 3: in größerer Gruppe Patienten Nutzen gegenüber Placebo prüfen

→ Zulassung

Phase 4: Nebenwirkungen und Langzeiteffekte in der Population prüfen

Bis hierhin dauert es noch einige Jahre

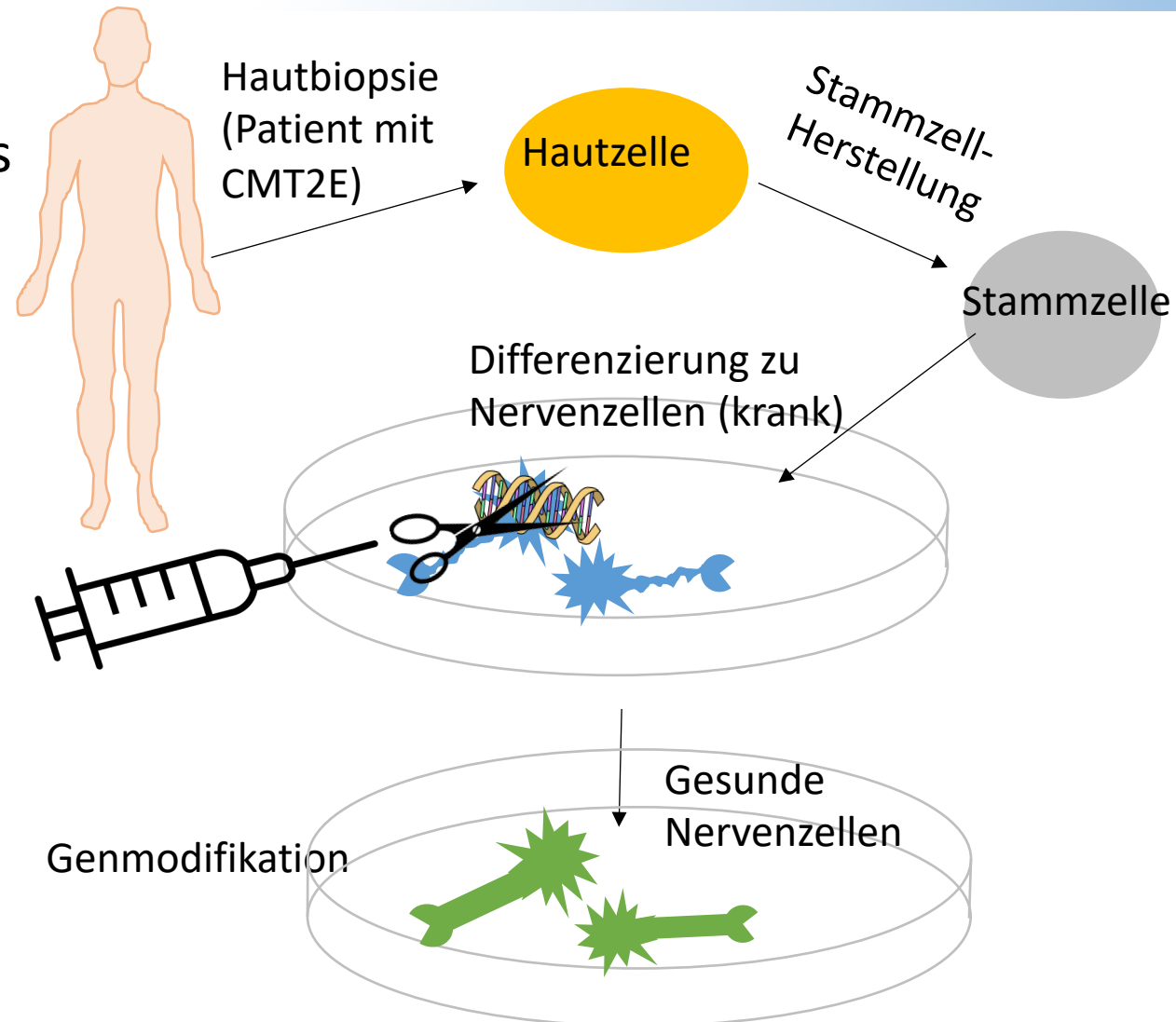
CMT2E – CRISPR “Genschere”

CMT2E

- *NEFL* Mutation (dominant) → falsch gebautes NEFL-Protein → Nervenschäden
- Von Patienten entnommene Hautzellen werden zu Nervenzellen „umprogrammiert“

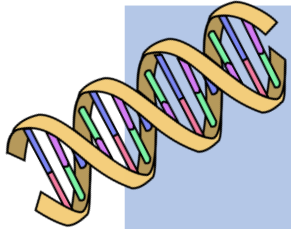
Gentherapie:

- Genschere „CRISPR Cas9“ wird zu Zellen gegeben → Mutation wird korrigiert
- Zellen sind wieder gesund

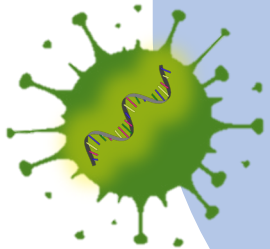


Wie weit sind wir?

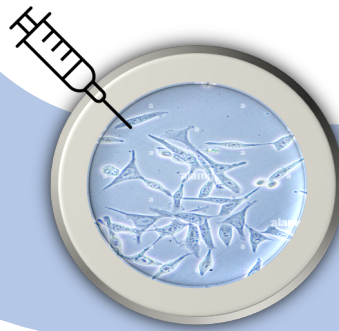
1. Das richtige Gen finden



2. Den richtigen Vektor designen



3. Die Sicherheit und Wirkung prüfen



Hier sind wir

Zuerst muss es ein "Tiermodell" geben, das die Krankheit präsentierte!



4. Die Sicherheit prüfen

Phase 1: In gesunden Menschen auf Nebenwirkungen prüfen

Phase 2: In kleiner Gruppe Patienten Wirkung und Dosis prüfen

Phase 3: In größerer Gruppe Patienten Nutzen gegenüber Placebo prüfen

→ Zulassung

Phase 4: Nebenwirkungen und Langzeiteffekte in der Population prüfen

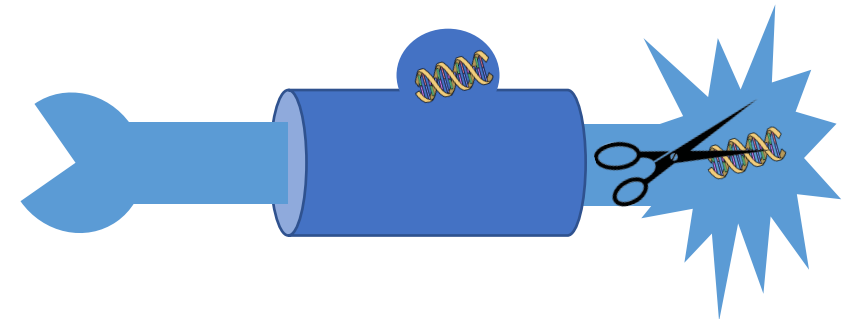
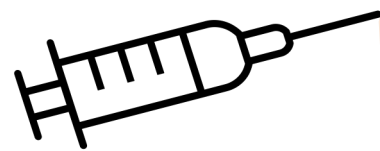
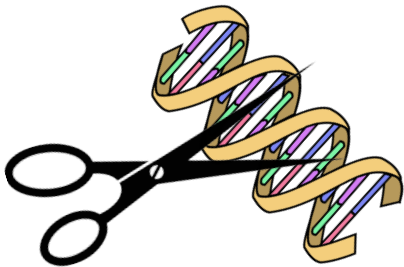
Bis hierhin dauert es noch einige Jahre

CRISPR “Genschere”

Und im Menschen?

- Die meisten CRISPR-basierten Gentherapien bisher betreffen Blutkrebs und Bluterkrankungen (z.B. Sichelzellanämie)
- In einer anderen seltenen Erkrankung (Lebersche kongenitale Blindheit) laufen bereits Studien mit Menschen
 - Bisher gute Ergebnisse zur Sicherheit!
- Effekte zu messen ist schwer und bisher nicht eindeutig

→ Wir brauchen noch Geduld!



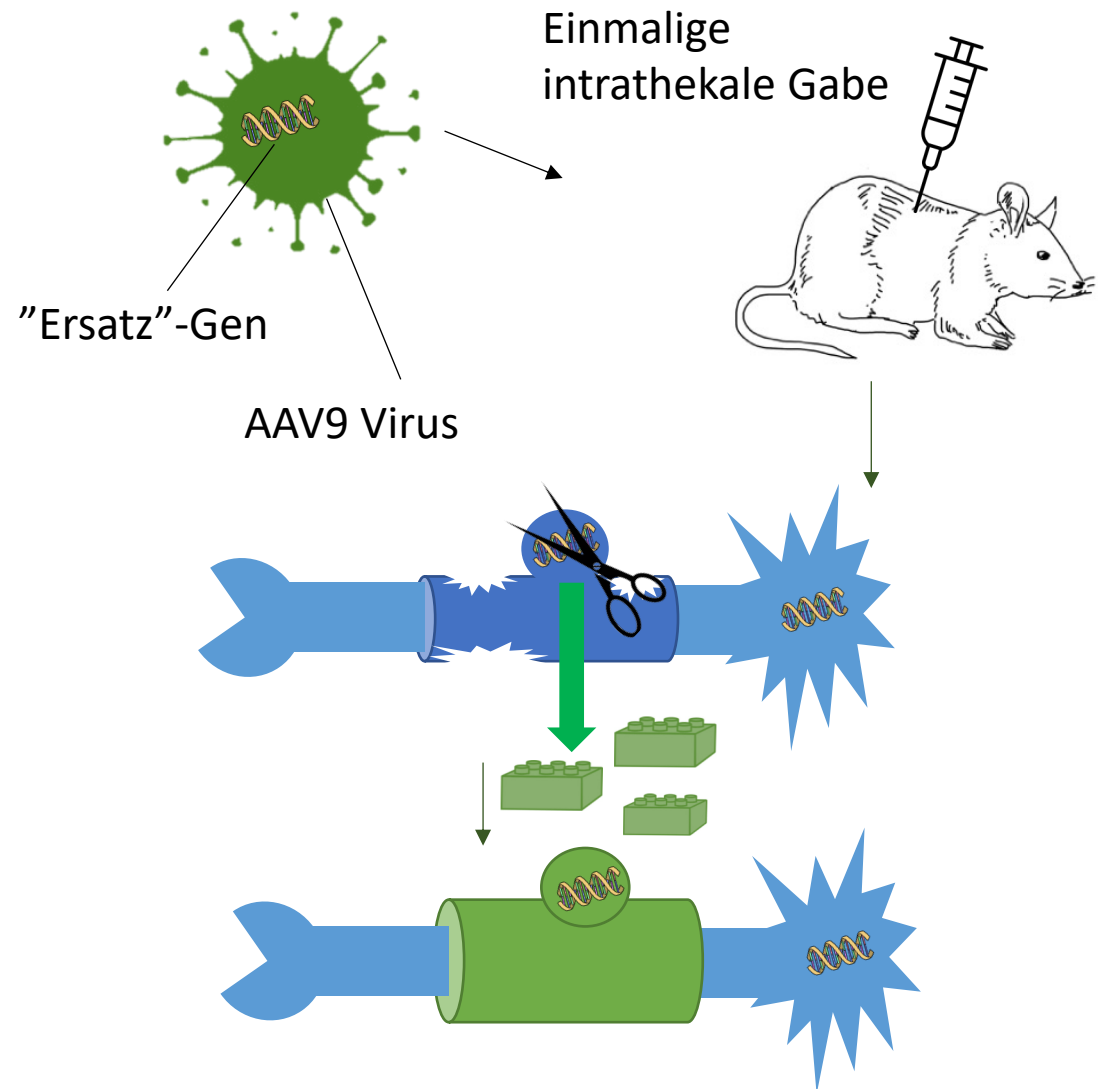
CMT4C - Genersatz

CMT4C

- Häufigste rezessive demyelinisierende Form
- Bereits im Kindesalter, schwere Erkrankung
- Mutation des Gens *SH3TC2* → Nervenschaden (Funktion noch unklar)

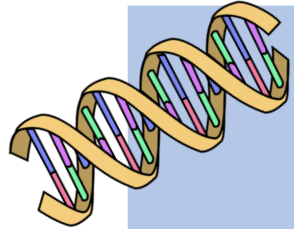
Gentherapie:

- Ersatz des „kaputten“ durch ein „heiles“ Gen
- Verbesserte Myelinisierung
Nervenleitgeschwindigkeit und Kraft

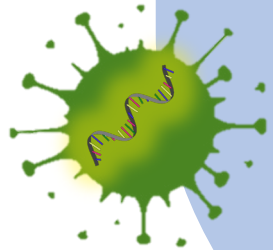


Wie weit sind wir?

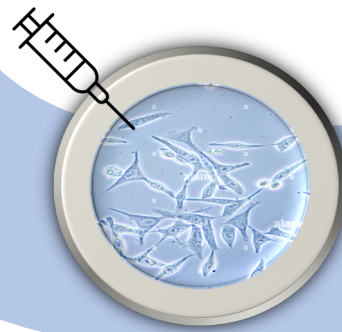
1. Das richtige Gen finden



2. Den richtigen Vektor designen



3. Die Funktion/Wirkung prüfen



Zuerst muss es ein
"Tiermodell" geben,
das die Krankheit
repräsentiert

Hier sind
wir

4. Die Sicherheit prüfen

Phase 1: In gesunden Menschen auf
Nebenwirkungen prüfen

Phase 2: in kleiner Gruppe Patienten Wirkung
und Dosis prüfen

Phase 3: in größerer Gruppe Patienten Nutzen
gegenüber Placebo prüfen

→ Zulassung

Phase 4: Nebenwirkungen und Langzeiteffekte
in der Population prüfen

Bis hierhin dauert es
noch einige Jahre

Was sind die nächsten Schritte?

Ohne Gen keine Gentherapie

Bisherige Studien sind bisher "erst" in Zellen oder im Mausmodell

Voraussetzungen für klinische Studien schaffen

- Mehr testen (die Krankheit bekannt machen!), (genetische) Datenbanken erstellen und teilen
- Neue Ansätze zur Findung verantwortlicher Gene
- Nächster Schritt: "non-human primates" = Testung im Affen

- Klinische Register, "natürlichen" Verlauf gut dokumentieren (als Vergleich)
- Studien zu neuen "Markern" des Verlaufs

Wie können Patientinnen und Patienten mitwirken?

Werbung machen!

- Social media, Aktionen, Gespräche, Artikel
- Je stärker die Lobby, desto besser die Finanzierung, desto besser und
- schneller die Forschung!

Klinische Register und Datenbanken

- Zu regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen gehen
- Die Erkrankung besser verstehen
- Ursachen für verschiedene Verläufe finden
- Was wollen wir durch die Therapie eigentlich besser machen?



Bei Studien mitmachen

- Diese finden Sie u.a. auf der DGM-Website
- Studien sind aufwändig! Überlegen Sie sich gut, ob Sie diese einplanen können (um einen Abbruch zu verhindern)

Proben spenden

- Haut- (oder Nerven-)biopsien ermöglichen "individualisierte" Experimente und Therapiefindung

Take-Home-Message

- Gentherapie wird für viele CMT-Typen bereits entwickelt!
- Bis zur Verfügbarkeit wird es noch einige Jahre dauern
- Die Therapie wird sehr teuer sein
- Wir können keine Verbesserung, aber die Verhinderung/Verlangsamung eines Fortschreitens der Erkrankung erwarten
- Ohne Gen keine Gentherapie!
- **Wir brauchen Ihre Hilfe!!!**

Danke!

Kontakt:

helena.pernice@charite.de

Alternativen zur Gentherapie

CMT1A (Auswahl):

- **PXT3003 Baclofen, Naltrexon, Sorbitol**
 - Verminderung des überexprimierten PMP22
 - Phase 3 Studien laufen aktuell
- **Melatonin**
 - Antioxidant
 - Pilotstudien
- **Vitamin C**
 - Verminderung des überexprimierten PMP22
 - Phase 2 – **gescheitert**

➤ **Progesteronrezeptorantagonist**

- Hemmt Progesteron, verändert Schwannzellen
- Phase 2 – **gescheitert**

➤ **Lecithin**

- Verbesserung Myelinierung
- Bisher keine klinischen Studien

SORD-assoziierte Neuropathie:

➤ **Aldosereduktase-Hemmer**

- Verminderung von Sorbitol (schädigt Nerven)
- erste klinische Studien Phase 1-2 starten jetzt