

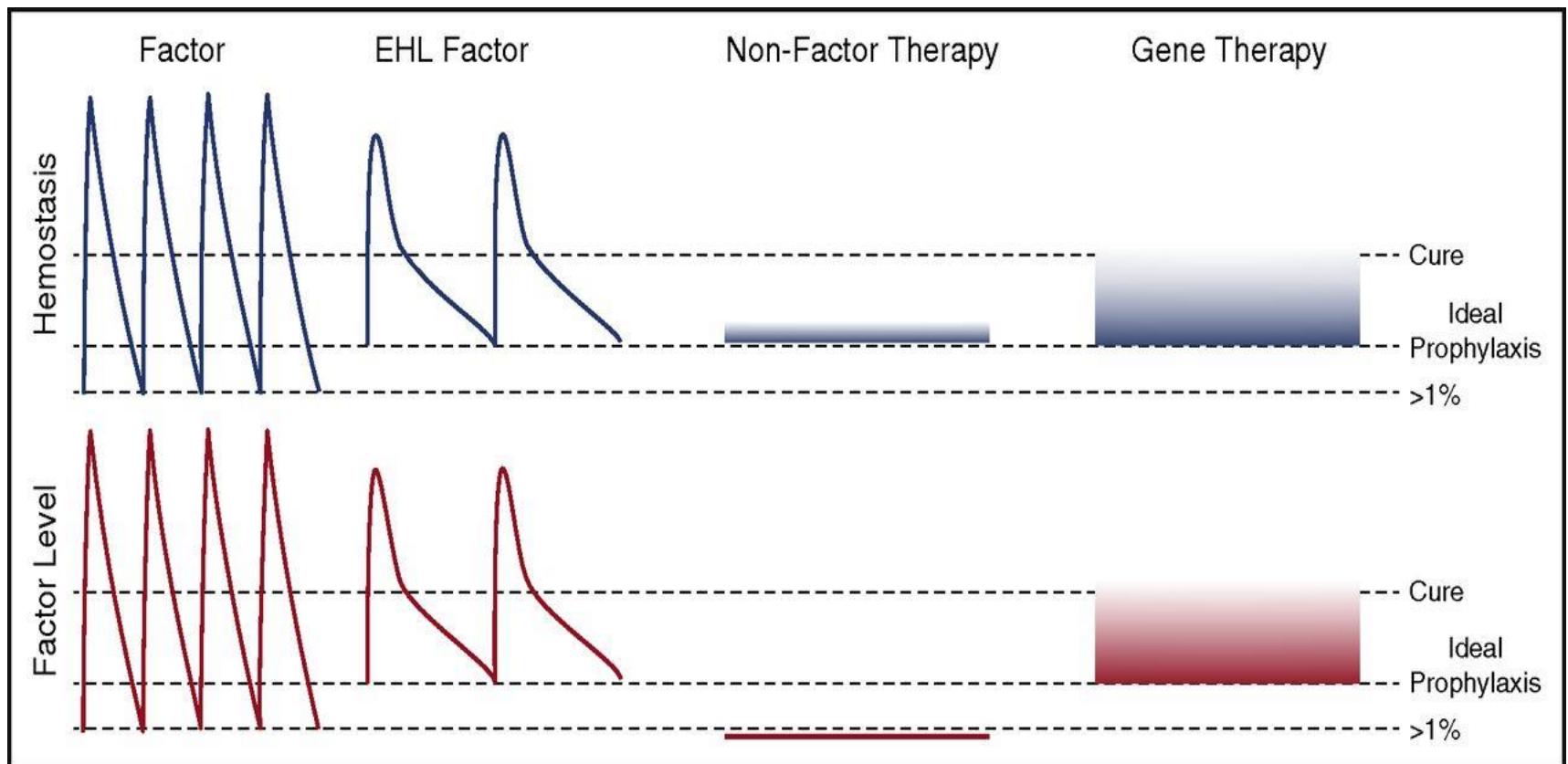
Heilung der Hämophilie durch Gentherapie: Bald schon Realität oder Science Fiction?

**EHCCC Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg/Saar**

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin



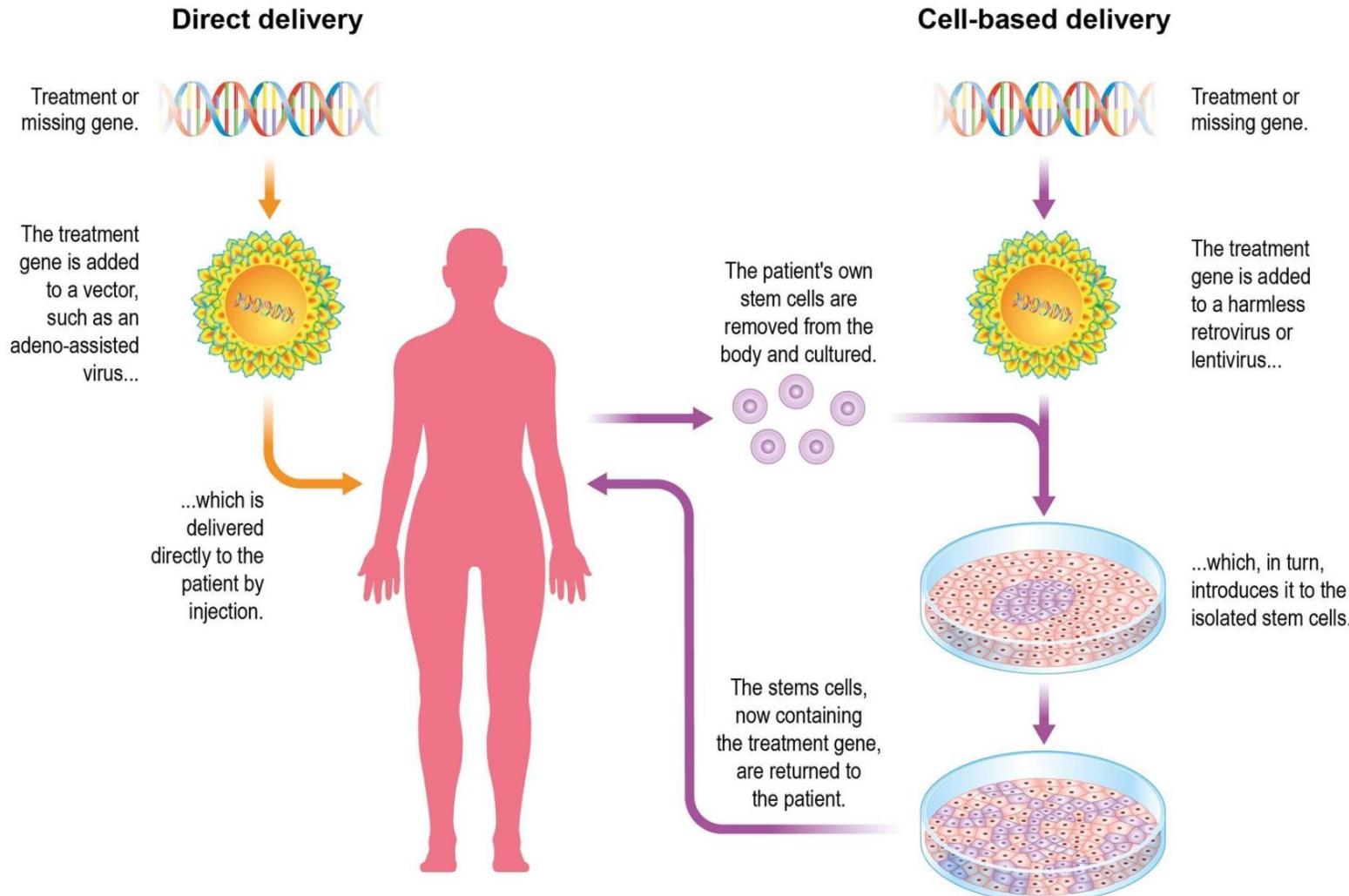
UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes



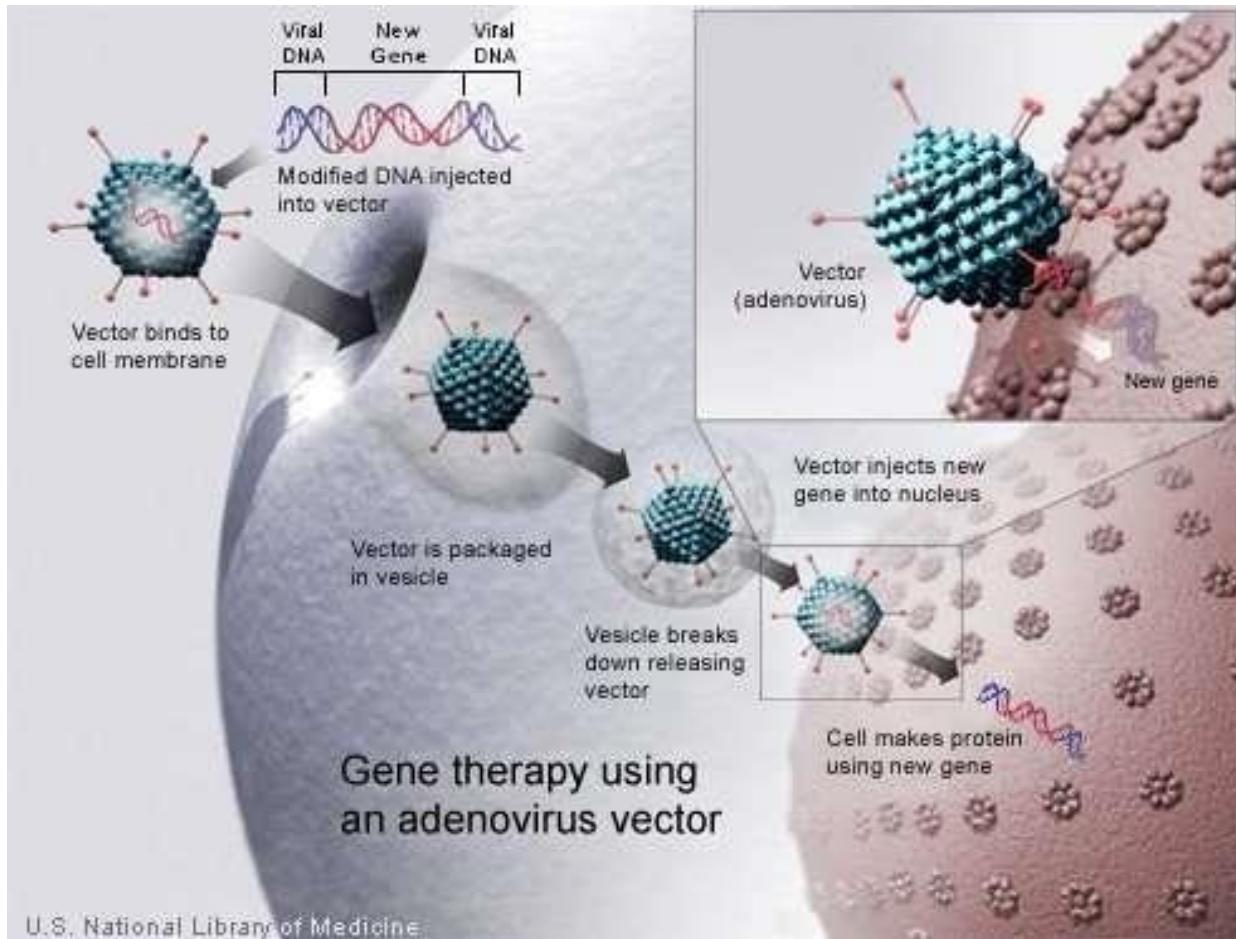
Was bedeutet Gentherapie?

- **In vivo**
 - Einfügen eines funktionstüchtigen Gens - Gentransfer
 - Inaktivieren von Genen - siRNA
- **Ex vivo**
 - Editieren von Genen – z. B. CRISP cas9 (“Genschere”)

Was bedeutet Gentherapie?



Prinzip Gentransfer

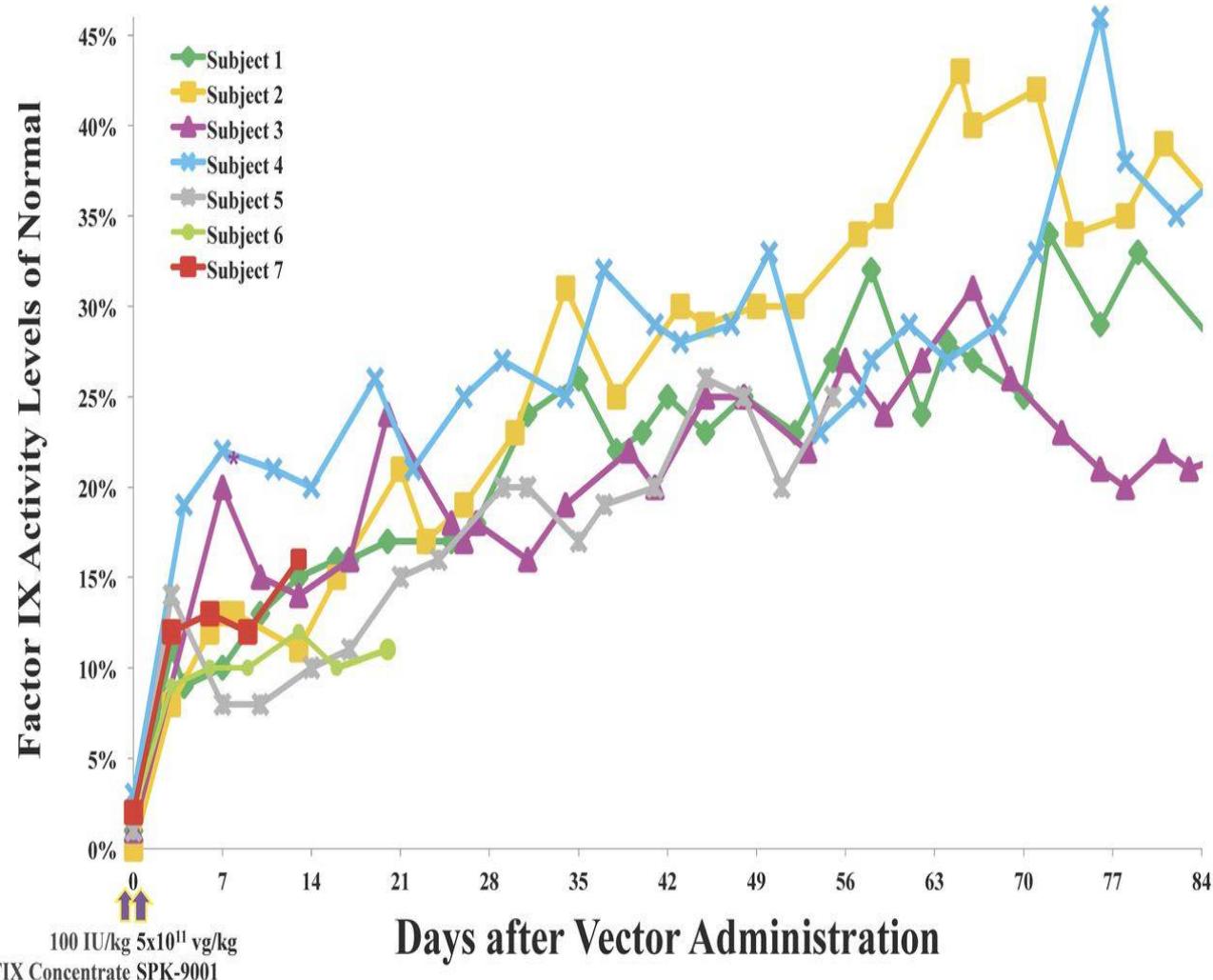


Studien zum Gentransfer bei Hämophilie

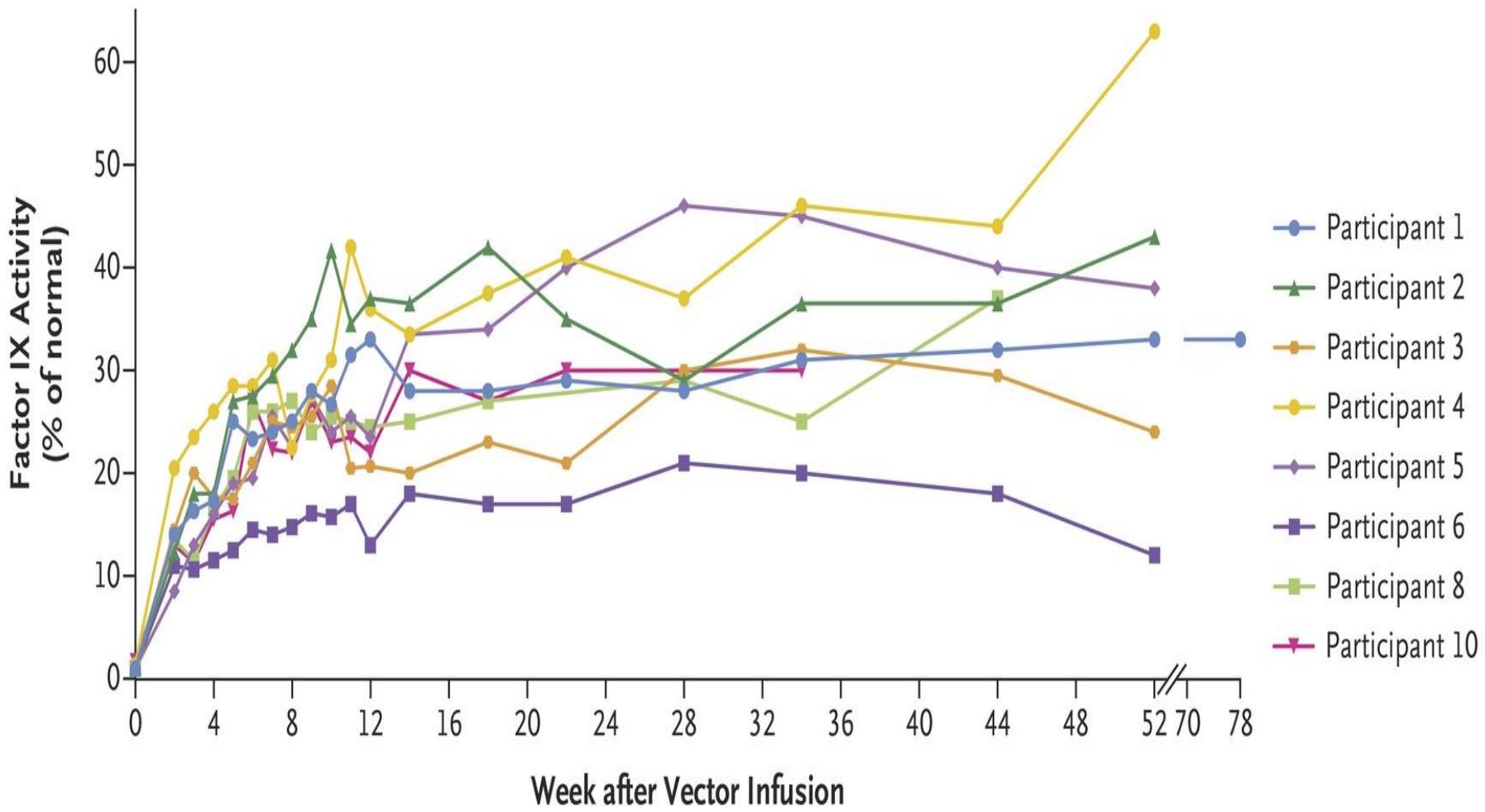
- **Hämophilie B**
 - Spk-9001 (Spark/Pfizer): Adeno-associated virus (AAV-Spark100)
 - Transgen kodiert für F9 Padua, eine natürlich vorkommende F9-Variante mit ~8-fach höherer spezifischer F9-Aktivität
 - Stabile F9-Spiegel >30%
- **Hämophilie A**
 - AAV5-hFVIII-SQ (Biomarin): Adeno-associated virus
 - Transgen kodiert für B-domain–deletierten humanen F8
 - Stabile Normalisierung der F8-Aktivität über 1 Jahr (Kohorte hohe Dosierung)

Gentransfer – Hämophilie B

Figure 1: Factor IX:C in the first 12 weeks of the first 7 subjects

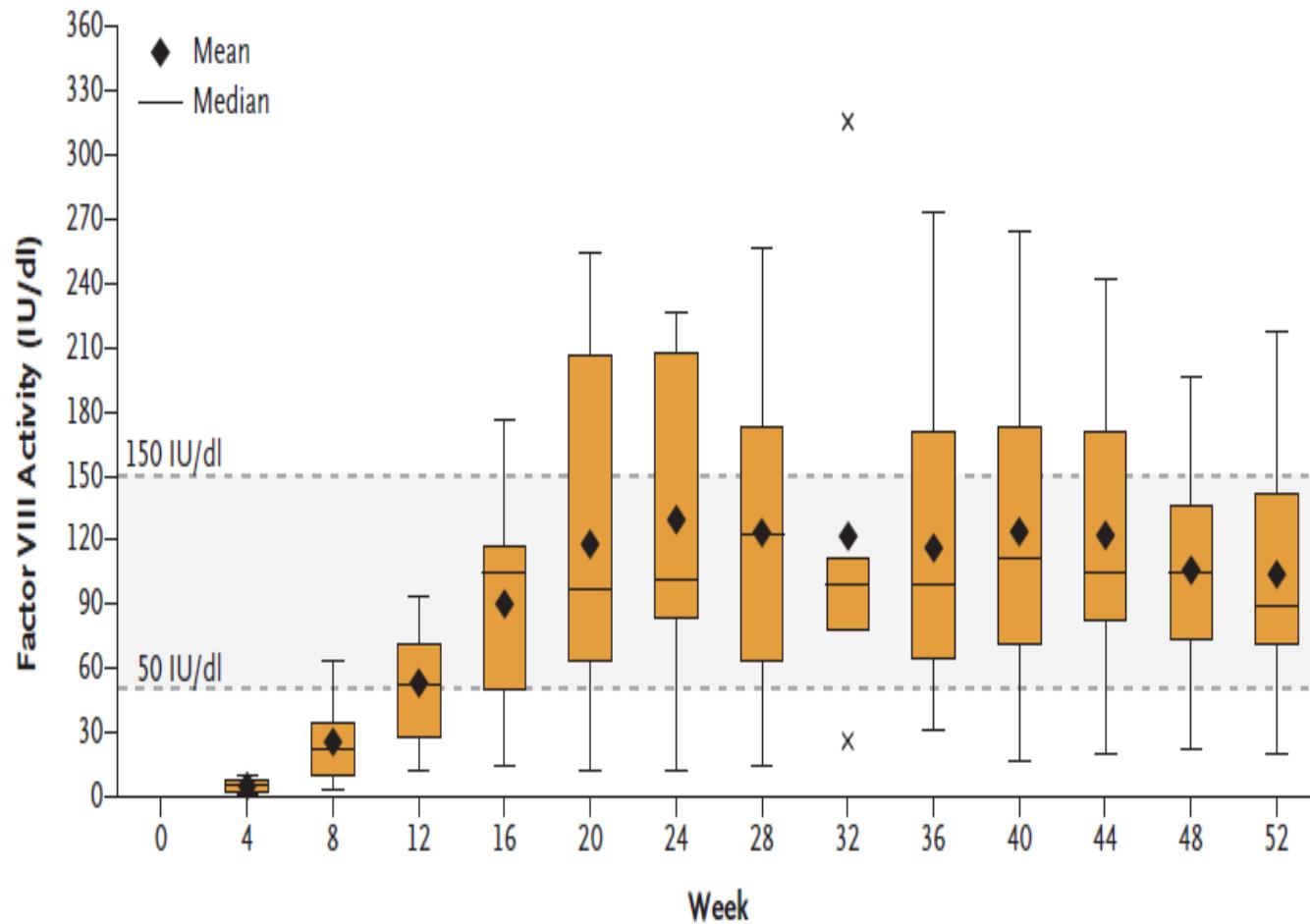


Gentransfer – Hämophilie B



Gentransfer – Hämophilie A

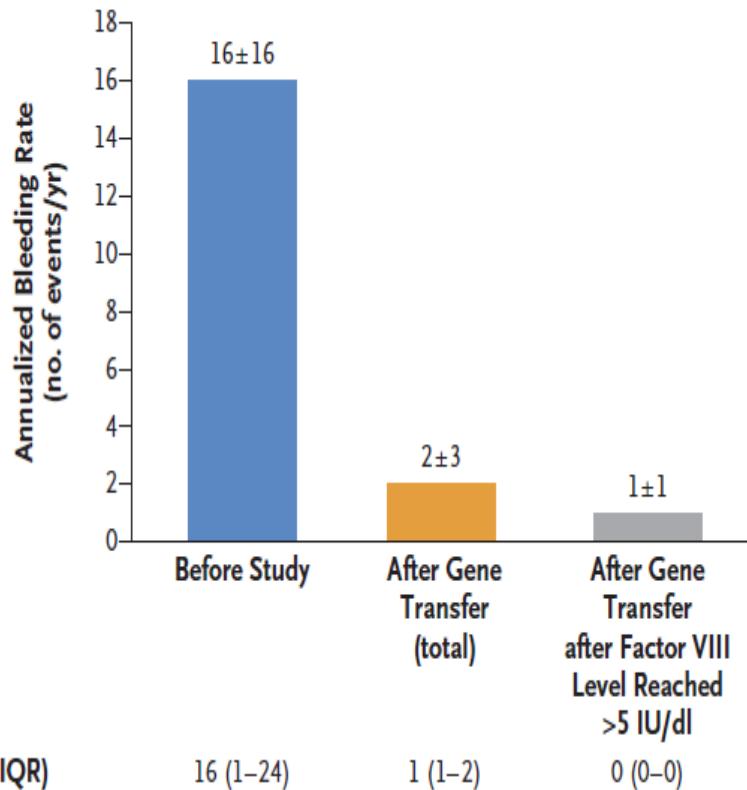
High-dose cohort



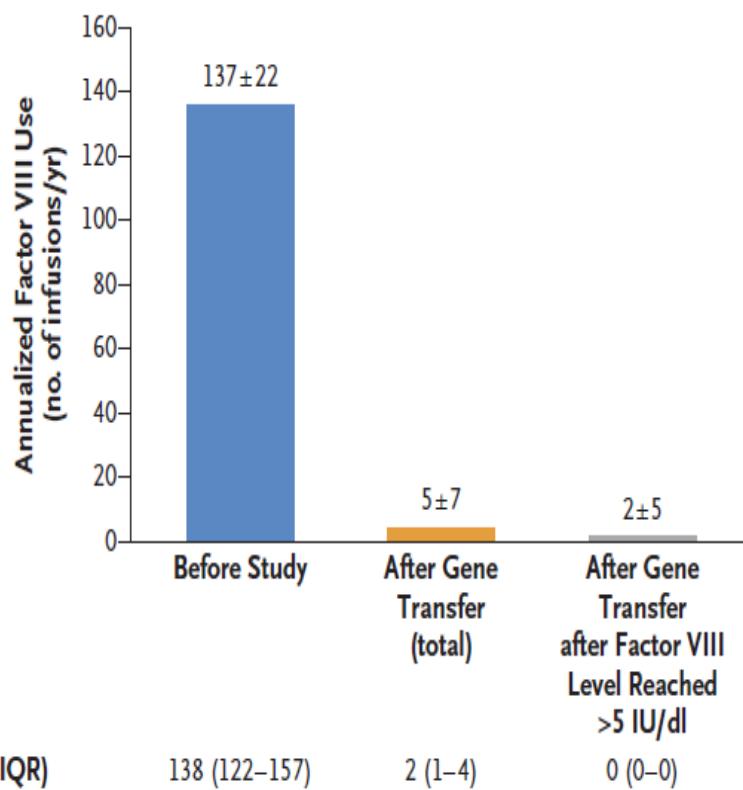
Gentransfer – Hämophilie A

High-dose cohort

A Annualized Bleeding Rate



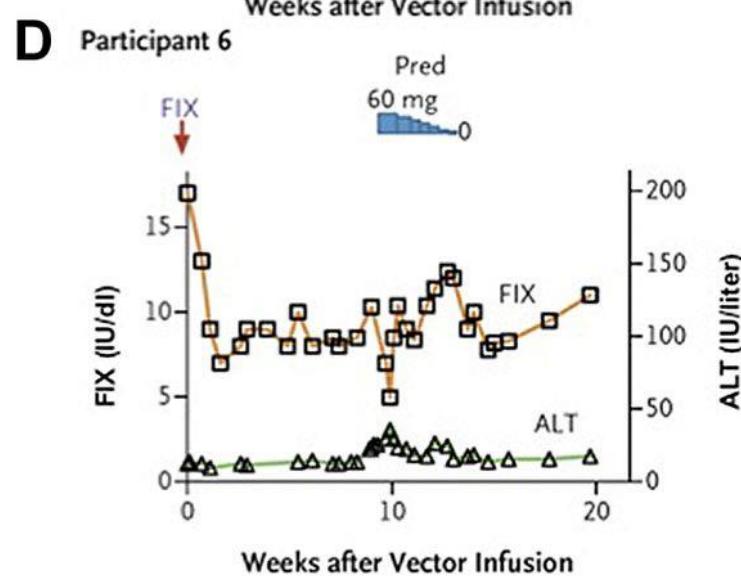
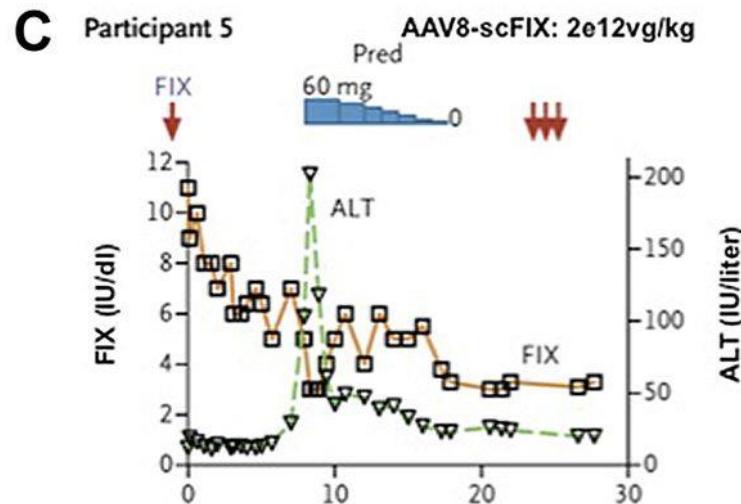
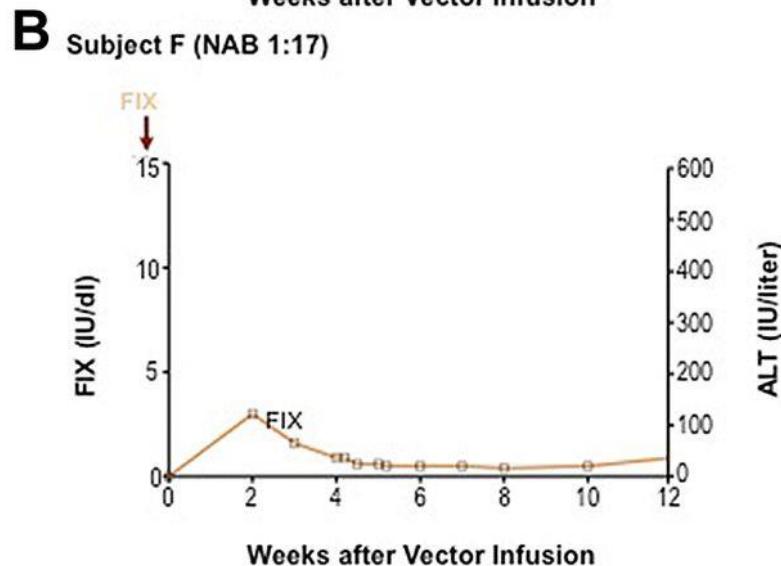
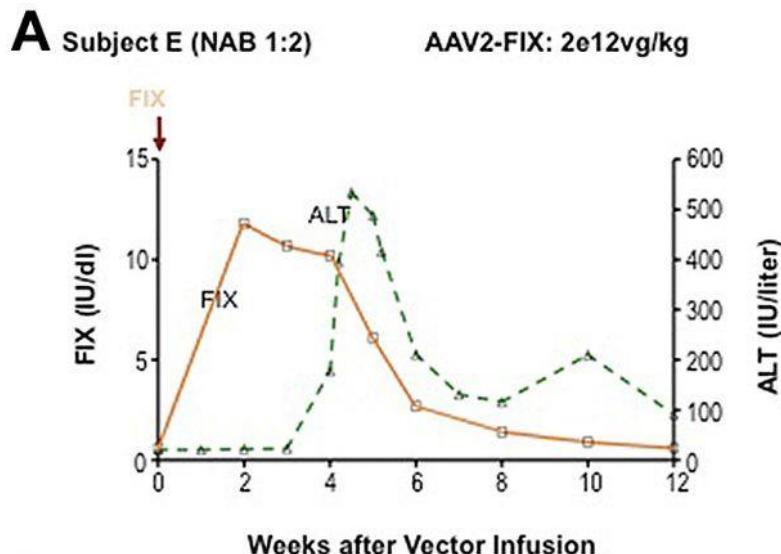
B Annualized Factor VIII Use



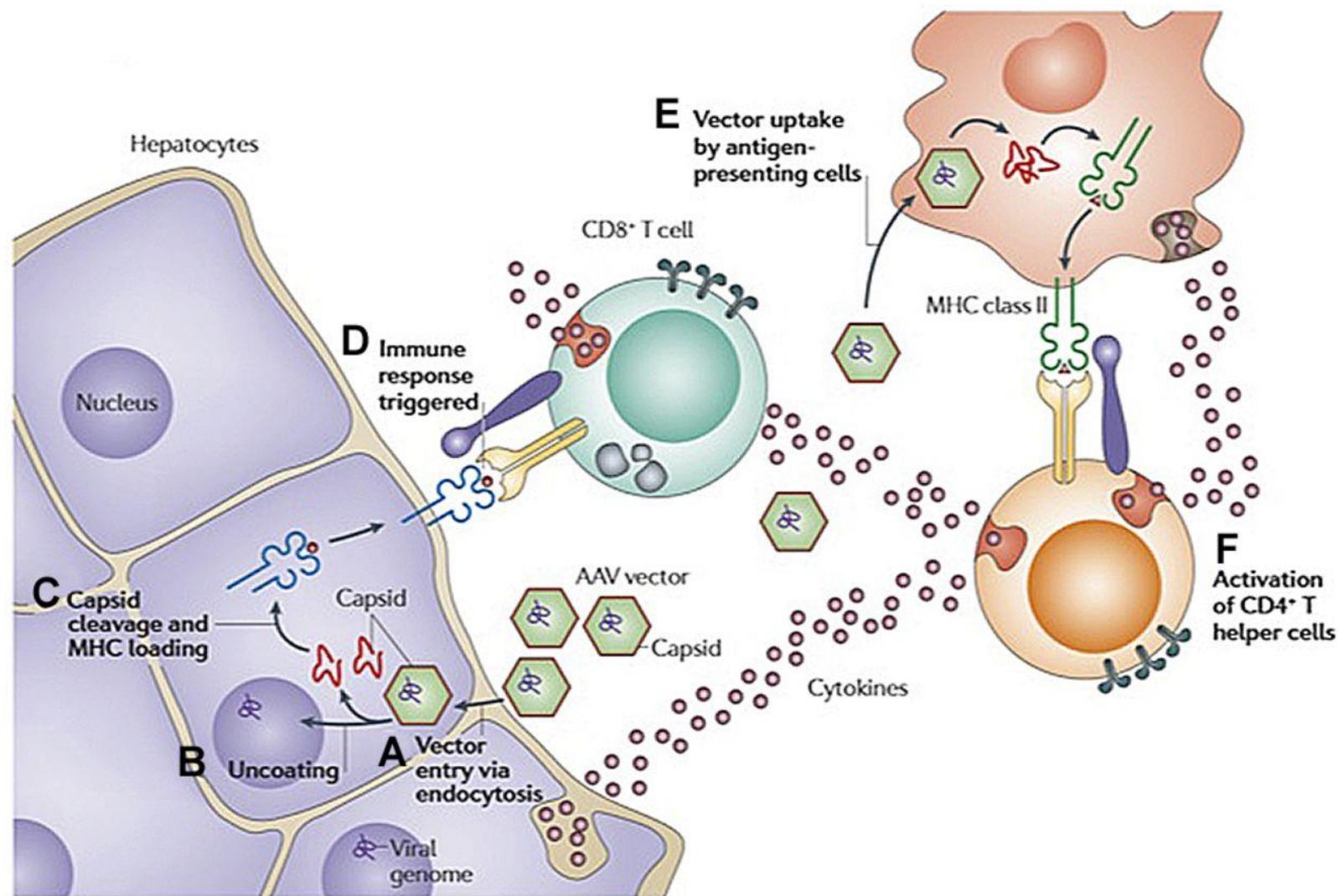
IQR: Interquartile range.

Rangarajan S et al. NEJM. 2017;377(26):2519-30.

Results in AAV-mediated gene therapy trials for subjects infused at a dose of 2×10^{12} vg/kg (high dose in both trials).



Hypothesis explaining simultaneous rise in liver enzymes and decline in FIX levels at high dose in AAV-FIX trials.



Erfreuliche Zukunft für Hämophilie-Patienten



- 
- 1** Amb. Onkologie-Zentrum ←
1 Blutspende →
1 Hämostaseologie →
1 Hämophilie-Zentrum →
♿ Barrierefreier Zugang →