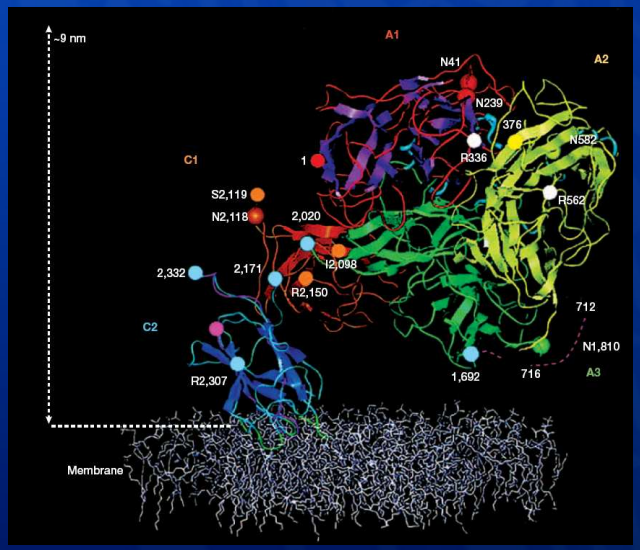
Update Hämophilie Behandlung



Sabine Heine

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes

Hämophiliesymposium Homburg

November 2012

Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII / IX

R. I. C. E.

Gentherapie: Hintergründe

- Monogenetisch bedingt (Hämophilie A und B)
- Gene für Faktor VIII und IX sind kloniert
- Schon geringe Expression bringt großen therapeutischen Effekt (Aktivität >1%)
- Breites therapeutisches Fenster
- Erfolg einfach durch Labortest zu bestimmen
- Tiermodelle etabliert (Maus, Kaninchen, Hund)

Gentherapie: Hintergründe II

- Ziel Gentransfer realistisch und erreichbar
- Gerinnungsfaktorgene mit viralem Vektorsystem
- Einige können sehr effizient DNA in Empfängerzellen liefern
- Viruspartikel rufen Immunantworten hervor (Langlebigkeit ⇓, Ausmaß der Genantwort ⇓)
- Einige hundert registrierte Versuchsreihen

Gentherapie

Tierstudie Gentherapie Hämophilie B

- AAV 8 (befällt Menschen nicht, keine Immunität)
- AAV 8 nur leberaffin
- Gabe über periphere Vene 5 Primaten
- Faktor IX 23%

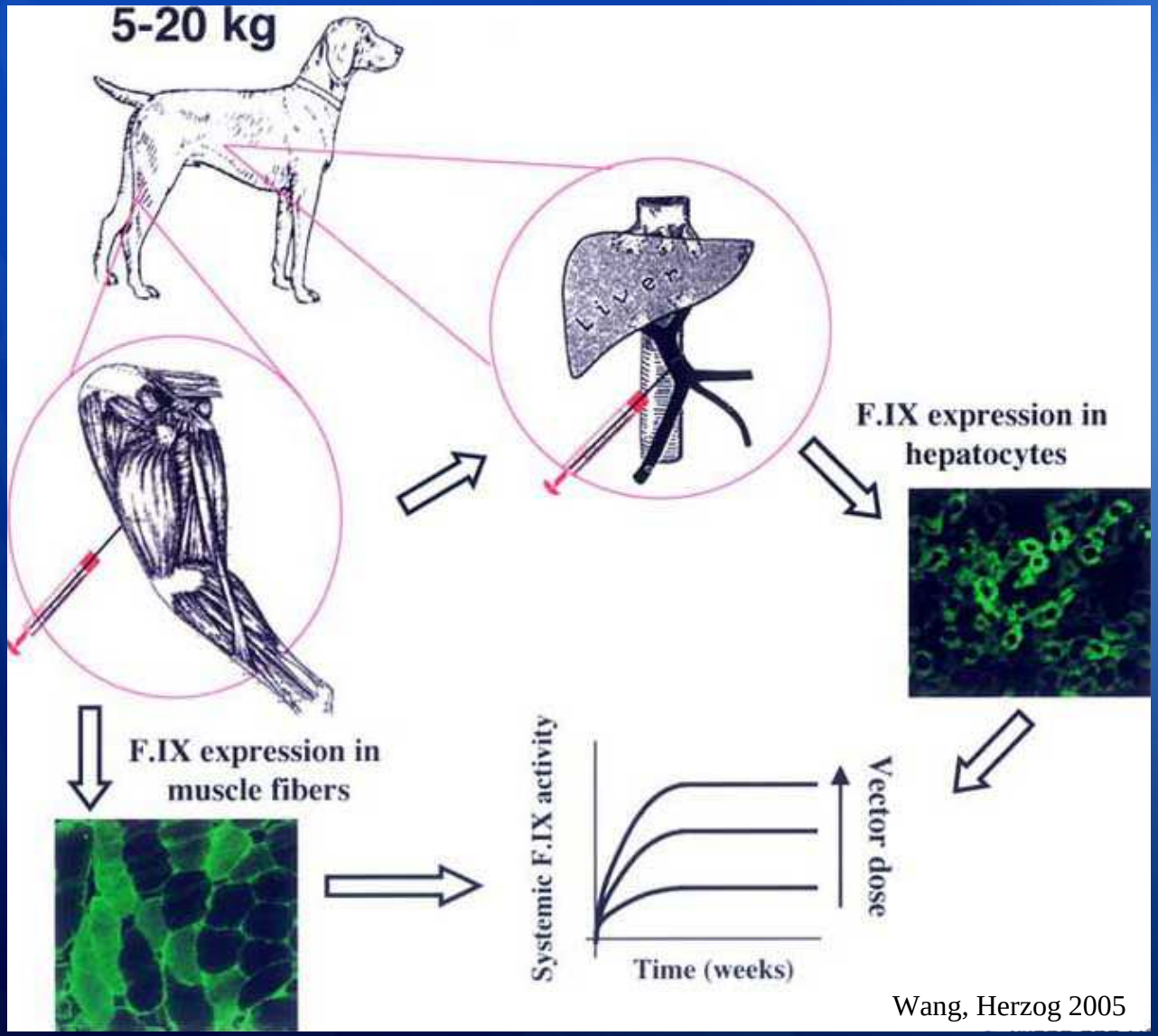
Gentherapie: Probleme

- Systemische Gabe von Adenovirus-Vektoren
  - Eigene Immunaktivierung
  - Schwere Entzündung
- Retrovirale Vektoren und adenoassoziierte Vektoren
  - Eigene Immunaktierung gering
  - Aber vorbestehende Immunität erschwert Abgabe des Vektors und Überleben der transduzierten Zellen
- Hemmkörperentwicklung?
- Keimzelllinienmodifikation?

Gentherapie: Klinische Studien I

Klinische Gentransfer-Studien für Hämophilie B

- 2 FDA genehmigte klinische Studien durchgeführt (zuerst an Hunden)
- Beide Adenovirus assoziierte virale Vektoren



Wang, Herzog 2005

Gentherapie: Klinische Studien I

Klinische Gentransfer-Studien für Hämophilie B

- 2 FDA genehmigte klinische Studien durchgeführt
- Beide Adenovirus assoziierte virale Vektoren

- i.m. Spritzen mit Vektor in Arme / Beine
- 8 Patienten
- Muskelproben zeigten Gentransfer + Expression
- Faktor IX jedoch nicht >1%

- Systemisch AAV >Ziel Leber
- Infusion AAV über Leberarterie
- 7 Patienten
- keine Toxizität
- hohe Dosen, hoher Faktor IX
- Therapeutische Werte nur 8 Wochen
- langsamer Abfall Faktor IX

Gentherapie: Klinische Studien II

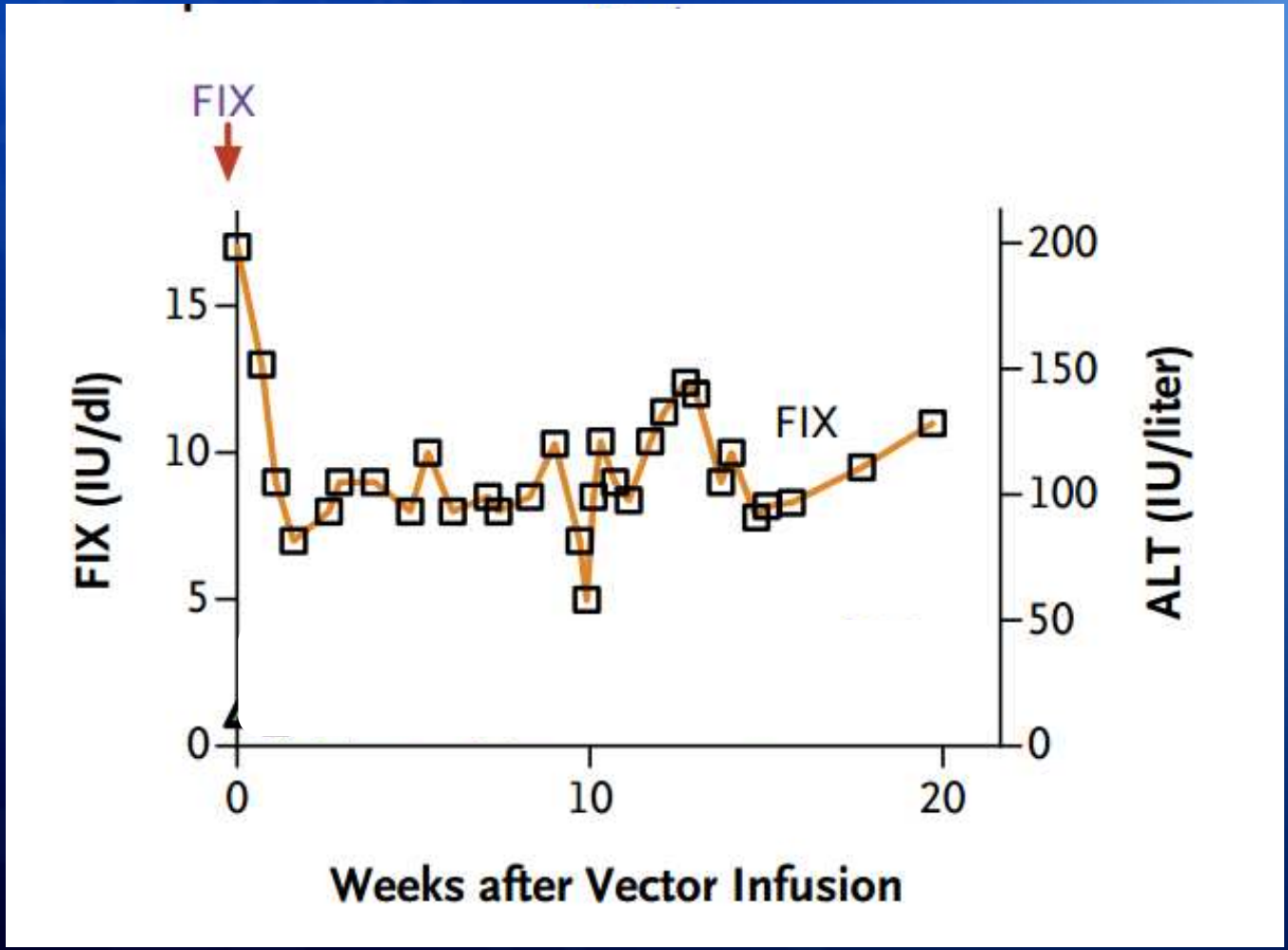
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 22, 2011 VOL. 365 NO. 25

Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer in Hemophilia B

Amit C. Nathwani, M.B., Ch.B., Ph.D., Edward G.D. Tuddenham, M.B., B.S., M.D., Savita Rangarajan, M.B., B.S., Cecilia Rosales, Ph.D., Jenny McIntosh, Ph.D., David C. Linch, M.B., B.Chir., Pratima Chowdary, M.B., B.S., Anne Riddell, B.Sc., Arnulfo Jaquilmac Pie, B.S.N., Chris Harrington, B.S.N., James O'Beirne, M.B., B.S., M.D., Keith Smith, M.Sc., John Pasi, M.D., Bertil Glader, M.D., Ph.D., Pradip Rustagi, M.D., Catherine Y.C. Ng, M.S., Mark A. Kay, M.D., Ph.D., Junfang Zhou, M.D., Yunyu Spence, Ph.D., Christopher L. Morton, B.S., James Allay, Ph.D., John Coleman, M.S., Susan Sleep, Ph.D., John M. Cunningham, M.D., Deokumar Srivastava, Ph.D., Etiena Basner-Tschakarjan, M.D., Federico Mingozzi, Ph.D., Katherine A. High, M.D., John T. Gray, Ph.D., Ulrike M. Reiss, M.D., Arthur W. Nienhuis, M.D., and Andrew M. Davidoff, M.D.

Gentherapie: Klinische Studien II



Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII / IX

R. I. C. E.

Strategien für länger wirkenden F VIII

- PEG (Polyethylenglykol) Konjugierung
  - Pegylierung führt zu Aufnahme von Wassermolekülen
  - größeres Volumen

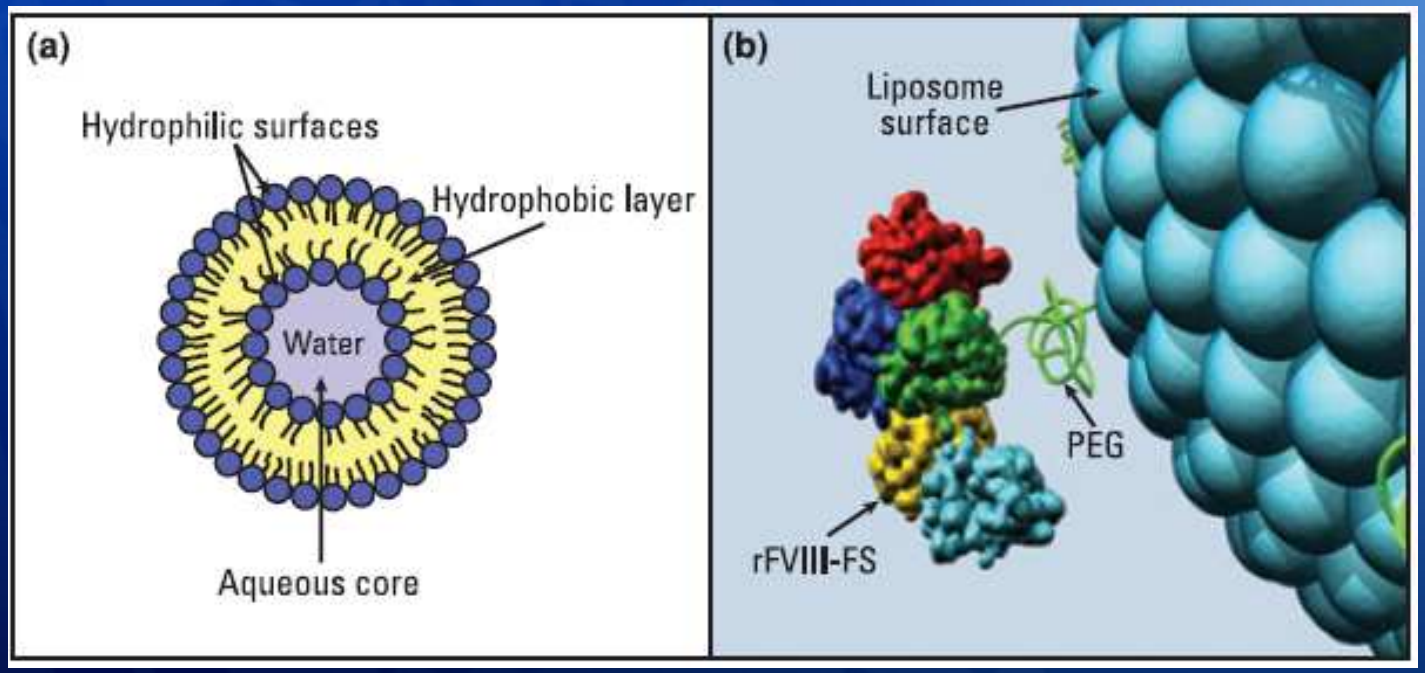
Nachteile PEG

- Weniger spezifische Aktivität (Schlüsselenzyme können nicht andocken)
- PEG nicht biologisch abbaubar

Vorteile PEG

- keine Nierenfiltration
- Schutz vor Immunzellen
- Schutz vor Abbau durch Proteasen

Strategien für länger wirkenden F VIII



Strategien für länger wirkenden F VIII

„An open-label phase I study to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of Bay 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII, in previously treated patients with severe hemophilia A"

Mr T. Coyle and coworkers

„Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant F VIII, a first human dose trial with GlycoPEGylated recombinant F VIII (N8-GP) in patients with hemophilia A"

Mr A. Tiede and coworkers

Strategien für länger wirkenden F IX

„Results of a phase I international clinical trial of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIV-FP) in patients with hemophilia B (PROLONG-9FP)“

Ms E. Santagostino and coworkers

„Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B“

Mr C. Negrier and coworkers

Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII / IX

R. I. C. E.

R. I. C. E.

Modus	Dauer (min)	Ort	Temperatur Haut (°C)	Temperatur Gelenk (℃)
Crushed ice, plastic bag	60	Vorderseite Knie	3,2	20,9
Ice pack	20	Seitlicher Knöchel	5,9	
Crushed ice, plastic bag	30	Vorderseite Knie	8	30,4
Crushed ice	20	Knöchel	9,2	
Crushed ice	26	Knöchel	10	
Ice chips, 3 kg, plastic bag	30	Vorderseite Knie	11,5	22,5