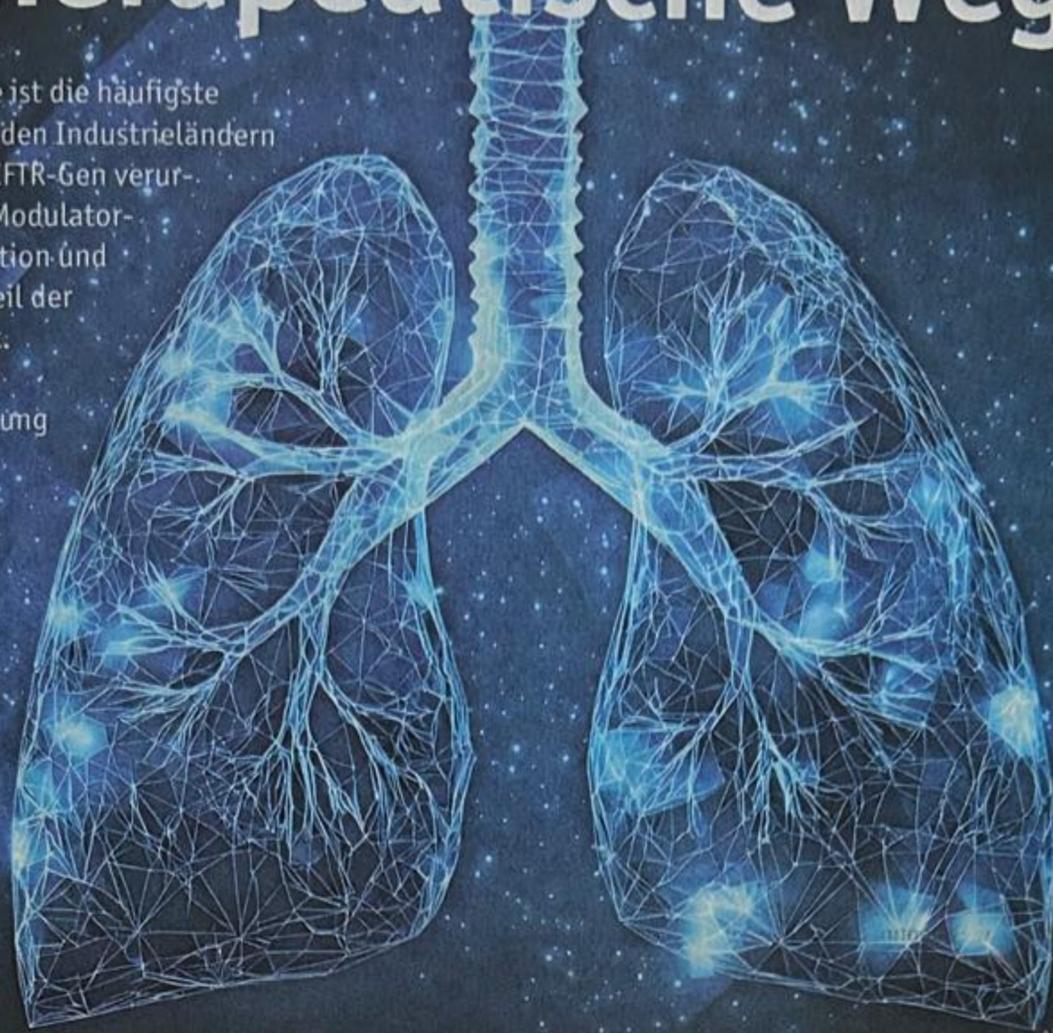


Neue therapeutische Wege

Expertenbericht. Mukoviszidose ist die häufigste monogenetische Erkrankung in den Industrieländern und wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Fortschritte in der CFTR-Modulator-Therapie haben die Lungenfunktion und Lebensqualität für einen Großteil der Betroffenen deutlich verbessert. Neben der kausalen Therapieentwicklung bleibt die Optimierung von mukolytischen, anti-inflammatorischen und antiinfektiven Behandlungen entscheidend.



Für Patienten, die keinen Zugang zu einer Modulatortherapie haben oder diese nicht vertragen, werden Strategien wie genetische Therapien oder die Beeinflussung alternativer Ionenkanäle entwickelt.

© (2) Ekaterina / stock.adobe.com

Von Simon Y. Graeber und Marcus A. Mall

Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) ist die häufigste tödlich verlaufende monogenetische Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung und wird durch Mutationen in dem Gen, das den epithelialen Chloridkanal „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) kodiert, verursacht. Da der CFTR-Kanal in zahlreichen Epithelien exprimiert wird, handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine komplexe Multiorganerkrankung. Da jedoch über 90 Prozent der Morbidität und Mortalität durch die Lungenerkrankung verursacht werden, haben sich die Forschung und Entwicklung neuer Therapien bislang weitgehend auf die Lunge fokussiert. Aufbauend auf der Entdeckung des Gendefekts hat die Grundlagenforschung der letzten Jahrzehnte zum besseren Verständnis der Pathophysiologie geführt und vielversprechende Therapieansätze, die im vorliegenden Ausblick über die Zukunft der Mukoviszidoseforschung und -therapie näher beleuchtet werden, hervorgebracht.

CFTR-Modulatoren und der Weg zur personalisierten Medizin

Die Entdeckung des CFTR-Gens 1989 war die Grundlage für die weiteren Fortschritte der Forschung in den letzten Jahren. Mithilfe von Hochdurchsatzverfahren konnten kleine Moleküle, sog. CFTR-Modulatoren, die direkt am CFTR-Protein wirken, identifiziert werden. Die häufigste Mutation F508del, die bei ca. 85 Prozent der CF-Patienten auf mindestens einem Allel vorkommt, geht mit einem Faltungsdefekt des CFTR-Proteins und dem kompletten Funktionsverlust einher. Mithilfe der Kombinationstherapie aus Elexacaf-tor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) kön-

nen ca. 40 bis 50 Prozent der normalen CFTR-Funktion wiederhergestellt werden, was in deutlichen Verbesserungen der Lungenfunktion, der Exazerbationsrate und der Lebensqualität der Betroffenen resultiert. In „Real-world“-Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass ETI bei Patienten ab 12 Jahren die Sputumviskosität und die Zusammensetzung des Mikrobioms deutlich und lang anhaltend verbessert sowie die Inflammation der Atemwege vermindert, was zur Reduktion der Mukusobstruktion und der Bronchialwandverdickung im MRT führt. In Einzelzellanalysen an Epithel- und Immunzellen aus den Atemwegen konnte zusätzlich gezeigt werden, dass sich die bei Mukoviszidose gestörte Epithelfunktion und die Wirtsabwehr fast der von gesunden Kindern angleichen, wenn diese hocheffektive Therapie bereits im Alter von sechs Jahren begonnen wird.

In Deutschland ist eine CFTR-Modulator-Therapie aktuell für ca. 85 Prozent der CF-Patienten aufgrund ihres Genstatus zugelassen. Eine zentrale Forschungsfrage für die nächsten Jahre ist, wie auch den restlichen 15 Prozent eine effektive kausale Therapie ermöglicht werden kann.

In-vitro-Untersuchungen an Zelllinien („Fischer-rat-thyroid“ [FRT]-Zellen) konnten zeigen, dass ETI neben F508del auch bei 177 weiteren CFTR-Mutationen die CFTR-Proteinreifung und -Funktion verbessert. Dies führte in den USA, jedoch nicht in Europa, zu einer Erweiterung der Zulassung. Mithilfe von personalisierten Zellmodellen wie primären Nasalepithelzellkulturen oder intestinalen Organoiden, die in den vergangenen Jahren in der Forschung entwickelt wurden, kann das Therapieansprechen von einzelnen Patienten untersucht werden.



In Zellmodellen kann das Therapieansprechen einzelner Patienten untersucht werden.

Dieses sog. Theratyping und klinische Off-label-Therapien konnten das Ansprechen einer beträchtlichen Anzahl weiterer, teils sehr seltener CFTR-Varianten auf ETI nachweisen und sind ein Beleg dafür, dass sich der Anteil aktuell nicht-behandelbarer Patienten durch diesen Forschungsansatz in absehbarer Zeit in etwa halbieren könnte. Mit diesen personalisierten Modellen konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass N1303K, die dritthäufigste Mutation des CFTR-Gens in Deutschland, für die weder in Europa noch in den USA eine CFTR-Modulator-Therapie zugelassen ist, ebenfalls auf ETI anspricht und in off-label Therapien zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führte. Diese Ansätze sind insbesondere für Patienten mit sehr seltenen CFTR-Varianten, die kumulativ jedoch ca. 15 Prozent der CFTR-Mutationen ausmachen, von Bedeutung, da sie möglicherweise einen Weg zur Zulassung einer CFTR-Modulator-Therapie für diese Patientengruppe aufzeigen können.

Erfolge und Herausforderungen

Trotz dieser Forschungserfolge in den vergangenen Jahren bleibt zu beachten, dass die aktuellen CFTR-Modulatoren die CFTR-Funktion bisher nicht komplett normalisieren. Insbesondere bei Patienten mit etablierter Lungenerkrankung verbessert sich zwar die Zusammensetzung des Atemwegsmikrobioms und die Inflammation geht deutlich zurück; diese Effekte erzielen aber nicht das Niveau gesunder Kontrollpersonen. Eine zentrale Forschungsfrage bei CF-Patienten mit Modulatortherapie wird in den nächsten Jahren sein, wie eine komplette Wiederherstellung der CFTR-Funktion erreicht werden kann. Hierzu werden aktuell mehrere aussichtsreiche Ansätze verfolgt: Zum einen wird weiterhin

mit Hochdurchsatzverfahren nach neuen, effizienteren CFTR-Modulatoren gesucht. Der neue Korrektor Vanzacaftor zeigt in Kombination mit Tezacaftor und dem länger wirkenden Verstärker Deutivacaftor in Phase-II-Studien bei Patienten mit mindestens einem F508del-Allel erfolg-versprechende Ergebnisse und wird derzeit in Phase-III-Studien getestet.

Des Weiteren belegen präklinische Daten mit verschiedenen, neuen Modulatorkombinationen, dass eine vollständige Korrektur der CFTR-Funktion möglich sein kann. Obwohl sich diese Ansätze teilweise noch in einem frühen Stadium der Entwicklung befinden, deuten sie darauf hin, dass es in Zukunft möglich sein wird, die CFTR-Funktion und damit den Gesundheitszustand von Patienten mit modulierbaren Mutationen weiter zu verbessern.

Bei Patienten mit Stoppmutationen, die die Bildung eines vollständigen Proteins verhindern, werden jedoch auch neuere und effizientere CFTR-Modulatoren keinen Effekt haben. Die zentrale Forschungsfrage für diese Patientengruppe wird sein, welche alternativen Ansätze die CFTR-Funktion verbessern können. In den vergangenen Jahren konnten „Read-through“-Wirkstoffe entwickelt werden, die durch das Überlesen des Stopp-Codons zu einer, wenn auch oft ineffektiven, Translation des CFTR-Proteins führen. Die Funktion dieses Proteins könnte dann jedoch in Kombination mit klassischen CFTR-Modulatoren weiter verbessert werden.

Der Read-through-Wirkstoff ELX-02 zeigte in einer Phase-I-Studie ein gutes Sicherheitsprofil und wird aktuell in einer Phase-II-Studie in Kombination mit dem Verstärker

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 14

Impressum

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Wien. Geschäftsführung: Joachim Krieger, Juliane Ritz, Dr. Alexander Barta. Leitung Journals und Redaktionen Medizin: Mag. Birgit Schindler-Loss. Chefredaktion: Raoul Mazhar (RM; DW 319). stv. Chefredaktion: Mag. Martin Khmek-Burger, BSc (MB; DW 238). Redaktion: Mag. Renate Haiden (RH; DW 105), verantwortlich für Komplementärmedizin, Dr. Verena Kienast (K; DW 222), verantwortlich für Apotheker Plus, Dr. Katharina Edtstadler (KE; DW 151), Dr. Stefanie Schmellinkamp (StS; DW 102), Mag. Patricia Steurer (PS; DW 128), Johanna Wolfberger, PhD (JW; DW 317). Sonderproduktionen: Mag. Katharina Kloubocnik (KK; Chefin vom Dienst, DW 326). Gestaltung/Produktion: Maximilian Baumann, Ralf Dolberg, Till Schlösz, Stephan Thomaier. Leitung Verkauf Medizin: Robert Seiwald. Anzeigenverkauf: Robert Seiwald (DW 335), Mag. Andrea Zangerl (DW 337), Mag. Birgit Kimmel, (DW 341), verantwortlich für Apotheker Plus und Komplementärmedizin. Mediaservice: Karin Husslik (DW 320). Es gilt die Anzeigenpreisliste 2024. Kleinanzeigen/Sekretariate: Christine Neger (DW 316). Berater der Redaktion: Dr. Christoph Dachs, Dr. Reinhold Giehr, Prof. Dr. Sibylle Kietzke, Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz, Dr. Heidemarie Abrahamian, Prof. Dr. Bernhard Lubvik, Prof. Dr. Marko Peck-Radosavljevic, Prof. Dr. Alexandra Kavcizky-Willer, Prof. Dr. Dr. Reinhard Grabner, Prof. Dr. Johannes Huber, Prof. Dr. Cornelia Lan-Floel, Doz. Dr. Martin Hülsmann, Doz. Dr. Patrick Weiminger, Prof. Dr. Roland Sedivy, Prof. Dr. Thomas Stompe, Prim. Dr. Christa Rados, Dr. Wolfgang Beiglbock, PD Dr. Anshang Vallipour, Dr. Ella Bragagna, Prof. PD Dr. Hans-Peter Hutter, Dr. Florian Wimpfissinger. Verlagsanschrift: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Tel. +43/1/330 24 15-0, Fax +43/1/330 24 26, E-Mail: aeztra@springer.at. Verlagsort: Wien. Erscheinungsort: Wien. Verlagspostamt: 1040 Wien P.b.b., ISSN: 1862-7137. Design: Trimedia Communications Austria GmbH/Collectiva Design GmbH. Druck und Vertrieb: Coldstream Fulda GmbH & Co KG, Am Eichenzeiler Weg 8, D-36124 Eichenzell. Erscheinungsweise: 44 x pro Kalenderjahr, Versand per Post. Bezugspreis pro Jahr: Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com. Abonnement: Springer Nature Customer Service Center GmbH Tiergartenstraße 15, 69121 Heidelberg, Deutschland. Tel: +49-6221-345-0 Fax: +49-6221-345 42 29 customerservice@springernature.com. Bezugsbedingungen: Das Abonnement für Einzelbezieher gilt mit Bezug des ersten Heftes jeweils für ein Jahr mit der in der Preisliste für einen vollen Jahrgang angegebenen Anzahl von Ausgaben. Abbestellungen innerhalb dieser Laufzeit können nicht entgegengenommen werden. Das Abonnement der Zeitschrift verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn nicht bis 2 Monate vor Ablauf des Abonnements beim Verlag eine schriftliche Kündigung eingegangen ist. Adressänderungen: Informieren Sie uns bitte sofort. Geben Sie uns dabei den Namen der Zeitschrift sowie die alte und neue Adresse bekannt. Reklamationen für nicht erhaltene Hefte können nur innerhalb von 2 Wochen nach dem Erscheinen angenommen werden. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren: Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Zeitung oder Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Science + Business Media. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. Hinweise zur Verwertung: Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. Produkthaftung: Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. Um einen angenehmen Lesefluss zu gewährleisten, verzichten wir auf das Binnen-I oder auf die gesonderte weibliche und männliche Form bei personenbezogenen Bezeichnungen wie „Arzt“ und „Patient“. Gemeint ist stets sowohl die weibliche als auch die männliche Form. Wir hoffen auf Ihr Verständnis. In Bezug auf Ethik und Datenschutz ist es entscheidend, KI-Systeme verantwortungsvoll und unter Einhaltung aller rechtlichen Datenschutzanforderungen zu verwenden, um schädliche Anwendungen zu vermeiden und Fairness sowie Transparenz sicherzustellen, weshalb wir die Verwendung von KI-Systemen an entsprechender Stelle kennzeichnen. Eigentümer und Copyright-Inhaber: © 2024 Springer-Verlag/Wien. Springer Medizin ist Teil von Springer Nature.

Fortsetzung von Seite 13

Ivacaftor bei Patienten mit mindestens einer G542X-Mutation getestet. Ein weiterer, bisher präklinischer Ansatz ist das Überlesen des Stopp-Codons durch eine Reduktion des eukaryotischen Release-Faktors 1 (eRF1), was in CF-Atemwegsepithelzellen zur Wiederherstellung der CFTR-Expression und -Funktion führte. Diese Forschungsergebnisse geben Hoffnung, dass auch bei Patienten mit vermeintlich nicht-modulierbaren Mutationen mit einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Strategien eine signifikante Wiederherstellung der CFTR-Funktion erreicht werden kann.

Zukunft der Gentherapie

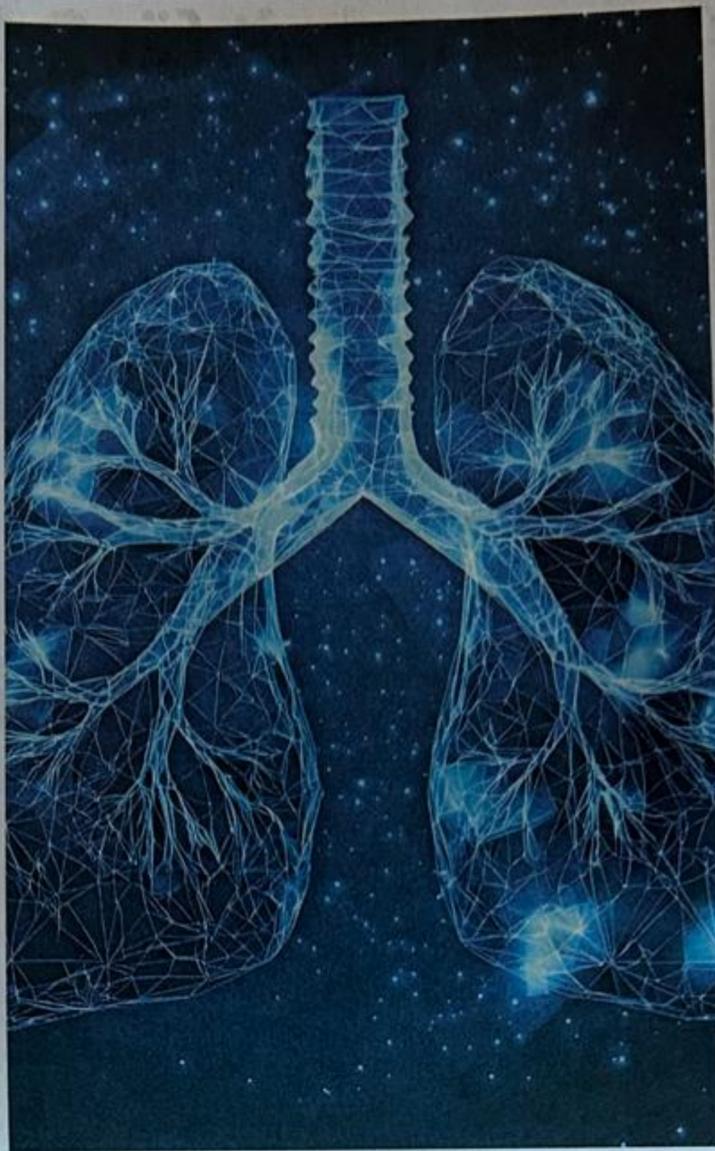
Die Gentherapie bietet als Forschungsfeld der Zukunft eine weitere Möglichkeit, eine Behandlungsoption für die ca. 15 Prozent der Patienten zu ermöglichen, die aktuell genetisch nicht für eine CFTR-Modulator-Therapie infrage kommen oder diese nicht vertragen. Bereits kurz nach der Identifizierung des CFTR-Gens wurden in den 1990er-Jahren erste Gentherapiestudien für Mukoviszidose durchgeführt, diese blieben jedoch ohne Erfolg. Durch die Fortschritte in der Forschung zu viralen Vektoren, Lipidnanopartikeln und Genomeditierungstechniken befinden sich aktuell mehrere unterschiedliche Ansätze in der präklinischen und frühen klinischen Entwicklung.

DNA-Gentherapien

Ein Ansatz ist die Gentherapie mithilfe inhalativ verabreichter DNA, bei der das CFTR-Gen über einen viralen Vektor in die Atemwegszellen transportiert wird. Hier wird aktuell die Gentherapie 4D-710 mit einem adenoassoziierten Virusvektor in einer Phase-I/II-Open-Label-Studie mit einer einzelnen Dosis an Erwachsenen mit CF getestet. Nachteil eines solchen Virusvektors ist eine potenziell induzierte Immunreaktion, die eine mehrfache Applikation deutlich erschweren könnte. Des Weiteren ist die Verpackungskapazität eines adenoassoziierten Virusvektors nicht für das gesamte CFTR-Gen ausreichend, sodass eine Deletion von vermeintlich unwichtigen Teilen mit bisher unklaren Folgen notwendig ist. Dieses Problem könnten lentivirale Vektoren überbrücken, mit deren Hilfe das gesamte CFTR-Gen transferiert werden kann. In präklinischen Forschungsarbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass die Integration der gesunden CFTR-DNA in das Genom mithilfe eines lentiviralen Vektors zu einer lang anhaltenden Expression führt. Eine klinische Studie mit einem lentiviralen Vektor (BI 3720931) befindet sich aktuell in Vorbereitung. Die Ergebnisse dieser Pilotstudien, insbesondere die Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sowie die ersten Daten zu Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit der CFTR-Expression, werden entscheidend für die zukünftige Ausrichtung der mutationsagnostischen Gensersatztherapie bei CF sein. Die Forschung in den nächsten Jahren wird ergeben, ob mit diesem Ansatz eine komplette Wiederherstellung der CFTR-Funktion bei allen CF-Patienten möglich ist.

mRNA-Gentherapien

Ein weiterer gentherapeutischer Ansatz ist die Inhalation von CFTR-mRNA, die in speziell für die Aufnahme in Atemwegsepithelzellen konzipierten Lipidnanopartikeln



Eine andere chancenreiche Möglichkeit zur Behandlung von Nonsense-Mutationen ist der Einsatz modifizierter Transfer-RNAs, die das selektive Überlesen des Stopp-Codons bewirken. Des Weiteren wurden in den letzten Jahren große Fortschritte in der Genomeditierung erzielt. Zum Beispiel konnte in Darmorganoiden von CF-Patienten mit verschiedenen Nonsense-Mutationen die CFTR-Funktion mithilfe von „clustered regularly interspaced short palindromic repeats“ (CRISPR) basierter Prime-Editierung ohne „Off-target“-Effekte wiederhergestellt werden. Diese Fortschritte nähren die Hoffnung, dass Genomeditierung in der Zukunft auch in vivo bei CF-Patienten angewendet werden kann und potenziell eine vollständige Korrektur des Gendefekts in allen Organen ermöglicht.

Offene Fragen

Bevor diese vielversprechenden genetischen Therapien jedoch bei CF-Patienten eingesetzt werden können und im Idealfall zu einer Heilung führen, müssen in den nächsten Jahren noch einige Fragen mithilfe der Forschung beantwortet werden. Zum einen müssen besonders die potenziellen, evtl. auch spät auftretenden Nebenwirkungen von genetischen Therapien aufmerksam verfolgt werden. Insbesondere bei viralen Vektoren, die in das Wirtsgenom integriert werden, besteht das potenzielle Risiko einer Onkogenität, sodass eine langfristige Überwachung stattfinden muss. Außerdem ist aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse nicht abschließend geklärt, welche Zelltypen im Atemwegsepithel optimalerweise therapiert werden sollten.

Mehr zu offenen Fragen, therapeutischen Angriffspunkten und neuen symptomatischen Therapieoptionen finden Sie im Originalartikel.

Fazit für die Praxis

- Die Dreifachkombinationstherapie aus Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor (ETI) verbessert die Lungenfunktion und reduziert die Keimlast und Inflammation in den Atemwegen von Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation.
Therotyping mit primären nasalen Epithelzellkulturen oder intestinalen Organoiden kann eine personalisierte Therapie bei Patienten mit seltenen Mutation ermöglichen.
Die DNA-Gensatz-Therapie mit viralen Vektoren und mRNA-Therapien mit Lipidnanopartikeln befinden sich bereits in frühen klinischen Studien.
Genomeditierung ermöglicht bereits die präzise Korrektur einzelner Mutationen in vitro.
Die Modulierung alternativer Ionenkanäle führt zur Verbesserung der mukoziliären Clearance als mutationsunabhängige Therapieoptionen für Patienten mit zystischer Fibrose (CF) und potenziell anderen mukooberstruktiven Lungenerkrankungen.
Die Entwicklung neuer und effektiver antiinflammatorischer und antiinfektiver Therapien bleibt trotz hocheffektiver Modulatoren des „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) weiterhin wichtig, insbesondere für Patienten mit irreversiblen strukturellen Lungenschäden.

transportiert wird. Großer Vorteil sind die deutlich geringere Größe der mRNA im Vergleich zur DNA und die in der Theorie geringere Immunogenität gegenüber viralen Vektoren. Nachteil ist jedoch, dass die mRNA intrazellulär abgebaut wird und daher deutlich häufigere Applikationen der CFTR-mRNA notwendig sind. Es befinden sich aktuell mehrere Präparate in frühen klinischen Studien (ARCT-032 und VX-522), aber es wird weitere Forschung benötigen, um zu klären, ob mit einer wiederholten mRNA-Therapie eine vollständige und v. a. lang anhaltende Korrektur des CF-Basisdefekts in der Lunge möglich ist.

Antisense-Oligonukleotide

Neben genetischen Ansätzen, die durch den Ersatz von DNA oder mRNA eine mutationsunabhängige Therapie ermöglichen, wurden durch intensive Forschung auch mutationspezifische genetische Strategien entwickelt. Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind synthetische, kurzkettige, einzelsträngige Nukleinsäuren, die direkt an die Ziel-RNA binden und das Spleißen verändern können.

In präklinischen Untersuchungen konnte mit dieser Methode bei der Spleiß-Mutation 3849+10kb C>T die Menge korrekt gespleißter mRNA deutlich erhöht und sogar bei der Stoppmutation W1282X durch Überspringen von Exon 23 ein zumindest teilweise funktionierendes CFTR-Protein exprimiert werden. Therapien mit ASO wurden bereits bei anderen genetischen Erkrankungen, wie der spinalen Muskelatrophie und der Duchenne-Muskeldystrophie, zugelassen, und ein erster Kandidat zur Therapie bei CF-Patienten erwies sich in einer Phase-I-Studie als sicher und gut verträglich.



Gentherapien könnten eine Option für ca. 15 Prozent von bislang nicht behandelbaren CF-Patienten sein.

Weiter lesen ...



Hier kommen Sie zum ungekürzten Originalbeitrag „Zukunft der Mukoviszidoseforschung und -therapie“, erschienen in Monatsschr Kinderheilkd 172, 523–531 (2024). https://doi.org/10.1007/s00112-024-01954-4



Druckauflage 18.836 (ÖAK - 24/R)

Inhalte der „Arzte Woche“ sind seit Oktober 2010 auch über die Zeitungsdatenbank der APA (https://www.defacto.at) abrufbar.