



Genterapi – udvikling og status

Line Kessel, overlæge, klinisk forskningslektor, Rigshospitalet



Genterapi - hvad er det?

Terapeutisk princip hvor sygdomme, der skyldes genetiske forandringer, behandles ved at korrigere den underliggende genetiske "fejl"

Hører under gruppen af **ATMP** (Advanced Therapy Medicinal Products)

- **Genterapi:** laboratoriefremstillet genetisk materiale, der overføres til celler eller væv for at korrigere gendefekter eller forstærke funktioner som påvirker kroppens evne til at behandle arvelige eller erhvervede sygdomme (Luxturna)
- **Celleterapi:** celler isoleres og manipuleres for at ændre deres biologiske karakteristika for at styrke kroppens evne til at helbrede eller forebygge sygdomme, eks øge immunforsvarets evne til at bekæmpe kræftceller (CAR-T)
- **Vævsterapi:** celler eller væv manipuleres og gives til en patient for at reparere eller erstatte beskadiget væv eller organer (holoclar)



Gener og sygdom

Gener koder for proteiner

Proteiner er kroppens byggesten

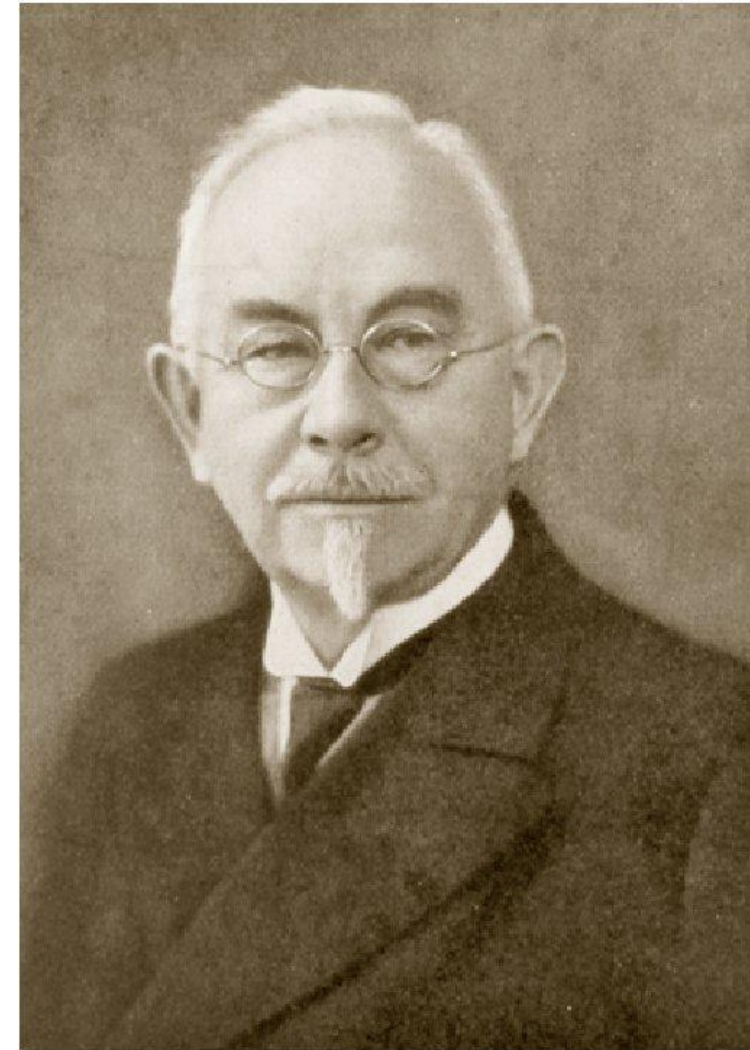
Fejl i kodningen kan medføre sygdom

Ca 1/100 har en genetisk betinget sygdom (WHO)

43 mio personer er blinde på verdensplan

Heraf skyldes ca 1/3 genetiske forandringer

Genetisk-betingede nethindesygdomme rammer 1/1400



Wilhelm Johannsen (1857-1927, professor ved KU) navngav "gener" i 1909



Genetiske nethindesygdomme

2/3 debuterer før 30 års alderen

3/4 har isoleret nethindesygdom, 1/4 har nethindesygdom + sygdom andre steder i kroppen (eks Bardet-Biedel syndrom)

Blandt børn/unge ses nethindesygdom hos 13/100.000 svt ca 13% af synshandicappede børn i DK (ca 235)

Ca 150 personer i Danmark har diagnosen Lebers kongenitte amaurose

Langt de fleste sygdomme er fremadskridende og medfører svært synshandicap eller blindhed tidligt i livet



Jean Bennett og Albert Maguire



Udvikling af genterapi

1972
Ideen om
genterapi
offentliggjort i
Science

1997
RPE65 genet
beskrives at
kunne give LCA

2017
Luxturna
godkendes i USA

2018
Luxturna
godkendes i EU

1994
Første dyreforsøg
med genterapi

2001
Afprøvning af
genterapi i hunde

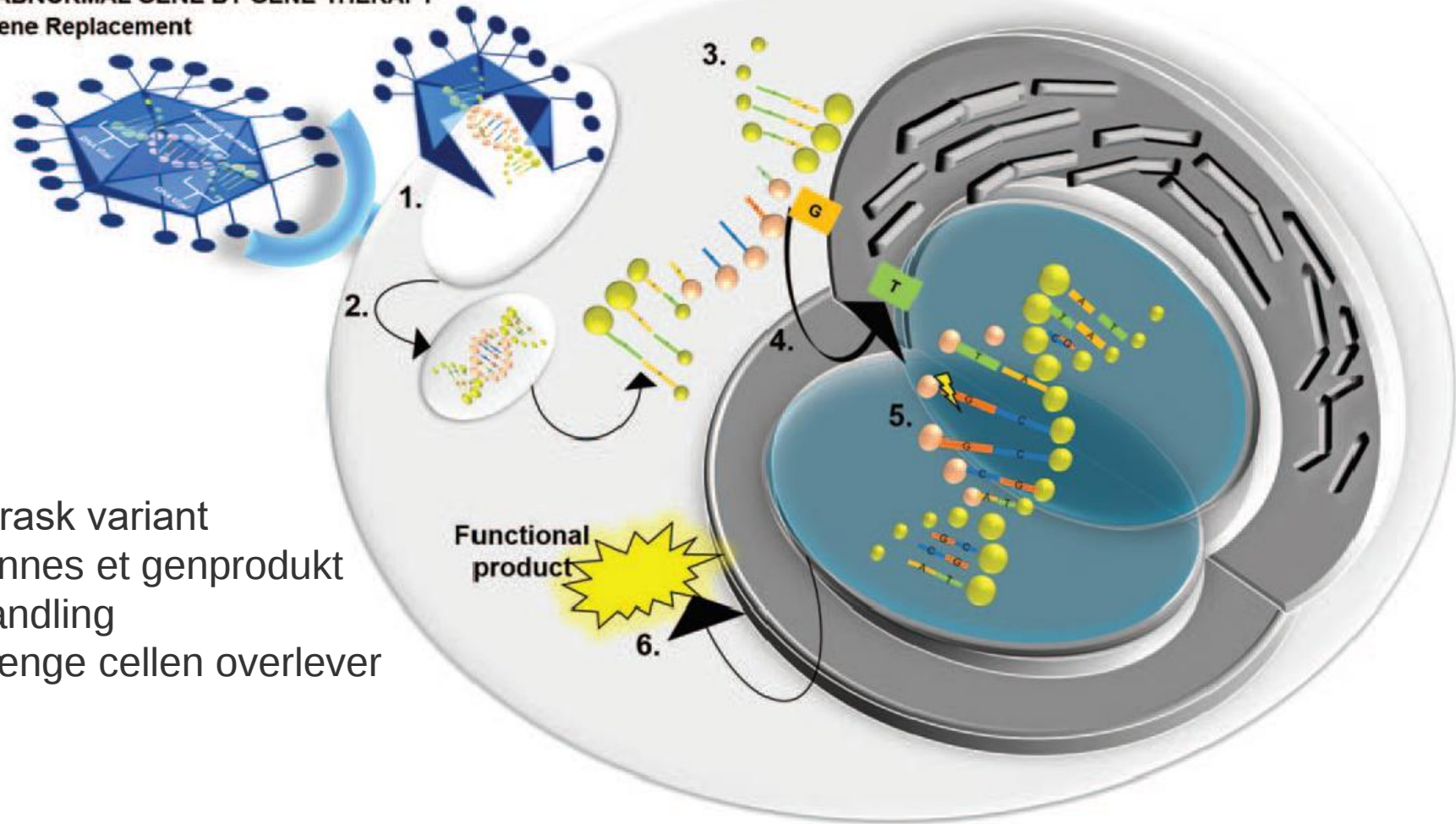
2007
Forsøg med
genterapi hos
mennesker

2020
Luxturna
godkendes i DK
og de første
patienter
behandles



Gene replacement therapy

FIXING AN ABNORMAL GENE BY GENE THERAPY
A. Gene Replacement



Erstatter "sygt" gen med en rask variant
Kan bruges hvis der ikke dannes et genprodukt
Principielt set én-gangsbehandling
Det "nye" gen overlever så længe cellen overlever

Gene silencing

Man indgiver molekyle som blokerer for, at et defekt gen kan aflæses eller en defekt i genet springes over

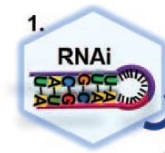
Virker typisk på RNA niveau (post-translationelt) – behov for kontinuert behandling



FIXING AN ABNORMAL GENE BY GENE THERAPY B. Gene Silencing

Entering RNAi inside the cell

- Transposition
- Virus
- miRNAs (microRNAa)
- Experimental Process



3.

4.

5.

U-A
T-A
G-C

RNA Polymerase
RNAi
Missense Mutation

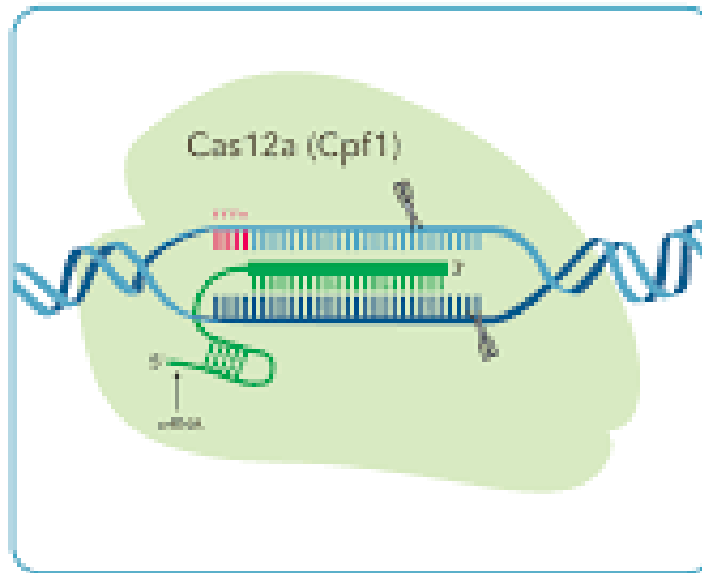
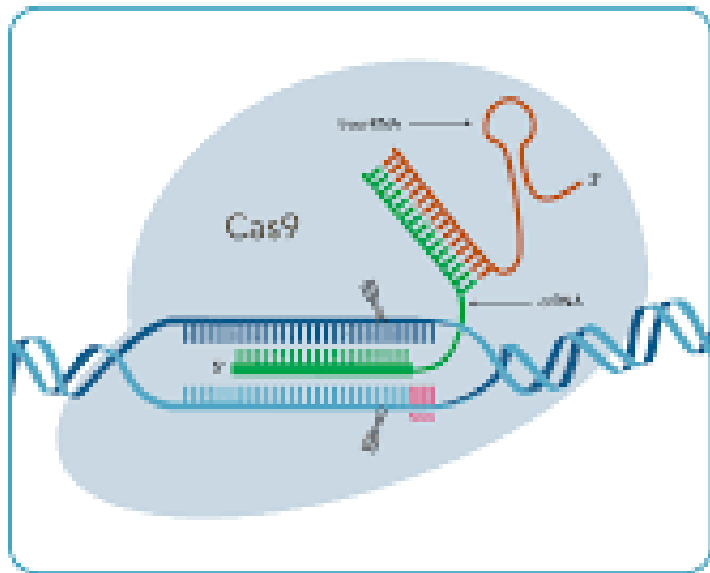
RNAi: Interference RNA

Translate

Transcript mRNA

Abnormal functional product

CRISPR-cas9 - gen saks, der kan klippe og indsætte nyt genmateriale



Rettet mod specifikke varianter i ét specifikt gen
Afprøves aktuelt på mennesker med specifik CEP-290 gen variant



Virus vektorer

Adeno-associeret virus:

- Ikke patogen
- Integreres ikke i cellens DNA
- Kan ikke replikere sig selv
- Immunrespons – begrænset i øjet men kan give cytokinrush når det administreres systemisk
- Begrænset bærerkapacitet (5 kb ~ kan kun bære små gener)

Lentovirus

- Større bærerkapacitet (9-10 kb)
- Kraftigt immunrespons
- Integreres i cellens DNA ~ risiko for fejlinsertion og mutationer



Genterapi giver de blinde synet tilbage

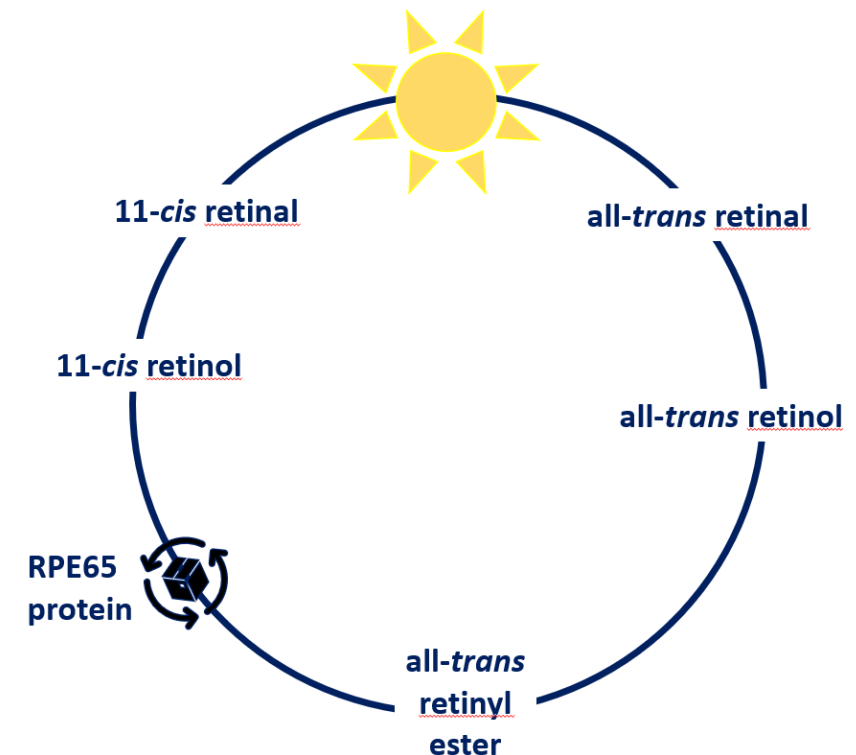
Voretigene neparvovec (Luxturna) verdens første godkendte genterapi-produkt

Taget klinisk i brug i DK i 2020

Rettet mod bi-allele sygdomsfremkaldende varianter i *RPE65* genet

RPE65 protein reaktiverer synspigment

Uden synspigment går synsprocessen i stå



RPE65-relateret nethindesygdom

Svær synsnedsættelse allerede fra fødslen

Manglende øjenkontakt

Nystagmus

Klodsethed

Natteblindhed

Progredierende tilstand

Svagsyn fra fødsel

Social blindhed fra teenageår

Total blindhed fra 30-40 års alder



Synsfelt som 6 årig



Synsfelt som 16 årig



Synet hos en rask person



Syn hos person med LCA



Voretigene neparvovec

Principielt set én-gangs behandling

Gives som indsprøjtning under nethinden

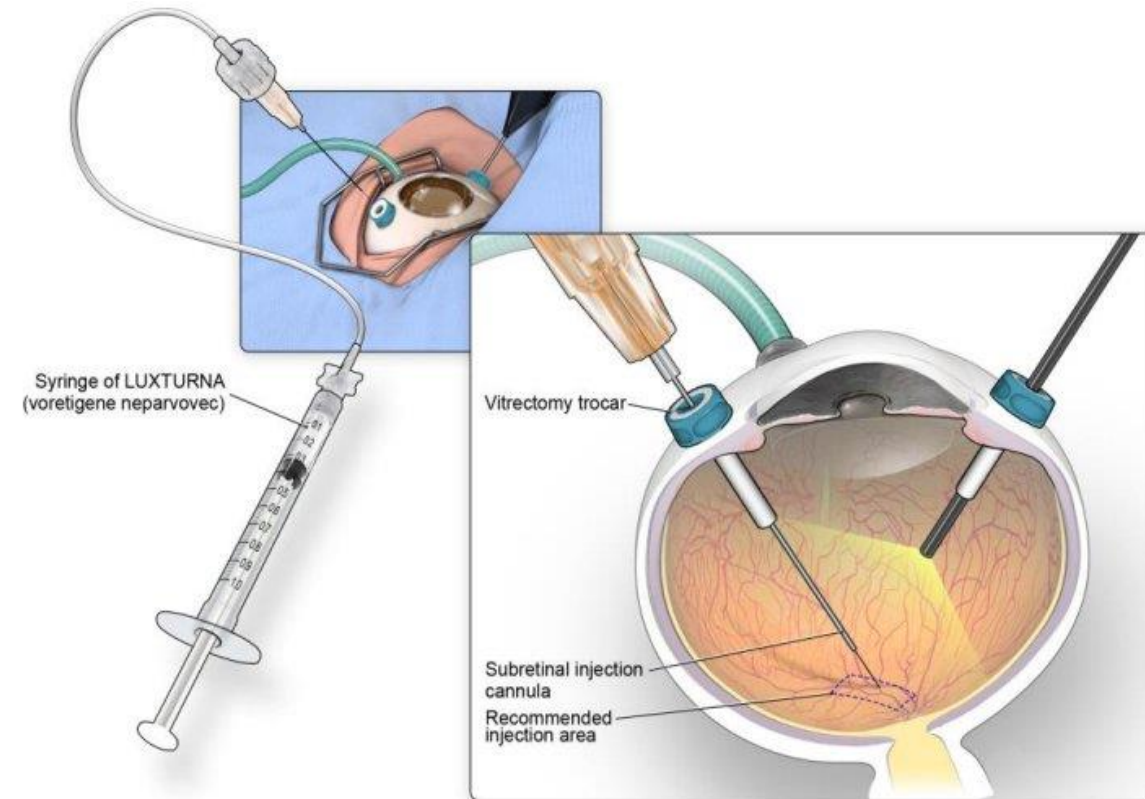
Operation i fuld bedøvelse

Fjernelse af glaslegemet

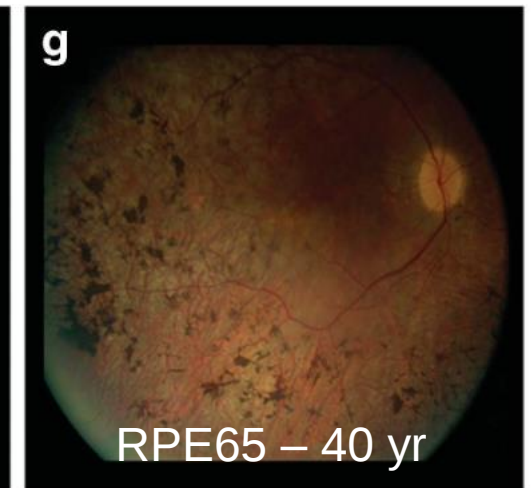
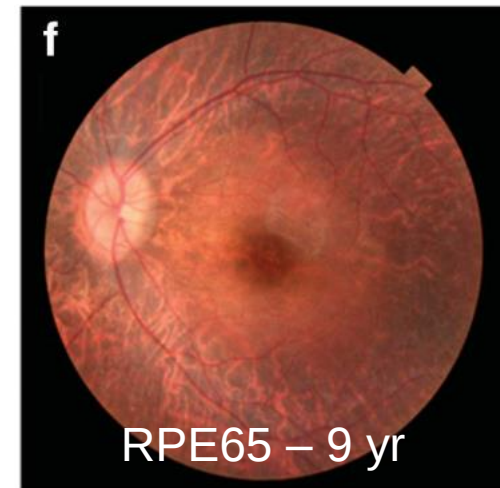
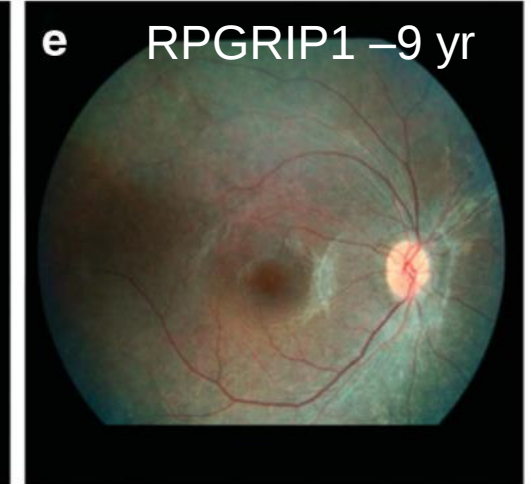
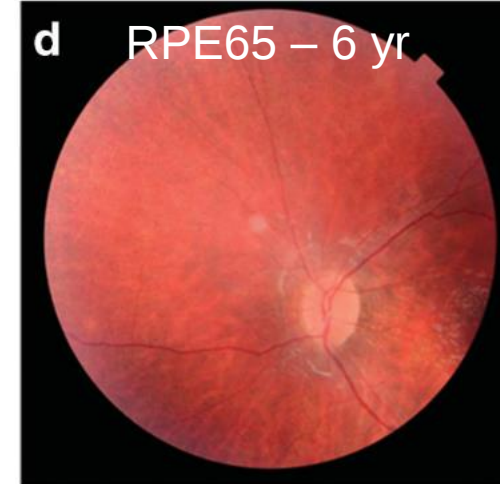
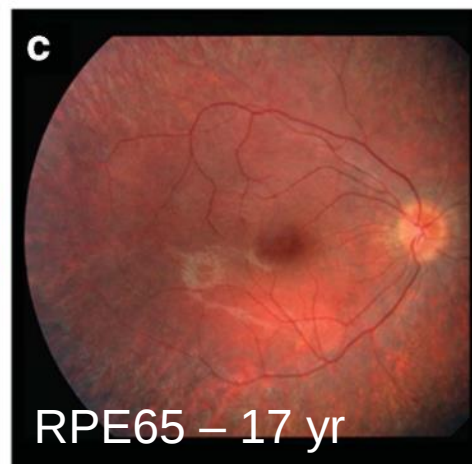
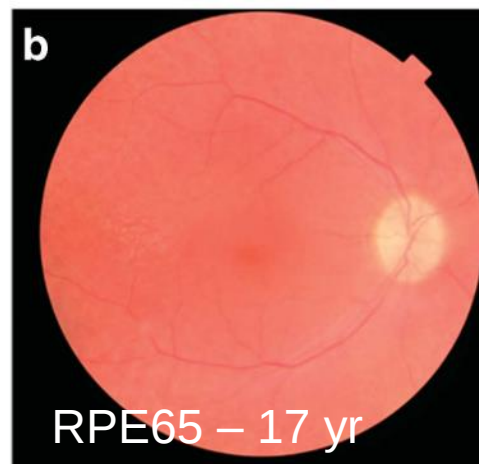
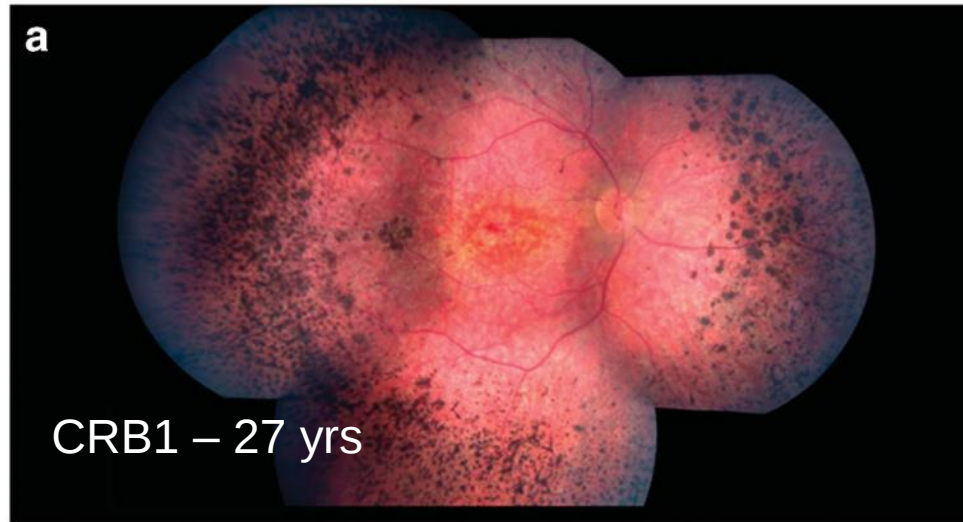
Kræver immundæmpende medicin 1 mdr

Virker kun på levedygtige nethindeceller

Patienten kan have tabt så meget syn at
der ikke er noget tilbage at redde



Lebers kongenitte amaurose – ca 140 ptt i DK – RPE65 hyppigst



Genterapi (tilførsel af rask gen)

Farmakologiske behandlinger

Neuroprotektion

Optogenetisk terapi

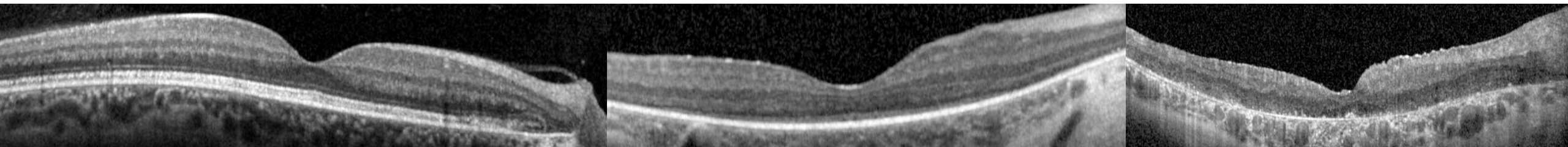
Retinale implantater

Stamceller

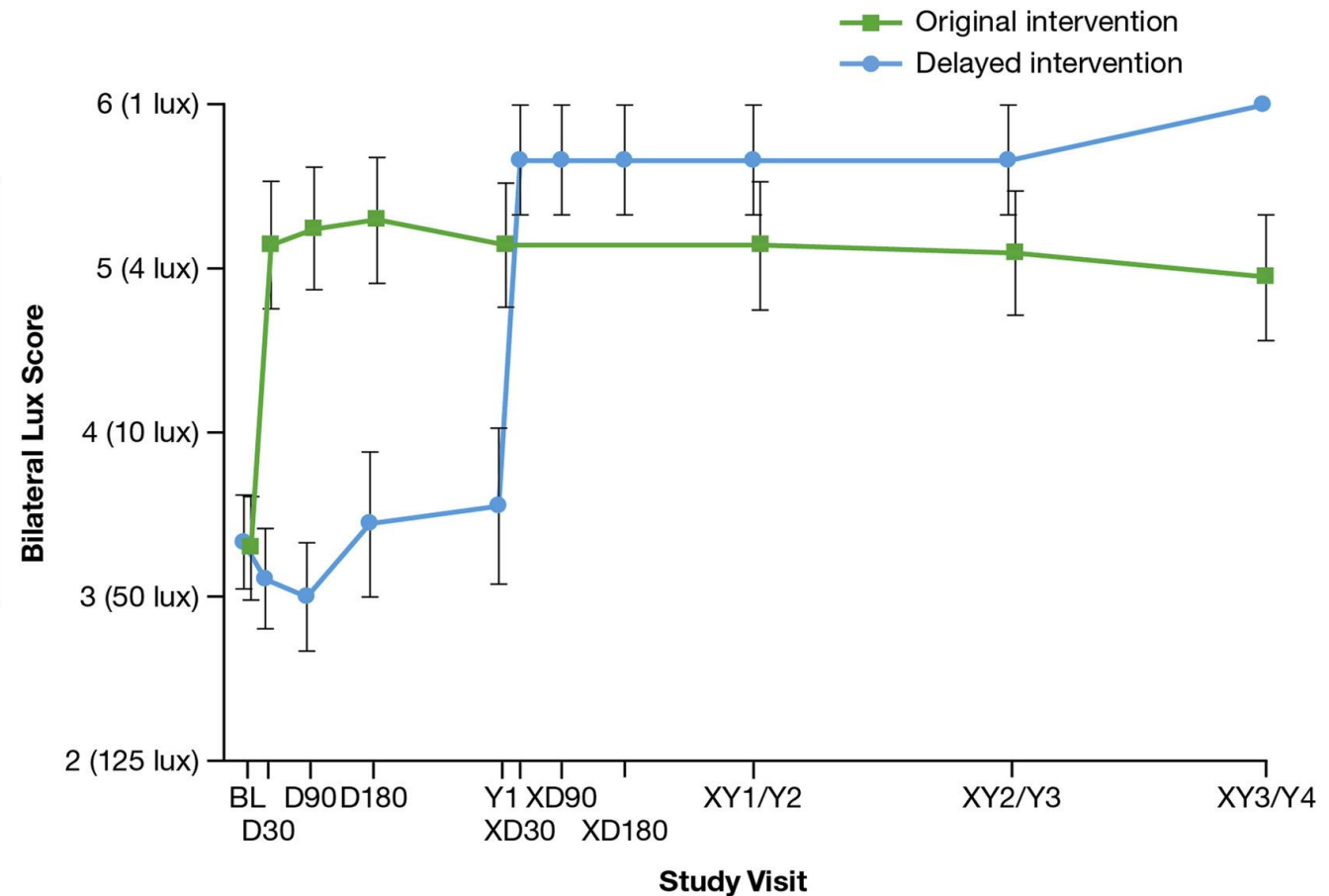
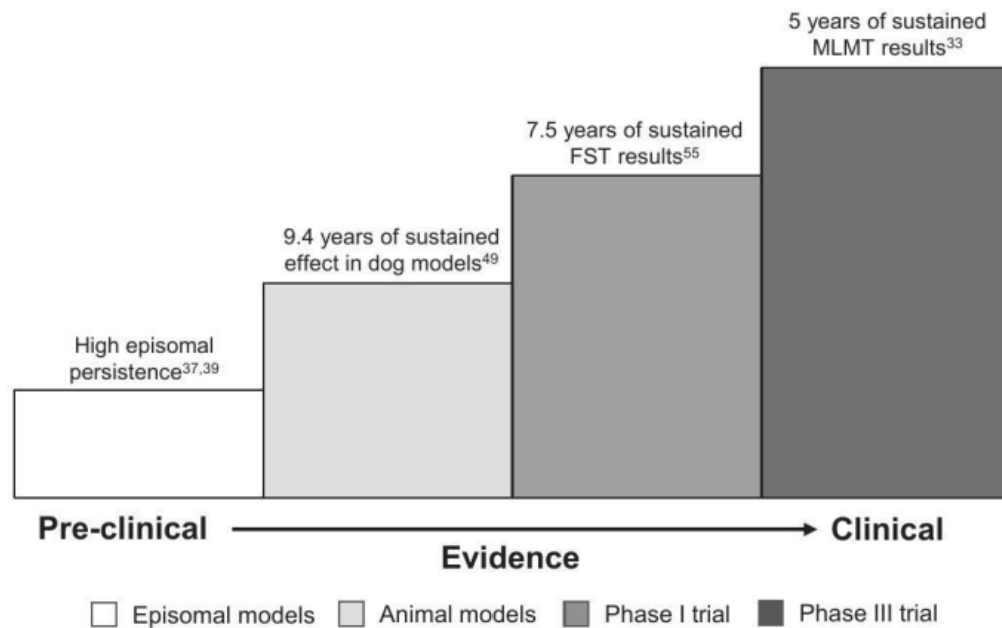
Intakte fotoreceptorer

Progressiv fotoreceptor
degeneration

Tab af alle fotoreceptor-celler



Hvor længe holder effekten?



Leroy. *Ophthalmic Res* 2022

Maguire. *Ophthalmology* 2021

Luxturna behandling i Danmark



- 1 kirurgisk center

Samarbejde på tværs af afdelinger på RH og nationalt omkring patienterne

Tværfagligt samarbejde vigtigt

National guideline



Genterapi – stor klinisk effekt men også nogle udfordringer

Målrettet ét specifikt gen = langvarig udviklingsproces

Høj pris

Langtidseffekt ukendt – bremses sygdomsprocessen eller bedres funktionen kun for en periode?

