



# Gentherapie des Alpha1-Antitrypsinmangels

Ref. 2014-13

Originaltitel: Cell and gene therapy based approach for Alpha1-Antitrypsin deficiency

Antragsteller: Dr. Izabela Nita, Universitätsspital Bern

## Zusammenfassung

Der Mangel an Alpha1-Antitrypsin (AAT) ist eine seltene Erbkrankheit. AAT ist ein Eiweiss, das in der Leber produziert wird und wichtig für den Schutz der Lungen ist. Ein Mangel an AAT zerstört mit der Zeit die Lungenbläschen.

Die nicht-virale Gentherapie ist ein vielversprechender Ansatz, die Funktion von Alpha1-Antitrypsin auf therapeutischem Niveau lange zu erhalten. Damit liessen sich die teuren, wöchentlichen Ersatzbehandlungen vermeiden.

### Hintergrund – EDS und Schlafapnoe

Ein vererbter Mangel an Alpha1-Antitrypsin (AAT) führt zu Leberkrankheiten (Leberzirrhose) bei Kindern und Lungenkrankheiten bei Erwachsenen. Die Lungen können mit der Zeit ihre Aufgabe – Sauerstoff ins Blut zu befördern – nicht mehr erledigen.

Die momentan verfügbare Behandlung des AAT-Mangels ist der Ersatz mit labortechnisch hergestelltem AAT. Diese Therapie bietet den Patienten nur wenig Lebensqualität, da die Verabreichung wöchentlich erfolgen muss. Darüber hinaus ist die Ersatztherapie teuer und übt damit einen sozio-ökonomischen Druck auf die Gesellschaft aus.

### Ziele und Methoden – Schlaf und Lebensqualität erfassen

Für das vorliegende Projekt hat die Forschergruppe um Dr. Nita eine neue, nicht-virale Methode des Gentransfers angewandt. Das Ziel war es, eine langanhaltende, therapeutische AAT-Konzentration im Körper von speziellen Mäusen zu erreichen. Um den Effekt zu testen, benutzten die Forscher für die Studie Mäuse, denen das AAT-Gen fehlt. Den Mäusen injizierten die Forscher das AAT-Gen in die Leber, das dann von den Leberzellen aufgenommen wurde. Am Ende des Experiments wurde die Lungenfunktion der Mäuse gemessen.

### Resultate und Bedeutung – Schuld ist die obstruktive Schlafapnoe

Der Transfer von AAT-Genen in die Leber stellte im Mausmodell kein Problem dar. Er war sicher und reproduzierbar. Der AAT-Gentransfer verminderte die Aktivität eines schädigenden Eiweisses aus Abwehrzellen, verbesserte die Lungenfunktion sowie die Lungenarchitektur.

Diese vielversprechenden Ergebnisse aus den Experimenten mit Mäusen werden die zukünftige klinische Anwendung einer nicht-viralen Gentherapie ermöglichen. Diese Behandlung wird im Vergleich zur Therapie mit labortechnisch hergestelltem AAT günstiger sein.

### Ausblick – Die obstruktive Schlafapnoe ist gut therapierbar

Die Daten aus der vorliegenden Studie sind sehr vielversprechend und eröffnen die Möglichkeit, die benutzten Gentechniken weiter zu untersuchen, um eine verlängerte Genexpression von AAT zu entwickeln. Es ist möglich, dass sich der Gentransfer als Therapie bei Patientinnen und Patienten mit AAT-Mangel etablieren wird.

### Literatur

Sutter MA, Cremona TP, Nita I et. al. In Vivo Electroporation-Mediated, Intrahepatic Alpha1 Antitrypsin Gene Transfer Reduces Pulmonary Emphysema in Pallid Mice. *pharmaceutics*. August 2020 21;12(9):793.