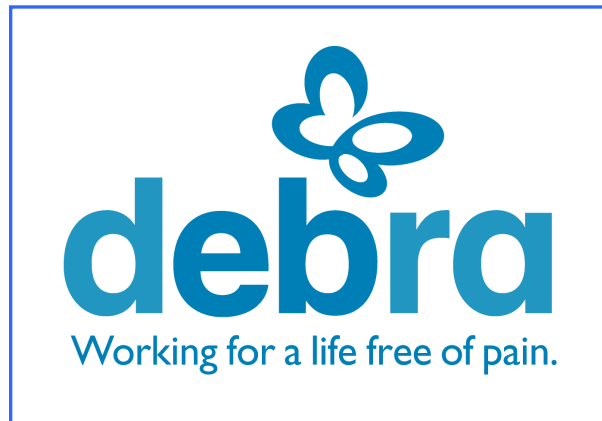


DEBRA International Forschungsprogramme für Epidermolysis Bullosa

DEBRA's Mission – „Arbeit für ein Leben ohne Schmerzen“ – umfasst nicht nur Maßnahmen zur Pflege, sondern auch Forschung, um bessere Behandlungsmethoden zu entwickeln.



Übersetzung von DEBRA Österreich

Fortschritte in der Entwicklung neuer Therapien

Durch – teils von DEBRA finanzierte – neueste Entwicklungen in der Forschung gibt es etliche therapeutische Ansätze, die in der Behandlung der genetischen Veränderungen bei EB nützlich sein könnten.

Die Anwendung der Forschungsergebnisse auf den klinischen Bereich ermöglicht:

- Genauere Diagnosen
- Neue diagnostische Tests
- Spezifischere Behandlungen
- Besseres klinisches Management
- Therapien, die Krankheit verhindern oder Symptome reduzieren

EB wird von Veränderungen in einem oder mehreren der Proteine, welche die Haut aufbauen, verursacht. Diese Proteine sind verändert, weil die Codes für die Proteine Fehler haben.

- 3 Hauptgruppen von EB
- 10 Gene, welche Hautproteine codieren
 - Keratine 14 und 5, Plectin (EBS)
 - Kollagen VII, (RDEB und DDEB)
 - Laminine, Integrine, Kollagen XVII (JEB)

Um EB heilen zu können, müssen wir daher entweder genug von der korrekten Form des fehlerhaften Proteins in die Haut einführen (Proteintherapie), oder die richtige Form des Gens, welches das Protein bilden kann (Gentherapie), oder genügend Zellen, die das korrekte Gen enthalten (Zelltherapie).

Verschiedene Arten von Therapien sind gerade in Entwicklung, von denen alle Vor- bzw. Nachteile haben.

Proteintherapie

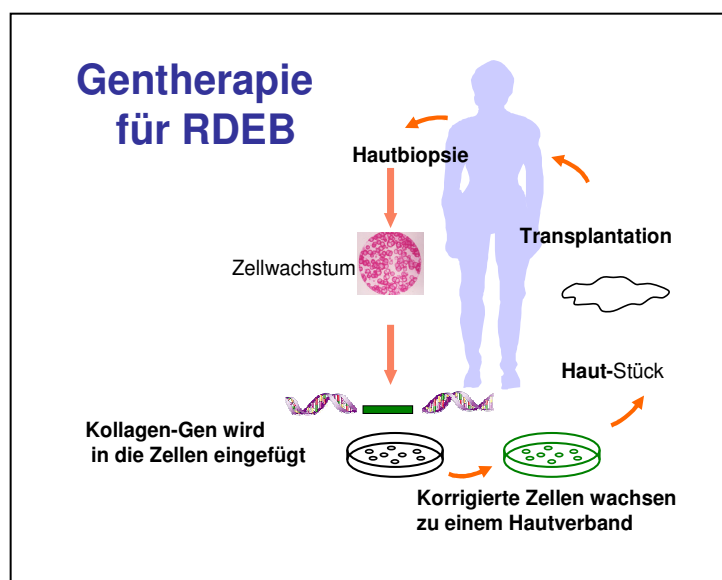
Zielt darauf ab, die Haut lokal durch Injektion einer ausreichenden Menge der korrekten Form des Proteins, das bei einer Person mit EB fehlt oder verändert ist, zu stärken.

- Korrektur von RDEB Blasenbildung bei Mäusen. Die Injektionen von Kollagen VII Protein heilte Wunden und verhinderte Blasenbildung.
- **Eine klinische Phase I-Studie mit der Kollagen-Proteintherapie bei Menschen ist für 2010 geplant.**

Ex-vivo Gentherapie

Beabsichtigt, durch Transplantation genetisch korrigierter Haut, diese lokal zu stärken.

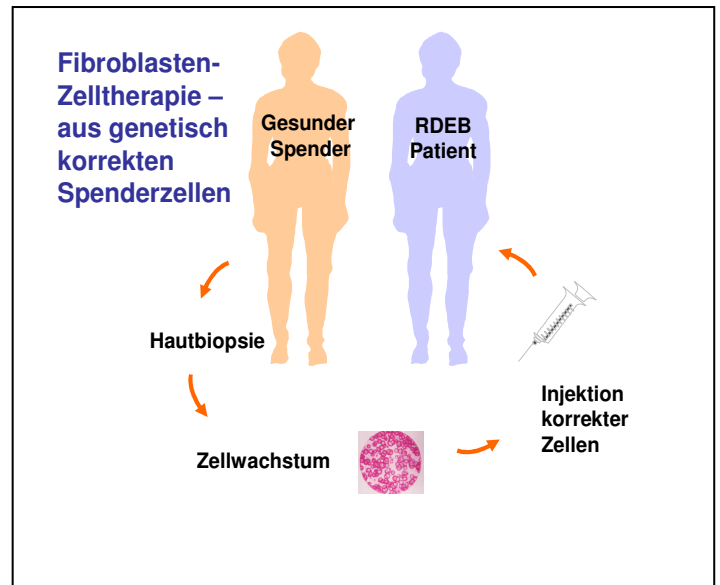
- 2006 wurde erstmals von einer erfolgreichen Anwendung dieses Prinzips der Gentherapie für eine Art von EB (JEB) berichtet.
- Transplantation eines Patienten-eigenen Hautstücks nach Korrektur im Labor durch Einführen des fehlenden Gens.
- 3 Jahre nach der Transplantation der genetisch korrigierten Haut, wird das Transgen immer noch exprimiert und es befindet sich eine erhöhte Menge funktionellen Laminins 332 in der Haut.
- **Klinische Studien der Gentherapie für RDEB (Typ VII Kollagen) an Menschen sind für 2009/10 geplant.**
 - o Hovnanian et al (Frankreich)
 - o Lane et al (USA)



Fibroblasten-Zelltherapie

Beabsichtigt die lokale Stärkung der Haut durch Injektion von Fibroblasten-Hautzellen gesunder Spender in die Haut von RDEB Patienten.

- Fibroblasten können genug Kollagen erzeugen um die Epidermis an die Dermis anzuheften.
- Injektion von Spender-Fibroblasten um EB Wunden herum, verbessert die lokale Heilung der Wunden temporär (für einige Monate).
- (McGrath & Wong, 2008, Guy's & KCL, DebRA Forschungsstipendium).
- Durch die Zusammenarbeit mit der Firma, welche die Fibroblasten zur Verfügung stellt, konnten 13 Patienten in einer Pilotstudie behandelt werden: Alle Patienten zeigten verbesserte Heilung, verringerte Blasenbildung, und das ohne Nebeneffekte.
- **Eine Phase II Studie der Fibroblastentherapie ist für 2009/2010 geplant.**



Chimärische Haut-Äquivalent Transplantationen

- „Hybrid“-Hauttransplantationen aus Spender-Fibroblasten und Patienten-Keratinocyten.
- Fibroblasten sind weniger immunogen als Keratinocyten.
- Zusammenarbeit zwischen einer Firma und einer spanischen EB Forschungsgruppe.
- 2006: Dem Chimärischen-Haut-Äquivalent wurde von der Europäischen Agentur für Medikamente (EMA) der Status „orphan drug“ für die Behandlung von EB zuerkannt.
- **Klinische Phase IIb Studie derzeit laufend.**

Lokale versus systemische Therapien

Transplantationen und Therapien mit intradermaler (d.h. in die Haut verabreichte) Injektionen von Proteinen oder Zellen sind **lokale Therapien**. Diese können einen großen Unterschied beim Heilen chronischer Wunden und der lokalen Stärkung der Haut bedeuten. Aber... im Idealfall...würden wir gerne **systemische (d.h. den ganzen Körper betreffende) Therapien** entwickeln, um alle Stellen (auch interne) zu behandeln.

Zelltherapien führen zu einer temporären Heilung, außer man verwendet Stammzellen

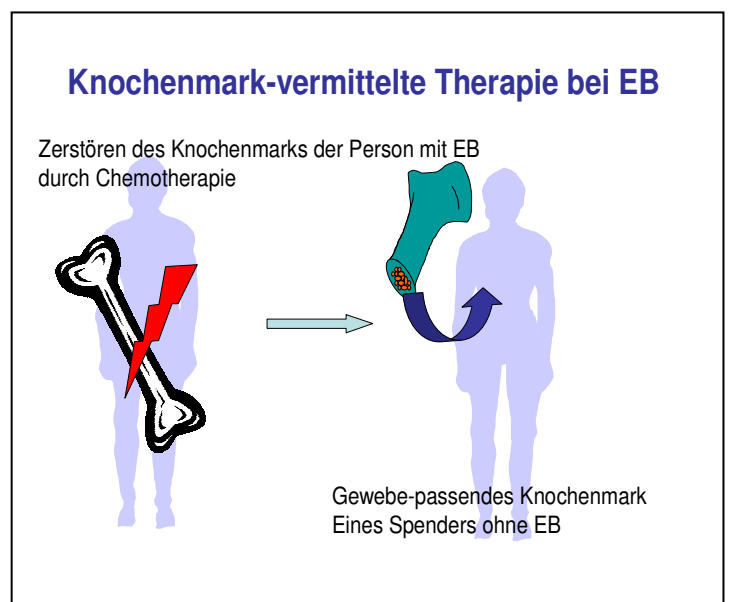
Sogar wenn die Fibroblasten-Hautzellen des Spenders, die bei Zelltherapien verwendet werden, mit denen des EB-Patienten fast übereinstimmen, sterben die injizierten Zellen mit der Zeit aus – außer sie sind Stammzellen. Sowohl in normaler als auch in EB-Haut werden neue Hautzellen aus Hautstammzellen erzeugt.

- Knochenmarkszellen sind „Stammzellen“, die sich unbegrenzt reproduzieren können.
- Knochenmarkszellen können deshalb verwendet werden, um einen Langzeitvorrat an erneuerbaren „Stammzellen“ für neue Hautzellen zu entwickeln.

Knochenmark-Stammzellentherapie

Zielt darauf ab, die Haut systemisch durch Spender-Knochenmarks-Stammzellen zu stärken. Diese Spenderzellen verschaffen dem Patienten einen lebenslangen Vorrat an genetisch korrekten Hautstammzellen.

- Eine mögliche „Heilung“?
- Eine Knochenmarkstransplantation bei einem RDEB Patienten zeigte, dass sich die Blasenbildung verringerte und mehr Kollagen VII in der Haut abgelagert wurde.
- Eine Knochenmarkstransplantation ist ein etablierter medizinischer Eingriff, aber immer noch sehr riskant.
- Es ist nicht bekannt, welche Zellen des Knochenmarks den nützlichen Effekt bewirken.
- Es ist nicht bekannt, ob die Verbesserungen nur kurzzeitiger oder doch langzeitiger Natur sind.
- Weitere Forschungen sind notwendig.



Bei RDEB Patienten:

- **Knochenmarkstransplantations-Studie an der Universität von Minnesota derzeit laufend (Ergebnisse noch nicht publiziert).**
- **Fünf Patienten in der Studie (einer starb vor, einer während der Behandlung).**
- **Beobachtung eines Patienten über 434 Tage zeigte eine klinische Verbesserung: stärkere Haut und weniger Blasen**
- **Klinische Studie an der Universität von Columbia (NY) mit weniger schwerwiegendem Chemotherapie-Einsatz – könnte besser verträglich sein.**

Induzierbare pluripotente Stammzellen

Sollen eine neue Quelle genetisch korrigierter Stammzellen liefern, indem die eigenen Hautzellen des Patienten reprogrammiert und diese damit embryonal-ähnliche Stammzellen werden.

- Zum Reprogrammieren sind sowohl ein Einfügen von vier zusätzlichen Genen, als auch die Korrektur des EB-Genfehlers notwendig.
- Hat Vorteile gegenüber embryonalen Stammzellen, und vermeidet ethische Bedenken.
- Die Technologie befindet sich noch im frühem Forschungsstadium – Risiken sind noch nicht völlig bekannt.
- **DEBRA Austria finanziert gerade eine neue Forschungsgruppe, um die Technologie speziell für EB zu entwickeln.**

Medikamentöse Therapien

Zielen darauf ab, die Haut systemisch zu stärken, indem die Muster der Gen-Expression verändert werden.

Zwei Beispiele der bisherigen Entwicklung:

(1) „Knockout und Replacement [Ersatz]“ siRNA Therapie für EB simplex

- Knockout Expression des fehlerhaften Keratin Gens mit „siRNA“ (small molecules – pharmazeutisches Arzneimittel)
- Wenn notwendig, die Aktivität eines Ersatz-Gens steigern.
- „Knockout und Replacement“ Versuche bei Mäusen
- DEBRA finanziert ein 5 Jahresprogramm „RNA Therapeutics for EBS“ (in Schottland)
- Wesentlicher Fortschritt beim Entwickeln neuer Mechanismen um fehlerhafte Keratin Gene bei EBS auszuschalten sowie Entwicklung von „Ersatz-“ Keratin Genen
- Ein Gentherapie-System mit dem Potenzial, EBS Patienten mit einer Keratin 14 Mutation zu behandeln, wurde jetzt erfolgreich bei Hautzellen im Labor getestet
- **Eine Frühstadium-Studie für EBS Patienten wird zur Zeit geplant.**
- **Die Technologie ist auch bei DDEB anwendbar**

(2) Verhindern frühzeitiger Beendigung der Gen-Expression

- Manche genetischen Fehler bei EB sind dadurch verursacht, dass die Maschinerie der Hautzellen-Proteinbildung frühzeitig aufhört zu arbeiten, also bevor das Protein vollständig ist
- Manche Medikamente, z.B. PTC124 oder Gentamicin, verhindern, dass diese Protein herstellende Maschinerie das frühzeitige Stoppsignal erkennt. So entsteht ein Protein der richtigen Länge
- **Arbeit im Anfangsstadium, die nur bei manchen spezifischen Mutationen anwendbar ist, jedoch bei diesen Patienten erfolgreich sein könnte**

.....Zukünftige Herausforderungen für DEBRA

- Bis dato waren Forschung und versorgende Betreuung weitgehend getrennt – doch das wird sich mit der Entwicklung einer Reihe von Behandlungen und möglichen Heilungsansätzen verändern
- DEBRA steht nun vor der Aufgabe, unterstützende Aktivitäten bevorzugt dahin zu lenken, wo potentielle Therapien erprobt und so schnell und effizient wie möglich für den klinischen Gebrauch eingesetzt werden können
- Die Kosten der Forschung am Weg vom Labor in die Klinik steigen in jedem Stadium des Prozesses: die jüngste Europäische Gesetzgebung wird sowohl die Kosten als auch die Zeit für Genehmigungen signifikant steigern
- Wir werden zusätzliche Geldmittel brauchen (vielleicht 10-50-mal soviel)
- Wir werden wohl neue Arbeitsstrategien überlegen müssen, damit wir zusätzliche Geldmittel aufreiben und müssen Erfahrung sammeln, wie wir Forschungsergebnisse durch gesetzliche Genehmigungen tragen, damit sie für den klinischen Einsatz erlaubt sind (eventuell in Kooperation mit der Industrie)
- DEBRA muss nun überlegen und planen, wie es für EB- Patienten hilfreich sein kann, an klinischen Studien teilzunehmen und für den Zugang zu genehmigten Therapien und verbesserten Behandlungen sorgen.

Weitere Informationen zur DEBRA Forschung unter: <http://www.debra-international.org/research/>