

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (45)

Somatische Gentherapie bei Primären Immundefekten

Volker Wahn, Berlin

Viele Forschergruppen weltweit befassen sich mit der Thematik der somatischen Gentherapie bei Primären Immundefekten (PID). Die rasanten Fortschritte in der Gendiagnostik haben es ermöglicht, ca. 600 verschiedene Immundefekte als monogene Erkrankungen zu definieren. Ist der Gendefekt identifiziert, wird der Wunsch verständlich, dieses Wissen auch bei der Therapie zu nutzen, den Gendefekt also zu korrigieren. Der Kenntnisstand im Jahre 2025 soll diskutiert werden. Ergänzende Informationen [➤ hier](#).

Anmerkung des Autors: Ich bin kein Molekularbiologe, sondern Kinderarzt und Immunologe. Auf molekulare Details des Vorgehens und verwendete Reagenzien werde ich nicht eingehen und verweise auf entsprechende Übersichtsarbeiten. Ich mache nur den Versuch, Prinzipien der Gentherapie zu erläutern sowie, aus klinischer Sicht, den aktuellen Stand des Einsatzes bei betroffenen Patientinnen und Patienten.

Was ist somatische Gentherapie?

Von „somatischer“ Gentherapie sprechen wir, weil die Korrektur nicht in der Keimbahn vorgenommen und daher nicht vererbt wird, sondern an somatischen Zellen. Bei Immundefekten sind dies meist hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen. Bei Erkrankungen jenseits von PID ist dies z.B. die Leber, wenn das defekte Genprodukt normalerweise dort gebildet wird. Das methodische Vorgehen richtet sich somit auch nach dem Zielorgan.

Gentherapie – Geneditierung

Beide Begriffe werden in der Literatur verwendet. Gentherapie bedeutet, dass man gesunde Gene in Zielzellen einführt, um defekte Gene zu ersetzen. Mithilfe der Gen-

editierung werden vorhandene, aber nicht korrekt funktionierende Gene, gezielt verändert. Letzteres betrifft auch solche Mutationen, durch die ein GOF-Effekt (*gain of function*) beim Genprodukt entstanden ist.

Wegbereiter: Die Stammzelltransplantation

Die ersten Versuche, schwere PID, insbesondere den SCID, mithilfe der Stammzelltransplantation (Stammzell Tx) zu korrigieren, stammen aus den späten 1960er Jahren [13]. Seit dieser Zeit sind die Techniken der Stammzell Tx stark verbessert worden, großartige Therapieerfolge wurden möglich. Dennoch gibt es dabei Nachteile, die noch nicht vollständig ausgeräumt sind [8, 26]:

- Verfügbarkeit eines möglichst HLA-identen Spenders
- erforderliche Konditionierung
- Graft-versus-Host-Reaktion
- Infektionen
- Spätkomplikationen

Die Gentherapie soll helfen, diese Probleme zu überwinden, insbesondere die Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) und den Transplantatverlust, die ja im Zusammenhang mit Gewebsinkompatibilität stehen. Gentherapie kann aber auch neue Risiken kreieren. Darauf werde ich später eingehen.

Ex vivo Gentherapie: Prinzip

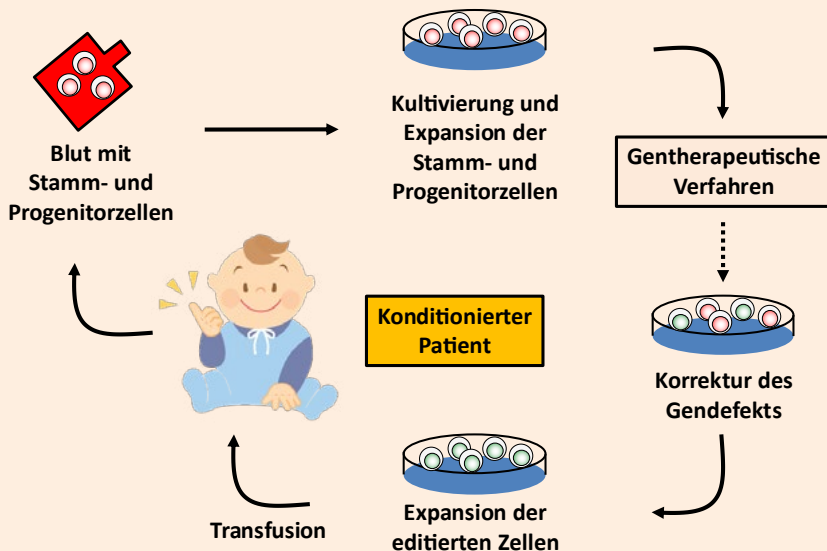
Das Prinzip der Gentherapie an hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Zur genetischen Korrektur stehen im Wesentlichen zwei Tools zur Verfügung: Viren, die das Wildtypgen transportieren, und non-virale Nukleasen, die an der gewünschten Stelle im Genom DNA-Strangbrüche erzeugen. Darauf wird näher eingegangen.

Liposomen oder Lipid-Nanopartikel kommen in vivo beim Hereditären Angioödem (HAE) zum Einsatz (s. unten), bei dem gezielt eine Geneditierung eines Zielgens in der Leber vorgenommen werden kann. Viren, etwa Adenoviren, als Vektoren haben das Problem, dass gegen diese nach durchgemachten adenoviralen Infektionen Immunreaktionen (Antikörper) entweder bereits bestehen oder aber durch die Gentherapie mit solchen Vektoren ausgelöst werden. Lipide zeigen dieses Problem nicht.

Auf weitere Verfahren wie Elektroporation oder Mikroinjektion, mit denen Transgene in Zielzellen eingebaut werden, wird hier nicht eingegangen, da sie bei PID bisher nicht verwendet wurden.

Abbildung 1. Prinzip der Gentherapie



Einer Patientin oder einem Patienten mit genetisch definiertem PID wird Blut/Knochenmark zur Gewinnung von Stamm- und Progenitorzellen entnommen. Ex vivo werden diese kultiviert und expandiert, bevor die eigentliche Gentherapie erfolgt. Die genetisch veränderten Zellen werden dann in Kultur expandiert, bevor sie der Patientin oder dem Patienten transfundiert werden. Eine milde Konditionierung der oder des Betroffenen erlaubt eine bevorzugte Expansion der korrigierten Zellen in vivo.

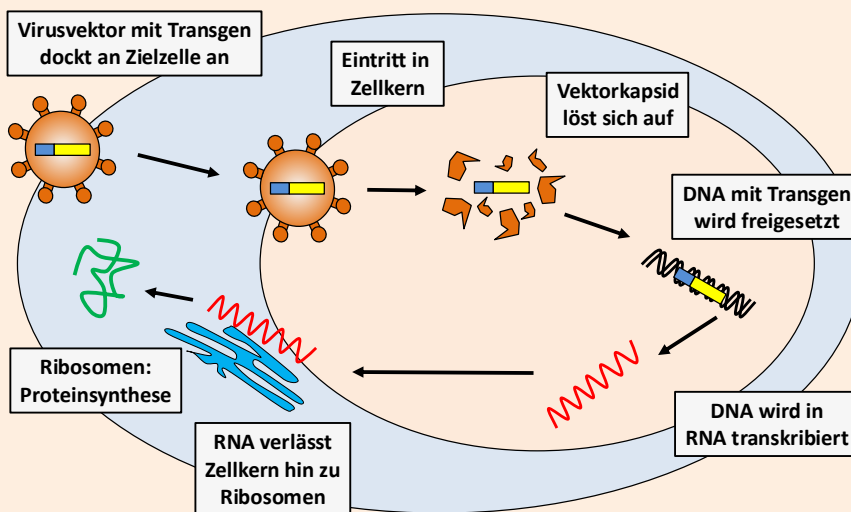
modifiziert nach [22]

Viren als Vektoren

Bei PID stehen hämatopoetische Stammzellen, die über den Oberflächenmarker CD34 isoliert werden können, als Zielzellen im Vordergrund. Wildtyp-Gene können dann mithilfe von Viren in hämatopoetische Stammzellen eingeschleust werden. Dafür kommen in erster Linie solche Viren in Betracht, die nicht replikationsfähig sind. Derzeit werden verschiedene γ -Retroviren und Lentiviren versucht. Letztere haben wohl den Vorteil, dass sie auch ruhende Stammzellen infizieren können und das Problem der insertionalen Onkogenese (s. unten) vermutlich geringer ist [26]. Das Wildtyp-Gen wird zusammen mit einem spezifischen Promotor in hämatopoetische Stammzellen eingefügt. Dies wird in Abbildung 2 illustriert.

Da die Gentherapie an hämatopoetischen Stammzellen mit viralen Vektoren außerhalb des Organismus, also ex vivo erfolgt, spielen Immunreaktionen gegen diese Viren in vivo keine Rolle.

Abbildung 2. Prinzip der Gentherapie mit viralem Vektor

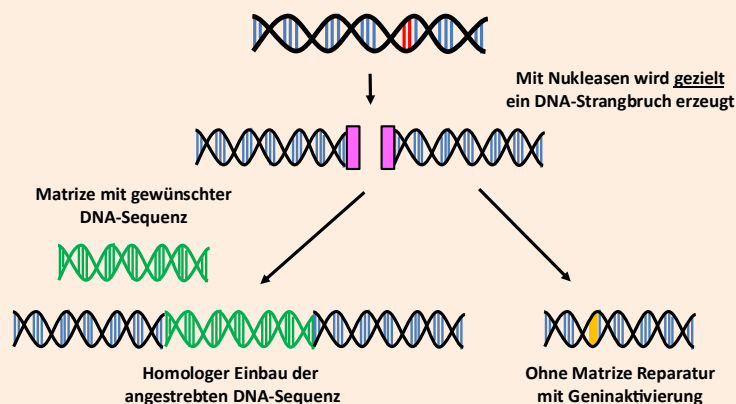


Eine Zielzelle (hämatopoetische Stammzelle, Leberzelle oder ähnliche) wird mit einem Virus infiziert, das sowohl das Transgen wie auch den Promotor/Enhancer enthält. Nach Eindringen in den Zellkern löst sich das Kapsid des Vektors auf, Transgen-DNA wird freigesetzt und in vorhandene DNA integriert. Nach Transkription gelangt mRNA zu den Ribosomen, wo die Proteinsynthese des gewünschten gesunden Genprodukts erfolgt.

Verwendete Begriffe: **Vektoren** wie Adenoviren, Adeno-assoziierte Viren (AAV), Retroviren oder Lentiviren transportieren das „gesunde“ Gen. **Promotor**: Sequenz neben dem Transgen, die bestimmt, wann und wo ein Gen exprimiert wird. **Enhancer**: Relativ kurze Gensequenzen, die für Bindung von Transkriptionsfaktoren zugänglich sind. Sie werden nicht transkribiert.

modifiziert nach Sarepta therapeutics, www.sareptatherapeutics.ch

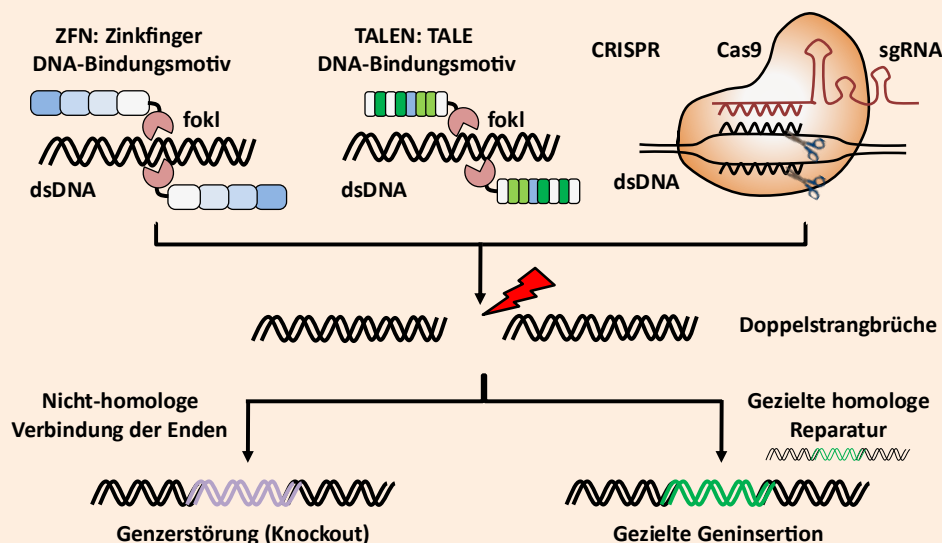
Abbildung 3. Strategie der Geneditierung: Rolle der Matrice



Mithilfe von Nukleasen muss im Bereich der pathogenen Mutation ein DNA-Strangbruch erzeugt werden. Ist eine Matrize mit Wildtypsequenz verfügbar, kann diese im Idealfall homolog, also an der Stelle des mutierten Gens eingebaut werden. Die endogenen Promotor/Enhancer können auf diese Weise genutzt werden. Ohne Matrize erfolgt eine DNA-Reparatur unter Zerstörung des Zielgens, somit ein „Knockout“.

modifiziert nach [26]

Abbildung 4. Optionen der Geneditierung



Um ein krankes Gen zu editieren, müssen gezielt DNA-Strangbrüche erzeugt werden. Dies kann mithilfe verschiedener Nukleasen erreicht werden.

ZFN (Zinkfinger-Nukleasen): Dies sind rekombinante Enzyme, die mithilfe eines gezielt konstruierten Bindungsmotivs an DNA binden, bevor die Nukleasedomäne FokI einen DNA-Doppelstrangbruch erzeugt. ZFN sind nur in dimerer Form aktiv, beide DNA-Stränge müssen gebunden werden. Für besonders hohe Spezifität können mehrere Zinkfinger zum Einsatz kommen.

TALEN (Transcription activator-like effector nucleases): Auch TALEN haben eine sequenzspezifische DNA-bindende und eine Endonukleasedomäne (FokI), wodurch gezielt DNA-Doppelstrangbrüche erzeugt werden können.

CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR-associated Protein): Dieses Verfahren ist im Volksmund auch als „Genschere“ bekannt. Die Entdeckerinnen wurden 2020 für ihre Arbeiten mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Mit CRISPR können gezielt DNA-Sequenzen entfernt oder eingefügt werden. Cas bindet an eine RNA-Sequenz,

die mit einer weiteren RNA-Sequenz so verbunden ist, dass sie eine cDNA binden kann. Die gesunde DNA (Wildtyp) wird also über eine RNA-Brücke in die Nähe des Enzyms Cas gebracht, wo es die über diese RNA-Brücke gebundene DNA an der Stelle der pathogenen Veränderungen schneidet. Ist mit einem der drei Verfahren ein gezielter DNA-Doppelstrangbruch erzeugt, kann dieser über nicht-homologe Verbindung der Enden repariert werden. Durch Insertionen kommt es dabei oft zu Fehlern, wodurch das Gen zerstört wird (Knockout, lila). Wird an der Stelle des DNA-Strangbruchs allerdings eine vollständige Wildtypsequenz zur Verfügung gestellt, ist eine homologe Reparatur exakt an der Stelle möglich, wo im Genom die Wildtypsequenz auch vorgesehen ist (grün). **sgRNA:** Single-guide RNAs, bestehend aus tracrRNA (trans-activating crRNA), die an crRNA (reife CRISPR-RNA) bindet und einen aktiven Komplex bildet. crRNA enthält die Guide-RNA, um die richtige Stelle in der Wirts-DNA zu finden, und einen Bereich, um mit tracrRNA einen Komplex zu bilden (die Haarnadelschleifen in der Abbildung).

weitere Informationen siehe [27]; vereinfacht nach [22]

Rolle von Nukleasen bei der Editierung krankhafter Gene

Bei der Geneditierung wird ein vorhandenes mutiertes Gen verändert. Der Vorteil ist, dass die Kontrolle durch die im Genom schon vorhandenen Promotor/Enhancer erhalten bleibt [26]. Bei den Zielgenen kann die Nukleotidsequenz verändert werden, um eine Wildtyp-Sequenz zu erreichen. Auch vollständige Gene können „eingebaut“ werden, wenn eine entsprechende Matrize angeboten wird. Bei PID mit GOF-Mutationen, z.B. beim APDS (*activated PI3 kinase delta syndrome*), verschiedenen Varianten bei STATs (*signal transducer and activator of transcription*) 1, 3 oder 6, auch RAC2 (eine RHO GTPase) u.a., können die Zielgene auch „ausgeknockt“ werden. Die zu wählende Strategie hängt somit von molekularen Details des jeweiligen PID ab. Dies erläutern Abbildung 3 und Abbildung 4 näher.

Haider und Mussolino [18] vergleichen die Perspektiven für die unterschiedlichen Verfahren. Sie sehen bei der CRISPR-Cas9-Technologie die größten Einsatzmöglichkeiten, wenn es darum geht, eine auf Homologie ausgerichtete Gen-Reparatur (HDR, *Homology-Directed Repair*) zu erreichen.

Im Vergleich zur nicht-homologen Verbindung der DNA-Enden nach Einwirkung von Nukleasen (NHEJ, *Non-Homologous End-Joining*) ist die Effektivität des CRISPR-Cas9 Verfahrens allerdings noch gering, weil eine Zellzyklusrestriktion auf die S/G2-Phase besteht [18].

Neue Forschungsansätze zielen daher darauf ab, diese Effektivität zu verbessern. Molekulare Details möglicher zukünftiger Verfahren, mit denen die HDR auf ein Vielfaches gesteigert werden kann, werden in der lesenswer-

ten Arbeit von Haider und Mussolino ausführlich diskutiert. Bei allen Verfahren müssen allerdings die spezifischen Risiken bedacht werden. Vielleicht hilft in Zukunft auch künstliche Intelligenz?

Dass CRISPR-Cas9 sorgfältig analysiert werden muss, bestätigen auch Conti et al. [6]. Sie zeigten, dass genetisch veränderte Stamm- und Progenitorzellen Seneszenz-artige inflammatorische Veränderungen aufweisen. Dieser Effekt wurde über den Tumorsuppressor p53 und das Zytokin IL-1 zusammen mit dem Transkriptionsfaktor NF- κ B getriggert und beeinträchtigte die klonale Diversität. Anakinra kann diese Form von Genotoxizität möglicherweise im Sinne einer verbesserten HDR korrigieren (Mausmodell). Solche Untersuchungen zeigen, dass auch die CRISPR-Cas9-Technologie noch nicht bis zur Perfektion entwickelt ist.

Klinisches Beispiel 1. Ex-vivo-Gentherapie bei Adenosindesaminasemangel (ADA-SCID)

Eine der genetisch gut definierten Formen des SCID (*severe combined immunodeficiency*) ist der ADA-SCID. 1990 erhielt das erste Mädchen eine Gentherapie. Dabei wurden allerdings im Gegensatz zu heute ausdifferenzierte T-Zellen verwendet, die mit einem Retrovirus plus gesundem Gen transduziert worden waren. Das Enzym ADA wurde unter Verwendung eines γ -retroviralen Vektors in den Zielzellen exprimiert. Die Effizienz des Verfahrens war noch niedrig, vermutlich weil die korrigierten Zellen keinen großen Selektionsvorteil hatten [26]. Das Verfahren wurde in der Folgezeit durch eine milde Myeloablation sowie den Verzicht auf Enzyersatztherapie

mit ADA verbessert und als erste Gentherapie unter dem Namen Strimvelis in Europa zugelassen. Innerhalb von 5 Jahren nach Gentherapie waren alle 43 Patientinnen und Patienten am Leben, 88 % waren ohne Enzyersatz oder Stammzell Tx [21]. Getrübt wurden diese Ergebnisse durch die Beobachtung, dass ein Patient 4,7 Jahre nach Gentherapie eine Leukämie entwickelt hatte [3]: Durch Insertion des retroviralen Vektors war es zu einer Aktivierung des Protoonkogens *LMO2* (LIM Domain Only 2) gekommen. Der betroffene Patient erhielt nach diesem Ereignis eine konventionelle Stammzell Tx und befindet sich derzeit in Remission.

Weitere 62 Patientinnen und Patienten mit ADA-SCID erhielten bisher eine Gentherapie unter Verwendung eines lentiviralen Vektors [26]. Die Effektivität war vergleichbar mit der bei Verwendung des γ -retroviralen Vektors. Leukämiefälle wurden bisher nicht beobachtet. Es gibt für dieses Verfahren aber bisher keine Zulassung.

Auch bei der jüngsten Publikation zur somatischen Gentherapie beim Leukozytenadhäsionsproteinmangel Typ 1 [2] wurden solche selbst-inaktivierenden lentiviralen Vektoren eingesetzt. Nach derzeitigem Kenntnisstand über die 9 behandelten Kinder kann die Therapie nach 24 Monaten als erfolgreich angesehen werden. Fälle von Leukämie wurden nicht beobachtet.

Klinisches Beispiel 2. Ex-vivo-Gentherapie bei SCID bei Defekt der IL-2-Rezeptor γ -Kette (SCID-X1, X-SCID, IL2RG Defekt)

Bevor die Gentherapie bei diesem PID eingesetzt wurde, gab es eine wichtige Zufallsbeobachtung: Bei einem Patienten mit typischer pathogener Mutation im *IL2RG*-Gen zeigte sich spontan ein milder Verlauf: Trotz Diagnose SCID [25] konnten antigenspezifische T-Zell-Reaktionen sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden.

Als Ursache für den milden Verlauf konnte eine sog. reverse Mutation in T-Zellen nachgewiesen werden, bei der es auf somatischer Ebene zu einer spontanen Korrektur des Gendefekts gekommen war. Eine derartige spontane Reversion war

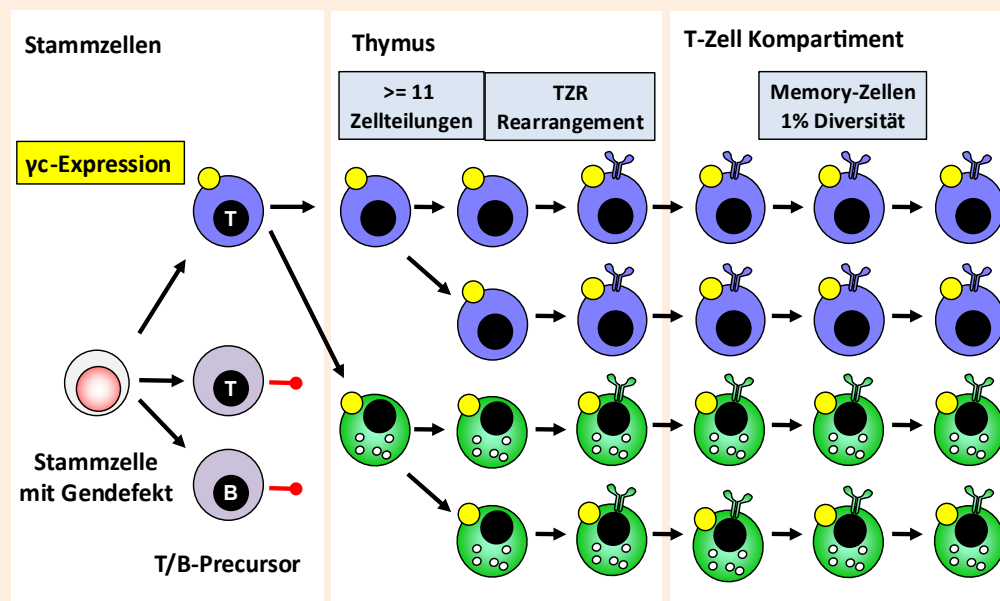
zuvor beim ADA-SCID beobachtet worden [19]. Die spontan revertierten Zellen waren in beiden Fällen funktions- und expansionsfähig. Fischer [11] illustrierte, wie man sich die Auswirkungen dieser reversen Mutationen vorzustellen hat (Abb. 5).

Einige Jahre danach wurden die ersten Patienten einer Gentherapie mithilfe eines γ -retroviralen Vektors zugeführt [14]. Es kam danach zu einer guten Immunrekonstitution, 2 der 10 Patientinnen und Patienten entwickelten aber 3 Jahre nach Gentherapie eine Leukämie [15, 16]. Wieder musste eine insertionale Onkogenese verantwortlich gemacht werden, weil sich

die retroviralen Vektoren in der Nähe des Promotors für das Onkogen LMO2 inseriert hatten; das Onkogen wurde aktiviert.

Die nächste Generation von viralen Vektoren enthielt dann einen Genexpressions-Enhancer, der sich während der reversen Transkription selbst inaktivierte. Zudem wurde ein Promotor mit niedrigem onkogenen Potenzial verwendet. 9 Patienten erhielten eine Gentherapie mit diesem neuen Vektor und erreichten eine gute Rekonstitution bei T-, aber eingeschränkte bei B- und NK-Zellen. Eine Leukämie wurde nicht beobachtet. Ein Kind verstarb an einer prä-existenten Adenovirusinfektion [17].

Abbildung 5. SCID-X1: Reverse Mutation



In den Stammzellen liegt die vererbte Keimbahnmutation vor und wird auf die meisten B- und T-Zellen im Sinne eines SCID übertragen. B-Zellen sind zwar vorhanden, entwickeln aber keine Funktion (Block in rot). Aus unbekannten Gründen ist es in einem frühen T-Zell-Klon zu einer Reversion gekommen, die γ -Kette des IL-2-Rezeptors (CD132) wird wieder exprimiert. Die Korrektur des Gendefekts bleibt für alle T-Zellen in Thymus und Peripherie bestehen und erlaubt das Rearrangement des T-Zell-Rezeptors (TZR). Die korrigierten Zellen können in der Peripherie expandiert werden, auch wenn die Diversität der Memory-T-Zellen eingeschränkt ist.

modifiziert nach [11]

Später wurden Protokolle entwickelt, die mit Erfolg lentivirale Vektoren verwendeten [7, 20]. Einige der Studien mit unter-

schiedlich modifizierten Vektoren laufen noch. Die CRISPR-Cas9-Geneditierung, mit der eine homologe Reparatur erreicht

werden soll, wurde bisher nur präklinisch geprüft, erscheint aber erfolgversprechend.

Klinisches Beispiel 3. Gentherapie in vivo: Hereditäres Angioödem Typ I

Auf das Hereditäre Angioödem, HAE, sind wir zuletzt in **Teil 34** der Serie eingegangen. Dort wurde erläutert, dass nach heutiger Auffassung Kallikrein im Zentrum der Pathogenese steht. Es wird vorwiegend in der Leber zunächst als Präkallikrein gebildet und sorgt dafür, dass aus dem hochmolekularen Kininogen Bradykinin freigesetzt wird. Die konventionellen verfügbaren Therapiemaßnahmen zur Kontrolle der Überaktivierung von Kallikrein wurden in diesem Beitrag diskutiert.

Wegen der zentralen Rolle von Präkallikrein/Kallikrein kam die Idee auf, die Symptome betroffener Patientinnen und Patienten durch Blockade der Präkallikreinsynthese zu kontrollieren. Zu diesem Zweck wurden zunächst sog. Antisense Oligonukleotide (ODN, Donidalorsen) im Rahmen einer Phase-2-Studie geprüft [10]. Die Attacken wurden damit signifikant ab-

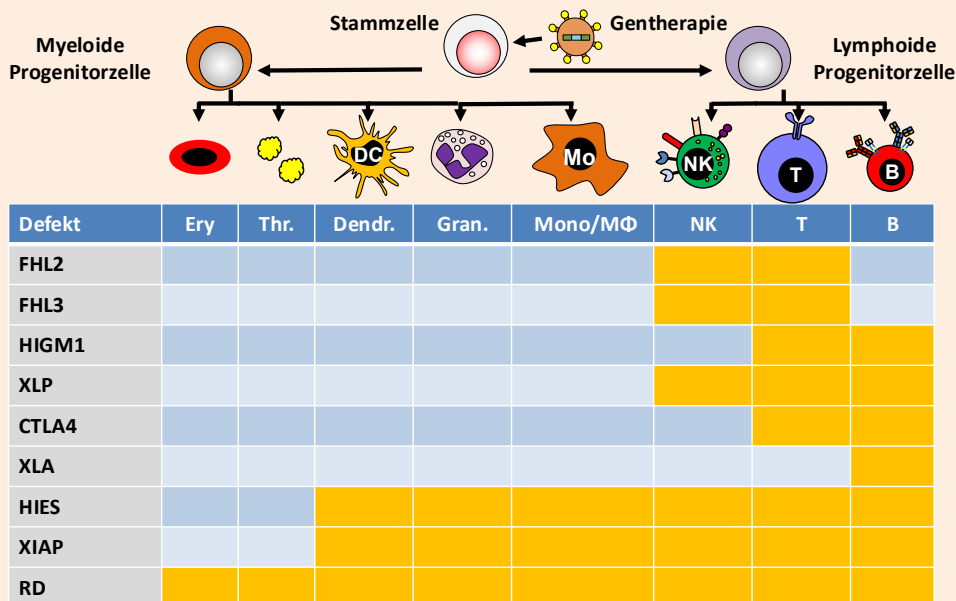
gesenkt. In einer Extension der Studie [23] zeigte sich auch nach 2 Jahren eine Reduktion der Attacken um 96 % ohne Sicherheitsbedenken. Schließlich wurde eine Phase-3-Studie durchgeführt [24]. Die Ergebnisse bestätigten im Wesentlichen die aus der Phase-2-Studie.

ODN greifen zwar in die Genexpression ein, das Verfahren kann aber nicht als Gentherapie im engeren Sinne verstanden werden, da das Präkallikrein-Gen selbst unverändert bleibt. Das änderte sich in der Arbeit von Cohn et al. [4]. Die Autoren verwendeten die CRISPR-Cas9 Technologie nicht, um eine Veränderung am Gen für den C1 Inhibitor (*SERPING1*) vorzunehmen, sondern um das Gen für Kallikrein B1 (*KLKB1*) zu editieren. Im Gegensatz zu den bei SCID beschriebenen Verfahren wird die Gentherapie nicht ex vivo, sondern in vivo durchgeführt. Das Präparat NTLA-2002 verwendet

Lipid-Nanopartikel, die eine komplementäre Sequenz zum *KLKB1*-Gen, *KLKB1*-spezifische sgRNA (*single guide RNA*) und Cas9 RNA aus Streptokokken enthalten. Nach Reaktion mit LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten gelangen diese Nanopartikel über Endozytose in die Leberzellen, wo schließlich das Kallikrein-Gen editiert wird. Molekulare Details werden von der Herstellerfirma zur Verfügung gestellt [5].

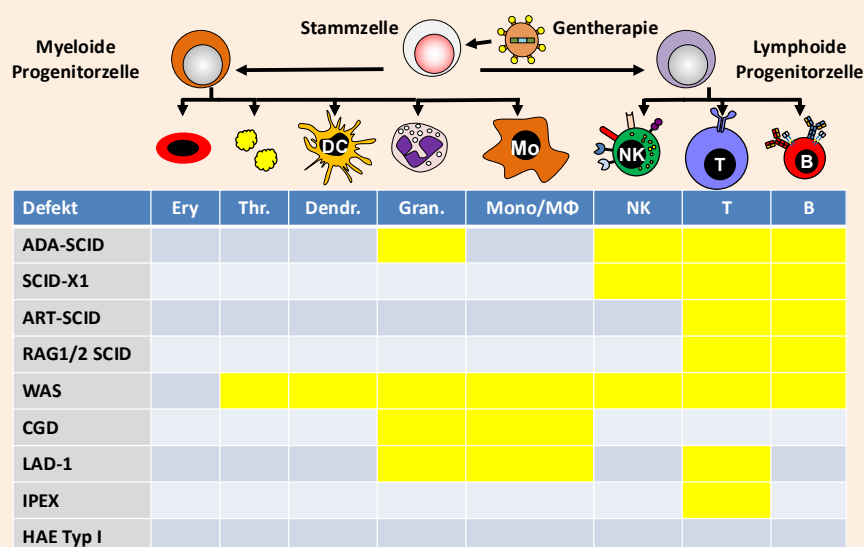
27 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert. Im Vergleich zu Placebo erwiesen sich beide Verum-Dosierungen als wirksam. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Antisense-ODN wurde die Geneditierung nur einmal durchgeführt, da das Zielgen in der Leber durch die Editierung *dauerhaft* verändert wird. Plasma-Kallikrein und Attacken wurden diesem Ziel entsprechend dauerhaft reduziert. Eine Phase-3-Studie steht aus.

Abbildung 6. Präklinische Studien zur somatischen Gentherapie primärer Immundefekte (Stand 2025)



Die zu korrigierenden Zelltypen, deren Differenzierung grob dargestellt ist, sind abhängig vom jeweiligen Gendefekt. In gelb-orange sind die Zellarten gekennzeichnet, in denen der Gendefekt die Hauptrolle spielt. FHL: Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose; FHL2 betrifft Perforin; FHL3 betrifft Munc13-4; HIGM: Hyper-IgM Syndrom Typ 1; XLP: X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung; CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; XLA: X-chromosomale Agammaglobulinämie; HIES: STAT3 defektes Hyper-IgE Syndrom; XIAP: X-chromosomaler Inhibitor der Apoptose Defekt; RD: retikuläre Dysgenese.

Abbildung 7. Klinische Studien zur somatischen Gentherapie primärer Immundefekte (Stand 2025)



Die zu korrigierenden Zelltypen, deren Differenzierung grob dargestellt ist, sind abhängig vom jeweiligen Gendefekt. In gelb sind die Zellarten gekennzeichnet, in denen der Gendefekt die Hauptrolle spielt. ADA-SCID: Adenosindesaminase SCID; SCID-X1: X-linked SCID; ART: ARTEMIS-defekter SCID; RAG1/2-SCID: recombination activating gene 1 oder 2 SCID; WAS: Wiskott-Aldrich Syndrom; CGD: chronic granulomatous disease; LAD-1: Leukozytenadhäsionsdefekt Typ 1; IPEX: Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-linked; HAE: Hereditäres Angioödem (Gentherapie dabei ohne Einfluss auf hämatopoetische Zellen, sondern auf Leberzellen).

modifiziert nach [1].

Präklinische und klinische Studien

Die Abbildungen 6 und 7 illustrieren den aktuellen Stand (Anfang 2025) der Studien, die bei PID bisher durchgeführt wurden.

Fazit

Gentherapie und Geneditierung bieten die spannende Möglichkeit, monogene Erkrankungen dauerhaft zu heilen. Es ist also lohnend, die publizierten Daten weiter zu verfolgen. Ganz wichtig wird aber bleiben, die Nebenwirkungen intensiv zu beobachten und zu dokumentieren, insbesondere die Entwicklung von Leukämien. Nur wenn es gelingt, solche Risiken auszuschalten, können gentherapeutische Verfahren in Zukunft allgemein akzeptiert und eingesetzt werden.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Campus Virchow
Klinik m. S. Pädiatrische
Pneumologie und Immunologie | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur

- 1 Arlabosse T, Booth C, Candotti F. **Gene Therapy for Inborn Errors of Immunity**. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11(6): 1592–1601
- 2 Booth C, Sevilla J, Almaraz E et al. **Lentiviral Gene Therapy for Severe Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1**. N Engl J Med 2025; 392(17): 1698–1709
- 3 Cesana D, Cicalese MP, Calabria A et al. A case of T-cell acute lymphoblastic leukemia in retroviral gene therapy for ADA-SCID. Nat Commun 2024; 15(1): 3662
- 4 Cohn DM, Gurugama P, Magerl M et al. **CRISPR-Based Therapy for Hereditary Angioedema**. N Engl J Med 2025; 392(5): 458–467
- 5 Cohn DM, Lindsay K, Gurugama P et al. Updated safety and efficacy of NTLA-2002, a CRISPR/CAS9-based gene editing therapy targeting KLKB1, in a phase 1 study of patients with hereditary angioedema. European Academy of Allergy & Clinical Immunology. Annual Meeting 11 Jun 2023; verfügbar unter: https://www.intelliatx.com/wp-content/uploads/Intellia_Therapeutics_NTLA-2002_EAACI2023.pdf
- 6 Conti A, Giannetti K, Midena F et al. Senescence and inflammation are unintended adverse consequences of CRISPR-Cas9/AAV6-mediated gene editing in hematopoietic stem cells. Cell Rep Med 2025; 6(6): 102157
- 7 De Ravin SS, Wu X, Moir S et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. Sci Transl Med 2016; 8(335): 335ra57
- 8 Eissa H, Thakar MS, Shah AJ et al. Posttransplan-
- 9 Ferrari S, Valeri E, Conti A et al. Genetic engineering meets hematopoietic stem cell biology for next-generation gene therapy. Cell Stem Cell 2023; 30(5): 549–570
- 10 Fijen LM, Riedl MA, Bordone L et al. **Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema**. N Engl J Med 2022; 386(11): 1026–1033
- 11 Fischer A, Hacein-Bey-Abina S. **Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond**. J Exp Med 2020; 217(2): e20190607
- 12 Fischer A. **Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future**. Nat Rev Immunol 2023; 23(6): 397–408
- 13 Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968; 2: 1366–1369
- 14 Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F et al. Sustained Correction of X-Linked Severe Combined Immunodeficiency by ex Vivo Gene Therapy. N Engl J Med 2002; 346(16): 1185–93
- 15 Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2003; 348(3): 255–6
- 16 Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. Science

tation late complications increase over time for patients with SCID: a Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) landmark study. J Allergy Clin Immunol 2024; 153(1): 287–296

- 2003; 302(5644): 415–9
- 17 Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB et al. A modified γ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1407–17
 - 18 Haider S, Mussolino C. Fine-Tuning Homology-Directed Repair (HDR) for Precision Genome Editing: Current Strategies and Future Directions. *Int J Mol Sci* 2025; 26(9): 4067
 - 19 Hirschhorn R, Yang DR, Puck JM, Huie ML, Jiang CK, Kurlandsky LE. Spontaneous in vivo reversion to normal of an inherited mutation in a patient with adenosine deaminase deficiency. *Nat Genet* 1996; 13(3): 290–5
 - 20 Mamcarz E, Zhou S, Lockey T et al. Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1525–1534
 - 21 Migliavacca M, Barzaghi F, Fossati C et al. Long-term and real-world safety and efficacy of retroviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Nat Med* 2024; 30(2): 488–497
 - 22 Liu X, Li G, Liu Y, Zhou F, Huang X, Li K. Advances in CRISPR/Cas gene therapy for inborn errors of immunity. *Front Immunol* 2023; 14: 1111777
 - 23 Petersen RS, Bordone L, Riedl MA et al. A phase 2 open-label extension study of prekallikrein inhibition with donidalorsen for hereditary angioedema. *Allergy* 2024; 79(3): 724–734
 - 24 Riedl MA, Tachdjian R, Lumry WR et al.; OASIS-HAE Team. **Efficacy and Safety of Donidalorsen for Hereditary Angioedema.** *N Engl J Med* 2024; 391(1): 21–31
 - 25 Stephan V, Wahn V, Le Deist F et al. Atypical X-linked severe combined immunodeficiency due to possible spontaneous reversion of the genetic defect in T cells. *N Engl J Med* 1996; 335(21): 1563–7
 - 26 Wijeyesinghe S, Chinen J. **Gene therapy for inborn errors of immunity: current clinical progress.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2025: S1081-1206(25)00117-6
 - 27 Wikipedia. CRISPR/Cas-Methode. Abgerufen am 16. Juni 2025; verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/CRISPR-Cas-Methode>

Umwelt, Klimawandel, Exposition – Einfluss auf allergologische Erkrankungen

28. und 29. November in Hannover

DGAKI und GPA informieren zum Thema Umwelt und Allergie auf ihrer Veranstaltung Allergie im Fokus: „Umwelt, Klimawandel, Exposition – Einfluss auf allergologische Erkrankungen“, die am 28. / 29. November in Hannover stattfinden wird. Unter dem Thema „Umwelt als Risikofaktor für Allergien“ haben Prof. Dr. rer. nat. Monika Raulf (DGAKI), Prof. Dr. pharm. Jeroen Buters (DGAKI) und Dr. med. Thomas Lob-Corzilius (GPA) zahlreiche Referentinnen und Referenten gewonnen, die in vier Sitzungen mit den folgenden Titeln über verschiedene Aspekte informieren werden:

- Klimawandel – Status quo und was kommt noch auf uns zu?
- Klimaveränderungen erfordern Anpassungsstrategien
- Klimasensitive Expositionen – Veränderungen und Monitoring
- Folgen von Klimawandel, Nachhaltigkeit und Lifestyleänderungen – was kommt auf betroffene, vulnerable Gruppen insbesondere auf den allergischen Patienten zu?



Sie können sich noch bis zum 15.11.2025 für die Veranstaltung [anmelden](#).