



Salzburg, am 15. Juli 2014

**Aufsehenerregende Transplantation genkorrigierter Haut bei einer Patientin mit
junktionaler Epidermolysis bullosa**

Neue Hoffnung für „Schmetterlingskinder“ durch Gentherapie

Am vergangenen Mittwoch, dem 2. Juli 2014, gelang am Universitätsklinikum Salzburg eine medizinische Sensation, die einigen „Schmetterlingskindern“ neue Hoffnung gibt. Unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Johann Bauer (Vorstand der Universitätsklinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Salzburg) wurde einer Patientin genkorrigierte Haut auf besonders geschädigte Körperstellen transplantiert. Neun Tage später wurden die Verbände entfernt. „Das Ergebnis ist so, wie wir es erhofft haben. Zwei der fünf Transplantate sind bereits komplett eingeeilt, und die übrigen zeigten zumindest schon eine teilweise Einheilung“, berichtet Univ.-Prof. Dr. Johann Bauer.

„Ich freue mich, dass dieser Durchbruch für Menschen, die mit Epidermolysis bullosa (EB) leben, hier bei uns in Salzburg gelungen ist. Die hervorragende Zusammenarbeit zwischen der Universitätsklinik für Dermatologie und dem EB-Haus, welches direkt auf unserem Gelände angesiedelt ist, lässt auch in Zukunft herausragende Forschungsergebnisse erwarten“, so SALK-Geschäftsführer Priv.-Doz. Dr. Paul Sungler.

Komplexe Behandlung

Die Patientin lebt mit der junktionalen Form von Epidermolysis bullosa (EB), einer bislang unheilbaren, genetisch bedingten Hauterkrankung, deren Betroffene als „Schmetterlingskinder“ bezeichnet werden. Die Transplantation war das Ergebnis einer langjährigen Zusammenarbeit zwischen Forschern in Salzburg und Modena (Italien). Im Mai 2014 wurde ihr eine Biopsie (Hautstanze) entnommen, aus der dann in einem Speziallabor im Zentrum für Regenerative Medizin in Modena (Italien) epidermale Stammzellen isoliert wurden.

Bei der junctionalen Form von Epidermolysis bullosa (JEB), an der die Patientin leidet, fehlt das Protein LAMB3 entweder oder ist reduziert. LAMB3 ist für den Zusammenhalt der Hautschichten zwischen Epidermis und Dermis verantwortlich. Ist zu wenig vorhanden oder funktioniert es nicht korrekt, dann entstehen schmerzhafte Blasen und Wunden.

Durch retrovirale Transduktion brachten die Wissenschaftler im Labor in Modena ein gesundes LAMB3-Gen in die Stammzellen ein. Das gesunde Gen sorgt dafür, dass die Zellen wieder funktionelles LAMB3-Protein herstellen können.

Aus den korrigierten Stammzellen wurden dann Hauttransplantate hergestellt. Die Hautstücke messen jeweils 5x7cm und sind auf einer Spezialmembran aufgebracht, damit sie nicht reißen.

Zweistündige Operation

Die Hauttransplantate wurden am 2. Juli 2014 in einer speziellen Kühlbox aus Modena an die UK für Dermatologie des Universitätsklinikums Salzburg geliefert. In einer zweistündigen Operation brachte Chirurg OA Dr. Josef Koller im Beisein einer Spezialistin aus Modena, Prof. Dr. Graziella Pellegrini, und dem Vorstand der Hautklinik, Prof. Dr. Johann Bauer, die Hautstücke auf besonders beanspruchte Areale der Patientin auf.

Im ersten Schritt wurden fünf Hautstücke auf besonders stark betroffene Stellen (Ober- und Unterschenkel) der Patientin transplantiert. Sollte die Therapie erfolgreich verlaufen, sind weitere Transplantationen auf anderen Körperstellen geplant.

Am vergangenen Freitag, dem 11. Juli wurden die Verbände entfernt. Es zeigten sich zwei Transplantate komplett eingeheilt. Die drei weiteren Transplantate zeigten zumindest eine teilweise Einheilung.

„Zwei von fünf Transplantaten sind bereits komplett eingeheilt“, zeigt sich OA Dr. Josef Koller sehr zufrieden.

In ein- bis dreimonatigen Abständen werden über ein Jahr lang Kontrolluntersuchungen durchgeführt, um sicher zu gehen, dass sich keine Komplikationen entwickeln und ein funktionell gutes Resultat erhalten bleibt.

Geplante Ausweitung der Therapieform für weitere Patienten

Derzeit ist diese Art der Therapie nur für einige wenige Betroffene von Epidermolysis bullosa anwendbar, und zwar für jene mit Mutationen im LAMB3-Gen. An Korrekturmolekülen für andere Genmutationen wird bereits fieberhaft gearbeitet.

Bislang können auch nur Patienten behandelt werden, bei denen das entsprechende Protein nicht komplett fehlt, sondern durch die Mutation nur reduziert oder fehlerhaft ist. Wenn überhaupt kein Protein vorhanden ist – der Körper es also nicht kennt – könnte das durch die Genkorrektur wiederhergestellte Protein im Transplantat vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Bei Patienten ohne Restprotein könnte es somit zu einer Abstoßung des Transplantates kommen. Mit dem Thema der immunologischen Abwehr von neu eingebrachten Proteinen beschäftigt sich ein Forschungsprojekt im EB-Haus Austria (Spezialklinik für die „Schmetterlingskinder“ am Universitätsklinikum Salzburg).

Ein erfolgreicher Verlauf dieser Behandlung ist ein großer Schritt in Richtung lokale Heilung. Es ist jedoch noch eine Menge Arbeit sowohl auf regulatorischer Ebene als auch im Labor nötig, bis eine solche Therapie für weitere EB-Formen verfügbar ist.

Epidermolysis bullosa (EB)

EB ist eine sogenannte Genodermatose, d.h. eine genetisch bedingte Hauterkrankung. Die Betroffenen werden oft als „Schmetterlingskinder“ bezeichnet, weil ihre Haut so verletzlich ist wie die Flügel eines Schmetterlings.

Die Erkrankung wird durch Mutationen in Genen, die für die Herstellung von Strukturproteinen in der Haut verantwortlich sind, verursacht. Ist ein Strukturprotein der Haut fehlerhaft, reduziert oder gar nicht vorhanden, dann ist der Zusammenhalt der Hautschichten gestört und es kommt schon bei geringen mechanischen Belastungen zur Blasenbildung. Neben der Haut können auch die Schleimhäute, etwa im Mund oder Verdauungstrakt, betroffen sein.

Abhängig davon, in welchem Gen eine Mutation vorhanden bzw. welches Protein betroffen ist, kommt es in unterschiedlichen Ebenen der Haut zur Spaltbildung. Daraus ergeben sich vier Subtypen von EB mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung: EB simplex (EBS), junctionale EB (JEB), dystrophe EB (DEB), und Kindler-Syndrom.

Ex-vivo-Gentherapie

Bei einer Gentherapie wird eine gesunde Version des fehlerhaften Gens in Zellen eingebracht. Dadurch können die Zellen wieder funktionelles Protein herstellen. Kritisch ist immer das Einbringen des Gens – für eine dauerhafte Korrektur muss es in das Genom integriert werden. Dafür werden beispielsweise retrovirale Vektoren als Transportvehikel verwendet.

Für eine Gentherapie der Haut ist derzeit eine ex-vivo-Gentherapie State of the Art. Hierbei werden Hautstammzellen im Labor korrigiert, dann zu Transplantaten expandiert und wieder auf den Patienten transplantiert. Nach erfolgreichem Anwachsen der transplantierten Haut kann man von einer lokalen Heilung sprechen: Auf den behandelten Arealen – z.B. den besonders belasteten Füßen, Beinen, Händen und Armen – wächst dann gesunde Haut.

Der erste Patient wurde 2006 in Italien mit dieser Methode behandelt. Er hat an den transplantierten Stellen keine Blasen und Wunden mehr, und der Zusammenhalt der Hautschichten konnte durch das eingebrachte Gen wieder hergestellt werden. In den entsprechenden Arealen ist bis heute funktionelles Protein nachweisbar.

Bei den engmaschigen Kontrollen und Nachfolgeuntersuchungen zeigten sich keinerlei negative Auswirkungen der ex-vivo-Gentherapie. Trotz dieses Erfolgs durften ab 2006 wegen geänderter behördlicher Auflagen keine weiteren Patienten behandelt werden. Es dauerte acht Jahre bis das Labor in Modena, in dem die Transplantate hergestellt werden, den neuen Richtlinien entsprechend zertifiziert wurde.

Forschungskooperation Salzburg – Modena

Dank einer langjährigen Forschungskooperation konnte nun in Salzburg die weltweit zweite Patientin mit junktionaler EB durch eine solche ex-vivo-Gentherapie behandelt werden. Seit 2009 arbeiten das EB-Haus Austria (Universitätsklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Salzburg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg) und das Zentrum für Regenerative Medizin „Stefano Ferrari“ (Universität Modena und Reggio nell’Emilia, Italien) gemeinsam an diesem Therapieansatz. Unter anderem wurde die Forschungszusammenarbeit durch den Verein DEBRA Austria, Hilfe bei Epidermolysis bullosa, sowie durch Mittel der EU und des Landes Salzburg gefördert.

Rückfragen SALK:

Beate Erfurth

Unternehmenskommunikation und Marketing

Tel: +43/0662/4482-1008

Mobil:+43/676/89972 1008

Rückfragen zu Forschung und Gentherapie:

EB-Haus Austria, Universitätsklinik für Dermatologie

Universitätsklinikum Salzburg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg

Dr.^a Elisabeth Mayr

el.mayr@salk.at

+43 662 4482-3126

Allgemeine Rückfragen und Fotos unter:

DEBRA Austria

Dr.^a Aïsha Bichler

aisha.bichler@debra-austria.org

+43 1 876 40 30-12

www.schmetterlingskinder.at