



Felix im Krankenhaus. Für die Gentherapie benötigen Kinder einen großlumigen, zentralvenösen Zugang. Der sog. Port muss in einer Operation unter die Haut implantiert werden. Damit Felix sich während der Gentherapie entsprechend seinem Naturell bewegen konnte, bedurfte es einer erheblichen Verlängerung der Infusionsleitung

Was ist **WAS**?

MAXIMILIAN WITZEL

WAS – DREI MOMENTAUFNAHMEN

Es ist Nacht, die Türe des Schlafzimmers steht offen. Plötzlich schreckt Felix' Vater hoch, war da ein Geräusch? Ein Räuspern, ein Husten oder doch ein Würgen? Schnell stehen die Eltern am Kinderbett. Sohn Felix schläft ruhig, die Atemwege scheinen frei zu sein. Auf dem Kopfkissen ist kein Blut zu sehen.

Felix war am Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS) erkrankt, bis er im Jahre 2009 erfolgreich durch Gentherapie behandelt werden konnte. Seine Eltern erinnern sich an viele durchwachte

Nächte. Groß war die Sorge, Felix könnte während der Nacht an einem plötzlich einsetzenden Nasenbluten ersticken oder verbluten. Tief sitzt die Erinnerung an die Nächte, in denen die Eltern über mehr als vier Stunden versuchten, das Nasenbluten mit feuchten Tüchern, Eisbeuteln und Nasenspray zu unterbrechen. Im Rhythmus des Herzschlags quoll das Blut bisweilen aus der Nase, manchmal konnte nur eine Tamponade durch den HNO-Arzt oder gar die Transfusion von Thrombozyten im Krankenhaus helfen. Im Kindergartenalter traten dann erstmals auch auffällig viele Infektionen auf. Häufig litt Felix

an Mittelohrentzündungen, zeitweise auch an einem ausgeprägten Herpes Zoster im Gesicht.

Szenenwechsel. In der Mittagszeit klingelt das Telefon. Sohn Lorenz ist im Kindergarten vom Stuhl gefallen und seitdem nicht ansprechbar. Kurzzeitig soll er die Augen geöffnet haben, seitdem mühen sich die Erzieherinnen ohne Erfolg ihn aufzuwecken.

Lorenz' Mutter beeilt sich, so schnell wie möglich in den Kindergarten zu kommen. Lorenz hatte in der vorangegangenen Nacht Nasenbluten, wie viel und wie lange ist unklar. Aber dass an diesem Morgen etwas nicht stimmt,



- 1 Zur Stammzellsammlung wurde Felix ein Medikament (G-CSF) verabreicht, welches die Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut mobilisiert. Dort können Sie durch die sog. Stammzellapharese gesammelt werden. Im Automaten links des Bettes werden die Stammzellen herausortiert, das restliche Blut wird Felix zurückgegeben. Für Eltern und Kinder ist diese Prozedur gleichermaßen anstrengend, denn sie bedeutet stundenlanges Stillliegen. Im Bild rechts unten ist daher auch die Hand der Kinderkrankenschwester zu sehen, die Felix Arm hält
- 2 Felix war schon mit 2 Jahren ein agiles Kind. Wie alle seine Altersgenossen lernte Felix Laufen, jedoch konnte ein Sturz verheerende Folgen haben: Nachdem Felix auf den Mund gefallen war, schwoll sein gesamtes Gesicht im Rahmen der Hämatombildung an. „Wie ein Entenschnabel sah das aus,“ erinnert sich seine Mutter
- 3 Eine neue Therapie kann nur gelingen, wenn Eltern, Ärzte und Pflege an einem Strang ziehen. Die Familie stellt für Kinder ein Stück Normalität im Krankenhaus dar. Diese Geborgenheit erleben und ausleben zu können ist sehr wichtig. (Felix hier beim Versteckspiel mit seinem Vater)
- 4 Felix hat ganz eigene Vorstellung, wie er das funktionierende Gen in seine Zellen bringen möchte. Treffsicher muss die Genfähre sein, hat man ihm erklärt
- 5 Aufgenommen bei einem Besuch in München 2011: Auch Aaron strahlt nun wieder und hat seine Eltern fest im Griff. Nach Gentherapie kann er ein normales Leben führen. Seit ein paar Monaten geht Aaron in die Vorschule

war der Mutter sofort aufgefallen, denn er war sonderbar ruhig und etwas blass. Jetzt ist die Sorge um ihren Sohn groß. Liegt die Bewusstlosigkeit am Blutverlust? Manchmal hatten sie über 6 Stunden versucht das Nasenbluten zu stillen. Oder ist es zu einer inneren Blutung gekommen, im Bauch oder gar im Kopf? Lorenz und sein Bruder Matthias sind an XLT erkrankt. XLT steht für X-linked Thrombozytopenia, einer Variante des Wiskott-Aldrich Syndroms, die sich ausschließlich in einer Thrombozytopenie äußert. XLT wird oft als leichte Form des Wiskott-Aldrich Syndroms bezeichnet, da Infektionen und Autoim-

munerkrankungen in der Regel nicht auftreten. Doch am Beispiel von Lorenz zeigt sich, dass der Ausdruck „mild“ dem Leidensdruck der Familien mit XLT nicht gerecht wird. Schwere Blutungen können durch zum Teil banale Bewegungen und leichte Stöße ausgelöst werden, was in eklatantem Gegensatz zum Bewegungsdrang im Kindesalter steht. Somit ist Unverständnis der Umwelt häufig vorprogrammiert, denn Lorenz und Matthias sind altersgemäß entwickelt, sie möchten toben, raufen und Fußball spielen. „Aber keinen Kopfball!“ muss die Mutter die Spielkameraden ermahnen. Eine Erklärung,

warum Lorenz und Matthias durch einen festen Stoß gegen den Kopf in große Gefahr kommen könnten, fällt gegenüber den kleinen Freunden ihrer Kinder besonders schwer.

Ohne äußerliche Stigmata sind WAS und die Sorgen der betroffenen Eltern aber auch für Erwachsene nicht leicht zu verstehen.

Szenenwechsel. „Bei Aaron wurde im Alter von 6 Monaten endlich die Diagnose Wiskott-Aldrich Syndrom gestellt“, erinnert sich Aarons Mutter. „Nach dem wir uns über das Wiskott-Aldrich Syndrom informiert hatten, wussten wir, dass unser Sohn kein nor-

males Leben würde führen können. Wir wussten, dass Aaron möglicherweise früh sterben würde. Aaron verbrachte die meiste Zeit seines Lebens innerhalb von Krankenhäusern - Infektionen, Vaskulitiden (Entzündungen der Blutgefäße), Nasenbluten über mehrere Stunden; zahlreiche Blut-, Thrombozyten- und Immunglobulin-Transfusionen, nichts schien ihm längerfristig helfen zu können.

Als Aaron 2 Jahre alt war, wurde uns die Option eröffnet, eine Knochenmarktransplantation durchführen zu lassen. Es fand sich allerdings kein passender Spender. Wir mussten nach einem anderen Weg suchen, das Leben unseres Sohnes zu retten. So kamen wir in Kontakt mit Prof. Klein und hörten von der Gentherapiestudie in Deutschland.

Das war der Beginn eines neuen Lebens für unseren Sohn. Aaron erhielt im Dezember 2009 seine Gentherapie. Heute ist Aaron ein gesundes Kind. Er hat das Leben eines normalen vierjährigen Kindes. Er geht nun in die Vorschule, was ihm das Wiskott-Aldrich Syndrom sonst verwehrt hätte. Keine Infektionen, keine Transfusionen und kein längeren Krankenhausaufenthalte mehr.

„Wir danken Herrn Prof. Klein. Mit der Gentherapie hat er das Leben unseres Kindes gerettet.“ (aus dem Englischen).

WAS – HISTORIE

Der deutsche Kinderarzt Alfred Wiskott (1898–1978) und der Amerikaner Robert Anderson Aldrich (1917–1998) gelten als die Erstbeschreiber des nach ihnen benannten Syndroms.

Dr. Alfred Wiskott war von 1939-1945 und von 1948-1967 Dekan und Klinikleiter des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Im Jahre 1937 beschrieb er zum ersten Mal eine Symptomentrias aus Blutungsneigung bei Thrombozytopenie, Infektanfälligkeit und Ekzemen. Betroffen waren drei Knaben einer Familie mit eben diesen Symptomen, die in den ersten Lebensmonaten verstarben. Die sechs Schwestern der Patienten waren gesund. Wiskott vermutete eine genetische Ursache der Erkrankung. In einem persönlichen Gespräch teilte er einem Klinikmitarbeiter allerdings mit, dass er Sorge habe, das Krankheitsbild ausdrücklich als Erbleiden zu beschreiben, um im damaligen natio-



Prof. Alfred Wiskott war von 1939-1945 und von 1948- 1967 Dekan und Klinikleiter des Dr. von Haunerschen Kinderspitals . Im Jahre 1937 beschrieb er erstmals eine Familie mit betroffenen Knaben. Er vermutete eine familiäre Form der chronischen idiopathischen Thrombozytopenie, Morbus Werlhof

nalsozialistischen Deutschland die von ihm betreute Familie nicht in Gefahr zu bringen. Nach dem Krieg wurde Wiskott am 1. Januar 1948 wieder in sein Amt als Dekan eingesetzt.

Der amerikanische Wissenschaftler und Kinderarzt Robert Anderson Aldrich untersuchte 1954 die Familie eines Indexpatienten mit ähnlichen Symptomen. Alle betroffenen Knaben zeigten Otitiden, Hautekzeme und blutige Diarrhö. Retrospektiv zeigte sich, dass in sechs Generationen von 40 Knaben aus der Familie des Patienten 16 männliche Säuglinge verstorben waren. Die weiblichen Familienmitglieder schienen gesund.

Aldrich schloss daraus, dass es sich um ein Syndrom mit X-chromosomal rezessivem Erbgang handeln musste.

Im Jahre 1994 eröffnete die Identifizierung des WAS Gens durch Derry et al. erstmals die Möglichkeit einer molekular genetischen Diagnostik. Mutationen konnten bei klassischen WAS Patienten und bei Patienten mit XLT nachgewiesen werden.

Bisher sind über 440 Mutationen des WAS Gens bekannt, die zu einem fehlenden oder veränderten Wiskott-Aldrich Protein (WASP) führen. Die Entdeckung des WAS Gens war ein entscheidender Schritt auf dem Weg zur genetischen Korrektur von WASP.

Durch das Team von Prof. Klein wurde 2009 die weltweit erste Gentherapie des Wiskott-Aldrich Syndroms

erfolgreich durchgeführt. Grundlagen, Durchführung und Ergebnisse werden im Verlauf erörtert.

WAS – DIE URSACHEN DES IMMUNDEFEKTS UND DER BLUTUNGSNEIGUNG

Das Vorkommen des klassischen WAS wird auf 1-4/100 000 geschätzt. Der X chromosomale Erbgang des Wiskott-Aldrich Syndroms (WAS) ist heute molekulargenetisch nachgewiesen, das verantwortliche Gen liegt auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp11.22). Es besteht aus 12 Exonen und kodiert für das WAS Protein (WASP). WASP spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem. Ohne WASP ist nicht nur die Antikörperproduktion gestört, auch die zelluläre Abwehr des angeborenen und des erworbenen Immunsystems kann nicht richtig funktionieren. Denn WASP trägt maßgeblich zur Aktivierung des Immunsystems bei und ist essentiell bei der Informationsübermittlung zwischen den unterschiedlich spezialisierten Leukozyten. WASP hat auch einen großen Einfluss auf die Beweglichkeit der Immunzellen.

Thrombozyten (Blutplättchen) sind essentieller Bestandteil und Initiator der Blutgerinnung. Indem sie sich bei einer Verletzung des Blutgefäßes an das umliegende Gewebe anheften (sog. Thrombozytenadhäsion) oder aneinander haften bleiben (sog. Thrombozytenaggregation), kann die Verletzung geschlossen werden. Dabei bilden die Thrombozyten (thrómbos altgriechisch „Klumpen“) ein Netz aus, in dem sich andere Blutzellen verfangen und den Wundverschluss stabilisieren. Außerdem setzen die nun aktivierten Thrombozyten gerinnungsfördernde Stoffe frei, die den Wunddefekt weiter stabilisieren.

Bei allen WAS/XLT Patienten ist die Thrombozytopenie mit sehr kleinen Thrombozyten eines der Leitsymptome. Der zu Grunde liegende Pathomechanismus dieser nicht durch Antikörper vermittelten Thrombozytopenie ist nicht vollständig aufgeklärt.

Aber nicht nur Anzahl und Größe werden durch den WAS Defekt negativ beeinflusst, zusätzlich liegt auch eine sog. Thrombozytopathie, also eine Fehlfunktion der vorhandenen Thrombozyten vor. Man weiß heute, dass Thrombozyten bei WAS im Vergleich zu gesunden Spendern weniger gut

haften bleiben (adhärieren) und dass die gerinnungsfördernde Wirkung von aktivierten WAS Thrombozyten reduziert ist.

WAS – KLINISCHE MANIFESTATION

Das klassische Wiskott-Aldrich Syndrom ist ein Immundefekt, der sich durch die Trias wiederkehrender Infektionen, Thrombozytopenie und Ekzemen charakterisiert.

Die Ausprägung der einzelnen Symptome ist sehr variabel, sie reicht von einer isolierten Thrombozytopenie (XLT) bis zu schweren opportunistischen Infektionen, wie tiefen Abszessen, weitläufigen Erysipelen, Osteomyelitiden oder Otitiden. Patienten mit WAS neigen auch zur Entwicklung von Tumoren des lymphatischen Systems, die häufig in Zusammenhang mit einer vorangegangenen Epstein-Barr-Virus Infektion stehen.

Die initiale klinische Symptomatik kann sich schon kurz nach der Geburt in petechialen (flohstichtartigen) Hautblutungen, Hämatomen oder einem Hautexanthem äußern. Felix war am ganzen Körper mit kleinen Hämatomen übersät: „wie ein Puma Baby sah er aus“, erinnert sich Felix' Familie.

Er war ein schweres Kind bei Geburt. „Bei einer anstrengenden Geburt kann es vorkommen, dass das Köpfchen und die Schultern blau werden“, hatte man Felix' Mutter damals erklärt.

„Aber blaue Flecken am ganzen Körper, also an Kopf, Armen, Beinen sowie am Brustkorb und am Rücken, das ist zu viel.“

Bei einigen Kindern treten auch blutige Durchfälle auf, die dann dringender Hinweis auf eine autoimmun vermittelte Entzündung des Darms sind. Auch bei Felix bestand zunächst diese Sorge, es stellte sich allerdings heraus, dass die Ursache der Blutung eher die Thrombozytopenie darstellte. Weitere Manifestationen können eine autoimmun vermittelte Anämie oder ein autoimmun vermittelter Abbau bestimmter Leukozyten sein.

WAS – DIAGNOSE

Bis zur Diagnose einer Seltenen Erkrankung ist es oft ein langer und beschwerlicher Weg. Viele Hürden müssen genommen werden. Viele Diagnosen, denen aufgrund von Häufigkeit und

klinischem Verdacht eine höhere Priorität eingeräumt wird, müssen zunächst ausgeschlossen werden.

Ohne zusätzliche anamnestiche Informationen besteht beispielsweise bei einer postnatal auftretenden Thrombozytopenie zunächst der Verdacht, dass der Auslöser übertragene mütterliche Antikörper sein könnten.

Allein diese Hypothese zu bestätigen oder zu verwerfen, bedarf es der Beobachtung über einen Zeitraum von 3-6 Monaten. Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt deshalb etwa 20 Monate. Eine Ausnahme stellen Familien mit mehreren betroffenen Kindern dar, denn hier ist man bereits auf WAS sensibilisiert. Ein erfreulicher Aspekt der Entwicklung sozialer Netzwerke im Internet in den letzten zwei bis drei Jahren ist die zunehmende Vernetzung von Familien mit von Seltenen Erkrankungen betroffenen Kindern. Jenseits der Expertenmeinungen sind es daher zunehmend engagierte Eltern, die den Verdacht auf WAS äußern und auf eine WAS Bestimmung drängen.

Nach drei Jahren des Bangens und der Unwissenheit konnte so auch bei Felix die Diagnose WAS gestellt werden. „Wir hatten endlich Gewissheit, jedoch kehrte (...) eine neue Angst in unser Leben ein: Kinder mit dem Wiskott-Aldrich Syndrom werden oft nicht älter als zehn Jahre“, berichten Felix' Eltern.

WAS – KONVENTIONELLE THERAPIE

Die Therapie des Wiskott-Aldrich Syndroms besteht zunächst darin, Infektionen und Blutungen zu behandeln und deren Auftreten zu verhindern. Dies geschieht zum Beispiel durch die regelmäßige Gabe von Immunglobulinen und Antibiotika. Manche Patienten mit schweren Blutungen profitieren von der Entfernung der Milz (Splenektomie). Felix und seine Eltern freuen sich heute, dass sie sich zu diesem Schritt nicht entschieden haben, denn die Gefahr nach Splenektomie, an einer lebensbedrohlichen Infektion zu erkranken, bleibt auch nach erfolgreicher Therapie vermutlich lebenslang bestehen.

Die einzige langanhaltende Therapie der Erkrankung bestand bisher in einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation, bei welcher das gesamte blutbildende System gleichsam „ausgetauscht“ wird. Die Knochenmarktransplantation erfordert eine komplette

Eliminierung der körpereigenen Stammzellen (Konditionierung) durch Chemotherapie, damit die fremden Stammzellen sich einnisten können. Grundsätzlich ist dies mit einem hohen Infektionsrisiko verbunden. Darüber hinaus ergeben sich Komplikationen aufgrund der nicht komplett übereinstimmenden Gewebeeigenschaften (sog. Graft-versus-host Erkrankung, GvH). Bei der GvH-Erkrankung greifen die Zellen des Spenders die Zellen des Empfängers an und können dadurch seine Organe - insbesondere Haut, Leber und Darm - schädigen. Diese Komplikationen führen zu einer hohen Sterblichkeit von ca. 5-50% in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und des Grades der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger.

WAS – STAMMZELLGENTHERAPIE

Angesichts der oben beschriebenen Probleme wurde durch das Team von Prof. Klein ein für WAS völlig neues Therapiekonzept erprobt, denn durch die Wiederverwendung körpereigener Stammzellen ergeben sich weitreichende Vorteile. Das Prinzip der Stammzell-Gentherapie besteht darin, dass dem Patienten eigene hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen entnommen werden und mit Hilfe sogenannter Genfähren eine korrigierte Version des defekten WASP-Gens eingebaut wird. Diese genetisch veränderten Stammzellen werden dem Patienten zurückgegeben. Um ein Einnisten und „Anwachsen“ im Knochenmark sicherzustellen, muss auch dieses Vorgehen mit einer abgeschwächten Chemotherapie des Knochenmarkes verbunden werden. Im Gegensatz zur Konditionierung bei einer konventionellen, allogenen Stammzelltherapie können jedoch genügend Knochenmarkzellen am Leben bleiben, die die Produktion der einzelnen Blutbestandteile sicherstellen. Schwere Infektionen im Rahmen der Chemotherapie traten daher bei den Patienten in der WAS Gentherapiestudie nicht auf. „Das Schlimmste war, als Felix die Haare ausfielen“, berichtet Felix' Mutter, „da merkten, ja da sahen wir zum ersten Mal die Wirkung der Chemotherapie.“

Stammzellen können aus dem Knochenmark oder aber aus dem Blut gewonnen werden. Hierzu ist eine Behandlung mit einem Medikament, dem Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktor

(G-CSF), nötig, welches eine Freisetzung der Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut bewirkt. Die Stammzellsammlung aus dem peripheren Blut stellen Eltern und Kinder auf eine ganz besondere Geduldprobe.

„Man liegt acht, zehn Stunden mit dem Kind ruhig da“, sagt Felix' Mutter, „das Blut geht auf der einen Seite raus, auf der anderen wieder rein. Das war sehr, sehr anstrengend.“

Die Gentherapie beruht auf dem Prinzip, dass die fehlerhafte Funktion einer Zelle durch die Einbringung einer „gesunden“ Genkopie mit Hilfe einer Genfähre korrigiert wird, dies geschieht im Labor. Wenn diese genetische Korrektur in Stammzellen durchgeführt wird, so haben alle sich aus diesen Stammzellen entwickelnden Zellen die korrekte genetische Information zur Produktion des notwendigen Proteins.

Größtes Risiko der Gentherapie ist die Entstehung von Krebserkrankungen durch eine so genannte Insertionsmutagenese: Durch das Einfügen des neuen Gens in die Erbinformation der Stammzellen kann es in seltenen Fällen geschehen, dass benachbarte Gene aktiviert werden und sich die betroffene Zelle dann ungehindert teilt.

Gerechtfertigt scheint die Gentherapie daher bisher nur in Fällen von einem klassischen WAS, denn, „wenn die Diagnose lautet, Ihr Kind stirbt in zehn oder zwölf Jahren, machen Sie sich keinen Kopf, ob da jetzt ein fremdes Gen in den Körper kommt“, erzählt Felix' Mutter. „Hauptsache, es kommt ein gesundes Gen hinein, und die ganze Sache funktioniert.“

Insgesamt wurden bis heute zehn Jungen mit dieser neuen Therapie behandelt. Obwohl es bei einem von ihnen zu der befürchteten Leukämieentwicklung gekommen ist, geht es allen Patienten inzwischen deutlich besser als vor der Therapie.

„Heute geht Felix in die Schule, er ist (...) gesund, er kann am Leben teilnehmen; er kann lachen, toben und spielen“, berichten Felix' Eltern stolz. „Wenn Felix erzählt, was er werden will, wenn er mal groß ist, geht mir das richtig durch und durch“, erzählt Felix' Vater, „denn jetzt weiß ich, dass er eine Chance hat, groß zu werden.“

Die erste WAS Gentherapie Studie ist eine sog. Phase I/II Studie. In dieser Phase sollen zunächst die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit dieser neuen Therapieform belegt und

abgesichert werden. Um allzeit rasch auf mögliche Veränderungen bei den behandelten Patienten reagieren zu können, sind die Nachsorgeintervalle eng gesteckt. So kommen die Patienten in dreimonatigem Rhythmus zur Nachsorge nach München, was jedes Mal ein ausführliche Untersuchung, eine große Blutabnahme und eine Knochenmarkspunktion in Narkose beinhaltet. Viele Familien kommen mit ihren Kindern von weit her und nehmen dafür große Strapazen auf sich. Durch die häufigen und persönlichen Kontakte sind die kleinen und großen Patienten mit ihren Familien dem Studienteam und allen betreuenden ärztlichen und pflegerischen Kollegen fest ans Herz gewachsen.

WAS – BRINGT DIE ZUKUNFT

Die an der Medizinischen Hochschule Hannover begonnene WAS Gentherapie wird nun am Dr. von Haunerschen Kinderspital fortgesetzt. Sie war die weltweit erste Gentherapie für das Wiskott-Aldrich Syndrom.

„Neue Therapiemethoden bergen immer auch Risiken“, stellt Prof. Klein klar. Bei fünf von insgesamt 20 Kindern mit schwerem kombinierten Immundefekt (severe combined immunodeficiency, SCID), die in Studien in Paris und London eine Stammzellgentherapie erhielten, wurde in einem Zeitraum von mehreren Jahren nach Transplantation retroviral modifizierter Blutstammzellen die Entwicklung einer Leukämie beobachtet. Darüber hinaus ist in einer Gentherapiestudie zur Behandlung eines weiteren seltenen angeborenen Immundefektes, der septischen Granulomatose (chronic granulomatous

disease, CGD), bei 2 von 3 Patienten die Entwicklung eines sogenannten myelodysplastischen Syndroms (MDS), einer Vorstufe der Leukämie, beobachtet worden. Man vermutet derzeit, dass diese myelodysplastischen Syndrome bzw. Leukämien durch die Aktivierung von krebsfördernden Genen in der Blutstammzelle entstanden sind. Eine exakte Risikobewertung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

„Wer aufhört, besser werden zu wollen“, mahnt Prof. Klein, „wird unweigerlich scheitern.“ Für seine Forschung erhielt er 2010 den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Das Ziel der nächsten Gentherapiestudie wird sein, das Risiko einer malignen Erkrankung, d.h. der Insertionsmutagenese, noch weiter zu reduzieren. Durch neuartige Vektoren mit einem weiter verbesserten Sicherheitsprofil soll mittelfristig die Gentherapie auch für Patienten wie Lorenz und Matthias mit XLT eine Option darstellen können.

WAS – WER NICHT FRAGT BLEIBT DUMM...

Gerade bei Seltenen Erkrankungen ist die Kommunikation zwischen den Familien untereinander, Familien und Ärzten, Ärzten und Ärzten, Ärzten und Pflegern sowie innerhalb des Pflegepersonals unabdingbar. Durch ein durchlässiges Netzwerk der kurzen Wege kann häufig die Diagnose rascher gestellt und den Patienten früher geholfen werden. Heute wissen wir, dass je früher eine Gentherapie durchgeführt wird, die Chance auf eine vollständige Korrektur des Gendefekts umso größer ist.

Literatur

Wiskott, A. Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? *Monatsschr. Kinderheilkd*, 68: 212-216, 1937. Buch: 150 Jahre Dr. von Haunersches Kinderspital 1846-1996, Von der Mietwohnung zur Universitätsklinik.

Aldrich, R. A., Steinberg, A. G., and Campbell, D. C. Pedigree demonstrating a sexlinked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics*, 13: 133-139, 1954.

Derry, J. M., Ochs, H. D., and Francke, U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell*, 78: 635-644, 1994.

Shcherbina A, Cooley J, Lutskiy MI, Benarafa C, Gilbert GE, Remold-O'Donnell E. WASP plays a novel role in regulating platelet responses dependent on alphaIIb beta3 integrin outside-in signalling. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148(3):416-27. Epub 2009 Oct 27.

Boztug K, Banerjee PP, Díez IA, Dewey RA, Böhm M, Nowrouzi A, Ball CR, Glimm H, Naundorf S, Kühliche K, Blaszczyk R, Kondratenko I, Maródi L, Orange JS, von Kalle C, Klein C. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1918-27.