

## Gerinnungszentrum Universitätskinderklinik Essen

Dr. med. Susan Halimeh  
Prof. Dirk Reinhardt

Das **Gerinnungszentrum** der Universitätskinderklinik bietet die vollständige Diagnostik und Therapie für alle Erkrankungen des Gerinnungssystems (Hämophilie, v. Willebrandt-Erkrankung, Thromboseneigung u.v.a.). Dieses umfasst angeborene Gerinnungsstörungen genauso wie die effiziente und rationale Abklärung von Blutungsereignissen, eine prä-operative Diagnostik oder die Abklärung und Vorbeugung von Thrombosen.

## Kompetenzzentrum Hämostaseologie Rhein- Ruhr

Durch die Kooperation mit dem [Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr \(GZRR\)](#) ist ein Kompetenzzentrum entstanden, das von der Grundlagenforschung, der patienten-nahen Diagnostik – und Therapieentwicklung bis hin zur umfassenden medizinischen und psychosozialen Versorgung alle Ebene eines universitären Zentrums auf höchstem wissenschaftlichen Niveau erfüllt.

Dieses schließt auch Programme für die Aus- und Weiterbildung in der Hämostaseologie für Pflegekräfte, Ärztinnen und Studierende ein.

## Koordiniertes Forschungsprogramm in der Hämostaseologie

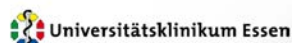
- **Gentherapie der Hämophilie**
- [Klinische Studien für innovative Therapieoptionen](#)
- **Thrombozytenfunktion**

## Gentherapie

### Ziel: Virus-freies Genexpressionssystem für die Blutgerinnungsfaktoren FVIII und FIX zur Behandlung der Hämophilie A und B

Seit mehr als 30 Jahren werden große Hoffnungen in den gesundheitlichen Nutzen somatischer Gentherapie zur Protein/Enzymersatztherapie von verschiedenen genetischen Erkrankungen projiziert. Forschungsergebnisse aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass Viren als Transportsysteme (Vektoren) verlässlich als Therapie unterschiedlicher angeborener Erkrankungen des Immunsystems und des Stoffwechsels eingesetzt werden können.

Entwicklung eines Goldnanopartikel-basierten nicht-viralen Gentherapeutikums zur Behandlung der Hämophilie im GeneticGold-Drug Development Plan



Allerdings kann es durch die stabile Integration der viralen Bestandteile in das Genom der Zielzellen zu unkontrollierten Aktivierungen von Onkogenen mit maligner Entartung der Zelle kommen. Dieser Nebeneffekt der Gentherapie mit der ersten Generation retroviraler Vektoren in hämatopoetischen Stammzellen führte - je nach Erkrankung und Studie - zu Therapie-induzierten Malignomen bei bis zu 90% der Patienten.

Bei Lebererkrankungen wurden in den letzten Jahren erfolgreich Vektoren, die von Adeno-assoziierten Viren (AAV)-abgeleitet wurden genutzt, um genetische Informationen in die Leberzellen zu bringen. Neben immunologischer Inaktivierung dieser Systeme, stellt die hohe erforderliche Viruslast pro Leberzelle ein weiteres Risiko da. Somit sind nicht-virale Expressionssysteme, und hier insbesondere solche, die länger in der Zelle verbleiben, ohne in die genomische DNA zu integrieren, zu bevorzugen.

Die Nanopartikeltechnologie hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und ermöglicht, durch Funktionalisierung der Oberfläche verschiedene Arten von Stoffen zu definierten Orten im Körper zu transportieren.

Das Konsortium stellt „nackte“ Goldnanopartikel (AuNP) her, an die genetische Informationen für die Behandlung unterschiedlicher Therapien gekoppelt wird. Nach der Aufnahme der Partikel in die Zelle führt der sogenannte proton-sponge-Effekt dazu, das Goldnanopartikel zusammen mit ihrer Ladung aus den Endosomen ins Zytoplasma freigesetzt wird. Aus dem Zytoplasma wird die DNA nach Bindung zellulärer Faktoren über einen spezifischen Transport durch die Kernmembran in den Zellkern gebracht. Dort verbleibt der Vektor als eigenständige zirkuläre DNA-Einheit ohne Integration (episomal). Aufgrund der Verwendung der scaffold/matrix attachment region (S/MAR) aus dem humanen Interferon- $\beta$  Gen bindet die episomale DNA an Strukturproteine im Kern und wird deshalb bei jeder Teilung der Zelle einmal repliziert und konstant an jede Tochterzelle weitergegeben.