

Paper of the month, September 2013

Topical Enzyme-Replacement Therapy Restores Transglutaminase 1 Activity and Corrects Architecture of Transglutaminase-1-Deficient Skin Grafts.

Aufenvenne K, Larcher F, Hausser I, Duarte B, Oji V, Nikolenko H, Del Rio M, Dathe M, Traupe H.

Am J Hum Genet. 2013 Sep 17.

Für die allermeisten angeborenen Erkrankungen sind die Therapiemöglichkeiten begrenzt, insbesondere existieren kaum kausale Therapien. Ein wirklich kausaler Therapieansatz stellt die Gentherapie dar, allerdings wird diese noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt und kann mit Schwierigkeiten hinsichtlich der biologischen Sicherheit behaftet sein.

Eine innovative Alternative zu konventioneller medikamentöser Therapie und Gentherapie stellt die Enzyersatztherapie dar. Das Ziel ist hier die gezielte Substitution eines fehlenden Proteins. Eingesetzt wird dies bislang vor allem bei lysosomalen Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher. Die Logistik, das rekombinant hergestellte Protein an die richtige Stelle im Körper zu bringen, stellt die größte Herausforderung dar und limitiert bislang den breiten Einsatz.

Aufenvenne *et. al.* aus dem Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen (NIRK) haben diese Herausforderung angenommen und eine topische Enzyersatztherapie für autosomal-rezessive kongenitale Ichthyose (ARCI) entwickelt. Diese Erkrankung wird durch einen Mangel an Transglutaminase 1 (TG1) verursacht, einem Enzym, das für den Erhalt der Barrierefunktion der Haut bedeutsam ist. Die Patienten entwickeln lebenslang am ganzen Körper schwere Schuppen und einen ausgeprägten Wasserverlust. Die bislang verfügbaren Therapien können diese Beschwerden allenfalls lindern.

Durch eine Verbesserung der Protein-“Fähren“ – bestehend aus Lipopeptid-modifizierter Liposomen – konnte die Gruppe um Heiko Traupe eine ausreichende Aufnahme von rekombinant hergestellter TG1 in isolierten Keratinozyten erreichen. Diese Ergebnisse konnten in Mäusen mit Hauttransplantaten aus Zellen von Ichthyose-Patienten bestätigt werden, hier wurde eine Wiederherstellung der Barrierefunktion der Haut erzielt.

Es besteht Grund zur Hoffnung, dass sich dieser Therapieansatz auch bei anderen Genodermatosen einsetzen lässt. Langfristig könnten auch Patienten mit häufigeren erworbenen Hautkrankheiten profitieren, bei denen die Einschleusung eines gut definierten Zielproteins Heilung oder zumindest Linderung Ihrer Erkrankung verspricht.

For the vast majority of genetic diseases, treatment options are limited. In particular, there are hardly any truly causal therapies. Gene therapy represents such a causal therapeutic approach, however, it is not yet used in clinical routine and may be afflicted with difficulties in terms of biosafety.

Enzyme replacement therapy is an innovative alternative to conventional drug or gene therapy. It works by targeted substitution of a missing protein. So far it is mainly used in lysosomal storage disorders such as Gaucher's disease. The biggest challenge is the logistics of guiding the recombinant protein to the right place, this also limits a broader use.

Aufvenne *et. al.* from the network for ichthyosis and related keratinization disorders (NIRK) have accepted this challenge and developed a topical enzyme replacement therapy for autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI). This disease is caused by a lack of transglutaminase 1 (TG1), an enzyme that is important for maintaining epidermal barrier function. The affected patients develop severe scales and a pronounced loss of water. Currently available therapies can only relieve the symptoms.

By improving protein "ferries" - consisting of lipopeptide-modified liposomes - the group around Heiko Traupe was able to achieve adequate delivery of recombinant TG1 to isolated keratinocytes. These results were confirmed in a skin-humanized mouse model. Mice with skin grafts derived from ichthyosis patient cells revealed a normalization of skin barrier function upon topical enzyme replacement therapy.

Hopefully this therapeutic approach can also be used for other genodermatoses. In the long term, patients with acquired skin disorders may also benefit. There is a need to define respective target proteins which have the potential to cure or at least alleviate more common skin diseases.

Dr. Tilmann Schober