DMW
Deutsche
Medizinische Wochenschrift

139. Jahrgang | www.thieme.de/dmw

39 | 2014

Sonderdruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

Gentherapie – Erfolge und viele ungelöste Fragen

Gene therapy: First success and many unanswered questions

C. Bruhn

Thieme

Gentherapie – Erfolge und viele ungelöste Fragen

Wenn ein Patient ein lebensnotwendiges Protein aufgrund eines Gendefekts nicht selbst produzieren kann, gibt es manchmal die Möglichkeit der lebenslangen medikamentösen Substitution. Wäre es aber nicht einfacher, ihm stattdessen ein neues, „funktionierendes" Gen zu verabreichen, damit er diese Produktion (wieder) selbst bewerkstelligen kann? Dies ist die einfache wie faszinierende Grundidee der Gentherapie, die sich – trotz interessanter neuer Forschungsergebnisse – zurzeit noch weitestgehend im experimentellen Stadium befindet.

Der Begriff Gentherapie steht im wissenschaftlichen Sprachgebrauch für die nicht vererbbare Veränderung der Erbinformation menschlicher Körperzellen zu therapeutischen Zwecken (somatische Gentherapie). Denn eine genetische Modifikation von Keimzellen, die vererbbar wäre (Keimbahn-Gentherapie) verbietet in Deutschland das Embryonenschutzgesetz.

Fortschritte durch neue Methoden

Zum Einbringen des Gens in die Zielzellen wird ein Vehikel benötigt, auch als Genfähre oder Vektor bezeichnet. Man unterscheidet virale und nicht-virale Vektoren. Der Transfer der genetischen Information in Zellen mithilfe speziell modifizierter, nicht-pathogener Viren ist effizienter als das Einbringen durch physikalisch-chemische Methoden und wird daher häufiger angewendet. Bei der Ex-vivo-Gentherapie werden dem Patienten Zellen entnommen, genetisch modifiziert und anschließend reinfundiert. Injiziert man den Vektor direkt in die Blutbahn oder in Gewebe, spricht man von In-vivo-Gentherapie. Idealerweise kommt es dadurch zur lebenslangen Produktion des benötigten Genprodukts.

Die Hauptgründe für das Scheitern vieler gentherapeutischer Versuche in der Vergangenheit waren vor allem die geringe Zellspezifität des Transfers, die Abwehr der Vektoren durch das Immunsystem sowie die geringe Stabilität über die Zellteilung hinaus. **Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Uckert**, Leiter der Arbeitsgruppe Molekulare Zellbiologie und Gentherapie am Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie e.V. (DG-GT e.V.), verweist darauf, dass die Gentherapie in jüngster Zeit durch wichtige Entwicklungen vorangebracht werden konnte. So muss, bevor das Gen in die gewünschte Stelle des Wirtsgenoms integriert werden kann, zunächst die richtige Zellpopulation erreicht werden. Einer deutschen Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Christian J. Buchholz ist es kürzlich erstmals gelungen, Genfähren zu entwickeln, die nur an bestimmte Zelltypen andocken (*Nat Methods 2010; 11: 929–935*). Diese „Präzisionsfähren", nichtinfektiöse Lentiviren, müssen variiert werden, um die gewünschte Erbinformation jeweils gezielt in so unterschiedliche Zelltypen wie Lymphozyten, Endothel- oder Nervenzellen zu übertragen. Ein weiteres Problem bei älteren Methoden war, so Uckert, dass man den Ort für die Integration des neuen Gens in die Wirts-DNA nicht genau vorbestimmen konnte, was Nebenwirkungen zur Folge hatte. „Mit den heute verfügbaren Verfahren ZFN (zinc finger nucleases), TALEN (Transcription Activator-like Effector Nucleases) und der CRISPR/Cas9-Technik kann man Gene an eine ganz bestimmte Stelle des Genoms schleusen. Dies ist ein großer Fortschritt, auch wenn es noch Optimierungsbedarf gibt."

Prof. Dr. rer. nat. W. Uckert

PD Dr. rer. nat. Hildegard Büning, Leiterin des Labors für AAV-Vektorentwicklung an der Klinik I für Innere Medizin des Zentrums für Molekulare Medizin in Köln (ZMMK) und wissenschaftliche Sekretärin der DG-GT e.V., verweist auf zwei der größten Probleme nach der Applikation viraler Genfähren: die Abwehr durch das Immunsystem sowie Wechselwirkungen mit weiteren Blutbestandteilen wie Gerinnungsfaktoren. Dies kann teilweise dadurch umgangen werden, dass man die Viren „ummantelt", beispielsweise durch Polymere. Vor allem bedingt durch schwere immunologische Reaktionen gab es bei den ersten klinischen Anwendungen von Gentherapeutika herbe Rückschläge.

Nur als ergänzende Therapie

„Einerseits setzte man sehr große Hoffnungen in die Gentherapie, andererseits war man enttäuscht, dass sich die gewünschten Erfolge nicht gleich eingestellt haben", berichtet Uckert. „Ich meine, man gibt dieser neuen Therapieform nicht die Zeit, die sie vielleicht brauchen würde, um durch ihre Erfolge zu überzeugen. Man toleriert auch häufig Nebenwirkungen nicht in dem Maße, wie man sie bei anderen Behandlungsformen, z. B. Strahlen- oder Chemotherapie, zu tolerieren bereit ist." Nach Uckerts Ansicht wird die Gentherapie für viele Krankheiten nur ergänzend eingesetzt werden können. „Bei seltenen genetischen Erkrankungen, wo sie die Primärtherapie sein könnte, sind die Patientenzahlen sehr klein und weltweit manchmal nur einige hundert oder tausend Patienten betroffen. Die Gentherapie wird daher auch immer eine individualisierte Behandlung sein, was sie sehr teuer macht. Vor allem die Überführung präklinischer in klinische Forschung ist extrem schwierig zu finanzieren. Hierbei ist die Unterstützung durch die Politik und die Industrie meiner Ansicht nach noch unzureichend."

Erste Heilungserfolge

Als einer der bedeutendsten Erfolge der jüngsten Zeit gilt die Krebsimmuntherapie mit chimärischem Antigenrezeptor (CAR) bei Leukämie. Dabei handelt es sich um eine Form der Ex-vivo-Gentherapie: ALL- bzw. CLL-Patienten werden T-Zellen durch Apherese entnommen und mithilfe von Lentiviren mit dem CAR-Gen ausgestattet. Dadurch werden sie in die Lage versetzt, das Oberflächenantigen CD19 der Leukämiezellen zu erkennen und diese zu vernichten. Mit Hilfe von CAR konnten bereits einige Leukämiepatienten in

Sonderdruck für private Zwecke des Autors

dauerhafte Remission gebracht werden, wie auf der Jahrestagung der American Society of Hematology 2013 berichtet worden war.

Als ein Meilenstein in der Geschichte der Gentherapie in Europa gilt auch die Zulassung des ersten Gentherapeutikums, Glybera®, im November 2012. Es kann bei Patienten mit der hereditären Stoffwechselerkrankung Lipoprotein-Lipase-Defizienz (LPLD) angewendet werden. Das erste Gentherapeutikum überhaupt (Gendicine™) kam 2003 in China auf den Markt; es handelt sich um einen adenoviralen Vektor zur Behandlung maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit Radiotherapie.

Auch bei Hämophilie-B-Patienten wurde über Heilungserfolge durch die Gentherapie berichtet (*N Engl J Med 2011; 365: 2357–2365*): Mithilfe eines modifizierten Adenovirus-Vektors gelang die Einschleusung eines gesunden menschlichen Faktor-IX-Gens in Leberzellen. Dies führte bei vier von sechs Patienten zu einer ausreichenden Gerinnungsaktivität ohne die Notwendigkeit der Faktor-IX-Substitution.

Erfolge der Gentherapie in der Augenheilkunde

Das Auge eignet sich besonders gut für die Gentherapie, da es abgeschlossen in einer Kapsel liegt und durch die Blut-Retina-Schranke weitgehend vom Kreislauf getrennt ist, erläutert **Prof. Dr. rer. nat. Marius Ueffing**, Direktor des Forschungsinstituts für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen. „Dadurch kann man virale Genfähren chirurgisch per Injektion ins Auge applizieren, ohne dass es primär zu einer Immunreaktion kommt – aufgrund der relativen Abgeschlossenheit des Augenbechers gelangen auch virale Genfähren, wenn überhaupt, nur stark verdünnt in die Blutbahn. Durch die primär für die Netzhautchirurgie entwickelten avancierten OP-Techniken, zellspezifisch wirksame virale Genfähren und eine sehr präzise Bildgebung sind auch die Zielzellen sehr gut erreichbar. Dies ist beispielsweise im Knochenmark ungleich schwieriger.“ Bei der Leberschen Kongenitalen Amaurose (LCA), einer Gruppe schwerer frühkindlicher Formen erblicher Blindheit, sind weltweit bisher ca. 30 Patienten gentherapeutisch behandelt worden. 2008 wurden zwei Studien veröffentlicht, in denen sich bei jeweils drei LCA2-Patienten in den USA und England durch Applikation von intakten RPE65-Genkopien, die bei dieser Erkrankung mutiert sind, die subjektive Sehfähigkeit teilweise verbesserte (*NEJM 2008; 358: 2231–2239* und *2240–2248*). Ueffings Arbeitsgruppe ist es gelungen, den zugrundeliegenden Pathomechanismus für die LCA5 aufzuklären (*J Clin Invest 2011; 121: 2169–2180*). „Das Wissen um diese Mechanismen ist sehr wichtig. Man kann keine Gentherapie durchführen, wenn man nicht versteht, was das Gen tut, das man ersetzt. Wenn man eine frühkindliche Blindheit erst im späteren Lebensalter behandelt, muss man außerdem berücksichtigen, dass zum Sehen nicht nur die Retina, sondern auch der Cortex benötigt wird. Ist dieser nicht auf das Sehen ‚trainiert‘, funktioniert die Gentherapie möglicherweise nicht. Daher muss der Rahmen der Plastizität des betroffenen Organs für jeden Therapieansatz neu definiert werden.“ Ueffing hält es für wahrscheinlich, dass „die Gentherapie in Zukunft mit anderen Behandlungsformen, wie der Zellersatztherapie kombinierbar sein wird, beispielsweise bei Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose, Morbus Parkinson oder erblichen Makulopathien, die durch einen Zelluntergang gekennzeichnet sind. Da wird es nicht reichen, ein neues Gen in die verbleibenden Zellen einzubringen.“

Prof. Dr. rer. nat. M. Ueffing

Beginn klinischer Studien 2015 geplant

Im Rahmen eines Projekts, an dem verschiedene Arbeitsgruppen im Tübinger Department für Augenheilkunde, aber auch das Institut für Pharmakologie der Ludwig-Maximilians-Universität München und das Department of Ophthalmology der Columbia University New York beteiligt sind (Koordination: Prof. B. Wissinger und Prof. M. Biel) beschäftigen sich die Projektpartner des Konsortiums RD-CURE derzeit mit der Vorbereitung klinischer Gentherapie-Studien an Patienten mit zwei autosomal rezessiv vererbten Retina-Dystrophien. „Bei der Achromatopsie führen Mutationen im Gen CNGA3 zum Funktionsverlust der Photorezeptoren vom Zapfen-Typ, welche wir für das Tages- und Farbsehen benötigen. Die zweite Erkrankung, eine Form von Retinitis pigmentosa, wird durch PDE6A-Genmutationen verursacht und betrifft in erster Linie Photorezeptoren vom Stäbchen-Typ, wichtig für das Sehen bei Dämmerlicht. In unseren Therapieansätzen verwenden wir rekombinante Adeno-assoziierte Virus-Vektoren (AAV-Vektoren) als Genfähren, um ein intaktes Gen in die betroffenen Photorezeptoren einzubringen. In präklinischen Studien konnten wir im Mausmodell bereits erfolgreich die Funktion der Gene CNGA3 und PDE6A wiederherstellen. In der Übergangsphase von der Präklinik in die Klinik werden wir stark vom Paul-Ehrlich-Institut unterstützt, ebenso von Firmen, die beispielsweise gewährleisten, dass Vektoren nach GMP-Standard hergestellt werden. Daher können wir voraussichtlich bereits im kommenden Jahr in erste klinische Versuche einsteigen.“

Die Politik sensibilisieren

Genau wie Uckert sieht Ueffing, dass in Deutschland, Industrie und öffentlicher Sektor die Entwicklung von Gentherapie, wenn überhaupt, nur verhalten unterstützen. „In Amerika verhält es sich nach meiner Erfahrung etwas anders, dort sind kleinere Biotech-Firmen eher zu Investitionen bereit. Die Industrie zeigt jedoch zunehmend Interesse, weil für seltene Erkrankungen in Folge von Gesetzen, die die Einführung neuer Therapien und Produkte für solche Erkrankungen erleichtern, der Marktzugang einfacher geworden ist.“ Ueffing berichtet weiter, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der Mittel für die Gentherapieforschung in der Augenheilkunde aus privater Hand stammt. „So haben beispielsweise in Amerika Eltern, deren Kinder von frühkindlicher Blindheit betroffen sind, eine Stiftung gegründet. Auch in Deutschland haben sich betroffene Familien in Patientenorganisationen zusammengeschlossen. Sie setzen sich nicht nur dafür ein, dass Geld für die Forschung aufgebracht wird, sondern engagieren sich auch unglaublich stark dafür, dass die Aufmerksamkeit – auch unter Politikern – für genetisch bedingte Augenerkrankungen erhöht wird.“

Dr. rer. nat. Claudia Bruhn, Schmölln

DOI 10.1055/s-0034-1374710

Diesen Beitrag hören: www.thieme.de/dmw

Sonderdruck für private Zwecke des Autors