

## Gentherapie

# Zwischen Euphorie und Ernüchterung

Seit der Aufklärung der DNA-Struktur durch Watson und Crick in den 1950er Jahren träumen Wissenschaftler davon, Fehler im genetischen Code zu korrigieren und so Krankheiten zu heilen. Prinzipiell ist dieser Traum heute erfüllbar, doch für Euphorie besteht noch kein Anlass – zu groß sind die technischen Probleme und häufig zwingen Todesfälle zum Abbruch klinischer Studien.

Nach Jahrzehnten von Grundlagenforschung und Tierexperimenten war es 1990 so weit: French Anderson vom National Heart, Lung and Blood Institute

T-Lymphozyten und damit zu einer schweren Immunschwäche; selbst die banalste Infektion wird lebensbedrohlich. Der Defekt kann durch eine Transplantation von Knochenmark oder begrenzt durch die orale Gabe des Enzyms behandelt werden, aber eine vollständige Wiederherstellung ist so nicht möglich.

Die Forscher entnahmen der kleinen Ashanti weiße Blutzellen, pflanzten in diese das intakte ADA-Gen ein und infundierten dem Mädchen die genetisch veränderten Zellen wieder. Tatsächlich produzierten die Zellen das korrekte Enzym und verhielten sich damit wie normale T-Zellen, aber die ganz große

Gentherapie zu ihrem heutigen Zustand tatsächlich leistet.

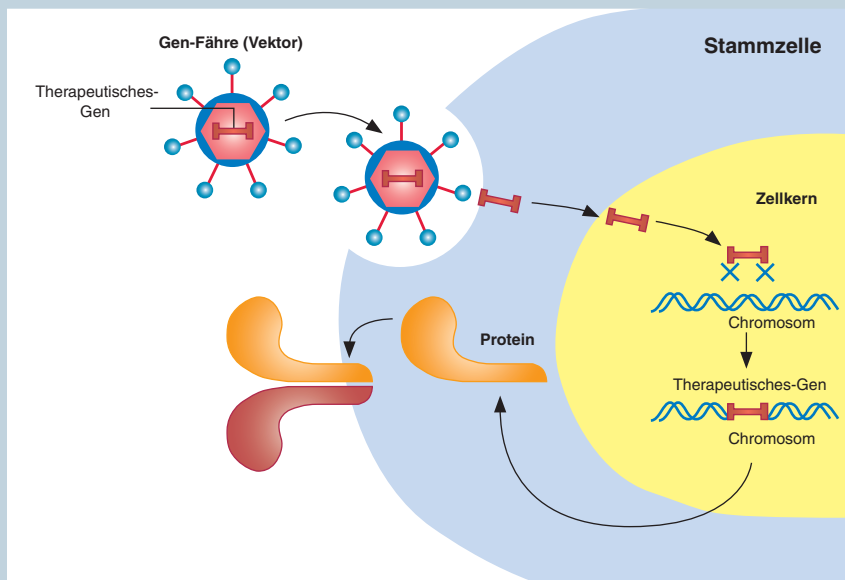
Gene enthalten in Form der Basensequenz ihrer DNA-Moleküle den Bauplan für die Proteine, die die meisten Funktionen in den Zellen unseres Körpers ausführen. Defekte dieser Sequenz können zu Fehlern oder dem Ausfall von Proteinen führen und so verschiedenste Krankheiten wie Anämien, Muskeldystrophien oder familiäre Alzheimer-Krankheit verursachen. Die Gentherapeuten arbeiten daran, durch Einfügen der intakten Gene in die betroffenen Zellen diese Erkrankungen zu lindern oder gar zu heilen. Das ist mit einer Reihe von Herausforderungen verbunden:

Im ersten Schritt muss man die betroffenen Zellen aus dem Körper entnehmen, um das betreffende Gen in funktionsfähiger Form in sie einzuführen. Am einfachsten gelingt das naturgemäß mit Blutzellen. Das Problem der begrenzten Lebensdauer von genetisch korrigierten Blutzellen wird man in Zukunft dadurch zu umgehen suchen, dass man Stammzellen verwendet, die potenziell unsterblich sind und lebenslang Nachkommen produzieren, die dann das intakte Gen tragen. Auch bei anderen Organen bieten sich Stammzellen an, seien es nun embryonale oder adulte Stammzellen, wie sie zunehmend häufiger in den verschiedensten Organen bis hin zu Muskel und Gehirn gefunden werden.

Im zweiten Schritt muss das intakte Gen in einen „Vektor“ verpackt werden, der imstande ist, es in die Zellen einzuschleusen. Die am häufigsten verwendeten Vektoren sind derzeit Viren, weil diese von Natur aus ihr genetisches Material ins Genom der Wirtszelle einbauen, um den Stoffwechsel der Zelle zu ihrer eigenen Vermehrung zu nutzen. Die viralen Vektoren sind genetisch so verändert, dass sie zwar das gewünschte Gen enthalten, nach Infektion der Wirtszellen sich jedoch nicht wie normale Viren vermehren und immer neue Zellen infizieren können. Wird aus dem therapeutischen Gen in der Zelle ein funktionsfähiges Protein hergestellt, so ist die zuvor defekte dadurch in eine normale Zelle verwandelt worden.

Neben den viralen Vektoren, von denen es eine Reihe verschiedener Typen gibt, arbeitet man an anderen Vektorsystemen wie Liposomen, in denen die entsprechende DNA verpackt ist oder sogar einem zusätzlichen 47. Chromosom, auf

## Was ist das: Gentherapie



Schematische Darstellung des Prinzips der Gentherapie: Das intakte therapeutische Gen, das ein defektes ersetzen soll, wird mit Hilfe eines Vektors (Virus, Liposom etc.) in die Zelle des Patienten eingebracht, dem dieses Gen fehlt. Wird das Gen dort in ein Chromosom eingebaut, so produziert die Zelle daraufhin das intakte Protein, in diesem Fall einen Zelloberflächen-Rezeptor. Führt man die Gentherapie an Stammzellen des jeweiligen Organs durch, entstehen daraus im Idealfall theoretisch beliebig viele Körperzellen mit dem intakten Gen und die Therapie braucht nicht wiederholt zu werden.

und Michael Blaese und Kenneth Culver vom National Cancer Institute in Bethesda unternahmen den ersten Gentherapieversuch am Menschen. Die vierjährige Ashanti DeSilva litt an einem seltenen angeborenen Immundefizienz-Syndrom, bei dem das Gen für das Enzym Adenosindeaminase (ADA) defekt ist. Sein Ausfall führt zum Funktionsverlust der

Hoffnung der Wissenschaftler erfüllte sich nicht: Die T-Zellen sterben nach einiger Zeit ab und deshalb muss Ashanti sich in regelmäßigen Abständen der gleichen Therapie wieder unterziehen. Das Mädchen gilt auf diese Weise zwar als einigermaßen gesund, aber weil man es nicht wagt, das oral verabreichte Enzym abzusetzen, ist unklar, welchen Beitrag die

dem die entsprechenden Gene untergebracht werden wollen. Letzteres würde Probleme vermeiden, wie sie mit Viren gelegentlich auftreten: So ist in einer US-amerikanischen Studie 1999 ein Patient an einer generalisierten Immunreaktion verstorben, die durch den verwendeten Virusvektor ausgelöst wurde. Und in einer französischen Studie zur Gentherapie eines Immundefizienz-Syndroms sind mittlerweile drei Kinder, die an sich erfolgreich behandelt worden waren, an einer Art T-Zellleukämie erkrankt (eines ist inzwischen daran gestorben) - offenbar, weil das therapeutische Gen in einer Zelle so eingebaut worden war, dass es zur malignen Entartung der Zelle führte.

Im letzten Schritt müssen die genetisch korrigierten Zellen so wieder in den Körper eingebracht werden, dass sie die ihnen zugeordnete Funktion auch erfüllen können. Bei Blutzellen ist das am einfachsten: Reinfundiert suchen sich die korrigierten Zellen selbst ihren Weg. In anderen Organen wird man jeweils nach dem optimalen Applikationsweg suchen müssen; Myoblasten etwa kann man in den Muskel injizieren, wo sie sich dann teilen und (hoffentlich) ausbreiten, Nervenzellen wird man in der Regel per stereotaktische Operation an den jeweiligen Wirkort bringen müssen etc.

### Einschränkungen

Für die Anwendung der Gentherapie ergeben sich verschiedene Beschränkungen: Insbesondere ist ihr Einsatz derzeit überhaupt nur bei den eher seltenen mo-

nogenen Krankheiten vorstellbar, d.h. bei Erkrankungen, die durch Fehler in einem einzigen Gen verursacht werden. Bei Erkrankungen, an denen viele verschiedene Gene beteiligt sind (z.B. Typ-II-Diabetes, Bluthochdruck, Schizophrenie etc.), ist die Anwendung noch nicht absehbar.

Weniger aus medizinischen, sondern vielmehr aus ethischen Gründen ist die Gentherapie ferner strikt auf somatische Zellen beschränkt. Genetische Eingriffe in Keimbahnzellen würden bedeuten, dass die betreffenden Veränderungen an die Nachkommen des Patienten weitergegeben werden könnten.

Der Einbau eines zusätzlichen gesunden Gens an anderer Stelle („Genaddition“), das die Funktion des defekten Gens verstärkt, kann nur bei Gering- oder Nichtproduktion des fraglichen Proteins angewendet werden. Wird eine Krankheit durch Überproduktion oder schädlicher Fehlproduktion eines Proteins verursacht, so gibt es derzeit keine Möglichkeit, dies zu korrigieren.

Hält man sich das Leid von Patienten mit genetisch verursachten Krankheiten vor Augen, so sind die Hoffnungen, die sich auf die Gentherapie gründen, verständlich. Auch 15 Jahre nach der ersten Behandlung der kleinen Ashanti sind die Fortschritte auf dem Gebiet aus klinischer Sicht jedoch bescheiden. Todesfälle und Komplikationen führten immer wieder zum Abbruch oder zur Beschränkung von Studien, und man muss konstatieren, dass die Methoden der Gentherapie noch nicht ausgereift genug sind, um die Hoffnungen zu erfüllen, die in sie gesetzt werden. Sehr

viel wird davon abhängen, ob es gelingt, die Vektoren für die therapeutischen Gene so zu gestalten, dass sich einerseits die Gene effizient in die Zielzelle einbauen, andererseits aber Komplikationen wie unerwünschte Immunreaktionen oder die Entstehung von Tumoren sicher vermeiden lassen. ■

jg

### Laufende Studien

In den USA und Europa zusammengekommen sind bisher mehr als 6000 Patienten in Gentherapiestudien behandelt worden. Die Zulassung ist streng geregelt; beispielsweise müssen in den USA mindestens drei Genehmigungsinstanzen ihre Zustimmung geben. In Deutschland sind bei der Kommission Somatische Gentherapie (KSG) des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer seit 1996 insgesamt 77 Anträge auf Beurteilung einer klinischen Gentransferstudie eingegangen (Stand: 05/2005). Diese Kommission berät die lokalen - nach Landesrecht gebildeten - zuständigen Ethikkommissionen bei der Begutachtung derartiger Anträge, um in dieser jungen medizinischen Disziplin auf eine einheitliche Begutachtungspraxis hinzuwirken. Im Deutschen Register für somatische Gentransferstudien (DeReG), das vom Zentrum Klinische Studien (ZKS) an der Universität Freiburg betreut wird und seit dem 11.3.2004 online zugänglich ist (<http://www.zks.uni-freiburg.de/dereg/index.html>), sind derzeit 43 abgeschlossene, laufende oder initiierte Studien aufgelistet.

**Innovations- und Gründerzentrum  
Biotechnologie IZB  
Martinsried - Freising**

IZB GmbH  
am Klopferplatz 19  
82152 Martinsried

**Hotspot für Life-Science  
Unternehmensgründer**

**seit 10 Jahren  
Nr. 1 in Deutschland**

**[www.izb-online.de](http://www.izb-online.de)**