

Gentherapie für angeborene Immundefekte

AUTOREN:

PROF. BODO GRIMBACHER, CCI FREIBURG

DR. DIETRICH AUGUST, CCI FREIBURG

Es gibt hunderte angeborener Immundefekte, die sich in Schwere und Symptomen unterscheiden. Eines haben jedoch alle Krankheiten gemeinsam: Es handelt sich um Erberkrankungen, das heißt sie werden also durch Veränderungen im Erbgut ausgelöst.

Seit Jahrzehnten treibt Forscher deshalb eine Idee um: Ließe sich die Veränderung im Erbgut korrigieren, so wäre der Patient von seiner Erkrankung geheilt.

Dieser Artikel fasst die bisherige Entwicklung der sogenannten Gentherapie zusammen und gibt einen Ausblick auf zukünftige Ansätze.

Bisherige Therapieansätze bei angeborenen Immundefekten

In der Behandlung der angeborenen Immundefekte konnten in den zurückliegenden Jahren große Erfolge erzielt werden: Durch Ersatz von Antikörpern (Immunglobulin-Substitution), Antibiotika und spezielle Arzneimittel, die die Aktivität des Immunsystems verändern (Immunsuppressiva) lassen sich in vielen Fällen Infektionen und autoimmune Komplikationen deutlich verringern. Diese Medikamente können zwar häufig die Symptome der Erkrankung kontrollieren oder minimieren, aber die Ursache der Erkrankung bleibt bestehen. Eine effizientere Behandlungsstrategie wäre, die Veränderung im Erbgut zu korrigieren, da hierdurch die Ursache der Erberkrankung behoben wäre. Der Patient oder die Patientin wäre geheilt, und könnte folglich, so die Hoffnung, auf Medikamente zur Kontrolle der Symptome verzichten.

Die krankheitsauslösende Mutation ist bei den meisten Erberkrankungen in allen Körperzellen vorhanden. Bei vielen Patienten mit angeborenen Immundefekten schädigt der genetische Defekt jedoch vor allem die körpereigenen Abwehrzellen, die weißen Blutkörperchen. Andere Zelltypen wie Haut- oder Muskelzellen tragen zwar denselben Defekt, werden aber durch diesen nicht oder nur geringfügig be-

einträchtig, da sie auf das entsprechende (defekte) Gen nicht angewiesen sind. Bei diesen Patienten reicht es daher aus, den Defekt in den Immunzellen zu beheben um die Krankheit zu heilen.

Dies macht man sich seit Jahrzehnten bei einem Behandlungsansatz zunutze: Bei der Stammzelltransplantation, auch Knochenmarktransplantation genannt, erhält ein Patient Blut-Stammzellen (weiße Blutkörperchen) von einem gesunden Spender. Diese siedeln sich im Knochenmark (dem Ort der Blutbildung) an und vermehren sich hier. Der Patient trägt nun dauerhaft Blutzellen, also auch weiße Blutkörperchen/Abwehrzellen, eines gesunden Menschen in sich und ist hierdurch bestenfalls geheilt. Doch diese Behandlung kann mit Nebenwirkungen behaftet sein: Bei vielen Patienten ist es nötig zuvor sämtliche Blutzellen des Patienten durch eine Chemotherapie zu zerstören, wodurch er für die Zeit, in der das gesunde Knochenmark des Spenders noch nicht ausreichend angewachsen ist, einer sehr hohen Infektionsgefahr ausgesetzt ist.

Eine weitere Nebenwirkung ist außerdem die Spendergegen-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease), bei der das transplantierte Immunsystem verschiedene Gewebe des Körpers des Empfängers angreift. Das Risiko hierfür kann minimiert werden, indem ein Spender gewählt wird, der die gleichen Oberflächenmerkmale auf den Zellen trägt wie der Empfänger. In manchen Fällen gelingt es jedoch nicht einen solchen zu finden.

Auf Grund des Risikos der Behandlung wird eine Stammzelltransplantation nur in lebensbedrohlichen Fällen angewandt. In einigen Fällen ist sie jedoch bislang die einzige Behandlungsmöglichkeit, um eine sonst tödlich verlaufende Krankheit zu heilen.



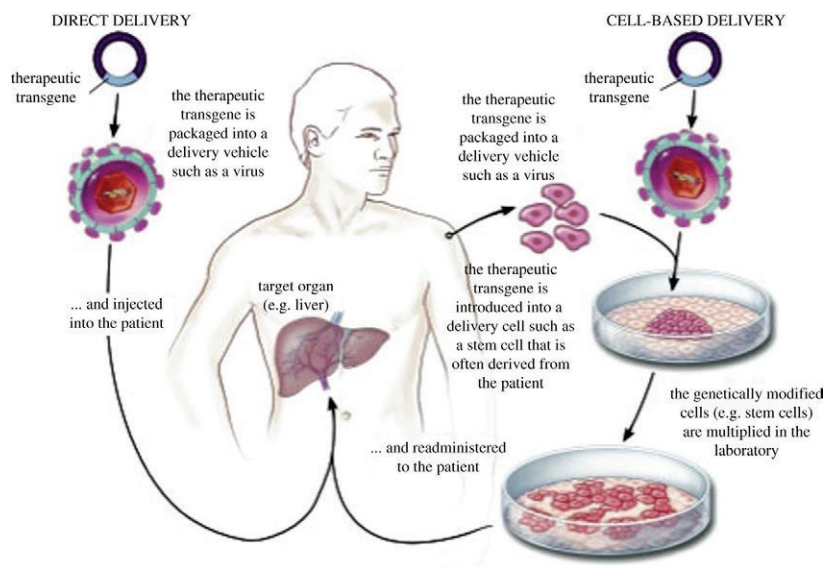
Was ist Gentherapie?

An sich ist der Ansatz der Stammzelltransplantation, bei der die Immunzellen vollständig durch fremde Zellen ersetzt werden, viel zu umfangreich. Schließlich ist ja nicht die komplette Zelle oder das gesamte Erbgut defekt, sondern nur ein Gen dieser Zelle – und auch in diesem Gen ist es oft nur ein einziger Baustein, eine Base, die verändert ist. Theoretisch würde es also ausreichen, diese defekte Stelle zu reparieren, um die Zelle und somit die Erkrankung zu heilen. Dieser zielgerichtete Ansatz wird Gentherapie genannt. Da eine zielgenaue Reparatur bislang nicht möglich war, wählte man meist den Ansatz, ein „gesundes“ (also keine Mutation tragendes) Reparaturgen in die Zelle einzuschleusen, welches dort wie andere Gene auch abgelesen wird und die Funktion des defekten Gens übernimmt. Doch was in der Theorie einfach klingt ist in der Praxis äußerst schwierig, denn zahlreiche Voraussetzungen müssen erfüllt und Probleme umschifft werden:

* **Der Transport:** das Reparaturgen muss in die Zelle gelangen. Jede Zelle ist durch eine Zellmembran geschützt. Durch bestimmte „Gen-Fähren“ kann jedoch genetisches Material durch diese Membran hindurch transportiert werden. Hierbei handelt es sich meist um Viren, welche so verändert wurden, dass sie keine Krankheit mehr auslösen können. Stattdessen tragen sie das Reparaturgen im Inneren.

- * **Die Langlebigkeit:** das Reparaturgen muss in der Zelle dauerhaft vorhanden bleiben. Würde das Gen lediglich in der Zelle abgelegt werden, so würde es bei folgenden Zellteilungen nur an wenige Zellen weitergegeben werden. Die Korrektur des genetischen Defekts wäre somit schnell verfliegen. Gelingt es jedoch, das genetische Material in das Erbgut der Zellen zu integrieren, so wird es zusammen mit diesem bei jeder Zellteilung kopiert und bleibt auch in allen Tochterzellen vorhanden.
- * **Die Effektivität:** Damit ein nennenswerter Effekt zu erzielen ist, müssen ausreichend viele Zellen verändert werden.
- * **Andere Gene dürfen nicht beeinträchtigt werden.** Wird das Reparaturgen an einer „falschen“ Stelle im Erbgut eingefügt, so kann es die Funktion angrenzender Gene beeinträchtigen und so zu unerwünschten Folgeerkrankungen führen.
- * **Das Fremdmaterial:** Die genetisch veränderten Zellen dürfen vom Körper nicht als fremd wahrgenommen werden, sonst werden diese abgestoßen. Problematisch sind in dieser Hinsicht weniger das eingeführte Reparaturgen, sondern die zum Transport verwendeten Virenpartikel. ►

Gibt es hier auch eine deutsche Version?



Strategien der Gentherapie:

Man unterscheidet direkte oder in vivo (links) und zellbasierte oder ex vivo (rechts) Ansätze. Beim in vivo Ansatz wird das Reparaturgen in einer Genfähre, beispielsweise einem Virus verpackt direkt in den Körper verabreicht. Dort gelangt es selbstständig in die Zielzellen. Bislang häufiger angewandt ist der ex vivo Ansatz, bei welchem Zellen des Patienten zunächst entnommen werden. Unter Laborbedingungen wird das Korrektorgen in die Zellen eingeschleust. Die Zellen werden vermehrt und dem Patienten verabreicht, sodass sie sich am Zielorgan wieder einnisten.

Erste Gentherapie-Ansätze in den 1990er und 2000er Jahren

Angeborene Immundefekte, insbesondere der sogenannte „schwere kombinierte Immundefekt (SCID)“, zählten zu den ersten Erkrankungen, bei denen eine Gentherapie versucht wurde. Der Grund liegt in der Tatsache, dass die SCID Erkrankung unbehandelt meist tödlich verläuft und SCID-Patienten über kein eigenes Immunsystem verfügen, welches die korrigierten Zellen als „fremd“ erkennen könnte. Man nahm an, dass man deshalb auf eine Chemotherapie, wie sie bei der Stammzelltransplantation oft nötig ist, verzichten könnte. Darüber hinaus ist von Vorteil, dass sich Zellen des Immunsystems, verglichen mit Zellen von festen Organen wie der Lunge oder Leber, relativ einfach über das Blut entnehmen und wieder verabreichen lassen. Für die betroffenen, schwer erkrankten Patienten, denen diese neuartige Therapieform angeboten wurde, konnte kein passender Stammzellspender gefunden werden – die neu entwickelte Gentherapie war also die einzige verbliebene Therapiemöglichkeit für diese Kinder.

Der in den meisten Studien gewählte Ansatz wird auch als ex vivo bezeichnet: Dem Patienten werden Blutstammzellen entnommen, welche in einem Labor aufbereitet werden. Über ein Virus wird das Korrektorgen in die Zellen eingeschleust und die Zellen werden im Reagenzglas vermehrt. Anschließend verabreicht man die veränderten körpereigenen

Zellen, die nun das Reparaturgen in sich tragen, und stimuliert deren Wachstum mit Hilfe von Medikamenten. Einige der damals behandelten Patienten sind noch heute am Leben und dauerhaft geheilt. Jedoch gab es auch schwere Rückschläge. Bei einigen Patienten sprach zwar die Therapie an, jedoch entwickelten sich im Laufe der Zeit Krebskrankungen, welche von den genetisch veränderten Zellen ausgingen. Die Ursache hierfür war, dass das Reparaturgen in der Nachbarschaft von Genen ins Erbgut eingebaut wurde, welche die Zellteilung kontrollieren, und diese hierdurch beeinflussten. Einige Zellen vermehrten sich zunächst stärker als andere und schließlich völlig unkontrolliert im Rahmen von Blut- oder Lymphdrüsenkrebs. Diese Patienten mussten daher mit einer Chemotherapie und Knochenmarktransplantation behandelt werden, die diese lebensbedrohliche Komplikation in 10 von 14 Patienten wieder korrigierte.

Veränderte Strategien in jüngster Zeit

Diese Fälle führten dazu, dass die Strategie der Gentherapie verbessert wurde. Durch Verwendung anderer Vektoren zur Einschleusung des genetischen Materials konnte das Krebsrisiko reduziert werden. Auch zeigte sich, dass in vielen Fällen eine leichte Chemotherapie vor Verabreichung der veränderten Zellen die Erfolgchancen erhöht. Jedoch

laufen diese Studien erst seit einigen Jahren, sodass eine sichere Aussage über die langfristige Sicherheit der Therapie noch nicht endgültig möglich ist. Auch sind die verschiedenen Therapieansätze bisher nur bei wenigen Patienten angewandt worden.

2016 erteilte die Europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung für eine Gentherapie zur Anwendung bei einer Unterform eines sehr seltenen, schweren kombinierten Immundefekts, der ADA1-Defizienz (ADA-SCID). Dies bedeutet, dass eine Behandlung auch außerhalb von Studien möglich ist. Allerdings ist die Behandlung auf Grund des komplizierten Verfahrens bislang nur in Mailand möglich. Es handelt sich hierbei um eines der noch in den 1990er Jahren entwickelten Gentherapie-Verfahren, welches bei den wenigen Patienten, an denen es erprobt wurde, eine gute Langzeitsicherheit zeigte. Es ist jedoch nach wie vor für jene Fälle reserviert, in welchen kein passender Knochenmarkspender gefunden werden kann. In der Praxis werden Patienten mit solch schweren Immundefekten, sofern eine Gentherapie in Frage kommt, meist nach wie vor in Studien behandelt, da die oben genannten neueren Strategien ebenfalls gute Ergebnisse aufzeigen (allerdings bei limitierten Langzeitdaten) und eine Behandlung näher an der Heimat ermöglichen.

Gentherapie für weitere Erkrankungen

Angeborene Immundefekte sind nicht die einzigen Erkrankungen bei welchen Gentherapien in Frage kommen. Andere schwere Erberkrankungen wie Stoffwechselerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Duchenne-Muskeldystrophie) oder Mukoviszidose (zystische Fibrose) zählen ebenfalls zu den bisherigen oder potentiellen Anwendungsgebieten. Erfolge zeigten sich auch in der Behandlung von bestimmten vererbten Formen von Blindheit, bei welchen die Patienten durch die Verabreichung von veränderten Zellen direkt auf die Netzhaut ein gewisses Maß an Sehvermögen erlangen konnten. In den USA wurde kürzlich die erste kombinierte Gen-Zelltherapie (CAR-T-Cell) zur Behandlung von bestimmten Formen von Leukämien bei Kindern zugelassen, allerdings erneut nur für Fälle, bei denen alle anderen Behandlungsstrategien fehlgeschlagen sind. Darüber hinaus gibt es Ansätze, Patienten von einer HIV-Infektion, welche zu AIDS führt, zu heilen, in dem die Immunzellen durch eine Gentherapie resistent gegen das Virus gemacht werden.

Ausblick

Das Konzept der Gentherapie existiert seit Langem, über viele Jahre schien es jedoch in der Praxis schwer umsetzbar zu sein. In den letzten Jahren konnten jedoch große Fortschritte erzielt werden, sodass eine Gentherapie für Patienten mit schwersten, sonst tödlich verlaufenden Krankheiten nun eine wirkliche Therapieoption darstellt. Allerdings existieren viele verschiedene Ansätze, die jeweils nicht bei vielen Patienten erprobt sind.

Eine Gentherapie wird deshalb vor allem bei jenen Patienten in Erwägung gezogen, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht möglich ist, da kein passender Spender gefunden werden kann, oder diese fehlgeschlagen ist.

Bis eine Gentherapie einem breiteren Patientenkreis zugänglich ist, wird es vermutlich noch Jahre dauern. Zunächst muss sichergestellt werden, dass die Gesundheit der Patienten auch Jahre nach der Behandlung gewährleistet ist. Die Therapie ist zudem belastend für Patienten und Angehörige, erfordert aufwändige Strukturen wie Laborräume, die erst aufgebaut werden müssen, und ist nicht zuletzt extrem teuer.

Es gibt Bestrebungen, die Anwendung zu vereinfachen, in dem die Behandlung innerhalb des Körpers (in vivo) erfolgt. Hierdurch ließe sich die aufwändige und belastende Prozedur der Zellentnahme und -aufbereitung vermeiden.

Probleme bereitet hierbei die Tatsache, dass die verwendeten Viren oft eine starke Antwort des Immunsystems hervorrufen. Ein vielversprechender Ansatz ist darüber hinaus eine als Genom-Editierung oder Genom-Chirurgie bezeichnete Methode, welche kürzlich entwickelt wurde.

Sie erlaubt die präzise Veränderung des Erbguts an einem bestimmten Ort. Somit könnte eine Mutation vor Ort korrigiert werden, ohne dass ein Reparaturgen eingeschleust werden muss. So ließe sich möglicherweise die Gefahr von Blutkrebs bannen, da ausschließlich das defekte Gen repariert würde. Während das bisher praktizierte Einschleusen von Genen vermutlich nur bei Mutationen funktioniert, welche zu einem Verlust der Funktion des Gens führen ►

(loss-of-function), wäre diese neue Methode auch für jene Mutationen anwendbar, welche die Erkrankung durch eine Überfunktion des Gens (gain-of-function) auslösen.

Keine Anwendung finden wird die Gentherapie in näherer Zukunft in der Verhinderung von Erbkrankheiten bei Nachkommen. Die genetische Veränderung von Spermien, Eizellen und Embryos ist in Deutschland aus ethischen Gründen verboten. So soll verhindert werden, dass Veränderungen im Erbgut eingefügt werden, welche über die nächsten Generationen weitergegeben werden. Auch ist die Sorge groß, hierdurch einer genetischen Optimierung von Nachkommen die Tür zu öffnen.

Quelle:
 Urheber: Terese Winslow, 2006; veröffentlicht in: Mary Collins, Adrian Thrasher: Gene therapy: progress and predictions, Proc. R. Soc. B 2015 282 20143003; DOI: 10.1098/rspb.2014.3003. 23 December 2015.



Prof. Bodo Grimbacher



Dr. Dietrich August

MEDICAL CENTER – UNIVERSITY OF FREIBURG
 Center for Chronic Immunodeficiency at
 Center for Translational Cell Research
 Breisacher Str. 115 · 79106 Freiburg
 Mobil 0179 2733385

Anzeige

**Blutplasma spenden. Leben retten.
 Ich bin dabei!**



Wir sind Plasma Service
 Für den Menschen. Für das Leben.

7 Fakten über die Plasmaspende

- ▶ Plasma ist der flüssige Bestandteil des Blutes.
- ▶ Eine Plasmaspende dauert ca. 30 bis 45 Minuten.
- ▶ Plasma ist blutgruppenunabhängig. Daher sind praktisch alle gesunden Erwachsenen Universalspender.
- ▶ Laut §10 Transfusionsgesetz dürfen wir Spendern eine finanzielle Aufwandsentschädigung zahlen.
- ▶ Aus Plasma werden Medikamente hergestellt, die u.a. bei Hämophilie und Autoimmunerkrankungen sowie in der Intensiv- und Notfallmedizin eingesetzt werden.
- ▶ Im Durchschnitt versorgen zwei bis drei Dauerspender einen Autoimmunerkrankten.
- ▶ Zwei Drittel aller Menschen sind im Laufe ihres Lebens auf Blut- oder Plasmaprodukte angewiesen.