

Folie 10: Somatische Gentherapie

Der Begriff «Gentherapie» drückt aus, worin sein Grundprinzip besteht: Krankheiten sollen mit Genen therapiert werden. Man unterscheidet zwischen zwei Arten der Gentherapie. Einerseits die somatische Gentherapie, bei welcher die genetische Korrektur in den Körperzellen vorgenommen wird und nur den behandelten Menschen betrifft. Im Gegensatz dazu würde bei der Keimbahn-Gentherapie das Erbgut von Ei- oder Spermazellen verändert. Dadurch würde die genetische Veränderung nicht nur sämtliche Körperzellen, sondern auch die Keimzellen betreffen, womit die Genkorrektur an die Nachkommen weitervererbt würde. Die Keimbahntherapie am Menschen ist weltweit verboten.

Die somatische Gentherapie wurde ursprünglich entwickelt, um schwere Erbkrankheiten zu behandeln, die durch ein einzelnes defektes Gen verursacht werden. Dabei wird eine gesunde Version des für die Erbkrankheit verantwortlichen Gens in die kranken Körperzellen hineingeschleust, wo es die Funktion des defekten Gens ersetzt. Mittlerweile hat sich das Anwendungsspektrum von Gentherapiestudien auf verschiedene Krankheiten (z.B. Durchblutungsstörungen, Krebs, Alzheimer, Cystische Fibrose und Netzhautzerstörung) ausgedehnt.

Die erste Gentherapie wurde 1990 in den USA an einem vierjährigen Mädchen durchgeführt, das an einer seltenen Erbkrankheit litt, der schweren angeborenen Immunschwächekrankheit (kurz SCID). Verursacht wird diese Krankheit durch einen Defekt im Gen, das die Information für die Herstellung des Enzyms Adenosin-Deaminase (kurz ADA) trägt. Fehlt dieses Eiweiß im menschlichen Körper, reichern sich schädliche Abbauprodukte im Blut an, wodurch wichtige, für die Abwehr von Infektionen verantwortliche Blutzellen zerstört werden. Das Immunsystem eines solchen Kindes ist dadurch so sehr geschwächt, dass jede an sich harmlose Infektion lebensgefährlich ist. ADA-krankte Kinder verbringen ihr meist nur kurzes Leben in einem sterilen Plastikzelt, das sie von der Umwelt abschirmt.

So gingen die Gentechniker bei der ADA-Therapie vor: Sie nahmen Zellen eines gesunden Spenders und isolierten daraus die gesamte DNS. Mit den geeigneten Restriktionsenzymen trennten sie das gesunde ADA Gen heraus und schleusten es in ein Virus. Dieses Virus wurde vorher so verändert, dass es nicht mehr vermehrungsfähig ist und daher keine Krankheit verursachen kann. Dem Kind mit defektem ADA-Gen wurde mit einer Spritze Blut entnommen, und aus diesem Blut wurden die defekten weissen Blutzellen herausgefischt. Diese wurden mit den vorbereiteten Viren zusammengegeben. Als eine Art «Gen-Taxi» schleuste das Virus das gesunde ADA-Gen in die kranken Blutzellen ein. Das therapeutische ADA-Gen baute sich ins Erbmaterial der Blutzellen ein, welche anschliessend im Labor vermehrt wurden. Mittels Bluttransfusion führte man nun die genetisch korrigierten Blutzellen wieder in den Körper des Kindes zurück, wodurch dessen Immunabwehr wiederhergestellt wurde. Da Blutzellen nur eine begrenzte Lebensdauer haben, muss diese Behandlung in regelmässigen Abständen wiederholt werden.

Die Gentherapie von schweren Immundefekten wurde stets weiterentwickelt. Statt der Blutzellen werden nun die blutbildenden Stammzellen des Patienten gentherapeutisch behandelt und via Blutinfusion in den Körper zurückgebracht. Diese Art der Gentherapie hat den Vorteil, dass der Wiederaufbau eines funktionierenden Immunsystems des Kindes dauerhaft erfolgt. Einem französischen Forscherteam gelang es mit dieser Methode, 15 von 17 Säuglinge und Kleinkinder mit schweren Immunschwächekrankheiten, die unbehandelt tödlich verlaufen, zu heilen. Bei zwei Kindern trat allerdings drei Jahre nach erfolgreicher Wiederherstellung ihres Immunsystems eine Leukämie-ähnliche Erkrankung auf. Dieser Rückschlag zeigt, dass bei der Gentherapie ebenso wie bei jeder neuen wirksamen Behandlungsmethode unvorhergesehene Nebenwirkungen auftreten können.

In den letzten Jahren erzielten Mediziner vielversprechende Erfolge durch den Einsatz neuer Methoden wie der Endonuklease TALEN. Ein an Blutkrebs erkranktes elfjähriges Mädchen konnte dank einer Gentherapie mit dieser Endonuklease im Jahr 2015 geheilt werden. Forscher testen auch das CRISPR/Cas System intensiv auf seine Effizienz, Effektivität, Wirksamkeit und auf mögliche Risiken, um eine optimale Gentherapie in Zukunft realisieren zu können.

Es gibt jedoch noch viele technische Hürden zu bewältigen, Sicherheitsfragen zu klären, sowie viel Grundlagen- und klinische Forschung zu leisten, bevor die Gentherapie zum medizinischen Alltag gehört.