

GEN DIALOG

Somatische Gentherapie

Geboren mit einem schweren Immundefekt wartet dieses Kind in einem sterilen Plastikzelt auf die rettende Gentherapie-Behandlung.



Krankheiten mit Genen therapieren

Das Prinzip der Gentherapie besteht darin, eine fehlende Funktion des Körpers durch das Einbringen eines funktionierenden Gens in die kranken Zellen wiederherzustellen oder eine störende Funktion via die entsprechende genetische Information zu hemmen. Was in der Theorie einfach und elegant tönt, ist in der Realität sehr viel schwieriger. Wie so oft orientiert sich die Forschung dabei an der Natur: Viren besitzen die Fähigkeit, ihr Erbmateriale in Zellen einzuschleusen und ins Genom einzubauen. Diesen Mechanismus machen sich die Wissenschaftler zu Nutze, indem sie bestimmten, abgeschwächten Viren die gewünschte Gensequenz mit auf den Weg in den Zellkern geben. Dort fügt sich das Gen stabil ins zelluläre Erbgut ein und entfaltet – im Idealfall – dauerhaft seine Wirkung. Bei gewissen Krankheiten genügt es hingegen, die genetische Information mit Hilfe von Plasmiden (kleine ringförmige DNA-Sequenzen) nur vorübergehend in die Zellen einzubringen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Als «somatisch» bezeichnet man die Gentherapie, da sie sich auf die genetische Korrektur von Körperzellen beschränkt. Wie bei einem chirurgischen Eingriff wirkt sich die Veränderung nur auf den behandelten Menschen aus. Im Gegensatz dazu würde die Genveränderung von Keimzellen nicht nur das Individuum, sondern durch Vererbung auch seine Nachkommen betreffen. Diese so genannte Keimbahntherapie ist heute weltweit verboten.

Eine Achterbahnfahrt von Erfolgen und Rückschlägen

Die Idee, menschliche Krankheiten mit Genen zu therapieren, ist schon über 30 Jahre alt. Erstmals klinisch erprobt wurde diese Behandlungsmethode im Jahre 1990 in den USA an einem vierjährigen Mädchen, das an einer seltenen Erbkrankheit, der schweren kombinierten Immunschwäche SCID, litt. Während sich Forscher und Mediziner

anfangs auf die Therapie von schweren Erbkrankheiten konzentrierten, hat sich das Behandlungsspektrum mittlerweile auf Krebs, AIDS, Herz-Kreislauf- und Nervenkrankheiten sowie Verletzungen wie Brüche, Wunden oder Verbrennungen ausgeweitet. Weltweit wurden bisher rund 3'500 Patienten in Dutzenden experimentellen Gentherapie-Studien behandelt. Der Weg der Gentherapie vom Labor in die Praxis war geprägt von anfänglicher Euphorie und verschiedenen medizinischen Erfolgen. So konnten beispielsweise mehrere Kinder mit angeborenen Immundefekten, deren Krankheit ohne gentherapeutische Behandlung tödlich verläuft, geheilt und mehrere Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen erfolgreich behandelt werden. Mit dem tragischen Tod des Amerikaners Jesse Gelsinger 1999 sowie den beiden an Leukämie erkrankten SCID-Kindern erlitt die Gentherapie jedoch zwei schwere Rückschläge, die heftige Diskussionen über Möglichkeiten und Grenzen der Gentherapie auslösten.

Das folgende Interview mit dem renommierten Schweizer Gentherapie-Experten Prof. Sandro Rusconi zeigt auf, wo die Gentherapie-Forschung heute international und in der Schweiz steht und welche Hürden es zu überwinden gilt auf dem Weg zur wirksamen und sicheren gentherapeutischen Behandlung kranker Menschen.

Kurt Bodenmüller
Geschäftsführer der Stiftung Gen Suisse

Gene als Medikamente – vom Labor in die Klinik



Prof. Dr. Sandro Rusconi
Direktor Nationales
Forschungsprogramm 37
«Somatische Gentherapie»,
Abteilung für Biochemie,
Departement für Medizin,
Universität Freiburg

«Es wäre falsch zu denken, dass die Gentherapie stagniert. Sie macht weiterhin laufend Fortschritte, aber mit viel weniger Pauken und Trompeten und viel weniger Versprechungen als während der euphorischen Phase Ende der 90er Jahre.»

Von 1996 bis 2001 lief das Nationale Forschungsprogramm 37 «Somatische Gentherapie» mit Ihnen als Direktor. Was hat Sie dazu bewogen, in dieses Forschungsgebiet einzusteigen?

Als Molekularbiologe führte mein Weg zur Gentherapie über mein Interesse für die Viren. Meine Kenntnisse über diese Mikroorganismen haben mich fast natürlicherweise dazu gebracht, sie als Mittel zum Gentransfer zu gebrauchen. Bereits 1994 habe ich angefangen, mit Adenoviren zu arbeiten. Als das NFP 37 lanciert wurde, war ich gerade frisch ernannter Professor in Freiburg. Neben meiner molekularbiologischen Kompetenz war es wohl auch die Aufwertung der zweisprachigen Region Freiburg, die zu dieser Nominierung führte. Ich habe diese Aufgabe mit grosser Begeisterung angenommen und sehr viel dabei gelernt.

Wie kam es zur Entwicklung der Gentherapie?

Die Idee, Gene neu zu gestalten und diese als Funktionen wieder in einen Organismus zu übertragen, wurde bereits in den Anfängen der Gentechnik in den 60er und 70er Jahren postuliert. Ihre Realisierung war damals noch nicht möglich. Begonnen hat die Verwendung von Genen in den 80er Jahren mit der Ära der «Gene als Sonden», also als präzise Diagnostik-Werkzeuge für gewisse Erbkrankheiten. In den 90er Jahren wurden die ersten Medikamente wie Insulin und Erythropoietin biotechnologisch produziert, was als Beginn der Ära der «Gene als Fabriken» bezeichnet werden kann. Erst Ende des vergangenen Jahrhunderts sind wir mit der Gentherapie in die Ära der «Gene als Medikamente» eingetreten.

Bei der Gentherapie werden also Gene als Medikamente eingesetzt. Wie funktioniert das?

Wie ein Medikament kann ein Gen dazu gebraucht werden, um entweder eine fehlende Funktion im Körper wiederherzustellen oder aber eine bestehende Funktion zu hemmen oder zu unterdrücken. Wenn es uns also gelingt, ein Gen in eine Zelle einzuführen, kann dieses als Medikament benützt werden. Es gibt grundsätzlich zwei Strategien der Gentherapie. Bei der einen – *ex vivo* genannt – werden Zellen isoliert, im Labor genetisch modifiziert und wieder in den Körper des Patienten zurücktransferiert wie z.B. Stammzellen des Knochenmarks. Bei der etwas komplizierteren Behandlung *in vivo* wird das Gen direkt in die Zellen der zu therapierenden Gewebe oder Organe wie Venen, Muskeln und Leber eingeführt.

Wie gelingt es, Gene in Zellen einzuschleusen?

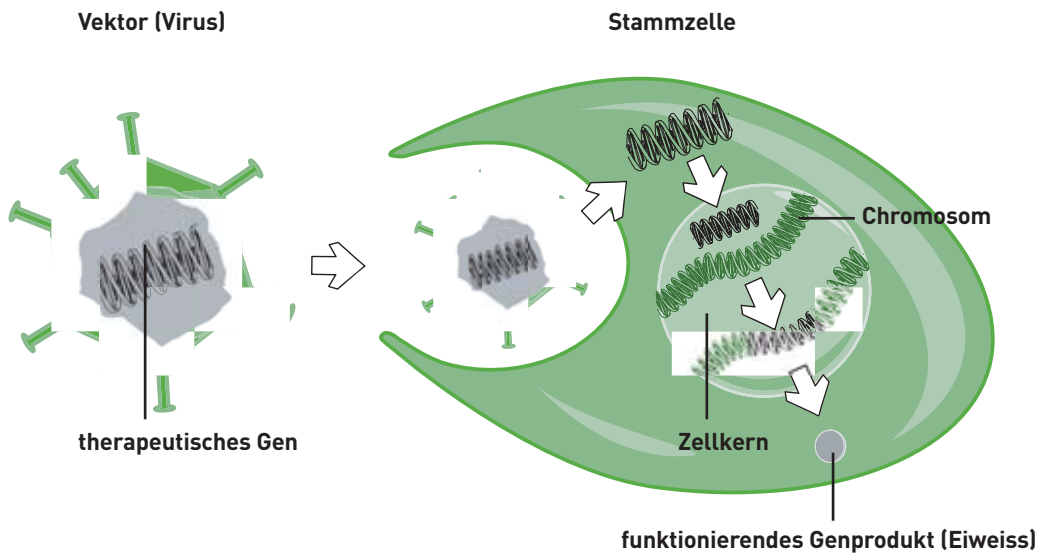
Gene sind grosse Moleküle, die aus einer langen Kette von Bausteinen bestehen und normalerweise nicht in eine Zelle eingebracht werden können. Viren jedoch entwickelten über Millionen von Jahren die Fähigkeit, in Zellen einzudringen und ihr Erbmateriale ins Genom einzubauen. Da Viren auch zusätzliche DNA mitschleppen können, war es nahe liegend, sie als Transportvehikel, so genannte Vektoren, für therapeutische Gene zu nutzen. Dazu müssen jedoch zuerst die krankheitsverursachenden Komponenten aus ihrem Genom entfernt werden. Virale Vektoren sind effiziente Genübertrager, rufen aber häufig Entzündungsreaktionen hervor und bieten nur beschränkt Platz für zusätzliche DNA. Um grosse Gene zu transferieren, arbeiten die Forscher mit nicht-viralen Partikeln wie z.B. Liposomen. Das sind künstliche Fetthüllen, ausgestattet mit viralen Proteinen, welche ihnen den Eintritt in die Zelle und der mitgeführten DNA den Zugang in den Zellkern ermöglichen. Solche Konstrukte sind zwar weniger toxisch, aber viel weniger effizient als Viren. Ein dritter Ansatz beinhaltet das direkte Spritzen von nackter DNA in Form von Plasmiden. Dieser seltene Spezialfall funktioniert bisher nur bei Muskelzellen.

Bei welchen Krankheiten kommt eine Gentherapie in Frage?

Einerseits bei Erbkrankheiten, welche auf ein einzelnes defektes Gen zurückzuführen sind. Hier genügt es im Prinzip, eine gesunde Genkopie ins Erbmateriale der entsprechenden Zellen einzuschleusen, um die fehlende Funktion zu kompensieren und die Krankheit sogar zu heilen. Gelungen ist dies bei Kindern mit angeborener Immunschwäche oder Bluterkranken. Daneben gibt es kompliziertere Erbkrankheiten mit mehreren Gendefekten oder Krankheiten wie Krebs, die zum Teil vererbt und zum Teil erworben sind. In diesen Fällen können wir mit einem einzelnen therapeutischen Gen zwar keine Heilung, aber eine symptomatische Verbesserung herbeiführen. So versucht man heute etwa Parkinson oder Alzheimer experimentell zu behandeln, indem man das Absterben der betroffenen Nervenzellen verlangsamt. Die dritte Kategorie sind die erworbenen Krankheiten wie Brüche, Wunden, Verbrennungen oder Durchblutungsstörungen. Hier versucht man, mit dem eingeführten Gen den Heilungsprozess zu fördern oder die Bildung neuer Blutgefässe anzuregen.

Welche medizinischen Erfolge hat die Gentherapie vorzuweisen?

Es gibt noch kein Experiment, das in allen klinischen Phasen endgültig und abschliessend erfolgreich war. Alle heutigen Gentherapien müssen daher als experimentell bezeichnet werden. Es gibt aber rund ein Dutzend Beispiele klinischer Studien, in denen ein therapeutischer Effekt erzielt wurde. Mehrere Kleinkinder mit schweren angeborenen Immundefekten (SCID) konnten durch die gentherapeutische Behandlung der Blut bildenden Stammzellen des Knochenmarks geheilt und damit vor dem Tod geret-



Beispiel einer Gentherapie. Mit Hilfe eines Virus wird das therapeutische Gen in das Genom einer Stammzelle eingefügt. Diese stellt fortan ein Eiweiss her, welches eine fehlende Funktion im Körper wiederherstellt oder eine störende Funktion hemmt oder unterdrückt.

tet werden. Bei mehreren Patienten mit schweren Durchblutungsstörungen (Ischämie) konnten dank der Verabreichung von Genen für gefässbildende Wachstumsfaktoren die lokale Durchblutung wiederhergestellt und Amputationen vermieden werden. Auch auf dem Gebiet der Krebsbehandlung gibt es einige viel versprechende Projekte. Mit bestimmten Viren, die ausschliesslich Krebszellen befallen können, soll das Tumorwachstum verhindert werden, ohne die anderen Körperzellen zu beeinträchtigen. Wir müssen uns aber noch gedulden, bis diese Therapien medizinisch etabliert sind.

Der Tod von Jesse Gelsinger 1999 an der Universität von Pennsylvania war ein schwerer Rückschlag für die Gentherapie. Was ist damals passiert?

Es ist inzwischen erwiesen, dass Jesse Gelsinger nicht an der Gentherapie, sondern an der schlechten Behandlung gestorben ist. Die Ärzte haben grosse Fehler gemacht. Gemäss den Regeln der «Guten Medizinischen Praxis» (GMP) hätte Gelsinger nicht an diesem Projekt teilnehmen dürfen, da er eine milde, medikamentös behandelbare Form der Krankheit hatte. Er wurde nur aufgenommen, weil er die Ärzte ausdrücklich darum gebeten hat. Ausserdem war im Protokoll nicht vorgesehen, die Viren via Leber-Pfortader zu verabreichen. Der dritte Fehler war die viel zu hohe Dosis an Adenoviren, auf die sein Körper immunologisch reagiert hat. Der Patient starb letztlich an einem septischen Schock und anschliessendem Organversagen. Es waren also drei Fehler gleichzeitig! Der Fall Gelsinger eignet sich so gesehen nicht, um das Risiko einer Gentherapie zu beurteilen.

Viele Gentherapie-Studien wurden darauf von den Behörden sistiert oder gar eingestellt. Eine gerechtfertigte Reaktion?

Rückblickend war es eine gute Reaktion. Erst jetzt wird langsam klar, dass die Gentherapie Ende der 90er Jahre an der Euphorie der Börse sehr gelitten hat. Es war zu viel Geld und zu viel

wirtschaftliches Interesse im Spiel. Diese Goldgräberstimmung führte dazu, dass viele Trittbrettfahrer aufgesprungen sind, die mit dem Feld selber eigentlich nichts zu tun haben. Ihnen fehlte die nötige Kompetenz und Vorbereitung, sie arbeiteten ungenau und mit wenig Sorgfalt. Natürlich hat dieser enorme Rückschlag die Forschung auf diesem Gebiet verlangsamt, und leider wurden auch ein paar seriöse Projekte gestoppt. Er hatte aber auch den Nebeneffekt, dass wieder Ordnung und Seriosität in die Gentherapie-Forschung zurückkam und die zu grossen Geldinteressen ausgemerzt wurden. Der Fall Gelsinger hatte somit auch etwas Gutes für die Sache, auch wenn der Tod des jungen Mannes sehr tragisch war.

Einen weiteren Rückschlag erfuhr die Gentherapie, als letztes Jahr bei 2 von 10 erfolgreich behandelten SCID-Kindern eine Leukämie-ähnliche Erkrankung auftrat. Wie kam es dazu?

Es handelt sich tatsächlich um ein technisches Problem der heutigen Gentherapie. Die bisherigen Vektoren bauen die Gene zufällig ins Genom ein, und in vielen Regionen im Erbgut kann dies negative Konsequenzen haben. Ich spreche von den so genannten Proto-Onkogenen, die in der Entwicklung des Organismus eine wichtige Rolle spielen, später aber nicht mehr gebraucht und ausgeschaltet werden. Gelangt nun die therapeutische Sequenz in die Nähe eines solchen Gens, kann dieses wieder aktiviert werden. Genau das konnte in den beiden Leukämiefällen nachgewiesen werden. Man vermutet zudem, dass das therapeutische Gen diesen Zellen einen zusätzlichen Überlebensvorteil verschafft hat. So konnten sie sich weiterentwickeln und sind nach drei Jahren zu Krebszellen geworden. Auf Grund des Synergieeffektes bei dieser SCID-Therapie geht man davon aus, dass das Krebsrisiko bei anderen Behandlungen um ein Vielfaches kleiner ist. Die beiden betroffenen Kinder konnten zum Glück erfolgreich behandelt werden und sind heute wieder gesund.

Ist es möglich, ein therapeutisches Gen exakt an einem gewünschten Ort im Genom einzubauen?

Zuerst die gute Nachricht: Es ist heute möglich, ein Gen gezielt einzubauen oder sogar einen einzelnen Baustein zu korrigieren. Die schlechte Nachricht ist, dass die Effizienz noch sehr klein ist. Um diese zu steigern, verwendet man bestimmte Enzyme aus Viren und Bakteriophagen, die eine bestimmte Zielsequenz in der DNA schneiden und das therapeutische Gen dort einbauen. Obwohl dies in Tiermodellen bereits funktioniert, sind diese Methoden noch nicht ausgereift für Anwendungen beim Menschen. Daran müssen wir noch arbeiten.

Wann sind diese erfolgreichen Tierversuche reif für die klinische Anwendung am Menschen?

Ich denke, dass die Modelle mit diesen neuen Vektoren in vier bis fünf Jahren in der Klinik landen, wo sie dann ihre Wirksamkeit unter Beweis stellen müssen. Es laufen bereits Gentherapie-Studien zur Behandlung von Leberkrebs, schwarzem Hautkrebs, Herzkrankheiten oder AIDS. Hier gilt es, die Resultate aus der abschliessenden klinischen Phase III abzuwarten. Diese Hürde ist allerdings mit einem enormen Aufwand an Geld, Zeit und Ressourcen verbunden, der nur von grossen privaten Unternehmen übernommen werden kann. Eine viel versprechende neue Generation von Vektoren sind die Lentiviren, ungefährliche HIV-basierte Viren, welche Zellen infizieren können, die sich nicht teilen. Diese Fähigkeit ist gerade bei der Behandlung von Nervenzellen – denken wir an Alzheimer oder Parkinson – sehr wichtig.

Die Schweiz spielte im Rahmen des NFP 37 eine wichtige Rolle in der weltweiten Gentherapie-Forschung. Wo stehen wir heute?

Das NFP 37 lief mitten in der euphorischen Phase der Gentherapie. Die Schweiz hat während dieser Zeit in vorklinischen und klinischen Experimenten sehr gute Ergebnisse erzielt. 10% der weltweiten Gentherapie-Behandlungen fanden in der Schweiz statt, was im internationalen Vergleich beachtlich ist. Heute hat sich die Situation stark beruhigt. Dennoch wäre es falsch zu denken, dass die Gentherapie stagniert. Sie macht weiterhin laufend Fortschritte, aber mit viel weniger Pauken und Trompeten und viel weniger Versprechungen. Es wird sehr ruhig und sehr gut geforscht. Gegenwärtig arbeiten hier zu Lande ein halbes Dutzend Gruppen direkt auf dem Gebiet der Gentherapie, wovon die eine Hälfte reine Grundlagenforschung betreibt und die andere an klinischen Studien beteiligt ist.

Wie beurteilen Sie als Forscher unsere gesetzlichen Rahmenbedingungen?

Die Schweiz ist im Bereich Genforschung immer sehr liberal gewesen, und ich schätze es sehr, dass Parlament und Kommissionen der Forschung gewisse Freiheiten gewähren. Natürlich bleibt abzuwarten, was die neuen Gesetze zur Stammzellforschung oder zur Forschung am Menschen bringen. Ich glaube, dass wir auf dem richtigen Weg sind und unser demokratisches System sich bewährt. Manchmal werden Entscheidungen zwar etwas langsamer getroffen, aber die Themen werden gut ausdiskutiert. Ich

vertraue darauf, dass am Ende Lösungen vorliegen, die auf gesundem Menschenverstand basieren und nicht nur aufgrund von Emotionen gefällt werden.

Die Keimbahntherapie ist weltweit verboten. Ist das aus Ihrer Sicht gerechtfertigt, denn immerhin könnten damit theoretisch unheilbare Erbkrankheiten geheilt werden?

Im Moment haben wir weder die technischen noch die legislativen Rahmenbedingungen für die Therapie von Keimzellen. Wenn die Methoden zur sicheren und gezielten Korrektur von Genen ein-



mal ausgereift sind, dann würde ich meinen, das Dossier Keimbahntherapie sollte noch einmal eröffnet werden. Für mich als Biologen und Gentherapeuten wäre das legitim. Man könnte so nicht nur schwere Erbkrankheiten beim Individuum heilen, sondern auch verhindern, dass der Gendefekt an die nächste Generation weitergegeben wird. Die Gefahr ist, dass dadurch der Schritt zur Verbesserung des Menschen ohne Vorliegen einer Krankheit möglich wird. Die Versuchung dazu wäre gross. Wenn die Gesellschaft nicht bereit ist, sich selber gute Massnahmen gegen diesen Missbrauch zu setzen, dann sind die ethischen Bedenken mehr als begründet.

Grosse Hoffnungen bei der Behandlung unheilbarer Krankheiten werden heute in die Stammzellforschung gesetzt. Ist dies eine Alternative oder eine Ergänzung zur Gentherapie?

Eine sehr gute Frage. In vielen Fällen kann die Gentherapie nicht als Einzeltherapie angeboten werden. Vor allem wenn sie zur symptomatischen Krankheitsbehandlung eingesetzt wird, stellt sie nur eine provisorische Lösung dar. Werden z.B. jene gentherapeutisch behandelten Zellen selektioniert und weiterverwendet, welche das eingefügte Gen an der korrekten Stelle haben, so handelt es sich um eine Verknüpfung von Zell- und Gentherapie. Andererseits ist die Zelltherapie, falls sie mit patienteneigenen Stammzellen arbeitet, auf die Gentherapie zur Korrektur des genetischen Defektes angewiesen. Die beiden Gebiete stehen nicht in Konkurrenz miteinander, sondern ergänzen sich. Die Stammzellforschung sollte jedoch vorsichtig sein mit zu grossen Versprechungen, damit sich nicht die gleichen Fehler wie bei der Gentherapie wiederholen.

Alle heutigen Gentherapien befinden sich noch in der experimentellen Phase. Einige von ihnen zeigten in klinischen Versuchen bereits ihre therapeutische Wirkung.

Kontaktadresse:

Stiftung
GEN SUISSE
Postfach
3000 Bern 15
Tel.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
E-Mail: info@gensuisse.ch
Internet: www.gensuisse.ch