

SCIENCE AKTUELL

ZELL- UND GENTHERAPIEN

OKTOBER 2018

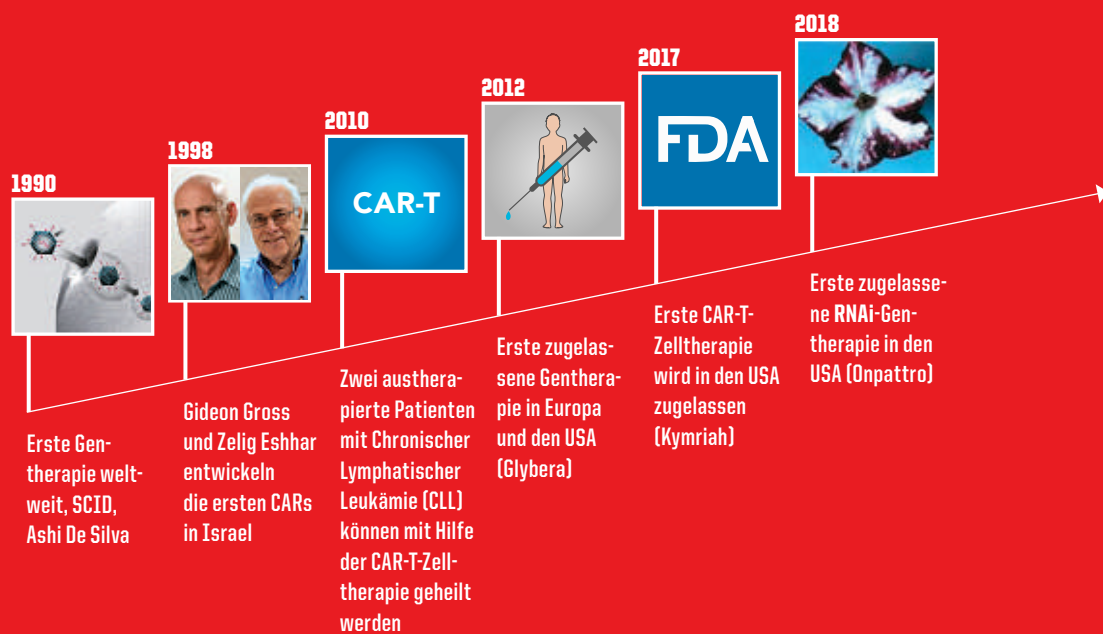
GEN SUISSE.

INHALT

ZELL- UND GENTHERAPIEN

3	EINLEITUNG
4	GENTHERAPIEN
6	ZELLTHERAPIEN
9	BLICK IN DIE ZUKUNFT
11	LITERATUR

MEILENSTEINE





Eine neue Ära in Therapie und Diagnostik hat begonnen. Unheilbare und tödliche, genetisch bedingte Krankheiten können dank neuen zell- und gentherapeutischen Methoden behandelt, immer öfter sogar geheilt werden. Nach Mass. Wenn keine Heilung möglich ist, kann in vielen Fällen die Lebenserwartung bei steigender Lebensqualität verlängert werden. Das ist faszinierend. Und das Resultat langjähriger Forschungsarbeit und klinischer Studien. Doch Genmanipulation löst auch Ängste aus. Dürfen wir in das Erbgut des Menschen eingreifen? Wo setzen wir die Grenzen? Wie müssen wir unser Gesundheitssystem anpassen, um für die Bevölkerung die neuen medizinischen Möglichkeiten zugänglich zu machen?


Gentherapien erleben derzeit einen zweiten Frühling. Nach jahrelangen Rückschlägen verbuchen diese Therapien, bei denen Gene in menschliche Zellen eingebracht werden, wieder positive Schlagzeilen. Sie schaffen es, einen therapeutischen Nutzen zu erzielen – ohne unerwünschte Nebeneffekte. Dies nicht nur dank neuer Genome-Editing-Methoden. Lang etablierte Technologien stellen sich als sicher und wirksam heraus. Das gibt Hoffnung für Millionen von Menschen, die an genetisch bedingten Krankheiten leiden.

Darüber hinaus haben Zelltherapien, die auf Genome-Editing-Methoden basieren, im Jahr 2010 ihren Durchbruch geschafft. Wohlverdient! Eine einzige CAR-T-Zelle kann 1000 Krebszellen zerstören. Eine potente Waffe zur Behandlung von Krebsarten, bei denen bisher nur die Symptome bekämpft werden konnten.

Werden wir dank dieser neuen medizinischen Möglichkeiten bald genetisch bedingte Krankheiten ausrotten können? In dieser Ausgabe des Science Aktuell informieren wir Sie über die Möglichkeiten und Risiken neuester Zell- und Gentherapien. Wir gehen auf Herausforderungen ein, die diese neuen Therapien noch bewältigen müssen, und wir informieren Sie über aktuelle, zukunftsorientierte Studien in Forschung und Entwicklung. Bereits etablierte Behandlungen werden vorgestellt und am Ende schauen wir mit einem kritischen Blick in die Zukunft.

Viel Spass beim Lesen der Broschüre!

Dr. Daniela Suter



Geschäftsführerin der Stiftung Gen Suisse

GENTHERAPIEN

Viele Krankheiten basieren auf einer Fehlfunktion unserer Gene. Die Idee, diese defekten Gene zu reparieren, ist nicht neu. Die erste Gentherapie wurde bereits 1990 durchgeführt. Doch ihr Erfolg hielt nicht lange an, und die Gentherapie musste in den folgenden Jahren viele Rückschläge erleiden. Auch die erste zugelassene Gentherapie in Europa namens Glybera wurde nach fünf Jahren aufgrund der fehlenden Wirtschaftlichkeit wieder vom Markt genommen.

Bei der Gentherapie werden funktionsfähige Gene in Zellen eingeführt, um dort fehlende oder defekte Gene zu ersetzen und somit genetische Störungen auszugleichen. Neuste gentherapeutische Methoden zielen auf die Stilllegung krankhaft mutierter Gene ab.

Bei der Behandlung von beispielsweise Erbkrankheiten soll eine Gentherapie lebenslang im Organismus aktiv sein. Wird die Gentherapie bei Infektionskrankheiten oder Krebs eingesetzt, müssen die Gene nur für einen bestimmten Zeitraum aktiviert werden. Heute können mit gentherapeutischen Methoden Krankheiten wie Krebs, Erkrankungen des Nervensystems, Augenkrankheiten, Krankheiten des Blutes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krankheiten

des Stoffwechsels bekämpft oder gelindert werden.

Ein Taxi für Gene

Eine Gentherapie kann direkt im Körper (in vivo) oder im Labor (ex vivo) stattfinden. Verwendet werden dazu häufig virale Vektoren oder Gentaxis (siehe Box). Beim In-vivo-Genstransfer tauschen Gentaxis fehlende oder defekte Gene durch eine korrekte Genversion direkt im Körper aus. Beim Ex-vivo-Genstransfer werden patienteneigene Zellen ausserhalb des Körpers genetisch verändert und dem Körper anschliessend wieder zugeführt. Diese Art von Gentherapie wird beispielsweise bei Krebspatienten erfolgreich eingesetzt.

Gentherapie in Praxis und Klinik

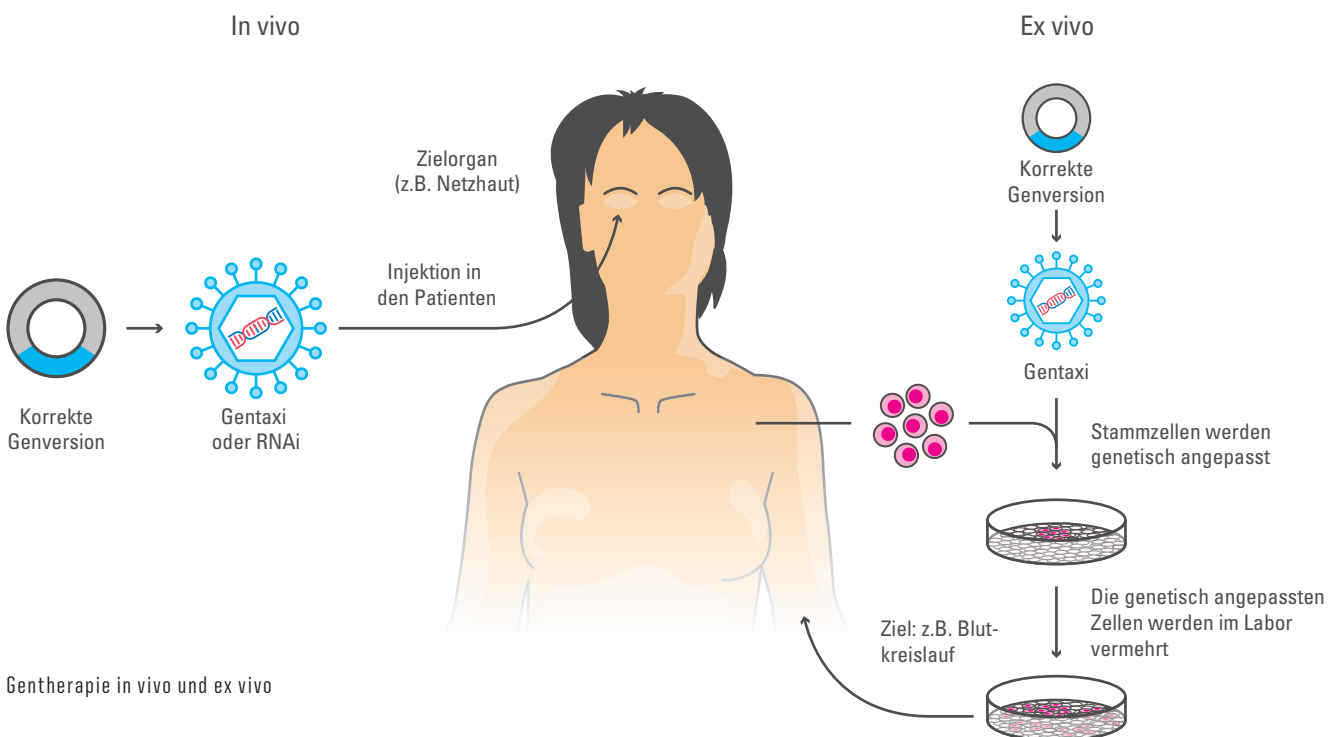
IN VIVO

Frühkindliche Erblindung

Eine genetisch bedingte, frühkindliche Netzhaut-Degeneration kann heute mit einer Gentherapie geheilt werden. Ein Vektor, der auf einem Adeno-assoziierten Virus (AAV) beruht und die korrekte Version des krankhaften Gens trägt, wird dabei direkt in die Netzhaut injiziert. Die Lebensqualität der jungen Patienten kann dadurch erheblich verbessert werden. In den USA wurde die Therapie namens Luxturna im Dezember 2017 zugelassen, die erste Behandlung eines 13-jährigen Jungen wurde erfolgreich im März 2018 durchgeführt. Die Therapiekosten sind sehr hoch. In der Schweiz leiden aktuell rund 20 bis 40 Personen an diesem Gendefekt.

Hunter-Syndrom

Im November 2017 wurde die erste Gentherapie mit einer Genschere (Zink-



Gentherapie in vivo und ex vivo

HERSTELLUNG VON GENTAXIS

*Gentaxis sind Transportmittel. Gentaxis können modifizierte **Adenoviren**, Adeno-assoziierte Viren, **Retroviren** oder Plasmide sein, die das gewünschte Gen transportieren. Plasmide benötigen im Gegensatz zu Viren eine Transporthilfe, um in die Zellen zu finden. Sie gelangen mit Lipiden oder Nanopartikeln in die Zelle. Die Viren und Plasmide werden so manipuliert, dass sie dem Menschen keinen Schaden zufügen können. Heutige Gentaxis transportieren immer öfter zusätzlich Gen- oder RNA-Sequenzen für Werkzeuge zur Genom-Editierung (**CRISPR/Cas9**, **CRISPR/Cpf1**, **TALEN**). Diese Werkzeuge erlauben eine stabile und präzise Veränderung an einem bestimmten Ort im Genom. Mit klassischen Methoden erfolgt die Integration im Erbgut zufällig. Dies kann unerwünschte Wirkungen nach sich ziehen.*



finger-nuklease) direkt im Körper durchgeführt. Der 44-jährige Patient, Brian Madeux, leidet an einer sehr seltenen, genetisch bedingten Stoffwechselkrankheit, dem Hunter-Syndrom. Durch ein fehlerhaftes Gen kann ein für den Stoffwechsel wichtiges Enzym nicht gebildet werden. Symptome reichen von fortschreitenden neurologischen Schädigungen bis zu Organschäden. Bei der Gentherapie wird das korrekte Gen und die Genschere in einen viralen Vektor (AAV) verpackt und in die Blutbahn des Patienten injiziert. Von dort aus suchen die Viren ihren Weg in die Leber des Patienten, um dort das fehlerhafte Gen zu korrigieren. Die Therapie scheint sicher zu sein. Ob sie auch effektiv ist, lässt sich erwartungsgemäss im Februar 2019 sagen. Dann liegen die ersten Ergebnisse vor, die zeigen, ob der Körper des Patienten längerfristig aus eigener Kraft das fehlende Enzym bilden kann.

Erkrankungen des Nervensystems

RNAi steht für RNA-Interferenz und ist ein natürlicher Mechanismus der Zelle, der Gene stilllegen kann. Diesen Mechanismus macht sich die Gentherapie zu-

nutze, um krankmachende Gene auszuschalten. Im August 2018 wurde die erste RNAi-Gentherapie zur Behandlung einer peripheren Nervenerkrankung in den USA zugelassen. Eine Mutation im Gen TTR führt in der Leber zur Ansammlung abnorm veränderter Proteine in Organen und Geweben. So können Schäden am peripheren Nervensystem entstehen. Die RNAi wird Patienten in Form eines Lipidkomplexes injiziert und legt in Leberzellen das TTR-Gen still. Dies verhindert die Anhäufung unerwünschter Proteine in Organen und Geweben des Patienten und verbessert dessen Lebensqualität.

EX VIVO Sichelzellanämie

Ende dieses Jahres wird der Start einer klinischen Studie für die erste Ex-vivo-Gentherapie, die auf der Genschere CRISPR/Cas beruht, erwartet. Damit soll Patienten mit Sichelzellanämie – eine Blutkrankheit, die die roten Blutkörperchen und damit den Sauerstofftransport im Körper beeinflusst – geholfen werden.

Herausforderungen von Gentherapien

Gentherapien müssen trotz ihres Erfolges noch viele Herausforderungen bewältigen. Die genetisch veränderten Viren müssen in Milliarden von Körperzellen aktiv werden können, um eine Wirkung zu erzielen. Das gelingt nicht immer: Manche Therapien sind nicht effizient genug und führen folglich nur zu einer Eindämmung, aber zu keiner Verbesserung des Zustands. Andere Therapien haben keine permanente Wirkung und müssen nach einiger Zeit wiederholt werden. Auch Chromosomenaberrationen, die beispielsweise dem Down-Syndrom zugrunde liegen, lassen sich bisher nicht mit einer Gentherapie behandeln. Kritisch ist zudem die eigene Immunantwort, die heftig ausfallen kann und damit ein potenzielles Problem für Patienten darstellt. Auch unerwünschte Risiken, wie zum Beispiel die Auflösung von Krebs, müssen ausgeschlossen werden. Zudem sind die personalisierten Therapien sehr teuer. Fakt ist, dass Gentherapien wieder im Aufwind sind und unheilbar kranken Menschen eine neue Behandlungsform ermöglichen.

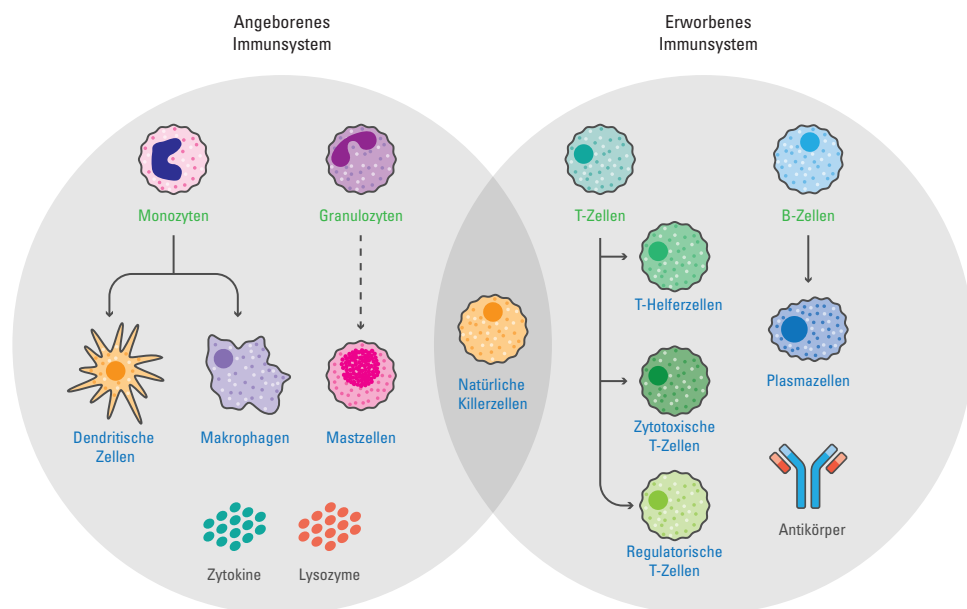
ZELLTHERAPIEN

Zelltherapien sind Behandlungen mit intakten, lebenden Zellen. Konkret haben Zelltherapien zum Ziel, geschädigtes Gewebe zu reparieren oder zu ersetzen, um dadurch Krankheitssymptome zu lindern oder bestenfalls Erkrankungen zu heilen. Neuste Zelltherapien setzen dabei auf Genome Editing: Zellen werden Patienten entnommen, genetisch verändert, vermehrt und dem Körper wieder zugeführt. Das klingt einfach, doch im Gegensatz zu einem herkömmlichen Medikament muss eine Zelltherapie spezifisch auf den Patienten abgestimmt und individuell angepasst werden. In jüngster Zeit haben personalisierte T-Zellen, die sogenannten CAR-T-Zellen, zu reden gegeben. CAR-T-Zelltherapien haben das Potenzial austherapierte Krebspatienten zu heilen. Sie vereinen Gen-, Zell- und Immuntherapie. Die genetische Modifikation von Immunzellen bildet die Basis dieser neuen Technologie.

CAR-T, eine Wunderwaffe gegen Krebs

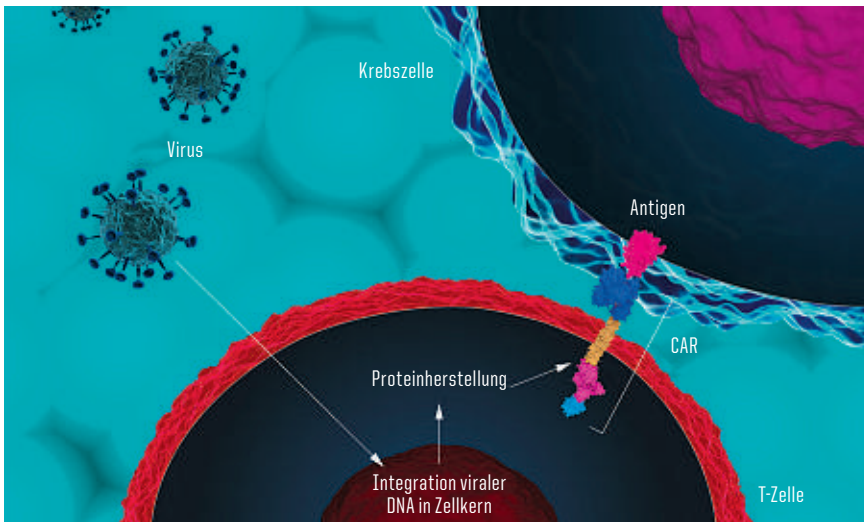
Wachsen Zellen in unserem Körper unkontrolliert und besitzen diese Zellen die Fähigkeit, sich auszubreiten, gesundes Gewebe zu verdrängen und zu zerstören, dann spricht man von Krebs. In der Schweiz werden jährlich circa 40'000 Personen mit der Diagnose Krebs konfrontiert. Doch warum kann der Körper Krebszellen nicht selbst zerstören? Krebszellen imitieren Signale gesunder Zellen und tricksen so unser Immunsystem aus. Doch auch wenn Krebszellen nach aussen hin für unser Immunsystem nicht erkennbar sind, gibt es

Unterschiede zwischen normalen Zellen und Krebszellen: Krebszellen bilden vermehrt kurze Eiweisse, die Tumorantigene, an ihrer Oberfläche aus. Genau dort setzt die Forschung heute an: Genomeditierte Immunzellen können Krebszellen anhand deren Tumorantigene erkennen und zerstören. Nur ganz bestimmte Zellen unseres Immunsystems kommen zum Einsatz – die T-Zellen. Diese werden im Labor zu sogenannten CAR-T-Zellen etabliert. CAR-T-Zellen gelten als Durchbruch in der Krebstherapie, dort, wo herkömmliche Therapien wie Operation, Strahlen- und Chemotherapie versagen.



Stammzellen
 Differenzierte Stammzellen
 Antikörpervermittelte Immunantwort

Unser Immunsystem: T-Zellen bilden die Grundlage neuester Zelltherapien



Herstellung und Wirkung von CAR-T-Zellen

1. Aus dem Blut des Patienten werden T-Zellen isoliert.
2. Ein künstliches Gen, welches das Protein CAR (Chimeric-Antigen-Rezeptor) produziert, wird patienteneigenen T-Zellen zugeführt.
3. Die manipulierten T-Zellen, nun CAR-T-Zellen, bilden an der Oberfläche einen CAR-Rezeptor aus.
4. Per Infusion werden die CAR-T-Zellen wieder in den Körper des Patienten zurückgeführt.
5. Die CAR-Rezeptoren spüren spezifische Tumorantigene auf Krebszellen auf und leiten die Zerstörung der Krebszellen ein.

Die damals sechsjährige Emily Whitehead war die erste Patientin, an der die CAR-T-Zelltherapie angewendet wurde. Sie litt an Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL) und galt als unheilbar. Dank CAR-T ist Emily Whitehead seit 2012 krebsfrei. Bis heute wurden CAR-T-Zelltherapien bei einigen wenigen atherapierten Patienten mit bestimmten Leukämien und mit Lymphdrüsenkrebs eingesetzt. Massgebend für diesen Erfolg waren die Forscher Carl June und Zelig Eshhar. Zelig Eshhar erforschte chimäre **Antigenrezeptoren** (CARs), Carl June entwickelte auf dieser Grundlage eine CAR-T-Therapie gegen Leukämie. Derzeit sind zwei CAR-T-Therapien in den USA für bestimmte Blutkrebsarten zugelassen (Kymriah und Yescarta). In Europa wurde bisher Kymriah zugelassen. In der Schweiz wird die baldige Zulassung der beiden Therapien erwartet. Ein Gentest ist zwingend, um die Eignung der Therapie für Patienten zu bestätigen, denn die Therapien haben starke Nebenwirkungen. Da fremde T-Zellen vom Immunsystem des Patienten abgestossen würden, ist eine patienteneigene Herstellung von CAR-T-Zellen notwendig. Eine logistische Herausforderung. Auch die Verabreichung erfolgt personalisiert. Die Therapiekosten sind dadurch sehr hoch.

Herausforderungen von CAR-T-Zelltherapien

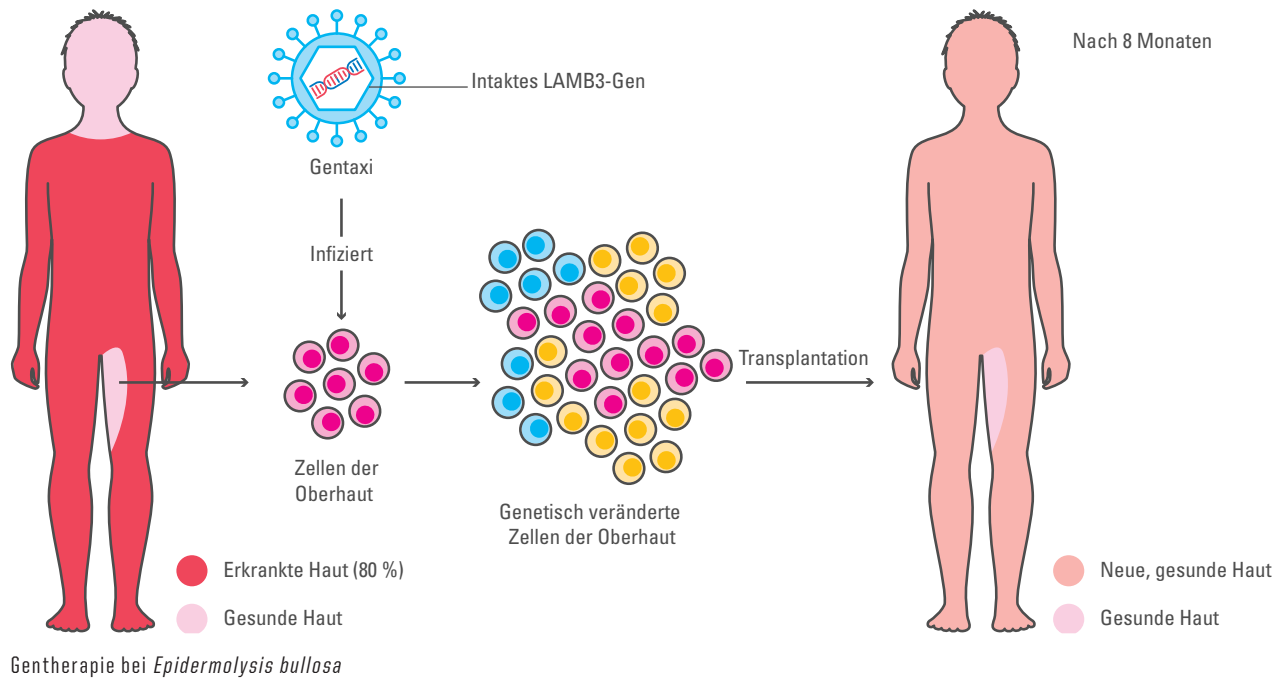
CAR-T-Zelltherapien haben ihre Tücken: Obwohl sie eine hohe Wirksamkeit bei Leukämien

zeigen, sind CAR-T-Zelltherapien bisher nur wenig erfolgreich bei soliden Tumoren. Dies liegt daran, dass solide Tumore eine Art Schutzschicht ausbilden, die CAR-T-Therapien unwirksam machen. Forscher suchen derzeit nach Möglichkeiten, Angriffspunkte auf der Oberfläche dieser Schutzschicht zu finden, um den soliden Tumor schliesslich genauso bekämpfen zu können wie einzelne Krebszellen. Bei Erfolg könnte diese zukunftsweisende Therapie als Standard in der Krebsmedizin eingesetzt werden. Weitere Herausforderungen betreffen die Spezifität von CAR-T-Zellen: Neben kranken werden auch gesunde Zellen angegriffen. Darüber hinaus reagiert der menschliche Körper auf CAR-T-Zellen mit der vermehrten Bildung von Stoffen, die im Körper Entzündungsreaktionen auslösen (**Zytokine**). Ein Zytokin-Sturm kann tödlich enden. Daher werden Patienten mit der CAR-T-Therapie spezielle Medikamente verabreicht, die eine Überreaktion des Immunsystems verhindern.

Zelltherapien mit genetisch veränderten Zellen

Hoffnung für Betroffene mit Schmetterlingskrankheit

Neben Immunzellen lassen sich auch Hautzellen genetisch verändern und in der Zelltherapie einsetzen. Das Beispiel eines siebenjährigen Jungen mit der seltenen Krankheit Epidermolysis bullosa oder Schmetterlingskrankheit zeigt dies eindrücklich: Epidermolysis bullosa ist eine genetisch bedingte



Krankheit, bei der die Hautstabilität und -verankerung gestört ist. Dadurch können am und im ganzen Körper Blasen und Wunden entstehen. Verantwortlich dafür ist das fehlerhaft gebildete Protein Laminin-332, dem eine Mutation im LAMB3-Gen zugrunde liegt. Eine Zelltherapie, die in der Bochumer Kinderklinik im Jahr 2015 durchgeführt wurde, rettete dem Jungen das Leben. Hassans Haut war zu 80 Prozent geschädigt. Ärzte isolierten Hautstammzellen von Hassan und tauschten in diesen Zellen das defekte LAMB3-Gen durch eine gesunde Version aus. Die Zellen wurden zum Wachstum angeregt und bildeten nach einigen Wochen eine dreidimensionale Hautschicht aus, die dem Jungen transplantiert wurde. Nach acht Monaten konnte die Therapie erfolgreich beendet werden. Dank Zelltherapie kann Hassan heute ein normales Leben führen.

Eine Heilung für HIV-positive Menschen?

Prof. Dr. Toni Cathomen forscht derzeit an der Universität Freiburg im Breisgau an einer Zelltherapie mit genetisch veränderten Stammzellen. Individuen, die auf natürlichem Weg ein defektes CCR5-Gen besitzen, sind natürlich geschützt gegen die gefährliche Immunkrankheit AIDS. Denn das

HI-Virus benötigt ein funktionierendes CCR5-Gen, um menschliche Zellen infizieren zu können. Mit Ex-vivo-Genome-Editing-Methoden ist es dem Schweizer Forscher und seinem Team gelungen, in humanen Blutstammzellen, die in Mäuse transplantiert wurden, das CCR5-Gen auszuschalten. Gelänge dies im Menschen, könnte man HIV-positive Patienten heilen. Zusammen mit einer Biotechnologiefirma plant Toni Cathomen derzeit den Start einer klinischen Studie für das Jahr 2019, um Menschen mit HIV mit diesen genetisch veränderten Stammzellen behandeln zu können.

Herausforderungen von genomeditierten Zelltherapien

Zelltherapien sind sehr komplex und aufwendig. Um diese personalisierten Therapien einer breiten Bevölkerung anbieten und diese Zellen möglichst effektiv und in ausreichenden Mengen vermehren zu können, muss die nötige Infrastruktur geschaffen werden. Es gilt, die Mechanismen der Zelldifferenzierung noch besser zu verstehen, um diese effizienter beeinflussen zu können. Um Zelltherapien sicher zu machen, müssen allfällige Risiken und Nebenwirkungen geprüft werden.

BLICK IN DIE ZUKUNFT

Im Gespräch mit Prof. Dr. Toni Cathomen, Direktor am Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie an der Universität Freiburg im Breisgau.

Zell- und Gentherapien sind ein innovativer und stark wachsender Therapiebereich, der laufend verbessert und angepasst wird. Der Schweizer Prof. Dr. Toni Cathomen, rechnet damit, dass Zell- und Gentherapien in Zukunft grosse Fortschritte machen werden. «Diese bahnbrechenden Therapien werden in den nächsten Jahren nicht nur wenigen Patienten mit Leukämien oder seltenen Erbkrankheiten des Immunsystems, sondern auch Menschen mit anderen genetisch bedingten Erkrankungen sowie Patienten mit soliden Tumoren zur Verfügung stehen.» Bis dahin müssen jedoch noch einige Hürden genommen werden. Um beispielsweise Blutstammzellen ex vivo genetisch verändern zu können, muss man zügig arbeiten. In Kultur verlieren Blutstammzellen schnell ihre multipotenten Eigenschaften und werden so wertlos für eine Therapie. Prof. Cathomen kündigt an: «Die Spezifität und Wirksamkeit von Zell- und Gentherapien wird sich in Zukunft stark verbessern und der Herstellungsprozess für diese personalisierten Therapien wird an vielen Standorten etabliert sein. Damit werden die Kosten voraussichtlich bereits in fünf Jahren sinken.» Betrachtet man die Vollkostenrechnung für die Entwicklung der Therapien und deren Wirksamkeit, ist der Preis derzeit sicherlich gerechtfertigt. In der Zwischenzeit müssen neue Versicherungsmodelle geschaffen werden, welche es unheilbar kranken Patienten ermöglichen, von neuartigen Therapien zu profitieren.

CAR-T-Zellen der nächsten Generation

Prof. Cathomen und sein Team arbeiten an Therapien der nächsten Generation und möchten CAR-T Therapien auch für solide Tumore zugänglich machen. Denn insbesondere solide Tumore schützen sich gekonnt vor einem Angriff von Zellen des Immunsystems. «Oberflächenproteine auf soliden Tumoren können CAR-T-Zellen unwirksam machen», erklärt der Forscher. Eine Kombination aus CAR-T-Zellen und Chemotherapie könnte hier die Lösung sein. «Im Mausmodell konnten wir damit vielversprechende Resultate erzielen», bestätigt



©UKF

Prof. Cathomen. Ob sich das Mausmodell im Menschen bewährt, muss sich noch zeigen. «Im Mausmodell können wir vor allem schnell wachsende Tumore nachbilden. Beim Menschen sind die Tumore oft über Jahre gewachsen und zeigen daher eine grössere Vielfalt an genetischen Veränderungen. Klinische Studien müssen zeigen, ob die von uns gewählte Kombination aus genetisch veränderten T-Zellen und Chemotherapie in der Praxis die gewünschten Effekte erzielt», sagt Prof. Cathomen.

Heilung primärer Immundefekte

Der Einsatz von Zelltherapien bei Krankheiten des Immunsystems ist ein weiterer Fokus am Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie der Universität Freiburg. Prof. Cathomen und sein Team möchten in Zukunft primäre immunologische Erkrankungen bei Kindern, wie eine Form des schweren kombinierten Immundefekts (RAG-SCID) oder der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), heilen. Bei diesen Krankheiten funktionieren bestimmte Zellen des Immunsystems nicht, was die betroffenen Kinder anfälliger für Infektionen macht. Die Forscher setzten für ihre Experimente auch die Genschere CRISPR ein. Kürzlich wurde bekannt, dass die Genschere CRISPR/Cas9 mit Vorsicht zu geniessen ist: Zellen, die aufgrund einer Mutation anfälliger für die Entstehung von Krebs sind, sind häufiger Träger der gewünschten Genmodifikation. Zudem löst



CRISPR/Cas9 unerwünschte Verluste von genetischem Material und Umgruppierungen der Chromosomen aus. Dazu meint Prof. Cathomen: «Diese Beobachtungen treffen nur auf ganz bestimmte Zelltypen zu, die wir im Labor nicht verwenden.

Bei uns kommen vermehrt die Genscheren TALEN und CRISPR/Cpf1 zum Einsatz, da diese Werkzeuge eine höhere Spezifität aufweisen im Vergleich zu der Genscheren CRISPR/Cas9», erwähnt Prof. Cathomen. Ein kritischer Umgang mit den neuen Methoden und Werkzeugen ist dabei unerlässlich. Vor dem Einsatz im Menschen müssen allfällige Risiken im Vorfeld erfasst und eine Lösung gefunden werden. «Heute eröffnen sich uns fantastische Möglichkeiten in der biologischen Forschung, von denen wir lange nur träumen konnten. Technisch gesehen hat sich vieles vereinfacht und beschleunigt. Nun müssen wir zeigen, dass wir die neuen Technologien beherrschen und die Risiken für einen medizinischen Einsatz kontrollieren können», betont Prof. Cathomen.

Eine Frage der Ethik

Die neuen Möglichkeiten der Zell- und Gentherapie werfen aber auch ethische Fragen auf: Wo setzen wir die Grenze zwischen Krankheitsbekämpfung und menschlicher Optimierung? Wie viel ist uns Gesundheit wert? Wie viele Risiken sind wir bereit einzugehen, wenn die Chance auf Heilung einer todbringenden Krankheit besteht? Im Moment

scheitern wir noch an technischen Hürden, doch spätestens, wenn diese überwunden sind, müssen wir uns den ethischen Fragen stellen. Werden Zell- und Gentherapien beispielsweise im frühen Embryo eingesetzt, sind die veränderten Gene später im ganzen Körper zu finden. Dies liegt daran, dass embryonale Stammzellen sich zu diesem Zeitpunkt noch in alle ca. 200 verschiedenen Zelltypen entwickeln können. Genetische Veränderungen werden somit auch auf alle Nachkommen des sich aus dem Embryo entwickelnden Menschen weitergegeben. In der Schweiz ist die Forschung am Embryo daher verboten. Anders ist das in China oder in den USA, wo der medizinische Fortschritt einen höheren Stellenwert gegenüber ethischen Bedenken hat. Die Frage der Grenzsetzung muss die Gesellschaft klären, die der individuellen Risikobereitschaft müssen wir uns selbst stellen.

«In Europa hinken wir hinterher»

In den Ländern China und USA sind klinische Studien mit CRISPR/Cas9 und anderen Genscheren am weitesten fortgeschritten. Prof. Cathomen bemerkt: «In Europa hinken wir momentan noch hinterher. Dies liegt zum einen am Fehlen der notwendigen Infrastruktur und zum anderen an den hohen Kosten, um die wissenschaftliche Forschung in die Klinik zu überführen. Auch regulatorische Hürden stellen sich uns in Europa in den Weg.» Die geografische Struktur in Europa mit 47 unabhängigen Staaten erhöht die Komplexität klinischer Studien zusätzlich. In China und den USA sind bereits die ersten klinischen Studien mit Genscheren am Menschen gestartet. Beispielsweise werden in China Patienten mit aggressivem Lungenkrebs mit CRISPR modifizierten T-Zellen behandelt. Ob die Methode sicher und wirksam ist, wird sich in Zukunft herausstellen.

GLOSSAR

ADENOVIRUS

Hüllenloses DNA-Virus. Erlaubt als Gentaxi eine vorübergehende Expression des Zielgens

ANTIGEN

Fremde Eiweissstrukturen

CHROMOSOMENABERRATIONEN

Strukturelle oder zahlenmässige Veränderungen der Chromosomen

CRISPR/CAS9, CRISPR/CPF1

Genom-Editierungs-Werkzeuge, die punktuelle Veränderungen der DNA am gewünschten Ort ermöglichen

DENDRITISCHE ZELLEN

Zellen des Immunsystems, die Antigene erkennen und auf ihrer Oberfläche präsentieren

GENSCHERE

Gentechnisches Verfahren, das gezielte Eingriffe in das Genom ermöglicht

RETROVIRUS

RNA-Virus mit Hülle, der sich stabil in das Genom des Wirts integriert

RNAi

Natürlicher Mechanismus der Zellen, der Gene gezielt stilllegt

TALEN

Gentechnische Methode, die punktuelle Veränderungen der DNA am gewünschten Ort ermöglicht

TUMORANTIGEN

Krebstypisches Merkmal, das nicht oder nur in anderer Form oder Häufigkeit auf gesunden Zellen vorkommt

T-ZELLEN

Immunzellen mit der Aufgabe, Fremdstoffe abzuwehren

ZY TOKINE

Eiweisse, die das Wachstum und die Regulation von Zellen steuern

LITERATUR

Andtbacka R.H.I. et al., 2015:
Talmogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.*, 33(25):2780-8.

Baylis F. & McLeod M., 2017:
First-in-human Phase 1 CRISPR Gene Editing Cancer Trials: Are We Ready? *Current gene Therapy*, 17:309-319.

Brudno J. N. & Kochenderfer J. N., 2017:
Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.*, 15(1):31-46.

Cathomen T. et al., 2018:
The Human Genome Editing Race: Loosening Regulatory Standards for Commercial Advantage? *Trends Biotechnol.*, in press.

Cornu T. I. et al., 2015:
Editing CCR5: a novel approach to HIV gene therapy. *Adv Exp Med Biol.*, 848:117-30.

Cornu T. I., Mussolino C. & Cathomen T., 2017:
Refining strategies to trans-late genome editing to the clinic. *Nature Medicine*, 23:415-23.

Haapaniemi E. et al., 2018:
CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*, 24:927-930.

Hirsch T. et al., 2017:
Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*, 551:327-332.

June C. H. & Sadelain M., 2018:
Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.*, 379:64-73.

Kosicki M. et al., 2018:
Repair of CRISPR-Cas9-induced double-stranded breaks leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, published online 16 July.

Mikkilineni L. & Kochenderfer J. N., 2017:
Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood*, 130(24):2594-2602.

HERAUSGEBER:

Stiftung Gen Suisse, Bern

KONZEPTION UND TEXT:

Dr. Daniela Suter, Geschäftsstelle Gen Suisse

FOTOS:

Shutterstock ausgenommen S. 2 (@ Wikipedia, Galilee Research Institute und Weizmann Institute of Science) und S. 3 (@ Burson-Marsteller AG, Zürich)

GESTALTUNG UND ILLUSTRATION:

Burson-Marsteller AG, Zürich

1. Auflage in deutscher und französischer Sprache
© Gen Suisse, Bern 2018

GEN SUISSE.

GEN SUISSE.

«Der Dialog ist unser Ziel.»

Stiftung Gen Suisse

Aarberggasse 29

3011 Bern

T +41 (0)31 356 73 84

F +41 (0)31 356 73 01

kontakt@gensuisse.ch

www.gensuisse.ch