

Fortschritte stimmen Genterapeuten zuversichtlich

Beim 20. Jahrestreffen der Deutschen Gesellschaft für Genterapie in Ulm diskutierten unlängst 200 Forscher über Hindernisse und Fortschritte der Genterapie. Walter Pytlik sprach für die BIOPRO Baden-Württemberg mit dem Tagungsleiter Prof. Dr. Stefan Kochanek, Leiter der Abteilung Genterapie an der Universität Ulm, der ein Resümee zog.

Diskutierten die Forscher mehr über Rück- oder Fortschritte?

Kontroversen gab es kaum, es überwog der Optimismus, weil es in vielen Bereichen Fortschritte gibt.

Wo ist der Fortschritt am spürbarsten?



Bei den genetisch bedingten Erkrankungen des blutbildenden Systems, denn hier wird die Gentherapie vermutlich einen deutlich höheren Stellenwert erlangen.

Mittlerweile gibt es überzeugende Daten dafür, dass sich verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen tatsächlich behandeln lassen. Und zwar dadurch, dass man Zellen des Patienten (Knochenmark- oder hämatopoietische Stammzellen) entnimmt, in Zellkultur mit Hilfe eines viralen Vektors den Gendefekt korrigiert, so dass das zuvor nicht produzierte oder veränderte Eiweiß nunmehr hergestellt wird. Diese veränderten Zellen geben wir in den Patienten zurück.

Wir brauchen also für diese Therapie keinen externen Spender mehr.

Welche Probleme gab es vorher?

Zwar funktionierte die Genkorrektur im Prinzip. Aber bei einer Reihe von Fällen traten schwere Nebenwirkungen in Form von Leukämie auf, zunächst beobachtet bei Patienten mit SCID-X1*, aber auch bei anderen monogenetischen Erkrankungen wie nach Behandlung von Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom.

*SCID-X1: schwerer kombinierter Immundefekt mit Defekt in der γ -Kette des Interleukin-2-Rezeptors, Anm. d. Red.,
Quelle: Charité

Sind diese schweren Nebenwirkungen etwa verschwunden?

Man hat jetzt die Ursachen für diese Nebenwirkungen besser verstanden. Wir wissen, dass der eingesetzte gammaretrovirale Vektor, der in das Genom an bestimmten Stellen integriert, dort auch Onkogene aktiviert hat, was bei einigen Fällen Jahre später zu einer Leukämie geführt hat. Jetzt hat man ein neues Vektor-Design (SIN-Vektoren, self-inactivating) vorgenommen, auch ein anderes Virus als Basis für den Vektor genommen und so verändert, dass es offenbar nicht zu dieser Aktivierung von Onkogenen kommt.

Luigi Naldini aus Italien stellte eine größere klinische Studie an Kindern mit Wiskott-Aldrich-Syndrom vor, deren begleitende Untersuchungen zeigen, dass mit solchen Nebenwirkungen voraussichtlich nicht zu rechnen ist. Mit der Einschränkung, dass die Nachbeobachtungszeit noch etwas kurz ist, kann man diese Daten (erstmal veröffentlicht, Science 23.08.2013, Vol. 341/Nr. 6148, DOI: 10.1126/science.1233151, die Red.) durchaus als Durchbruch bezeichnen.

Inwiefern?

Möglicherweise ist in Zukunft die stabile genetische Veränderung eigener Zellen eine therapeutische Option für eine ganze Reihe genetisch bedingter Erkrankungen des blutbildenden Systems oder von Immunmangelerkrankungen, bei denen man bisher eine Knochenmarkstransplantation vornimmt.

Gibt es Fortschritte in anderen Indikationen?

Ja, bei lysosomalen Speicherkrankheiten, die auf Defekten der Lysosomen, Abbaufabriken in der Zelle, beruhen. Bei vielen dieser Erkrankungen gibt es eine neurologische Ausprägung, die bei Kindern oder Jugendlichen bis zur Demenz führt, weil dieser lysosomale Abbau in bestimmten Zellen des Hirns (Mikrogliazellen oder Neuronen) dadurch gestört ist, dass in den Lysosomen bestimmte Enzyme fehlen.

Hierzu gibt es jetzt Daten einer aktuellen Studie zur metachromatischen Leukodystrophie. Hier werden Blutstammzellen mit einem lentiviralen Vektor genetisch verändert, um das fehlende Protein in sehr hoher Menge zu exprimieren. Einige dieser Zellen wandern offenbar über die Zeit ins Gehirn, produzieren dort das fehlende Protein, welches auch von benachbarten Zellen aufgenommen wird, und können offenbar somit den Defekt korrigieren.

Eine Tagungseinheit hieß ‚Genome Targeting‘. Was steckt dahinter?

Das ist eine interessante Technologie, mit der man auf Genom-Ebene bestimmte Mutationen einführen oder korrigieren kann. Hier kommen molekularbiologische Werkzeuge (Enzyme wie TALENs oder Zinkfinger-nukleasen) zum Einsatz, die eine Nukleinsäure-Sequenz an einer bestimmten Stelle der DNA erkennen und schneiden.

Sind diese molekularen Scheren schon anwendungsreif?

Noch muss ihre Spezifität erhöht werden, zumindest für die Anwendung in vivo. Sie erkennen zwar die zu schneidenden Stellen, schneiden aber auch an anderen Stellen der DNA. Dieses Risiko gilt es auszuschließen. Die ersten klinischen Studien mit außerhalb des Körpers genetisch veränderten T-Lymphozyten bei Patienten mit HIV-Infektion werden allerdings bereits durchgeführt.

Bei diesem Ansatz fällt das Risiko einer viralen Fährde weg, richtig?

Im Prinzip ja. Wir haben kein Integrationsereignis an einer zufälligen Stelle im Erbgut, wie das bei retroviralen Vektoren der Fall ist. Das lässt sich momentan auch nicht kontrollieren.

Einmal korrigiert, für immer geheilt. Für den Patienten der Idealfall, für die pharmazeutische Industrie eher nicht, oder?

Ganz seltene Erkrankungen sind für Pharma nicht so attraktiv, aber man kann sehr viel darüber lernen. Deshalb hat auch eine große Firma wie GlaxoSmithKline relativ viel in diese Technologie investiert und arbeitet mit der italienischen Arbeitsgruppe um Naldini zusammen. Big Pharma investiert durchaus in neue Verfahren wie zum Beispiel in onkolytische Viren, wie Amgen, das vor drei Jahren eine Milliarde Dollar für einen onkolytischen Impfstoff zur Behandlung fortgeschrittener Melanome bezahlte.

Gentherapie beschränkt sich also nicht auf monogenetische Erkrankungen...

Es gibt viele klinische Studien in der Onkologie mit vielen unterschiedlichen Ansätzen, jetzt sind es wieder vermehrt onkolytische Viren, auch genetische Vakzinierung. In der Tat gibt es gute

Ergebnisse bei der Melanom-Therapie mit einem Herpes-simplex-Virus Typ 1 als onkolytisches, replizierendes Virus, das seine zerstörerische Kraft mit einer immunstimulierenden Funktion kombiniert. Dazu gibt es mehrere klinische Studien. Noch bewegen wir uns bei der Tumorthherapie weitgehend in der Präklinik, wenn auch mehr und mehr klinische Studien bei Tumoren (zum Beispiel Glioblastom, Kolonkarzinom und anderen) durchgeführt werden.

Sie selbst haben das Pankreas-Karzinom in den Blick genommen.

Unser grundlagenorientierter Ansatz versucht onkolytische (Adeno-)Viren zu entwickeln, die sich im Tumor besser ausbreiten und ihn zerstören können. Dies erreichen wir nur, indem wir auch die vielen Bindegewebszellen in einem so harten Tumor, wie es beim Pankreaskarzinom der Fall ist, angehen.

Viren haben den Gentransfer perfektioniert. Gibt es darüber hinaus andere Vektorsysteme?

Synthetisch hergestellte Genfähren leiden bislang daran, dass sie relativ wenig effizient in die Zelle aufgenommen werden, zumindest in vivo. Im Vergleich zu viralen Vektoren gibt es Unterschiede in der Effizienz, die mehrere Log-Stufen ausmachen.

Ich will das generelle Problem der mangelnden Effizienz am Beispiel einer klinischen Studie zu Hämophilie B veranschaulichen, obwohl der verwendete virale Vektor zu den effizientesten Vektoren gehört.

Bei dieser angeborenen seltenen Krankheit fehlt der Gerinnungsfaktor IX. In der westlichen Welt werden diese Patienten regelmäßig mit Infusionen dieses Proteins behandelt. Dies erlaubt ihnen ein relativ gutes Leben, aber die Therapie ist teuer, kostet pro Jahr und Patient etwa 100.000 Euro.

Erste Studien zeigen, dass es unter Verwendung eines adenoassoziierten Virusvektors (AAV-Vektor), der dieses Faktor-IX-Protein transportiert, durch Infusion in die Vene zu einer Transduktion von Hepatozyten kommt und dort dieses Faktor-IX-Protein produziert wird.

Bei einigen Patienten ließ sich der Blutspiegel von Faktor IX messen, und diese Patienten waren nicht mehr von diesen Infusionen abhängig. Aber es müssen ungeheuer große Mengen des AAV-Vektors verwendet werden.

Was meinen Sie mit ungeheuer viel?



So bunt wie das von Stefanie Siering gestaltete Logo war auch die Themenvielfalt der Jahrestagung.
© Kochanek / Uni Ulm

Die Zahl der Zellen im menschlichen Körper beträgt irgendetwas zwischen 10^{13} und 10^{14} . Die injizierte Vektormenge war deutlich höher.

Warum sind so viele Partikel nötig?

Weil das meiste nicht in den Leberzellen landet, sondern wohl zur Beute von Makrophagen wird. Wir sehen einen therapeutischen Effekt, sind aber immer noch nicht besonders effizient.

Wie löst man dieses Problem?

Entweder wir verbessern die Effizienz dieser viralen Vektoren, etwas was wir versuchen, oder wir versuchen neue synthetische Systeme zu entwickeln. Viele Arbeitsgruppen treiben diese Entwicklung auf Basis eines synthetischen rationalen Designs voran, wie die von Ernst Wagner in München (LMU) oder von Tanja Weil in Ulm beispielsweise.

Welche Rolle spielt die Gentherapie in der baden-württembergischen Forschung?

Baden-Württemberg ist ein Zentrum für gentherapeutische Forschung. So zum Beispiel für Genome Targeting in Freiburg (Toni Cathomen), in Heidelberg dominiert die Translation, vor allem in der Onkologie (Christof von Kalle, Jean Rommelaere), es gibt mehrere gut aufgestellte AGs in der Tumorthherapie, in Ulm dominiert die Vektorentwicklung.

Wo liegt der größte Optimierungsbedarf in der Gentherapie?

Die meisten, vielversprechendsten Ergebnisse erbrachten Ex-vivo-Modifikationen von Zellen mit retroviralen Vektoren. Einen großen Schub an Anwendungsbereichen wird es geben, wenn wir Vektoren entwickeln können, die eine verbesserte Effizienz in vivo haben, bei denen man also nicht Zellen entnehmen muss, die dann verändert und wieder appliziert werden, was mit einem großen Aufwand verbunden ist, sondern wenn wir Gene effizient in Zellen unserer Wahl einbringen können.

Was sind die wichtigsten Barrieren?

Injiziert man ein Virus in die Blutbahn, bewegt es sich nicht frei durch die Blutbahn und infiziert dann eine Zelle. Vielmehr interagiert dieses Virus sehr schnell mit allen möglichen Molekülen. Das meiste ‚entsorgt‘ der Körper, mehr als 99 Prozent innerhalb weniger Minuten. Ein besseres Verständnis dieser Interaktionen versetzt uns vielleicht in die Lage, die Situation zu verbessern. Das ist das Ziel vieler Arbeitsgruppen, auch unserer.

Die Fragen stellte Walter Pytlik, BioRegionUlm.

Literatur:

Anliker, B.; Renner, M.; Schweizer, M.: Insertionsonkogenese bei der Gentherapie monogenetischer Erbkrankheiten. In: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2/Juni 2012, S. 22-26.

Fachbeitrag

19.05.2014

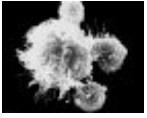
wp

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Zell- und Gentherapien: Aus der Forschung in die Klinik