

## Unter einem Dach: Forschung und Dienstleistung im Institut für Zell- und Gentherapie

**Es gibt Krankheiten, bei denen herkömmliche medikamentöse Therapien an definierte Grenzen stoßen. Bei einigen Krankheiten kann der Austausch defekter gegen gesunde Zellen Abhilfe schaffen. Oder es werden gleich Teile des genetischen Materials ausgewechselt. Am Institut für Zell- und Gentherapie (IZG) der Universitätsklinik Freiburg sind genau das die beiden Schwerpunkte. Prof. Dr. Toni Cathomen, Direktor des IZG, versteht das Institut als zentrale Einrichtung der Klinik, in der eine klare Dienstleistungsaufgabe mit innovativen Forschungsansätzen kombiniert wird.**



Prof. Dr. Toni Cathomen, Direktor des Instituts für Zell- und Gentherapie (IZG)  
© Institut für Zell- und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg

Dass Freiburg auf eine lange Tradition in der Zelltherapie zurückblickt, zeigt die erste Ausgründung der CellGenix GmbH aus der Uniklinik vor genau 20 Jahren. Schon damals galt der Anspruch, Stamm- und Immunzellen als therapeutisches Mittel gegen Krankheiten einzusetzen. Vor einem Jahr wurde das Institut für Zell- und Gentherapie (IZG) als eine Zusammenführung der klassischen Transfusionsmedizin mit neu eingerichteten Forschungsgruppen gegründet. Diese Forschungseinheiten sind in das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) integriert, das ein wissenschaftliches und organisatorisches Dach für Immundefektforschung in Freiburg darstellt. Die Arbeitsgruppen haben die Aufgabe, neue Therapien auf Zell- sowie Genbasis zu entwickeln. In einer noch im Aufbau befindlichen GMP-Reinraumanlage sollen die Therapeutika zukünftig hergestellt werden. Dabei scheint gerade die Kombination aus Stammzell- und Gentherapie vielversprechend zu sein.

## Zelltherapie: Vorsicht mit der Wahl des Spenders

Blut lässt sich nicht industriell herstellen. Zu kompliziert sind Reifung und Differenzierung der einzelnen Blutzellen, die verschiedenste Aufgaben erfüllen müssen. Bei Unfällen mit Blutverlust, aber auch bei bösartigen Erkrankungen des Blutes selbst oder bei Störungen des Immunsystems sind Patienten auf die Versorgung mit Blutpräparaten von Spendern angewiesen. Das IZG als Dienstleister versorgt das Klinikum mit nötigen Blutpräparaten und immunologischen Laborleistungen für Transplantationen. Mehr als 85.000 Präparate werden jedes Jahr allein durch die Freiburger Blutspendezentrale (ein Bereich des IZG) bereitgestellt.

In den Laboren für immungenetische und immunhämatologische Diagnostik werden fragliche Proben vor Transfusionen auf ihre Qualität und Tauglichkeit analysiert. Neben der Blutgruppenbestimmung



Ob sich Spender- und Empfängerblut vertragen, wird im Kreuzprobenautomaten untersucht.  
© Institut für Zell- und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg

werden die Blutprodukte dabei auf spezielle Antikörper sowie Antigenausprägungen untersucht. Außerdem müssen insbesondere für Transplantationen von Stammzellen sogenannte HLA-Merkmale zwischen potenziellem Spender und Empfänger bestimmt und verglichen werden.

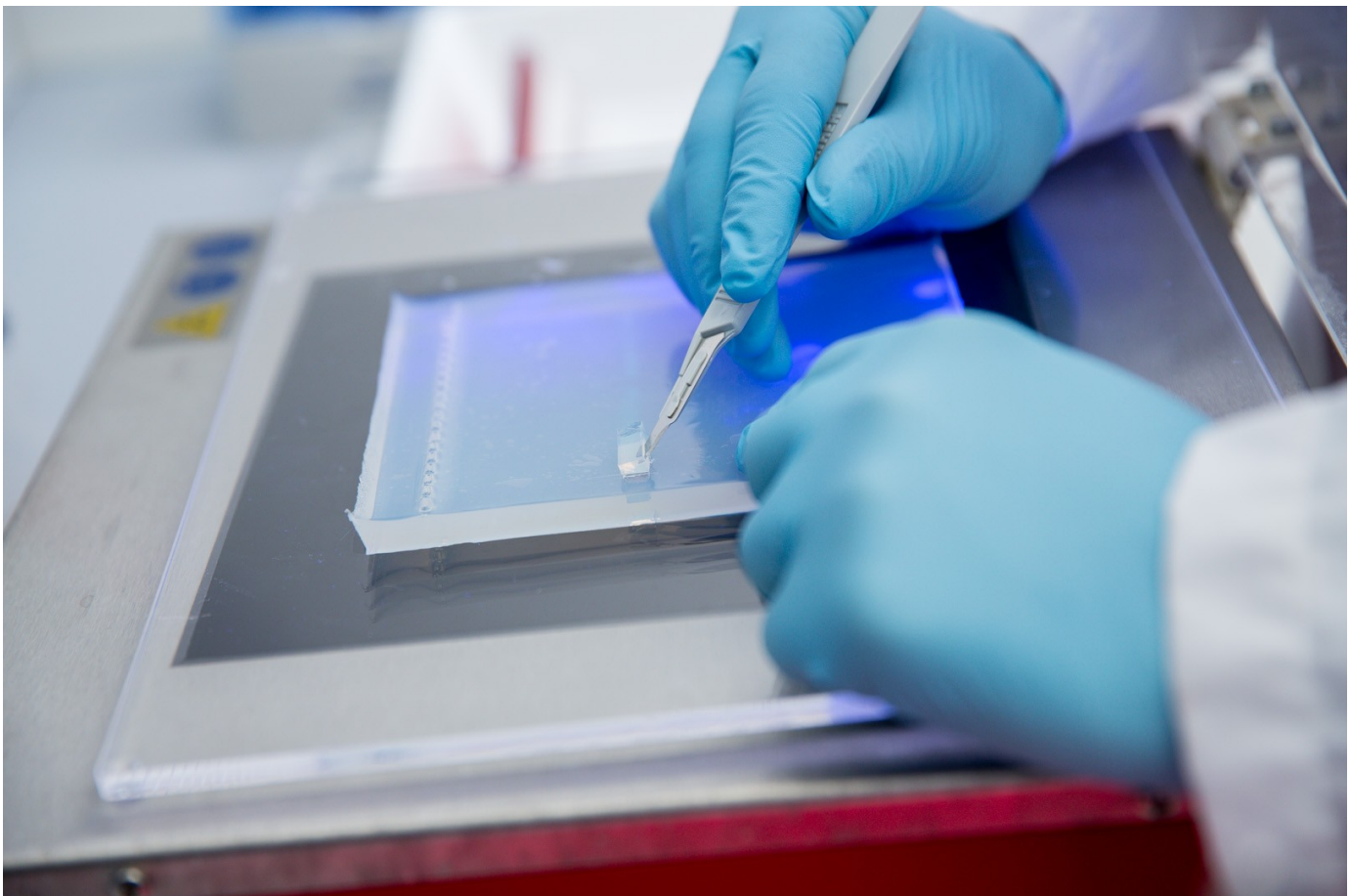
Das humane Leukozyten-Antigen-System (HLA) bezeichnet eine Genregion, die für die Immunerkennung von großer Bedeutung ist. Dieses System ist dafür verantwortlich, dass T-Zellen körpereigene von fremden Zellen unterscheiden können. Es schützt uns somit vor gefährlichen Krankheitserregern. Das gleiche System kann jedoch auch die Abstoßung des Transplantats nach einer Organtransplantation hervorrufen. Ein weiteres großes Problem nach Blut-Stammzelltransplantationen ist die Graft-versus-Host-Reaktion, bei der ebenfalls die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger nicht übereinstimmen und die fremden Zellen das Gewebe des Empfängers angreifen. Die gerade entstehende Forschungseinheit HLA-Signaling am IZG wird sich zukünftig mit dem Verständnis derartiger Abstoßungsreaktionen befassen und auf dieser Grundlage neue Therapiewege zu ihrer Vermeidung entwickeln.

## Gentherapie geht mit Zelltherapie einher

Beim schweren kombinierten Immundefekt (engl. SCID, Severe Combined Immunodeficiency) liegt eine Fehlfunktion der T-Zellen vor, was zu einer gravierenden Störung der zellulären Immunantwort gegen Infektionserreger wie Bakterien oder Viren führt. Unbehandelt führt die Krankheit noch im Kleinkindalter zum Tod. Hier kann der Ansatz der Gentherapie dazu beitragen, dass genetisch modifizierte Zellen die T-Zellfunktion erfolgreich ausüben können. Dabei ist die Gentherapie jedoch selten allein für sich zu sehen.

„Das Therapeutikum ist hier zwar ein Gen, das wir in der Zelle verändern oder in sie einschleusen“, erzählt Cathomen, „das muss aber mit der Zelltherapie kombiniert werden, da es immer um bestimmte Zellen, meist um Stammzellen geht, die dem Patienten wieder transplantiert werden.“ Im Fall von SCID werden den Kindern Blutstammzellen entnommen, in die im Labor eine gesunde Kopie des defekten Gens mittels eines Virusvektors eingeschleust wird. Anschließend gibt man den Patienten die korrigierten autologen (eigenen) Stammzellen wieder zurück und das Immunsystem kann sich ausbilden. In Kooperation mit dem CCI und anderen großen Zentren wird das IZG erblich bedingten Immundefekten genetisch auf den Grund gehen. „Wir sind dabei, mehrere Gentherapiestudien vorzubereiten“, erklärt der Molekularbiologe, „einer unserer Schwerpunkte sind die schweren Erkrankungen des Immunsystems wie SCID, aber auch HLH und HIES“ (HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose; HIES: Hyper-IgE-Syndrom, Anm. d. Aut.).

## HIV-Resistenz als Ziel der Gentherapie



Hier zeigt sich mithilfe molekularbiologischer Methoden, ob die Genkorrektur funktioniert hat.  
© Institut für Zell- und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg

Kürzlich ist es Ärzten an der University of Pennsylvania gelungen, Zellen gentechnisch herzustellen, die gegen den AIDS-Erreger resistent sind. Der Knackpunkt dabei ist ein Rezeptor auf menschlichen T-Zellen, den das HI-Virus braucht, um eindringen und sich vermehren zu können. „Es ist bekannt, dass einer der Korezeptoren für das menschliche Immunsystem gar nicht so wichtig ist“, sagt Cathomen, „wenn wir den ausschalten, wird die Zelle gegen HIV immun.“

Dies ist die Grundlage für die Forschungsgruppe „Genome Engineering“, die seit 2012 am CCI existiert und 2013 ins IZG eingegliedert wurde. Die Arbeitsgruppe hat das Ziel, eine neue Form von sogenannten Designer-Nukleasen (Genschere) zu entwickeln, die im Genom die selektive Ausschaltung des fraglichen Rezeptors bewirken sollen. Die Freiburger haben bereits gezeigt, dass

sie Zellkulturen herstellen können, die tatsächlich HIV-resistent sind. Nun sind sie dabei, dies auch im Mausmodell zu etablieren und anschließend die klinische Studie zu beantragen.

## Leukämien mit neuartigen Therapien abwenden

Das Einschleusen therapeutischer Gene kann jedoch auch Probleme verursachen. Werden Gene mittels eines Vektors eingeschleust, ist es bisher nicht vorhersehbar, wo der Einbau erfolgt. Insbesondere in Blutstammzellen ist gezeigt worden, dass so ungewollt Protoonkogene - Gene, die für Zellteilung und -vermehrung zuständig sind - aktiviert werden. Die Folge ist die Entstehung einer Leukämie.

Der Alternativ-Ansatz, der am Freiburger IZG verfolgt wird, beinhaltet die direkte Korrektur des Gens ex vivo, also außerhalb des Körpers, sodass das Einschleusen eines Virusvektors überflüssig wird. „Wir führen die Genscheren dabei in Form von mRNA mittels Elektroporation in T-Zellen oder Blutstammzellen ein“, beschreibt Cathomen den Vorgang, „der DNA-Donor, der als Vorlage für die Korrektur des defekten Gens dient, wird auf dieselbe Art eingeführt.“ Bei der Elektroporation wird die Membran einer Zelle mithilfe eines elektrischen Feldes vorübergehend durchlässig gemacht, um genetisches Material einschleusen zu können. Die so eingebrachte mRNA wird von der Zelle abgelesen und es werden Genscheren (TALENs, Transcription activator-like effector nucleases) hergestellt, die die DNA gezielt so schneiden, dass das defekte Gen entfernt und die DNA für das gesunde Gen an dieser Stelle eingebaut wird.

Die Forschungseinheiten des IZG haben ihre Arbeit bereits aufgenommen. Sobald die GMP-Reinraumanlage in Betrieb ist, können hier für die Patienten in der Klinik Zell- und Gentherapeutika hergestellt werden. Cathomen hofft, „dass auch viele gute Ideen aus der Klinik an uns herangetragen werden und wir so immer bessere Therapeutika entwickeln können.“

---

### Fachbeitrag

11.08.2014

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

### Weitere Informationen

Prof. Dr. Toni Cathomen

Institut für Zell- und Gentherapie (IZG)

Universitätsklinikum Freiburg

Hugstetterstr. 55

79106 Freiburg

Tel.: 0761 / 270 - 34800

Fax: 0761/ 270 - 37900

E-Mail: [toni.cathomen@uniklinik-freiburg.de](mailto:toni.cathomen@uniklinik-freiburg.de)

► [Institut für Zell- und Gentherapie \(IZG\),  
Freiburg](#)

---

**Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers**



## Zell- und Gentherapien: Aus der Forschung in die Klinik