Zell- und Gentherapien: Aus der Forschung in die Klinik

Während die Zelltherapie bei manchen Blutkrebsarten inzwischen ein Standardverfahren geworden ist, befinden sich die meisten zelltherapeutischen und gentherapeutischen Ansätze zur Behandlung von Erb- und Stoffwechselkrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen oder Krebs noch in experimentellen Phasen oder frühen klinischen Studien. Erfolge in jüngster Zeit nähren aber die Hoffnung, dass Zell- und Gentherapien in Zukunft wichtige Beiträge zur Behandlung bisher unheilbarer Krankheiten leisten werden.

Zell- und Gentherapien sind Verfahren der regenerativen Medizin, bei denen intakte Zellen oder die genetische Information für lebenswichtige Stoffe transplantiert werden, um die funktionsgestörten oder defekten Zellen zu ersetzen bzw. im kranken Gewebe Prozesse zur Regeneration fehlender oder fehlgeleiteter Funktionen in Gang zu setzen. Viele Patienten, die an bisher unheilbaren Krankheiten leiden, darunter schweren Erb- und Stoffwechselkrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen oder Krebs, setzen in diese neuartigen Heilmethoden große Hoffnungen.

Autologe und allogene Blutstammzelltherapien

Der wissenschaftliche Durchbruch der Zelltherapie kam mit der erfolgreichen Transplantation von Blutstammzellen bei Blutkrebspatienten. Die adulten Blutstammzellen können aus Knochenmark oder Nabelschnurblut gewonnen werden. Seit Professor Anthony Ho am Heidelberger Universitätsklinikum 1985 einen an einem hochmalignen Burkitt-Lymphom erkrankten Patienten durch Transplantation von Blutstammzellen aus dem peripheren Blut geheilt hatte, ist diese Methodik zum Standardverfahren für die Behandlung von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, Morbus Hodgkin und Multiplem Myelom geworden. Die von Professor Ho geleitete Medizinische Klinik V der Universität Heidelberg gehört heute zu den größten Transplantationszentren für Stammzellen in Deutschland und zu den renommiertesten Forschungseinrichtungen für Zelltherapie weltweit.

Knochenmarksausstrich einer akuten myeloischen Leukämie.

© Alwin Krämer/dkfz

Bei der autologen Stammzelltherapie, bei der Patient und Stammzellspender identisch sind, werden die Blutstammzellen des Patienten durch Gabe von Wachstumsfaktoren (heute verwendet man meist G-CSF, „granulocyte colony-stimulating factor“) angeregt, aus dem Knochenmark in die Blutzirkulation überzutreten, durch Apherese (eine Art Blutwäsche) gewonnen und in Flüssigstickstoff eingefroren. Anschließend erhält der Patient eine hochdosierte Chemotherapie; danach werden die eingefrorenen Stammzellen zurückgegeben und regenerieren die Blutbildung.

Inzwischen ist auch die allogene Stammzelltherapie mit Zellen verwandter oder fremder Spender etabliert. Im Idealfall nimmt man Zellen eines Spenders mit gleichem HLA-Typ, sodass es beim Empfänger zu keiner Unverträglichkeitsreaktion kommen kann. HLA („human leukocyte antigen“) sind auf den Zelloberflächen exprimierte Merkmale, an denen das Immunsystem gesunde von fremden Zellen unterscheiden kann. Da die Gewebemerkmale aber kaum je hundertprozentig übereinstimmen, können die vom fremden Spender übertragenen Zellen nicht nur das durch Chemotherapie oder Bestrahlung geschädigte maligne Knochenmark ersetzen, sondern auch direkt verbliebene Krebszellen aufspüren und abtöten.

Heute transplantiert man die Spenderzellen meist, ohne dass das erkrankte Immunsystem der Patienten vorher völlig ausgeschaltet worden war. Die allogene Stammzelltherapie, die bei vielen Indikationen eingesetzt werden kann, ist damit im Prinzip auch eine Immuntherapie.

Professor Michael Schmitt, der an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg eine Stiftungsprofessur für Zelluläre Immuntherapie innehat, entwickelt diese immunologisch-zelltherapeutischen Ansätze weiter. Es geht dabei um verschiedene T-Zell-Subpopulationen, darunter Natürliche Killerzellen, mesenchymale Stromazellen und „myeloid derived suppressor cells“. Ein besonderer Schwerpunkt der Forschung liegt auf den dendritischen Zellen. Das sind Zellen, die Antigene von als fremd oder defekt erkannten Zellen (zum Beispiel Tumorzellen) aufnehmen und den T-Zellen des Immunsystems präsentieren, um so die Immunantwort im Körper in Gang zu setzen. Eine Impfung mit dendritischen Zellen wird gegenwärtig bei vielen Krebsarten

in klinischen Studien untersucht, darunter beim Glioblastom, einem aggressiven Hirntumor.

Regeneration von Knorpel- und Leberzellen

Dendritische Zelle im direkten Kontakt mit zwei T-Lymphozyten.

© dkfz

Zelltherapeutische Studien in vitro und in Tiermodellen haben nach den Worten von Professor Schmitt in den letzten Jahren hohe Erwartungen zur Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen hervorgerufen. Im Rahmen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat sich im Frühjahr 2014 ein Arbeitskreis Zelltherapie konstituiert, in dem führende deutsche Experten Richtlinien für die Umsetzung der präklinischen Forschungsergebnisse in klinische Studien und Kriterien für die Herstellung entsprechender Zellprodukte erarbeiten.

Mittlerweile erproben auch Pharma- und Biotech-Unternehmen in Kooperation mit Kliniken und Forschungseinrichtungen zelltherapeutische Ansätze nicht nur mit Blutstammzellen oder Zellen des Immunsystems. So arbeitet die Reutlinger TETEC AG mit dem NMI Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut an der Universität Tübingen an Verfahren zur Regeneration von Bandscheiben mit körpereigenen Knorpelzellen (s. BIOPRO-Artikel vom 24.06.2013: "Mit Zellen und Biomaterialien gegen Bandscheibenschäden", Link rechts).

Die Cytonet GmbH & Co. KG in Weinheim hat in Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik Heidelberg eine Leberzelltherapie zur Behandlung von Neugeborenen und Kleinkindern mit angeborenem Harnstoffzyklusdefekt entwickelt. In multizentrischen klinischen Studien sowohl in Europa als auch in Nordamerika hat Cytonet mit Erfolg humane Leberzellen eingesetzt, die aus nicht transplantierbaren Spenderlebern gewonnen worden waren. (s. BIOPRO-Artikel vom 20.10.2010: "Regenerative Therapie für Neugeborene mit lebensbedrohlichen Leberstoffwechselstörungen", Link rechts).

Seit Anfang 2014 läuft der Antrag auf Marktzulassung von Cytonets Leberzellpräparat zur Therapie dieser lebensbedrohenden Stoffwechselkrankheit; das Unternehmen wurde bereits zum vierten Mal als eines der hundert innovativsten mittelständischen Unternehmen Deutschlands ausgezeichnet.

Infusion der Leberzellen über die Pfortader.

© Cytonet GmbH & Co. KG

Große Hoffnungen richten sich auf induzierte pluripotente Stammzellen, die sich aus Hautzellen beispielsweise zu Nerven- oder Herzmuskelzellen differenzieren können, mit denen dann Parkinson, Querschnittslähmung, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Herzinfarkt und andere Degenerationskrankheiten geheilt werden könnten. Die vielversprechenden Forschungsergebnisse sind bislang aber auf Tier- und Zellkulturversuche beschränkt; wann klinische Studien mit Patienten durchgeführt werden können, ist noch nicht absehbar.

Gentherapeutische Studien

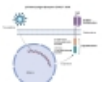
Neben den Methoden der Zelltherapie werden für die Behandlung von Degenerationskrankheiten auch gentherapeutische Ansätze entwickelt: Bei ihnen werden mithilfe viraler Genfähren einzelne Gene als Therapeutika in das kranke Gewebe transferiert. Zur Zeit laufen sowohl bei Parkinson als auch bei der Alzheimer-Krankheit klinische Phase-I-Studien, in denen die Gene für Glutamatdecarboxylase bzw. für den Nervenwachstumsfaktor NGF mit adenoassoziierten viralen Vektoren transplantiert werden. In diesen Studien - wie auch im einzigen bisher in Europa zugelassenen gentherapeutischen Verfahren (bei Lipoprotein-Lipase-Defizienz) - werden die als Genfähren benutzten modifizierten Viren direkt in das Zielorgan der Patienten appliziert. In anderen Fällen wird Gentherapie mit Zelltherapie kombiniert, indem „ex vivo" Zellen mit hohem Regenerationspotenzial (vorzugsweise Stammzellen) genetisch verändert und anschließend dem Patienten wieder transplantiert werden.

Bei einigen Krankheiten, die durch eine genbedingte zellschädigende Überproduktion eines Proteins verursacht werden, wird außerdem mit der Möglichkeit experimentiert, das mutierte Gen durch RNA-Interferenz stillzulegen. Im Mausmodell war man bei einer bestimmten Form von ALS mit einer Mutation im Superoxiddismutase-Gen1 (SOD1) mit diesem Ansatz erfolgreich. An einen Einsatz beim Menschen ist derzeit aber nicht zu denken, da allein über hundert verschiedene ALS-verursachende Mutationen im SOD1-Gen bekannt sind.

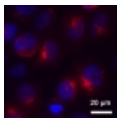
Die verschiedenen gentherapeutischen Konzepte richteten sich anfangs vor allem auf die Behandlung erblicher genetischer Krankheiten; inzwischen sind jedoch bei klinischen Gentherapiestudien Krebserkrankungen zum wichtigsten Indikationsgebiet geworden. Mehrere Artikel in diesem Dossier befassen sich mit diesen neuen Entwicklungen, ihren Erfolgen und Möglichkeiten und den damit verbundenen Risiken.

10.11.2014
EJ
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



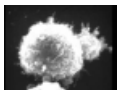
16.07.2026
Gezielte genetische Manipulation der Signaltransduktionswege in CAR-T-Zellen erhöht Antitumor-Wirksamkeit



09.04.2026
Lichtschalter gegen den Tumor: Wie man mit Photonen den Prostatakrebs in die Knie zwingen kann



29.01.2026
Therapieren mit den Umlauten des genetischen Alphabets



10.07.2024
Bessere Immunantwort gegen Prostatakrebs durch neue bispezifische Antikörper