

## Gentherapie monogener Erkrankungen – Rückblick auf ein halbes Jahrhundert

C. Klein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Direktor der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München

Mit einem zunehmenden Verständnis der biologischen Grundlagen der Vererbung, der strukturellen Aufklärung der DNA-Doppelhelix und der Entwicklung des experimentellen Gentransfers zwischen Bakterien war es für die Medizin kein großer Schritt mehr, davon zu träumen, die Ursache von Erkrankungen an ihrer Wurzel, auf der Ebene der Gene, zu behandeln. Vor einem halben Jahrhundert nahm diese Mission der modernen Medizin ihren Anfang. Als es den Wissenschaftlern um Paul Berg, Stan Cohen und Herb Boyer gelang, mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie genetische Veränderungen eukaryontischer Zellen zu erzielen, schien der Durchbruch bereits nahe, und erste klinische Versuche einer genetischen Korrektur der  $\beta$ -Thalassämie durch Gentransfer in Knochenmarkstammzellen wurden bereits in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts vorbereitet. Doch weder war die Biologie hämatopoietischer Stammzellen ausreichend verstanden, noch standen effiziente Werkzeuge des Gentransfers zur Verfügung. Getrübt wurde das Scheitern dieser ersten unzulänglichen klinischen Versuche darüber hinaus dadurch, dass Ärzte versuchten, ethische und regulatorische Vorgaben zu umgehen, indem sie Patienten in Italien und in Israel, also außerhalb der Aufsicht US-amerikanischer Institutionen, behandelten. Seit den frühen Tagen seiner Entwicklung haftete dem jungen Feld der Gentherapie dieser Makel an. Doch technische Fortschritte der Vektortechnologie und die Weiterentwicklung der zellulären Biologie wie auch der ethisch-regulatorischen Prinzipien ermöglichten weitere klinische Versuche, die in einem ersten adäquaten Studienprotokoll zur Behandlung eines schweren kombinierten Immundefektes, hervorgerufen durch ein Fehlen der Adenosindeaminase (SCID-ADA), mündeten. Die Forscher um William French Anderson und Michael Blaese am US National Institute of Health behandelten im Jahr 1990 ein Mädchen mit SCID-ADA, indem sie ihre T-Zellen aus dem peripheren Blut aufreinigten, in diese mit retroviralen Genfähren eine gesunde Kopie des defekten Gens einbrachten und die auf diese Weise korrigierten Zellen dem Mädchen re-infundierten. Die Ärzte konnten zeigen, dass dieses Procedere technisch möglich und ohne schwere Nebenwirkungen umsetzbar war – eine Heilung der Erkrankung war auf diese Weise noch nicht zu erzielen. Dies gelang erst, als ein italienisches Team das Gentherapie-Protokoll weiterentwickelte und schließlich Blutstammzellen der SCID-ADA Patienten mit retroviralen Vektoren korrigierte. In den 90er Jahren wählte das Team um Alain Fischer am Hôpital Necker Enfants Malades in Paris eine andere monogene Erkrankung des Immunsystems, um die Chancen einer genetischen Therapie zu erproben. Patienten mit SCID-X1 tragen Mutationen in einem Gen, welches für

eine Untereinheit verschiedener Zytokinrezeptoren kodiert. Dieser Defekt führt zu einem schweren kombinierten Immundefekt aufgrund von Differenzierungsstörungen von T-Zellen und natürlichen Killerzellen. Sollte es gelingen, auch nur sehr wenige Blutstammzellen durch retroviralen Gentransfer zu korrigieren, so wäre durch den selektiven Vorteil der Tochterzellen zu erwarten, dass diese die kranken Zellen allmählich verdrängen. Das Prinzip wurde bestätigt. Ärzte und Wissenschaftler in Paris und in London konnten durch die Behandlung von SCID-X1 Patienten zeigen, dass das Konzept einer wirksamen genetischen Therapie nicht mehr nur Utopie, sondern Realität war. Mit Beginn des neuen Jahrtausends wurde ein neues Kapitel der Medizin aufgeschlagen: Es wurde möglich, die Ursachen von Erkrankungen an ihrer Wurzel zu packen und Patienten durch eine Korrektur ihres genetischen Defekts zu heilen. Auf der Grundlage dieses wirksamen Therapieprinzips haben sich mehrere interdisziplinäre Teams weltweit darum bemüht, auch Patienten mit anderen angeborenen Erkrankungen des Blutes und Immunsystems zu helfen. So wurden in der ersten Dekade des 21. Jahrhunderts Gentherapiestudien zur Behandlung der chronischen Granulomatose, der Adenosindeaminase-Defizienz, des Wiskott-Aldrich Syndroms, der  $\beta$ -Thalassämie durchgeführt. Auch Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung, die sich durch eine neurologische Degeneration auszeichnet (Adrenoleukodystrophie), wurden durch die Transplantation genetisch korrigierter hämatopoetischer Stammzellen behandelt. Die Rationale war gegeben, da diese Erkrankung im frühen Stadium auch durch die Transplantation gesunder Blutstammzellen von passenden Spendern zu therapieren ist. Auch wenn diese neuen Behandlungskonzepte vielen Patienten eine Linderung oder gar Heilung ihrer lebensbedrohlichen Erkrankungen brachten, so blieben Rückschläge nicht aus. Die erste Generation retroviraler Vektoren wurde auf molekularer Ebene optimiert, um eine nachhaltige und hohe Genexpression in den Zellen des blutbildenden Systems zu gewährleisten. Diese Eigenschaft führte allerdings dazu, dass durch die Stärke der genregulierenden Sequenzen auch jene Gene beeinflusst wurden, die an den Insertionsorten im Genom liegen – auch Gene, die Wachstum und Differenzierung steuern, klassische Onkogene. Fünf von zwanzig Patienten der SCID-X1 Studie aus Paris und London entwickelten mit einer gewissen Latenzzeit akute Leukämien als schwerwiegende Nebenwirkungen der Gentherapie. Ähnliche Nebenwirkungen (myelodysplastische Syndrome, akute lymphatische und akute myeloische Leukämien) wurden auch bei Patienten der anderen frühen Stammzellgentherapiestudien beobachtet. Mittlerweile sind neuere Generationen von Vektorsystemen auf Basis des Humanen Immundefekt Virus (HIV) im Einsatz, deren Design sich von den Retroviren der ersten Generation unterscheidet. Auch wenn dies auf Kosten der Effizienz geht, sind diese Vektoren angesichts einer erhöhten Sicherheit ein Fortschritt.

2016 wurde nach Empfehlung durch die EMA, die europäische Arzneimittel-Agentur, der Vektor der ersten Generation zur Behandlung von SCID-ADA zugelassen. Dieser Schritt zeigt, dass die Gentherapie beginnt, das experimentelle Stadium zu verlassen und Eingang in das anerkannte therapeutische Armamentarium hält.

Ausgewählte monogene Erkrankungen anderer Organsysteme (z. B. Auge, Leber, Muskel) können mittlerweile ebenfalls durch gentherapeutische Interventionen günstig beeinflusst werden. Auch wenn sich diese Ansätze noch im experimentellen Stadium befinden, wird deutlich, dass die Medizin dank einer disziplinierten und ethisch-kontrollierten Forschungsarbeit in der Lage ist, neue molekulare Therapieprinzipien zum Wohl von Patienten mit genetischen Erkrankungen zu entwickeln. Die therapeutische Manipulation von Genen bleibt ein wichtiges Desiderat für Kinder und erwachsene Patienten mit immer noch unheilbaren Erkrankungen – wir dürfen hoffen, dass neue Technologien eine präzise „Genchirurgie“ mit optimiertem Nutzen-Risiko-Profil ermöglichen werden. Wir sollten aber auch angesichts ermutigender Fortschritte immer mahnend daran erinnern, dass Ärzte und Wissenschaftler dem individuellen Patienten dienen sollen. Es ist nicht die wie auch immer geartete Güte eines Genpools, sondern vielmehr die Würde jedes einzelnen Menschen, die die ethische Richtschnur für genetische Interventionen spannt.

**Interessenkonflikte:** Keine

#### **Bibliografie**

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-112402>  
Drug Res 2016; 66, Suppl. 1: S17–S18  
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 2194-9379

#### **Korrespondenzadresse**

**Prof. Dr. Christoph Klein**  
Direktor der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum der Universität München  
Lindwurmstraße 4  
80337 München  
[christoph.klein@med.uni-muenchen.de](mailto:christoph.klein@med.uni-muenchen.de)

