

Therapeutische Perspektiven

Möglichkeiten und Grenzen der somatischen Gentherapie und der Stammzelltransplantation

S.B. Neumann, C.-M. Becker

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, Institut für Biochemie, Emil-Fischer-Zentrum, Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. C.-M. Becker)

Die molekulare Medizin befasst sich mit den Grundlagen des Lebens und seiner krankhaften Veränderungen. Sie verbindet die Inhalte und Fragestellungen der experimentellen Medizin mit der Methodik und den Techniken von Molekularbiologie, Zellbiologie, Proteinbiochemie und Genomik. Die dabei entscheidenden methodischen Grundlagen sind erst wenige Jahrzehnte alt. Angefangen hat die Entwicklung mit der ersten Isolierung eines Nukleoproteins im Jahr 1870. Doch erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit stehen mit der DNA-Sequenzierung, der Polymerasekettenreaktion oder der Aufklärung des menschlichen Genoms Entdeckungen und Entwicklungen zur Verfügung, die zahlreiche diagnostische und therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Sowohl in der Diagnostik (Gendiagnostik, Pränataldiagnostik) als auch beim Einsatz von Therapeutika (rekombinant hergestellte Arzneimittel, Impfstoffe, Enzyme) haben sich große Fortschritte ergeben. Der direkte Einsatz molekularer Methoden in der Gentherapie oder Stammzelltherapie ist jedoch momentan

Der Fortschritt der molekularen Medizin und das zunehmende kausale Verständnis der Pathomechanismen vieler Krankheiten lassen hoffen, Erkrankungen mithilfe „molekularer“ Methoden auch therapieren zu können. Erste Ansätze bestehen momentan beim Einsatz molekularer Methoden zur somatischen Gentherapie – sowohl bei monogenen als auch bei Krebserkrankungen. Nur wenige der bisher veröffentlichten Studien können eine signifikante klinische Wirksamkeit des Gentransfers belegen. Ein Schlüsselproblem aller Studien ist das Fehlen adäquater Vektorsysteme, welche die Anforderungen an Sicherheit und Effizienz des Gentransfers erfüllen. Grenzen setzen auch ethische Grundsätze: So ist in Deutschland aus ethischen Gründen die Erzeugung humaner embryonaler Stammzellen untersagt und ihre Verwendung gesetzlich stark eingeschränkt. Strategien mit adulten Stammzellen sind jedoch durch die Transplantation von Vorläufer- oder Stammzellen des blutbildenden Knochenmarks bereits bis in den klinischen Alltag vorgedrungen.

erst in Ansätzen möglich. Um die therapeutischen Erfolgsaussichten dieser Verfahren zuverlässig bewerten zu können, bedarf es sicherlich noch erheblicher Anstrengungen in Forschung und Entwicklung.

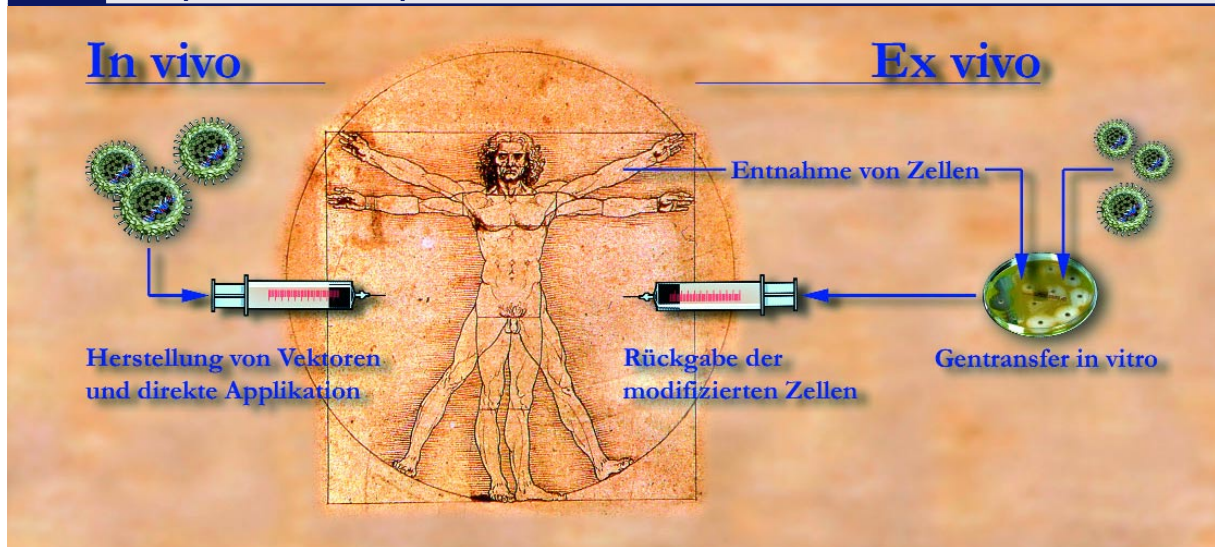
■ Somatische Gentherapie

Als Gentherapie versteht man das therapeutische Einbringen von Genen, Genabschnitten oder Oligonukleotiden in Zellen oder Gewebe. Die Expression und die Funktion des transfizierten Gens sollen wichtige Zellfunktionen wiederherstellen (z.B. Enzymtransfer bei Speicherkrankheiten) oder pathologische

Mechanismen unterdrücken (z.B. Proliferation von Tumorzellen). Gegenwärtig werden zwei Prinzipien der Gentherapie verfolgt: Zum einen kann – mithilfe geeigneter Vektoren – genetisches Material direkt in die Zielzellen eingebracht werden (In-vivo-Gentherapie). Alternativ können dem Patienten Zellen entnommen werden, in die in Zellkultur (in vitro) genetisches Material eingeschleust wird. Anschließend werden die veränderten Zellen dem Patienten zurückgegeben (Ex-vivo-Gentherapie) (Abb. 1).

Ein weiteres Unterscheidungskriterium ist die Vererbbarkeit der

Abb. 1 Prinzipien der Gentherapie



genetischen Veränderung. So betrifft die somatische Gentherapie ausschließlich Körperzellen außerhalb der Keimbahn. Davon zu unterscheiden ist die mögliche „Keimbahntherapie“, bei der therapeutische Genkonstrukte in Keimzellen eingeschleust werden sollen, um Erbdefekte bereits vor ihrer Entstehung im Individuum zu beheben. Letzteres ist jedoch aufgrund medizinischer, ethischer und juristischer Bedenken beim Menschen in Deutschland unter anderem durch das Embryonenschutzgesetz verboten.

Bei der somatischen Gentherapie wird genetisches Fremdmaterial in periphere Körperzellen einge-

bracht. Um das Gen in die Zielzelle transportieren zu können, ist ein so genannter Vektor nötig. Idealerweise sollte dieser seine Zielzellen mit hoher Effizienz und möglichst spezifisch transfizieren. Zudem ist eine stabile Transfektion wünschenswert, da sonst keine dauerhafte Korrektur der Erkrankung möglich ist. Der verwendete Vektor muss dabei aber hohe Sicherheitsstandards erfüllen: So muss eine pathogene Wirkung weitgehend ausgeschlossen sein, insbesondere sollte er eine möglichst geringe Immunogenität besitzen.

Prinzipiell eignen sich virale und nichtvirale Vektoren für den Gen-

transfer, doch über 70% der laufenden Gentherapiestudien verwenden virale Vektoren (Tab. 1). Denn diese bieten den Vorteil einer hohen Transfektionseffizienz und in vielen Fällen auch eine stabile Genexpression. Nachteilig sind jedoch ihre höhere Immunogenität (z.B. Adenoviren) und ihre ungezielte Integration in das Erbgut von Körperzellen mit der möglichen Gefahr der Tumorinduktion (z.B. Retroviren).

Um die geringe Selektivität der Transfektion für einzelne Zielgewebe oder Organe zu verbessern, wurde das so genannte „retargeting“ entwickelt. Dazu werden gewebespezifische Liganden in die Virus-hülle eingebaut. Da diese spezifisch an Rezeptormoleküle bestimmter Gewebe oder Organe binden, bringen sie ihre Genladungen an den Zielort (5, 7). Spezifische Promotoren oder Regulationselemente, die ein Gen nur in bestimmten Geweben oder Organen aktivieren, können dagegen die Spezifität der Expression optimieren. So soll eine gezielte Therapie möglich werden. Eine Übersicht über die Eigenschaften der wichtigsten Vektoren findet sich in Tabelle 2.

■ Erste Therapieversuche

Schon 1990 führten amerikanische Wissenschaftler an den „National Institutes of Health“ die erste Gentherapie durch. Die Patientin war ein damals vierjähriges

Tab. 1 Vektoren in Gentherapiestudien

	Anzahl	prozentualer Anteil
virale Vektoren		70,3%
Retrovirus	217	34,1%
Adenovirus	171	26,9%
Poxvirus	39	6,1%
adenoassoziiertes Virus	15	2,4%
Herpes-simplex-Virus	5	0,8%
nichtvirale Vektoren		28,7%
Lipofektion	77	12,1%
nackte bzw. Plasmid-DNA	70	11%
RNA-Transfer	6	0,9%
Gene Gun	5	0,8%
andere Transfektionsmethoden	25	3,9%

Stand: Oktober 2002
mit freundlicher Genehmigung der Wiley Journal of Gene Medicine web site
<http://www.wiley.co.uk/genmed>

Tab. 2 Eigenschaften von Vektoren für den Gentransfer

Vektor	Applikation	Effizienz	Selektivität	Expression
viral				
Retroviren	ex vivo	teilweise hoch	gering	stabil Integration ins Genom zufällig
Adenoviren	in vivo und ex vivo	hoch	gering	vorübergehend keine Integration ins Genom
adenoassoziierte Viren	in vivo und ex vivo	hoch	gering	stabil Integration ins Genom in Anwesenheit des viralen rep-Gens spezifisch
nichtviral				
Liposomen	in vivo und ex vivo	relativ gering	gering	vorübergehend keine Integration ins Genom
nackte DNA (Plasmid)	in vivo und ex vivo	gering	gering	vorübergehend
Gene Gun				keine Integration ins Genom

Mädchen, das an erblichem Adenosindesaminase(ADA)-Mangel, einem meist tödlich verlaufenden Immundefekt litt. Sie erhielt mittels Infusionen autologe T-Lymphozyten, in die durch einen viralen Gentransfer ex vivo ein normales, funktionsfähiges ADA-Gen eingebracht worden war. Da unter den gewählten Bedingungen die Expression des ADA-Gens nur über eine begrenzte Zeit stabil ist, müssen die Injektionen etwa alle vier Monate wiederholt werden. Davon abgesehen lebt die Patientin heute fast wie ein gesundes gleichaltriges Kind (2). Gleichzeitig wurde sie allerdings mit PEG-ADA behandelt. Wie effektiv die Gentherapie wirklich war, kann daher derzeit nur schwer beurteilt werden (12). Zudem ermöglicht dieser Ansatz keine permanente Heilung, sondern nur eine transient wirksame Behandlung der Krankheit.

Seit dieser Studie sind weltweit etwa 3 500 Patienten in mehr als 600 Studien behandelt worden (1), wobei sich die überwiegende Anzahl dieser Studien in den frühen Erprobungsphasen befindet (Tab. 3). Alleine in Deutschland laufen derzeit ungefähr 50 Studien, von denen 36 in Phase I oder I/II einzuordnen sind, zwei Studien sind Heilversuche (Paul Ehrlich Institut, <http://www.pei.de>).

Tatsächlich gelang der Nachweis eines klinisch fassbaren Erfolges durch eine Gentherapie erst im Jahr 1999. Damals konnten Patienten mit X-chromosomal vererbter, schwerer kombinierter Immundefizienz (SCID-X1) erfolgreich therapiert

werden (3). Infolge einer Mutation des γ_c -Gens, welches für eine Unter-einheit verschiedener Interleukin-Rezeptoren kodiert, kommt es bei dieser Erkrankung zu einer gestörten Übertragung von Wachstums- und Differenzierungssignalen an lymphoide Stammzellen. Infolgedessen ist die Differenzierung der T-Zellen und der natürlichen Killerzellen auf dem Niveau von Vorstufen blockiert. Den betroffenen Patienten fehlen Thymus und Tonsillen, sie leiden an schweren Infekten, Gedeihstörungen, und ihre Lebenserwartung ist auf wenige Jahre begrenzt.

Die behandelten Patienten (zehn Jungen im Alter von einem Monat bis etwa einem Jahr sowie ein Teenager mit partieller Immunschwäche) hatten keine HLA-identischen Verwandten – damit war eine klassische Therapie durch einen Knochenmarkstransfer ausgeschlossen. Das therapeutische γ_c -Genkonstrukt wurde durch einen retroviralen Ex-vivo-Gentransfer in die CD34⁺-Zellen der Patienten eingeführt. Diese Behandlung erfolgte in einer sterilen Isolationsabteilung unter oraler antibiotischer Abdeckung und Immunglobulin-Infusion. Bereits drei Monate nach der Behandlung konnten die Patienten aus der Isolierstation entlassen werden. Die IgG- und IgM-Werte im Serum hatten sich normalisiert, ebenso wie Infektabwehr und Impfreaktionen (3).

Leider wird das äußerst positive Bild der ersten Therapiestudien durch das Auftreten eines leukä-

mieartigen, lymphoproliferativen Syndroms bei einem der zunächst sehr erfolgreich behandelten Kinder getrübt (6). Die laufenden Therapiestudien wurden daraufhin unterbrochen, zumal das aufgetretene Krankheitsbild dem ursprünglich diskutierten Risiko einer Leukämie-Erkrankung – als Folge einer ungerichteten genomischen Integration des retroviralen Vektors – entspricht.

Nicht nur die Therapie mit retroviralen Vektoren, sondern auch der somatische Gentransfer mittels adenoviraler Konstrukte ist mit erheblichen Risiken belastet. Vier Tage nachdem er im Rahmen einer Therapiestudie an der University of Pennsylvania mit rekombinanten adenoviralen Vektoren behandelt worden war, starb der 18-jährige Jesse Gelsinger, ein Patient mit partiellem Ornithin-Transcarbamylase-(OTC)-Mangel. Er hatte die höchste in der Studie verwendete Vektordosis erhalten (6×10^{11} Viruspartikel/kg Körpergewicht). Wie der klinische Verlauf zeigte und die Obduktion bestätigte, war eine

Tab. 3 Klinische Gentherapiestudien

Studien	Anzahl	prozentualer Anteil
Phase I	420	66%
Phase I/II	134	21,1%
Phase II	73	11,5%
Phase II/III	5	0,8%
Phase III	4	0,6%

Stand: Oktober 2002
Mit freundlicher Genehmigung der Wiley Journal of Gene Medicine web site <http://www.wiley.co.uk/genmed>

überschießende systemische Immunreaktion auf den adenoviralen Vektor die Todesursache. Dieser Fall war äußerst tragisch: Der junge und weitgehend beschwerdefreie Patient war in die Therapiestudie aufgenommen worden, obwohl er die Einschlusskriterien nicht erfüllt hatte, da sein Ammoniak-Spiegel außerhalb der festgelegten Grenzwerte lag (16).

Mittlerweile ist auch für die Hämophilie B eine erfolgreiche Gentherapiestudie veröffentlicht worden, die sich allerdings auf drei Patienten beschränkt (9). Zur Therapie der zystischen Fibrose, der eine Mutation im CFTR-Gen („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“) zugrunde liegt, wurde mittels transnasaler Punktion der Nasennebenhöhlen ein auf adenoassoziiertem Virus basierendes cDNA-Konstrukt von CFTR lokal appliziert. Tatsächlich führte diese Therapie bei den behandelten Patienten zu einer signifikanten Verminderung der rekurrenden Sinusitis (18).

Therapie von Krebserkrankungen

Während monogene Erkrankungen wie SCID-X1, ADA-Mangel, Hämophilie oder zystische Fibrose nur etwa ein Achtel aller Gentherapiestudien ausmachen (Tab. 4), zielt die überwiegende Mehrheit der Studien auf eine Therapie von Krebserkrankungen. Dabei werden meist drei verschiedene Strategien verfolgt. So nutzt die Tumor-Suppression die Mutation des p53-Tumor-Suppres-

or-Gens, wie sie bei vielen Tumoren vorliegt. Sie führt zu einer Modifikation von Zellzykluskontrolle, DNA-Reparatur und Apoptose. Das Einschleusen intakter p53-Genkonstrukte mittels Adenoviren soll die Apoptose der Tumorzellen steigern, sodass die Tumormasse schrumpft (14, 15).

Beim Prinzip des Tumor-Suizids dagegen wird ein Suizidgen in die Tumorzelle eingeschleust, um damit ein als nichttoxisches Prodrug systemisch applizierbares Medikament in eine toxische Substanz umzuwandeln. Damit soll das eingeschleuste Gen mittelbar zum Absterben der Tumorzellen führen. Ein Beispiel für diesen Therapieansatz ist die Umwandlung von 5-Fluorocytosin zu 5-Fluorouracil durch die Cytosin-deaminase von *E. coli*.

Die Immunmodulation schließlich soll eine zelluläre Immunreaktion gegen maligne Geschwülste erzeugen. Ausgangspunkt ist die Annahme, dass die Manifestation eines Tumors Folge eines Versagens der Immunkontrolle ist. Eine verminderte oder fehlende Erkennung kann auf einem Verlust der Präsentation von Tumorantigenen oder verminderten Kostimuli beruhen. Die Behandlung zielt darauf ab, tumorantigen-spezifische T-Zellen zu aktivieren und zu amplifizieren. Dazu werden den Patienten zunächst Tumorzellen entnommen, die im Labor bestrahlt werden, um ihre Proliferation zu hemmen. Zugleich werden diese Zellen *in vitro* so verändert, dass sie auf ihrer Oberfläche ein spezifisches

Antigen tragen, das von der körpereigenen Immunabwehr gut erkannt wird. Anschließend werden diese modifizierten Zellen intradermal injiziert, um die gewünschte Immunantwort gegen den Tumor auszulösen.

Leider hat keines der vorgestellten Protokolle in den bisher veröffentlichten, noch frühen klinischen Studien (Phase I und II) eine deutliche klinische Aktivität dieser Therapieansätze bei Tumorerkrankungen gezeigt. Jede dieser Studien leistet jedoch einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Technologie. Es bleibt zu hoffen, dass der therapeutische Gentransfer in absehbarer Zeit für einzelne, spezifische Indikationen einen klinisch messbaren Erfolg hervorbringen wird.

Transfer von Stammzellen

Stammzellen sind nicht ausschließlich in embryonalem Gewebe zu finden – sondern auch in den Geweben des erwachsenen Menschen, die einem ständigen Umsatz unterliegen. So erneuert sich beispielsweise unsere Haut ständig, indem sich Stammzellen ihrer Keimschicht in zwei verschiedene Nachkommen teilen. Eine der beiden Tochterzellen reift zu einer Hautzelle aus und wandert dabei in Richtung der äußeren Hornschicht. Die undifferenzierte Tochterzelle dagegen setzt die sich andauernd teilende Stammzelllinie fort. Diese so genannte differenzielle Zellteilung sichert somit den physiologischen Umsatz und Erhalt des Gewebes.

Tab. 4 Klinische Gentherapiestudien

	Anzahl	prozentualer Anteil
Genmarkierung (z.B. Vektorkontrolle)	49	7,7%
Therapie		
Krebs	403	63,4%
monogene Krankheiten (X-gebundenes SCID, SCID-ADA, Hunter-Syndrom, familiäre Hypercholesterinämie, zystische Fibrose, Hämophilie B, chronische granulomatöse Erkrankung, Ornithintranscarbamylase-Mangel)	78	12,3%
Infektionskrankheiten (AIDS)	41	6,4%
kardiovaskuläre Erkrankungen	51	8%
andere (rheumatische Arthritis, gesunde Freiwillige)	14	2,2%

Stand: Oktober 2002
Mit freundlicher Genehmigung der Wiley Journal of Gene Medicine web site <http://www.wiley.co.uk/genmed>

Die Stammzelle der Haut kann man – auch wenn es diesen Begriff in der Fachsprache nicht gibt – als „unipotent“ bezeichnen: Die Regenerationsfähigkeit des Gewebes beruht auf einem einheitlichen „Entwicklungsprogramm“, das die ausreifende Tochterzelle als Steuerungsmechanismus aus ihrem Genom abrufen. Solche unipotenten Stammzellen der Haut können nur ein einziges Entwicklungsprogramm realisieren.

Demgegenüber sind die Stammzellen unseres blutbildenden Knochenmarks weitaus flexibler: Blutbildende Stammzellen sind Vorläufer der roten und der weißen Blutkörperchen sowie der Lymphozyten. Als „multipotente“ Stammzellen erlauben sie ihren Nachkommen ein breiteres Differenzierungsspektrum. Sie sind damit Beispiele für adulte Stammzellen, die im Gewebe des Erwachsenen noch in geringer Anzahl vorhanden sind und über das volle Entwicklungspotenzial aller Zellarten dieses Gewebes verfügen. Zugleich sind diese Zellen aber soweit determiniert, dass sie nicht die Differenzierungsprogramme anderer Gewebe realisieren, sondern nur Teile ihres im Genom kodierten Potenzials abrufen können.

Die Transplantation von Vorläufer- oder Stammzellen des blutbildenden Knochenmarks ist bereits in den klinischen Alltag eingedrungen. Vor einer knochenmarkschädigenden Hochdosischemotherapie können Stammzellen aus dem Knochenmark eines Patienten gewonnen werden (19). Nach der Chemotherapie lassen sich diese Zellen refundieren, und es kommt zur Wiederbesiedlung des geschädigten Knochenmarks mit eigenen blutbildenden Zellen. Besonders eignen sich dafür Stammzellen aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen, die weniger

ausgereift sind und damit eine besonders hohe Anpassungsfähigkeit besitzen (8). Diese Zellen erlauben sogar eine Übertragung auf Träger unterschiedlicher Gewebegruppenmerkmale. Eine Plazentarestblutbank wurde beispielsweise an der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie der Universität Erlangen-Nürnberg eingerichtet.

Eine weitgehend oder sogar vollkommen undifferenzierte Stammzelle verfügt über das größte Differenzierungspotenzial. Die erste intakte Zelle in der Entwicklung des Menschen und der Säugetiere ist die Zygote, eine „totipotente“ Ursprungszelle, die aus der Vereinigung von Ei und Samenzelle entsteht. Der frühe Embryo verliert seine Totipotenz nach ungefähr vier Tagen, kurz vor der Einnistung in die Gebärmutter-schleimhaut. Zu diesem Zeitpunkt bildet sich die Blastozyste aus, deren Einzelzellen „pluripotent“ sind. Sie können zwar noch verschiedene Gewebe, aber keinen vollständigen Embryo ausbilden (Tab. 5).

Durch die molekularbiologische Aufklärung und rekombinante Herstellung der an der Differenzierung des frühen Embryos beteiligten Wachstumsfaktoren wurde es möglich, in diese Entwicklungsschritte steuernd einzugreifen. Während sich durch bestimmte Wachstumsfaktoren Differenzierungsschritte einleiten lassen, können entgegengesetzt wirkende Faktoren diese hinauszögern oder sogar ganz unterdrücken. Der entscheidende Fortschritt in der Stammzellbiologie bestand in der Entwicklung von embryonalen Stammzelllinien (ES-Zellen), die sich nicht ausdifferenzieren, sondern dauerhaft im frühen Zustand von Zellteilung und Totipotenz verharren. Der als rekombinantes Protein in

großen Mengen herstellbare Wachstumsfaktor LIF („leukemia inhibitory factor“) hemmt den Übergang in spezifische Gewebe. Damit wurde es möglich, embryonale Stammzellen in Zellkulturen beliebig zu vermehren und erst durch Zugabe weiterer Wachstumsfaktoren ihre Differenzierung einzuleiten.

Transplantierte Stammzellen differenzieren sich entsprechend ihrer Gewebeumgebung und integrieren sich in die Funktion dieser Organe. Zwar sind diese Ansätze im Tierversuch bereits recht weit gediehen, doch der Anwendung beim Menschen stehen – neben ethischen Bedenken – auch die biologische Barriere unterschiedlicher Blut- und Gewebegruppen entgegen. Man hofft gegenwärtig, dieses Problem durch eine Reprogrammierung von Stammzellen lösen zu können.

Zu diesem Zweck sollen Zellkerne aus Körperzellen des Empfängers in entkernte Spendereizellen überführt werden, sodass die dadurch entstehenden künstlichen Zellen die Erbeigenschaften des Patienten tragen. Auch sie durchlaufen die dargestellten frühembryonalen Differenzierungsschritte, die durch Zugabe von Wachstumsfaktoren in Richtung des Gewebes gelenkt werden sollen, das beim Patienten ersetzt werden soll. Von einem therapeutischen Gewebeersatz werden dort medizinische Anwendungsmöglichkeiten erwartet, wo es zu einem krankheitsbedingten Untergang differenzierter Gewebe kommt. Als Indikationen sind unter anderem Krankheiten des Nervensystems wie Morbus Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose und Schlaganfall, aber auch Mukoviszidose oder Herzinfarkt denkbar.

Aus ethischen Gründen ist die Erzeugung humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland unter-

Tab. 5 Übersicht über Stammzellen und Differenzierungspotenziale

	Entwicklungsmöglichkeit	Beispiel	Zelltyp
unipotent	reife Zellen eines Zelltyps	äußere Haut	Keimschicht
multipotent	verschiedene Zelltypen eines Gewebes im adulten Organismus	blutbildendes Knochenmark	Stammzelle des Knochenmarks
pluripotent	Zelltypen verschiedener Gewebe	Embryoblasten	innere Zellmasse
totipotent	gesamter Organismus	Achtzellstadium	embryonale Stammzelle

Ins Netz gegangen

<http://snp.cshl.org>

Die SNP Consortium Ltd. ist eine gemeinnützige Organisation, welche Informationen über so genannte Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) zur Verfügung stellt. Inzwischen hat sie bereits über 180 000 SNPs entdeckt und charakterisiert. Über die Kenntnis dieser Genvariationen scheint es möglich zu sein, mehr über Pathomechanismen und spezielle Therapieregime bestimmter Erkrankungen zu erfahren. Die Website ist allgemein zugänglich und wird laufend aktualisiert.

<http://www.dhgp.de>

Die Struktur, Funktion und Regulation menschlicher Gene, besonders derjenigen mit medizinischer Relevanz, will das Deutsche Humangenomprojekt – in Kooperation mit den internationalen Anstrengungen – systematisch identifizieren und charakterisieren. Hier finden sich nicht nur Informationen zu den bislang durchgeführten und aktuell geförderten Projekten, sondern beispielsweise auch ein Lexikon der Genforschung oder eine Liste humangenetischer Beratungsstellen. Und auch allgemeine Links rund um die Genomforschung sind hier nachzuschlagen.

<http://www.embl-heidelberg.de>

Informationen rund um das „European Molecular Biology Laboratory“ (EMBL) mit Sitz in Heidelberg finden Sie auf dieser Homepage. Hier stellen sich Forschungsgruppen und -programme vor und auch diverse Datenbanken sind hier verknüpft – ob zu Nukleotid- oder Proteinsequenzen, Daten zu makromolekularen Strukturen oder statistische und vergleichende Analysen des Proteoms voll sequenzierter Organismen. Verlinkt sind zudem Tools zum Vergleich von DNA- oder Protein-Sequenzen.

<http://www.biochem.uni-erlangen.de/MolMed/>

Die Universität Erlangen bietet einen Diplomstudiengang „Molekulare Medizin“ an, der die Fragestellungen der experimentellen Medizin mit den Methoden der Molekularbiologie verbindet und die Lücke zwischen dem klinisch orientierten Medizinstudium und den biowissenschaftlichen Studiengängen schließen möchte. Interessierte finden hier genauere Informationen über Aufbau und Konzept des Studiengangs sowie über die Zulassungsbedingungen.

sagt und ihre Verwendung gesetzlich stark eingeschränkt. Bis zu einer kürzlich erfolgten Positionsänderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde zunächst die Verwendung adulter Stammzellen favorisiert, deren Entwicklungspotenzial jedoch unter dem embryonalen Stammzellen liegt. Erst eine Bewertung der Anwendungsmöglichkeiten von Stammzellen wird die Güterabwägung zwischen dem Schutz embryonaler Zellen und dem Anspruch schwer kranker Menschen auf bestmögliche Hilfe erlauben.

Therapeutic Perspectives – Possibilities and Limitations in Somatic Gene Therapy and Stem Cell Transplantation

Advances in molecular medicine and increasing understanding of the pathomechanisms underlying many disorders have raised hope that „molecular“ methods may also be efficient therapeutic strategies. Molecular methods can be applied to somatic gene therapy for the treatment of monogenic diseases or cancer only in selected cases. To date only few of the published studies can show a significant clinical effectiveness of gene transfer. A key problem of these studies is the lack of adequate vector systems that fulfil all requirements for safety and efficiency of gene transfer. In Germany, the production of human embryonic stem cells is forbidden due to ethical reasons and their usage is strictly regulated. Adult stem cells, however, have already advanced to clinical routine as seen in the transplantation of precursor or stem cells of the blood-forming bone marrow.

Key Words

molecular medicine – gene therapy – recombinant drugs – stem cells

Literatur

1. Anonymous. Gene therapy clinical trials. John Wiley & Sons, 2002 (www.wiley.co.uk/genmed)
2. Blaese RM, Culver KW et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475–480
3. Cavazza-Calvo M, Hacein-Bey S et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000; 288: 669–672

4. Chen L, Chen D et al. Breast cancer selective gene expression and therapy mediated by recombinant adenoviruses containing the DF3/MUC1 promoter. *J Clin Invest* 1995; 96: 2775–2782
5. Curiel DT. Strategies to adapt adenoviral vectors for targeted delivery. *Ann NY Acad Sci* 1999; 886: 158–171
10. Fischer A. *New York Times*, 4. Oktober 2002
7. Girod A, Ried M et al. Genetic capsid modifications allow efficient retargeting of adeno-associated virus type 2 (AAV2). *Nat Med* 1999; 5: 1052–1056
8. Imhof M, Jirecek S et al. Die Stammzelle aus der Nabelschnur – Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung, Verwendung. *Speculum* 2001; 19: 13–17
9. Kay MA, Manno CS et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with AAV vector. *Nat Genet* 2000; 24: 257–261
10. Lal S, Lauer UM et al. Suicide genes: past, present and future perspectives. *Immunol Today* 2000; 21: 48–54
11. Mackensen A, Veelken H et al. Induction of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes by immunization with autologous tumor cells and interleukin-2 gene transfected fibroblasts. *J Mol Med* 1997; 75: 290–296
12. Marshall E. Gene therapy's growing pains. *Science* 1995; 269: 1052–1055
13. Moller P, Sun Y et al. Vaccination with IL-7 gene-modified autologous melanoma cells can enhance the anti-melanoma lytic activity in peripheral blood of patients with a good clinical performance status: a clinical phase I study. *Br J Cancer* 1998; 77: 1907–1916
14. Nielsen LL, Maneval DC. P53 tumor suppressor gene therapy for cancer. *Cancer Gene Ther* 1998; 5: 52–63
15. Schuler M, Herrmann R et al. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1750–1758
16. Somia N, Verma IM. Gene therapy: trials and tribulations. *Nature Reviews Genetics* 2000; 1: 91–99
17. Sun Y, Jurgovsky K et al. Vaccination with IL-12 gene-modified autologous melanoma cells: preclinical results and a first clinical phase I study. *Gene Ther* 1998; 5: 481–490
18. Wagner JA, Nepomuceno IB et al. Maxillary sinusitis as a surrogate model for CF gene therapy clinical trials in patients with antrostomies. *J Gene Med* 1999; 1: 13–21
19. Zingsem J, Weisbach V et al. Gewinnung hämopoietischer Stammzellen. *Clin Lab* 1996; 42: 49–56

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. C.-M. Becker
Institut für Biochemie
Universität Erlangen-Nürnberg
Fahrstr. 17
91054 Erlangen