

Deborah Bartholdi, Bern

Genetische Therapiestrategien

Fanny Dallèves, Bern

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Genetik ist ein Fachgebiet in voller Expansion. Jedes Jahr werden Hunderte neuer Gene entdeckt, insbesondere Dank der in den letzten Jahren starken Entwicklung neuer Technologien wie die Hochdurchsatzsequenzierung (Whole Exome Sequencing (WES), Whole Genome Sequencing (WGS)).

Die therapeutischen Möglichkeiten sind hingegen für die meisten genetischen Krankheiten, trotz enormer Fortschritte im Bereich genetische Diagnostik, noch sehr begrenzt. In den meisten Fällen beschränkt sich die Betreuung im Wesentlichen auf symptomatische Massnahmen.

Es wurden verschiedene Strategien genetischer Therapie entwickelt, je nach Art der Mutation und pathogenetischem Mechanismus, so zum Beispiel:

- Mutiertes Gen durch eine gesunde Kopie ersetzen
- Mutiertes Gen durch die Technik des «gene editing» reparieren (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom)
- Mutiertes Gen inaktivieren (z. B. Chorea Huntington)
- Einführen eines neuen Gens in den Organismus, zur Unterstützung der Therapie (z. B. Duchenne/Becker-Dystrophie)
- Kranke Zellen durch das Immunsystem «sichtbarer» machen (z. B. HIV, Krebskrankheiten)
- Modifizieren der Genexpression, z. B. durch Beeinflussen des Spleissens (z. B. spinale Amyotrophie).

Genetische Therapie erfordert den Transfer von genetischem Material auf den Patienten. Je nach Transfermodus unterscheidet man:

- Genetische Therapie **in vivo**: Das zu übertragende Gen wird in einen (viralen oder nicht-viralen) Vektor eingeschleust, der dann direkt in den Organismus des Patienten injiziert wird.
- Genetische Therapie **ex vivo**: Das therapeutische Gen wird **in vitro** in Zellen, die dem Patienten entnommen und im Labor kultiviert wurden, übertragen; dann wer-

den die veränderten Zellen zurück in den Patienten gebracht.

Es gibt zwei Typen Vektoren, durch welche genetisches Material auf den Patienten übertragen werden kann:

- Nicht-virale Vektoren, auf physio-chemischen Verfahren beruhend. Das zu transferierende genetische Material wird an chemische Komponenten gebunden (z. B. Lipide oder Polymere). Die Stabilität und damit Wirksamkeit des gelieferten Materials wird dadurch verbessert.
- Virale Vektoren erweisen sich als viel effizienter als nicht-virale, indem die «infektiöse Natur» der Viren, die zur Entwicklung des Vektors dienen, genutzt wird. Das Genom des als Vektor verwendeten Virus wurde jedoch verändert, um dessen Replikation zu verhindern und damit die Risiken infektiöser oder toxischer Komplikationen zu vermindern. Es wurden mehrere Typen viraler Vektoren entwickelt, mit entsprechenden Eigenschaften (z. B. Spezifität für einen bestimmten Zelltypus), Vorteilen und Nachteilen.

Die Autorin erläutert die praktische Anwendung genetischer Therapie anhand einiger konkreter Beispiele und erinnert daran, dass zahlreiche klinische Versuche zur genetischen Therapie im Gang sind, über 65% davon im Bereich genetische Krebstherapie.

Trotz der zahlreichen klinischen Versuche und der durch die genetischen Therapien erweckten Hoffnungen, wird deren praktische Anwendung durch zahlreiche potentielle Risiken gebremst:

- Das Einführen eines fremden Vektors kann möglicherweise fatale Reaktionen des Immunsystems auslösen.
- Der transferierte virale Vektor kann, obwohl modifiziert, seine ursprünglichen infektiösen Fähigkeiten wiedererlangen und eine Krankheit verursachen.
- Die Schwierigkeit, gezielt einen bestimmten Zelltypus zu erreichen, birgt das Risiko, gesunde Zellen zu schädigen.

- Das Einführen eines neuen Gens in der Nähe eines onkogenen Gens birgt das Risiko, eine Krebskrankheit zu verursachen (Insertionsmutagenese).

Im letzten Teil ihres Vortrages kommt D. Bartholdi auf eine kapitale Entdeckung im Bereich der Gentherapie zu sprechen, das sog. «genome editing» durch das CRISPR/Cas9-System (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat - associated nuclease 9).

Das CRISPR/Cas9-System besteht aus zwei Komponenten:

- Ein Enzym Cas9 (Nuklease), das vermag, einen ADN-Doppelfaden wie eine molekulare Schere zu schneiden.
- Ein kleines ARN-Molekül, das wie ein Führer die Schere zur spezifischen ADN-Sequenz leitet, wo der Schnitt stattfinden soll.

Diese Technik ermöglicht die Reparatur eines mutierten Allels durch Herausschneiden einer Mutation an einer spezifischen Stelle, und damit alle möglichen Manipulationen des Genoms. Wie bei allen erwähnten gentherapeutischen Strategien bestehen auch hier technische Hindernisse und Risiken (z. B. Auftreten neuer Mutationen falls die Nuklease den Schnitt an der falschen Stelle des Genoms ausführt).

Abschliessend ermuntert D. Bartholdi, über die zahlreichen, durch die Gentherapie aufgeworfenen ethischen Fragen und die Gefahren von Auswüchsen durch diese Technologien nachzudenken, die vor der Umsetzung in die klinische Praxis einen strikt umschriebenen rechtlichen Rahmen erfordern.

Korrespondenzadresse

Fanny.Dallèves@insel.ch