**Gentherapie**

1

[Yourgenome](https://www.yourgenome.org/facts/what-is-gene-therapy) (2017), Copyright information, Available at:   
<https://www.yourgenome.org/copyright> [Accessed 13 Oct. 2021]. CC-BY-4.0

Der Wunsch ist groß, krankmachende Gene auf den Chromosomen nicht nur zu finden, sondern zu reparieren. Seit den 1990er-Jahren versucht man, Krankheiten, die sich auf ein einzelnes Gen zurückführen lassen (monogen bedingte Krankheiten), durch Ersatz des Gens in den Körperzellen zu heilen (somatische Gentherapie). Ein Gentransfer in Geschlechtszellen, die zu vererbbaren Eigenschaften führen könnte, wird als Keimbahntherapie bezeichnet. Diese soll Gendefekte zukünftiger Nachkommen von Menschen, die an Erbkrankheiten leiden, dauerhaft beheben. Neben der technischen Machbarkeit ist die Keimbahntherapie jedoch vor allem auch aufgrund ethischer Bedenken problematisch. Sie ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz vom 1. Januar 1991 verboten.

Ein Beispiel für eine monogen bedingte Krankheit ist die Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD). Bei dieser Erbkrankheit führt eine Mutation im *lpl*-Gen zum Verlust des Enzyms Lipoproteinlipase (LPL), welches in den Zellen der Bauchspeicheldrüse exprimiert wird. Das Enzym LPL ist bei gesunden Menschen für den Abbau von Fettmolekülen im Blut verantwortlich. Ohne die LPL reichert sich im Blut Fett an und kann zu starken Entzündungen der Bauchspeicheldrüse führen. Im schlimmsten Fall führt die Krankheit zu einem frühen Tod. Eine strenge Diät war bislang die einzige Möglichkeit, um den Patienten ein halbwegs normales Leben zu ermöglichen. Eine somatische Gentherapie könnte zur Heilung dieser Krankheit führen.

**Prinzipielle Verfahren der Gentherapie**

Als Vektoren für Gentherapien kann man Viren verwenden, die idealerweise nur das jeweilige therapeutische Gen und virale Elemente enthalten, die für die Funktion des Virus erforderlich sind. Werden Zellen aus dem Organismus isoliert, in einer Zellkultur mit dem Vektor zusammengebracht und vermehrt und nach erfolgtem Einbau des Fremdgens in den Körper des Patienten reimplantiert, spricht man von einem ex-vivo-Verfahren. Dieses Verfahren wird beispielsweise bei Krankheiten angewendet, die auf Defekten in Genen zurückzuführen sind, die von Leukozyten exprimiert werden, da diese leicht zu isolieren sind.

Ein Bild, das Text enthält.

Automatisch generierte Beschreibung2

Die ersten Versuche einer Gentherapie durch Ex-vivo-Gentransfer erfolgten zur Behandlung einer tödlichen Immunerkrankung, die auf einem erblich bedingten Mangel der Adenosin-Desaminase (ADA) beruht. Als Zielzellen fungieren die leicht isolierbaren und reimplantierbaren T-Lymphozyten. Allerdings ist deren Lebensdauer begrenzt und die Expression des Fremdgens war nicht dauerhaft.

Eine Gentherapie, die im Körper des Patienten erfolgt, heißt in-vivo-Verfahren. Das Gen wird direkt in den Patienten eingeschleust, wobei die geeigneten Zielzellen angesteuert werden.

Ein Bild, das Zeichnung enthält.

Automatisch generierte Beschreibung3

Schon 1994 wurde ein Nasenspray für an Mukoviszidose erkrankte Personen entwickelt, um das intakte Gen auf Schleimhautzellen der Lunge zu übertragen. Doch die Behandlungserfolge waren ernüchternd. Die Immunabwehr vernichtete den größten Teil der transgenen Zellen.

**Strategien der Gentherapie**

Bisher unterscheidet man in der Gentherapie die folgenden Vorgehensweisen:

*Substitution eines defekten Gens:* Monogen bedingte Erbkrankheiten können dadurch geheilt werden, dass man das mutierte Gen durch eine intakte Kopie des entsprechenden Gens austauscht.

*Hemmung eines Fremdgens:* Diesen Ansatz verfolgt man bei Infektionskrankheiten, die auf der dauerhaften Integration viraler Gene beruhen wie AIDS. Durch gezieltes Ausschalten dieser Gene soll die Virusvermehrung unterbunden werden.

*Lokale Genexpression:* Die Ursache polygen bedingter Erkrankungen lässt sich kaum beheben. Führt man jedoch Gene für ein therapeutisches Protein ein, so wird dieses in den Zellen wirksam und ermöglicht eine Heilung.

**Ablauf eines gentherapeutischen Eingriffs**

Die intakte Kopie des Gens wird in das Genom eines Virus eingebaut, das sich in den Zellen vermehrt, in denen das defekte Gen exprimiert wird. Aus einer Blutprobe oder einer Gewebebiopsie der Patientinnen oder Patienten werden die betroffenen Zellen isoliert und mit den rekombinanten Viren infiziert. Einige Viren docken an die Zielzellen an und schleusen ihr Erbgut in die Zelle ein. Die Zielzellen, die die Fremd-DNA in ihr Genom integriert haben, werden in Kulturgefäßen vermehrt und anschließend in den Körper der Patientin oder des Patienten eingebracht. Sie siedeln sich in den Organen an, die vom Gendefekt betroffen sind und tragen zum Aufbau eines gesunden Gewebes bei.

**Zukunftsaussichten**

Bisher wurden häufig Retroviren zum Gentransfer genutzt, weil sie mit hoher Effizienz und Stabilität Gene übertragen. Sie bergen aber das hohe Risiko einer Insertionsmutagenese. Das heißt, die Integration der Fremd-DNA könnte die Expression endogener Gene verändern. Das größte Problem bereitet die Gefahr, dass die Integration eines stark exprimierten Gens möglicherweise ein benachbartes Gen aktiviert, welches eine Rolle bei der Regulation der Zellteilung spielt. Die Aktivierung eines solchen Gens würde die Entstehung von Krebs begünstigen.

Aus diesem Grund fanden vor allem Vektoren Verwendung, die als extrachromosomale Episomen (selbstreplizierende extrachromomale DNA) fortbestehen. Solche Vektoren leiten sich vor allem von Adenoviren ab. Adenoviren sind DNA-Viren, die beim Menschen gutartige Infektionen der oberen Atemwege verursachen. Das lineare und doppelsträngige DNA-Genom wird nicht integriert und bleibt im Zellkern als Episom erhalten. Ihr Nachteil besteht darin, dass die Genexpression zeitlich begrenzt ist. Wenn sich die Zielzellen aktiv teilen, neigen Episomen dazu, mit dem Wachstum der Zellpopulation ausgedünnt zu werden. Eine dauerhafte Heilung ist also nicht möglich, und wiederholte Behandlungen sind erforderlich. Ein weiteres großes Problem bei den Adenoviren ist ihre Immunogenität. Bei mehreren Versuchen zur Gentherapie traten unerwünschte Immunreaktionen auf, wobei bei einem Fall der Patient an den Folgen verstarb.

Weitere Vektoren, die in der Gentherapie eingesetzt wurden, leiten sich von adenoassoziierten Viren (AAV) ab. Adenoassoziierte Viren sind nichtpathogene einzelsträngige DNA-Viren, deren Replikation von einer Coinfektion durch ein Adeno- oder Herpes-Helfervirus abhängt. Unveränderte adenoassoziierte Viren integrieren an einer spezifischen Stelle in der chromosomalen DNA. Dies ist eine sehr vorteilhafte Eigenschaft, da so eine langfristige Expression ohne das Risiko einer Insertionsmutagenese möglich ist.

Bisher haben nur sehr wenige gentherapeutische Versuche den gewünschten dauerhaften Erfolg erbracht. In einzelnen Fällen konnte die somatische Gentherapie jedoch den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten deutlich verbessern. Diese Therapieerfolge fördern die Hoffnung darauf, dass in Zukunft auch Krankheiten wie Krebs und AIDS heilbar sein werden. Seit 2012 ist ein aus Bakterien stammendes (zelleigenes) System bekannt, das es ermöglicht, das Genom einer Zelle einfach und gezielt zu verändern. Dieses wird als CRISPR/Cas-System bezeichnet. Mithilfe des CRISPR/Cas-Systems kann DNA in den Zielzellen an genau definierten Stellen eingebaut werden. Damit ist eine stabile Expression des Fremdgens ohne die Gefahr einer Insertionsmutagenese möglich.

**Aufgaben**

1. Definieren Sie, was man unter Gentherapie versteht.

2. Vergleichen Sie somatische Gentherapie und Keimbahntherapie.

3. Erklären Sie, was man unter einer monogen bedingten Erbkrankheit versteht.

4. Nennen Sie die drei Strategien der Gentherapie.

5. Erklären Sie das ex-vivo-Verfahren des Gentransfers.

6. Erklären Sie das in-vivo-Verfahren des Gentransfers.

7. Fertigen Sie eine Tabelle an, in der Sie die Vor- und Nachteile der im Text genannten Vektoren einer Gentherapie einander gegenüberstellen.

Wenden Sie Ihr Wissen an:

8. Schlagen Sie begründet die Durchführung einer Gentherapie vor, mit der die Krankheit LPLD behandelt werden könnte. Gehen Sie dabei auf die Wahl des prinzipiellen Verfahrens, die Strategie der Gentherapie und die Wahl eines geeigneten Vektors ein.

**Lösungen: Gentherapie**

1. Gentherapie: das Einschleusen von therapeutisch wirkendem genetischem Material in einen Organismus.

2. Somatische Gentherapie: Es werden ausschließlich Körperzellen gentechnisch verändert. Es ist keine Vererbung der genetischen Veränderung möglich.

Keimbahntherapie: gentechnische Veränderungen von Zellen der Keimbahn (Vorläuferzellen oder Keimzellen). Gentechnische Veränderungen werden vererbt.

Aufgrund des Embryonenschutzgesetzes in Deutschland verboten.

3. monogen bedingte Erbkrankheiten: Krankheiten, deren Krankheitsbild durch die Mutation in einem einzigen Gen verursacht wird.

4. Substitution eines defekten Gens

(Monogen bedingte Erbkrankheiten können dadurch geheilt werden, dass man das mutierte Gen durch eine intakte Kopie des entsprechenden Gens austauscht.)

Hemmung eines Fremdgens:

(Diesen Ansatz verfolgt man bei Infektionskrankheiten, die auf der dauerhaften Integration viraler Gene beruhen, wie AIDS. Durch gezieltes Ausschalten dieser Gene soll die Virusvermehrung unterbunden werden.)

Lokale Genexpression:

(Die Ursache polygen bedingter Erkrankungen lässt sich kaum beheben. Führt man jedoch Gene für ein therapeutisches Protein ein, so wird dieses in den Zellen wirksam und ermöglicht eine Heilung.)

5. Im ex-vivo-Verfahren wird das therapeutische Gen außerhalb des Organismus in vorübergehend entnommene Zellen eingebracht.

6. Im in-vivo-Verfahren wird das Gen in einen geeigneten Vektor eingebaut und durch eine Injektion direkt in den Körper des Patienten eingebracht.

7.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vektor | Vorteile | Nachteile |
| retroviral | hohe Effizienz und Stabilität beim Gentransfer | hohes Risiko einer Insertionsmutagenese |
| adenoviral | keine Insertion der Fremd-DNA ins Wirtsgenom (Episom)  Immunogenität → unerwünschte Immun-reaktionen | zeitliche Begrenzung der Genexpression → wiederholte Behandlungen sind erforderlich |
| adenoviral assoziiert | Integration an einer spezifischen Stelle der chromosomalen DNA → keine Gefahr der Insertionsmutagenese | Abhängigkeit von einer Coinfektion durch ein Adeno- oder Herpes-Helfervirus |

8. Ich würde eine in-vivo-Gentherapie durchführen, da die Zellen der Bauchspeicheldrüse schlecht isoliert und ex vivo infiziert werden können. Als Fremd-Gen würde ich das *lpl-*Gen verwenden. Durch die Integration des *lpl*-Gens in das Wirtsgenom, würde es zu einer Substitution des defekten Gens kommen. Am besten wäre die Durchführung der Gentherapie mithilfe des CRISPR-Cas-Systems, da hierbei das Fremd-Gen gezielt in die Wirts-DNA eingebaut und damit stabil exprimiert werden kann.

Lehrerinformationen: Das Jahr 2012 markierte einen Durchbruch in der Medizin. Erstmals erhielt eine Gentherapie die Zulassung in einem westlichen Land. Glybera® war der Höhepunkt einer jahrzehntelangen Entwicklung. Die Gentherapie Glybera® behandelt die Erbkrankheit Lipoprotein-Lipase-Defizienz, bei der eine Genmutation den Abbau von Fettmolekülen aus dem Blut verhindert. Glybera® wird direkt in den Oberschenkel injiziert. AAV-Vektoren transportieren das Gen für das fehlende Enzym in den Körper. Muskelzellen produzieren das fehlende Enzym und gleichen den Erbdefekt aus. Doch die Ernüchterung war groß, als sich erst nach drei Jahren die erste zahlende Patientin fand. Und sie wird auch die Einzige bleiben, da der Hersteller uniQure Glybera® im Oktober 2017 wieder vom Markt nahm. Da die Kosten für die Behandlung mit einer Million Euro sehr hoch waren, war die Aussicht auf weitere Patienten zu gering. Aber wenigsten die behandelte Patientin darf sich freuen – ein Jahr nach der Therapie berichtet sie über eine deutlich bessere Lebensqualität.