

# Gentherapien: Immer besser, immer sicherer

VON JOHANNA BADORREK

Auch wenn noch viele Fragen auf Antworten warten, die Sequenzabfolge des menschlichen Erbguts ist so gut wie entschlüsselt. Mediziner nutzen die Erkenntnisse für Screenings und Gentherapien. So geben sie Hoffnung bei genetischen Erkrankungen, die bisher kaum bis gar nicht zu therapieren waren. Professor Toni Cathomen, Professor für Zell- und Gentherapie an der Uni Freiburg, weiß, wo wir stehen – und wo die Reise hingehet.

## Vor der Therapie steht die Diagnostik, welche Methoden aus der Genforschung wären hier wichtig?

Neugeborenen-Screenings, damit wir genetische seltene Erkrankungen möglichst früh erkennen. Da muss noch viel investiert werden in Forschung und Technologie. Ich denke hier vor allem an Erkrankungen, bei denen wir bereits genetisch intervenieren können, zum Beispiel bei der Spinalen Muskelatrophie. Je früher die Gentherapie appliziert wird, desto besser für das Kind. Nach ein oder zwei Jahren kann es bei degenerativen Krankheiten bereits zu spät sein und das Kind entwickelt sich nicht mehr normal. Grundsätzlich gilt, je eher wir mit einer Gentherapie intervenieren, desto besser die Erfolgsaussichten.

## Wo stehen wir beim Screening?

Screening und Gentherapie sollten Hand in Hand gehen. Wenn also eine Gentherapie vorhanden ist, um betroffenen Kindern zu helfen, müsste auch gescreent werden. Aber das ist im Moment noch nicht so. Das Screening hinkt in vielen Fällen der Gentherapie hinterher. Relativ gut funktioniert es bereits bei Immundefekterkrankungen.

## Immundefekterkrankungen sind Ihr Fachgebiet. Wie wird hier gescreent?

Wir nehmen den Neugeborenen ein bisschen Blut ab und können dann relativ schnell und einfach diagnostizieren, ob ein sogenannter T-Zellen-Defekt vorliegt. Steht die Diagnose, kann das Kind entweder mit einer Gentherapie oder einer Stammzelltransplantation behandelt werden.

## Gentherapien werden bei uns nur auf europäischer Ebene von der Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen – wo stehen wir da zurzeit?

In Europa wurden in den letzten fünf Jahren Gentherapeutika für verschiedene Krankheiten zugelassen, insbesondere Immunzelltherapien in der Onkologie. Aber auch für seltene Erkrankungen



Toni Cathomen, Professor für Zell- und Gentherapie, Direktor Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie, wiss. Direktor Centrum für Chronische Immundefizienz

wurden Gentherapien zugelassen, zum Beispiel bei der Spinalen Muskelatrophie und der Hämophilie. Dabei wird eine Genfähre, also ein Virus-Vektor eingesetzt, um ein therapeutisches Gen in die entsprechenden Organe einzuschleusen. Bei der Hämophilie wird zum Beispiel das Faktor VIII-Gen in Leberzellen eingeschleust, um die gestörte Blutgerinnung zu beheben. Nach Gentransfer wird der Gerinnungsfaktor in der Leber produziert und ins Blut abgegeben. Damit kann diesen Patienten sehr gut geholfen werden.

## Welche neuen Gentherapien gibt es noch?

Quasi die Gentherapie 2.0, wie ich gern sage: Das sind Genscheren wie CRISPR/Cas, die zurzeit verstärkt in klinischen

Studien geprüft werden. Die vorläufigen Daten belegen sehr gute Erfolge. Ein Beispiel sind Hämoglobinopathien wie die Sichelzellenanämie. Das sind Erkrankungen des Blutsystems, bei denen der Sauerstofftransport nicht richtig funktioniert. Klinische Studien zeigen, dass mit CRISPR/Cas das Erbgut gezielt modifiziert werden kann, was zu guten therapeutischen Erfolgen führt.

## Genscheren sind umstritten.

Es gibt immer Vor- und Nachteile bei Therapien. Um das richtig einzuordnen: Genfähren sind mittlerweile eine recht erprobte Technologie. Wir haben in den letzten 20 Jahren gelernt, wie diese Virus-Vektoren verbessert werden müssen,

damit sie nicht zu schweren Nebenwirkungen wie Krebs führen. Heutzutage beherrschen wir das Risiko relativ gut. Bei CRISPR/Cas wurde zu Anfang die fehlende Präzision bemängelt, aber auch das hat sich deutlich verbessert. Wir haben bessere Testsysteme entwickelt, um die Präzision von Genscheren zu beurteilen. Damit sind wir einen großen Schritt weitergekommen und können das Risiko einer Krebserkrankung geringhalten. Am Ende bleibt es natürlich eine Risikoabschätzung: Keine Behandlung ist risikofrei, auch konventionelle Therapien nicht. Bei einer Stammzellentherapie zum Beispiel erleben fünf Prozent Komplikationen. Bei jeder Therapie-Entscheidung gilt es deshalb, die Chancen gegen die Risiken abzuwägen.

## Im internationalen Vergleich scheint Deutschland mit seiner Genforschung ein wenig hinterherzuhinken. Was muss passieren, damit sich das ändert?

Mit dieser Frage beschäftigen wir uns tagtäglich. Wenn wir uns vergleichen mit dem restlichen Europa, USA oder auch China – ein ganz wichtiger Player für die Zukunft – dann sehen wir, dass wir in der Grundlagenforschung sehr gut sind.

» Auch für seltene Erkrankungen wurden Gentherapien zugelassen, zum Beispiel bei der Spinalen Muskelatrophie und der Hämophilie.

Wir publizieren und patentieren viel in Deutschland. Nur die letzte Meile, die Translation in die klinische Umsetzung, ist schwierig. Das liegt erstens daran, dass wir ein sehr föderalistisches Land sind. Wenn wir uns mit Frankreich, Italien oder Großbritannien vergleichen, die stärker zentralisiert sind, sehen wir, dass dort eine Translation schneller möglich

wird, weil die Hauptakteure einfacher zusammengeführt werden können als bei uns. Zweitens geht es um Förderung. In den USA zum Beispiel wird sehr viel mehr in die Forschung investiert im Vergleich zu Europa bzw. Deutschland. Und drittens ist die Regulierung eine Hürde. Deutschland ist bekannt für seine wuchernde Bürokratie. Jedes Jahr müssen wir mehr Formulare ausfüllen. Das gilt auch für die Umsetzung von EU-Vorgaben, wenn ich das mit den Kollegen aus Frankreich und Italien vergleiche. Dort gelten die gleichen EU-Vorgaben wie bei uns. In Deutschland wird aber alles wesentlich komplizierter umgesetzt. Bürokratieabbau wäre ganz, ganz wichtig. Wir müssen mit den Behörden und der Politik bessere Wege finden, um den Pfad in die Klinik zu ebneten.

### Mit welchen Meilensteinen in der Gentherapie ist in Deutschland bald zu rechnen?

Wir haben zwei größere Biotech-Firmen, die stark investieren in Immunzell-Therapeutika für die Onkologie, also in die Krebsbekämpfung. Da dürfen wir in den kommenden Jahren viel erwarten. Im Pharmabereich gibt es einen wichtigen Player, der viel in die CRISPR/Cas-Technologie investiert und verschiedene

Anwendungsgebiete dafür sieht. Deshalb vermute ich, dass sie CRISPR/Cas-basierte Gentherapiestudien vorantreiben und auf den Markt bringen werden.

### Wie sieht es in der Forschung aus?

Wenn ich auf meine Kollegen schaue, glaube ich, dass im onkolytischen Bereich, sprich der Entwicklung von onkolytischen Viren, viel zu erwarten ist. Dabei werden Viren so verändert, dass sie Tumorzellen spezifisch erkennen, darin replizieren und so eine Immunantwort initiieren. Das soll dazu führen, dass der Tumor durch das eigene Immunsystem eliminiert wird. Und wir selbst in Freiburg entwickeln CRISPR/Cas-basierte Gentherapien für Immundefekt-Erkrankungen. Im Bereich der Infektiologie, spezifisch HIV, gibt es Entwicklungen in Hamburg und Freiburg. Dort werden klinische Studien aufgesetzt, um zum Beispiel HIV-positiven Krebspatienten zu helfen. Die Krebstherapie wird kombiniert mit einer HIV-Gentherapie. Wenn das so funktioniert, wie wir uns das denken, sind die Patienten am Ende krebsfrei und HIV-frei.

### Was sind das für Immundefekt-Erkrankungen, für die Sie eine Therapie entwickeln? Und wie funktioniert diese?

Die Abkürzung für eine unserer Indikationen ist HLH – Hämophagozytische Lymphohistiozytose. Diese Erkrankung führt wegen eines Gendefekts zu einer Überreaktion des Immunsystems. Für die Therapie entnehmen wir den Kindern zunächst Blutstammzellen. Diese werden dann mit CRISPR/Cas genetisch korrigiert und zurück transplantiert, damit sich daraus ein normales Immunsystem entwickeln kann. Diese autologe Stammzellentransplantation – also eine Transplantation mit eigenen Stammzellen nach genetischer Korrektur – hat einen entscheidenden Vorteil: Die Nebenwirkungen sind sehr viel geringer als bei fremden Stammzellen. Denn wenn Stammzellen eines Fremdsponders im Körper anwachsen, kann ein Immunsystem entstehen, das den eigenen Körper angreift. Diese Gefahr besteht bei eigenen Stammzellen nicht.

### Das zeigt ein wenig, wie komplex Gentherapien sind. Wie ist zurzeit das allgemeine Verständnis des Genoms?

Unser Erbgut haben wir noch nicht komplett entschlüsselt. Wir kennen aber die Sequenzabfolge, wissen also in etwa, wie es aufgebaut ist. Wie die einzelnen Gene interagieren, miteinander und mit der Umwelt, haben wir allerdings noch nicht komplett verstanden. Es gibt im-

mer wieder neue Entdeckungen, wie die langen nicht-kodierten RNA-Sequenzen. Hier verstehen wir noch nicht im Detail, warum wir die überhaupt haben und was sie machen. Es ist aber bekannt, dass sie eine gewisse Rolle bei Krebserkrankungen spielen. Das bleibt also alles weiterhin spannend.

### Haben Sie ein Beispiel, wie das Wissen über Gensequenzen in Ihre Arbeit einfließt?

Es wurden mittlerweile weit über 100.000 Genome komplett sequenziert. Damit weiß man, welche Regionen im Erbgut konserviert sind. Das sind die Gebiete, die sich von Individuum zu Individuum nicht unterscheiden. Und wir wissen, dass von den rund drei Milliarden Basenpaaren, aus denen unser Erbgut besteht, ungefähr drei Millionen von Individuum zu Individuum verschieden sind. Wir wissen also auch, wo es genetische Unterschiede gibt. Das zum Beispiel gilt es zu berücksichtigen, wenn wir Genscheren herstellen. Da wir spezifisch arbeiten wollen, müssen wir immer abklären, ob das Gen unseres Patienten der Konsensussequenz entspricht. Wenn nicht, müssen wir verstehen, wo die Abweichung liegt, um gegebenenfalls die Genschere spezifisch an das Erbgut des Patienten anzupassen. f

## ADVERTORIAL

# Seltene Erkrankungen – Hilfe für Helfende

Angehörige sind die wichtigste Säule in der Versorgung chronisch-kranker Patient:innen. Doch oft fühlen sie sich allein gelassen. Höchste Zeit, den Leistungen dieser Menschen mehr Sichtbarkeit zu verleihen und ihnen mehr Unterstützung und Hilfe anzubieten.



Christian Schepperle, Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.

Tritt bei einem Menschen eine schwere Erkrankung auf, ist das für Angehörige eine enorme psychische und oft auch physische Herausforderung. Han-

delt es sich um eine Seltene Erkrankung kommen Unsicherheiten und Unwissenheit hinzu, die die Helfenden weiter belasten. Für ihre Liebsten gehen versorgende Angehörige oft weit über die eigenen Belastungsgrenzen hinaus. Umso wichtiger ist es, ihnen rechtzeitig Hilfe zukommen zu lassen. Damit sie die Unterstützung erhalten, die sie brauchen.

### Belastung für die ganze Familie

Von einer Seltenen Erkrankung sind in Deutschland rund vier Millionen Menschen betroffen. Bevor die korrekte Diagnose steht, haben Betroffene oftmals einen jahrelangen Marathon an Fehldiagnosen und -behandlungen hinter sich. Ihre Pflege und Versorgung liegt häufig in den Händen von Angehörigen. Welche große emotionale, körperliche und finanzielle Anstrengung das für sie bedeutet, ist von außen betrachtet kaum vorstellbar. Häufig stellt die enorme Belastung die Beziehungen innerhalb von Familie und Partner-

schaft auf eine harte Probe, nicht selten fühlen sich Helfende allein gelassen.

### Unkenntnis und mangelnde Hilfe

Diese Erfahrung hat auch Christian Schepperle gemacht. Der gelernte Fachkrankenpfleger für Anästhesie- und Intensivmedizin ist inzwischen als Betriebswirt Geschäftsführer der Interessengemeinschaft Hämophiler e. V. Als sein Sohn mit einer seltenen Blutgerinnungsstörung zur Welt kam, war die Familie auf sich allein gestellt. Nur durch seinen ebenfalls von der Erbkrankheit betroffenen Schwiegervater erfuhr er von einem Spezialzentrum für Hämophilie. Inzwischen engagiert sich sein Verein für Menschen mit Hämophilie, um sie bestmöglich zu begleiten.

### „Mach die Seltenen sichtbar – mit deinem High5“

Mit der diesjährigen Kampagne am internationalen Tag für Seltene Erkran-

kungen möchte Pfizer dazu beitragen, Seltene Erkrankungen, Betroffene und Helfende wie Christian Schepperle sichtbar(er) zu machen: Schon ab dem 23. Februar können sich alle Interessierten an einer digitalen Menschenkette auf Instagram oder der Website [www.high5-selten.de](http://www.high5-selten.de) beteiligen. Mit dem Hashtag #High5ForRareDiseases kann jeder sein „High5“ posten und andere zum Mitmachen motivieren. Jeder High5-Upload trägt zur Spende an die ACHSE e.V. – die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen – bei. Für jeden Upload spendet Pfizer 2€.

Werden Sie jetzt Teil unserer High5-Kampagne von @Selten\_bewegt!  
Alle Infos finden Sie hier:

