

K. Cichutek · Paul-Ehrlich-Institut, Langen

## Gentherapie: Gut' Ding will Weile haben

### Liebe Leserin, lieber Leser,

mit der klinischen Erprobung der Gentherapie wurde etwa 1989/1990 in den USA begonnen. Entstanden ist das Konzept der Gentherapie unter anderem in Zusammenhang mit der wachsenden Erkenntnis über die Funktion einzelner Gene und dem Wissen über die Gendefekte, die bestimmten monogenen Erbkrankheiten zugrunde liegen. Mittels Genfähren, so genannten Vektoren, oder nackter DNA sollen funktionsfähige Gene in die hauptsächlich von dem Gendefekt betroffenen menschlichen Körperzellen der Patienten eingeschleust werden, um normale Körperfunktionen wieder herzustellen. Damit könnte die Gentherapie Behandlungsmöglichkeiten für eine Reihe von Krankheiten bieten, über deren Ursachen und Prädispositionen aufgrund der Sequenzierung des menschlichen Genoms, der folgenden Analyse der Genfunktionen sowie mittels Gentests fortschreitende Erkenntnisse gewonnen werden.

Neben dem Transfer funktionsfähiger Gene zur Kompensation von Gendefekten kann der Gentransfer in menschliche Körperzellen auch zur körpereigenen Synthese unterschiedlichster therapeutisch oder präventiv wirksamer Gene verwendet werden. Insofern vermittelt der Gentransfer eine natürliche Form der Arzneimittelproduktion, die direkt am physiologischen Ort der Erkrankung ansetzt. Kontaminationsprobleme werden vermieden, die mit der Ex-vivo-Herstellung und Reinigung von Wirkstoffen aus menschlichen oder tie-



rischen Zellen oder Geweben zwangsläufig verknüpft sind. Das Konzept, mit Hilfe der Übertragung von Genen physiologische Wirkungen zu erzielen, wurde anfänglich mit überschwänglicher Euphorie begrüßt und gilt weiterhin als äußerst attraktiv.

Die Ergebnisse erster klinischer Anwendungen fielen jedoch enttäuschend aus. Beispielsweise hatte man sich erhofft, unter der zystischen Fibrose (CF) leidenden Patienten helfen zu können, indem man das funktionsfähige CF-Gen mittels Inhalation von Adenovirusvektoren oder nicht viralen Vektoren auf Epithelzellen des Lungen-Bronchial-Bereichs transferierte. Diese Versuche waren nicht erfolgreich, wahrscheinlich aufgrund mangelnder Gentransfereffizienz der Vektoren. Bereits damals wurde eine klinische Prüfung unterbrochen, weil bei einem der mit Adenovirusvektoren behandelten Patienten eine Lungenentzündung und immunologische Komplikationen auftraten. In der Folgezeit vermerkte Harold Varmus, damals Direktor des NIH (National Institute of Health, USA), dass sich die auf dem Gebiet der Gentherapie tätigen

Wissenschaftler verstärkt der experimentellen Tätigkeit im Labor widmen sollten („back to the bench“), um verbesserte Gentransferverfahren zu entwickeln. Danach kehrte zunächst eine gewisse Bescheidenheit ein, die glücklicherweise mit einer realistischeren Einschätzung der in absehbarer Zeit erreichbaren Ziele der Gentherapie einherging. Einige Pharmaunternehmen verkauften die gerade erworbenen Biotechnologie-Zweigfirmen im Bereich der Gentherapie wieder, und die Grundlagenforschung widmete sich der Vektorentwicklung. Etwa zu dieser Zeit, d.h. ab 1994, gewann auch die Gentherapie in Deutschland und anderen europäischen Ländern an Bedeutung, und viele Grundlagenforscher setzten sich experimentell mit ihren technischen Problemen auseinander.

Neue Generationen adenoviraler Vektoren wurden konstruiert, welche eine höhere Genübertragungskapazität besitzen. Vom AAV (Adeno-assoziiertes Virus) und Herpesvirus abgeleitete Vektoren, aber auch lentivirale Vektoren wurden entwickelt, Letztere mit der Fähigkeit, Gene effizient in ruhende Zellen übertragen zu können. Es wurden zudem eine Reihe von Zelltargeting-Vektoren etabliert, welche die gezielte Übertragung von Genen (Transduktion) in ausgewählte Zellen oder Gewebe erlauben. Noch sind einige dieser

---

Prof. Dr. Klaus Cichutek  
Paul-Ehrlich-Institut,  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen

Entwicklungen nicht ausgereift und auch nicht für den klinischen Einsatz geeignet, sie werden jedoch in absehbarer Zeit das vorhandene Repertoire an Gentransfervektoren erweitern. Die ersten Beiträge im vorliegenden Heft befassen sich daher mit retroviralen und adenoviralen Vektoren als Beispiel für gebräuchliche virale Vektoren. Im Beitrag über die DNA-Impfung wird auf die nicht virale Genübertragung in vivo eingegangen.

Im Jahr 1999 geriet die Gentherapie in die öffentliche Kritik und stand aufgrund vermeidbarer Fehler einiger Anwender kurz vor dem Aus. In den USA starb der Patient Jesse Gelsinger, ein Jugendlicher, der unter der monogenen erblichen Stoffwechselkrankheit Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Defizienz litt, vier Tage nach Zufuhr einer hohen Dosis adenoviraler Vektoren über die Leberarterie. Dieser Fall erinnerte auf tragische Weise daran, dass bei der Erstanwendung neuartiger Arzneimittel deren Nebenwirkungsspektrum und andere Risiken der Behandlung nicht vollständig überschaubar sind. Allerdings wurden in der behandelnden Klinik eine Reihe fundamentaler Verletzungen der Guten Klinischen Praxis aufgedeckt, welche zu einer Überprüfung der Gestaltung und Durchführung klinischer Gentherapiestudien führte. Inzwischen herrscht aufgrund experimenteller Untersuchungen weitgehend die Meinung vor, dass die unbeabsichtigte Induktion einer akuten Immunreaktion infolge der Anwendung einer hohen Adenovirus-Vektordosis den Tod des Patienten verursacht haben könnte. Daher muss die systemische Gabe einer hohen Dosis adenoviraler Vektoren bei der derzeit für den klinischen Einsatz zur Verfügung stehenden Vektorgeneration sicherlich vermieden werden. Adenovirale Vektoren werden jedoch weiterhin zum Beispiel bei lokaler Gabe genutzt, ohne dass zu erwarten ist, dass sich lebensbedrohliche Risiken manifestieren.

Im Jahr 2000 wurde erstmalig eine erfolgreiche Gentherapie durchgeführt, bei der vier Kinder, die unter der angeborenen Immunschwäche SCID-X1 litten, wirksam behandelt werden konnten. Der zugrunde liegende Gendefekt wurde durch retroviralen Ex-vivo-Gentransfer in Blutstammzellen und anschließende Rückübertragung der modifizierten autologen Blutstammzellen über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr ausreichend korrigiert. Weitere erfolgversprechende Gentherapiestrategien, bei welchen erste klinische Wirksamkeitshinweise gefunden wurden, betreffen zum Beispiel die Behandlung von Kopfhals-Tumoren durch eine Kombination von bedingt vermehrungsfähigen Adenoviren mit der Chemotherapie, die Behandlung der Hämophilie B durch AAV vermittelten, intramuskulären Gentransfer des Faktor-IX-Gens und die Verbesserung kardiovaskulärer Krankheiten durch direkte Injektion nackter DNA zur Übertragung des vesikulären endothelialen Wachstumsfaktors. Im Bereich der Prophylaxe sind DNA-Impfstoffe in Kombination mit anderen Vektorimpfstoffen zur Malaria- und AIDS-Impfung in der fortgeschrittenen klinischen Erprobung. Beispiele für klinische Gentherapiestudien in den Bereichen Krebs, Infektiologie und Impfpfrophylaxe sowie der Behandlung monogener Erbkrankheiten mittels Blutstammzellgentransfer werden auch in dem vorliegenden Heft vorgestellt. Aufgrund dieser Erfolge wird die Gentherapie auch in der Öffentlichkeit wieder positiv wahrgenommen.

Derzeit herrscht ein vorsichtiger Optimismus, der eine förderliche Entwicklung der Gentherapie, begleitet von einer kritischen, realistischen Einschätzung ihrer derzeitigen Möglichkeiten erlauben wird. Erst mit der Marktzulassung eines Gentransferarzneimittels wird von einem Durchbruch dieses neuen Arzneimitteltyps gesprochen werden können, weil ihr ein objektiver Wirksamkeitsnachweis zugrunde liegen muss. Die Marktzulassung dieser High-Tech-Arzneimittel erfolgt in Europa durch die Europäische Kommission gemäß den Empfehlungen des Ausschusses für Arzneispezialitäten (CPMP) bei der Euro-

päischen Arzneimittelagentur (EMA). Zulassungsanträge werden hauptsächlich von Experten der nationalen Zulassungsbehörden wie z.B. Wissenschaftlern des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen beurteilt. Erfreulicherweise waren europäische Experten früh in die Diskussion über die Entwicklung und die Sicherheitsprüfung von Gentransferarzneimitteln eingebunden. In Europa wurde eine von in der Klinik und Grundlagenforschung tätigen Wissenschaftlern gebildete Gruppe namens „Euregenethy“ aktiv, welche sich um die weitere Harmonisierung und Transparenz der Regularien bemüht, die in den europäischen Mitgliedsstaaten für die Zulassung klinischer Gentherapiestudien gelten. Zwei Beiträge des vorliegenden Heftes erläutern diese Regelungen ausführlicher. Um die Weiterentwicklung der Gentherapie zu fördern, sollten neue Gentransferstrategien zunächst präklinisch, anschließend klinisch geprüft werden. Eine erfolgreiche Entwicklung neuartiger Arzneimittel setzt die intensive Zusammenarbeit zwischen forschenden und regulatorisch tätigen Naturwissenschaftlern, Medizinern, Klinikern, Pharmaunternehmen und Behörden voraus. In Deutschland hat das wissenschaftliche und regulatorische Umfeld dazu geführt, dass eine im Vergleich zu anderen europäischen Ländern große Anzahl klinischer Gentherapiestudien durchgeführt wird. Unser Ziel muss weiterhin die Entwicklung wirksamer und sicherer Gentransferarzneimittel für die Standardtherapie zum Wohle der Patienten sein.

Ihr



Klaus Cichutek