



TECHNOLOGIEN FÜR DIE KLEINSTEN DINGE

# Gentherapie zwischen Hoffnung und Rückschlägen

Am 28. September 2016 erstaunte die Tagesschau die Öffentlichkeit mit der Schlagzeile: „Weltweit erstes Baby mit drei Eltern geboren.“ Bereits im April 2016 erblickte ein Mensch das Licht der Welt, wie es noch nie zuvor einen gegeben hatte. Er trägt das Erbgut seines Vaters sowie das kombinierte Erbgut von zwei Frauen in sich.

Der Zellkern einer nicht befruchteten Eizelle der Mutter wurde in die entkernte Eizelle einer Spenderin eingesetzt. Anschließend wurde die Zelle mit dem Spermium des Vaters befruchtet. Von den fünf Embryonen entwickelte sich einer normal und wurde in die Gebärmutter eingesetzt, die neun Monate später einen gesunden Jungen zur Welt brachte. Das durch einen DNA-Fehler im mütterlichen Mitochondrien-Erbgut hervorgerufene Leigh-Syndrom wurde durch die Spender-DNA im Zellplasma erfolgreich verhindert.

Nicht wenige Zuschauer werden sich gefragt haben, wohin das noch führen wird. Schließlich sind solche Gentherapien bislang nur in Großbritannien erlaubt. In Deutschland verbietet das 25 Jahre alte Embryonenschutzgesetz solche Eingriffe. Deshalb arbeitete das New Yorker Ärzteteam im Mexiko, um rechtliche Konsequenzen zu vermeiden. Mittlerweile sind

in der Ukraine zwei weitere Babys mit drei Eltern unterwegs.

## WIE BEKOMMT MAN DIE GENESCHNIPSEL IN DIE ZELLE?

Das modifizierte Erbmateriale kann durch eine Mikroinjektion eingespritzt oder mittels beschichtetem Nanogold in das Zellinnere geschossen werden. Durch einen elektrischen Impuls lässt sich für kurze Zeit die Durchlässigkeit der Zellmembran für die Gensequenz erhöhen. Oder man verbindet sie mit den roten Blutkörperchen, die dann mit den Zielzellen verschmelzen. Bei der Transduktion benutzt man DNA-, RNA- oder Retroviren als Gen-Fähren, die dann bevorzugt in Leberzellen, T-Lymphozyten oder Knochenmarkzellen eindringen.

## ANWENDUNGEN

Die Gentherapie musste in den Jahren von 1999 bis 2010 schwere Rückschläge

durch tödliche Nebenwirkungen hinnehmen. Mehrere Patienten starben durch heftige Abwehrreaktionen an Leukämie bzw. an Infektionen durch den Ausfall der weißen Blutzellen. Zurzeit erlebt die Gentherapie jedoch einen neuen Boom, auch ausgelöst durch erfolgreiche Behandlungen mithilfe der Genschere CRISPR/Cas 9. So haben Forscher bereits eine erbliche Muskelschwäche repariert, eine Alzheimer-Mutation korrigiert, eine Resistenz gegen HIV in einen Embryo eingeschleust und kürzlich eine Gentherapie gegen die Sichelzellenanämie entwickelt. Weltweit befassen sich 16.000 Publikationen und aktuell über 200 Studien mit dem Einsatz von RNA-Medikamenten, die präziser als die DNA-Schnipsel an den Zielzellen andocken können. Ein RNA-Arzneimittel und zwei Gentherapien sind in Deutschland bereits zugelassen.

Die Gentherapie ist jedoch auch mit Risiken verbunden. Erbanlagen bilden ein komplexes, aufeinander abgestimmtes System. Der Einbau zusätzlicher Gene kann ungewollt einen Schaden im Genom setzen oder unvorhergesehene Prozesse auslösen. Die Folgen von Keimbahntherapien betreffen gleich sämtliche Nachkommen. Die „Zielgenauigkeit“ von Spender-DNA ist noch unbefriedigend, diese könnte an unpassender Stelle im Wirtsgenom andocken. Dennoch erwarten die Forscher nun einen weltweiten Boom, nachdem das Tabu der Keimbahnmanipulation gefallen ist.

## KURZ UND KNAPP

### Was ist eine Gentherapie?

Unter Gentherapie versteht man das Einfügen von Genen bzw. Genomsegmente in menschliche Zellen, um einen genetischen Defekt zur Behandlung von erblich bedingten Erkrankungen auszuschalten. Die Zielzelle wird durch den Austausch des defekten mit einem intakten Gen in die Lage zu versetzt, für den Organismus essenzielle Proteine oder Enzyme zu synthetisieren. Die Gentherapie kann „in vivo“ oder „ex vivo“ durchgeführt werden. Bei der **somatischen Gentherapie** werden Körperzellen dahingehend verändert, dass lediglich das genetische Material der Zellen des spezifisch zu therapeutierenden Körpergewebes modifiziert wird. Bei der **Keimbahntherapie** wird hingegen die genetische Information in Zellen der Keimbahn verändert und diese an alle folgenden Generationen weitergegeben. Die Behandlungsstrategie kann den Austausch fehlerhafter Gene, die Verstärkung von spezifischen Genfunktionen wie Immunabwehr oder die Inaktivierung pathogen wirkender Genaktivitäten beinhalten.



Manfred Kindler, KKC-Vorsitzender, Kontakt: m.kindler@kkc.info