

Hilft Gentechnik bei der Bekämpfung von Erb- und Volkskrankheiten?

Genschere setzen präzise Schnitte und reparieren defekte Gene

Diese Technologie kann das Menschsein verändern. Mit ihr rücken Therapien zur Behandlung von Erbkrankheiten einzelner Menschen wie auch Eingriffe in die menschliche Keimbahn in Sichtweite. Doch was erstrebenswert scheint, um Störungen des Blut- oder Immunsystems zu bekämpfen, lässt bei der Vorstellung von genetisch veränderten Babys zurückschrecken. Neuartige Genschere revolutionieren die Möglichkeit, in das Erbgut von Menschen präzise einzugreifen und es passgenau zu verändern. Unter dem Begriff „Genomchirurgie“ werden die entsprechenden Techniken zusammengefasst. Erste klinische Testreihen zur Bekämpfung der Immunschwächekrankheit AIDS und von Blutkrebsarten wie Lymphdrüsenkrebs gibt es bereits.

„In der klassischen Genterapie muss man ein zusätzliches neues Gen in die Zellen einbringen, um Defekte zu heilen. Mit der Genomchirurgie reparieren wir das defekte Gen direkt.“ So schildert Professor Boris Fehse den derzeitigen Fortschritt. Er ist Forschungsleiter der Klinik für Stammzelltransplantation am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf und Mitautor einer Studie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften über den Stand der Genomchirurgie beim Menschen. „Theoretisch ist das die beste Behandlungsmöglichkeit, die man haben kann“, erklärt Fehse.

Man begann mit dem blutbildenden System

Bei Blutkrankheiten beispielsweise entnimmt man einem Erkrankten Blutzellen, kultiviert sie im Labor und repariert mit einer für die Heilung der Erkrankung speziell entwickelten Genschere den defekten DNA-Abschnitt eines Gens. In die Zellen eingebracht, lässt sich damit jeder einzelne Buchstabe im Erbgut des Menschen bearbeiten: Man kann deren Reihenfolge ändern, einzelne Sequenzen entfernen oder hinzufügen. Es ist zwar nicht auszuschließen, dass die Schere an einer falschen Stelle der rund 25.000 Gene, die der Mensch in jeder einzelnen seiner Körperzellen hat, ihren Schnitt setzt. Doch sind solche „off-target-Effekte“ sehr selten, weshalb auch die Forscher selbst fasziniert sind, wie präzise die Scheren genau die Stelle im Labyrinth des menschlichen Erbguts ansteuern, die sie reparieren sollen.

Den Transport der Genschere in die Zellen übernehmen Lentiviren. Das sind bevorzugt veränderte Viren, die zwar noch über die Fähigkeit verfügen, genetisches Material in die Zellen des Körpers zu transportieren, sich dort aber nicht mehr vermehren können. Sind die entnommenen defekten Zellen korrigiert, werden sie dem Erkrankten zurückgegeben.

Hilfsmittel Lentiviren

Die Genschere können zwar kontrollierter außerhalb des Körpers angesetzt werden. „Aber wenn man geeignete Lentiviren hat, ist das auch im Körper möglich“, berichtet Boris Fehse. Für manche Krankheiten, wie die Hämophilie, die durch einen Gendefekt verursacht

Bluterkrankheit, müsse man das sogar innerhalb des Körpers machen. Und zwar über die Leber. Dort werden die bei Blutern gestörten Blutgerinnungsfaktoren hergestellt, weshalb die für die Behebung des Defekts programmierten Genscheren auch in die Leberzellen transportiert werden müssen.

Für die Anwendung im Körper ist allerdings zu beachten, dass Genscheren und Virentaxis künstlich hergestellt sind. Sie stellen für das Immunsystem zunächst einmal Eindringlinge dar, die es zu bekämpfen gilt. „Diskutiert wird deshalb, das Immunsystem begleitend zu dämpfen“, erzählt Fehse. Dadurch wiederum steigt die Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten. Eine US-amerikanische Firma plant derzeit, noch in diesem Jahr erstmals Hämophilie bekämpfende Genscheren im menschlichen Körper tätig werden zu lassen. Mit den Ergebnissen der klinischen Studie ist aber wohl erst in ein paar Jahren zu rechnen. „Bei solchen Behandlungen muss immer das individuelle Risiko und der Nutzen für den Patienten abgewogen werden“, so Fehse.

Was bedeutet das für die Bekämpfung von AIDS?

Auch für die Therapie der Infektionskrankheit AIDS greift man auf die Veränderung von Blutzellen durch Genscheren zurück. Die Forscher haben herausgefunden, dass rund einem Prozent der Europäer erblich bedingt in den Zellmembranen das Protein CCR5 fehlt. Ein Defekt, der äußerst segensreich wirkt, da es dem HI-Virus ohne CCR5 in der Regel nicht gelingt, in die Immunzellen des Blutes einzudringen. Hier liegen schon erste Testergebnisse vor, nachdem man Infizierten Immunzellen entnommen, bei diesen im Labor mit einer Genschere das Gen für CCR5 beschnitten und die veränderten Zellen in den Körper zurückgegeben hat. Bislang sind die Ergebnisse ermutigend: Bei einigen Patienten konnten die genomchirurgisch angepassten Zellen das Immunsystem stärken und das HI-Virus zurückdrängen. Unklar ist, ob der Effekt anhält und die Menschen dauerhaft ohne Medikamente auskommen. Die klinischen Studien laufen noch, wobei jeder Patient rund zehn Jahre beobachtet werden soll.

Ein weiterer Ansatz zielt auf die Bekämpfung von Blutkrebsarten. Bei Lymphdrüsenkrebs zum Beispiel versucht man, das Immunsystem „scharf zu machen“ gegen die bösartigen Zellen. Das geschieht, indem man auf die Immunzellen von Patienten Moleküle setzt, die Tumorzellen erkennen und zerstören können. Die dafür erforderlichen Gentechniken wurden in den letzten Jahren immer weiter verfeinert und bereits erfolgreich angewendet. Allerdings ist auch hier Vorsicht geboten, weil es möglich ist, dass die Immunzellen anders reagieren, als sie es sollten und scharf gemacht wurden gegen gesundes Gewebe.

Es droht eine Kostenexplosion

Bleibt die Frage nach der Bezahlbarkeit solcher Hightech-Medizin. Auf die Gesundheitssysteme kommen jedenfalls mit der zunehmenden Leistungsfähigkeit der personalisierten, auf je einen Menschen abgestimmten Behandlungsmöglichkeiten neue Herausforderungen zu.

Myriam Hönig

Was ist was?

Zentrale Begriffe, erklärt von Myriam Hömig

Das **Genom** ist das Erbgut eines Lebewesens. Es enthält alle „Baupläne“ für dieses Lebewesen und befindet sich auf dem Erbgut-Faden **DNA**. Das Genom ist aufgegliedert in **Gene**, von denen jedes den „Bauplan“ für einen Teil der Zelle enthält. Der Mensch hat rund 25.000 Gene, bestehend aus einer Kette von über drei Milliarden Gen-Buchstaben. Sie befinden sich komplett in nahezu jeder Körperzelle.

Seit 2003 gilt das menschliche Genom als entschlüsselt, aber die Bedeutung aller Gene ist noch nicht bekannt. Erst, wenn man nicht nur den Bauplan, sondern auch die Funktion eines Gens für sein Lebewesen kennt, kann man gentherapeutisch eingreifen. Zum Beispiel bei Erbkrankheiten, die durch einen Gendefekt verursacht werden.

Über die **Keimbahn** wird das Genom vererbt. Konkret geschieht dies durch Keimzellen, die sich früh in der Embryonalentwicklung bilden und zu Eizellen in den Eierstöcken oder zu Spermien in den Hoden werden. Alles, was in der Keimbahn verändert wird, wird auch vererbt.

„Wie wollen wir leben? Und wie weit dürfen wir gehen?“

Myriam Hönig im Gespräch mit dem Stammzellforscher Hans Schöler

Professor Hans Schöler leitet das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster. Er ist wohl Deutschlands bekanntester Stammzellforscher: Ihm und seinem Team ist es gelungen, Nervenzellen des Menschen in pluripotente Stammzellen zu verwandeln. Das sind Alleskönner, die sich in jede Gewebeart weiterentwickeln können.

Herr Schöler, können wir mit der Genomchirurgie die Ausbreitung großer Zivilisationskrankheiten unserer Gesellschaft, wie Diabetes oder Krebs, verringern?

Wir müssen bei der Genomchirurgie zwischen Behandlungen defekter Körperzellen und Therapien an der Erbsubstanz der Keimbahn unterscheiden. Die Reproduktionszellen unserer Keimbahn, Spermien und Eizellen, stellen den Ausgangspunkt für die nächste Generation dar. Die neuen Genschere scheinen geeignet, Krankheiten einzelner Menschen – beispielsweise die des blutbildenden Systems – zu bekämpfen; aber um ganzen Zivilisationskrankheiten den Garaus machen zu wollen, müssten wir das menschliche Erbgut der Keimbahn verändern. Davon sollten wir Abstand nehmen, denn wir sind weit entfernt, die Folgen unseres Tuns absehen zu können. Veränderungen an der Keimbahn sind nicht mehr rückgängig zu machen, und mit fehlerhaften Eingriffen in die Keimbahn müssten unsere Kinder und Enkel „leben“.

Zu was raten Sie?

Ich rate dringend zu einem Moratorium für Keimbahntherapien. Die Entwicklung ist so stürmisch, dass wir uns Zeit für eine Denkpause nehmen sollten. Hier werden Grundfragen des Menschseins berührt: Wie wollen wir leben? Wie weit dürfen Manipulationen des menschlichen Erbguts gehen? Haben wir das Recht die Keimbahn zu verändern, oder ist es sogar unsere Pflicht dies zu tun, wenn wir damit Leiden unserer Kinder vermeiden können? Solche Fragen muss in erster Linie die Gesellschaft beantworten, das darf nicht allein der Forschung überlassen bleiben. Wohl gemerkt, damit meine ich nicht die Behandlung der Körperzellen einzelner Menschen.

Wer könnte eine solche gesellschaftliche Debatte initiieren?

In Deutschland der Nationale Ethikrat, für die Wissenschaft der Verbund der deutschen Akademien der Wissenschaften.