

GENTHERAPIE

Heilung **direkt im Erbgut**

Schwangerschaft

Reparatur in der Gebärmutter

Usher-Syndrom

Wiederherstellung des Hörsinns

CRISPR

Die nächsten Generationen der Genscheren



Antje Findekle
E-Mail: findekle@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,
die Idee klingt durchaus verheißungsvoll: Präzise arbeitende Genschere sollen im Erbgut direkt Sequenzen korrigieren oder einschleusen, um so drohende Krankheiten der Betroffenen abzuwenden. Was noch vor wenigen Jahren im Bereich Sciencefiction lag, ist heute dank neuer Methoden nahe der Realität angekommen. Welche Möglichkeiten bieten Gentherapien inzwischen? Und wie groß sind die Gefahren des Genome Editing?

Eine spannende Lektüre wünscht Ihnen

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 16.03.2020

Folgen Sie uns:



CHEFREDAKTEUR: Dr. Daniel Lingenhöhl (v.i.S.d.P.)

REDAKTIONSLEITERIN: Alina Schadwinkel

ART DIRECTOR DIGITAL: Marc Grove

LAYOUT: Oliver Gabriel, Marina Männle

SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg (Ltg.),

Sigrid Spies, Katharina Werle

BILDREDAKTION: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe

PRODUKTMANAGEMENT DIGITAL: Antje Findekle,

Dr. Michaela Maya-Mrschik

VERLAG: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH,

Tiergartenstr. 15-17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600,

Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114,

UStd-Id-Nr. DE229038528

GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle

MARKETING UND VERTRIEB: Annette Baumbusch (Ltg.),

Michaela Knappe (Digital)

LESER- UND BESTELLSERVICE: Helga Emmerich, Sabine Häusser,

Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

BEZUGSPREIS: Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer

ANZEIGEN: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an anzeigen@spektrum.de.

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2020 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

SEITE
04



VORGEBURTLICHER EINGRIFF
Reparatur in der Gebärmutter

LLHEDGEHOGGLL / STOCK.ADOBE.COM

SEITE
20

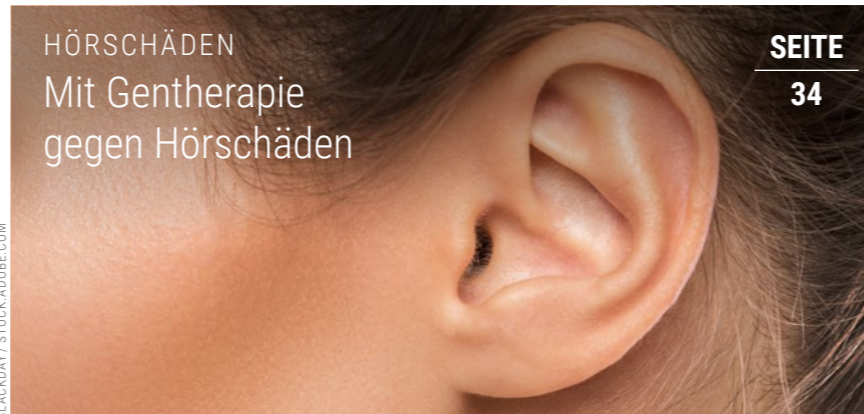
IMMUNOLOGIE
Anleitung zum Selbstschutz



DR.-MICROBE / GETTY IMAGES / STOCK

HÖRSCHÄDEN
Mit Gentherapie
gegen Hörschäden

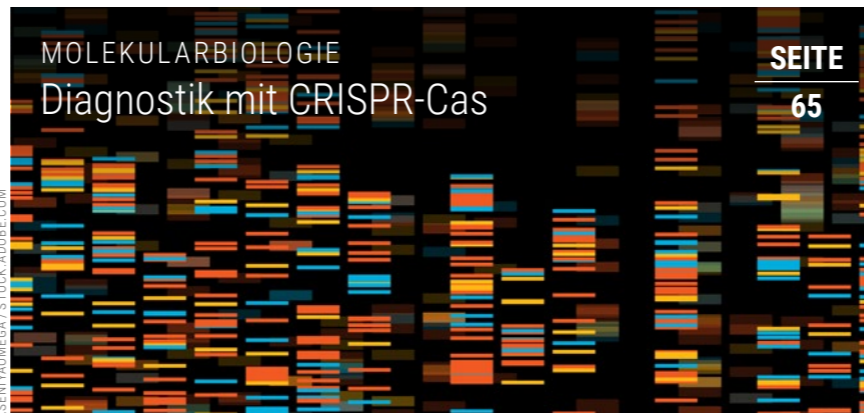
SEITE
34



BLACKDAY / STOCK.ADOBE.COM


MOLEKULARBIOLOGIE
Diagnostik mit CRISPR-Cas

SEITE
65



KSENIYAOMEGA / STOCK.ADOBE.COM

- 14 VIRALE GENFÄHREN
Bessere Verpackung für DNA-Pakete
- 27 EPIDERMOLYSIS BULLOSA
Eine neue Haut
- 44 GENSCHERE IM MEDIZINISCHEN ERNSTFALL
CRISPR heilt angeblich erstmals
Blutkrankheiten
- 46 AIDS
Kombi aus Gentherapie und Medikamenten
könnte HIV besiegen
- 49 SUCHE NACH ALTERNATIVEN
Falsche Schnitte der CRISPR-Genschere
- 51 RISKANTE NEBENEFFEKTE
Fördert CRISPR-Cas9 Krebs?
- 53 NEUES WERKZEUG
Anti-CRISPR soll CRISPR besser machen
- 56 CRISPR-GO
Genschere ohne Schere kann noch mehr
- 59 GROB STATT GEZIELT
Die nächste Genschere ist
ein Schredder
- 61 CASX
Die nächsten Generationen
der CRISPR-Genschere
- 63 PRIME EDITING
Präziseres Werkzeug zum
DNA-Umschreiben



VORGEBURTLICHER EINGRIFF

REPARATUR IN DER GEBÄRMUTTER

von Sarah Deweerdt

Einige genetisch bedingte Krankheiten schädigen bereits den Fötus im Mutterleib. Für Abhilfe könnte eine vorgeburtliche Gentherapie sorgen.

Im Juli 2018 berichteten Forscher, sie hätten eine tödliche Hirnerkrankung bei Mäusen mit Hilfe der Gentherapie stoppen können – und zwar bevor die Tiere geboren wurden. Die Nager trugen eine defekte Version des Gens *GBA*; dieses enthält den Bauplan eines Enzyms, das bestimmte Lipidverbindungen namens Glucocerebroside abbaut. Fehlt das Enzym, reichern sich diese Moleküle im Gehirn an und verursachen dort irreparable Schäden. Tiere, die von dem Gendefekt betroffen sind, sterben normalerweise binnen 14 Tagen nach der Geburt. Ihre Krankheit entspricht dem Gaucher-Syndrom beim Menschen – deshalb dienen die Mäuse als Tiermodelle, um dieses Leiden zu erforschen. Das Gaucher-Syndrom kann unterschiedlich schwer verlaufen, daher unterteilen die Ärzte es in drei Typen. Beim Typ II werden die betroffenen Kinder meist nicht älter als zwei Jahre.

Sarah Dewerd ist Wissenschaftsjournalistin in Seattle, Washington.

In dem Versuch mit *GBA*-defekten Mäusen spritzten die Wissenschaftler etwa zur Halbzeit der Schwangerschaft in das Gehirn der Mäusefüten bestimmte Viren ein, die eine intakte Version des Gens *GBA* enthielten. Die so behandelten Tiere kamen ohne Komplikationen auf die Welt und lebten mindestens vier- bis einhalb Monate lang, ohne Anzeichen eines Hirnschadens zu zeigen. »Das entspricht einer überaus bedeutsamen Lebensverlängerung«, betont Jerry Chan, Spezialist für vorgeburtliche Medizin an der Duke-NUS Medical School (Singapur), einer der beteiligten Autoren. Darüber hinaus behandelten die Wissenschaftler auch gesunde Makakenfüten mit ihrer gentherapeutischen Methode – und demonstrierten damit, dass sich bei diesen Primaten, die dem Menschen hinsichtlich Größe und Physiologie deutlich mehr ähneln als Mäuse, ein entsprechender Eingriff vornehmen lässt, ohne dass schwere Nebenwirkungen auftreten. »Wir haben versucht, experimentell möglichst aussagekräftig und zugleich ethisch einwandfrei einen Weg aufzu-

AUF EINEN BLICK

Hilfe für das Ungeborene

01 Manche Erbkrankheiten schädigen das Kind bereits im Mutterleib. Forscher hoffen, sie mit vorgeburtlichen Gentherapien behandeln zu können.

02 Solche pränatalen Eingriffe haben mehrere Vorteile gegenüber nachgeburtlichen Behandlungen, stellen die Mediziner aber auch vor ganz besondere Herausforderungen.

03 Tierversuche haben gezeigt, dass vorgeburtliche Gentherapien grundsätzlich erfolgreich sein können. Unklar ist, inwieweit sich die Erfolge auf den Menschen übertragen lassen.

zeigen, wie sich unser Gentherapie-Ansatz in die klinische Anwendung am Menschen übertragen lässt«, sagt Simon Waddington, Gentherapieforscher am University College London und Leiter der Studie.

Auch andere Wissenschaftler, die sich mit vorgeburtlichen (pränatalen) Gentherapien befassen, sehen in diesen Ergebnissen einen großen Schritt nach vorn und halten sie für ein starkes Indiz dafür, dass entsprechende Eingriffe beim Menschen funktionieren könnten. »Mäuse- und Makakenexperimente miteinander kombiniert zu haben, macht diese Studie überaus interessant«, meint etwa Bill Peranteau, Spezialist für vorgeburtliche Chirurgie am Children's Hospital of Philadelphia in Pennsylvania.

Die technischen Hürden, Sicherheitsanforderungen und ethischen Probleme von vorgeburtlichen Gentherapien sind enorm. Doch könnten solche Eingriffe der beste Weg sein, um einige schwere Erbkrankheiten zu behandeln – und vielleicht der einzige, auf dem sich eine dauerhafte Heilung erzielen lässt. Das Gaucher-Syndrom gehört zu jenen Leiden, die am ehesten für eine derartige Thera-

pie in Frage kommen. Denn die Lipidverbindungen, die auf Grund des angeborenen Stoffwechseldefekts nicht abgebaut werden, reichern sich bereits im Hirngewebe des Fötus an, was schon vor der Geburt zu unumkehrbaren Hirnschäden führen kann. Nach Möglichkeit sollte es gar nicht dazu kommen.

Bei vielen anderen Erbkrankheiten prägen sich die Symptome zwar erst im Säuglings- oder Kleinkindalter aus. Doch auch hier können pränatale Gentherapien den Betroffenen möglicherweise viel besser helfen, als wenn die Mediziner nach der Geburt eingreifen. »Wir versuchen, die Entwicklungsprozesse des Fötus auszunutzen, um die Behandlung effektiver zu machen und ihre Erfolgsaussichten zu erhöhen«, erklärt Peranteau, der vorgeburtliche genetische Eingriffe bei Stoffwechselerkrankungen der Leber an Tiermodellen testet.

Während sich der Fötus im Mutterleib entwickelt, ist seine Blut-Hirn-Schranke noch nicht ausgereift und daher teilweise durchlässig. In späteren Entwicklungsstadien hingegen verhindert sie weitgehend, dass Moleküle aus dem Blut ins Hirngewebe übertreten. Daher lassen

sich therapeutische Gene bei Ungeborenen relativ leicht ins Zentralnervensystem einschleusen. Im Jahr 2011 wiesen Simon Waddington und sein Team nach, dass eine virale Genfähre namens AAV2/9 viel verlässlicher in das Gehirn von Mäuseföten vordringt als in das von bereits geborenen Tieren.

Ein weiterer Vorteil vorgeburtlicher Eingriffe besteht darin, dass das Immunsystem zu dem Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgeprägt ist. Genfähren – egal ob Viren oder andere Vehikel – lösen daher nicht so oft unerwünschte Abstoßungsreaktionen aus. Außerdem entwickelt der fötale Körper mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Immuntoleranz gegen die Genfähre, weshalb eine erneute gentherapeutische Behandlung, sollte sie im späteren Leben nötig werden, mehr Aussicht auf Erfolg hat. Zudem ist bei einem fötalen Immunsystem die Gefahr nicht so groß, dass es die intakten Proteine zerstört, die der Organismus infolge des gentherapeutischen Eingriffs produziert, da es diese Moleküle eher akzeptiert als das Immunsystem eines bereits geborenen oder gar ausgewachsenen Individuums.



ULTRASCHALLUNTERSUCHUNG | Erbkrankheiten schon bei vorgeburtlichen Tests zu erkennen, bietet die Chance, sie bereits am Fötus zu behandeln und so beispielsweise Entwicklungsstörungen vorzubeugen.

Das schnelle Wachstum und die rasche Entwicklung des Fötus erhöhen die Effektivität der Gentherapie. Denn weil sich ständig zahlreiche Körperzellen teilen, besteht eine größere Chance für das Erbgut des therapeutischen Virus, ins zelluläre Genom eingebaut zu werden. Wegen der fortlaufenden Teilungen wächst auch die Menge jener Zellen, die das therapeutische Genmaterial erfolgreich aufgenommen haben, während der weiteren Schwangerschaft permanent an. Außerdem ist es für eine Heilung häufig wichtig, dass die injizierten Gene in Stamm-

oder zumindest Vorläuferzellen gelangen – und diese sind im ungeborenen Organismus in größerer Zahl vorhanden sowie besser zugänglich.

Ein weiterer Aspekt ist die Körpermasse: Ein menschliches Neugeborenes bringt ungefähr 3,5 Kilogramm auf die Waage, ein 20 Wochen alter Fötus dagegen nur etwa 300 Gramm. Eine gegebene Dosis des gentherapeutischen Arzneimittels hat auf den letzteren Organismus allein schon deshalb mehr Wirkung, weil sie sich auf weniger Gewebe verteilt. Das ist ein großer Vorteil, weil entsprechende

Arzneistoffe oft teuer und schwierig herzustellen sind.

Es sind immer mindestens zwei Menschen auf einmal betroffen

Eine solche Therapie stellt die Mediziner allerdings vor ganz besonders große Herausforderungen. Jeder vorgeburtliche Eingriff ist komplex, da er stets zwei Menschen betrifft: die Mutter und das Kind. »Man muss immer beide berücksichtigen – und außerdem an jene Kinder denken, die die Mutter möglicherweise noch bekommen wird«, sagt Anna David, Gen-

therapie-Forscherin und Spezialistin für vorgeburtliche Medizin am University College London.

Das Prinzip einer pränatalen Gentherapie ist recht einfach. Die Ärzte spritzen den Arzneistoff entweder in die Nabelschnur, ins Fruchtwasser oder gelegentlich auch direkt ins Körpergewebe des Fötus – oft unter Ultraschallkontrolle. Die Techniken hierbei sind vergleichbar mit bereits etablierten Methoden, etwa der Punktion der Fruchtblase, der Plazenta-Punktion oder der Bluttransfusion durch die Nabelvene. »Diese Verfahren sind ziemlich sicher in der Anwendung«, sagt David. Jedoch ließen sich Infektionen oder unabsichtlich ausgelöste Früh- oder Fehlgeburten bei ihnen nicht vollständig ausschließen. »Alles in allem«, so David, »ist es wohl wesentlich sicherer, die Gentherapie erst nach der Geburt des Kinds anzuwenden, wenn das Risiko eines Schwangerschaftsabbruchs nicht mehr besteht und der Mutter keine direkte Gefahr mehr davon droht.«

Unabhängig davon, wann der Eingriff erfolgt, gibt es bei jeder Gentherapie bestimmte Gefahren – etwa, dass die virale

Genfahre eine Immunreaktion auslöst oder ihr Erbgut so ins Genom einbaut, dass die Zelle entartet und Krebs entsteht. Einige dieser Risiken sind bei vorgeburtlicher Behandlung freilich um ein Vielfaches größer. Gelangt das Genvehikel beispielsweise in den Blutkreislauf der Mutter, könnte es bei ihr eine gefährliche Immunreaktion provozieren oder sogar ihre eigenen Zellen verändern. Beim Ungeborenen wiederum könnte der Eingriff, besonders wenn er in einer frühen Entwicklungsphase erfolgt, auch Keimbahnzellen modifizieren, die später die Geschlechtszellen hervorbringen. In diesem Fall würden die Veränderungen des Erbguts an die Nachkommen weitergegeben – ein ethisch höchst problematisches Szenario. Weiterhin könnte die Behandlung den vorgeburtlichen Entwicklungsprozess stören, indem sie den fötalen Organismus dazu bringt, Gene am falschen Ort oder zur falschen Zeit zu aktivieren. Das hätte unter Umständen unumkehrbare Folgen, etwa die Fehlbildung von Organen.

Wenn sich bei vorgeburtlichen Untersuchungen herausstellt, dass ein Kind von einem folgenreichen Gendefekt betroffen

ist, müssen Eltern sich oft entscheiden, ob sie das Kind bekommen möchten oder die Schwangerschaft abbrechen wollen. Der Reiz der pränatalen Gentherapie liegt darin, dass sie den Betroffenen einen dritten Weg eröffnet. Allerdings wirft genau das auch Probleme auf: Was, wenn die Gentherapie nicht anschlägt und die Eltern mit einem schwer kranken Kind zurücklässt, auf das sie sich nicht vorbereitet haben und für das sie sich nicht entschieden hätten? Ebenso könnte ein nur teilweise erfolgreicher Eingriff das Leid der Beteiligten erhöhen, indem er weitere Beeinträchtigungen nach sich zieht, die möglicherweise lebenslang anhalten.

Wegen dieser Bedenken äußern sich Mediziner nur sehr vorsichtig dazu, welche Aussichten auf eine pränatale Gentherapie beim Menschen bestehen. »Wenn es eine adäquate Behandlungsmöglichkeit nach der Geburt gibt, werden sich die Ärzte für sie entscheiden statt für Eingriffe am Fötus«, meint Peranteau. Dennoch befassen sich Wissenschaftler schon beinahe genauso lange mit prä- wie mit postnatalen Anwendungen. Die ersten Machbarkeitsstudien, die im Tierversuch demonstrierten, dass sich