

Wichtiger Teilerfolg in der Gentherapie

Interview mit Dr. Marion Gabriele Ott und Dr. Manuel Grez

Die Septische Granulomatose (CGD) ist eine seltene Erkrankung, die auf einem genetischen Defekt bestimmter weißer Blutzellen beruht, die darauf spezialisiert sind, in den Körper eingedrungene Pilze und Bakterien aufzuspüren und zu vernichten. Frankfurter Ärzten und Wissenschaftlern um Prof. Dr. Dieter Hoelzer vom Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität und Dr. Manuel Grez vom Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus gelang es, eine intakte Kopie des defekten Gens in Blutstammzellen von zwei erwachsenen CGD-Patienten einzuschleusen und so die Funktion der Fresszellen teilweise wieder herzustellen. Eine vollständige Heilung gelang jedoch nicht – ein Patient verstarb zwei Jahre nach der zunächst erfolgreichen Behandlung an seiner Grunderkrankung. Im Gespräch mit Dr. Anne Hardy berichten Dr. Marion Gabriele Ott (Arbeitsgruppe Hoelzer) und Dr. Manuel Grez (Georg-Speyer-Haus) über die Höhen und Tiefen ihrer gentherapeutischen Forschung.

Wie ist der gegenwärtige Stand der Gentherapie? Dr. Marion Gabriele Ott und Dr. Manuel Grez im Gespräch mit Dr. Anne Hardy (von rechts).



? Herr Grez: Im Jahresbericht 2005/2006 des Georg Speyer-Hauses bezeichnen Sie die Gentherapie der Septischen Granulomatose als einen »Meilenstein« der Forschung. Wie ist das aus Ihrer über 20-jährigen Erfahrung auf diesem Gebiet zu verstehen?

Grez: Es ist ein Meilenstein in dem Sinne, dass Patienten mit dieser Erkrankung erstmals erfolgreich behandelt werden konnten. Die Schwierigkeit bei der Gentherapie der CGD ist, dass die genkorrigierten Zellen, die wir den Patienten zurückgeben, keinerlei Wachstumsvorteil gegenüber den nicht korrigierten Zellen haben. Das macht die Behandlung schwieriger als bei anderen Immundefekten wie X1-SCID, bei denen die Gentherapie bereits erfolgreich durchgeführt wurde. Bei CGD hat es schon einige erfolglose Therapiestudien in den USA gegeben. Als wir unsere Studie 2004 begannen, haben wir zum ersten Mal Erwachsene behandelt. Unser Ansatz, den genkorrigierten Stammzellen mit Hilfe einer milden Chemotherapie zum Einnisten ins Knochenmark zu verhelfen, könnte Modellcharakter für die gentherapeutische Behandlung anderer Gendefekte haben.

? Warum betonen Sie, dass die Studien an Erwachsenen erfolgreich waren?

Grez: Die beiden Patienten, die in Frankfurt behandelt wurden, haben

eindeutig von der Gentherapie profitiert. Beide Patienten hatten vor der Behandlung therapieresistente Bakterien- und Pilz-Infektionen, die durch die Gentherapie vollständig eliminiert wurden. Vor unserer Studie waren bisher nur Kinder gentherapeutisch erfolgreich behandelt worden. Diese Kinder litten an Defekten des lymphatischen Systems, also T-, B- und NK-Zellen. Wir haben jedoch erstmals in die Hämatopoese, in die Bildung und Reifung von Blutzellen, eingegriffen, um Defekte an myeloischen Zellen zu korrigieren.

? Was ist der qualitative Unterschied?

Grez: Genkorrigierte T-Lymphozyten können auf bestimmte Wachstumsfaktoren und Stimuli von außen reagieren und sich daher vermehren, während defekte Zellen nicht wachsen können. Bei CGD ist das nicht der Fall. Wir haben deshalb die Patienten vor dem Gentherapie mit einer leichten Chemotherapie behandelt, mit der die zahlenmäßig überlegenen defekten Zellen teilweise eliminiert wurden. Die korrigierten Zellen hatten dann

eine bessere Chance, sich im Knochenmark einzunisten.

? Wie funktioniert die Genkorrektur?

Grez: Wir verwenden so genannte Gen-Fähren oder Gen-Taxis, die das korrigierte Gen in die defekte Stammzelle einschleusen. Zuerst mussten wir diese Gen-Fähren nach den Richtlinien der »Good Manufacturing Practice« klinik-konform herstellen. Das hat für uns die Biotech-Firma Eufets AG in Idar-Oberstein übernommen. Parallel dazu wurden Stammzellen aus den Patienten mobilisiert.

Ott: Wir spritzen den Patienten zunächst ein Medikament, einen Wachstumsfaktor, der die Blutzellen aus dem Knochenmark ins Blut ausschwemmt. Dann werden die Stammzellen mit Hilfe einer Maschine, die ähnlich wie ein Dialysegerät funktioniert, aus dem Blut herausgefiltert. Das ist ein gängiges Verfahren, das besser verträglich ist als eine Operation.

? Das heißt, Sie verwenden adulte Stammzellen des Patienten?

Gre: Ja. Man gewinnt dabei adulte Blutstammzellen mit dem Ziel, diese genetisch zu verändern, um sie anschließend dem Patienten wieder zu re-infundieren. Was wir machen, ist eine Genkorrektur in Stammzellen. Wir erstellen eine funktionelle gesunde Kopie des defekten Gens und fügen diese dem Erbgut der Blutstammzellen hinzu.

? Wie haben Sie die Patienten für Ihre Studie ausgewählt?

Ott: Beide Patienten waren schon sehr lange bei uns registriert und



haben immer wieder ein starkes Interesse an der Gentherapie bekundet. Auch die behandelnden Ärzte haben bei uns angerufen mit der klaren Fragestellung, ob in diesen beiden Fällen eine Gentherapie möglich wäre. Man hatte keinen geeigneten Spender für eine Knochenmarks-Transplantation gefunden.

? Eine Bedingung war also, dass es keine therapeutische Alternative gab?

Ott: Bei dieser Krankheit gibt es nicht viele therapeutische Alternativen. Symptomatisch behandeln wir die Patienten lebenslang mit Antibiotika und Medikamenten, die eine Pilzinfektion verhindern. Eine echte Heilung ist nur durch Knochenmarks-Transplantation möglich, aber für CGD-Patienten auch riskant – wegen des erhöhten Infektionsrisikos. Diese Risiken nehmen mit dem Alter der Patienten zu. Beide Patienten in unserer Studie waren schon über 20 Jahre, und die Zahl der Komplikationen aufgrund ihrer Erkrankung hatte deutlich zugenommen: Sie hatten Infektionen, die mit Standard-Anti-



biotika nicht mehr zu behandeln waren.

? Wie war die Einstellung der Patienten zur Gentherapie?

Ott: Sie wollten diese Therapie unbedingt. Beide hatten sich schon seit Jahren über jeden neuen Schritt in unserer Forschung informiert. Wir haben in vielen langen Gesprächen – auch mit den Eltern – die Chancen und Risiken der Gentherapie erläutert. Es war uns vor allem wichtig, übertriebene Erwartungen zu dämpfen.

? Wie haben die Patienten die zwei Jahre nach dem gentherapeutischen Eingriff erlebt?

Ott: Der Patient, der inzwischen verstorben ist, war mehr als anderthalb Jahre frei von Infektionen und hat auch eine Zeit lang keine Antibiotika-Prophylaxe einnehmen müssen. In der Zeit hatte er eine sehr gute Lebensqualität und war auch schon wieder in einer Eingliederungsmaßnahme des Arbeitsamts. Der andere Patient macht jetzt eine Ausbildung.

? Haben Sie inzwischen klären können, warum die Gentherapie bei dem verstorbenen Patienten versagt hat?

Gre: Die Funktion der genkorrigierten Zellen hat nach zirka einem Jahr nach Beginn der Therapie stetig abgenommen. Nach zwei Jahren konnten diese keine Bakterien und Pilze mehr abtöten. Wie es dazu kam, versuchen wir derzeit herauszufinden. Sehen Sie, es handelt sich bei diesem Ansatz um eine experimentelle Therapie, das heißt, wir müssen während der Behandlung

lernen, was wir besser machen können, und wie wir es machen müssen.

? Wie geht es dem Kind, das in Zürich behandelt wurde, nachdem es aufgrund einer nicht behandelbaren Pilzinfektion querschnittsgelähmt war?

Ott: Das Kind, ein sechsjähriger Junge, kann nach der gentherapeutischen Behandlung wieder laufen und spielt inzwischen sogar Fußball.

Gre: Es ist offensichtlich, dass die Gentherapie allen drei Patienten enorm geholfen hat – leider aber in dem einen Fall nicht so langfristig, wie wir es erhofft hatten. Unsere nächste Aufgabe ist jetzt, die Therapie zu verbessern, so dass die Probleme, die wir bei dem einen Patienten beobachtet haben, nicht wieder auftreten.

? Wenn Sie sich vor Augen führen, welchen Weg Sie inzwischen bei der Gentherapie von CGD zurückgelegt haben und welche offenen Fragen noch vor Ihnen liegen, wo stehen Sie zurzeit?

Gre: Wir haben inzwischen nachgewiesen, dass eine temporäre Korrektur des Gendefekts möglich ist. Aber natürlich hat sich unsere Hoffnung nicht bestätigt, dass die Patienten anschließend froh nach Hause gehen, ein ganz normales Leben führen und wir sie nie mehr behandeln müssen. Wir müssen also noch einiges verbessern. Dazu gehört es, die Behandlung der Patienten vor der Transplantation zu verbessern und die Genvektoren zu optimieren. Was wir erreicht haben, ist ein Teilerfolg, es bleibt noch sehr viel zu tun.

? Die Zahl der behandelten Patienten war in Ihrer Studie sehr klein. Liegt das daran, dass die Auswahlkriterien so streng sind? Oder ist die Krankheit so selten?

Ott: Beides, die CGD ist eine seltene Erkrankung, aber es gab dennoch eine größere Gruppe von Interessenten. Für den Anfang wollten wir die Anzahl der Patienten absichtlich klein halten, um sie sehr engmaschig beobachten zu können. Es zeigte sich beispielsweise, dass sich die genkorrigierten Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt stark ver-

mehrten. Das war auch schon bei der X-SCID-Studie in Paris ein Problem: Einige Kinder bekamen nach der Behandlung Leukämie. Das war auch unsere Hauptbefürchtung. In unserem Fall hat die starke Zellvermehrung glücklicherweise wieder aufgehört. Wir wollten jedenfalls zuerst genau prüfen, ob das, was wir machen, auch sicher ist.

? Sind weitere Patienten in Sicht?

Ott: Ja, wir haben einen weiteren Kandidaten, aber dessen Behand-

lung muss durch konservative Maßnahmen erst ausgereizt werden. Erst wenn bestimmte Organ-Dysfunktionen auftreten – das ist auch ein Einschlusskriterium – können wir mit der Behandlung beginnen.

? Warum behandelt man die Patienten nicht schon eher, wenn sie noch in besserer Verfassung sind?

Ott: Das ist letztlich unser Ziel. Aber im jetzigen frühen Stadium der

Gentherapie, wo wir langfristige Risiken und Nebenwirkungen noch nicht abschätzen können, dürfen wir nur Patienten behandeln, für die es keine andere Alternative mehr gibt. Das ist auch bei der Erprobung neuer Medikamente, beispielsweise für die Krebstherapie, so vorgeschrieben. Langfristig wollen wir schon dahin kommen, dass wir CGD-Patienten in einem frühen Stadium behandeln, in dem sie noch wenige Infektionen haben. Und im Idealfall sind sie dann für immer geheilt.

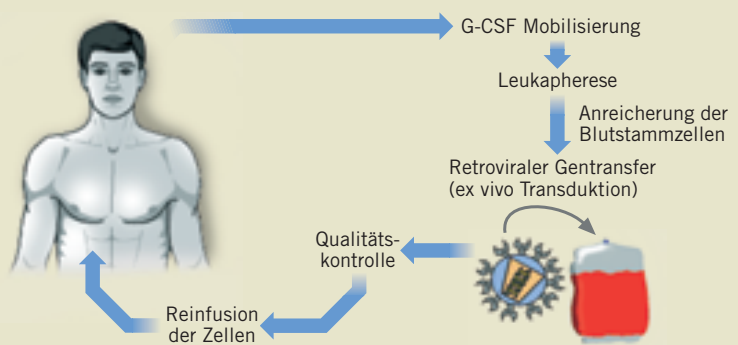
TreatID – neue Wege zur Behandlung schwerer Immundefekte

Im Rahmen des Verbundprojektes TreatID werden in klinischen Studien erste Wirksamkeits- und Toxizitätsdaten zur Stammzellgentherapie für drei schwere Immundefekte erhoben. Diese sind die angeborenen Immundefekte Chronische Granulomatose (CGD) und Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) sowie das AIDS-assoziierte Lymphom. Parallel hierzu soll die Sicherheit der Genfähren soweit erhöht werden, dass eine Behandlung breiterer Patientengruppen in Zukunft möglich sein wird.

Das Verbundprojekt ist Teil des Förderschwerpunkts »Innovative Therapien« des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und wird bis Ende 2008 mit insgesamt 2,6 Millionen Euro gefördert. Beteiligt sind die Universitätskliniken Frankfurt und Hamburg-Eppendorf, die Medizinische Hochschule Hannover, das Chemotherapeutische Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in Frankfurt, das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg und die Firma Eufets AG in Idar-Oberstein. Koordiniert wird das Projekt in Frankfurt von Prof. Dr. Dorothee von Laer am Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus.

Auf erste Erfolge kann TreatID insbesondere bei der Entwicklung der Genfähren und der Gentherapie der Chronischen Granulomatose aufbauen. Am Wiskott-Aldrich-Syndrom leiden statistisch bis zu vier von 1 000 000 Menschen. WAS-Patienten haben zu wenige und zu kleine Blutplättchen (Mikrothrombozytopenie). Sie neigen zu Blutungen, haben Hautausschläge, Ekzeme und immer wiederkehrende Infektionen. Eine Heilung ist – wie bei der CGD – derzeit nur durch die Transplantation von Knochenmark eines Fremdspenders möglich. Das WAS wird durch Fehler im WASP-Gen verursacht. Durch Transplantation von Maus-Stammzellen mit einem intakten WASP-Gen konnte Prof. Dr. Christopher Klein an der Medizinischen Hochschule Hannover WAS bei Mäusen bereits erfolgreich behandeln. Nun sollen in Hannover erstmals zehn Patienten mit der seltenen Immunschwäche gentherapeutisch behandelt werden.

Im Unterschied zu CGD und WASP ist die Immunschwäche AIDS erworben. Der AIDS-Erreger HIV greift das Immunsystem an und schwächt es, so dass Infektionen und andere Krankheiten sich im Körper



leicht ausbreiten können. Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, erkranken zwar seltener an opportunistischen Infektionen wie Herpes oder Pilzkrankheiten. Die Häufigkeit von AIDS-assoziierten Neoplasien (Tumoren), insbesondere des AIDS-assoziierten Lymphoms, ist dagegen kaum zurückgegangen. AIDS-assoziierte Lymphome wachsen schneller und breiten sich im Vergleich zu Lymphomen, die nicht mit AIDS zusammenhängen, häufiger auf andere Körperteile außerhalb der Lymphknoten aus. Die Behandlung ist schwierig, da eine Strahlen- oder Chemotherapie ein schwaches Immunsystem zusätzlich belasten kann.

Bis zu 50 Prozent der Patienten können durch eine Standard-Therapie nicht erfolgreich behandelt werden. Diesen Patienten kann nur noch eine Hochdosis-Chemotherapie helfen, die auch das gesunde Knochenmark irreversibel schädigen kann. Den Patienten werden daher vor der Behandlung Blutstammzellen entnommen, die nach der Chemotherapie das blutbildende Knochenmark wieder aufbauen können.

In diese Stammzellen wollen Prof. Dr. Dorothee von Laer und Prof. Dr. Axel Zander vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf nun ein antivirales Gen einschleusen, das den Eintritt von HIV in die Zelle hemmt. Ein solches Gen wurde in der Gruppe von Prof. von Laer am Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in Frankfurt entwickelt und wird im Rahmen von TreatID für den Einsatz in Blutstammzellen optimiert. Die Wissenschaftler hoffen, dass sich aus den gen-modifizierten Stammzellen genetisch gegen die HIV-Infektion geschützte Immunzellen entwickeln, die dann entscheidend auch zur Kontrolle des AIDS-assoziierten Lymphoms beitragen.

Gentherapie für die Septische Granulomatose

Die Autorin
Christine Kost,
Diplom-Biologin, ist als Direktionsassistentin am Georg-Speyer-Haus unter anderem für die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit verantwortlich.

? Es geht also darum, Patienten, die noch konservativ behandelt werden können, nicht unnötig durch eventuelle Risiken einer noch nicht ausgereiften Therapieform zu gefährden?

Ott: Ja, genauso macht man es auch bei Medikamentenstudien.

? Herr Grez, weshalb haben Sie CGD für Ihren gentherapeutischen Ansatz gewählt?

Grez: Zum einen deshalb, weil es für diese Erkrankung bisher keine Heilung gibt. Zweitens ist es eine



Krankheit, bei der man durch Gentransfer in Blutstammzellen etwas bewirken kann. Und drittens, weil es eine Erkrankung ist, die – zumindest in Europa – bisher niemand angegangen ist. Es bestand also die Möglichkeit, etwas zu machen, das sich deutlich von den Gentherapie-Studien unterscheidet, die bisher gelaufen sind. Wir hatten außerdem das Glück, mit Prof. Reinhard Seger in Zürich zusammenarbeiten zu können, der ein ausgewiesener Experte für CGD ist.

? Wie lange arbeiten Sie jetzt schon an der Gentherapie von CGD?

Grez: Insgesamt zehn Jahre, aber Sie müssen bedenken, dass wir bei Null angefangen haben. Während dieser Zeit haben wir eine ganze Menge gelernt, so dass wir etwa in drei bis vier Jahren soweit wären, wenn wir heute neu anfangen würden. Zwischenzeitlich wurde unsere Studie zweimal gestoppt, einmal, als die Leukämie-Fälle in Paris auftraten, und dann wieder, als wir bei unseren eigenen Arbeiten Leukämie im Tierversuch an Mäusen beobachteten. Man muss in der Gentherapie Ausdauer haben, Geld und vor allem die Möglichkeit, über län-

gere Zeit an einem Ort zu forschen. Diese Bedingungen sind hier am Georg Speyer-Haus gegeben. Auf befristeten Stellen, die alle drei Jahre einen Ortswechsel bedeuten, wäre diese Forschung nicht möglich gewesen. Dann muss ich auch sagen, dass wir in den vergangenen Jahren viel Unterstützung durch Förderprogramme des Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, erfahren haben. Das ist eine sehr positive Entwicklung.

? Eines dieser Projekte, das jetzt angelaufen ist, ist das vom BMBF geförderte Verbundprojekt TreatID. Welche Erfahrungen aus Ihrer Arbeit mit CGD bringen Sie dort ein?

Grez: Zwei Protokolle lehnen sich an die CGD-Studie an. Beim Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) gibt es noch keine Gentherapie-Studie, beim AIDS-assoziierten Lymphom gibt es zwei Vorläufer-Studien in den USA und Australien. Die Ergebnisse sind noch nicht publiziert,



aber dem Vernehmen nach sind die Erwartungen der Kollegen nicht erfüllt worden. Frau von Laer am Georg Speyer-Haus verfolgt nun bei TreatID einen anderen Ansatz, der uns viel versprechender erscheint. Wir werden im Rahmen der Studie insgesamt 30 Patienten behandeln.

? Was Sie in Ihrer Forscherkarriere bisher erlebt haben, hört sich an wie ein Wechselbad der Gefühle. Erleben Sie es so?

Grez: Ja, man fängt so eine Sache mit viel Enthusiasmus und Optimismus an. Als wir die ersten Patienten behandelt haben, waren wir wahn-sinnig aufgeregt. Wir hofften auf einen Durchbruch. Und dann macht man die Therapie und sieht tatsäch-

lich: Der Patient fühlt sich viel besser. Das Kind in Zürich konnte sich vor der Behandlung nicht mehr bewegen. Es war in eine Schale gebettet, die nach vorn gekippt werden musste, wenn es mal aus dem Fenster sehen wollte. Und jetzt, nach der Gentherapie, spielt das Kind Fußball. Das ist ein unglaublicher Erfolg!

Nur ist inzwischen einer unserer Patient gestorben. Das stimmt uns sehr traurig, zumal wir im Laufe der Zeit einen engen Kontakt zueinander aufgebaut hatten. Hinzu kommt, dass es geschah, kurz nachdem wir die viel versprechenden Ergebnisse der Studie publiziert hatten. So etwas ist absolut vernichtend! Zuerst geht man wie auf Wolken und dann fällt man unsanft auf den Boden zurück. Aber man lernt daraus und erkennt die Grenzen der Methode. Wir sind aber zuversichtlich, dass wir die Therapie verbessern können, und das gibt uns Kraft für die weitere Arbeit.

? Was sind die nächsten Schritte?

Grez: Jetzt kommt doppelte Arbeit auf uns zu. Bisher waren wir vor allem mit der Entwicklung der Therapie beschäftigt. Jetzt kommt die Behandlung einer größeren Patientengruppe hinzu; denn wir wissen, dass eine ganze Reihe von Patienten auf diese Therapie warten. Parallel dazu müssen wir die Therapie weiter verbessern.

Ott: Es gibt eine Warteliste. Einige Patienten, die auf dieser Liste standen, sind leider bereits verstorben.

? Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Ott: Dass es uns gelingt, die Therapie so zu gestalten, dass sie sicher ist und die Patienten langfristig heilt. Der nächste Schritt wäre zu erreichen, dass diese sehr teure Therapie auch von den Krankenkassen übernommen wird. Derzeit wird die Behandlung über Forschungsgelder finanziert.

Grez: Mein Traum wäre es, zurückzuschauen und sagen zu können: Von den 300 oder 500 Patienten, die wir mit unserer Gentherapie behandelt haben, sind viele geheilt worden. Die Therapie, an der wir jetzt arbeiten, wäre dann im Idealfall eine Routine-Behandlung. ♦