

F 2001 Der machbare Mensch - Humangenetik

Auszug aus dem Referat:

Einführung in die medizinischen Grundlagen und Möglichkeiten der Humangenetik

von Dr. Tobias Gessler

5) Humangenetik und therapeutische Möglichkeiten

Entwicklung und Herstellung von Medikamenten

Die Entwicklung von wirksamen Medikamenten setzt möglichst genaue Kenntnis von molekularen oder genetischen Ursachen von Erkrankungen voraus. Gerade in diesem Bereich kann die Genomforschung, deren Aufgabe es ist, Gene zu identifizieren, Genprodukte sowie deren Funktion und Einordnung in krankheitsrelevante Prozesse zu analysieren, eine Vielzahl neuer und hoch wirksamer Medikamente und innovativer Verfahren hervorbringen. Sobald ein menschliches Gen kloniert ist, kann das Genprodukt mittels Bakterien- oder Hefezellen hergestellt werden.

Im Jahr 1982 wurde in den USA mit einem Humaninsulin das erste gentechnisch produzierte Medikament zugelassen. 15 Jahre später sind 30 Präparate im Handel, weitere 230 Medikamente und Diagnostika in der Entwicklung und klinischen Erprobung. Drei der im Handel befindlichen Medikamente stehen sogar auf der Bestsellerliste der 10 umsatzstärksten Arzneimittel weltweit: Erythropoetin zur Bildung von roten Blutkörperchen insbesondere für Dialyse-Patienten, Interferon und Humaninsulin. Mehr als 90 % aller Diabeteskranken werden mit dem rekombinaten Präparat behandelt, das weitaus verträglicher und sicherer ist als das zuvor eingesetzte Schweine- oder Rinderinsulin. Das wichtige Wachstumshormon Somatotropin muß nun nicht mehr aus den Hirnanhangsdrüsen frisch Verstorbener gewonnen werden, was die Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Krankheit in einigen dokumentierten Fällen zur Folge hatte. Ebenso wird das Infektionsrisiko (HIV, Hepatitis B und C) durch die gentechnische Herstellung des Faktors VIII zur Behandlung der Bluterkrankheit komplett vermieden. Gleichzeitig werden allein hier erhebliche Einsparungen für die Krankenkassen erzielt, da die neuen Verfahren weitaus kostengünstiger sind. Auch in der Herstellung von Impfstoffen sind durch die Einführung gentechnischer Methoden erhebliche Fortschritte erzielt worden. So war es für einige Viren bisher kaum möglich, Impfstoffe in ausreichendem Maße konventionell zu isolieren. Der erste Impfstoff gegen Hepatitis B wurde aus Blutplasma von Patienten mit chronischer Hepatitis B extrahiert (Infektionsrisiko!), heute werden Hepatitis-Impfstoffe gentechnisch produziert.

Parallel zur Entschlüsselung des menschlichen Genoms beschäftigen sich viele Forschergruppen mit der Entschlüsselung der genetischen Information von wichtigen krankheitserregenden Mikroorganismen (Mykobacterium tuberculosis und leprae, Salmonellen, Helicobacter pylori, Viren, etc.) Man erhofft sich von den gewonnenen Einsichten in die Genetik dieser Keime neue Strategien für eine spezifische Bekämpfung der gefürchteten Erreger, zumal diese teilweise resistent gegenüber Antibiotika geworden sind.

Gentherapie

Das Wunschstreben, genetische Defekte durch den Einbau von "gesunden" Genen heilen zu können, blieb lange Utopie. Natürlich liegt der Gedanke nahe, die Therapie genetischer Defekte nicht nur auf der Genproduktebene, sondern durch Einschleusen von Genen in die betroffenen Zellen zu versuchen. Die Wissenschaftler Morgan und Anderson haben 1989 versucht, den Begriff Gentherapie kurz und prägnant zu definieren: Gentherapie beinhaltet den "*Transfer neuen genetischen Materials in die Zellen eines Individuums mit einem resultierenden therapeutischen Nutzen für dieses Individuum*". Prinzipiell unterschieden werden die **somatische Gentherapie**, bei der das gesunde Gen in somatische Zellen (Körperzellen) transferiert wird und die **Gentherapie in Keimzellen**. Bei der somatischen Gentherapie wirkt sich der Eingriff lediglich auf den Patienten und nicht auf seine Nachkommen aus, wohingegen Veränderungen der Keimzellen sich in die nächsten Generationen fortpflanzen können. Entsprechend sind Manipulationen von Keimbahnzellen verboten, da die Rechte auf Selbstbestimmung, menschliche Würde und Individualität derartigen Verfahren neben der großen experimentellen Unsicherheit entgegenstehen.

Eine der grundlegendsten Voraussetzungen für einen erfolgreichen Gentransfer ist ein komplexes und möglichst detailliertes Wissen über die molekulare Pathologie der zugrundeliegenden genetischen Störung. Das Krankheitsgen muß zudem klonierbar (= kopierbar und identisch vermehrbar) sein und die Zielzellen müssen entweder entnommen oder zumindest im Körper im ausreichendem Maße erreicht werden können. Dafür sind sogenannte "Gen-Taxis" (Vektoren) notwendig, die das normale Gen in die erkrankten Zellen einschleusen. Aus den genannten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Gentherapie ergibt sich nur eine beschränkte Anzahl potentieller Kandidaten:

a) Monogene Erkrankungen

Monogene rezessive Erkrankungen, die sich durch den Mangel oder die Abwesenheit eines einzigen definierten Genprodukts (z. B. ein Enzym) auszeichnen, sind am besten für die somatische Gentherapie geeignet. Bei diesen Erkrankungen können die Krankheitssymptome schon dann gebessert oder geheilt

werden, wenn die in die Somazellen eingebauten Gene nur in geringem Umfang zu den gewünschten Genprodukten führen.

b) Multifaktoriell bedingte genetische Krankheiten

Hier wird nicht der zugrundeliegende Defekt eliminiert, sondern durch Manipulation bestimmter Zellfunktionen versucht, in Form von "Gene-Augmentation" (= Verstärkung eines Gens) die Erkrankung günstig zu beeinflussen. Beispielsweise könnten antithrombotisch wirksame Verbindungen, die aus behandelten Zellen der Gefäßwand freigesetzt werden, die gefährliche "Verstopfung" (Thrombose) nach chirurgischen Eingriffen verhindern.

Für die eigentliche Therapie gibt es zwei Strategien. Entweder es werden dem Patienten Zellen entnommen und extrakorporal mit dem Zielgen substituiert und dann wieder replantiert; oder die Ziel-DNA wird über sogenannte Vektoren direkt dem Patienten verabreicht, in der Hoffnung, dass sie in die Zielzellen eingebaut wird. Bei der Wahl geeigneter Vektoren wird zwischen nicht-viralen Methoden der Übertragung von Fremd-DNA in Zellen und dem Gentransfer über modifizierte Viren (Adenoviren, Retroviren, etc.) unterschieden. Bei nicht-viralen Methoden ist von Vorteil, dass kein unerwünschter Ko-Transfer von viraler DNA mit dem potentiellen Risiko von Infektionen oder sogar Krebsentstehung erfolgt; allerdings kommt häufig kein stabiler und ausreichender Transfer zustande.

Beispiele gentherapeutischer Behandlungen:

Im Jahr 1990 wurde ein 4 Jahre altes Mädchen mit einem rezessiv erblichen Enzymdefekt (Adenosin-Desaminase), der zu einer starken Schwächung des Abwehrsystems führt, mittels somatischer Gentherapie behandelt. Aus dem Blut des Mädchens wurden Lymphozyten (= weiße Blutkörperchen) isoliert und diese mit einem das gesunde Gen enthaltenden retroviralen Vektor behandelt. Nach Vermehrung der nun gesunden Zellen in vitro, wurden sie schließlich wieder dem Kind verabreicht. Das Immunsystem erholte sich daraufhin schnell, Infektionen gingen zurück und die kleine Patientin kann mit Ausnahme der Wiederholungen der Therapie alle 3 bis 6 Monate ein fast normales Leben führen.

Bei der Mukoviszidose handelt es sich um die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 1 : 2000 Geburten, wobei jeder 20. ein heterozygoter Träger dieser Erkrankung ist. Die Patienten leiden an einer Störung des Salz- und Wasserhaushalts. Ein zähes Sekret verstopft die Drüsen und beeinträchtigt deren Funktion, wobei der Atem- und Verdauungstrakt am häufigsten betroffen sind. Trotz konventioneller Therapie stirbt die Hälfte der Patienten vor dem 25. Lebensjahr aufgrund von Lungenkomplikationen. 1993 wurde der erste gentherapeutische Versuch auf der Basis von Adenoviren durchgeführt, bei dem das in Adenoviren integrierte gesunde Gen in den Atemtrakt von Patienten eingebracht wurde. Der Defekt konnte für eine gewisse Zeit zwar behoben werden, doch war die Effizienz des Gentransports gering. Aufgrund der ständigen Erneuerung der Schleimhautzellen wurden darüber hinaus häufige Anwendungen nötig, die dann zu immunologischen Abwehrreaktionen des Organismus führten. Gegenwärtig laufen deswegen weitere Gentherapieversuche mit nicht-viralen Vektorsystemen (Liposomen, Nano-Partikel, etc.).

Trotz den theoretischen Hoffnungen und den durchaus vorhanden ersten Therapieerfolgen befindet sich die somatische Gentherapie noch in den Kinderschuhen und ist mit einer Vielzahl von Problemen konfrontiert.

Humane embryonale Stammzellen

Mit dem Begriff Stammzelle wird jede noch nicht ausdifferenzierte Zelle eines Embryos, Fetus oder geborenen Menschen bezeichnet, die Teilungs- und Entwicklungsfähigkeit besitzt. Auf dem Wege der Spezialisierung der Zelle nimmt das Differenzierungspotential immer weiter ab. Während aus der befruchteten Eizelle und den totipotenten embryonalen Stammzellen (bis spätestens zum 8-Zellstadium) noch ein ganzer Mensch entstehen kann, entwickeln sich aus den pluripotenten Stammzellen die verschiedenen Gewebe und Organe des Körpers. Die schließlich im Feten und Erwachsenen anzutreffenden ausdifferenzierten Stammzellen haben bereits die Determination für einen ganz bestimmten Zelltyp erreicht. Sie erfüllen wesentliche Funktionen für die ständige Regeneration von Geweben und Organen. Die Forschung an pluripotenten Stammzellen eröffnet völlig neue Möglichkeiten:

- Verständnis der Zelldifferenzierungsprozesse
- Erforschung der Regenerationsfähigkeit von Gewebetypen
- Erforschung von Umwelteinflüsse auf die Embryonalentwicklung
- Entwicklung neuartiger Medikamente
- Entwicklung von Zelltransplantationstherapien, z. B. für die Alzheimersche Krankheit, Krebs, Diabetes, Parkinson.
- Generierung kompletter Gewebeverbände und ganzer Organe

Pluripotente Stammzellen lassen sich auf derzeit auf drei Arten gewinnen. Zum einen aus durch In-vitro-Fertilisation gewonnenen Blastozysten (Embryos von 4. Bis 7. Tag), zum anderen durch sog. primordiale Keimzellen aus frühzeitig abgegangenen oder abgetriebenen Feten sowie durch Zellkerntransfer in enukleirte Eizellen ("Schaf Dolly"). Aus rechtlichen und ethischen Bedenken ist in Deutschland nur die Gewinnung pluripotenter Stammzellen aus abgegangenen oder abgetriebenen Feten erlaubt.

6) Schlußbetrachtung

Die Gentechnologie wird sich im kommenden Jahrhundert als entscheidende Schlüsseltechnologie etablieren. Neue Medikamente, Impfstoffe, diagnostische Möglichkeiten und Therapien für bis heute unheilbare Krankheiten werden mit Hilfe dieser Technik entwickelt und angewendet werden. Das enorme wirtschaftliche Potential der Genomforschung wird zusätzlich zu einem starken Schub in der Entwicklung neuer Techniken und Verfahren führen.

In der Vergangenheit zeigte sich häufig, dass Fortschritte, die das Leben verbessern sollten, teilweise mit fatalen Nebeneffekten verbunden waren, die nicht vorauszusehen waren oder einfach übersehen wurden. Die Genomforschung eröffnet Erkenntnis- und Handlungsmöglichkeiten von bislang unbekanntem Ausmaß. Daher ist dieses Forschungsgebiet von Beginn an mit einem interdisziplinären, eigenständigen Forschungsprogramm zu begleiten, in dem die vielfältigen ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen behandelt werden. Ausgangspunkt jeder ethischen und rechtlichen Betrachtung muß die Achtung vor der Würde des Individuums und das Recht auf Selbstbestimmung sein.