

Genom-Editierung

Potenzial für die Humanmedizin



Die jüngste Stellungnahme der Bundesärztekammer bietet Ärztinnen und Ärzten einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen der Genom-Editierung.

Nicht ohne Grund werden die gezielten Veränderungen von Gensequenzen durch neue molekulare Werkzeuge mit der Bearbeitung von Text verglichen und daher Gen- oder Genom-Editierung genannt. Denn wie bei einem Textbearbeitungsprogramm ist es durch Designer-Nukleasen möglich, Gene an gewünschten Positionen einzufügen, auszutauschen, zu inaktivieren und sogar die Gensequenz zu ändern. Vor allem die universell anwendbare und kostengünstige Designer-Nuklease

CRISPR/Cas9, deren Beschreibung 2020 mit dem Nobelpreis für Chemie gewürdigt wurde, kann DNA mit großer Präzision schneiden.

Aufgrund ihrer Vorteile ist die Genom-Editierung in der Grundlagenforschung längst etabliert. Zudem laufen erste klinische Studien zum Einsatz in der Humanmedizin. Dieser wird allerdings mit gemischten Gefühlen betrachtet: Einerseits weckt er Hoffnungen auf Heilung von Krankheiten, andererseits aber die Sorge, dass mit dem Eingriff in die genetische Information unvor-

hergesehene Nebenwirkungen einhergehen und ethische Grenzen überschritten werden können.

Kenntnisse über das Potenzial, aber auch die Grenzen und Risiken der Genom-Editierung und seiner Anwendungen werden für Ärztinnen und Ärzte immer wichtiger. Im Auftrag des Vorstands der Bundesärztekammer (BÄK) hat deshalb ein interdisziplinär besetzter Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirats der BÄK unter der Federführung von Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen, Direktor des Instituts für Humangenetik an der Universität Bonn, eine Übersicht erarbeitet.

Die Stellungnahme „Genom-Editierung: Perspektiven für die Humanmedizin“ gibt einen Überblick über die Methoden der Genom-Editierung, die Anwendungsfelder in den Grundlagenwissenschaften und den aktuellen Stand der klinischen Forschung zu Behandlungsperspektiven für Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen.

In einem ersten Schritt grenzt das Papier die Genom-Editierung von der konventionellen Gentherapie, der Genadditionstherapie, ab. Bei dieser wird bereits heute erfolgreich ein Gen zusätzlich in die Zelle eingeschleust, die Genomsequenz jedoch nicht „repariert“. „Im Unterschied zur Genadditionstherapie kann mit der Genom-Editierung gezielt die in der Zelle vorhandene genetische Information verändert werden“, erläutert Nöthen dem *Deutschen Ärzteblatt*.

Seit einigen Jahren seien bereits verschiedene klinische Anwendungen in der Entwicklung, die sich beispielsweise auf ein gezieltes Ausschalten einer ungünstigen Mutation bei genetischen Erkrankungen, das Induzieren einer Wirtsresistenz bei Infektionskrankheiten oder auch auf die Optimierung der Zelltherapie bei Tumorerkrankungen bezögen.

Prof. Dr. rer. nat. Toni Cathomen, der als Naturwissenschaftler aktiv an der Erarbeitung der Stellungnahme beteiligt war, sieht auch außerhalb der klinischen Anwendung ein großes Potenzial der Genom-Editierung für die Medizin.

Foto: Science Photo Library/Vemon, Tim

Insbesondere die Entwicklung von CRISPR/Cas als gentechnologisches Werkzeug im Jahr 2012 habe zu einer bemerkenswert rasanten Entwicklung der Genom-Editierung geführt, erläutert der Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie am Universitätsklinikum Freiburg dem *Deutschen Ärzteblatt*.

Benefit für viele Bereiche

Die Genschere sei ein äußerst beliebtes Werkzeug in der biomedizinischen Grundlagenforschung und auch in der Wirkstoffentwicklung. „Entwicklungsprozesse, die früher mehrere Jahre dauerten, lassen sich mit CRISPR/Cas deutlich verkürzen.“ Beispielsweise ermöglichten in der Arzneimittelentwicklung Designer-Nukleasen die gezielte Erzeugung von neuartigen In-vitro-Zellkulturmodellen, mit denen sich Tausende von Wirkstoffen im Hochdurchsatzverfahren überprüfen ließen. „Gerade im Hinblick auf die personalisierte Medizin beziehungsweise die personalisierte Wirkstoffentwicklung sind solche Systeme von herausragender Bedeutung“, betont Cathomen.

Aber auch im Bereich der Krebsforschung ermögliche die Genschere-Technologie das isolierte Studium einzelner Mutationen in

Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen vor einem isogenen Hintergrund, also ohne die störende Einflussnahme eines anderenfalls veränderten genetischen Kontexts. „In Kombination mit menschlichen pluripotenten Stammzellsystemen ermöglicht die gezielte Modifikation genetischer Schlüsselregulatoren das Studium der embryonalen Zellentwicklung, aber auch der adulten Gewebeentwicklung“, erklärt der Wissenschaftler.

In der Infektionsforschung wiederum wird die CRISPR-Technologie auch eingesetzt, um In-vitro-Zellkulturmodelle zu erzeugen, mit denen die Virusreplikation erforscht werden kann. „So konnten zum Beispiel die Infektionszyklen von Malaria, West-Nil-Virus oder Coronaviren besser verstanden und die Identifikation etwaiger Therapeutika vorangetrieben werden“, berichtet Cathomen. Die Genschere-Technologie erlaube aber auch die Generierung maßgeschneiderter Tiermodelle, um humane Krankheiten besser zu verstehen.

Eine direkte Anwendung der Genom-Editierung an Patientinnen und Patienten hat noch keine Zulassung erhalten, es laufen aber bereits einige klinische Studien, bei denen die Genschere Einsatz finden (*Kasten*).

„Die Methoden werden ständig verbessert und weiterentwickelt. Es stehen auch immer mehr Daten für eine verlässliche Risikoabschätzung bei der Anwendung am Patienten zur Verfügung“, erklärt Nöthen. Dies betreffe insbesondere die Genom-Editierung somatischer Zellen, für die eine größere Zahl klinischer Studien bereits durchgeführt oder auf den Weg gebracht wurde. „Letztlich muss aber vor jeder klinischen Anwendung eine sorgfältige Chancen-Risiken-Abwägung erfolgen“, betont der Humangenetiker.

Noch keine klinische Zulassung

Festlegen, wann die Genom-Editierung ihren breiten Einsatz in der klinischen Medizin findet, kann und möchte sich Nöthen nicht. „In der Stellungnahme sprechen wir von einer mittelfristigen Perspektive.“ Als Genetiker kenne er aber auch Entwicklungen, die schneller als vorausgesagt Eingang in die klinische Versorgung gefunden hätten. „Wer hätte vor 20 Jahren geahnt, welche Möglichkeiten wir heute in der genetischen Routinediagnostik haben?“ *Dr. med. Eva Richter-Kuhlmann*

Die Stellungnahme im Internet:
<http://daebl.de/KC38>
oder über QR-Code.



Genom-Editierung in klinischen Studien

Viele aussichtsreiche Anwendungsmöglichkeiten für die Genom-Editierung in der Humanmedizin zeichnen sich an somatischen Zellen ab.

- Insbesondere betreffen sie **monogene Erkrankungen**. Beispielsweise wird bei mehreren laufenden klinischen Studien CRISPR/Cas9 zur Behandlung der β -Thalassämie oder Sichelzellenanämie eingesetzt. Eine erste klinische In-vivo-Studie setzte Genschere zur Behandlung der lysosomalen Speicherkrankheit Mukopolysaccharidose Typ 2 ein, auch bekannt als Morbus Hunter. Weitere Genom-Editierungsstudien adressieren die Hämophilie und die Mukopolysaccharidose Typ 1. Vor dem Einsatz in der Klinik sind jedoch noch weitere präklinische Studien notwendig.

- Bei **Infektionskrankheiten** sind die Induktion einer Wirtsresistenz oder das Entfer-

nen beziehungsweise Inaktivieren des Pathogen-Genoms mögliche Ziele der Genom-Editierung: Die erste klinische Studie mit einer Designer-Nuklease wurde vor rund zehn Jahren zur Therapie der Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) initiiert. Weitere Studien zur Behandlung von Virus-erkrankungen mithilfe von Designer-Nukleasen sind in Planung oder bereits gestartet, beispielsweise zur Behandlung der therapieresistenten Herpes-simplex-Virus-1-Keratitis oder von Papillomvirus-Infektionen zur Vermeidung sowie der Behandlung von Neoplasien.

- Anwendungen von Designer-Nukleasen in der **Onkologie** werden vornehmlich ex vivo zur Optimierung der Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) erforscht. So wird die CAR-T-Zelltherapie in

Kombination mit der Genom-Editierung weiterentwickelt und auf zusätzliche Tumorentitäten ausgedehnt. Es laufen klinische Studien zur kurativen Behandlung der akuten myeloischen Leukämie, des Multiplen Myeloms, verschiedener B-Zell-Neoplasien sowie solider Tumorentitäten.

Im Vergleich zur Anwendung der Genom-Editierung an somatischen Zellen ist die Veränderung des menschlichen Erbguts an **Embryonen und Keimbahnzellen** ethisch viel problematischer. Während das Embryonenschutzgesetz in Deutschland jegliche Intervention an Keimbahnzellen verbietet, wird im Ausland an Embryonen geforscht. Im Fokus der Forschung zur Anwendung der Genom-Editierung stehen Korrekturen von Mutationen bei monogenen Erkrankungen.