

## **Gezähmte Aids-Viren als sichere Genfähren zur Behandlung erblicher Augen- erkrankungen**

Ein verändertes Aids-Virus verwendete eine internationale Gruppe von Wissenschaftlern für die Genübertragung in Netzhautzellen von Mäusen. Damit gelang erstmalig die Behandlung einer erblichen Augenerkrankung durch Gentherapie. Die Forscher veröffentlichten die Ergebnisse jetzt in der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift *Nature Medicine*\*.

Die Suche galt einem viralen Vektor, der Gene zu therapeutischen Zwecken in die Netzhaut einer Maus einbringen konnte, ohne Mutationen auszulösen. Das Therapiegen sollte – über möglichst lange Zeit – für die defekte, zelleigene Kopie einspringen und von der Zelle vervielfältigt werden. Die Lösung in Form eines veränderten Aids-Virus fanden die Londoner Wissenschaftler **Dr. Rafael Yáñez- Muños** und **Professor Adrian Thrasher**. **Professor Christof von Kalle** vom Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg war mit seiner Gruppe an Untersuchungen zur Effizienz und zu Sicherheitsfragen dieser Vektoren beteiligt.

Gentherapie ist die Behandlung von Erbkrankheiten durch das Einbringen von Genen in die Zellen betroffener Gewebe. So kann die Funktion des eingebrachten Gens die Fehlregulation oder den Ausfall mutierter Gene ausgleichen. Bei der hier untersuchten Methode transportierte eine stark abgewandelte Form des Aids-Virus das genetische Material in die Zellen. Dazu wurden die Sequenzen, die das Virus gefährlich machen, aus dessen genetischer Information entfernt und stattdessen das benötigte Gen ergänzt. Mögliche Risiken eines solchen Vorgehens liegen darin, dass die Gene unkontrolliert in das Genom der Wirtszelle eingebaut werden und dabei wichtige Informationen verändern können (Insertionsmutagenese). Je nach Platzierung dieser Insertion kann sich daraus Krebs entwickeln.

Yáñez-Muños et al. umgingen dieses Problem, indem sie durch Veränderung der viralen Erbinformation den Einbau in das Genom der Wirtszelle verhinderten. Um zu überprüfen, ob die Zelle die neuen Informationen dennoch ablas und in Proteine übersetzte, ließen die Wissenschaftler das Virus ein Quallen-Gen in die Netzhautzellen injizieren. Dieses enthielt den Bauplan für ein Protein, das nach Belichtung mit Licht einer anderen Wellenlänge grün fluoresziert. Weil die neue Information konstant umgesetzt wurde, leuchteten die Augen der Mäuse grün, sogar noch neun Monate später. Entsprechend effektiv gelang diese Methode auch mit dem therapeutischen Gen. Die Heilung dieser seltenen Netzhauterkrankung im Mausmodell ist laut Yáñez-Muños und Thrasher richtungsweisend für die Behandlung anderer erblicher Augenkrankheiten. Die Erprobung am Menschen sollte bereits in zwei bis drei Jahren möglich sein.

Gentherapien sind bereits in früheren Studien zur Behandlung erblicher Blutkrankheiten erfolgreich eingesetzt worden, hatten aber in drei Fällen eine Leukämie-ähnliche Erkrankung zur Folge. Von Kalle fand den Grund dafür in der unbeabsichtigten Aktivierung eines krebsauslösenden Gens. Das Therapiegen hatte sich nahe bei einem solchen Gen in die Erbsubstanz eingefügt und verursachte dadurch abnormales Zellwachstum. Wie in der vorliegenden Arbeit will von Kalle die molekularen Vorgänge der Vektorfunktion auffinden und verstehen, um die Gentherapie frei von solchen Nebenwirkungen zu machen.

\* *Rafael J Yáñez-Muñoz, Kamaljit S Balaggan, Angus MacNeil, Steven J Howe, Manfred Schmidt, Alexander J Smith, Prateek Buch, Robert E MacLaren, Patrick N Anderson, Susie E Barker, Yanai Duran, Cynthia Bartholomae, Christof von Kalle, John R Heckenlively, Christine Kinnon, Robin R Ali & Adrian J Thrasher: Effective gene therapy with nonintegrating lentiviral vectors, Nature Medicine, March 2006, Volume 12 (3), pp 348 – 353*

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90

Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter [www.dkfz.de/pressemitteilungen](http://www.dkfz.de/pressemitteilungen)

Dr. Julia Rautenstrauch  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2854  
F: +49 6221 42 2968