

Keine Krebsgefahr durch Gentherapie-Virus

Seit kurzem ist erstmals in der westlichen Welt ein modifiziertes Adeno-assoziiertes Virus (AAV) für die klinische Gentherapie zugelassen. Wissenschaftler vom Nationalen Centrum für Krebserkrankungen (NCT) Heidelberg und vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) wiesen zusammen mit der Biotech-Firma uniQure nach, dass von dem als Gentaxi eingesetzten Virus keine Krebsgefahr ausgeht. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in der Zeitschrift Nature Medicine veröffentlicht.

Im Herbst 2012 hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA das modifizierte Adeno-assoziierte Virus AAV-LPL^{S447X} als erstes gentherapeutisches Verfahren überhaupt in der westlichen Welt für den klinischen Einsatz zugelassen. Die niederländische Biotech-Firma uniQure hatte AAV-LPL^{S447X} zur Behandlung einer seltenen erblichen Stoffwechselerkrankung entwickelt: An der Lipoprotein-Lipase Defizienz (LPLD) leiden etwa ein bis zwei unter einer Million Menschen. Die Krankheit verursacht schwere, lebensbedrohliche Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Betroffene Personen tragen einen Defekt im Gen für das fettabbauende Enzym Lipoprotein-Lipase. AAV-LPL^{S447X} soll als Gentaxi eine intakte Genkopie in die kranken Zellen einschleusen.

Die für die Gentherapie modifizierten Viren können ihr Erbgut nicht in das Genom der Zelle einbauen, ihnen fehlt das dafür notwendige Enzym. Dennoch kommt ein solcher Einbau gelegentlich vor. „Wir mussten ausschließen, dass AAV-LPL^{S447X} sich bevorzugt in solche Stellen des Erbguts setzt, wo dieser Einbau krebsfördernde Gene aktivieren könnte. In der Vergangenheit war genau dies bei einem gentherapeutisch genutzten Virus beobachtet worden“, sagt Dr. Manfred Schmidt. Der Molekularbiologe leitet eine Arbeitsgruppe im NCT Heidelberg und im DKFZ, die sich mit der Sicherheit gentherapeutischer Verfahren befasst.

Gemeinsam mit Wissenschaftlern von uniQure untersuchten die Heidelberger Forscher das Erbgut von fünf LPLD-Patienten, die mit AAV-LPL^{S447X} behandelt worden waren. Außerdem überprüften sie auch Mäuse, die das therapeutische Virus in die Muskulatur oder die Blutbahn verabreicht bekommen hatten.

Die Untersuchung der Genome mehrerer Millionen einzelner Zellen von insgesamt fünf behandelten Patienten zeigte, dass AAV-LPL^{S447X} wie erwartet sehr selten in das Erbgut der Wirtszelle integriert (weniger als 1 von 1000 AAV-LPL^{S447X}-Partikeln). In den meisten Fällen überdauert das Viruserbgut als eigene Struktur im Zellplasma. Kommt es doch zum Einbau des Viruserbguts, so geschieht dies an zufälligen Stellen, die Forscher entdeckten keinerlei Präferenzen für bestimmte Stellen im menschlichen Genom.

Besonders überrascht waren Christine Kaepfel und Raffaele Fronza, gemeinsame Erstautoren der Arbeit, als sie das AAV-LPL^{S447X}-Erbgut im so genannten Mitochondrien-Genom entdeckten. Mitochondrien sind kleinste membranumhüllte Strukturen, die die Zelle mit Energie versorgen. Als einziger Zellbestandteil neben dem Zellkern enthalten sie DNA. „Dass ein Adeno-assoziiertes Virus von sich aus ins Mitochondrien-Genom integriert, ist vorher noch nie beobachtet worden“, berichten die Wissenschaftler.

„Wir haben hier erstmalig bei AAV-behandelten Patienten umfassend analysiert, ob und wo sich das Virusgenom integriert und können nun AAV-LPL^{S447X} als sicher ansehen. Die wenigen Fälle, in denen wir in Muskelzellen einen Einbau des Viruserbguts beobachtet haben, spielen angesichts all der Umbauten und Rearrangements, die in unserem Erbgut ohnehin ständig stattfinden, kaum eine Rolle“, so der Studienleiter Manfred Schmidt.

AAV-LPL^{S447X} gilt als ein Prototyp-Vektor für die Gentherapie. „Wenn sich AAV-LPL^{S447X} bewährt, sind in Zukunft auch Gentherapien gegen häufigere Krankheiten wie etwa die Huntington'sche Erkrankung oder auch Parkinson denkbar“, hofft Schmidt. Inzwischen sind auch immer mehr Krankheiten bekannt, die mit veränderten Mitochondrien-Genen im Zusammenhang stehen. Die neu entdeckte Eigenschaft des AAV-Vektors könnte sich auch für die Korrektur von Gendefekten im menschlichen Mitochondrien-Erbgut als nützlich erweisen.

Christine Kaeppel, Stuart G Beattie, Raffaele Fronza, Richard van Logtenstein, Florence Salmon, Sabine Schmidt, Stephan Wolf, Ali Nowrouzi, Hanno Glimm, Christof von Kalle, Harald Petry, Daniel Gaudet Manfred Schmidt: A largely random AAV integration profile after LPLD gene therapy. Nature Medicine 2013, DOI: 10.1038/nm.3230

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ 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.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de