

Thema: Gentherapie

Im Arsenal der modernen biotechnologischen Möglichkeiten zur Behandlung von unbehandelbaren oder schwer behandelbaren Krankheiten findet man rekombinante Antikörper, extrem wirkungsvolle und spezifische Agonisten und Antagonisten, induzierbar je nach gewünschtem Ziel, small Molecules, virtuell designbare synthetische im Vergleich zum Antikörper äußerst kleine Moleküle, und und.

Die Fülle an Information und Technologie die uns heutzutage zur Verfügung steht, scheint Eingriffsmöglichkeiten in den tiefsten Kern der Prozesse der Natur in nahezu jeder Hinsicht möglich werden.

Im Tiermodell, wo die strengen Auflagen zur Medikamenteneinführung(u.A z.B. die Notwendigkeit Studienphasen von 1 bis 4 zu durchlaufen) nur bedingt greifen ist nahezu jede Krankheit bzw. jedes „Krankheitsmodell“ heilbar, jeder Prozess beeinflussbar, ja in der Drosophila ist bereits der Geist, das „Hirn“ der Taufliege nahezu nach belieben beeinflussbar(z.B. Optogenetic control of selective neural activity in multiple freely moving *Drosophila* adults – PNAS)

Wir leben in einer Zeit, da das Tor aufgestossen wurde in einen Horizont, der so weit scheint, der dem Mensch so große Möglichkeiten verleiht, dass man sich fragen muss ob die Zeit bereits reif war.

Und unter all diesen Möglichkeiten und Methoden scheint eine in ihrer Einfachheit und Logik hervorzustechen.

Seit April 2003 gilt das Humane Genom als entschlüsselt, seit 1970 ist die Reverse Transkriptase bekannt, 1983 wurde in Paris HIV identifiziert, eine wahre Geißel der Menschheit.

1996 publizierten Luigi Naldini et al. eine Arbeit namens „In Vivo Gene Delivery and Stable Transduction of Nondividing Cells by a Lentiviral Vector“

In dieser Arbeit war HIV verändert worden in eine Fähre, einen Vektor.

Diese Fähre, „beladen“ mit der Sequenz eines gewünschten Proteins, nachwievor ausgestattet mit den sonst so gefürchteten Möglichkeiten von HIV bot die Möglichkeit auch nicht mitotische Zellen, wie sogar Neuronen zu transduzieren, ins Genom über die oben erwähnte Reverse Transkriptase stabil zu integrieren und damit eine äußerst robuste und andauernde Expression der „Ladung“, also der in die Fähre eingesetzten Sequenz zu ermöglichen.

So war also die Geißel der Menschheit verwandelt worden in ein potenziell therapeutisches Vehikel, von einem perfiden Krankheitserreger zu einer potenten therapeutischen Waffe gegen Erbkrankheiten, Krebs, ja grundsätzlich alle Krankheiten, da alle Krankheiten in Ihrer Äußerung und in Ihrem kleinsten gemeinsamen Vielfachen nach dem Dogma der Molekularbiologie verlaufen sollten.

Dieses und andere(jedoch von weniger potenten Viren abgeleitete und daher weniger potente Vehikel) Vektorsysteme wurden in diesen Jahren entwickelt und die Euphorie war groß.

Doch so stark diese Waffen auch waren, so stark waren auch die Nebenwirkung dieser neuen Therapie, der Gentherapie.

Leukämien, immense allergische Reaktionen, Inflammation, Fehlintegration(auch Grund für die Leukämien) dämpften die Hoffnungen beinahe so stark wie sie erst entflammt waren.

Die Kontrollierbarkeit war begrenzt und bescherte den ersten Patienten Nebenwirkungen von Leukämien bis schnellem Tod(Jesse Gelsinger - <http://www.nytimes.com/1999/11/28/magazine/the-biotech-death-of-jesse-gelsinger.html>)

2012 wurde das erste Gentherapeutikum in Europa zugelassen, Glybera.

Es sind beinahe 20 Jahre seit der ersten Euphorie der Gentherapie vergangen, es wurde vieles über die Interaktion von Viren und Wirt über die Mechanismen der Virusresistenz, über die Biologie der Infektion gelernt.

Es werden Kinder mit tödlichen Erbkrankheiten des Immunsystems durch Gentherapie geheilt angeborene Erkrankungen der Netzhaut korrigiert, ja sogar Krebs wird durch Viren aufgefressen, es klingt wie ein Märchen.(siehe Links im Anhang)

Dennoch stellen Sicherheit und Effizienz der notwendigerweise abgeschwächten und veränderten Fahren immer noch große Hindernisse für eine breitere Anwendung der Gentherapie da.

Auch die gesetzlichen Regulatorien stellen einen der Gründe für die schleppende Ankunft der Gentherapeutika im klinischen Alltag dar, Technologien, die seit Jahren bekannt sind, erreichen den Patient erst Jahre später, oder zu spät.

Dennoch lassen die Ergebnisse gerade auch jüngst publizierter Studien wie z.B. der HIV Gentherapie oder der Adrenoleukodystrophie die Zukunft der Gentherapie sicher erscheinen.

Um Krankheiten wirklich kausal zu behandeln, ja zu korrigieren, ohne belastende Medikation über Jahre, ohne zwingende Nebenwirkungen unspezifischer oder symptomatischer Medikation, muss die Wurzel der Pathologie gepackt werden.

Auch die Gabe eines small Molecule über Jahre wird einen angeborenen Defekt nur lindern, nie aber korrigieren.

Wie sooft muss man sich der Möglichkeiten der Natur bedienen, ja ihr etwas „abschauen“ und die Viren oder auch non-virale Möglichkeiten des Gentransfers für den therapeutischen Benefit des Patienten verwenden.

Und so ist der derzeitige Stand der Therapie vieler und gerade der besonders verheerenden Krankheiten unbefriedigend.

Man wird sehen, was die kommenden Jahre bringen werden, oder ob unser derzeitiges Wissen, das uns bereits so weit und umfassend scheint, verglichen zum rudimentären Wissen unserer Vorgänger, nur der Anfang ist, dass wie ich bereits am Anfang sagte, dies nur das Tor war, das aufgestossen wurde, nur der Eingang in einen ganz neuen Horizont, uns einen Weg eröffnet, den wir noch etliche Jahre gehen müssen, bis vielleicht irgendwann die Spezies der „unheilbaren Krankheiten“ der „angeborenen Defekte“ nurmehr ein böses Märchen ist, ins Reich der Märchen verbannt durch die Beharrlichkeit und die Hoffnung jener, die in ihrer Überzeugung diesen Weg gehen werden.

Innsbruck am 15.4.2014

Anhang siehe nächste Seite

Anhang:

Another Blind Boy Sees the Light, Thanks to Gene Therapy

<http://blogs.plos.org/dnascience/2013/11/21/another-blind-boy-sees-the-light-thanks-to-gene-therapy/>

Gene Therapy -- The time is now: Nick Leschly at TEDxBoston

<https://www.youtube.com/watch?v=Ez560GnkSrE>

The Forever Fix: Gene Therapy and the Boy Who Saved It

http://www.amazon.com/Forever-Fix-Gene-Therapy-Saved/dp/1250015774/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1384907412&sr=1-1&keywords=The+Forever+Fix%3A+Gene+Therapy+and+the+Boy+Who+Saved+It

Gene Therapy Targets “Bubble Boy” Disease

<http://hms.harvard.edu/news/gene-therapy-targets-bubble-boy-disease-6-29-11;>
<https://www.youtube.com/watch?v=ICtFwiMrHvA>

HIV Gene Therapy

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1300662>

Oncolytic Viruses

<https://www.youtube.com/watch?v=ugBp12ttbM>

<http://jco.ascopubs.org/content/27/34/5763.long>

Adrenoleukodystrophy Gene Therapy

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365775>