

Kurzfassung des Vortrages von Prof. Dr. U. Kleeberg, Berlin

Gentechnologie und Arzneimittel

Die somatische Gen- und Zell-Therapie zeichnet sich als junge Disziplin der molekularen Medizin durch den innovativen Einsatz molekularbiologischer und gentechnologischer Methoden aus. Es werden die genotypischen Charakteristika und Ursachen von Krankheiten analysiert und mit molekulargenetischen Instrumentarien behandelt. In atemberaubendem Tempo ist durch die genetischen Erkenntnisse der letzten Jahre ein neues Szenario von der Struktur, Funktion und Variationsbreite des menschlichen Genoms entstanden. So werden durch Pharmakogenetik und -genomik die traditionellen Vorstellungen von uniformen Krankheitsbildern und entsprechend standardisierten Arzneitherapien aufgehoben. An ihre Stelle tritt eine individuelle genetische Variabilität (SNiPs, Gen-Chip), die durch eine entsprechend 'individualisierte' Arzneitherapie behandelt wird. Auch für Genterapeutika und Biotechnologica bleiben die Definitionen und Regularien des Arzneimittelgesetzes gültig.

Die weltweit durchgeführten Studien zur somatischen GenTherapie haben im letzten Jahrzehnt eine Zahl von weit über 400 klinischen Protokollen erreicht. Das bedeutet, dass seit dem Beginn der ersten Genterapien (ADA-Defizienz) bisher an über 4000 Patienten Erfahrungen mit 'in vivo'-Gen-Transfer-Methoden und mit 'ex vivo' gentechnologisch modifizierten Zellen gesammelt worden sind. Das Studiendesign des überwiegenden Anteils der klinischen Protokolle ist auf die Behandlung von Tumor-Erkrankungen (ca. $\frac{3}{4}$) gerichtet, solide Tumore stellen den Hauptanteil der Indikationen dar. Ein Fünftel bezieht sich auf die genterapeutische Beeinflussung der HIV-Infektion (AIDS). Die 'cystischen Fibrose'-Patienten werden in repräsentativen Studien-Gruppen behandelt. Zu cardiovasculären Erkrankungen befinden sich die Therapieansätze im Anfangsstadium, so dass sie zahlenmäßig noch gering sind. Das trifft ebenso für monogene, neurogene Krankheitsbilder zu (z.B. Mb. Huntington).

Anhand von charakteristischen Therapie-Situationen werden einige Beispiele dargestellt :

- I. Die Genterapie-Studie an über 200 Glioblastom-Patienten, bei denen der Transfer des Thymidinkinase-Gens ins Tumorgewebe mit Hilfe vektorproduzierender Fibroblasten-Zellen vermittelt wurde (Novartis).

- II. Das Prinzip der Pro-Drug-Aktivierung, beispielsweise durch spezifische, humane Cytochrom-P450-Formen. Häufigere pharmakogenetische Defizienzen können der Anlaß für eine verminderte Arzneimittel-Elimination sein und zu cytotoxischen Reaktionen bei Tumorpatienten führen.
- III. Das Diagnose- und Therapie-Projekt zur cystischen Fibrose bildet ein molekularbiologisches Lehrbeispiel. Von der molekularen Ebene der Genmutationen (Polymorphismen) werden verschiedene Funktionsstörungen am CFTR-Protein-Komplex veranschaulicht. Für die in-vivo-Transduktion des therapeutischen Gens in das Bronchialepithel kommt neben Adenoviren auch die Lipofektion in Frage;
- IV. Der häufigste Tumor bei Frauen ist nach wie vor das Mamma-Carcinom. Hier werden neben erprobten Chemotherapeutika jetzt auch monoclonale, humanisierte Antikörper eingesetzt (HERCEPTIN / Trastuzumab). Essentielle Voraussetzung ist der Nachweis einer Her2-Überexpression bei der betreffenden Patientin. Hierfür wurde ein spezifischer Test entwickelt (HERCEPTEST).

Die 'Vorlage' der klinischen Prüfungs-Unterlagen erfolgt beim zuständigen Bundesinstitut, nachdem sie durch ein Ethik-Votum der Kommission für somatische Gentherapie bei der Bundesärztekammer legitimiert worden sind. In enger Verbindung mit der Effizienz des Gentransfers erheben sich relevante Fragen zu den Sicherheitsaspekten für Patienten, Kontaktpersonen und für die Umwelt. Das engmaschige Patientenmonitoring hat bisher keine Hinweise für eine kritische Rekombination der defizienten Retroviren (gag/pol/env) erbracht. Bei in vivo-applizierten Adenoviren sind jedoch starke systemische Nebenwirkungen beobachtet worden (reaktives Fieber, Influenza-Symptome, Thrombopenie ...), die auch zum Behandlungsabbruch geführt haben. Die viralen Vektoren bleiben im Brennpunkt der Kritik. Einerseits wegen der immer noch insuffizienten Gentransfer-Effizienz und andererseits wegen der potentiellen Risikosituationen (vergl. Fall J. Gelsinger). Für Retroviren haben sich bei Tausenden von Patientenproben bisher keine Hinweise auf Rekombinationen erbringen lassen.

Die Risiko-Nutzen-Bewertung der Gentherapie wird es künftig erlauben, Therapiestudien in Angriff zu nehmen, die weniger bedrohlichen Krankheitsbildern gewidmet sind. In erster Linie ist an vaskuläre Erkrankungen - wie die Prävention von coronaren Re-Stenosen zu denken, aber auch an die Beeinflussung des destruierenden Entzündungsprozesses bei der rheumatoiden Arthritis. Als Wirkprinzipien werden angiogenetische Faktoren (EGF;

NO-Synthetase) bzw. Antikörper gegen Cytokine (IL-1-Receptor-Antikörper-Protein; TNF_α-Ab) ins Spiel gebracht.

Bewertung der Chancen und Risiken somatischer Gentherapeutika :

1. Die notwendige administrative Kontrolle und Bewertung gentherapeutischer und biotechnologischer Innovationen erfordert Transparenz und Koordination zwischen den nationalen Fachgremien und eine maßvolle Harmonisierung der gemeinsamen europäischen Richtlinien. Unter der Leitung der EMEA (London) wurde von den EG-Staaten eine Guideline zu somatischen Gentherapeutika und ihrer sicheren Handhabung während der klinischen Erprobung vorgelegt.
2. Für die fachliche und ethische Überwachung klinischer Prüfungen verfügt Deutschland über kompetente Gremien (Bundesinstitute PEI und BfArM; ZKBS am RKI; Kommission somatische Gentherapie der Bundesärztekammer; Landesbehörden und DAG-GT). Eine einheitliche Datenbank aller gentherapeutischen Studiendetails ist eingerichtet worden.
3. Die Betrachtungsweise der somatischen GenTherapie als einer Komponente innerhalb einer optimierten Therapiekombination wird dieser neuen Behandlungsform weit besser gerecht, weil so ihre Chancen zur klinischen Wirksamkeit erhöht werden. Zugleich sollten überzogene Erwartungen in der Medienöffentlichkeit vermieden werden.

Dass der steigende Bedarf an menschlichen Transplantaten nicht mehr erfüllt werden kann, soll mit dem Ersatz durch Xenotransplantate (z.B. Nieren) von transgenen Tieren deutlich gemacht werden .