

**Zeitschrift:** Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin  
**Herausgeber:** Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen  
Forschung  
**Band:** - (2005)  
**Heft:** 64

**Artikel:** Mit Genen heilen  
**Autor:** Heuss, Christian  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-968417>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 02.02.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**



Jules Spinatsch

# Mit Genen heilen

VON CHRISTIAN HEUSS

Anfang der 90er Jahre setzte die Forschung grosse Hoffnungen auf die Gentherapie. Doch als die Anwendung auf sich warten liess und sogar mehrere Versuchspersonen starben, geriet der Therapieansatz in Verruf. Nun zeigen sich erste Erfolge.

Vor 15 Jahren war die Welt noch eine andere: «Gesundes Gen rein – für immer geheilt.» Das war die grosse Verheissung der Gentherapie. Krankheiten sollten nicht mehr symptomatisch mit pharmakologischen Medikamenten bekämpft werden, sondern an ihrer Wurzel – den krankhaften Genen – angepackt werden.

Die Gentherapie werde innert weniger Jahre die Medizin revolutionieren, hiess es damals – auch in der Schweiz. «Dieses Bild war leider recht naiv», sagt Sandro Rusconi rückblickend, der Leiter des Nationalen Forschungsprogramms «Somatische Gentherapie» (NFP 37) und Professor für Biochemie an der Universität Freiburg.

Auch die Schweiz ist 1995 auf den anrollenden Gentherapiezug aufgesprungen. Mit dem NFP 37 sollten auch hier viel versprechende Gentherapien im Labor erforscht und dann vor allem auch in der Klinik ausprobiert werden. Über dreissig Forschungsgruppen haben im Rahmen des NFP 37 von 1996 bis 2002 mit der Gentherapie mehr oder weniger erfolgreich experimentiert. Einige wenige Projekte stecken heute einige Jahre nach Abschluss des Programms in der frühen klinischen

Versuchsphase. Anfang der 90er Jahre erschienen der Körper und seine Gene noch als einfaches Baukastensystem. Ein Gen war nicht viel mehr als die Bauanleitung für ein Eiweiss mit einer einzigen definierten Funktion. Die gerade entwickelten Technologien der Molekularbiologie versprachen Fehler in dieser Bauanleitung – zum Beispiel bei einer Erbkrankheit – einfach zu korrigieren. Es herrschte eine Euphorie- und Aufbruchstimmung.

## Therapierte Zellen müssen überleben

Vor allem bei Erbkrankheiten, die auf die Veränderung eines einzelnen Gens zurückzuführen waren, wollte man die Gentherapie schon bald einsetzen, etwa für die Mukoviszidose (cystische Fibrose) oder die muskuläre Dystrophie. «Paradoxe Weise funktioniert die Gentherapie gerade in diesen Fällen noch immer nicht», sagt Sandro Rusconi. Die grosse Kunst der Gentherapie – damals wie heute – ist die erfolgreiche Übertragung der gewünschten Gene in die richtigen Zellen und Organe. «Therapierte Zellen müssen überleben können. Eine wirksame Gentherapie gegen eine chronische Krankheit

trifft daher am besten die Stammzellen. Doch das Konzept der Stammzellen war vor zehn Jahren gar noch nicht so entwickelt wie heute», erklärt Rusconi.

Für den Gentransfer nutzt man die biologische Fähigkeit von Viren, Gene in Körperzellen einzuschleusen. Adenoviren oder Lentiviren zum Beispiel sind so umgebaut worden, dass sie ihre pathogenen Eigenschaften verloren haben, dafür aber nun hocheffizient Gene in Zellen übertragen können. Die ersten klinischen Versuche Anfang der 90er Jahre scheiterten damals noch am ineffizienten Gentransfer in die kranken Körperzellen der Patienten. Heute hingegen kennt man eine ganze Palette von solchen Genfähren mit unterschiedlichsten Eigenschaften – je nach gewünschter Therapie. «Keine Genfähre ist ideal für alles. Aber die Hürde, Gene in den Körper zu transferieren, ist zum grossen Teil geschafft», sagt Sandro Rusconi.

Die ersten klinischen Gentherapieversuche gehen zurück ins Jahr 1990. Angeborene Enzymdefekte wie die Adenosin-Deaminase-Defizienz (ADA), die zu einer schweren Immunschwäche führt, oder gewisse Formen der Bluterkrankheit

(Hämophilie) standen im Visier der Forschenden. Doch die Mehrzahl der heute über 4000 behandelten Patienten und Freiwilligen wurden gentherapeutisch gegen Krebs behandelt. Allerdings hat bisher kaum eine Therapie den Sprung aus dem experimentellen Stadium geschafft. Die beobachteten Nebenwirkungen, technische Probleme oder fehlende Wirkung der Therapie zeigten und zeigen, dass viele der auf dem Papier einfachen Konzepte («Gen rein – gesund») im zell- und körperphysiologischen Kontext viel komplexer sind.

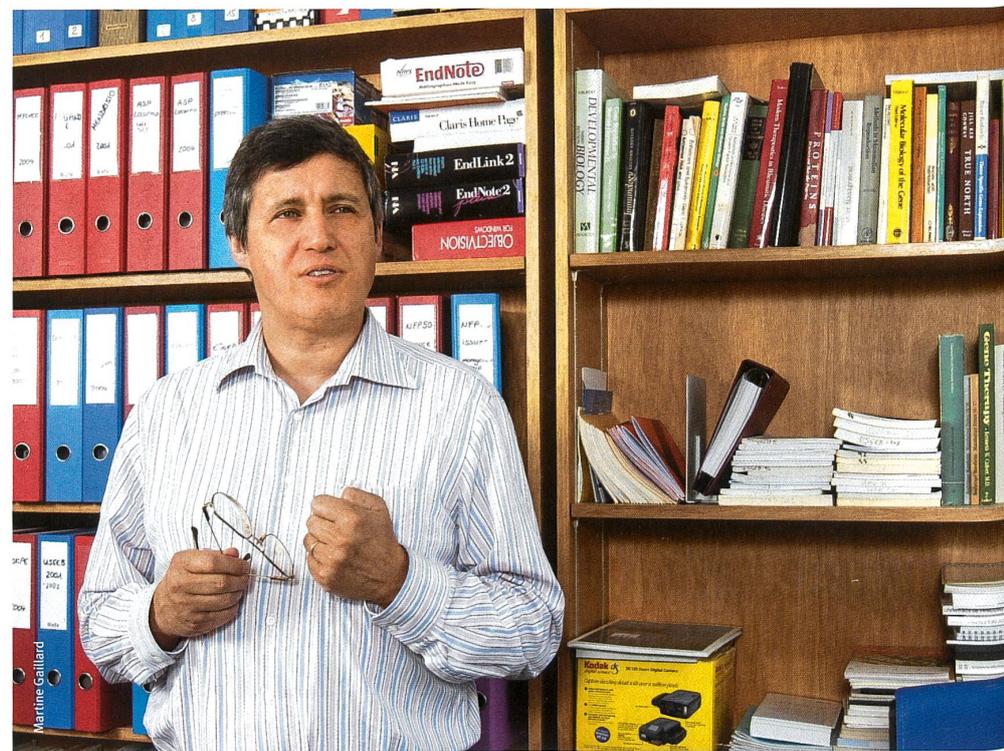
### Körper wehrt sich

Doch eines der grössten Probleme bleibt bis heute die Immunabwehr des Körpers. Zu Genfähren umgebaute Viren können eine volle Abwehrreaktion des Immunsystems mobilisieren. Das Immunsystem versucht, sowohl die freien Virenpartikeln als auch die davon infizierten Zellen sofort zu eliminieren. Zudem ist es vorgekommen, dass sich die Immunabwehr gegen das Produkt des eingeführten Gens richtete. «Wir haben diese Schwierigkeiten zu Beginn unterschätzt», sagt Rusconi.

Im Falle des 1999 verstorbenen Jesse Gelsinger – des ersten Gentherapieopfers – reagierte das Immunsystem heftig gegen in die Leber eingespritzte Adenoviren. Der Patient war innert zwei Tagen tot. Dies hat zu einer verstärkten Überwachung von immunologischen Abwehrreaktionen bei einer gentherapeutischen Behandlung geführt. «Wir sind sehr viel vorsichtiger geworden», sagt denn auch der Immunologe Reinhard Seger von der Universitätskinderklinik in Zürich.

Reinhard Seger gehört zu den wenigen Forschenden in der Schweiz, die selber an klinischen Gentherapieversuchen beteiligt sind. Sein Ziel ist die Behandlung der chronischen Granulomatose. Die Betroffenen können sich wegen eines angeborenen En-

**«Die Hürde, Gene in den Körper zu transferieren, ist zum grossen Teil geschafft.»**



## «Enormer Erfolgsdruck»

Die Gentherapie gehört an die Universitäten, da sie noch viel Grundlagenforschung braucht, sagt Sandro Rusconi von der Universität Freiburg, der das Nationale Forschungsprogramm «Somatische Gentherapie» (NFP 37) geleitet hat.

**Es gab in der Geschichte der Gentherapie grosse Rückschläge. Inwieweit haben sie der Gentherapie geschadet?**

**Sandro Rusconi:** Diese Rückschläge waren leider notwendig und wichtig. Sie haben die unnötigen Spekulatoren vertrieben. Natürlich fehlte damit Geld, und auch gute Forschungsideen fanden keine grosse Unterstützung mehr. Aber es hat die übertriebenen Hoffnungen und das perverse Spiel mit Geld gebrochen.

**Aber es kam auch zu Todesfällen.**

Ja. Man weiss von drei Todesfällen. Sie sind natürlich tragisch. Jede Person, die ge-

storben ist, war eine zu viel. Aber wenn wir an andere medizinische Fortschritte denken, wie die ersten Versuche mit der Transplantationsmedizin, dann sind daran viel mehr Menschen gestorben.

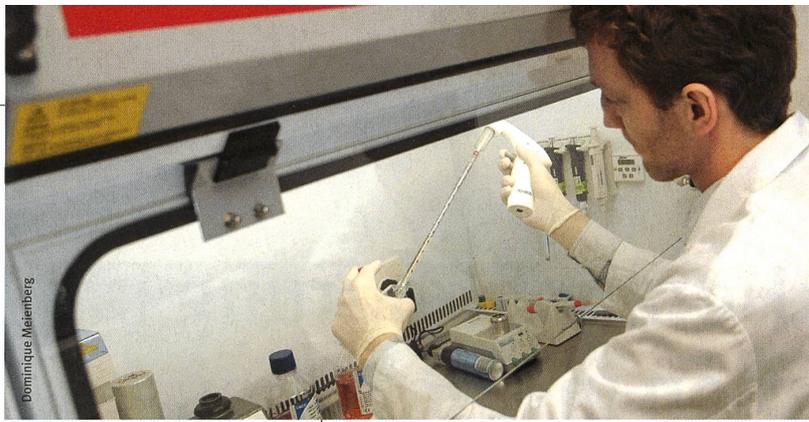
**Der Auf- und Niedergang der Gentherapie verlief parallel mit dem Platzen der New-Economy-Blase. Sehen Sie da einen Zusammenhang?**

Der Drang der Risikokapital-Anleger in die Gentherapie war der absolute Killer. Plötzlich war die Gentherapieforschung unter enormem Erfolgsdruck. Sie wurde aus der akademischen Welt herausgerissen. Solche experimentelle Systeme brauchen Zeit, und man muss sie in aller Ruhe studieren können. Die Universität ist der einzig richtige Ort heute für die Gentherapie.

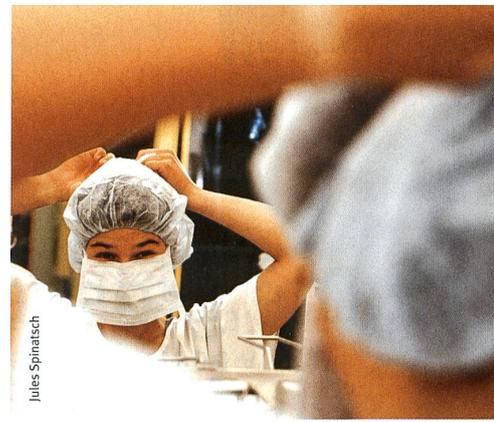
**Mit dem Nationalen Forschungsprogramm «Somatische Gentherapie» wollte sich die Schweiz in diesem Bereich an der Spitze positionieren. Gelungen?**

Ich glaube, das grösste Verdienst des Programms war die Ausbildung der etwa 40 Doktorandinnen und Doktoranden. Wenn nur ein paar wenige in der Gentherapie weitermachen, dann ist das eine gute Ausbeute. Dann gab es zwischen fünf

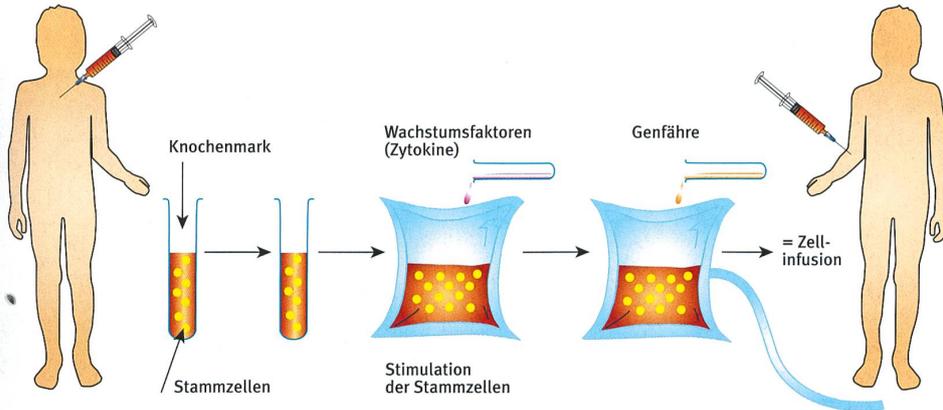
Bei gentherapeutischen Eingriffen nicht wegzudenken: der Mundschutz und die sterile Werkbank. Letztere erlaubt dank einem eingebauten Luftfilter steriles Arbeiten wie hier an der Universitäts-Kinderklinik in Zürich das Pipettieren.



Dominique Meilenberg



Jules Spinatsch



## Gentherapie bei angeborener Immunschwäche

Blutstammzellen aus dem Knochenmark des Patienten werden im Reagenzglas angereichert und mit Wachstumsfaktoren (Zytokine) zum Wachstum angeregt. Mit Hilfe einer Genfähre wird im Erbgut der Stammzellen das fehlende Gen eingefügt. Die behandelten Zellen werden mittels Infusion dem Patienten zurückgegeben, siedeln sich im Knochenmark an und bilden ein intaktes Immunsystem.

und sieben Patente. Klinisch hat das Programm aber nicht sehr viel Neues bringen können.

### Wie müsste ein NFP «Gentherapie» heute aussehen?

Gleich wie damals. Ausgerichtet auf die Grundlagenforschung. Der Vorteil heute wäre, dass man bereits mehr Erfahrungen gemacht hätte und es auf einen solideren Grund bauen könnte. Ein NFP «Gentherapie» hätte heute eine gute Chance, hochstehende Forschung zu betreiben und auf Resultate zu kommen, die konkret sind und in der Klinik brauchbar wären. Damals war es dafür ein bisschen zu früh.

### Wo steht die Schweiz im Bereich Gentherapie heute?

Ich würde sagen, wir sind in einer guten Position. Es gibt schätzungsweise pro Universitätsklinik mindestens eine Gruppe, die sich mit Gentherapie befasst. ■

zymdefekts in gewissen Blutkörperchen (Granulozyten) nicht gegen Pilzinfektionen wehren und sterben frühzeitig. Zwei von Reinhard Segers früheren Granulomatosepatienten wurden im letzten Jahr an der Universität Frankfurt gentherapeutisch behandelt. Bisher mit Erfolg, denn sie können nun die vorbestehenden, schweren Infektionen meistern. Geplant sind auch klinische Versuche mit schwerkranken Kindern, die keinen geeigneten Spender für eine Knochenmarkstransplantation gefunden haben. «Allerdings erst wenn wir wissen, an welchen Stellen sich das Gen ins Erbgut integriert hat», sagt Reinhard Seger.

Diese Vorsicht ist begründet. Denn mit der heutigen Technologie bauen sich Gene mehr oder weniger zufällig im Erbgut der behandelten Zellen ein, was zu unkontrollierbaren Reaktionen führen kann, beispielsweise zu einer Leukämie. Dies ist bei drei von zehn Kindern geschehen, drei Jahre nachdem sie 1999 vom Pariser

## «Wir wissen, dass es funktioniert. Heute müssen wir als Erstes die Sicherheit erhöhen.»

Mediziner Alain Fischer mit Hilfe der Gentherapie von einer angeborenen Immunschwäche geheilt wurden. Eines der beiden starb.

### Risiko minimieren

Inzwischen weiss man, was die Leukämie ausgelöst hat: Das eingeführte Gen hat ein krebsauslösendes Gen aktiviert. Dieses Risiko will Reinhard Seger minimieren. Deshalb prüft nun ein amerikanisches Labor, ob bei den in Frankfurt behandelten Patienten das neue Gen an richtigen Orten im Erbgut eingesetzt wurde. Hat sich die Frankfurter Methode bewährt, so kann die Entscheidung über weitere klinische Versuche noch dieses Jahr getroffen werden, schätzt Reinhard Seger. Parallel dazu werden im Labor neue Vektoren entwickelt, die das therapeutische Gen einfügen, ohne benachbarte Gene zu aktivieren. Diese verbesserten Genfähren dürften aber frühestens in einigen Jahren Anwendung finden. «Wenn wir schon vorher mit klinischen Versuchen beginnen, dann deshalb, um schwer kranke Kinder zu retten, die keinen geeigneten Knochenmarkspender gefunden haben», sagt Seger.

Nachdem viele grundlegende technische Schwierigkeiten der Gentherapie überwunden sind, geht es heute denn vor allem auch um die Verbesserung der Sicherheit einer Behandlung. «Wir wissen, dass es funktioniert. Aber heute müssen wir als Erstes die Risiken vermindern und die Sicherheit erhöhen», sagt Sandro Rusconi. «Das braucht noch viel Zeit und Ressourcen.» ■