

Interview mit Prof. Dr. Martin Biel, Inhaber des Lehrstuhls Pharmakologie für Naturwissenschaften an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und Dr. Stylianos Michalakis, Privatdozent und Nachwuchsgruppenleiter am Lehrstuhl Pharmakologie für Naturwissenschaften.

Farbenblindheit - Sehhilfe aus dem Erbgut

Pharmakologen der LMU haben Gentherapeutika entwickelt, mit denen sich erbliche Augenkrankheiten behandeln lassen. Am Universitätsklinikum Tübingen läuft nun eine erste Studie für Patienten mit kompletter Farbenblindheit.

Welches Ziel hat die Studie, an der Sie beteiligt sind?

Martin Biel: Das Ziel ist es, Patienten, die an der bisher unheilbaren Krankheit Achromatopsie leiden, kurativ zu behandeln, die Symptome so weit wie möglich zu beheben.

Stylianos Michalakis: Patienten mit dieser Krankheit, in Deutschland etwa 3000, sind von Geburt an tagesblind. Sie können keinerlei Farben unterscheiden. Und sie haben eine stark verminderte Sehschärfe. Vor allem leiden sie darunter, dass bereits normale Lichtverhältnisse sie stark blenden.

Biel: Schon als Kinder müssen sie den ganzen Tag sehr dunkle Sonnenbrillen oder Kontaktlinsen gegen diese Photophobie tragen, weil selbst kleinste Lichtmengen äußerst unangenehm für sie sind. Die Ursache der Erkrankung ist ein Defekt in dem Gen *CNGA3*, der zur Zerstörung eines speziellen Ionenkanals in den Sehzellen führt, der für das Farbsehen absolut essenziell ist. Wir wollen die Funktionalität des defekten Gens ersetzen, indem wir eine intakte Kopie in die betroffenen Sehzellen schleusen.

Was genau bewirkt der Gendefekt?

Biel: Beim Sehen wird im Auge der Lichtreiz, ein physikalischer Stimulus, sozusagen in ein molekulares Event umgewandelt: Ein kleines Molekül, das sogenannte cyclische GMP wird dabei umgebaut. Die Wahrnehmung dieses Moleküls ist Sache des betroffenen Ionenkanals. Er übersetzt also Licht in ein Signal, das die Zelle verarbeiten kann. Achromatopsie-Patienten besitzen diesen Kanal nicht, sie können zwar Licht wahrnehmen, sie haben also einen Sensor dafür, können diese Signale aber nicht so verarbeiten, dass sie dort anlanden, wo die Bilder entstehen, in der Sehrinde des Gehirns.

Zuständig für das Gentherapie-Projekt mit der Bezeichnung RD-Cure ist ein Konsortium von Ärzten und Wissenschaftlern aus Tübingen und München. Welche Rolle haben Sie in der Zusammenarbeit?

Biel: Wir arbeiten schon seit etwa 20 Jahren mit Kollegen in Tübingen zusammen, auch auf dem Gebiet der Achromatopsie. Wir an der LMU haben über Jahre hinweg die molekulare Maschinerie des Ionenkanals detailliert untersucht. Wir haben durch gezielte Genmodifikation ein Mausmodell der Achromatopsie hergestellt, die Symptome der Farbenblindheit zeigt. Zusammen mit den Tübinger Kollegen haben wir eine Strategie entwickelt, die Maus zu behandeln und die Gentherapie zunächst in diesem Tiermodell zu erproben. Herr Michalakis hat dafür eine Reihe viraler Vektoren entwickelt, um die Genkopie in die Sehzellen einzuschleusen. Die Tests haben sich als so erfolgreich erwiesen, dass nun eine Behandlung menschlicher Patienten möglich ist. Unser Part ist auch hier die Vektorentwicklung und das Design der viralen Fähren. Die Tübinger sind zuständig für den gesamten klinischen Teil, für die Eingriffe und die Durchführung der klinischen Studie. Das Projekt wird gefördert von der „Tistou & Charlotte Kerstan Stiftung“.

Wie läuft eine solche Gentherapie ab?

Michalakis: Die Gentherapie zielt darauf ab, die Funktion des defekten Gens zu ersetzen. In unserem Fall tauschen wir das Gen nicht aus, wir ergänzen es nur: Wir schleusen eine gesunde Kopie des Gens in die Zellen ein.

Biel: Das kranke Gen im Genom bleibt, das stört die Patienten nicht, weil es inaktiv ist. Wir fügen ein intaktes Gen hinzu – aber es wird nicht in das Genom eingebaut und interferiert nicht mit anderen Genen. Auch wenn es außerhalb des eigentlichen Genoms bleibt, bekommt die Zellmaschinerie den Befehl, es zu nutzen und den fehlenden Ionenkanal nach dieser Bauanleitung zu fertigen.

Michalakis: Um das intakte Gen in die Zielzellen, die Sehzäpfchen, zu schleusen, nutzen wir sogenannte Adeno-assoziierte Viren (AAV) als Genfähren. Wir haben sie so modifiziert, dass das sogenannte *CNGA3*-Gen, das den Ionenkanal codiert, genau in der Zielzelle exprimiert wird. Solche rekombinanten Viren, sogenannte Vektoren, stellen wir normalerweise selbst im Labor her, für die Humanstudie hat das ein von uns beauftragter Arzneimittelhersteller gemacht.

Welche Elemente machen den Vektor denn besonders passend für die betroffenen defekten Sinneszellen?

Michalakis: Die Zielzellen innerhalb des Gewebeverbundes in der Netzhaut sind Nervenzellen. Bei solchen Neuronen fallen schon eine ganze Reihe von Vektoren flach, weil sie die Zellen per se nicht befallen können. Adeno-assoziierte Viren sind dagegen besonders gut dafür geeignet; sie können an bestimmte Oberflächenstrukturen der Nervenzellen andocken. Sie exprimieren die Gene besonders effizient und sie kommen gut durch die extrazelluläre Matrix hindurch, die Zielzellen unter der Netzhaut umgibt – alles entscheidende Voraussetzungen für einen Erfolg.

Wie sicher ist die Genfahre, die sie verwenden?

Biel: Die Adeno-assoziierten Viren werden von vielen Forschungsgruppen weltweit seit langem untersucht. Es gibt auch schon das erste Gentherapie-Medikament auf der Basis solcher Viren. Nach allem also, was man weiß, sind sie äußerst sicher. Bislang ist keine humane Erkrankung bekannt, die durch diese Viren hervorgerufen würde. Wir wissen außerdem, dass sie nicht ins Genom integrieren. Sie können also nicht die Struktur unserer Gene stören wie Retroviren etwa, die andernorts zur Konstruktion von Genfähren verwendet wurden. Sie können nicht in das normale Business des Zellkerns eingreifen. Sie bieten eine Zusatzfunktion, sie machen etwas, was vorher nicht da war, sie ändern aber nicht das Grundprogramm der Zelle.

Michalakis: Bei unseren rekombinanten Viren ist zudem nahezu das gesamte Genom ersetzt durch die sogenannte Expressionskassette, sozusagen die Ladung auf der Genfahre. Es fehlen Schlüsselemente, diese Viren sind nicht replikationsfähig, sie können sich in unserem Körper nicht vermehren. Ein dritter Sicherheitsaspekt: Es handelt sich um eine lokale Anwendung. Die Viren werden in das Auge appliziert, in ein geschlossenes System. Das reduziert auch die Gefahr von Immunantworten des Organismus, mit denen man rechnen muss, wenn Viren oder fremde DNA systemisch und eben nicht lokal in den Körper gelangen. In unserem Fall können sich die Viren und die eingeschleuste DNA nicht außerhalb der Applikationsstelle, einem kleinen Kompartiment unter der Netzhaut, verteilen.

Wie sieht die Behandlung praktisch aus? Wie ergeht es den Patienten dabei?

Biel: Es ist ein kleiner operativer Eingriff, unter Narkose wird den Patienten mit einer ultrafeinen Kapillare eine gewisse Virusmenge unter die Netzhaut injiziert. Die Retina hebt sich dabei ein Stückchen ab und bildet eine kleine Blase. Die Viren werden dann resorbiert, nach einer gewissen Zeit setzt sich die Retina wieder ab. Diesen Prozess können die Ärzte nichtinvasiv verfolgen.

Und im Normalfall reicht eine einmalige Injektion?

Michalakis: Eine einmalige Injektion sollte zu einer lebenslangen Expression des intakten Gens in den Sehzellen führen. Bei der jetzigen Studie mit neun Patienten steht klar die Frage der Sicherheit der Methode im Vordergrund, wie bei sogenannten Phase-I-Studien üblich. Darüber hinaus geht es in der Studie um die Dosisfindung. Zusätzlich sind einige sekundäre Endpunkte definiert, die auf die Wirksamkeit des Therapieansatzes schließen lassen.

Was sind die nächsten Schritte?

Michalakis: Für solche sogenannten Arzneimittel für neuartige Therapien, wie es Gentherapeutika sind, ist das Studiendesign relativ schlank. Eventuell schließt sich daran schon eine abschließende sogenannte Phase-III-Studie an, meist jedoch eine Phase-II-Studie, in der eine größere Zahl von Patienten mit einer von uns als optimal erachteten Dosis behandelt wird.

Ist die Behandlungsmethode vom Prinzip her auf andere Augenleiden übertragbar?

Michalakis: Derzeit sind bereits 200 Gene bekannt, deren Defekte zu monogenetischen Krankheiten am Auge führen, es gibt sicher noch deutlich mehr. Allein 50 verschiedene Gene können die sogenannte Retinitis pigmentosa auslösen, eine degenerative Erkrankung der Netzhaut. Auch kennen

wir schon sechs Gendefekte für das Krankheitsbild der Achromatopsie, die wohl auf ähnliche Weise wie der im CNGA3-Gen einer Gentherapie zugänglich sind.

Biel: Es gibt aber auch Gene, die verschiedene Krankheiten verursachen, je nachdem, an welcher Stelle des Gens der Defekt auftritt. Die 200 sind eher eine konservative Schätzung. Und immer, wenn nur ein Gen für den Defekt sorgt, bietet sich prinzipiell eine Gentherapie an, bei der intakte Gene supplementiert werden, wie wir es jetzt erproben.

Michalakis: Im Rahmen des Konsortiums bereiten wir eine zweite klinische Studie vor, mit der wir in etwa eineinhalb Jahren beginnen wollen. Dabei geht es um die Retinitis pigmentosa. Primär betroffen sind bei dieser bislang nicht heilbaren Krankheit nicht die Sehzapfen, sondern die Stäbchen. Die Stäbchen brauchen wir nicht tagsüber, aber bei Dämmerlicht für das sogenannte Nachtsehen; viele Patienten haben zunächst wenig Beschwerden. Das Problem ist aber, dass die Stäbchen über die Zeit degenerieren und absterben. Und nimmt ihre Zahl zu sehr ab, degenerieren und sterben sekundär auch die durch den Gendefekt nicht direkt betroffenen Zapfen. Die Patienten haben dann ein eingeschränktes Tagessehen. Das geht von der Peripherie aus, das Blickfeld verengt sich, es entsteht der sogenannte Tunnelblick. Mit 40 bis 50 Jahren wird ein Gutteil der Patienten auch blind. Hier zielt der Therapieansatz also darauf ab, möglichst früh die Stäbchen zu retten und damit die sekundäre Degeneration der Zapfen zu verhindern.

Prof. Dr. Martin Biel ist Inhaber des Lehrstuhls Pharmakologie für Naturwissenschaften an der LMU. Dr. Stylianos Michalakis ist Privatdozent und Nachwuchsgruppenleiter am Lehrstuhl Pharmakologie für Naturwissenschaften der LMU.

Medienkontakte

Ludwig-Maximilians-Universität München

PD Dr. Stylianos Michalakis
Department Pharmazie
Pharmakologie für Naturwissenschaften
Butenandtstraße 7, 81377 München
E-Mail: stylianos.michalakis@cup.uni-muenchen.de

Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommunikation und Presse
Martin Thureau
Leopoldstraße 3, 80802 München
Phone: +49 (0)89 2180-3808
E-Mail: Martin.Thureau@lmu.de

Universitätsklinikum Tübingen

Departement für Augenheilkunde
Universitäts-Augenlinik und Forschungsinstitut für Augenheilkunde
RD-CURE Koordinationsbüro
c/o Frau Dr. Nicole Weißschuh
Röntgenweg 11, 72076 Tübingen
E-Mail: nicole.weisschuh@uni-tuebingen.de