



Gen-ethischer Informationsdienst

Kurz notiert - Mensch und Medizin

Geklonte Affen

ForscherInnen der *Chinesischen Wissenschaftsakademie* in Schanghai haben weltweit erstmalig Affen geklont. Die beiden Langschwanzmakaken wurden - wie 1996 das Schaf Dolly - durch somatischen Zellkerntransfer erschaffen. Anders als bei Schafen und anderen Säugetierarten gelang es nicht, gesunde Affen durch die Verwendung von adulten Zellen zu erschaffen. Zwei auf diese Weise erzeugte Affen starben kurze Zeit nach ihrer Geburt an einer Lungenfunktionsstörung. Auch die Effizienz bei der Verwendung von fetalen Zellen war niedrig - über hundert Embryonen führten am Ende nur zu zwei überlebenden Affen. Laut der Publikation im Fachjournal *Cell* war das Ziel der ForscherInnen die Herstellung von Primatenmodellen für menschliche Erkrankungen. Der Stammzellforscher Paul Knoepfler kritisierte die mediale Berichterstattung, bei der vor allem die süßen Affenbabys im Vordergrund standen und der tatsächliche wissenschaftliche Nutzen übertrieben wurde. Die Lebenserwartung von geklonten Affen ist derzeit noch völlig unklar. Da Dolly schon im Alter von sechs Jahren starb, wurde angenommen, dass geklonte Tiere schneller altern. Doch britische ForscherInnen haben nun das Skelett von Dolly mit dem verwandter Schafe verglichen und festgestellt, dass alle die gleichen frühen Alterserscheinungen zeigten wie Dolly. (BioNews, 27.11.17, www.bionews.org.uk; Cell, 24.01.18, doi: 10.1016/j.cell.2018.01.020; The Niche, 24.01.18, www.ipsell.com) (ib)

Bluttests unzureichend kontrolliert

Recherchen der *Süddeutschen Zeitung* (SZ) ergaben, dass die Überprüfung medizinischer Bluttests in Deutschland mangelhaft ist. Kontrolliert wurden technisch anspruchsvolle Tests, bei denen geringe Mengen Eiweiß im Blut gemessen werden. Sie werden bei manchen Autoimmunkrankheiten, hormonellen Erkrankungen und bestimmten Krebsformen eingesetzt - die Testergebnisse sind für die Diagnose aber auch für Therapieentscheidungen relevant. Die Bluttests benötigen keine Zulassungen wie Arzneimittel, es werden nur Abläufe überprüft und nicht die Qualität der einzelnen Tests. Der Vizepräsident der *Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie*, Hendrik Schulze-Koops, sagte der SZ: „Es gibt viel Schindluder auf diesem Markt.“ Die Recherche war durch den Bericht einer Patientin angestoßen worden, die sich wegen widersprüchlicher Testergebnisse unter anderem an die Berliner *Senatsverwaltung für Gesundheit, Pflege und Gleichstellung* gewandt hatte. Ein Sprecher erklärte erst Monate später, dass man das Produkt selbst - also den Bluttest - gar nicht überprüft habe. (SZ, 10.01.18, www.sueddeutsche.de) (ib)

USA: Klinische CRISPR-Studie

Die erste klinische Studie mit der *Genome Editing*-Methode CRISPR-Cas9 außerhalb Chinas soll in Kürze durchgeführt werden. ÄrztInnen der *University of Pennsylvania* wollen KrebspatientInnen Immunzellen entnehmen, sie genetisch verändern und wieder in die PatientInnen einbringen. Dort sollen die sogenannten CAR-T-Zellen die Krebszellen angreifen und zerstören. Achtzehn PatientInnen mit verschiedenen Krebsformen, die nicht durch konventionelle Therapien geheilt werden konnten, sollen an der Phase-I-Studie teilnehmen. Eine weitere klinische Studie dieser Art soll Ende des Jahres in Europa starten. *CRISPR Therapeutics*, eine US-amerikanische Biotech-Firma, die von Emmanuelle Charpentier, eine der CRISPR-Cas9-EntdeckerInnen, gegründet wurde, hat im Dezember letzten Jahres die Durchführung einer Studie beantragt. Es sollen PatientInnen mit Thalassämie, einer genetischen Bluterkrankung, mit *Genome Editing* behandelt werden. (zu CAR-T-Zelltherapien siehe GID 242, S. 30; MIT Technology Review, 17.01.18, www.technologyreview.com) (ib)

Immun gegen CRISPR-Cas9?

Eine Publikation auf der Plattform *bioRxiv* gibt Hinweise darauf, dass viele Menschen gegen die *Genome Editing*-Methode resistent sein könnten. ForscherInnen der *Stanford University* haben 34 Menschen auf Antikörper gegen zwei häufig im Labor verwendete Varianten des Cas9-Eiweiß getestet. Bei fast 80 Prozent wurden Antikörper gegen eine der Varianten von Cas9 gefunden, für die zweite waren es 65 Prozent. Die Existenz von Antikörpern im Blut ist ein Zeichen dafür, dass das Immunsystem in der Vergangenheit bereits Kontakt mit Cas9 hatte und eine Resistenz ausgebildet hat. Zusätzlich untersuchten die WissenschaftlerInnen, ob die Immunzellen von 13 ProbandInnen auf Cas9 reagierten. Auf eine der Cas9-Varianten reagierten die Immunzellen von knapp der Hälfte der Menschen, bei der zweiten Variante kam es zu keiner Reaktion. Der Grund für die Immunität ist, dass CRISPR-Cas9 aus Bakterien stammt, mit denen die meisten Menschen oft in Berührung kommen. Die drei führenden Firmen, die therapeutische Anwendungen für Menschen entwickeln wollen, *Editas Medicine*, *CRISPR Therapeutics* und *Intellia Therapeutics*, spielten die Ergebnisse herunter und nannten mögliche Wege, die Immunität zu umgehen. *BiorXiv* ist eine sogenannte *Preprint*-Plattform, auf der ohne Peer Review publiziert werden kann. (*bioRxiv*, 05.01.18, doi: 10.1101/243345; *The Atlantic*, 09.01.18, www.theatlantic.com) (ib)

Genome Editing in vivo

Zum ersten Mal wurde ein Mensch mit einer *Genome Editing*-Methode behandelt. Dem 44-jährigen Patienten Brian Madeux, der von einer milden Form der genetisch-bedingten Stoffwechselerkrankung Morbus Hunter betroffen ist, wurden Zinkfinger-nukleasen (ZFN) injiziert. Bei dem ersten Versuch, einer kleinen Studie in den USA, gesponsert von der Biotechfirma *Sangamo Therapeutics*, sollen Viren eine korrigierte Version des betroffenen Gens und ZFN in die Leberzellen des Patienten transportieren. Die ZFN sollen dort das Gen so in das Genom der Zellen einbauen, dass diese das bei Morbus Hunter fehlende Enzym produzieren. Die Behandlung ist risikoreich, da die Transport-Viren zu einer schweren Immunreaktion führen können. Außerdem können die ZFN an unerwünschten Orten im Genom Schäden verursachen, die eventuell krebsauslösend sind. Madeux gab an, er sei „nervös und aufgeregt“ wegen der Teilnahme an der Studie. Er habe aufgrund der Erkrankung jede Sekunde des Tages Schmerzen. Ob die Behandlung ihm hilft soll in drei Monaten feststellbar sein. (*Science*, 15.11.17, www.sciencemag.org; *BioNews*, 20.11.17, www.bionews.org.uk) (ib)

Untersuchung der Todesfälle bei CAR-T-Zell-Forschung

Die Firma *Juno Therapeutics*, bei deren klinischer Studie mit CAR-T-Zellen insgesamt fünf PatientInnen starben, hat die Ergebnisse einer internen Untersuchung veröffentlicht. Laut der US-amerikanischen Biotechfirma führten „individuelle PatientInneneigenschaften“ und „Produktvariabilität“ zu den tödlichen Hirnödemen. Autopsien hatten eine vollständige Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke gezeigt, es wurden jedoch keine genetisch veränderten Immunzellen im Gehirn gefunden. Die Untersuchungsergebnisse sollen

in die Planung zukünftiger Studien einfließen, um weitere Todesfälle zu verhindern. Momentan sind CAR-T-Zelltherapien noch die Ausnahme, doch laut Stephen J. Schuster von der *University of Pennsylvania* könnte der Therapieansatz bald zum Behandlungsstandard für viele Blut- und LymphdrüsenkrebspatientInnen werden. Er stellte Ende letzten Jahres auf der Konferenz der *American Society of Hematology (ASH)* in Atlanta Zwischenergebnisse der *JULIET*-Studie vor. An 27 Zentren in zehn Ländern inklusive Deutschland werden KrebspatientInnen, bei denen andere Therapien nicht zur Heilung geführt haben, mit der in den USA zugelassenen CAR-T-Zell-Therapie *Tisagenlecleucel* von *Novartis* behandelt. Die Studie hat keine Kontrollgruppe. Den vorläufigen Daten zufolge waren nach drei Monaten rund 40 Prozent und nach sechs Monaten rund 30 Prozent der behandelten PatientInnen krebsfrei. (Science, 16.11.17, www.sciencemag.org; ASH Dezember 2017, Abstract 577, www.hematology.org; Ärzte Zeitung online, 12.12.17, www.aerztezeitung.de) (ib)

Pockenvirus-Anleitung online

Eine hochumstrittene Studie, bei der kanadische WissenschaftlerInnen das ausgestorbene Pferde-Pockenvirus mit online bestellter DNA wiederbelebt haben, ist nun in der Fachzeitschrift *PLOS ONE* trotz großer Bedenken publiziert worden. KritikerInnen warnten davor, dass die Studie als Anleitung dienen könnte, um das ausgestorbene menschliche Pockenvirus wiederzubeleben. Die Weltgesundheitsorganisation erklärte die Welt - nach Durchführung eines konsequenten Impfprogramms - 1980 als pockenfrei. Der Virus existiert offiziell weltweit nur noch in zwei Laboren. Die Studie wurde von der Pharmafirma *Tonix* gesponsert, die eine sicherere Impfung gegen Pocken herstellen will. Laut Stephan Becker, Virologe an der Universität Marburg, mache diese Begründung keinen Sinn und die Publikation sei „ein gravierender Fehler“. Thomas Inglesby, Geschäftsführer des *Center for Health Security* der *John Hopkins University* in Baltimore sagte, dass die Studie ein „Alarmsignal für Wissenschaftsbehörden und Regierungen“ sein sollte. (siehe GID 242, Kurz Notiert, S. 29; Science, 19.01.18, www.sciencemag.org) (ib)

Gentherapie für Stammzelltransplantation

Das italienische Pharmaunternehmen *Dompé* erhielt 2016 die europäische Marktzulassung für die Zelltherapie *Zalmoxis*. Nun ist diese in Deutschland erhältlich. Bei der Behandlung werden Immunzellen (T-Zellen) von SpenderInnen genetisch verändert und bei Stammzelltransplantationen (SZT) mit einem hohen Abstoßungsrisiko zur Behandlung von Leukämien eingesetzt. Abstoßungsreaktionen des Immunsystems werden standardmäßig durch den Einsatz von Medikamenten kontrolliert, die das Immunsystem unterdrücken. Dadurch steigt jedoch das Risiko für Infektionen oder Leukämierückfälle. Bei der neuen Therapie können die modifizierten T-Zellen durch den Einbau des „Suizidgens“ HSV-TK selektiv kontrolliert werden. Dadurch sollen SZT risikoärmer sein, wenn ideale SpenderInnen fehlen. Eine „bedingte Zulassung“ wie sie für *Zalmoxis* erteilt wurde, wird von der *Europäischen Arzneimittel-Agentur* erteilt, wenn der Nutzen für eine sofortige Verfügbarkeit höher eingeschätzt wird, als das Risiko durch zu wenige Daten. Basis für die Entscheidung war, dass knapp die Hälfte von 45 PatientInnen nach einer SZT mit *Zalmoxis* ein Jahr überlebte, während in einer Kontrollgruppe ohne *Zalmoxis* nur 37 Prozent nach einem Jahr noch am Leben waren. (EMA, 24.06.16, www.ema.europa.eu; Ärzte Zeitung online, 25.01.18, www.aerztezeitung.de) (ib)

Vorfall bei Stammzell-Studie

Bei einer klinischen Studie in Japan, bei der induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) die Sehfunktion von PatientInnen verbessern sollten, musste einem Patienten die iPSC wieder herausoperiert werden. iPSC sind genetisch veränderte Körperzellen, die wie Stammzellen dazu gebracht werden können, sich in verschiedene Gewebeformen zu entwickeln. In diesem Fall wurde eine Netzhaut-ähnliche Zellschicht gezüchtet, die dann PatientInnen mit Makulardegeneration per Operation in die Augen eingebracht wurde. Bei einem Patienten bildete sich ein Netzhautödem aus, so dass die Zellen wieder entfernt werden mussten. Die Studienleiterin

Masayo Takahashi sagte, es handele sich nicht um eine lebensgefährliche Komplikation und der Vorfall habe wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Rest der Studie. Es sollen insgesamt fünf Menschen behandelt werden. Eine frühere Studie unter der Leitung von Takahashi musste 2015 gestoppt werden, weil die iPSC-Zellen einer der zwei behandelten PatientInnen potenziell krebserregende genetische Abweichungen aufwiesen. (siehe GID 217, Kurz Notiert, S. 32 und GID 241, Kurz Notiert, S. 29; The Niche, 16.01.18, www.ipscell.com) (ib)

„Reflex Screening“ auf Trisomien

In Großbritannien gibt es Überlegungen, ein sogenanntes *Reflex Screening* in der pränatalen Diagnostik einzuführen. Dabei soll den Schwangeren, die einen Ersttrimester-Test gemacht haben und dabei ein überdurchschnittliches Risiko (1:800) aufweisen, ein nicht invasiver Bluttest (NIPT) auf die Trisomien 13, 18 und 21 nicht mehr angeboten, sondern automatisch durchgeführt werden. Die an fünf Krankenhäusern durchgeführte Studie kam zu dem Ergebnis, dass die neue Art des Testens erfolgreich in die Routine der Untersuchungen implementiert werden könne und dass eine hohe Detektionsstufe und damit eine „größere Sicherheit“ erreicht werde. Der große Vorteil dieser Vorgehensweise sei, den zweiten Test direkt mit einer vorher bereits entnommenen Blutprobe durchzuführen, was den Anruf bei der Schwangeren unnötig mache. Dies vermeide die Beunruhigung der Frauen und reduziere die Zahl der invasiven Risikoabklärungen. Es mutet widersprüchlich an, dass in einem Feld wie der pränatalen Diagnostik, in dem ständig die Wichtigkeit der informierten Entscheidungsfindung betont wird, nun das Zurückhalten von Informationen als neue *best practice* angepriesen wird. In Deutschland wäre so ein Verfahren nicht möglich, weil die NIPTs unter das Gendiagnostikgesetz fallen, wodurch eine genetische Beratung vor deren Anwendung nötig ist. (Nature, 09.11.17, doi:10. 1038/gim.2017.188) (ka)

Patent auf Autismus-Diagnose

Die US-amerikanische Biotechfirma *LabCorp* hat ein Patent für eine genetische Diagnostikmethode für Autismus-Spektrum-Ausprägungen zugesprochen bekommen. Durch die Analyse bestimmter Gensequenzen soll das Risiko ermittelt werden können, eine von fünf Autismus-Formen zu entwickeln. Es wurde für die Anwendungen sowohl bei Kindern als auch bei Föten patentiert. Momentan werden Autismus-Diagnosen fast ausschließlich anhand von Verhaltensanalysen getroffen. (Times News, 07.01.18, www.thetimesnews.com) (ib)

Herzfehler bei künstlicher Befruchtung wahrscheinlicher

Kinder, die durch künstliche Befruchtungstechniken gezeugt wurden, haben laut einer italienische Metastudie ein höheres Risiko für angeborene Herzfehler. Der Vergleich von acht Studien ergab ein um 44 Prozent erhöhtes Risiko. Die Herzfehler waren eher weniger gravierend, und ihre Ursache muss nicht in der künstlichen Befruchtung liegen - die Studien weisen auf einen Zusammenhang, nicht auf eine Kausalität hin. (BioNews, 27.11.17, www.bionews.org.uk) (ka)

DIY-Gentherapien

Mehrere Menschen haben sich selbst mit experimentellen *Do-it-yourself* (DIY)-Gentherapien behandelt. Josiah Zayner, ein bekannter Biohacker, wendete beispielsweise während einer Konferenz bei sich selbst die *Genome Editing*-Methode CRISPR-Cas9 an. Der Informatiker Tristan Roberts testete als erster eine von BiohackerInnen entwickelte Gentherapie einer dubiosen Biotech-Firma namens *Ascendence Biomedical*. Seinen Selbstversuch übertrug er als Live-Video auf *Facebook*. Die *American Society of Gene and Cell Therapy* (ASGCT) warnte eindringlich vor Selbstversuchen dieser Art, sie seien „potenziell gefährlich und die Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Nutzens sehr gering“. Auch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde *FDA* reagierte mit einer Warnung: Es sei illegal, Gentherapie-Kits für

Selbstanwendungen zu verkaufen. Ob diese Warnungen ausreichen, um Menschen von Experimenten dieser Art abzuhalten ist fraglich. Auf den Biohacker Zayner wirkte beispielweise das Statement der ASGCT nicht abschreckend, denn nach seiner Lesart würde es die Selbstversuche „nicht total ablehnen“. (Boston Business Journal, 22.11.17, www.bizjournals.com; Gizmodo, 11.12.17, www.gizmodo.com) (ib)

Biomarkertests ohne Nutzen

Bereits 39 Krankenkassen bieten ihren Versicherten Biomarkertests zur Therapieentscheidung bei Brustkrebs an. Und das obwohl eine Untersuchung des *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) im Dezember 2016 zu dem Schluss kam, dass diese Tests keinen klinischen Nutzen haben. Die Tests werden in Zusammenarbeit mit dem *Bundesverband Deutscher Pathologen* (BDP) angeboten. Sie geben, basierend auf der Aktivität bestimmter Gene, Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie nach einer operativen Entfernung von Brusttumoren an. Sie sollen dazu dienen, PatientInnen unnötige Chemotherapien zu ersparen. Die Aussagekraft der Tests der verschiedenen Hersteller ist jedoch umstritten und ihre Ergebnisse weichen oft voneinander ab. Das IQWiG hat nun den Entwurf für eine Informationsbroschüre vorgestellt. „Solange unklar ist, ob die Tests tatsächlich helfen, eine bessere Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu treffen, müssen Frauen auf die begrenzten Erkenntnisse über die Tests hingewiesen werden“, sagte Klaus Koch vom IQWiG der *Ärzte Zeitung*. (Zu den Biomarkertests: GID 238, S. 35; *Ärzte Zeitung* online, 23.11.17 und 08.12.17, www.aerztezeitung.de) (ib)

Gentherapie für Hämophilie

Eine Gentherapie für Hämophilie Typ A konnte in einer klinischen Studie die Erkrankungssymptome bei sieben von neun Patientinnen verringern. Bei den Patientinnen verursacht eine Mutation im *Faktor VIII*-Gen eine beeinträchtigte Blutgerinnung und starke Blutungen bei Verletzungen. Die Behandlung bestand aus der Injektion von Viren, die funktionale Kopien des betroffenen Gens enthielten und sich in das Genom der Zellen einbauen sollten. Bei sechs von sieben Männern, die eine hohe Dosis erhielten, konnte ein Jahr später ein gesundes Faktor VIII-Level gemessen werden und alle sieben wiesen eine verbesserte Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf. Die Standardtherapie bei Hämophilie sind regelmäßige Eigeninjektionen mit Faktor VIII. In der kleinen Studie wurden innerhalb eines Jahres keine schweren Nebenwirkungen festgestellt, die PatientInnen sollen weiter überwacht werden. Sie wurde von der Firma *BioMarin Pharmaceutical* gesponsert, die bei der Erstellung und der Auswertung der entsprechenden Publikation „assistierte“. (The New England Journal of Medicine, 09.12.17, doi: 10.1056/NEJMoa1708483; BioNews 18.12.17, www.bionews.org.uk)

Anklage neu geprüft

Nachdem die schwedische Staatsanwaltschaft die Anklage gegen den Skandalchirurgen Paolo Macchiarini zunächst fallen gelassen hatte, wird nun erneut geprüft, ihn wegen Totschlag anzuklagen. Bei experimentellen Luftröhrentransplantationen starben in Schweden drei von vier durch Macchiarini operierte PatientInnen. International gab es noch weitere Todesfälle. Das Verfahren gegen den ehemaligen Starchirurgen war mit der Begründung eingestellt worden, er habe zwar fahrlässig gehandelt, es sei aber nicht beweisbar, dass eine andere Behandlungsmethode die Todesfälle verhindert hätte. Grundlage für die Verfahrenseinstellung war ein Gutachten von ExpertInnen, von denen später bekannt wurde, dass auch sie in die umstrittenen Luftröhrentransplantationen mit Todesfolge involviert waren. Zwei der KlägerInnen haben Revision eingelegt, was zu einer Überprüfung der Anklage gegen Macchiarini führt. Laut der zuständigen Staatsanwältin Karin Lundström Krom wird nun der gesamte Fall erneut geprüft. (The Local Sweden, 19.12.17, www.thelocal.se) (ib)

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:

GID Ausgabe 244 vom Februar 2018

Seite 28 - 30