https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/3716

Gen-ethischer Informationsdienst

Kurz notiert - Mensch und Medizin

Gentherapie gegen Krebs

Wie sich schon durch die Befürwortung durch ein ExpertInnenpanel abgezeichnet hatte, hat die US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA die erste Gentherapie gegen Krebs mit CAR-T-Zellen zugelassen. Mit *Kymriah* (*Tisagenlecleucel*) von *Novartis* sollen leukämiekranke Kinder und Jugendliche behandelt werden, bei denen andere Therapien nicht wirken. Dafür werden ihnen Immunzellen (T-Zellen) entnommen, diese werden genetisch verändert und zurück in den Körper gebracht. Sie sollen dort, durch künstliche Zellrezeptoren an ihrer Oberfläche, Krebszellen erkennen und zerstören. Nur einen Monat später erteilte die FDA die zweite Zulassung für eine ähnliche Therapie. *Yescarta* (*Axicabtagen ciloleucel*) der Pharmafirma *Kite* soll bei einer bestimmten Form von Lymphknotenkrebs eingesetzt werden. Währenddessen kam es in einer klinischen Studie mit CAR-T-Zellen, bei denen Zellen von gesunden SpenderInnen statt von den PatientInnen selbst verwendet wurden, zu einem Todesfall. Ein 78-jähriger Patient starb an den schweren Nebenwirkungen der Therapie. Die genetisch veränderten Zellen lösten durch die Aktivierung des Immunsystems einen „Zytokinsturm“ aus, der schon in vorherigen klinischen Studien für einige PatientInnen tödlich verlaufen war. Die verantwortliche Firma Cellectis will die Studie nach Anpassung des Behandlungsprotokolls in Abstimmung mit der FDA fortsetzen. (zu CAR-T-Zelltherapien siehe GID 242, S. 30; www.aerztezeitung.de, 30.08.17, 20.10.17; www.bionews.org.uk, 11.09.17) (ib)

Gentherapie gegen Gehirnerkrankung

Eine Gentherapie konnte das Fortschreiten einer Gehirnerkrankung bei Kindern verhindern - für bis jetzt durchschnittlich zwei Jahre. An der klinischen Studie nahmen 17 Jungen teil, bei denen eine schwere Form von ALD (Adrenoleukodystrophie) diagnostiziert worden war. Ihnen wurden Stammzellen aus dem Knochenmark entnommen und mit modifizierten HI-Viren behandelt. Die Viren integrierten eine funktionale Version des verantwortlichen Gens in das Genom der Zellen, die dann wieder in die Patienten eingebracht wurden. 15 von ihnen waren 1,5 bis 3,5 Jahre nach der Therapie ohne schwerwiegende ALD-Symptome. Ein Patient starb an der Erkrankung, ein anderer verließ die Studie und wurde mit einer Stammzelltransplantation behandelt, an deren Folgen er starb. Die Studie wurde von der Pharmafirma *bluebird bio* gesponsort, die die Therapie als *Lenti-D* auf den Markt bringen will. Der Gentherapieexperte Theodore Friedmann kritisierte gegenüber der *New York Times* den hohen Preis der Therapie, deren Entwicklung vor allem durch staatliche Forschungsförderung und private Stiftungen finanziert wurde. (www.nytimes.com, 05.10.17; www.bionews.org.uk, 09.10.17) (ib)

Gentherapie gegen Blindheit

Eine Kommission von externen ExpertInnen hat der Arzneimittelzulassungsbehörde FDA einstimmig die Zulassung einer Gentherapie gegen Blindheit empfohlen. *Luxturna* (*voretigene neparvovec*) der Firma *Spark Therapeutics* verwendet Adenoviren, die das Gen RPE65 in die Netzhautzellen von PatientInnen mit einer bestimmten Form erblicher Blindheit einbringen. Die behandelten Zellen produzieren nach der Infektion mit den Viren ein Eiweiß, dass die Funktion von Sehzellen wiederherstellen soll. Die ExpertInnenkommission basierte ihre Entscheidung auf klinischen Daten und auf Anhörungen von behandelten PatientInnen. Die klinischen Daten stammen hauptsächlich von einer letztes Jahr veröffentlichten klinischen Studie mit zehn PatientInnen. Durch die Behandlung mit Luxturna wurde bei acht von zehn PatientInnen eine Verbesserung der Lichtempfindlichkeit und eine verstärkte Navigationsfähigkeit erreicht. Sollte das Medikament zugelassen werden, wird mit Kosten von ungefähr einer Million US-Dollar pro PatientIn gerechnet. (Siehe Kurz notiert GID 221, S. 30; Lancet, 30.06.16, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30371-3; www.sciencemag.org, www.statnews.com, 13.10.17) (ib)

***Genome Editing* in China**

Chinesische ForscherInnen haben eine Modifikation der *Genome Editing*-Methode CRISPR benutzt, um eine Genvariante, die Thalassämie auslöst, in Embryonen zu verändern. Bei der neuen Methode, *Base Editing* genannt, wird die DNA nicht zerschnitten sondern einzelne DNA-Bausteine in andere umgewandelt. Laut der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift Protein & Cell gelang die erwünschte Veränderung bei 20 Prozent der Embryonen, die aus Klonierung eines Thalassämie-Patienten stammten. Die Arbeitsgruppe von Junjiu Huang untersuchte die Embryonen jedoch nicht umfassend auf unerwünschte Veränderungen. Auch im Bereich somatisches *Genome Editing* passiert in China momentan viel. Wie die Fachzeitschrift *Science* recherchierte, finden dort neun der zehn zur Zeit registrierten klinischen Studien mit CRISPR-Cas9 statt. Einige, bei denen Krebs oder Virusinfektionen behandelt werden sollen, sind noch in der Planungsphase, andere haben schon begonnen. In einer Studie soll CRISPR-Cas9 erstmals direkt in PatientInnen angewendet werden (in vivo). ForscherInnen der *Sun Yat-sen* Universität in Guangzhou wollen CRISPR-Proteine auf den Gebärmutterhals von PatientInnen auftragen, um Infektionen mit Humanen Papillomviren (HPV) zu therapieren. Der Grund für den „Vorsprung“ Chinas sei laut Science der kurze Genehmigungsprozess. Eine einzelne Ethik- und Sicherheitsprüfung, meist durch die durchführende Institution selber, reiche in China für klinische Studien aus. (Protein & Cell, 26.09.17, doi: 10.1007/s13238-017-0475-6; Science, 06.10.17, doi: 10.1126/science.358.6359.20) (ib)

***Genome Editing*-Studie angezweifelt**

An einer im August publizierten US-amerikanischen Studie, bei der Embryonen durch die *Genome Editing*-Methode CRISPR-Cas9 genetisch verändert worden waren, sind Zweifel laut geworden. Die Arbeitsgruppe von Shoukhrat Mitalipov hatte berichtet, eine Anlageträgerschaft für eine Herzerkrankung „korrigiert“ und das Genom der Embryonen dabei effizienter und mit weniger *Off-Target*-Effekten verändert zu haben, als in bisher publizierten Studien. Eine Gruppe bekannter WissenschaftlerInnen um den Stammzellforscher Dieter Egli äußerte ihre Zweifel daran, dass Mitalipovs Arbeitsgruppe aus ihren Ergebnissen die richtigen Schlüsse gezogen hat. Es sei wahrscheinlicher, dass die betroffene Genvariante in den Embryos gar nicht erst verändert wurde, und dies durch die Verwendung ungeeigneter Kontrollmethoden übersehen worden sei. Die Fachzeitschrift *Nature* versah die Publikation als Reaktion auf die Kritik mit einer entsprechenden Notiz. (siehe Kurz notiert GID 242, S. 28; www.ipscell.com 30.08.17; www.sciencemag.org, 31.08.17; www.retractionwatch.com, 05.10.17) (ib)

Genome Editing-Embryonen in Großbritannien

Die Arbeitsgruppe von Kathy Niakan hatte vor 18 Monaten die Genehmigung bekommen, CRISPR-Cas9 an Embryonen einzusetzen, die für In-vitro-Fertilisations-Behandlungen hergestellt worden waren. Nun hat die Arbeitsgruppe ihre Ergebnisse in der Fachzeitschrift *Nature* vorgestellt. Anders als die vorherigen chinesischen und US-amerikanischen Studien ging es Niakan nicht um eine potenzielle klinische Anwendung, sondern um Grundlagenforschung zur Embryonalentwicklung. Die ForscherInnen nutzen CRISPR-Cas9 um das Stammzellgen *OCT4* auszuschalten. Dies führte zu frühen Entwicklungsproblemen bei den Embryonen und bestätigte damit Ergebnisse aus der Forschung an Mäusen. Laut Publikation wurden keine unerwünschten *Off-Target*-Effekte gefunden, was jedoch auch an den Limitierungen der verwendeten DNA-Sequenzierungsmethode liegen kann. Dafür fand Niakans Gruppe anders als in der Arbeit von Mitalipov (siehe vorhergehende Notiz) viele genetische Mosaike, also Embryonen, die sowohl veränderte als auch nicht-veränderte Zellen hatten. (www.ipscell.com, 20.09.2017; Nature, 20.09.2017, doi: 10.1038/nature24033) (ib)

Gentherapie mit Stammzellen

In einer Machbarkeitsstudie an Mäusen haben ForscherInnen vorgestellt, wie sie mit Hauttransplantationen Adipositas und Diabetes behandeln wollen. Laut Studienautor Xiaoyang Wu von der *University of Chicago* sei die Methode sicherer als Gentherapie mit Viren, die starke Immunreaktionen auslösen können. Die ForscherInnen veränderten Hautzellen von Mäusen mit der Genome Editing-Methode CRISPR-Cas9. Sie fügten eine modifizierte Version des Gens für das Hormon *GLP1* ein und einen „Schalter", der das Gen aktivieren sollte, wenn ein bestimmtes Antibiotikum präsent ist. GLP1 reduziert den Appetit und ist an der Blutzuckerregulation beteiligt. Die veränderten Hautzellen wurden vermehrt und zurück auf Mäuse transplantiert. Bei Fütterung mit dem Antibiotika produzierten die Hautzellen das Hormon GLP1 und die Tiere hatten höhere Insulinwerte sowie niedrigere Blutzuckerwerte. Bei einer fettigen Ernährung nahmen sie weniger zu als Kontrollmäuse. Potenziell soll die Methode für die Behandlung aller möglichen Stoffwechselerkrankungen entwickelt werden. (www.bionews.org.uk, 07.08.17) (ib)

NIPT für alle Chromosomen

AutorInnen einer wissenschaftlichen Studie fordern, bei nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) alle Chromosomen in die Überprüfung einzubeziehen, da sonst seltene Abweichungen übersehen würden. Zurzeit werden die Tests vor allem für die Trisomien 13, 18 und 21 sowie für eine genetische Geschlechtsbestimmung und „Fehlverteilungen" der Geschlechtschromosomen angewendet. Das *Whole-genome sequencing* (WGS) der fötalen Zellen im Blut der Schwangeren könne laut der Studie die Fehlerhäufigkeit in Bezug auf die oben genannten Abweichungen verringern. Die Studie wurde von WissenschaftlerInnen verschiedener US-amerikanischer und australischer Universitäten durchgeführt, die Biotech-Firmen *Illumina* und *GRAIL* waren involviert. Illumina und *percept* bieten solche Tests bereits an. (Science Translational Medicine, 30.08.17, doi: 10.1126/scitranslmed.aan1240; BioNews, 04.09.2017) (ka)

Genomische Privatsphäre

Anonymisierte DNA-Sequenzierungsdaten sollen durch den Vergleich mit biometrischen Merkmalen re-identifizierbar sein. Zu diesem Ergebnis kommt eine Studie, in der genetische und biometrische Informationen von rund 1.000 ProbandInnen durch einen selbstlernenden Algorithmus verknüpft wurden. Die biometrischen Daten wurden von 3D-Fotografien der Gesichter abgeleitet, beinhalteten aber auch Daten wie Alter, Gewicht und Geschlecht. Das Programm konnte in acht von zehn Fällen die genetischen Daten

korrekt den Personen zuordnen, von denen sie stammten. Die Studie solle auf Risiken für die Privatsphäre hinweisen, die sich durch genetische Daten ergeben, so der Studienautor Craig Venter. Die Studie wurde aus verschiedenen Gründen kritisiert. Der Bioinformatiker Yaniv Erlich der *Columbia University* in New York rechnete nach, dass allein Daten wie Alter, Geschlecht und Ethnizität genügten, um die gleiche Vorhersagewahrscheinlichkeit zu erhalten. Die Studie stammt hauptsächlich von Venters Firma *Human Longevity Inc.* (HLI), die Gesundheitsvorhersagen durch genomische Daten verspricht. Jason Piper, Bioinformatiker der Firma Apple und selbst Ko-Autor der Studie, sieht darin einen großen Interessenskonflikt. HLI würde den restriktiven Zugang zu genomischen Daten befürworten, da die Firma selbst die weltgrößte Genom-Datenbank aufbauen will. (The San Diego Union-Tribune, 04.09.2017; PNAS, 05.09.17, doi: 10.1073/pnas.1711125114, www.j.mp/genomeprivacy; Nature, 14.09.17, doi: 10.1038/nature.2017.22580) (ib)

Unverständliche Forschung

Die Lesbarkeit von wissenschaftlichen Publikationen hat über die Jahre stark abgenommen. Zu dem Schluss kommt eine Studie von ForscherInnen des schwedischen *Karolinska-Instituts*, bei der Zusammenfassungen von 709.577 Studien aus den Jahren 1881 bis 2015 analysiert wurden. Die Lesbarkeit der Texte aus 123 verschiedenen Fachzeitschriften wurde anhand der Silbenanzahl pro Wort, der Wortanzahl pro Satz und dem Anteil an „schwierigen Wörtern“ gemessen. Alle diese drei Faktoren stiegen im Laufe der Jahre stetig an. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Zunahme an wissenschaftlichem Jargon einen großen Anteil an diesem Trend hatte. Die Abnahme der Lesbarkeit sei jedoch durch die Verwendung von wissenschaftlicher Sprache nicht zu rechtfertigen, so die AutorInnen. Um Wissenschaft an die Öffentlichkeit kommunizieren zu können, müsse sie für diese lesbar sein. Sie empfahlen Fachzeitschriften die Bewertung von Lesbarkeit in den Begutachtungsprozess von Publikationen mit aufzunehmen. (eLIFE, 05.09.17, doi: 10.7554/eLife.27725) (ib)

PatientInnen als Versuchskaninchen

Die schwedische Staatsanwaltschaft hat die Ermittlung gegen den ehemaligen „Star-Chirurgen“ Paolo Macchiarini eingestellt. Macchiarini hatte PatientInnen synthetische Luftröhren transplantiert, ohne die Methode zuvor an Tieren getestet zu haben. Drei der vier von ihm während seiner Zeit als Gastprofessor am *Karolinska-Institut* operierten PatientInnen starben. Der Chirurg habe fahrlässig gehandelt, so eine schwedische Staatsanwältin. Es sei jedoch nicht beweisbar, dass eine andere Behandlungsmethode die Todesfälle verhindert hätte. Die Staatsanwaltschaft basierte ihre Entscheidung dabei unter anderem auf Gutachten von Hasse Ejnell und Michael Olausson, die ebenfalls in umstrittenen Luftröhrentransplantationen mit Todesfolgen involviert waren. Derweilen zieht die Affaire um Macchiarini weitere Kreise. Eine Ermittlung am *University College London* kam zu „sehr erschreckenden“ Ergebnissen, so der Vorsitzende der Untersuchungskommission Stephen Wigmore. Experimentelle Implantate, die für die Anwendung in Labortieren vorgesehen waren, wurden ins Ausland verschickt und dort in PatientInnen angewendet. Laut Wigmore wurden die PatientInnen als „Versuchskaninchen“ benutzt. Die Ermittlungen wurden durch Bedenken über die nahe Verbindung dortiger WissenschaftlerInnen zu Macchiarini angestoßen. (siehe Kurz notiert, GID 235, S. 28; The Guardian,1.10.17; www.retractionwatch.com, 12.10.17; www.forbetterscience.com, 26.10.17) (ib)

Antirassistische Genetik?

Viele Genvarianten, die bei Menschen mit heller Hautfarbe vorkommen, haben sich - anders als bisher angenommen - auf dem afrikanischen und nicht dem europäischen Kontinent entwickelt. Zu diesem Schluss

kommt eine Studie von WissenschaftlerInnen der *University of Pennsylvania*. Sie überprüften mehr als vier Millionen kleine Genvarianten (SNPs) auf einen Zusammenhang mit der Hautfarbe von Menschen in Ethiopien, Tanzania und Botswana. Laut der Autorin Sarah Tishkoff zeige die Studie, dass Menschen nicht anhand von Hautfarbe in kontinentale „Rassen" klassifiziert werden können. Auch weiße NationalistInnen, die genetische Herkunftstests machen lassen, müssen einsehen, dass Genetik nicht geeignet ist, rassistisches Gedankengut zu unterstützen. Mit diesem Phänomen hat sich eine soziologische Studie von Aaron Panofsky und Joan Donovan der *University of California* beschäftigt. In dieser wurden Beiträge auf der US-amerikanischen Nazi-Plattform Stormfront daraufhin untersucht, wie die Mitglieder damit umgingen, wenn die Testergebnisse von *Ancestry.com* oder *23andme* ihnen keine ausschließlich europäische Herkunft bescheinigten. Dies war bei einem Großteil der NutzerInnen der Fall. Mehrheitlich wurden die Testergebnisse von der Nazi-Community angezweifelt, statt sie als Basis für Ausschlüsse zu verwenden. (www.statnews.com, 16.08.17; www.sciencemag.org, 12.10.17) (ib)

Genmutation als Krankheit

Das Bundesverwaltungsgericht Leipzig hat einer Beamtin Recht gegeben, die eine Masektomie aufgrund der Ergebnisse eines Gentests vornehmen ließ. Durch den Befund einer *BRCA2*-Mutation wurde ihr in Kombination mit einer familiären Vorbelastung eine Wahrscheinlichkeit von 80 Prozent an Brustkrebs zu erkranken prognostiziert. Die Frau hatte die Operation durchführen lassen, nachdem das Land Hessen die Kostenübernahme abgelehnt hatte. Laut Gerichtsurteil könne das hohe Brustkrebsrisiko durch eine BRCA2-Genmutation beihilferechtlich eine Krankheit sein. Es liege aber nur eine behandlungsbedürftige Erkrankung vor, wenn die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung so hoch und die Folgen dann so schwerwiegend sind, dass der Frau ein Abwarten des Krankheitseintritts nicht zuzumuten sei. Die Beihilfe muss die vorsorgliche Brustoperation mit Rekonstruktion durch Implantate nun voraussichtlich erstatten. Die konkrete Entscheidung wurde an den hessischen Verwaltungsgerichthof zur Überprüfung der Früherkennungsmöglichkeiten, der Heilungschancen und des Erkrankungsrisikos zurücküberwiesen. (www.aerztezeitung.de, 05.10.17) (ib)

Prozess wegen Eizell-Transfer

Mit einem Freispruch endete Ende September ein Prozess gegen eine Augsburger Paartherapeutin wegen Beihilfe zu einer „missbräuchlichen Anwendung von Fortpflanzungstechniken". Sie hatte Frauen mit Kinderwunsch beraten, die im Ausland einen Eizelltransfer vornehmen lassen wollten. Die sogenannte Eizellspende ist in Deutschland laut Embryonenschutzgesetz verboten. Laut Anklage soll sie für insgesamt 23 Frauen aus Augsburg und ganz Deutschland Kontakt zu ausländischen IVF-Kliniken hergestellt haben. Die Beraterin hatte von Anfang an betont, dass sie die Frauen zwar beraten, aber in keinem Fall Kontakt zu den Kliniken im Ausland aufgenommen und auch keine Vermittlungsprovision erhalten habe. An vier Prozesstagen sagten etwa 20 Zeuginnen aus, deren Eizelltransfers hauptsächlich in Tschechien stattgefunden hatten. Es war der erste Strafprozess dieser Art in Deutschland, die Augsburger Kriminalpolizei hatte mehr als 500 Patientinnen der Therapeutin vernommen. (www.augsburger-allgemeine.de, 29.08.17; www.br.de, 20.09.17) (ka)

Angst und Epigenetik

Stress und Angst gehen mit Veränderungen in der Aktivierung von Genen einher, die nicht nur das Gehirn, sondern auch das Immunsystem beeinflussen. Diesen Schluss ziehen ForscherInnen des *Helmholtz Zentrums München* und des *Max-Planck-Instituts für Psychiatrie* aus ihrer Studie mit rund 1.500 ProbandInnen. Ihnen wurden Blutproben entnommen und ihr Genom an 485.000 Stellen auf Methylierung - eine reversible Veränderung der DNA, die die Aktivität von Genen beeinflusst - überprüft. Durch einen speziellen

Fragebogen wurden Symptome einer „generalisierten Angststörung“ abgefragt und die Ergebnisse verknüpft. Dabei zeigte sich, dass die Diagnose einer starken Angststörung statistisch mit einer erhöhten Methylierung einer bestimmten Stelle des Gens *ASB1* verbunden war. Auch in einer Gruppe von AngstpatientInnen konnte dieser Zusammenhang gefunden werden. Die ForscherInnen überprüften die Ergebnisse zusätzlich in einem Mausmodell. Die Ursache für den Zusammenhang zwischen ASB1-Aktivität und einer Angststörung ist allerdings unbekannt. (Neuropsychopharmacology, 21.06.17, doi: 10.1038/npp.2017.102; www.aerzteblatt.de , 06.10.17) (ib)

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 243 vom November 2017
Seite 26 - 28