



Unerwünschte Immunreaktionen bei Gentherapie

Sind wir immun gegen die Genschere CRISPR-Cas9?

Berlin (30. Oktober 2018) – Die Genschere CRISPR-Cas9 weckt in der Gentherapie große Hoffnungen, Erbkrankheiten auf molekularbiologischer Ebene behandeln zu können. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Charité – Universitätsmedizin Berlin haben jetzt Reaktionen des menschlichen Immunsystems auf CRISPR-Cas9 untersucht. Sie haben festgestellt, dass bei Menschen eine breite Immunität gegen das Protein Cas9 besteht. Um verschiedene Anwendungen der Genschere sicher zu machen, arbeiten die Forscher an ersten Lösungsansätzen. Über die Chancen und Risiken von CRISPR-Cas9 berichten sie in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Nature Medicine.

CRISPR-Cas9 ist eine neue, molekularbiologische Methode, die es ermöglicht, Erbgut gezielt zu verändern. Eingriffe können in der DNA von Pflanzen, Tieren oder Menschen vorgenommen werden. Mit dem Verfahren lässt sich eine DNA-Sequenz zerschneiden, ausschalten oder durch eine andere ersetzen – entsprechend wird es auch als Genschere bezeichnet. CRISPR-Cas9 kommt in zwei unterschiedlichen Varianten zum Einsatz: Entweder werden Zellen außerhalb des Körpers verändert oder erkrankte Körperzellen werden direkt im Organismus modifiziert. In beiden Fällen zeigt die Nutzung im Tiermodell bislang eine einfache und effiziente Handhabung.

Gleichwohl ist die Methode noch nicht hinreichend erforscht, um eine fundierte Risiko-Nutzen-Bewertung zur Anwendung beim Menschen vornehmen zu können. Diese Lücke hat das Team um Dr. Michael Schmück-Henneresse vom Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien (BCRT) der Charité nun zu einem Teil geschlossen, indem sie die Immunreaktionen auf das CRISPR-Cas9-System erforscht haben.

„Ein wesentlicher Bestandteil von CRISPR-Cas9 ist das Eiweißmolekül Cas9, das aus Bakterien namens Streptokokken stammt. Da sich Menschen häufig mit diesen Bakterien infizieren, vermuteten wir, dass bereits ein immunologisches Gedächtnis gegen Cas9 bestehen könnte“, erklärt

Dr. Schmück-Henneresse. Bei fast allen gesunden Erwachsenen konnten die Wissenschaftler körpereigene Immunzellen, sogenannte T-Zellen, nachweisen, die auf Cas-Eiweißmoleküle reagieren. Auch Cas-Moleküle aus anderen Bakterienstämmen, wie Staphylokokken und Darmbakterien, bewirken solche Immunreaktionen, was an der hohen Ähnlichkeit der Enzyme liegen könnte. „Solche Immunzellen könnten zu unerwünschten Immunreaktionen bei der Gentherapie führen, was ihre Sicherheit und Effektivität beeinträchtigen könnte. Diese Gefahr besteht eventuell auch bei CRISPR-Cas9, darauf müssen wir uns vorbereiten“, sagt der Studien-Erstautor Dimitrios Laurin Wagner, Doktorand am BCRT und Promotionsstipendiat des Berlin Institute of Health (BIH).

Für die Veränderung von Zellen außerhalb des Körpers bedeutet dies, dass Patienten keine Zellen injiziert werden sollten, während CRISPR-Cas9 in ihnen noch aktiv ist. „Um sicherzustellen, dass Zellen bedenkenlos angewendet werden können, haben wir einen Test entwickelt. Damit kann zuverlässig nachgewiesen werden, dass das Risiko einer Immunreaktion gering ist“, erläutert Dr. Schmück-Henneresse. Manche genetischen Erkrankungen führen jedoch zu Fehlern in Geweben, die sich nicht außerhalb des Körpers verändern lassen. Hierfür müssen neue Lösungen gefunden werden, um gefährliche Immunreaktionen gegen die Genschere zu verhindern.

Um Krankheiten sicher mit CRISPR-Cas9 behandeln zu können, haben die Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit dem Berlin Center for Advanced Therapies (BeCAT) der Charité eine Technologie entwickelt. Diese soll regulatorische T-Zellen, die die unerwünschten Immunreaktionen kontrollieren, isolieren und vermehren. Erste klinische Versuche, bei denen dieser Ansatz bei Patienten nach einer Nieren- oder Knochenmarktransplantation genutzt wurde, zeigen positive Ergebnisse.

Originalpublikation

- Wagner DL et al. High prevalence of Streptococcus pyogenes Cas9-reactive T cells within the adult human population. Nature Medicine. 2018 Oct 29. doi: 10.1038/s41591-018-0204-6.

Weitere Informationen

- <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0204-6>
- <http://www.b-crt.de>

Abbildung oben: Thomas Splettstoesser/Wikipedia

Quelle: [Charité - Universitätsmedizin Berlin](#), 30.10.2018 (tB).