

Gentherapie - Neue Strategie gegen erbliche Erblindung

Retinitis pigmentosa ist die häufigste Form der erblichen Erblindung. Münchner Wissenschaftler haben nun bei Mäusen mit einem gentherapeutischen Ansatz den Ausfall defekter Gene kompensiert, indem sie stillgelegte Gene mit ähnlicher Funktion gezielt aktivierten.

In Deutschland sind bis zu 40.000 Menschen von der erblichen Augenkrankheit Retinitis pigmentosa betroffen, die von Mutationen in zahlreichen unterschiedlichen Genen hervorgerufen wird. Je nach Gendefekt kommt es zu Nachtblindheit und einem schleichenden Verlust des Blickfelds bis hin zur völligen Blindheit. Für bestimmte Formen der Krankheit wurden vor kurzem erste Gentherapeutika zugelassen. Herkömmliche Gentherapien haben jedoch Nachteile, die ihre Einsatzmöglichkeiten einschränken. Deshalb hat ein Team um Privatdozent Elvir Becirovic am Lehrstuhl für Pharmakologie von Naturwissenschaften (Leitung: Prof. Dr. Martin Biel) eine neue Strategie entwickelt, bei der sie mithilfe der CRISPR/Cas9-Technologie stillgelegte Gene reaktivieren, die ähnliche Funktionen wie die defekten Gene erfüllen. Beteiligt an der Entwicklung war auch Prof. Dr. Stylianos Michalakis von der Augenklinik der LMU München. Ihren neuen Gentherapie-Ansatz haben sie im Mausmodell erfolgreich getestet, wie die Wissenschaftler im Fachmagazin Science Advances berichten.

Aktuell kommen bei der Entwicklung von Gentherapien zwei Strategien zum Einsatz: Im Rahmen der Gensupplementierung wird versucht, das defekte Gen durch eine intakte Version zu ersetzen. Dies ist zurzeit allerdings nur für relativ kleine Gene möglich. Die zweite Strategie zielt darauf, krankheitsauslösende Mutationen zu korrigieren, was aber in der Regel für jede einzelne Mutation maßgeschneidert werden muss. Angesichts des hohen Aufwands und der damit verbundenen Entwicklungskosten ist ein breiter Einsatz dieser Strategie daher nicht möglich. „Um diese Einschränkungen zu überwinden, haben wir eine ganz neue Strategie entwickelt“, sagt Becirovic.

Viele Gene im menschlichen Genom haben ähnliche Funktionen, allerdings sind sie oft zu unterschiedlichen Zeiten oder in unterschiedlichen Zellen aktiv. „Unsere Idee war, die Funktion eines mutierten Gens zu kompensieren, indem wir in den betroffenen Zellen mithilfe des sogenannten Cas9-VPR Systems eigentlich stillgelegte Gene mit ähnlicher Funktion wieder einschalten“, sagt Becirovic. Das Cas-9-VPR System ist eine Variante der bekannten CRISPR/Cas9-Technologie, mit ihm kann das Genom verändert werden, ohne es zu zerschneiden.

In einem Mausmodell für Retinitis pigmentosa haben die Wissenschaftler dieses neue Verfahren erfolgreich eingesetzt: Die Mäuse tragen eine Mutation in einem Gen für das Sehpigment Rhodopsin. Dieses Pigment wird ausschließlich in den Stäbchen produziert, also in den Sehsinneszellen, die für das Nacht- und Dämmerungssehen verantwortlich sind. Indem sie Cas9-VPR in die Stäbchen der Mäuse einschleusten, schalteten die Wissenschaftler eng mit dem Rhodopsin-Gen verwandte Gene ein, die normalerweise in den für das Farb- und Tagessehen zuständigen Zapfen aktiv sind. „Dadurch konnten wir die fehlende Rhodopsin Funktion kompensieren, den Degenerationsverlauf der Retinitis Pigmentosa verlangsamen und die Netzhautfunktion ohne nachweisbare Nebenwirkungen verbessern“, sagt Becirovic.

Der neue Ansatz kann nach Ansicht der Wissenschaftler auch auf zahlreiche weitere Gene und erbliche Erkrankungen angewendet werden und bietet im Vergleich zu den existierenden Strategien

entscheidende Vorteile. „Angesichts der stark wachsenden Bedeutung der Gentherapie und des damit verbundenen Nutzens für die Betroffenen sind wir überzeugt, dass unser Ansatz auch im Rahmen erster klinischer Machbarkeitsstudien bald Verwendung finden könnte“, sagt Becirovic.

Originalpublikation:

A gene therapy for inherited blindness using dCas9-VPR-mediated transcriptional activation
Sybille Böhm, Victoria Splith, Lisa Maria Riedmayr, René Dominik Rötzer, Gilles Gasparoni, Karl J. V. Nordström, Johanna Elisabeth Wagner, Klara Sonnie Hinrichsmeyer, Jörn Walter, Christian Wahl-Schott, Stefanie Fenske, Martin Biel, Stylianos Michalakis and Elvir Becirovic
Science Advances 2020
<https://advances.sciencemag.org/content/6/34/eaba5614>