

Neue Möglichkeiten für die Gentherapie durch ein „optimiertes Dornröschen“

Als Teil der Krebsimmuntherapie können die T-Zellen des Menschen durch gentechnische Veränderungen auf Tumorzellen „scharfgestellt“ werden. Ein deutsches Forschungsteam unter Beteiligung des Uniklinikums Würzburg hat ein Verfahren entwickelt, das die dazu erforderliche Genomveränderung in Zukunft noch preiswerter und sicherer machen kann.

Ein Transposon ist ein DNA-Abschnitt, der seine Position im Genom verändern kann. In der Gen- und Zelltherapie kann es dazu verwendet werden, um therapeutische Sequenzen in das Genom von Patientenzellen zu schleusen. Beispielsweise lassen sich mit diesem Vehikel T-Zellen aus dem menschlichen Immunsystem gentechnisch so umgestalten, dass sie Tumorzellen erkennen und attackieren können. „Sleeping Beauty“ ist ein künstliches Transposon, das auf Transposons beruht, die schon vor mehr als zehn Millionen Jahren in Fischen vorkamen. Die Eigenschaften dieser DNA-Abschnitte wurden rekonstruiert und „zum Leben erweckt“ – daher der Name, der auf die wachgeküsste Märchenfigur Dornröschen Bezug nimmt.

Eine Transposase ist ein Protein, das sich an das Ende eines Transposon bindet und – als Cut & Paste-Enzym – in das Genom der Wirtszelle integriert.

Neue Variante der Sleeping-Beauty-Transposase

Einem deutschen Forschungsteam, bestehend aus Wissenschaftler/innen des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg, des Uniklinikums Würzburg (UKW) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), gelang es nun, eine neue Variante der Sleeping-Beauty-Transposase mit stark verbesserten biochemischen Eigenschaften zu entwickeln. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden Anfang November 2019 in der britischen Fachzeitschrift Nature Biotechnology veröffentlicht.

„Das von uns entwickelte Protein kann in Säugetierzellen übertragen werden und bleibt dabei voll funktionsfähig, so dass bei Bedarf effiziente und stabile Genomveränderungen in den Zielzellen möglich sind,“ erklärt Dr. Orsolya Barabas, Gruppenleiterin des EMBL Heidelberg.

Unter anderem nützlich für die CAR-T-Zell-Produktion

Das optimierte Verfahren kann bei verschiedenen Zelltypen eingesetzt werden, einschließlich menschlicher Stammzellen und T-Lymphozyten. Letztere können mit Hilfe der Sleeping-Beauty-Transposase für die Krebsimmuntherapie mit einem künstlichen chimären Antigen-Rezeptor (CAR) ausgestattet werden. „Bereits in dieser ersten Studie demonstrieren wir die Nützlichkeit unserer Methode für die CAR-T-Zell-Produktion und ihre Wirksamkeit in einem Versuchsmodell mit Mäusen“, berichtet Dr. Michael Hudecek. Der Wissenschaftler der Medizinischen Klinik II des UKW und sein Team setzen nun die Forschung mit der Transposase zur Verwendung bei menschlichen Patienten fort. „Unsere Erwartungen in die klinischen Effekte der neuen Technologie sind hoch“, sagt Prof. Dr. Hermann Einsele. Der Krebsexperte und Direktor der Medizinischen Klinik II des UKW fährt fort: „Wir hoffen, dass sich auf diesem Weg CAR T-Zellen wesentlich rascher und auch preiswerter generieren lassen. Damit würde diese hocheffektive Therapie für die Patienten schneller verfügbar

und wohl auch noch breiter einsetzbar.“

Industriell herstellbar, preiswerter, sicherer

„Einer der wesentlichen Vorteile der neuartigen Technologie besteht darin, dass die Sleeping-Beauty-Transposase in industriellem Maßstab pharmazeutisch hergestellt werden kann, wodurch sie für Unternehmen für künftige therapeutische Anwendungen noch attraktiver wird“, erklärt Dr. Zoltán Ivics vom Paul-Ehrlich-Institut. Und Dr. Barabas ergänzt: „Unser neues Verfahren zur Zellentwicklung wird vorerst zu einer Kostensenkung und – durch eine erhöhte Genauigkeit und bessere Kontrolle der Methode – zu noch mehr Sicherheit bei medizinisch relevanten Genommodifikationen führen.“

Literatur:

Querques, I., Mades, A., Zuliani, C. *et al.* A highly soluble Sleeping Beauty transposase improves control of gene insertion. *Nat Biotechnol* (2019) doi:10.1038/s41587-019-0291-z.