

## „Revolutionärer Wendepunkt in der Gentherapie“

### **DHZC-Forscher entwickeln System zur gezielten Behandlung einzelner Organe**

Gentherapien – ebenso wie viele andere hochwirksame Medikamente – breiten sich nach der Gabe im gesamten Blutkreislauf aus. Um das eigentliche Zielorgan ausreichend zu erreichen, müssen deshalb oftmals sehr hohe Dosen eingesetzt werden. Das führt häufig zu erheblichen Nebenwirkungen und macht die Behandlung oft extrem teuer.

Ein Forschungsteam des Deutschen Herzzentrums der Charité (DHZC) hat nun ein Verfahren entwickelt, mit dem sich eine Gentherapie erstmals hochkonzentriert nur in einem einzigen Organ anwenden lässt – und dies im Tiermodell eindrucksvoll belegt. Die jetzt in der Publikation [„JACC: Basic to Translational Science“](#) veröffentlichte Arbeit zeigt: Dieses Konzept könnte die Behandlung genetischer Erkrankungen künftig grundlegend verändern.

Im dazugehörigen Editorial der Ausgabe des Fachjournals mit dem Titel: [„A Revolutionizing Turn in Gene Delivery“](#) bezeichnet Prof. Atta Behfar, Professor und Kardiologe an der Mayo Clinic in Rochester/USA die am DHZC entwickelte Technologie als einen „potenziellen Gamechanger für die Applikation neuartiger Therapien“: „Emmert et al. haben eine Plattform vorgestellt, die die Lücke zwischen dem Versprechen der Gentherapie und ihrer präzisen Umsetzung schließt. [Sie] läutet damit eine neue Ära organspezifischer Interventionen ein.“

### **Grenzen der bisherigen Gentherapie**

Bei einer herkömmlichen, systemisch verabreichten Gentherapie gelangt der sogenannte Vektor – gewissermaßen ein „Gen-Transporter“ – über die Blutbahn in den gesamten Körper, um das Zielorgan zu erreichen. Er dockt dabei an Zellen an, wird von ihnen aufgenommen und bringt ein zusätzliches oder „repariertes“ Gen in die Zelle ein.

Viele dieser Vektoren reichern sich jedoch oftmals vor allem in Leber und Milz an, statt das eigentlich kranke Organ zu erreichen. Soll die Gentherapie wirksam werden, sind entsprechend hohe Dosen nötig – verbunden mit hohen Therapiekosten und vor allem mit einem deutlich erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, was häufig die Sicherheit der Therapie stark beeinträchtigt.

### **Ein neuer Ansatz: nur das Zielorgan behandeln**

Das Forschungsteam des Deutschen Herzzentrums der Charité um Herzchirurg Prof. Maximilian Emmert entwickelte deshalb in Kooperation mit dem Schweizer Biotechnologieunternehmen [DiNAQOR](#) ein katheterbasiertes „Closed-Loop-Perfusionssystem“, das sich an den Prinzipien und der Funktion von Herz-Lungen-Maschinen orientiert: Über zwei speziell entwickelte Ballon-Perfusionskatheter wurde im Rahmen der Studie die Niere kurzzeitig vom Körperkreislauf getrennt und in einem eigenen „Mini-Blutkreislauf“ mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Nur in diesem geschlossenen Kreislauf wurden dann die Gentherapie-Vektoren eingebracht.

### **Beeindruckende Effekte**

Im isolierten Nierenkreislauf wurde eine bis zu 69.000-fach höhere Vektorkonzentration als im restlichen Körper gemessen. Die Zellen der Niere nahmen die „Gen-Transporter“ bis zu 75-fach stärker auf als bei einer herkömmlichen intravenösen Gabe – während andere Organe wie etwa die

Leber oder die Milz nahezu gar nicht belastet wurden.

„Wir konnten zeigen, dass sich ein einzelnes Organ im lebenden Organismus sehr präzise und hochwirksam erreichen lässt – ohne die Risiken einer systemischen Verteilung“, sagt Maximilian Emmert.

„Das eröffnet neue Perspektiven für Gentherapien, aber auch für viele andere Wirkstoffe wie z.B. Chemotherapien oder Antikörper, die lokal konzentriert und gleichzeitig für den restlichen Körper deutlich schonender verabreicht werden könnten.“ Zudem zeige die Studie, dass sich das Prinzip langfristig auch auf andere Organe wie Herz, Lunge oder Leber übertragen lasse, so Emmert.

[Prof. Volkmar Falk](#), Ärztlicher Direktor des DHZC, ergänzt: „Die selektive Perfusion eines Organs mit Aufrechterhaltung der Organfunktion war bisher nur außerhalb des Körpers möglich. Durch die neue Plattform ergeben sich jetzt ganz neue Behandlungsoptionen im Rahmen der Präzisionsmedizin.“

### **Perspektive**

Besonders profitieren könnten Patient:innen mit genetischen Nierenerkrankungen wie der autosomal-dominanten Zystennierenkrankheit (ADPKD), von der Expertenschätzungen zufolge rund 50.000 Menschen in Deutschland betroffen sind. Auch das Alport-Syndrom, eine andere vererbte und schwerwiegende Nierenerkrankung, betrifft in Deutschland mehrere tausend Menschen. Bis zur Anwendung beim Menschen sind weitere präklinische und klinische Untersuchungen notwendig – die Forschenden am DHZC sehen in dieser Methode allerdings einen ermutigenden Ansatz für deutliche Fortschritte in der Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen.

Die Arbeit des DHZC-Forschungsteams ist abrufbar

unter: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacbts.2025.101409>

Das dazugehörige Editorial von Prof. Atta Behfar ist hier

nachlesbar: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacbts.2025.101436>

### **Weitere Informationen**

#### **Prinzip und Herausforderungen einer Gentherapie**

Bei vielen genetischen Erkrankungen ist ein bestimmtes Gen fehlerhaft. Eine Gentherapie versucht, diesen Defekt zu korrigieren – indem sie den betroffenen Zellen eine funktionsfähige Kopie dieses Gens zur Verfügung stellt.

Dazu wird ein Vektor eingesetzt, gewissermaßen ein „Gen-Transporter“: Er bewegt sich durch den Körper, dockt an Zellen an, wird von ihnen aufgenommen und bringt dort ein zusätzliches oder „repariertes“ Gen ein. Die Zelle nutzt diesen Bauplan anschließend, um wieder das richtige Protein herzustellen. Viele Vektoren bestehen aus abgeschwächten Viren (z. B. AAV-Viren), die keine Krankheit auslösen können, aber sehr gut darin sind, Erbinformationen in Zellen einzuschleusen.

Damit eine Gentherapie wirkt, müssen genügend Vektoren im kranken Organ ankommen. Genau daran scheiterte die Gentherapie bisher jedoch häufig: Im Zielorgan kommen nur wenige Prozent der verabreichten Menge an. In der Folge müssen extrem hohe Dosen verabreicht werden – mit entsprechend hohen Kosten (mehrere hunderttausend bis Millionen Euro pro Behandlung) und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, vor allem in der Leber und im Immunsystem.

#### **Wie das „Closed-Loop-System“ der DHZC-Forschenden genau funktioniert**

Die DHZC-Forschenden entwickelten ein Verfahren, das ein einzelnes Organ vorübergehend in einen eigenständigen „Mini-Blutkreislauf“ versetzt – ohne Operation, allein über Katheter. Die Versuche

wurden im Großtiermodell durchgeführt. Dabei werden zwei spezielle Ballonkatheter über Blutgefäße bis in die Nierenarterie und -vene vorgeschoben. Sobald die Ballons vorsichtig aufgeblasen werden, ist die Niere für kurze Zeit vom natürlichen Kreislauf getrennt.

Trotz dieser Abkopplung bleibt das Organ durchblutet: Das Blut wird in einem kleinen externen Kreislauf über eine Pumpe, ein Reservoir und einen pädiatrischen Oxygenator geleitet – ein Bauteil aus der Kinder-Herz-Lungen-Medizin, das für eine präzise Sauerstoffversorgung und Blutflusskontrolle sorgt.

In diesen kontrollierten Kreislauf geben die Forschenden anschließend den Gentherapie-Vektor. Da das Volumen in diesem „Closed-Loop-System“ sehr gering ist, steigt die Konzentration des Wirkstoffs in der Niere stark an, während gleichzeitig nur minimale Mengen in den übrigen Körper gelangen.

### **Für welche Erkrankungen dieser Ansatz künftig relevant sein könnte**

Der neue Ansatz eignet sich vor allem bei Krankheiten, bei denen ein einzelnes Organ im Zentrum einer genetischen Störung steht – im vorliegenden Fall die Niere. Viele dieser Erkrankungen lassen sich bislang nur symptomatisch behandeln, weil es kaum Möglichkeiten gibt, den zugrunde liegenden Gendefekt direkt im Organ selbst zu korrigieren.

Dazu zählen unter anderem:

- *Die Autosomal-dominante Zystennierenkrankheit (ADPKD)*  
Sie zählt zu den häufigsten vererbten Erkrankungen überhaupt. In Deutschland sind nach Expertenschätzungen rund 50.000 Menschen betroffen. Die Krankheit führt zu immer größer werdenden Zysten in den Nieren, die langfristig Dialyse oder Transplantation erforderlich machen können.
- *Das Alport-Syndrom*  
Diese seltenere, aber schwerwiegende vererbte Erkrankung betrifft in Deutschland mehrere tausend Patientinnen und Patienten.

Darüber hinaus eröffnet der Ansatz Perspektiven für weitere Erkrankungen, die eine hochdosierte, lokal begrenzte Therapie erfordern – etwa entzündliche oder toxische Nierenschädigungen. Da das Verfahren prinzipiell auch auf andere Organe übertragbar ist, könnten langfristig sogar Erkrankungen von Herz, Lunge oder Leber von diesem Konzept profitieren.

### **Wie realistisch ein Einsatz beim Menschen ist**

Die vorgestellte Methode befindet sich derzeit im präklinischen Stadium. Die Experimente wurden ausschließlich im Großtiermodell durchgeführt. Bis zu einem möglichen Einsatz am Menschen sind noch mehrere Schritte notwendig.

Erst wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, können klinische Phase-I-Studien beginnen, die zunächst vor allem die Sicherheit der Methode testen.