

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Handlungsempfehlungen zur somatischen Gentherapie, Keimbahninterventionen und Zelltherapie</b>	<b>1</b>
	Boris Fehse, Jörn Walter, Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias Erb, Heiner Fangerau, Jürgen Hampel, Martin Korte, Ralf Müller-Terpitz, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schick Tanz, Eva C. Winkler und Martin Zenke	
1.1	Gentherapieforschung	1
1.2	Klinische Translation	3
1.3	Zulassungsstudien und lizenzierte Gentherapien	4
1.4	Keimbahninterventionen	6
1.5	Ungeprüfte Stammzelltherapien	7
1.6	Organoide in der Zell- und Gentherapie	8
<b>2</b>	<b>Einleitung: Gen- und Zelltherapie – „zwei Seiten zweier Medaillen“</b>	<b>11</b>
	Boris Fehse	
2.1	Gen- und Zelltherapie 2.023	11
2.2	Gentherapie	13
2.3	Zelltherapie	17
	Literatur	20

**Teil I    Vektoren und Technologieentwicklung**

<b>3</b>	<b>Retrovirale Vektoren – Effiziente Gentaxis für unterschiedliche Gentherapien</b>	<b>25</b>
	Michael A. Morgan, Melanie Galla, Boris Fehse und Axel Schambach	
3.1	Einleitung	25
3.2	Die Entwicklung der retroviralen Vektortechnologie: Eine Chronologie	27
3.3	Der gesteuerte Zelleintritt ist ein Schlüssel zum zielgerichteten Gentransfer: die Pseudotypisierung von Vektoren	30
3.4	Stabile therapeutische Genexpression durch Integration ins Zellgenom	31

3.5	Die Gentherapie für monogene Erbkrankheiten . . . . .	33
3.6	Gentherapie für erworbene Krankheiten . . . . .	38
3.7	Ausblick: Retrovirale Gentherapie. . . . .	43
	Literatur. . . . .	44
<b>4</b>	<b>AAV-Vektoren – die imposante Karriere eines Parvovirus. . . . .</b>	<b>51</b>
	Nico Martin Jäschke und Hildegard Büning	
4.1	Adeno-assoziierte Viren – ein „Leben“ im Verborgenen . . . . .	51
4.2	Die Verwandlung in einen Vektor . . . . .	55
4.3	AAV-Vektoren im Dienst der Gentherapie. . . . .	57
4.4	AAV-Vektoren 2.0 . . . . .	66
	Literatur. . . . .	69
<b>5</b>	<b><i>Sleeping Beauty</i>: Ein „springendes Gen“ für Anwendungen in der Gentechnik . . . . .</b>	<b>73</b>
	Wasifa Nurieva, Nicolás Sandoval-Villegas und Zoltán Ivics	
5.1	Einleitung. . . . .	73
5.2	Mechanismen der Transposition und wie sie für den Einbau von Genen in Genome angepasst werden können. . . . .	74
5.3	Das Sleeping-Beauty-Transposonsystem. . . . .	76
5.4	Anwendungen in der Grundlagenforschung . . . . .	79
5.5	Präklinische Anwendungen . . . . .	80
5.6	Klinische Anwendungen . . . . .	81
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick . . . . .	83
	Literatur. . . . .	83
<b>6</b>	<b>Nichtvirale Vektoren. . . . .</b>	<b>87</b>
	Achim Aigner	
6.1	Einleitung. . . . .	87
6.2	Nichtvirale Vektoren: generelle Anforderungen und Eigenschaften . . . . .	92
6.3	Lipidbasierte Nanocarrier . . . . .	94
6.4	Polymerbasierte Nanocarrier . . . . .	95
6.5	Anorganische Nanocarrier . . . . .	98
6.6	Schlussbemerkungen . . . . .	100
	Literatur. . . . .	101
<b>7</b>	<b>Genome-Editing – Gentherapie 2.0 oder nur eine Wunschvorstellung? . . . . .</b>	<b>103</b>
	Boris Fehse, Julian Grünwald und Karl Petri	
7.1	Entwicklung des Genome-Editing . . . . .	103
7.2	Genome-Editing 2.0. . . . .	110
7.3	Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden im Hinblick auf eine klinische Anwendung. . . . .	112
7.4	Klinische Anwendung des Genome-Editing . . . . .	114
7.5	Schluss . . . . .	118
	Literatur. . . . .	118

**Teil II Translation und klinische Anwendung**

<b>8</b>	<b>Technologien und Lösungsansätze für die effiziente Herstellung von Zelltherapeutika für die CAR-Immuntherapie</b>	<b>123</b>
	Ulrich Blache, Kati Kebbel, Andrea Quaiser, Georg Popp, Paul Franz, Anna Dünkel, Martin Thoma, Niels König, Uwe Platzbecker, Gerno Schmiedeknecht, Stephan Fricke und Ulrike Köhl	
8.1	Einleitung	123
8.2	Wachsender Bedarf an autologen CAR-T-Zellen	124
8.3	Allogene CAR-Effektorzellen als Off-the-Shelf-Produkte	128
8.4	Automatisierte Herstellung zur Verbesserung der Verfügbarkeit von CAR-Immuntherapien	129
8.5	Qualitätskontrollen und Digitalisierungstechnologien für die automatisierte Herstellung	131
8.6	Ausblick	133
	Literatur	134
<b>9</b>	<b>Spotlight: Die Regulation von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) – Rahmen und Unterstützung für die Entwicklung sicherer und wirksamer ATMP</b>	<b>139</b>
	Jürgen Scherer und André Berger	
9.1	Einleitung	139
9.2	Die Entwicklung von ATMP ist herausfordernd	140
9.3	Prüfung und Zulassung von ATMP durch die Arzneimittelbehörden	141
9.4	Verfügbarkeit von ATMP	142
9.5	Genehmigung klinischer Prüfungen mit ATMP	143
9.6	Beratungsangebote zur Unterstützung der Entwicklungsarbeiten	144
9.7	Ausblick	145
<b>10</b>	<b>Immuntherapie mit CAR-T-Zellen: der Durchbruch in der Krebsbehandlung</b>	<b>147</b>
	Dennis Christoph Harrer und Hinrich Abken	
10.1	Einleitung: Immunzellen können Krebserkrankungen zurückdrängen	147
10.2	Eine neue Ära in der Immuntherapie: genetisch modifizierte Immunzellen	148
10.3	Die Evolution der zellulären Immuntherapie geht weiter: synthetische Rezeptoren	148
10.4	CAR-T-Zellen werden lebende Fabriken: Produktion von Pharmazeutika im Patienten	151
10.5	Die Herstellung von CAR-T-Zellen als patientenindividualisierter Prozess	152
10.6	Genomeditierte allogene CAR-T-Zellen	154

10.7	Klinische Erfolge und erste pharmazeutisch zugelassene CAR-T-Zellprodukte . . . . .	155
10.8	Fazit . . . . .	157
	Literatur. . . . .	158
<b>11</b>	<b>Hämatopoetische Stammzelltransplantation: seit Jahrzehnten etablierte Zelltherapie . . . . .</b>	<b>161</b>
	Hans-Jochem Kolb und Boris Fehse	
11.1	Entwicklung der Stammzelltransplantation . . . . .	161
11.2	Wo finden sich Blutstammzellen? . . . . .	163
11.3	Autologe Transplantation. . . . .	165
11.4	Allogene Transplantation . . . . .	167
11.5	Welche Stammzellen und welche Spender sind am besten? . . . . .	171
11.6	Posttransplantationstherapien . . . . .	173
11.7	Spätfolgen und Langzeitergebnisse . . . . .	176
	Literatur. . . . .	177
<b>12</b>	<b>Organoide in der Zelltherapie . . . . .</b>	<b>183</b>
	Sina Bartfeld	
12.1	Einleitung . . . . .	183
12.2	Organoide in der Zelltherapie . . . . .	187
12.3	Biomaterialien . . . . .	194
12.4	Genetische Modifikation von Organoiden . . . . .	195
12.5	Zusammenfassung und Ausblick . . . . .	195
	Literatur. . . . .	196
<b>13</b>	<b>Zelltypen aus menschlichen pluripotenten Zellen und deren Anwendung in Zelltherapien . . . . .</b>	<b>199</b>
	Wolfram-Hubertus Zimmermann, Marius Ader, Daniel Besser, Romy Kronstein-Wiedemann, Heiko Lickert, Elke Schlüssel, Jessica Thiel und Torsten Tonn	
13.1	Einleitung . . . . .	199
13.2	Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) aus pluripotenten Stammzellen. . . . .	201
13.3	Pankreatische $\beta$ -Zellen aus pluripotenten Stammzellen zur Behandlung von Diabetes . . . . .	203
13.4	Blutzellen aus pluripotenten Stammzellen. . . . .	205
13.5	Retinales Pigmentepithel aus pluripotenten Stammzellen zur Behandlung retinaler Degenerationen . . . . .	207
13.6	Dopaminerge Neuronen aus pluripotenten Stammzellen zur Behandlung von Parkinson . . . . .	210
13.7	Herstellung GMP-konformer Zelltypen aus pluripotenten Stammzellen . . . . .	212
13.8	Ausblick. . . . .	213
	Literatur. . . . .	214

---

<b>14</b>	<b>Therapien zum Zellersatz mit adulten Stammzelltypen</b> . . . . .	217
	Daniel Besser, Halvard B. Bönig, Bernd Giebel, Hannes Klump und Simone Spuler	
14.1	Einleitung . . . . .	217
14.2	Hämatopoetische Stammzellen zur Behandlung von genetischen Erkrankungen und zum Immunreset bei Autoimmunerkrankungen. . . . .	218
14.3	Therapeutischer Einsatz von mesenchymalen stromalen Zellen. . . . .	223
14.4	Zellersatz bei Hautverletzungen und -erkrankungen, Hornhautverletzungen und Haarersatz. . . . .	225
14.5	Genetisch modifizierte Satellitenzellen der Muskeln zur Behandlung von Muskeldystrophien . . . . .	227
14.6	Extrazelluläre Vesikel (Exosomen) von Stammzellen in der therapeutischen Anwendung . . . . .	228
14.7	Ausblick. . . . .	230
	Literatur. . . . .	230
<b>15</b>	<b>Spotlight: Ungeprüfte Stammzelltherapien</b> . . . . .	233
	Martin Zenke	
15.1	Einleitung. . . . .	233
15.2	Ungeprüfte Stammzelltherapien – ein komplexes und internationales Problem . . . . .	234
15.3	Maßnahmen: Informationen und Aufklärung . . . . .	235
	Literatur. . . . .	237
<b>16</b>	<b>Gentherapie aus der Sicht eines forschenden Arzneimittelunternehmens.</b> . . . . .	239
	André Cohnen, Laura Hoffmeister und Anke M. Schulte	
16.1	Bisherige Therapieformen (z. B. SMOL und BMOL) im Vergleich zu Zell- und Gentherapie: Ein kurzer Überblick . . . .	239
16.2	Zelltherapie (ZT): kurzer Überblick . . . . .	240
16.3	Gentherapie (GT). . . . .	241
16.4	Die Grenzen der Gentherapie. . . . .	242
16.5	RNA-Therapien und Geneditierung. . . . .	243
16.6	Sicherheit in der Gentherapie: Kriterien zur Auswahl von Therapieansätzen. . . . .	245
16.7	Einstiegsstrategien für Pharmaunternehmen bei der Entwicklung neuartiger Therapien. . . . .	245
16.8	Zugelassene In-vivo-Gentherapien und Ausblick . . . . .	246
16.9	Ethische Aspekte aus Sicht eines Pharmaunternehmens . . . . .	248
	Literatur. . . . .	249

**Teil III Ethik, Recht und Gesellschaft**

<b>17</b>	<b>Rechtlicher Rahmen und rechtliche Hürden für Zell- und Gentherapien in Deutschland</b> . . . . .	255
	Ralf Müller-Terpitz	
17.1	Rechtlicher Rahmen. . . . .	255
17.2	Rechtliche Hürden und Problembereiche . . . . .	258
	Literatur. . . . .	264
<b>18</b>	<b>Zum ethischen Paradigmenwechsel in der Debatte um (erbliches) Genome-Editing an Embryonen in vitro</b> . . . . .	267
	Hannah Schickl	
18.1	Einleitung: Die Debatte um Keimbahninterventionen. . . . .	267
18.2	Ethische Argumente . . . . .	270
18.3	Konklusion. . . . .	278
	Literatur. . . . .	280
<b>19</b>	<b>Spotlight: Zu den Grenzen der Medizin und dem „Human Enhancement“</b> . . . . .	283
	Heiner Fangerau	
19.1	Grenzen der Medizin . . . . .	283
19.2	Optimierung und Human Enhancement. . . . .	285
19.3	Schluss . . . . .	287
	Literatur. . . . .	288
<b>20</b>	<b>Gentherapie und Genome-Editing im Blickpunkt internationaler Einstellungsforschung</b> . . . . .	291
	Jürgen Hampel	
20.1	Einleitung. . . . .	291
20.2	Theoretische und methodische Vorbemerkungen . . . . .	292
20.3	Einstellungen zur Gentherapie. . . . .	294
20.4	Fazit . . . . .	303
	Literatur. . . . .	304
<b>21</b>	<b>Spotlight: Die Metaphernwelt der Molekularbiologie und molekularen Medizin</b> . . . . .	307
	Hans-Jörg Rheinberger	
21.1	Ein Blick auf Metaphern in der Molekularbiologie. . . . .	307
21.2	Grundsätzliches zu Metaphern in der Wissenschaft . . . . .	308
21.3	Metaphern in der Wissenschaftskommunikation. . . . .	309
21.4	Die Metaphernwelt von CRISPR/Cas, eine kritische Analyse . . . .	311
	Literatur. . . . .	314

---

<b>22</b>	<b>Dürfen Gentherapien so viel kosten? Ethische Bewertung der hohen Preise und des performanceorientierten Erstattungsmodells</b>	317
	Karla Alex und Julia König	
22.1	Struktur des Kapitels	317
22.2	Wie kommen die Preise zustande?	318
22.3	Wie können die Preise bezahlt werden? Beispiel P4P für CAR-T-Zelltherapie	323
22.4	Wie sind die hohen Preise und wie ist P4P ethisch zu bewerten?	325
22.5	Fazit	335
	Literatur	336
 <b>Erratum zu: Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft</b>		 E1