

Inhaltsverzeichnis

1 Handlungsempfehlungen zur somatischen Gentherapie, Keimbahninterventionen und Zelltherapie	1
Boris Fehse, Jörn Walter, Sina Bartfeld, Stephan Clemens, Tobias Erb, Heiner Fangerau, Jürgen Hampel, Martin Korte, Ralf Müller-Terpitz, Stefan Mundlos, Jens Reich, Silke Schicktanz, 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
2 Einleitung: Gen- und Zelltherapie – „zwei Seiten zweier Medaillen“	11
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	
3 Retrovirale Vektoren – Effiziente Gentaxis für unterschiedliche Gentherapien	25
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
4 AAV-Vektoren – die imposante Karriere eines Parvovirus.....	51
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
5 Sleeping Beauty: Ein „springendes Gen“ für Anwendungen in der Gentechnik	73
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
6 Nichtvirale Vektoren.....	87
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
7 Genome-Editing – Gentherapie 2.0 oder nur eine Wunschvorstellung?	103
Boris Fehse, Julian Grünewald 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

8 Technologien und Lösungsansätze für die effiziente Herstellung von Zelltherapeutika für die CAR-Immuntherapie	123
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
9 Spotlight: Die Regulation von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) – Rahmen und Unterstützung für die Entwicklung sicherer und wirksamer ATMP	139
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
10 Immuntherapie mit CAR-T-Zellen: der Durchbruch in der Krebsbehandlung	147
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
11	Hämatopoetische Stammzelltransplantation: seit Jahrzehnten etablierte Zelltherapie	161
	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
12	Organoiden in der Zelltherapie	183
	Sina Bartfeld	
12.1	Einleitung	183
12.2	Organoiden in der Zelltherapie	187
12.3	Biomaterialien	194
12.4	Genetische Modifikation von Organoiden	195
12.5	Zusammenfassung und Ausblick	195
	Literatur.	196
13	Zelltypen aus menschlichen pluripotenten Zellen und deren Anwendung in Zelltherapien	199
	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 β -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	Dopaminerige 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

14 Therapien zum Zellersatz mit adulten Stammzelltypen	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 Haarerersatz	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
15 Spotlight: Ungeprüfte Stammzelltherapien	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
16 Gentherapie aus der Sicht eines forschenden Arzneimittelunternehmens	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

17 Rechtlicher Rahmen und rechtliche Hürden für Zell- und Gentherapien in Deutschland	255
Ralf Müller-Terpitz	
17.1 Rechtlicher Rahmen.....	255
17.2 Rechtliche Hürden und Problembereiche	258
Literatur.....	264
18 Zum ethischen Paradigmenwechsel in der Debatte um (erbliches) Genome-Editing an Embryonen in vitro.....	267
Hannah Schickl	
18.1 Einleitung: Die Debatte um Keimbahninterventionen.....	267
18.2 Ethische Argumente.....	270
18.3 Konklusion.....	278
Literatur.....	280
19 Spotlight: Zu den Grenzen der Medizin und dem „Human Enhancement“.....	283
Heiner Fangerau	
19.1 Grenzen der Medizin	283
19.2 Optimierung und Human Enhancement.....	285
19.3 Schluss	287
Literatur.....	288
20 Gentherapie und Genome-Editing im Blickpunkt internationaler Einstellungsforschung	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
21 Spotlight: Die Metaphernwelt der Molekularbiologie und molekularen Medizin	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

22 Dürfen Gentherapien so viel kosten? Ethische Bewertung der hohen Preise und des performanceorientierten Erstattungsmodells	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
Erratum zu: Gen- und Zelltherapie 2.023 - Forschung, klinische Anwendung und Gesellschaft	E1