



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Das Immunsystem überlisten

Fraefel, Cornel

Abstract: Der Virologe Cornel Fraefel nutzt die Eigenschaften von Viren in der Gentherapie. Ihm ist es damit gelungen, bei Mäusen eine der multiplen Sklerose vergleichbare Krankheit vollständig zu heilen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-93497>

Newspaper Article

Published Version

Originally published at:

Fraefel, Cornel. Das Immunsystem überlisten. In: Magazin. Zeitschrift der Universität Zürich, 1, 2014, p.22-23.



Der Virologe Cornel Fraefel manipuliert Stammzellen so, dass sie sich zu Zellen entwickeln, mit denen Autoimmunerkrankungen geheilt werden können.

Das Immunsystem überlisten

Der Virologe Cornel Fraefel nutzt die Eigenschaften von Viren in der Gentherapie. Ihm ist es damit gelungen, bei Mäusen eine der multiplen Sklerose vergleichbare Krankheit vollständig zu heilen. Von Theo von Däniken

Viren sind in der Regel unerwünschte Zeitgenossen und für zahlreiche Krankheiten verantwortlich wie etwa Grippe, Herpes, Aids oder Kinderlähmung. Im Gegensatz zu Bakterien können sich Viren nicht selber vermehren, sondern sind dafür

auf Mechanismen in der Zelle angewiesen, die sie befallen. Sie sind deshalb wahre Meister darin, in Zellen einzudringen, ihr Erbgut dort zu platzieren und die Zelle dazu zu bringen, das Virus zu reproduzieren. Diese Effizienz faszi-

niert den Virologen Cornel Fraefel, der Viren nicht nur als Krankheitserreger untersucht. «Die Fähigkeit der Viren, ihr Genom in die Zelle zu tragen und dort replizieren zu lassen, kann man für Gentherapien nutzen», erklärt Fraefel. Dabei werden im Virusgenom die krank machenden Gene mit Gensequenzen ersetzt, die die erwünschte therapeutische Wirkung auslösen. «Das Virus ist nur noch der Träger, mit dem das Genom in der Zelle platziert wird.»

Nutzen lässt sich diese Therapieform auf verschiedene Weise, etwa für Impfungen oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen – Krank-

heiten, bei denen das Immunsystem körpereigene Proteine und Zellen angreift statt schädliche Erreger. Im Falle der Autoimmunkrankheit multiple Sklerose (MS) gelangen zum Beispiel die Myelin-Proteine des Nervensystems ins Visier der Abwehrzellen. Myeline umschliessen wie eine Isolationschicht die schlauchartigen Fortsätze der Nervenzellen, in denen Signale elektrisch übertragen werden. Die Myelin-Schicht ermöglicht dabei, dass diese Signalübertragung schnell abläuft. Ist sie beschädigt, wird die Übertragung verlangsamt, und es kommt zu Symptomen wie Sehschwäche, Krämpfen oder Lähmungen.

Mit dem Virus in den Zellkern

Dendritische Zellen könnten dabei helfen, die fatale Fehlfunktion des Immunsystems bei Autoimmunkrankheiten zu unterbrechen. Die Aufgabe der dendritischen Zellen ist es, mögliche Erreger beziehungsweise Antigene zu erkennen und den dafür spezialisierten T-Zellen zu präsentieren. Wenn neben den Antigenen weitere Gefahrensignale einer Erkrankung, etwa Zytokine oder Virus-Proteine, vorhanden sind, dann «differenziert» sich die dendritische Zelle. Das heisst, sie ändert ihre Form und setzt verschiedene zelluläre Prozesse in Gang. Damit regt sie die T-Zelle zu einer Abwehr an, und es entwickelt sich eine Immunität gegen den Erreger. Die dendritischen Zellen können den T-Zellen auch körpereigene Antigene präsentieren. Doch weil die entsprechenden Gefahrensignale fehlen, differenzieren sie sich in diesem Fall nicht und bleiben «tolerant». Die T-Zelle wird nicht zu einer Abwehr angeregt, sondern neutralisiert.

Diese Toleranz gegenüber körpereigenem Myelin-Protein ist bei MS-Patienten durchbrochen. Zwar gibt es MS-Therapien, doch diese haben die unerwünschte Nebenwirkung, dass sie das Immunsystem allgemein schwächen, also auch gegenüber Erregern, gegen die es weiterhin aktiv sein sollte. Ziel der Arbeitsgruppe von Fraefel ist deshalb eine Gentherapie, die das Immunsystem mit Hilfe der dendritischen Zellen für körpereigene Myelin-Proteine tolerant macht, ohne die Aktivität gegenüber fremden Antigenen zu beeinträchtigen.

Um eine solche Myelin-Protein-Gensequenz in die dendritische Zelle einzubringen, können Viren genutzt werden. Allerdings besteht dabei

ein Problem: «Wenn man das Virus direkt in die dendritischen Zellen einbringt, entstehen in der Folge die Gefahrensignale einer viralen Infektion, und die dendritischen Zellen differenzieren sich in Richtung Abwehr», erklärt Fraefel. «Man erreicht also nicht die gewünschte Toleranz, sondern im Gegenteil eine Immunisierung.»

Fraefel ging deshalb einen anderen Weg und brachte die Gensequenz nicht in die dendritischen Zellen ein, sondern in ihre Mutterzellen, die hämatopoietischen Stammzellen. Diese erzeugen im Knochenmark laufend verschiedene für das Immunsystem notwendige Zellen, unter anderem die dendritischen Zellen und die T-Zellen. Als Träger für die Myelin-Protein-Gensequenz verwendete Fraefel ein genetisch verändertes Lenti-

Multiple Sklerose soll bekämpft werden können, ohne das Immunsystem zu schwächen.

virus, das keinerlei krankmachende Faktoren enthielt. Zusätzlich versah er die Sequenz mit einer Kontrolleinheit, die sicherstellt, dass sie nur in den dendritischen Zellen aktiv wird.

Lentiviren können im Gegensatz zu anderen Viren in den Zellkern eindringen und die veränderte Gensequenz direkt in das Chromosom der Zelle einbringen. So wird die Genveränderung der hämatopoietischen Stammzellen auch an alle aus ihr entstehenden Zellen vererbt. Auf diese Weise werden stetig neue dendritische Zellen mit der gewünschten Eigenschaft erzeugt. Zum Zeitpunkt, an dem sich die Myelin-produzierende dendritische Zelle aus der Stammzelle entwickelt, ist keine Spur mehr vom Träger-Virus vorhanden. Gefahrensignale bleiben aus, und es sollte sich eine Toleranz gegenüber Myelin einstellen.

Selektive Toleranz

Die Gensequenz, die Fraefel in die hämatopoietischen Stammzellen von Mäusen einbaute, erzeugte tatsächlich die Toleranzwirkung wie gewünscht nur für die angepeilten Myelin-Proteine. Ein Kontrollversuch mit anderen Krankheitserregern zeigte, dass diese nach wie vor vom Immunsystem neutralisiert wurden. Damit ist eine sehr zielgerichtete und wirksame Therapie mög-

lich, so Fraefel: «In den Mäusen konnte die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis – eine der MS vergleichbare Krankheit – zu hundert Prozent gestoppt werden, und zwar ohne Nebenwirkungen.»

Die weitere Frage war nun, ob auch eine bereits bestehende Autoimmunreaktion «umgedreht» und tolerant gemacht werden könne. Fraefel konnte nachweisen, dass auch bereits vorhandene T-Zellen, die gegen Myeline aktiv sind, neutralisiert werden. Das bedeutet, dass eine bestehende MS nicht nur eingedämmt, sondern theoretisch auch geheilt werden kann. «Wie das genau passiert, wissen wir noch nicht», erklärt Fraefel und will diesen Mechanismus deshalb weiter erforschen.

Immunsystem auf Therapie vorbereiten

Fraefels Methode ist theoretisch nicht nur bei MS, sondern auch bei anderen Autoimmunerkrankungen und in weiteren Fällen anwendbar. Voraussetzung ist, dass man das Antigen kennt, für das eine Toleranz erzeugt werden muss. «MS haben wir für unsere Forschung gewählt, weil im Gegensatz zu anderen Autoimmunkrankheiten bereits viel darüber bekannt ist», erklärt Cornel Fraefel.

Vorstellbar wäre aber auch, damit das Immunsystem auf eine Gentherapie vorzubereiten, etwa, wenn bei Patienten mit Hämophilie B (Bluterkrankheit) die Produktion von Faktor IX – einem für die Blutgerinnung wichtigen Faktor – genetisch wieder aktiviert wird. «Da das Immunsystem den Faktor IX nicht kennt, würde es eine Immunantwort dagegen richten.» Mit der Methode der Virologen könnte im Immunsystem eine entsprechende Toleranz herbeigeführt werden.

Nach den erfolgreichen Versuchen mit Mäusen ist es Fraefels Ziel, das vielversprechende Verfahren auch beim Menschen klinisch zu testen. Doch die Herstellung einer Viruspräparation für die Therapie im Menschen ist teuer, und Fraefel ist derzeit noch auf der Suche nach den dafür notwendigen Mitteln. Dies ist nicht ganz einfach, denn für MS stehen bereits andere Therapien zur Verfügung. Fraefel kann sich deshalb vorstellen, dass das Verfahren vorerst eher zur Toleranzerzeugung im Vorfeld von Gentherapien Verwendung finden wird.

Kontakt: Prof. Cornel Fraefel, cornel.fraefel@vetvir.uzh.ch