

Laudatio für Alain Fischer

von Prof. Dr. Jules A. Hoffmann

[Es gilt das gesprochene Wort.]

[Anrede]

Alain Fischer, MD, PhD, ist am Pariser Krankenhaus Necker Leiter des Forschungsinstituts für Erbkrankheiten. Er ist Professor an der Universität Paris Descartes und wurde kürzlich zur Professur am namhaften Collège de France berufen, das sich ebenfalls in Paris befindet. Als Autor von über 600 Abhandlungen in renommierten Fachzeitschriften hat Professor Fischer bereits viele Forschungspreise erhalten (wie etwa den Louis-Jeantet-Preis für Medizin). Er wurde in mehrere in- und ausländische Akademien berufen und wirkt in beratenden oder redaktionellen Gremien mit, die große Beachtung finden.

Forschungsschwerpunkte von Professor Fischer sind die Entwicklung des Lymphsystems, primäre Immundefekte, genetisch bedingte Immunstörungen und in den letzten Jahren vornehmlich die Gentherapie.

Anfangs richtete sich Alain Fischers Interesse auf die Beschreibung einer Reihe von primären Immundefekten bei Kindern, die von verschiedenen in Frankreich und anderen Ländern ansässigen Instituten zu ihm ins Krankenhaus geschickt wurden. Es gibt eine relativ große Reihe seltener und sogar ungewöhnlicher Krankheiten, bei denen das Immunsystem verändert wird und dies zur Anfälligkeit für Infektionen, Autoimmunerkrankungen, autoinflammatorische Syndrome, Allergien und manchmal Krebs führt. Unter diesen Symptomen leidet schätzungsweise einer von 5000 Menschen und bis zu 250 verschiedene Krankheitsbilder wurden in dem Bereich bisher beschrieben. Bei den meisten dieser Krankheiten ist die Ursache dafür auf ein einziges Ereignis zurückzuführen, das heißt, auf eine einzige Mutation in einem Gen, durch welche das verschlüsselte Protein seine Funktion verliert (und seltener seine Funktion steigert).

Fischer und seine Kollegen haben in bahnbrechenden Studien im Laufe der letzten 25 Jahre etwa 30 einzigartige genetische Defekte bestimmt, von denen bei den untersuchten Kindern jeder für ein Immunkrankheitsbild steht. Diese Studien haben erheblich dazu beigetragen, dass das Rätsel um die zellulären und molekularen Grundlagen entsprechender Immunkrankheiten gelöst wird und dass vor allem näher beleuchtet wird, auf welchen Wegen das Immunsystem funktioniert. Beispielsweise wurde durch die Studien aufgezeigt, welche

Rolle zwei bestimmte Gene bei der Entwicklung von T- und B-Lymphozyten spielen, welche Aufgabe weitere Gene bei der Aktivierung und Vermehrung beider Lymphozytarten haben und wie wiederum andere Gene an der Steuerung eines Klassenwechsels von Immunglobulinen beteiligt sind. Ebenso bedeutsam war die Entschlüsselung neuartiger Gene, die bei der Steuerung von Autoimmunität und Entzündungen eine Rolle spielen.

Nachdem Alain Fischer und seine Kollegen die molekularen Einflussgrößen bestimmt hatten, die mit diesen Immunkrankheitsbildern einhergehen, haben sie ihre Arbeit auf die Umkehrung bzw. Behebung molekularer Defekte gerichtet.

Derzeit legt das Team um Fischer seinen Schwerpunkt auf die therapeutische Korrektur erblich bedingter schwerer X-chromosomaler Fehler als Krankheitsmodell. Bei dem Verfahren werden hämatopoetische Stammzellen injiziert, die mit einem modifizierten Virus transfiziert wurden. Dieses Virus enthält eine Kopie des im Empfänger mutierten Gens. Um sich in das Genom des Empfängers einfügen zu können und dafür zu sorgen, dass sich die korrigierte Kopie bei jeder Zellteilung reproduziert, wurde das Virus weiter modifiziert.

Der erste Versuch wurde vor über 15 Jahren durchgeführt. Damit wurde erstmals nachgewiesen, dass eine Erbkrankheit durch Gentherapie korrigiert werden kann. Obwohl die Ergebnisse im Laufe der Zeit aufrechterhalten wurden, führte der Einsatz der ersten Vektorgeneration zu einer Insertionsmutagenese. Also wurden ungefährlichere Vektoren entwickelt und auf den klinischen Bereich übertragen. Aus den neuen Versuchen, an denen Wissenschaftler in Boston und London auf internationaler Ebene zusammenarbeiten, gehen heute äußerst viel versprechende Ergebnisse hervor, die den Nachweis erbringen, dass das Verfahren sicher ist und die Immunfehler korrigiert werden. Die Anwendung dieses bemerkenswerten Fortschritts in der streng kontrollierten Gentherapie wird derzeit auf eine größere Anzahl von Patienten und andere Formen von Immunfehlern und Erbkrankheiten erweitert. Obwohl das Verfahren mithilfe viraler Vektoren scheinbar mit diesen bahnbrechenden Experimenten bestätigt wird, erforschen Alain Fischer und sein Team, inwiefern es möglich ist, die mutierten Gene eines Patienten mit Immundefekt mit einer direkten Korrektur der Mutation durch homologe Rekombination zu ersetzen.

Alain Fischer zählt durch seine Beschreibung genetischer Defekte als Ursache für viele Immunkrankheiten auf dem Gebiet der primären Immundefekte zu den international führenden Wissenschaftlern. Besonders bemerkenswert sind die unter seiner Leitung durchgeführten Versuche, diese Krankheiten durch Gentherapie zu heilen. Er und seine Kollegen und Partner haben erstmals nachgewiesen, dass erblich bedingte Fehler beim Menschen durch Gentherapie behoben werden können. Das ist eine Entwicklung von der

Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung, die im Bereich der lebensbedrohlichen Krankheiten ihresgleichen sucht.