

Charles Coutelle

## **Möglichkeiten und Grenzen einer in utero Gentherapie genetisch bedingter Erkrankungen**

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrter Herr Kollege Eichhorn, liebe Gisela, liebe Kollegen und Freunde, liebe Inge und lieber Mitja.

Auf den ersten Blick mag der Zusammenhang zwischen meinem heutigen Thema und meiner Lehrzeit an Mitjas Institut in der Hessischen Straße vor über 30 Jahren kaum offensichtlich sein.

Ich kam damals als junger Arzt mit der Absicht, nur 2-3 Jahre zu bleiben. Es verging aber fast ein Jahrzehnt, bevor ich das Institut, mit Facharzt und B-Promotion, schließlich verließ. Diese Jahre haben meinen weiteren Weg so nachhaltig geprägt, dass ich trotz unterschiedlicher unmittelbarer Forschungsinteressen daraus das Recht ableite, Rapoport-Schüler zu sein.

Ich will hier nur 3 solche Faktoren hervorheben.

1. die Kombination aus wissenschaftlicher Strenge und langer Leine, mit der Mitja unsere Forschungsarbeiten lenkte. Sie hat mein Herangehen an das Aufgreifen und Lösen wissenschaftlicher Probleme bleibend beeinflusst. Die lange Leine führte mich damals von Arbeiten über die Atmungsketten-Hemmung und erythroide Reifung zur molekulargenetischen Gruppe, die durch Mitja initiiert, von Sina Rosenthal aufgebaut wurde.

Die 2. prägende Erfahrung war die Ernsthaftigkeit, mit der Mitja uns die Lehre lehrte. Er zwang uns junge Seminarassistenten dazu, uns ein bleibendes Grundwissen biochemischer Zusammenhänge anzueignen. Das weckte bei mir, aus der Behandlung der inborn errors of metabolism und des diagnostischen und therapeutischen Dilemmas der genetischen Erkrankungen, ein bleibendes Interesse an der Forschung und den ethischen Probleme der Humangenetik.

Und schließlich als 3. Erfahrung: Die ständige aber nicht oberflächliche Offenheit Mitjas zur Anwendungsorientierung unserer Forschung insbesondere in der Medizin und den damit verbundenen gesellschaftlichen und ethischen Fragen.

Alle diese Einflüsse haben mich, nicht immer auf gradem Wege, zuerst zur Molekularen Humangenetik und schließlich zur Gentherapie geführt.

Die Möglichkeit, durch Gentherapie dem alten Problem der Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen näherzukommen, rückte damit in scheinbar greifbare Nähe. Die folgenden Jahre und Erfahrungen haben diese Hoffnung nicht genommen, wohl aber in realistischere Dimensionen gerückt.

Eine der Erfahrungen war, dass bei vielen dieser Erkrankungen eine sehr frühe Krankheitsmanifestation zu beobachten ist, und dass selbst eine erfolgreiche Gentherapie daher häufig nicht in der Lage sein würde, schwere und irreversible Organschäden zu heilen. Andere Überlegungen führten zur Notwendigkeit eines permanenten Gentransfers in Stammzellpopulationen, um eine dauerhafte Therapie zu erreichen, und schließlich zeigte sich, dass Immunreaktionen gegen Gentransfervektoren und die von ihnen produzierten therapeutischen Proteine zum großen Hindernis in vielen der bisherigen Studien wurden.

Diese Erfahrungen führten uns schließlich zum Konzept der pränatalen Gentherapie. Es beruht einmal auf der Hoffnung, durch intra-uterine Vektorapplikation mit geringer Dosis einen effektiveren Gentransfer in postnatal schwerer zugänglichen Geweben und Organen und insbesondere ihren Stammzellen zu erreichen. Weiterhin geht es von der Hypothese aus, dass die Unreife des sich noch entwickelnden Immunsystems die Ausbildung einer Immuntoleranz gegen Vektor und therapeutisches Protein ermöglichen könnte.

Es handelt sich bei diesem Konzept natürlich nicht um eine Alternative zur postnatalen Gentherapie, sondern um eine Erweiterung der Möglichkeiten der Gentherapie in Richtung auf eine pränatale Prävention schwerer genetisch bedingter Erkrankungen. Sie wäre sicher eine bessere Option als die Schwangerschaftsunterbrechung und auch weniger aufwendig als eine Präimplantationsdiagnostik/-selektion. Indikationen für eine fetale Gentherapie wären in erster Linie lebensbedrohende, monogen bedingte Erkrankungen, die durch das Fehlen oder die Inaktivierung eines bekannten essentiellen Genprodukts verursacht sind. Zu ihnen würden insbesondere solche mit frühkindlicher Manifestation ohne kurative postnatale Therapiemöglichkeiten zählen, für die eine exakte pränatale Diagnose möglich ist.

Auf längere Sicht könnte aber auch die Einfachheit und Sicherheit der Anwendung das Spektrum der Erkrankungsauswahl beeinflussen.

Soviel zur Theorie. In der Praxis ist die pränatale (fetale oder in utero) somatische Gentherapie gegenwärtig ein experimentelles Forschungsgebiet, das an Tiermodellen unterschiedliche Vektorsysteme und Applikationswege untersucht, um möglichst an physiologischen Endpunkten die Effizienz und

Sicherheit der Verfahren zu testen und sie einer klinischen Anwendung so nahe wie möglich zu bringen.

Ein idealer Vektor für eine fetale somatische Gentherapie sollte alle relevanten Organe mit einer Applikation erreichen, die therapeutische Gensequenz permanent und orts-spezifisch integrieren und lebenslang, ohne Nebenwirkungen, physiologisch reguliert exprimieren. Leider sind wir von diesem Ideal noch weit entfernt.

Für die Arbeiten, über deren Ergebnisse ich hier berichte, haben wir zwei Vektorsysteme, die ihre besonderen Vor- und Nachteile haben, verwendet. Es sind Adenovirus- und Lentivirusvektoren. Die adenoviralen Vektoren sind nicht-integrierende Vektoren, die daher auch eine nur transiente Persistenz aufweisen. Wir haben sie trotzdem in diesen Studien benutzt, weil sie gut in hohen Titern hergestellt werden können und einen breiten Gewebstropismus haben. Sie sind daher sehr gut zur Untersuchung der Vektorverbreitung im Organismus der verschiedenen Tiermodelle bei Anwendung unterschiedlicher Applikationswege geeignet. Sie sind stark immunogen und können wahrscheinlich auch als Adjuvanz die Immunogenität der durch sie exprimierten Proteine erhöhen. Dieser offensichtliche Nachteil für eine spätere Anwendung macht sie aber in dieser Phase der Forschung zu einem sehr guten Modell für Untersuchungen zur pränatalen Immuntoleranz. Die relativ neu in das Gentherapiearsenal aufgenommenen lentiviralen Vektoren werden im Gegensatz zu den Adenovirusvektoren in das Wirtsgenom integriert und erfüllen damit eine der wesentlichen Voraussetzungen für einen permanenten Gentransfer. Im Gegensatz zu den inzwischen klassischen oncoretroviralen Vektoren haben sie den großen Vorteil, dass ihr Eindringen in den Zellkern nicht von der Teilung der Wirtszelle abhängt.

Wir haben unsere Arbeiten mit Untersuchungen an Mäusen begonnen, weil dieses experimentelle Tiermodell eine Reihe von Vorteilen aufweist: Ihre Züchtung und Haltung ist relativ einfach und billig, wodurch sie sehr gut für Mehrgenerationen-Untersuchungen zur Analyse einer möglichen Keimbahntransmission und anderer unerwünschter Nebenwirkungen geeignet sind. Sie bieten weiterhin den großen Vorteil einer ständig wachsenden Palette gut charakterisierter Modelle für zahlreiche genetische Erkrankungen des Menschen. Wir haben inzwischen Mausmodelle für Hämophilie, Zystische Fibrose, Duchenne Muskeldystrophie und LDL-Rezeptor Mangel in unserem Labor.

Der wesentliche Nachteil des Mausmodells sind die offensichtlichen Unterschiede in Größe und Physiologie im Vergleich zum menschlichen Feten, die z.B. andere Techniken der Vektorapplikation erfordern.

Im Mausmodell ist der Zugang zum Feten immer mit einer Laparotomie zur Freilegung der Uterushörner verbunden. Der Fetus ist im Uterus gut er-

kennbar, was die direkte intra-uterine Injektion ohne Öffnung des Uterus ermöglicht. Die günstigste Applikationszeit ist zwischen dem 13. und 16. Schwangerschaftstag (SST) (Schwangerschaftsdauer 20/21 Tage). Adenovirale Injektionen in den Fruchtwassersack am 13. Schwangerschaftstag führen zu intensivem Gentransfer in die Haut. Ab 15. SST beginnt der Fetus mit Schluck- und Atembewegungen, durch die der in das Fruchtwasser injizierte Vektor in die Atemwege und in den Verdauungstrakt gelangt. Eine Injektion in Dottersackgefäße ist ab 11. Tag möglich (am besten am 15./16. SST). Der Vektor erreicht über die Umbilikalvene das fetale Kreislaufsystem und insbesondere die Leber und das Herz. Eine direkte topische Applikation erlaubt eine Injektion der Skelettmuskeln einschließlich der Interkostalmuskulatur und des Zwerchfells, des Peritoneum und des ZNS.

Um die klinische Anwendung der fetalen Gentherapie vorzubereiten, haben wir in den letzten 4 Jahren eine sehr enge Zusammenarbeit mit der Fetal Medicine Unit von Prof. Charles Rodeck aufgebaut. Für diese Untersuchungen benutzen wir fetale Schafe, die, auf Grund ihrer Ähnlichkeiten mit menschlichen Feten in Größe und Anatomie, etablierte Modelle für die Physiologie der Humanschwangerschaft darstellen. Das Schaf hat eine konstante Schwangerschaftszeit von 147 Tagen mit relativ wenigen Mehrlingsschwangerschaften und sein Immunsystem entwickelt sich ähnlich wie das des Menschen. Zwar gibt es gegenwärtig keine Schafmodelle für genetische Erkrankungen des Menschen, aber es wird, z.B. für Zystische Fibrose durch Anwendung der Zellkerntransplantationstechnik, hieran gearbeitet. Der Schaffetus zeigt eine gute Toleranz gegenüber in utero Manipulationen und erlaubt die Anwendung und Entwicklung minimal invasiver Interventionen unter Ultraschall-Beobachtung und ohne Laparotomie, wie sie auch beim menschlichen Feten durchgeführt werden können.

Die Techniken der Injektion in die Nabelschnurvene und Fruchtwasserhöhle sind etablierte Methoden der fetalen Medizin. Beim Schaf ist die Nabelschnurvenen-Injektion ab dem 102. Schwangerschaftstag möglich und erlaubt einen Gentransfer hauptsächlich in die Leber und in die Nebenniere. Charles Rodecks Gruppe hat inzwischen die Ultraschall kontrollierte Injektion in den Fruchtwassersack, die Bauchhöhle und intramuskulär in der frühen Schwangerschaftsperiode mit geringer fetaler Mortalität etabliert. Leider kann die einfache Vektorapplikation in die Fruchtwasserhöhle, wie wir sie bei der Maus für den Gentransfer in die Atemwege nutzen, beim Schaffetus nicht angewandt werden, da das Fruchtwasservolumen eine zu große Vektorverdünnung bewirkt. Hierfür war die Entwicklung der Ultraschall kontrollierten intra-trachealen Applikation um den 100. SST notwendig. Diese Entwicklung hat es uns ermöglicht, auch am Schafmodell mit Untersuchungen zum Gen-

transfer in die fetalen Atemwege mit dem Ziel einer pränatalen Therapie der Zystischen Fibrose zu beginnen.

Die Zystische Fibrose ist eine der häufigsten autosomal-rezessiven genetischen Erkrankungen in unserer Bevölkerung. Das verantwortliche CFTR-Gen kodiert einen cAMP-abhängigen Chloridkanal an der apikalen Membranoberfläche der meisten Epithelien. Mutationen in diesem Gen führen zu Störungen im Ionen- und Wassertransportsystem an der Epitheloberfläche der meisten sezernierenden Gewebe. Das bewirkt die Bildung zäher Schleimablagerungen und führt durch wiederholte bakterielle Infektionen und Entzündungen bereits in jungen Jahren zu schweren Schädigungen der Atemwege und der Bauchspeicheldrüse. Insbesondere die Lungenmanifestation dieser Erkrankung hat gewöhnlich einen schweren lebensverkürzenden Krankheitsverlauf. Interessanterweise wird das CFTR-Protein bereits sehr frühzeitig in der fetalen Entwicklung exprimiert. Es findet sich bereits in der 7. SSW im Dottersack, in der 12. SSW in den Darmepithelien, in der 13. SSW in Epithelien der Bauchspeicheldrüsengänge, des Dünndarms, des Colons, der Atemwege, des Genitaltrakts, sowie der Gallengänge. Während der 24./25. SSW tritt eine sehr hohe Expression in der fetalen Lunge auf, wie sie später im Leben nicht wieder erreicht wird. Bei vielen CF-Feten kommt es im mittleren Trimester der Schwangerschaft zu einer Blockierung der Pankreasgänge. Eine bekannte perinatale Komplikation dieser Erkrankung ist der als Mekoniumileus bekannte Darmverschluss beim Neugeborenen.

Das Hauptproblem aller bisherigen postnatalen Gentherapieversuche für diese Erkrankung war die mangelnde Effizienz des Gentransfers in die betroffenen Epithelzellen vor allem der Atemwege. In beiden fetalen Tiermodellen können wir jetzt mit hoher Effizienz und Zuverlässigkeit einen Gentransfer in die relevanten Epithelzellen erreichen. In der Maus haben wir mit einer Vektorapplikation am CF-Krankheits-Modell begonnen. Beim Schaffetus werden wir uns mit dem Nachweis einer durch Gentransfer erzielten hohen Expression des menschlichen CFTR begnügen müssen.

Bei einer anderen genetischen Erkrankung, der Hämophilie B, die durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors IX (FIX) verursacht wird, haben wir bereits die ersten therapeutischen Erfolge im Mausmodell erreicht. Diese X-chromosomal vererbte Erkrankung mit einer Häufigkeit von etwa 1 in 25 000 männlichen Neugeborenen ist durch schwere wiederholte Blutungsepisoden nach Minimaltraumata charakterisiert. Diese können zu schweren Gelenkveränderungen oder zu lebensbedrohlichen inneren Blutungen führen, die einen perinatalen Risikofaktor darstellen. Die Erkrankung erfordert eine lebenslange Faktor-IX-Substitution bei den betroffenen Patienten. Die ist jedoch so teuer, dass sie nur bei Blutungsepisoden oder prophylaktisch vor Operationen erfolgen kann. Zur Behandlung der Hämophilie reicht es aus,

5% des normalen Faktor IX Blutspiegels zu erzielen. Selbst 1% wandelt eine schwere Erkrankung in eine milde Hämophilieform um.

Eine der schwerwiegenden Komplikationen der konventionellen Protein-substitutionstherapie ist die Entwicklung von Antikörpern, d.h. von Inhibitoren gegen das therapeutische Eiweiß. Wir haben uns in unseren Untersuchungen mit Adenovirusvektoren an normalen Mäusen zuerst dieser Problematik zugewandt: Appliziert man erwachsenen Mäusen wiederholt gereinigtes Human FIX (hFIX), so kommt es nach 5-6-maliger Injektion zur Entwicklung von Antikörpern und zur sofortigen Elimination des injizierten Proteins. Eine noch schnellere und stärkere Antikörperbildung, bereits bei der 2. Injektion, wird beobachtet, wenn ein Adenovirusvektor appliziert wird, um human FIX *in vivo* zu produzieren. Wenn wir jedoch das gleiche Virus fetalen Mäusen über die Dottersackgefäße injizierten, fanden wir bei der Mehrzahl der Tiere einen postnatal mehrere Monate anhaltenden niedrigen Blutspiegel an hFIX. Bei mehr als 50% dieser Tiere konnte das gereinigte Humanprotein wiederholt ohne beschleunigte Abbaukinetik und eine nur sehr geringgradige Entwicklung von FIX-Antikörpern appliziert werden. Wir haben damit einen ersten Hinweis dafür, dass die pränatale Expression des durch Gentransfer produzierten hFIX tatsächlich zur Ausbildung einer postnatalen Toleranz führen kann. Wir sind jetzt dabei, durch die Anwendung eines integrierenden lentiviralen Vektorsystems, einen anhaltenden therapeutischen FIX Spiegel zu erreichen. Z.Z. haben wir eine Hämophiliemaus in Beobachtung, die jetzt 5 Monate nach fetaler Therapie einen FIX Blutspiegel von 15% der Norm zeigt, also gut im therapeutischen Bereich liegt und auch gemessen an den Gerinnungsparametern eine Heilung aufweist.

Unser Ausgangskonzept kann somit im Tierexperiment grundsätzlich bestätigt werden. Soviel zu den Möglichkeiten, deren Ausmaß noch gar nicht voll abgesteckt ist. Wie sieht es mit den Grenzen aus?

Es werden viele sowohl ernsthafte als auch völlig irrationale Bedenken und Argumente gegen eine pränatale Therapie ins Feld geführt. Ich werde mich hier nur mit denen befassen, die einen rationalen Kern haben. Sie sind der Grund dafür, dass bisher zu Recht keine *in utero* Genterapie-Protokolle am Menschen in unmittelbarer Planung sind.

Zu diesen Bedenken gehört die Frage nach einem möglicherweise erhöhten Risiko der Keimbahntransmission, wobei es in diesem Zusammenhang wichtig ist zu betonen, dass entgegen manchen Misskonzeptionen die fetale somatische Genterapie keine Keimbahnmodifikation beabsichtigt. D.h. die Therapie ist nur für den unmittelbar betroffenen Fetus gedacht, nicht zur Korrektur der Gene künftiger Generationen. Ein unbeabsichtigter Gentransfer in die Keimzellen, der selbst experimentell *in vitro* schwer zu erreichen ist, sollte nach Kompartimentierung der primordialen Keimzellen in den Gonaden

(beim Menschen bis zur 7. SSW) nur über den Kreislauf möglich sein. Damit unterscheidet sich das Risiko nicht von dem bei einer postnatalen Gentherapie. In allen bisherigen Studien trat weder nach prä- noch nach postnataler Genapplikation eine Keimbahntransmission auf. Natürlich kann sie nicht völlig ausgeschlossen werden. Daher muss, falls wirklich eine Keimbahntransmission in dem einen oder anderen Fall gefunden werden sollte, eine Risiko/Nutzen Analyse erfolgen. Diese sollte u. a. untersuchen, welche potentielle Gefahr die spezifische Gensequenz in der Keimbahn der behandelten Person für künftige Generationen darstellen könnte und wie sich die Häufigkeit dieses Ereignisses mit den natürlich erfolgenden Keimbahninsertionen von etwa einem neuen Ereignis in acht Individuen [Kazzian] vergleicht. Es sei dazu angemerkt, dass wir seit langem in der konventionellen medizinischen Praxis, z.B. mit Chemo- und Radiotherapie, Keimbahnmutationen hervorrufen. Nur sind diese völlig ungerichtet und daher nicht nachweisbar. Bei der Gentherapie wissen wir dagegen sehr genau, welche Gensequenz wir in den Organismus einbringen. Daher können und sollen wir seine Verteilung im Organismus einschließlich der Keimbahn untersuchen.

Es gibt auch eine Reihe von Risiken, die für die in utero Gentherapie spezifisch sind.

Dazu gehören solche, die sowohl die Schwangere als auch den Fetus unmittelbar betreffen. Dazu zählen z.B. aus den Prozeduren resultierende Verletzungen, Infektionen, vorzeitige Wehen und fetaler Tod.

Dazu gehören auch hypothetische Risiken, die mit der fetalen Entwicklung zusammenhängen, wie beispielsweise eine mögliche Interferenz des in utero exprimierten transgenen Proteins (oder des Gentransfervektors) mit der normalen fetalen Morphogenese oder eine Induktion von Tumoren. Diese Risiken werden, wenn sie denn existieren, wahrscheinlich sehr spezifisch für den jeweiligen Vektor bzw. das Protein sein. Selbst umfangreiche Tierexperimente werden diese hypothetischen Risiken für den Menschen nicht völlig ausschließen und daher wird in der Anfangsphase die pränatale Gentherapie wahrscheinlich nur für sehr schwerwiegende genetische Erkrankungen zur Anwendung kommen.

Fetale Toleranz gegen das Vektorsystem könnte theoretisch auch eine Anfälligkeit gegen spätere Infektionen mit dem Wildtypvirus begünstigen. Daraus leitet sich ab, dass der Vektor genügend unterschiedlich vom Wildtyp sein muss, um diese Komplikation zu vermeiden.

Das größte spezifische Risiko sehe ich allerdings im möglichen Misserfolg, und das macht eine klinische Einführung der in utero Gentherapie ethisch besonders kompliziert: Obwohl bei weitem die Schwangerschaftsunterbrechung nicht optimal ist, ist sie doch eine verhältnismäßig sichere maternale Option des Umgangs mit einer potentiell letalen genetischen Erkran-

kung. Postnatal besteht diese Alternative nicht, und jede Erfolg versprechende Therapie wird akzeptabel; selbst mit einem hohen Misserfolgsrisiko.

Dagegen wird von einer in utero Gentherapie als Alternative zur Schwangerschaftsunterbrechung erwartet, dass sie in hohem Maße verlässlich die Erkrankung vermeiden und nicht zusätzlichen Schaden bewirken wird.

In der Einführungsphase der fetalen Gentherapie am Menschen mag es schwierig sein, diese Risiken abzuschätzen. Daher wird besondere Sorgfalt hinsichtlich der Zustimmung der Schwangeren zur in utero Gentherapie auf der Grundlage eines detaillierten Verständnisses der potentiellen Vorteile und Gefahren erforderlich sein.

Es gibt auch Probleme des Erfolges. So wird z.B. bei einer erfolgreichen in utero Gentherapie befürchtet, dass sie die freie Entscheidung der Schwangeren über das Schicksal ihrer Schwangerschaft beeinträchtigen könnte. Hierzu haben Fletcher and Richter (*Human Gene Therapy* 7 (1996) 1605–1614) formuliert: „a viable fetus is totally dependent on a pregnant women’s autonomous decision for its status in medicine“. Dem entspricht auch unsere Position, dass die Schwangere Entscheidungsträger für alle mit ihrer Schwangerschaft zusammenhängenden Fragen ist. Obwohl in Deutschland kein Recht auf Schwangerschaftsabbruch existiert, sollte der Schwangeren die autonome Entscheidung über das Schicksal der Schwangerschaft überlassen bleiben unabhängig vom Angebot einer prä- oder postnatalen Therapiemöglichkeit. Sie ist auch der legale Partner für die informierte Zustimmung zu einem pränatalen Therapieversuch und hat das Recht, diese Zustimmung jederzeit zurückzuziehen.

Ein anderer umstrittener Bereich der Humangenetik ist das mit den Fortschritten in der Genomanalyse möglich gewordene genetische Screening und insbesondere das pränatale Screening auf schwerwiegende genetisch bedingte Erkrankungen. Eine erfolgreiche in utero Gentherapie würde eine dritte Option zur bisherigen Wahl zwischen Schwangerschaftsabbruch und Akzeptanz eines behinderten Kindes bieten und damit solche Screeningprogramme wahrscheinlich mehr akzeptabel machen.

Und schließlich die alte Debatte um Kosten/Nutzen und Prioritäten im Verhältnis zu anderen medizinischen Notwendigkeiten und um die Berechtigung, Hochtechnologien in der Medizin voranzutreiben, solange noch in der Welt Kinder verhungern. Dies sind zweifellos wichtige Probleme. Sie haben primär gesellschaftliche Ursachen, die politisch gelöst werden müssen, nicht dadurch, dass man auf möglichen wissenschaftlichen und medizinischen Fortschritt verzichtet.

Ich hoffe, dass die Summe dieser Fürs und Widers gezeigt hat, dass die in utero Gentherapie ein hoffnungsvolles, aber nicht risikofreies Konzept zur Prävention genetisch bedingter Erkrankungen darstellt. Nur intensive experi-



mentelle Forschung und eine auf deren Ergebnissen basierende umfassende öffentliche Information über Nutzen und Risiken wird letztendlich darüber entscheiden, ob, wann und wie eine Gentherapie zur Anwendung kommt.

Lieber Mitja, ich habe eingangs einige mehr persönliche Gründe genannt, weshalb ich mich zu Deinen Schülern zähle. Im größeren Zusammenhang gehört zu dieser Schule auch Dein Anteil an der Entwicklung der Biochemie zu einer der entscheidenden Grundlagen der modernen Biowissenschaften und damit der Molekularen Medizin und Gentherapieforschung. Ich wünsche Dir sehr, dass Du noch lange diese aufregende Entwicklung in den Arbeiten Deiner Schüler und deren Schüler mitverfolgen kannst.

### **Literatur:**

- Bigger B, Coutelle C. Perspectives on gene therapy for cystic fibrosis airway disease. *BioDrugs*. 9 (2001):615–634
- Coutelle C, Bigger B. Gene therapy of cystic fibrosis; review of completed clinical studies. *Internist (Berl.)*10 (2001): 1346–1350, 1353–1356
- Coutelle C, Rodeck C. On the scientific and ethical issues of fetal somatic gene therapy. *Gene Ther*. 11 (2002): 670–673
- Coutelle C, Themis M, Schneider H, Kiserud T, Cook T, Douar AM, Hanson M, Pavirani A, Rodeck C. Fetal somatic gene therapy – a preventive approach to the treatment of genetic disease: the case for. *Ernst Schering Res. Found. Workshop*. 33 (2001):99–114
- Jost PJ, Harbottle RP, Knight A, Miller AD, Coutelle C, Schneider H. A novel peptide, THALWHT, for the targeting of human airway epithelia. *FEBS Lett*. 489 (2001): 263–269
- Schneider H, Adebakin S, Themis M, Cook T, Douar AM, Pavirani A, Coutelle C. Therapeutic plasma concentrations of human factor IX in mice after gene delivery into the amniotic cavity: a model for the prenatal treatment of haemophilia B. *J. Gene Med*. 6 (1999): 424–432
- Schneider H, Muhle C, Douar AM, Waddington S, Jiang QJ, von der Mark K, Coutelle C, Rascher W. Sustained delivery of therapeutic concentrations of human clotting factor IX – a comparison of adenoviral and AAV vectors administered in utero. *J Gene Med*. 4(2002): 46–53
- Waddington SN, Buckley SM, Nivsakar M, Jezzard S, Schneider H, Dahse T, Kemball-Cook G, Miah M, Tucker N, Gallmann MJ, Themis M, Coutelle C. In utero gene transfer of human factor IX to fetal mice can include postnatal tolerance of the exogenous clotting factor. *Blood*. (2002) in press