

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Autorenverzeichnis	XXI
1 Das Wissen um die Gentherapie – Fluch oder Segen? ...	1
H. VON DER LEYEN	
2 Molekularbiologische Techniken	9
M. J. LOHSE UND ST. ENGELHARDT	
2.1 Einführung – Vom Gen zum Protein	9
2.2 Isolierung und Analyse von Nucleinsäuren	15
2.2.1 Isolierung von DNA	15
2.2.2 Synthese und Markierung von Oligonucleotiden	17
2.2.3 Isolierung von RNA und Synthese von cDNA	18
2.2.4 Gelelektrophorese von Nucleinsäuren	19
2.3 Bestimmung und Interpretation von DNA-Sequenzen	21
2.3.1 Sequenzierung von DNA	21
2.3.2 Computeranalyse von DNA-Sequenzen	24
2.4 Polymerase-Kettenreaktion	26
2.5 Nachweis und Quantifizierung von Nucleinsäuren	29
2.6 Rekombination von DNA	33
2.6.1 Zerschneiden von DNA	33
2.6.2 Ligation von DNA	34
2.6.3 Plasmide	35
2.6.4 Phagen und DNA-Bibliotheken	39
2.6.5 Bakterien für die Molekularbiologie	42
2.6.6 Klonieren in Hefe	43
2.7 Mutationen und Mutagenese	45
2.8 Transfer von DNA in Zellen	48
2.8.1 DNA-Transfer in Bakterien	49
2.8.2 DNA-Transfer in eukaryontische Zellen	50
2.8.3 Viraler Gentransfer	52
2.9 Überexpression und Ausschaltung von Genen	54
2.9.1 Überexpression	54
2.9.2 Hemmung der Expression und Ausschaltung von Genen	56

2.10	Transgene Tiere	60
2.10.1	Vektoren für die Herstellung transgener Tiere	61
2.10.2	Oozyten- und Blastozystentransfer und Test auf Transgenität	65
2.10.3	Analyse des Phänotyps eines transgenen Tieres	66
2.11	Prinzipien der Gentherapie	67
3	Zelluläre Funktion und gentherapeutische Strategien	71
	R. BRAUN-DULLAEUS	
3.1	Einleitung	71
3.2	Gentherapeutische Strategien	74
3.2.1	Ausgleich eines zellulären Defizits	74
3.2.2	Zellprotektion	75
3.2.3	Induktion und Inhibition des programmierten Zelltodes (Apoptose)	76
3.2.4	Hemmung der Zellproliferation auf der Ebene der Zellzyklusproteine	78
3.2.5	Induktion und Inhibition der Angiogenese	81
3.2.6	Modulation der Signaltransduktion und/oder des zellulären Phänotyps	83
3.2.7	Stammzellen	85
3.2.8	Immunmodulation	86
3.2.9	Zell- oder gewebespezifische Gentherapie	86
3.2.10	Hemmung viraler Proteine	87
3.3	Ausblick	88
4	Gentherapeutische Behandlungsstrategien für Lebererkrankungen	98
	T. CANTZ, St. KUBICKA, M. OTT, M. P. MANNS	
4.1	Einleitung	98
4.2	Gentherapie hereditärer Erkrankungen	99
4.2.1	Adenoviraler Gentransfer	100
4.2.2	Einsatz von Retroviren	101
4.2.3	Neuere Virusvektoren	102
4.2.4	Hybride Virusvektoren	103
4.2.5	Nichtviraler Gentransfer	103
4.2.6	<i>Ex-vivo</i> -Gentransfer	104
4.2.7	Chimäre doppelsträngige Oligonukleotide	104
4.3	Gentherapie viraler Erkrankungen	105
4.3.1	Hepatitis-B-Virus-Infektion	105
	4.3.1.1 DNA-Vakzinierung	105
	4.3.1.2 Antivirale Gentherapie	106
4.3.2	Hepatitis-C-Virus-Infektion	106

4.4	Gentherapie der Leberzirrhose und des hepatozellulären Karzinoms	107
4.4.1	Gentherapeutische Modulation der Leberzirrhose	109
4.4.2	Tumorsuppressor-Gentherapie	109
4.4.3	Anti-Onkogen-Therapie	110
4.4.4	Suizidgentherapie	110
4.4.5	Immunogentherapie	111
4.4.6	Hemmung der Tumorangiogenese	112
5	Gentherapie in der Kardiologie	118
	G. BEUTEL, H. VON DER LEYEN	
5.1	Einleitung	118
5.2	Techniken des Gentransfers im Herz-Kreislauf-System	119
5.2.1	Kardiovaskulärer Gentransfer mit viralen Vektoren	119
5.2.1.1	Retroviral vermittelter Gentransfer	119
5.2.1.2	Adenovirale Vektoren	120
5.2.2	Lipidvermittelter Gentransfer (Liposomen)	121
5.2.3	Liposomen mit viralen Fusionseigenschaften – Gentransfer mittels Sendaivirus-Liposomen	122
5.2.4	Andere Methoden des Gentransfers	122
5.3	Gentransfer und Erkrankungen des Gefäßsystems	123
5.3.1	Kardiovaskuläre Anwendungen synthetischer Oligonukleotide	123
5.3.1.1	Antisense-Oligonukleotide	123
5.3.1.2	Hemmung von Transkriptionsfaktoren mittels <i>Decoy</i> -Strategie	124
5.3.2	Anwendung von Antisense-Oligonukleotiden in experimentellen Modellen	125
5.3.2.1	Intimahyperplasie	125
5.3.2.2	Bypassvaskulopathie	125
5.3.2.3	Transplantatvaskulopathie	127
5.3.2.4	Hypertonie	128
5.4	Analyse vaskulärer Umbauprozesse („vascular remodeling“) durch Gentransfer	128
5.5	Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen durch Gentransfer	131
5.5.1	Intimahyperplasie und Restenose	131
5.6	Myokardialer Gentransfer	134
5.7	Hepatischer Gentransfer und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	135
5.8	Klinische Erprobung kardiovaskulärer Gentherapiestrategien ..	136