

EU-Projekt GAMBA

Grundlagenforschung zur Regeneration von Knorpel und Knochen bei Arthrose



Begleitbuch zum Handbuch

Grundlagen, Wissenswertes, Historie

von Beatrice Lugger

Science **Dialogue**

Lesehinweis

Dieses Begleitbuch zum Handbuch des EU-Projekt GAMBA soll Ihnen die Möglichkeit bieten, noch mehr Wissenswertes rund um das Projekt zu erfahren. Hier finden Sie mehr zu Beschwerden und zur Behandlung von **Arthrose** sowie Anlaufstellen und Selbsthilfegruppen. Sie bekommen Hintergrundinformationen rund um die **Grundbausteine des Lebens, Stammzellen, Gentherapie** und **Nanomedizin**. Was ist was genau, wo wird welche Innovation bereits angewandt und wie ist der heutige Stand? Zudem erfahren Sie, welche **rechtlichen und weiteren ethischen Aspekte** im Themenfeld GAMBA bedenkenswert sind.

Nicht zuletzt soll Ihnen das umfangreiche **Glossar** mit seinen → Querverweisen als wertvolles Nachschlagewerk stets zur Seite stehen.

Impressum

Herausgeber: ScienceDialogue Dr. K. Zöller, M. Schüpphaus, S. Siebert GbR
Zöpfstr. 25, 82362 Weilheim, www.sciencedialogue.de

Text: Beatrice Lugger; Ethik-Kapitel: K. Zöller, Rechtskapitel: M. Schüpphaus

Redaktion: K. Zöller, M. Schüpphaus, S. Siebert

Layout: S. Siebert

Druck: Frick, Krumbach

© 2011 alle Rechte bei ScienceDialogue GbR; Quellennachweis s. letzte Seite

Inhaltsverzeichnis

Lesehinweis/Impressum	2
Abbildungsverzeichnis	5
1. Arthrose	6
1.1 Beschwerden von Arthrosekranken	6
1.2 Die Diagnose der Arthrose	6
1.3 Gängige Therapien von Arthrose	7
1.3.1 Ohne Operation und mit einfachen Mitteln vorbeugen und behandeln	7
1.3.2 Arzneimittel als wichtige Hilfsmittel und Therapeuten	8
1.3.3 Flüssigkeitsprothesen	8
1.3.4 Nahrungsergänzungsmittel	9
1.3.5 Operativ vorbeugend und behandelnd	9
1.3.5.1 Operationen zum Erhalt oder zur Heilung des Knorpels	9
1.3.5.2 Gelenke gerade ausrichten	10
1.3.5.3 Die Reinigung der Gelenke	11
1.3.5.4 Der Gelenkersatz	11
1.3.6 Alternativmedizin	11
1.4 Selbsthilfegruppen	12
2. Die Grundbausteine des Lebens	13
2.1 Zellen als Proteinproduzenten	13
2.2 Stumme und aktive Gene und Epigenetik	16
2.3 Kommunikation zwischen den Zellen	17
3. Stammzellen	19
3.1 Stammzelltherapien	21
3.2 Chronologie der Stammzellforschung	22
4. Gentherapie	25
4.1 Somatische Gentherapie versus Keimbahntherapie	25
4.1.1 Funktionsweisen somatischer Gentherapie	25
4.1.2 Gentherapierbare Erkrankungen	26
4.1.3 Genübertragung im Reagenzglas oder im Körper	26
4.2. Gentaxis (Vektoren)	27
4.2.1 Virale Genvektoren	29
4.2.2 Nicht virale Genvektoren	29
4.2.3 Integrierende und nicht integrierende Genvektoren	30
4.2.4 Herstellung der Genvektoren für GAMBA	31
4.3 Die größten Erfolge und Rückschläge der Gentherapie	32
4.4 Zugelassene Gentherapeutika	33

4.5 Marktzahlen	34
4.6 Klinische Gentherapiestudien	34
4.6.1 Klinische Studien	34
4.6.2 Gentherapiestudien weltweit	35
4.6.3 Gentherapiestudien nach Krankheitsbildern	37
4.6.4 Genvektoren und Gentyphen	37
4.6.5 Erfolgsmodell mit Hindernissen	38
4.7 Chronologie der Gentherapieforschung	39
5. Nanomedizin	44
6. Rechtliche Einordnung von GAMBA	46
6.1 Einführung	46
6.2 Der Regulierungsrahmen für GAMBA als Projekt der Grundlagenforschung	47
6.2.1 Herkunft der eingesetzten Materialien, insbesondere des humanbiologischen Materials	47
6.2.2 Anforderungen an die Herstellung und den Umgang mit den eingesetzten Materialien und Wirkstoffen	48
6.2.3 Anforderungen an die Durchführung von Tierversuchen in der Forschung	49
6.2.4 Ethische Zulässigkeit des Forschungsvorhabens	51
6.3 Rechtliche Aspekte bei einer Weiterführung des GAMBA-Projektes	51
6.3.1. Anforderungen an den Herstellungs- und Produktionsprozess	53
6.3.2 Zulassungsverfahren für klinische Forschung	53
6.3.3 Besondere Risiken neuartiger Therapieverfahren: Verschärfung der Auflagen nach Gesundheitsschäden für Probanden klinischer Studien	55
6.3.4 Grauzone Individueller Heilversuch	56
7. Weitere ethische Aspekte von Gen- und Stammzelltherapie	57
7.1 Ethikkommissionen	57
7.2 Unrealistische Heilsversprechen	58
7.3 Interessenskonflikte	59
7.4 „Enhancement“ – Verbesserung des Menschen	59
7.5 Tierethik	60
7.6 Forschungspolitik	61
7.7 Patente auf Bausteine des Lebens	62
7.8 Ethisches Stufenmodell zu biomedizinischen Eingriffen am Menschen	62
7.9 Pro und Contra Somatische Gentherapie	63
7.9.1 Ethische Grundsatz-Argumente („deontologische Argumente“)	63
7.9.2 Medizinethisch-pragmatische Argumente	64
7.9.3 Gesellschaftspolitische Argumente	66
Glossar	69
Literaturverzeichnis	81
Quellennachweis Abbildungen	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der Zellaufbau	13
Abb. 2: Die DNA	14
Abb. 3: Die Stammzellen	19
Abb. 4: Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen	20
Abb. 5: Methoden der medizinischen Genübertragung	27
Abb. 6: Eigenschaften einiger Gentaxis (Vektoren)	28
Abb. 7: Weltweite Gentherapie-Studien nach Kontinenten	36
Abb. 8: Klinische Gentherapie-Studien nach Phasen I-IV	36
Abb. 9: Untersuchte Krankheitsbilder in klinischen Gentherapiestudien	37
Abb. 10: Genvektoren in klinischen Gentherapie-Studien	38
Abb. 11: Entwicklung der weltweiten Zahl an Gentherapie-Studien	38
Abb. 12: Nano-Größenskala	44
Abb. 13: Tierversuche: Vom Gesetz bis zum Schreibtisch des Wissenschaftlers	51
Abb. 14: Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen	54

1. Arthrose

1.1 Beschwerden von Arthrosekranken¹

Arthrosebeschwerden verstärken sich im Laufe der Zeit, jedoch nicht kontinuierlich, sondern stufenweise. Gerade nach längerer Ruhephase – wie morgens beim Aufstehen oder nach längerem Sitzen – kommt es zu Schmerzen und einem Steifheitsgefühl in den Gelenken (sogenannter Anlaufschmerz). Dies bessert sich meist nach ein paar Minuten Bewegung. Patienten sagen oft, sie hätten das Gefühl, die Sehnen seien zu kurz, so dass sie die Gelenke nicht vollständig strecken können.

Bei fortschreitender Krankheit werden die Gelenke immer unbeweglicher und steifer. Jede Bewegung ist mit großen Schmerzen verbunden. Hinzu kommt ein Druckschmerz in den betroffenen Gelenken. Schließlich treten die Schmerzen sogar in Ruhe auf – nicht selten auch nachts. Nach und nach werden mehr Bereiche des Gelenks in Mitleidenschaft gezogen und Knorpel, Knochen, Sehnen und Bänder verändern sich. Es kommt zu Fehlstellungen, das Gelenk wird instabiler, mitunter knirscht es und wird in seiner Funktion immer stärker eingeschränkt.

Typische Beschwerden von Arthrosepatienten sind Schmerzen, Entzündungsschübe, Verdickungen und Verformungen der Gelenke (s. Handbuch S. 13) und schließlich beginnende Versteifungen.

1.2 Die Diagnose der Arthrose

Arthrose ist im Wesentlichen durch das Befinden der Patienten selbst bestimmt. So gibt es Patienten, die kaum über Schmerzen klagen, obwohl ein Gelenk fast zerstört ist. Umgekehrt sind aber Schmerzen noch lange kein Hinweis auf eine Arthrose, betroffene Gelenke sollten jedoch daraufhin untersucht werden.

Die Diagnose verläuft in der Praxis zunächst über das Erfassen der Krankheitsgeschichte im Patienten-Arzt-Gespräch. Wichtiges Zeichen für eine potenzielle Erkrankung ist der sogenannte Anlaufschmerz: Betroffene haben nach Ruhephasen in Bewegung zunächst große Schmerzen, die bei weiterer Bewegung geringer werden. Schließlich tastet der Arzt das Gelenk ab und untersucht es auf Schwellungen, Veränderungen, den Bewegungsumfang und -ablauf und die Stabilität der Bänder.

Wenn das ausführliche Gespräch und die körperliche Untersuchung den Verdacht nahelegen, dass eine Arthrose vorliegt, werden in der Regel von den betroffenen Gelenken Röntgenaufnahmen angefertigt. Auf dem Röntgenbild sind die charakteristischen Krankheitszeichen der Arthrose meist gut zu erkennen, vor allem eine Verkleinerung des Gelenkspalts, nicht zueinander passende Gelenkflächen, Verdichtungen des Knochens, die Bildung von Knochenausläufern und neu entstandene Hohlräume im Knochen sowie eine Deformierung des Gelenks.

Der Zustand des Knorpels lässt sich anhand von Magnet-Resonanz-Tomographie-Aufnahmen (MRT) analysieren. Ultraschallbilder zeigen eventuelle flüssigkeitsgefüllte Räume und können so Entzündungen des Gelenks beurteilen helfen.

¹ Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.(o.J.) u.v.m.

1.3 Gängige Therapien von Arthrose

Das Deutsche Arthrose Forum, ein Selbsthilfe-Forum mit knapp 125.000 Mitgliedern, gibt auf seiner Website (www.arthrose.de) einen laufend aktualisierten Überblick zu rund 230 Arthrosetherapien. Die Mitglieder tauschen ihre Erfahrungen in unterschiedlichsten Gruppen von Themen wie Ernährung und Gewicht, Versteifungen, medikamentöse Therapien, Prothesen-Allergie bis zu Sport, Gymnastik und Wellness aus. Anliegen des Forums ist es, überzogene Erwartungen einzudämmen und die Erfolgchancen von Therapien über lange Zeiträume zu verfolgen. Denn meist werden therapeutische Erfolge bei Arthrose subjektiv gemessen, sprich durch Befragung der Patienten. Autoren des Forums schreiben auf ihrer Website unter dem Titel „Versprechen und Wirklichkeit“ (ebd.): „Arthrose endlich heilbar - und ähnliche Schlagzeilen in den Medien wecken immer wieder den Eindruck, als gäbe es Heilmethoden, den zerstörten Knorpel in einen Zustand wie vor der Erkrankung zu bringen. Dies ist bis heute leider nicht möglich. Lässt man sich auf solche Aussagen ein, kann man als Betroffener den Eindruck gewinnen, bisher immer genau das Falsche gemacht zu haben: Hätte man bestimmte Nahrungsergänzungsmittel zu sich genommen, sich mit bestimmten Therapiegeräten behandeln lassen oder hätte man strikt die Ernährungs- und Lebensregeln mancher Apostel befolgt – dann hätte man heute keine Arthrose und wäre längst geheilt.“

Trotz aller diagnostischer Mittel, die helfen, das Voranschreiten einer Arthrose zu erfassen, sind für die Behandlung letztlich das Ausmaß der Schmerzen und die damit verbundenen Bewegungseinschränkungen entscheidend. Arthrose ist derzeit nicht heilbar, denn es gibt bisher keine Methode, um die Abnutzungen rückgängig zu machen. Umso wichtiger ist es, den Gelenkverschleiß frühzeitig aufzuhalten.

Je nach Bedarf und Befindlichkeit werden unterschiedliche Therapieziele verfolgt: Schmerzlinderung, Verbesserung der Lebensqualität, der Beweglichkeit und grundsätzlich eine Verzögerung im Voranschreiten der Arthrose.

1.3.1 Ohne Operation und mit einfachen Mitteln vorbeugen und behandeln

Der Abbau von Gewicht ist einer der einfachsten und zugleich wirkungsvollsten Wege, um eine Arthrose zu vermeiden oder ihre Symptome zu verringern. Gelenke werden weniger belastet, Fehl- und Überlastungen haben geringere Folgen und Schmerzen können reduziert werden.

Orthopädische Hilfen wie Schienen, Handstock, Unterarm-Gehstützen, Pufferabsätze oder etwa eine Außenranderhöhung der Schuhe sichern eine vorübergehende Schonung beispielsweise nach Verletzungen oder ermöglichen eine langfristige Entlastung von Gelenken.

Ebenfalls hilfreich ist Bewegung ohne Belastung, da dadurch der Gelenkknorpel besser ernährt wird und Selbstheilungsprozesse nach Unfällen gefördert werden beziehungsweise das Fortschreiten der Arthrose verlangsamt wird. Empfehlenswert sind daher Schwimmen oder Fahrradfahren in niedrigen Gängen (Deutsche Arthrose-Hilfe o.J.).

Auch Krankengymnastik und physikalische Therapien sind wichtige Bestandteile der konservativen Behandlung und Vorbeugung von Arthrose. Neben klassischen Massagen und Wärme- oder Kältebehandlungen werden erweiterte physikalische Therapien angeboten, deren Nutzen durch wissenschaftliche, schulmedizinische Erkenntnisse nicht belegt ist. Im Angebot finden sich die Lasertherapie, die den Zellstoffwechsel anregen soll, neues

Bindegewebe zu bilden; die Röntgenreizbestrahlung, die den Stoffwechsel im entzündeten Gewebe verändern soll; die Elektrotherapie, die Nerven stimulieren soll, und einige mehr.

1.3.2 Arzneimittel als wichtige Hilfsmittel²

Arthrose ist mitunter schmerzhaft und führt zu Entzündungen und Schwellungen. Deshalb werden zu ihrer Therapie entsprechend lindernde Medikamente eingesetzt: Schmerzmittel (z.B. Paracetamol), abschwellende und entzündungshemmende kortisonfreie Mittel (z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Antirheumatika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) bis hin zu schwach wirksamen Opiaten wie Tramadol), Kortisonpräparate und der Gelenkschmiere ähnliche Produkte wie Hyaluronsäure. Medikamentöse Therapien bergen allerdings grundsätzlich das Risiko von Nebenwirkungen. Dies kann für Langzeitpatienten, wie es Arthrose-Patienten häufig sind, sehr belastende Folgen haben.

So kann es bei lang andauernder Einnahme etwa von Paracetamol zu Nieren- oder Leberschäden kommen. Oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) können in Wechselwirkungen mit anderen Mitteln zu Magen-Darm-Beschwerden führen. NSAR-Patienten nehmen daher meist zusätzlich Magenmittel ein. „Werden Schmerzmittel zu oft eingenommen, lösen sie selbst Schmerz aus“ (Albrecht 2011). Dauerhafter Gebrauch von Wirkstoffen wie Diclofenac, Ibuprofen oder Naproxen erhöht wahrscheinlich das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall um das Zwei- bis Vierfache (ebd.).

Als eventueller Ersatz für NSAR oder Kortison kommen neue Medikamente zum Einsatz, die sogenannten COX-2-Hemmer. Sie bremsen die Funktion eines Proteins, das für die Entwicklung von Entzündungen und die Schmerzentstehung eine wichtige Rolle spielt, und greifen so gezielter in den Stoffwechsel der Entzündung ein. Die Häufigkeit von Geschwüren und Blutungen im Magen-Darm-Trakt ist hier deutlich geringer, aber auch sie können potenzielle Nebenwirkungen haben, etwa die Magenschleimhaut oder Nierenfunktion betreffend.

Längst werden Medikamente wie NSAR auch lokal in Form von Salben, Cremes oder Gelen verabreicht. Ihre durchblutungsfördernde und abschwellende Wirksamkeit ist jedoch nicht genügend belegt.

Bei einer entzündeten Arthrose kann die Verwendung von kortisonhaltigen Medikamenten für einen begrenzten Zeitraum und nur direkt in das betroffene Gelenk gespritzt sinnvoll sein. Kortison zählt zu den Hormonen und hat eine stark entzündungshemmende Wirkung. Dadurch verringert es die Reaktion des Körpers auf den Entzündungsreiz, wie etwa einen chronischen Reizzustand im Gelenk. Kortison darf aber nur lokal verabreicht werden, da ansonsten zu viel über den Blutweg in andere Organe gelangt und dort schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen kann.

1.3.3 Flüssigkeitsprothesen

Hyaluronsäure ist der Hauptbestandteil der Gelenkschmiere und ein Baustein im Knorpelgrundgerüst. Sie bindet Flüssigkeiten und bildet damit eine Art festes Gel, das hilft, Stöße abzufedern. Als sogenannte Gelenkflüssigkeitsprothese soll die in das Gelenk gespritzte

² Techniker Krankenkasse 2002, www.arthrose.de u.v.m.

Hyaluronsäure einen möglichen Mangel beheben, Schmerzen lindern und die Beweglichkeit verbessern. Man spricht von Prothese, weil die Hyaluronsäure ersatzweise für die körpereigene Gelenkflüssigkeit wirken soll. Außerdem soll sie den Stoffwechsel des Knorpels verbessern. Die Therapie mit Hyaluronsäure ist auch als Knorpelaufbauspritze oder Synovial-Prothese bekannt. Hyaluronsäure wird derzeit sowohl bei altersbedingten Abnutzungserscheinungen als auch bei verletzungsbedingten Gelenkschäden eingesetzt. Die Wirkung ist allerdings nur vorübergehend und nicht bei jedem gleich effektiv. Eine Studie zeigte etwa nur eine Verbesserung und Schmerzlinderung über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen (Michael 2010). Unerwünschte Nebenwirkungen können allergische Reaktionen bis hin zu einer Infektion bei unsachgemäßer Durchführung sein. Die gesetzlichen Kassen übernehmen die Kosten für diese Behandlung in der Regel nicht.

Eine ergänzende Weiterentwicklung der reinen Flüssigkeitsprothese ist eine unter dem Markennamen Orthokin© bekannte Therapie, bei der die Gelenkspritze zusätzlich einen körpereigenen Gegenspieler von Knorpel abbauenden Stoffen enthält, das Anti-Interleukin-1 (Anti IL-1). Diese Proteine werden zuerst aus dem Blut der Patienten gewonnen und angereichert. Die kombinierte Therapie mit Hyaluronsäure und Anti-IL-1 soll den Knorpel schützen und die Entzündung im Gelenk hemmen. Studien, die eine Wirksamkeit der Therapie belegen sollen, gelten als umstritten (Bajer 2005). Auch hier übernehmen die gesetzlichen Kassen die Kosten in der Regel nicht.

1.3.4 Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel sind Substanzen aus Lebensmitteln, die angereichert eine gezielte Wirkung haben sollen. Ein wissenschaftlicher Wirkungsnachweis wie bei Arzneimitteln ist aber bislang nicht erforderlich. Auch zur Behandlung einer Arthrose werden diverse Nahrungsergänzungsmittel in Apotheken und Drogeriemärkten angeboten – von Vitaminen über Gelatine oder Teufelskralle bis hin zu Hirse. Hoch im Kurs steht auch die Hagebutte: „Standardisiertes Hagebuttenpulver ist ein gut untersuchtes Nahrungsergänzungsmittel für Patienten mit schmerzhafter Gelenkarthrose“ (Bielenberg 2007).

Derzeit werden als Knorpelschutzmittel gehandelte pflanzliche und tierische Inhaltsstoffe wie Chondroitinsulfat, Glucosaminsulfat oder Methylsulfonylmethan intensiv erforscht. Einige der wissenschaftlichen Studien fanden einen Beschwerde lindernden und stabilisierenden Effekt, andere nicht. So zeigte etwa eine große Übersichtsstudie zu Glucosamin, dass dieses keine besseren Ergebnisse erzielt als ein Scheinmedikament (Placebo) (Rozendaal u.a. 2009). Auch Chondroitinsulfat schnitt im Vergleich zu Placebos nicht besser ab (Jüni u.a. 2007).

1.3.5 Operativ vorbeugen und behandeln

1.3.5.1 Operationen zum Erhalt oder zur Heilung des Knorpels³

Knorpelschäden können unter Umständen langfristig zu einer Arthrose führen. Deshalb zielen heute viele Operationstechniken auf eine frühzeitige Heilung des Knorpels. Dafür gibt es im Wesentlichen drei etablierte Therapieprinzipien:

³ Vogt u.a.2007, www.arthrose.de, Groß 2010 u.v.m.

a) Körpereigene Stammzellen

In Blut und Knochenmark sind unter anderem sogenannte mesenchymale Stammzellen (s. Stammzellen Kap. 3) enthalten. Diese Zellen können sich über mehrere Zellteilungen zu Knorpel-, Knochen-, Muskel-, Bindegewebs- oder Fettzellen wandeln. Mit verschiedenen Methoden wird deshalb, unterhalb eines Knorpelschadens, der Knochen gezielt verletzt, sodass anschließend die Stammzellen in den Knorpel einwandern und dort körpereigene Reparaturvorgänge und die Bildung von Ersatzknorpel anregen. Dazu wird der Knochen entweder angefräst (Abrasionsplastik), angebohrt (Pridie-Bohrung) oder es werden mit speziellen Instrumenten kleine Löcher in den gelenknahen Knochen gesetzt (Mikrofrakturierung). Weil diese Techniken jedoch nur über einen begrenzten Zeitraum die Funktion und Schmerzsymptomatik verbessern, werden sie derzeit hauptsächlich zum Zeitgewinn vor einem prothetischen Totalersatz angewandt (Vogt 2007). So bringt beispielsweise die Mikrofrakturierung nur über 18 bis 36 Monate eine Besserung (Groß 2010).

b) Körpereigene Knorpelzellen

Weil sich Knorpelzellen in der Regel nur langsam teilen und Knorpelgewebe kaum nachwächst, liegt es nahe, Knorpelzellen bei einer Gelenkspiegelung an einem gesunden Gelenk(teil) zu entnehmen und anschließend im Labor über einige Wochen zu vermehren, um sie schließlich in die Defektstelle einzusetzen. Diese körpereigene Knorpelzelltransplantation (Autologe Chondrozyten-Transplantation, ACT) wird heute insbesondere bei Knorpelschäden am Kniegelenk eingesetzt und soll damit eine spätere Arthrose verhindern. Das erst wenige Jahre junge Verfahren gilt bereits als etabliert. Die Erfolgsquote ist stark abhängig davon, wie frühzeitig ein Knorpelschaden auf diese Weise therapiert wird.

Neue Techniken der Zellkultivierung und moderne Materialien haben zu einer erweiterten Variante geführt, bei der die Knorpelzellen im Labor auf einem vorgefertigten dreidimensionalen Vlies gezüchtet werden und anschließend die gesamte Struktur an die defekte Stelle implantiert wird. Das Trägermaterial, die sogenannte Matrix assoziierten Autologe Chondrozyten Transplantation (MACT), kann aus bestimmten Kunststoffen, Hyaluronsäure oder Kollagenen (Proteine, die auch den Hauptbestandteil des Bindegewebes bilden) bestehen. Sowohl eine ACT als auch die MACT sind jedoch nur bis zu einem Alter von maximal 55 Jahren möglich, danach sind die körpereigenen Knorpelzellen in der Regel nicht mehr vital genug (Groß 2010).

c) Knochen-Knorpel-Transplantate

Bei einem Knorpel-Knochen-Transfer (KKT) wird an einer gesunden Stelle ein Knorpel-Knochen-Zylinder herausgestanzt und dieser in die ebenfalls zylindrisch freilegte defekte Knorpel-Knochenregion eingesetzt. Dort, wo der Zylinder entnommen wurde, sorgt der körpereigene Heilungsprozess in der Regel für ein Nach- und Zuwachsen. Die KKT ist auch unter den Namen Mosaikplastik oder OATS (Osteochondral Autologous Transplantation) bekannt.

1.3.5.2 Gelenke gerade ausrichten

Arthrose entsteht nicht selten an falsch ausgerichteten Gelenken. So belasten beispielsweise X- oder O-Beine Knie- und Hüftgelenke. Werden diese in Position gebracht, kann dies eine Arthrose verhindern oder deren Voranschreiten verzögern. Bei diesen sogenannten Umstellungsosteomien wird ein Knochenkeil abgetrennt, um so die Fehlstellung des Gelenks auszugleichen.

1.3.5.3 Die Reinigung der Gelenke

Die Gelenkspiegelung (Arthroskopie) ermöglicht es, ohne große Schnitte den Knorpel zu glätten, Zell- und Gewebetrümmer abzusaugen oder das Gelenk durchzuspülen. Dies soll Arthrosepatienten eine vorübergehende Erleichterung verschaffen, kann aber einen Ersatz des erkrankten Gelenks nur hinauszögern. Bei der Knorpelglättung (Chondroplastik oder Shaving) werden oberflächlich unebene, aufgebrochene oder an den Rändern instabile Gelenkknorpel mit einer kleinen Schleifmaschine entfernt und begradigt. Die Teilchen schwimmen in der Spülflüssigkeit, die abgesaugt wird. Die Gelenkspülung, auch Gelenktoilette oder Lavage genannt, kann auch ganz allgemein das Gelenk von störenden Knorpel- oder Knochenresten befreien.

1.3.5.4 Der Gelenkersatz

Der künstliche Gelenkersatz (Totalendoprothese) ist die derzeit endgültige Therapie der Arthrose und zählt heute zu den Routinemaßnahmen (s. Arthrose Handbuch Kap. 1). Der Einsatz der künstlichen Gelenke ist ein großer Eingriff, bei dem unterschiedliche Operationstechniken angewandt werden. Bei älteren Patienten ab dem 60. Lebensjahr erzielen künstliche Gelenke für Knie, Hüfte oder Schulter gute Ergebnisse. Patienten sind endlich frei von Schmerzen und können das entsprechende Gelenk wieder einsetzen. Maßgeblich für den langfristigen Erfolg der Operation ist der persönliche Einsatz der Patienten in der Nachbehandlungsphase. Bei Sprung-, Hand- und Ellenbogengelenken ist ein Gelenkersatz deutlich schwieriger. Daher sind zum Beispiel bei Sprunggelenkarthrosen auch heute noch gelenkversteifende Operationen von Bedeutung. Sie haben vor allem die Schmerzfreiheit zum Ziel.

1.3.6 Alternativmedizin

In vielen Kliniken und Praxen werden zudem Therapien aus dem Bereich der Komplementärmedizin angeboten. Dies ist aus Sicht der Schulmedizin nicht unumstritten und die Leistungen werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen.

Beispielhaft seien hier einige klassische Alternativtherapien genannt. Die Akupunktur etwa soll mithilfe von Nadeln an speziellen Punkten Heilung bringen. Bei der Elektroakupunktur kommen über die Nadeln noch zusätzlich schwache Ströme zur Anwendung.

Verschiedene Bewegungstechniken zielen auf eine bessere Haltung; Stärkung von Muskulatur und spezielle Bewegungsabläufe gekoppelt an Atemtechniken sollen Linderung bringen. Hierzu zählt beispielsweise die Alexandertechnik, eine Art Anleitung für bewusstes Sitzen, Stehen, Tragen oder Gehen. Die Feldenkrais-Methode versucht gezielt schmerzhafte Bewegungsabläufe durch angenehmere zu ersetzen. Ruhige und sanfte Bewegungen in Verbindung mit Atemtechniken sollen im Qi Gong das vegetative System des Körpers ins Gleichgewicht bringen.

Zu den manuellen Therapien zählt die Osteopathie, bei der es um das Erkennen und Befreien von Blockaden im Bewegungsapparat, aber auch von inneren Organen und im Nervensystem geht.

1.4 Selbsthilfegruppen

Deutsches Arthrose Forum – Internet Selbsthilfe Forum

www.deutsches-arthrose-forum.de

Ein Projekt der Deutsche Arthrose Stiftung

c/o Silvia Kaczmarek

Kopernikusallee 56

75175 Pforzheim:

Tel. 07231/280005

silvia61diana@yahoo.de

Deutsche Arthrose Hilfe e.V.

Postfach 11 05 51

60040 Frankfurt am Main

Tel. 06831/9466-0

Fax 06831/9466-78

Internet: www.arthrose.de

E-Mail: service@arthrose.de

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.

Maximilianstr. 14

53111 Bonn

Tel. 0228/7 66 06-0

Fax 0228/76606-20

Internet: www.rheuma-liga.de

E-Mail: bv@rheuma-liga.de

Bundesverband Deutsche Schmerzhilfe e.V.

Geschäftsstelle

Sietwende 20

21720 Grünendeich

Tel. 04142/810434

Fax 04142/810435

Internet: www.schmerzhilfe.de

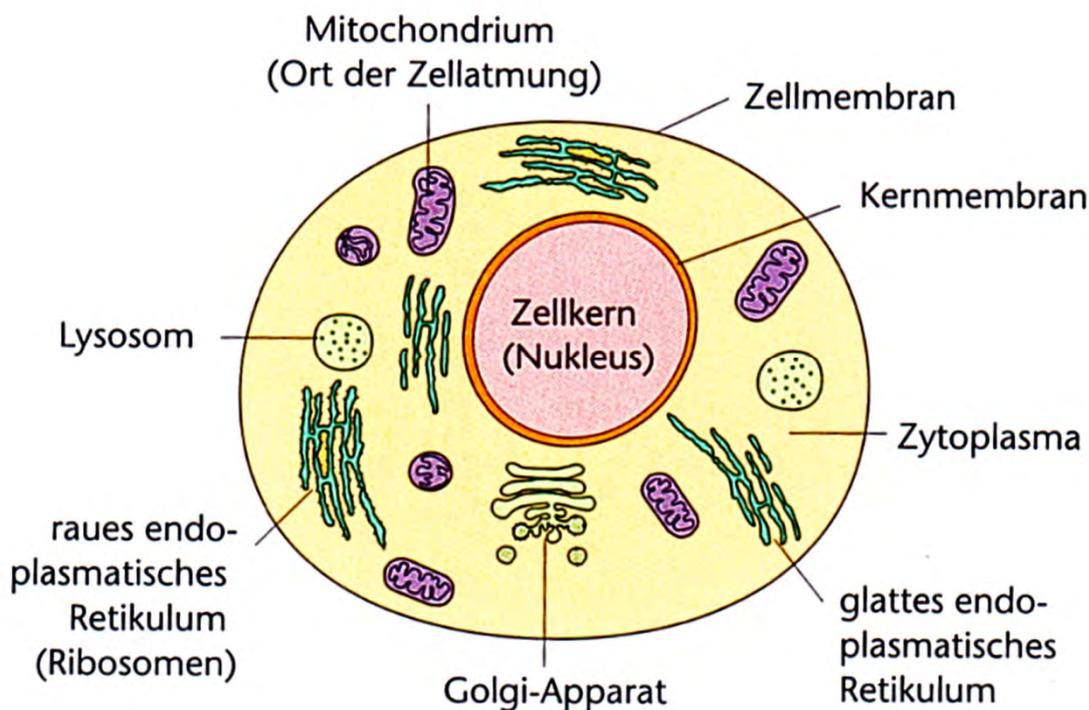
2. Die Grundbausteine des Lebens ⁴

Alle Lebewesen sind aus Zellen aufgebaut. Die einfachsten wie Bakterien bestehen aus nur einer einzigen Zelle. Pflanzen und Tiere bestehen aus einer Vielzahl von Zellen. Ein menschlicher Körper zählt rund 100 Billionen Zellen (100.000.000.000.000), die noch dazu ständig erneuert werden. Diese können in etwa 200 verschiedene Zelltypen eingeteilt werden (Haut-, Lunge-, Knochen-, Knorpelzellen und andere).

2.1 Zellen als Proteinproduzenten

Die Zellen im menschlichen Körper haben alle den gleichen Aufbau: Sie sind von einer Hülle (Zellmembran) umschlossen. Im Inneren (Cytoplasma) liegen verschiedene funktionelle Einheiten wie Energieproduzenten (Mitochondrien), Abfalleimer (Lysosomen) oder Stofftransporter (Endoplasmatisches Recticulum) und vor allem der Zellkern (Nucleus), in dem die Gene stecken.

Abb. 1: Der Zellaufbau



Grafik: Dettmer u.a. © Elsevier

Zellen sind unablässig damit beschäftigt, verschiedene Proteine herzustellen. Die Proteine wiederum sind für sämtliche Lebensfunktionen verantwortlich. Sie dienen der Kommunikation zwischen den Zellen, sie sind für Reparaturen notwendig, steuern Prozesse, regeln, welche Gene an- oder abgeschaltet werden und mehr. Nicht zuletzt legen sie fest, welcher Zelltyp die jeweilige Zelle ist – etwa ob Haut oder Muskel. Die Baupläne für die Proteine wiederum sind im Erbgut angelegt, das in allen Körperzellen identisch ist. Man spricht vom „Dogma des Lebens“: Die Erbinformation im Zellkern (Desoxyribonucleinsäure, DNA) wird

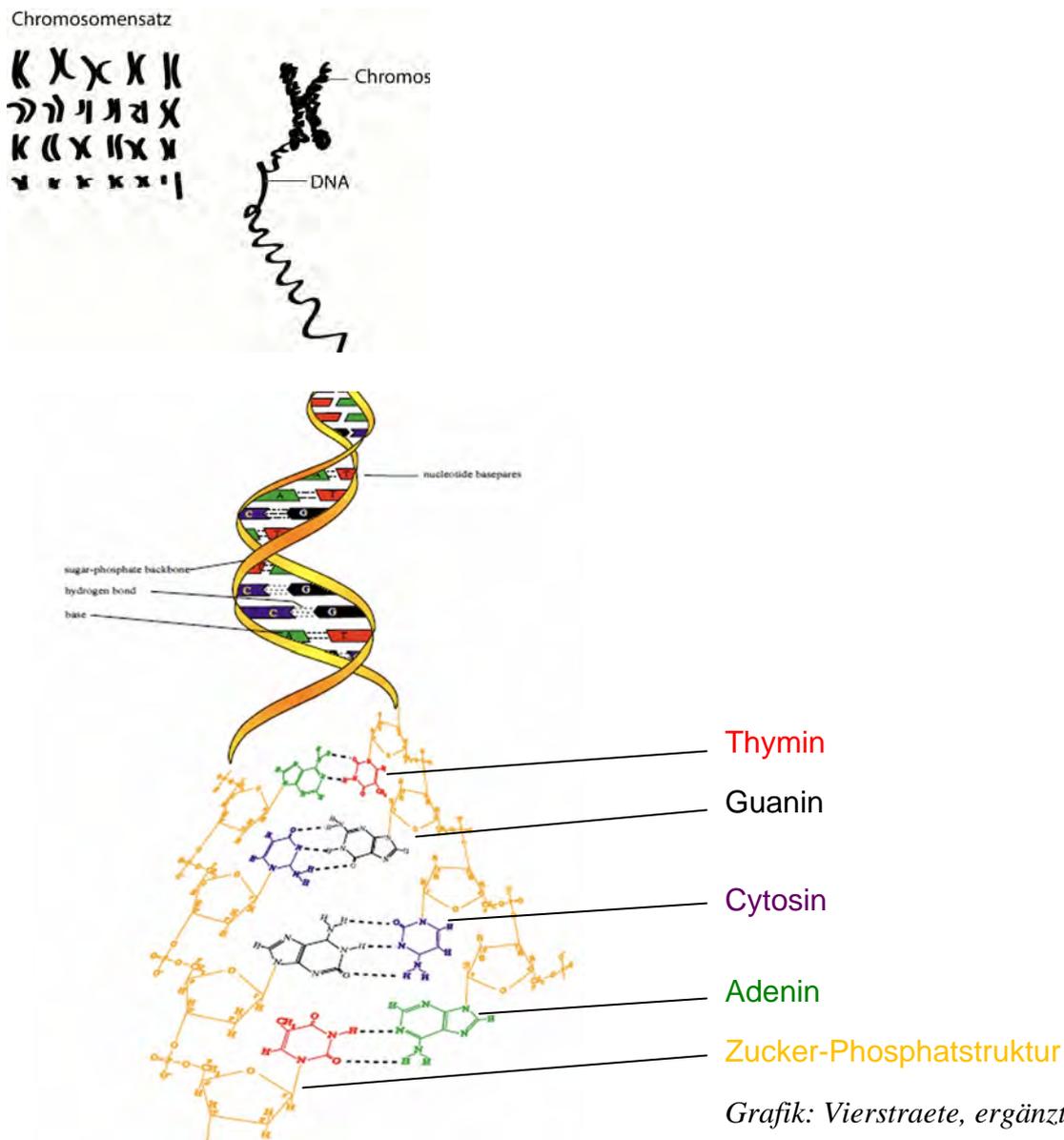
⁴ GenSuisse o.J., Kirchner u. Mühlhäußer 2009, Hacker u.a. 2009 u.v.m.

abgeschrieben in die RNA (Ribonucleinsäure) und deren Information übersetzt in den Bau der Lebensstoffe, die Proteine. Nicht jede Erbinformation wird auf diese Weise laufend abgelesen und in Proteine übersetzt. Wann welches Protein gebildet wird, ist vielmehr abhängig von vielfältigen Wechselwirkungen. Zudem beeinflusst die Umgebung schließlich die Proteine – sie reifen sozusagen nach und verändern sich (s. Epigenetik Kap.2.2).

Die Erbanlagen

Die menschliche Erbinformation ist in 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare) aufgeschrieben, in denen die DNA-Stränge „aufgewickelt“ sind. Schätzungen zufolge liegt die Anzahl der darauf enthaltenen Gene bei weniger als 30.000, die den Code („Bauanleitung“) für den Proteinaufbau liefern. Die Länge eines Gens ist durch einen bestimmten Anfangs- und Endcode im DNA-Strang festgelegt. Die meisten Gene stellen Baupläne für Proteine dar. Die zwischen den Genen liegenden Regionen sind für die Steuerung der Aktivität von Bedeutung. Für diese Steuerung spielen kleine Ribonukleinsäuren (RNAi) eine wichtige Rolle.

Abb.2: Die DNA



Die DNA ist aufgebaut wie eine doppelt verschlungene Wendeltreppe, die Doppelhelix. Sie besteht aus zwei gegenläufigen Strängen, die außen aus Zuckermolekülen mit Phosphaten aufgebaut sind. Im Inneren bestehen sie aus einer Abfolge vier verschiedener organisch chemischer Moleküle, sogenannten Basen, die gemeinsam mit ihrem Gegenpart der anderen Seite die Treppenstufen bilden. Diese vier Basen sind Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) und sie schreiben den genetischen Code. Im Vergleich zu unserem Alphabet, das aus den 26 verschiedenen Buchstaben A bis Z besteht, gibt es im Gen-Alphabet also nur die vier Buchstaben A, C, G und T. Von den vier Bausteinen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) passen je zwei in ihrer Form wie Schlüssel und Schloss zusammen (siehe unten).

Die Transkription – Abschreiben der DNA

Da die Proteine nicht im Zellkern gebildet werden, muss die Information zunächst aus dem Zellkern transportiert werden. Für diesen Transport wird der betreffende DNA-Abschnitt Buchstabe für Buchstabe mithilfe bestimmter Enzyme (Polymerasen) vom Anfang bis Ende des einzelnen Gens in die sogenannte messengerRNA, mRNA (BotenRNA), abgeschrieben, sprich transkribiert – dabei schreibt die mRNA anstelle des Thymins (T) ein Uracil (U). Die mRNA ist klein genug, um aus dem Zellkern in das Plasma, also die Zellflüssigkeit zu wandern.

Die Translation – Übersetzung von Genabschnitten in Proteinketten

Im Zellplasma liegen molekulare Proteinhersteller (Ribosomen) vor, welche die „Bauanleitung“ der mRNA ausführen und durch eine Aneinanderreihung entsprechender Aminosäuren Proteine herstellen. Je drei aufeinanderfolgende Basen (Kodon) auf dem mRNA-Strang stehen für je eine bestimmte Aminosäure. Diese Aminosäuren schwimmen einzeln frei im Zellplasma und werden dort von Trägermolekülen namens tRNA eingesammelt und zu den Ribosomen gebracht.

Das Ribosom liest nun die Information auf der mRNA Schritt für Schritt ab. Für jedes Kodon wird eine Aminosäure an den wachsenden Proteinfaden angehängt. Ist der Proteinfaden vollständig, folgt ein Stopp-Kodon und das Ribosom trennt sich wieder von der mRNA. Ein Genabschnitt wurde in ein Protein übersetzt (Translation).

Alle Proteine im menschlichen Körper werden aus unterschiedlichen Abfolgen von nur 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut. Die Proteinketten können sehr unterschiedlich lang sein (zwischen 30 bis 10.000 Aminosäuren) und haben spezifische Funktionen.

2.2 Stumme und aktive Gene und Epigenetik

Über viele Jahrzehnte galt die Regel: Ein Gen – ein Protein. Im Jahr 1990 startete das Human Genom Projekt, das Buchstabe für Buchstabe nachlesen sollte, was uns Menschen zu dem macht, was wir sind. Im Jahr 2000 wurde die Folge aus drei Milliarden Buchstaben von US-Präsident Bill Clinton als »Buch des Lebens« gefeiert. Im Februar 2001 wurden die Ergebnisse veröffentlicht und man machte sich an die Auswertung der Daten.

In großangelegten Reihenuntersuchungen ergründen Forscher seither, ob bestimmte Erbgutstellen bei Menschen mit bestimmten Krankheiten gehäuft auftreten. An oder nahe einer auffälligen Stelle, so ihre Überlegung, müsste ein Gen liegen, das die jeweilige Erkrankung verursacht. Eine verwirrte Öffentlichkeit erfuhr von Genen für Homosexualität, Gewalttätigkeit, Alkoholismus, Depression und vielem mehr (Kegel 2009).

An solchen Meldungen ist meist nicht viel dran. Zwar gibt es tatsächlich rund 7000 klassische Erbleiden, bei denen ein bestimmter Gendefekt nachweisbar krank machen kann. Aber bei den meisten Krankheiten gibt es nicht „das eine Gen“ als Ursache. Was als Krankheitsgene bezeichnet wird, sind in Wahrheit rechnerische Assoziationen. Die Suche nach Genen, die etwa in Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen stehen, brachte bislang rund 100 solcher Assoziationen zutage. Diese Zusammenhänge sind eher mathematisch signifikant, einen praktischen Nutzen haben sie kaum (Blech 2010).

Das Humangenomprojekt brachte aber vor allem das alte Dogma des Lebens mit der Gen-Protein-Beziehung ins Wanken. Als die Forscher anfangen, erwarteten sie, ausgehend von der geschätzten Zahl unterschiedlicher Proteine, weit über 100.000 Gene zu finden. Am Ende waren sie bei unter 30.000 angekommen und die Zahl schrumpfte stetig weiter. Nur eineinhalb Prozent der gesamten DNA-Stränge schreiben den Text der Gene (Spork 2009). Der Rest wurde als DNA-Schrott bezeichnet.

Wie aber können diese wenigen Gene der Code für ein Mehrfaches an Proteinen sein? Eine Antwort darauf ist, dass Proteine, nachdem sie per Übersetzen der mRNA gebildet wurden, anschließend noch verändert werden können. Winzige chemische Reaktionen genügen und geben den Proteinen eine andere Form und damit auch Funktion.

Einen weiteren Variantenreichtum bringt ein Vorgang, der bereits 1977 entdeckt wurde. Demnach liegen die für ein Protein notwendigen DNA-Abschnitte (Exons) keineswegs als zusammenhängende Basenfolgen vor, sondern sind durch lange Sequenzen, die keinen Proteincode enthalten (Introns), unterbrochen. Beim Ablesen der DNA, der Transkription, werden Exons wie Introns gemeinsam in mRNA übersetzt. Erst nachträglich schneidet ein spezieller Enzymkomplex die für die Bildung von Proteinen wichtigen RNA-Bruchstücke heraus und fügt sie aneinander. Diesen Vorgang nennt man Spleißen. Und weil durchaus variieren kann, was ausgeschnitten und aneinandergefügt wird, können auch verschiedene Proteine entstehen (alternatives Spleißen) (Kegel 2009). Teilweise enthalten auch Introns Genabschnitte und vieles mehr. Selbst der vorher als Genschrott bezeichnete Rest der DNA scheint voller Steuerungsmodule zu stecken (Bahnsen 2008).

Auch äußere Einflüsse können Gene chemisch verändern und sie an- oder ausschalten. Diese Wechselspiele aus Umwelteinflüssen und Genom werden in der noch relativ jungen sogenannten Epigenetik, die sich mit den über den Genen liegenden Informationen befasst,

erforscht. Die epigenetischen Informationen werden von den Zellen sogar an die Tochterzellen weitergegeben. Der Körper hat ein wandelbares Gedächtnis (Blech 2010).

Nach derzeitigem Wissensstand sind drei biochemische Prozesse besonders wichtige epigenetische Schalter:

1. **DNA-Methylierung:** Das Erbgut wird chemisch geprägt: Methylgruppen (-CH₃) heften sich an einen bestimmten Baustein (die Base Cytosin) des DNA-Stranges. Dadurch können Gene dauerhaft ausgeschaltet werden. Dieser Prozess war schon länger bekannt, allerdings gingen die Genetiker davon aus, dass die Methylierung nur in der Embryonalentwicklung eine Rolle spielt, wenn sich aus den kaum methylierten Stammzellen die unterschiedlichen Körperzellen spezialisieren. Methylierungen können aber auch als Reaktion auf Umwelteinflüsse erfolgen und so die Zellen nachhaltig prägen. Zudem werden sie bei der Zellteilung weitergegeben.

2. **Histoncode:** Die DNA einer menschlichen Körperzelle bildet einen zwei Meter langen Strang. Damit die DNA überhaupt in den Zellkern passt, ist sie um winzig kleine Verpackungsproteine (Histone) gewickelt. Je dichter ein bestimmter DNA-Abschnitt verpackt ist, desto schlechter können die auf diesem Abschnitt liegenden Gene aktiviert werden. Die Dichte der Verpackung kann durch an Methylgruppen anlagernde Eiweiße verändert werden (Blech 2010).

3. **RNA-Interferenz:** Im Erbgut gibt es nicht nur Gene, sondern auch Codes für sogenannte mikro-RNAs. Sie zerstören mithilfe von Enzymen exakt zu ihnen passende Boten-RNAs, die die Erbinformation aus dem Zellkern in das Zellinnere schleusen und drosseln so die Übersetzung eines Gens in ein Protein. Weil sich die beiden RNAs beeinträchtigen, spricht man von Interferenz (Spork 2009). Vor allem diese mikro-RNAs regeln eine Vielzahl von Entwicklungs- und Krankheitsprozessen (Bahnsen 2008).

Im Januar 2011 gab das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung bekannt, dass man sich am neuen "International Human Epigenome Consortium" (IHEC) beteilige, einem internationalen Netzwerk für eine koordinierte Epigenomforschung. In der Begründung listet das BMBF auf: „Epigenetische Faktoren, wie z. B. DNA-Methylierung, Histonmodifikationen, strukturelle Veränderungen des Chromatins oder nicht-proteinkodierende RNAs (ncRNAs), haben einen bedeutenden Einfluss auf die Regulation vielfältiger Gen-Aktivitäten. Sie spielen daher eine entscheidende Rolle, z. B. bei (Zell-) Alterungsprozessen, bei Umwelteinflüssen auf das Genom und bei der Entstehung und Ausprägung von Krankheiten, wie z. B. Krebs, Diabetes, Schizophrenie oder Rheuma“ (BMBF 2011).

Für das Besondere an Lebewesen sind also neben dem bloßen „Gentext“ biochemische Systeme, mittels derer die Aktivität einzelner Gene oder ganzer Gengruppen gesteuert werden können, mindestens ebenso wichtig.

2.3 Kommunikation zwischen den Zellen

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, wie Zellen untereinander Informationen austauschen können. Neben elektrischen Signalen, die meist sehr schnell weitergeleitet werden, spielt der langsamere chemische Informationsaustausch eine wichtige Rolle.

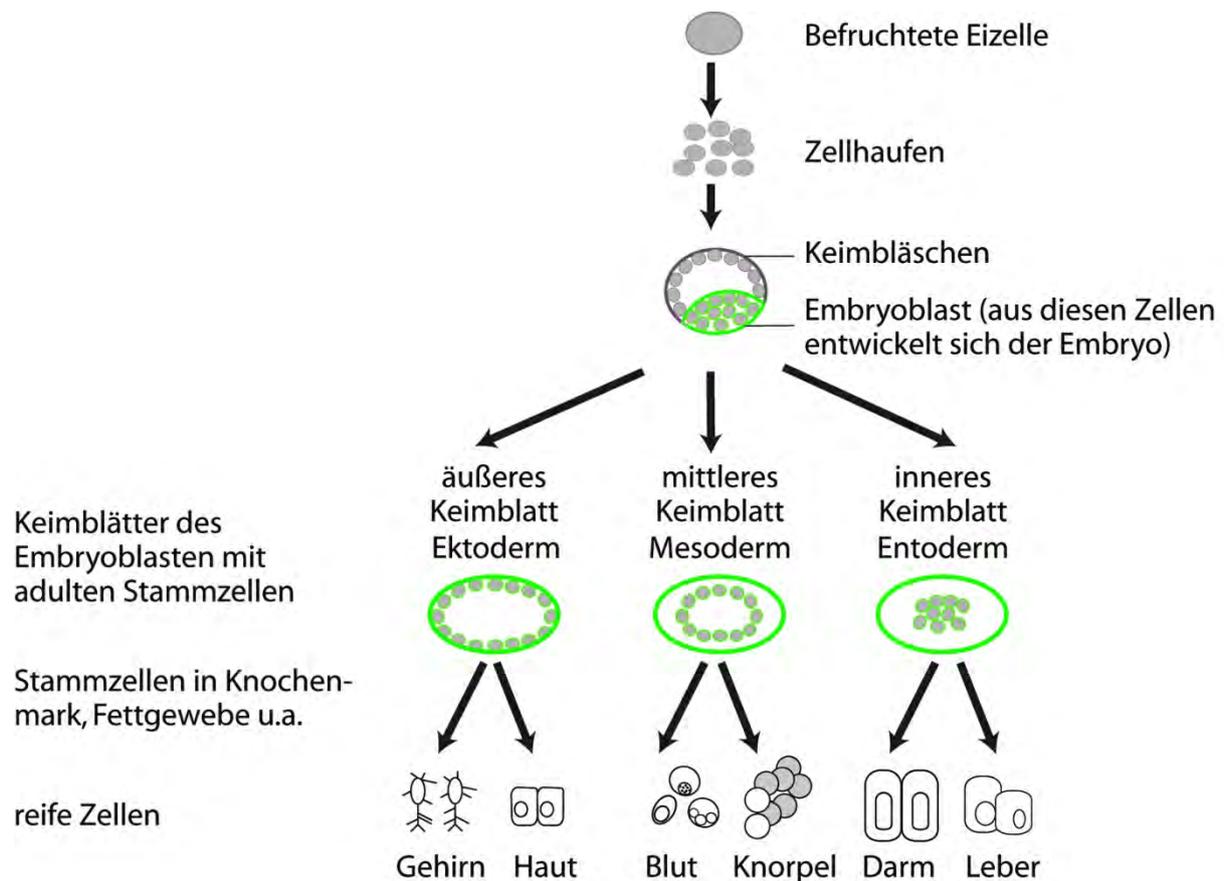
Eine Gruppe dieser Informanten sind die sogenannten Signalmoleküle, Proteine, zu denen auch die in GAMBA eingesetzten Interleukine (IL-10) und Wachstumsfaktoren (TGF- β und BMP-2) zählen. Sie beeinflussen neben Entzündungsreaktionen auch Dauer und Stärke der Immunabwehr und regulieren Teilung, Bewegung und Wachstum anderer Zellen.

Eine Zelle, die ein Signal weitergeben will, produziert entsprechende Signalmoleküle und setzt sie frei. Die Signalmoleküle können schließlich an einer Zielzelle an speziellen Pforten, in die sie perfekt passen, andocken und dort eine Reaktionsabfolge auslösen, die bis in den Zellkern hineinreicht. Ein Wachstumsfaktor kann beispielsweise nur durch sein Andocken an der Zellmembran über mehrere Folgereaktionen im Zellinneren auslösen, dass bestimmte Gene abgelesen oder nicht abgelesen werden. So können TGF- β und BMP-2, wie sie im Projekt GAMBA mittels der in Stammzellen eingebrachten Gensequenzen gebildet werden sollen, die Stammzellen in eine bestimmte Entwicklungsrichtung – etwa hin zu Knochen- oder Knorpelzellen – drängen.

3. Stammzellen

Bis wenige Tage nach der Befruchtung, wenn sich die Eizelle mehrmals geteilt hat und im Keimbläschen rund 100 Zellen vorliegen, gleicht noch eine Zelle der anderen. Diese Zellen werden **embryonale Stammzellen (ES)** genannt. Sie sind noch nicht spezialisiert und können sich zu den mehr als 200 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Körpers entwickeln (Pluripotenz).

Abb. 3: Die Stammzellen



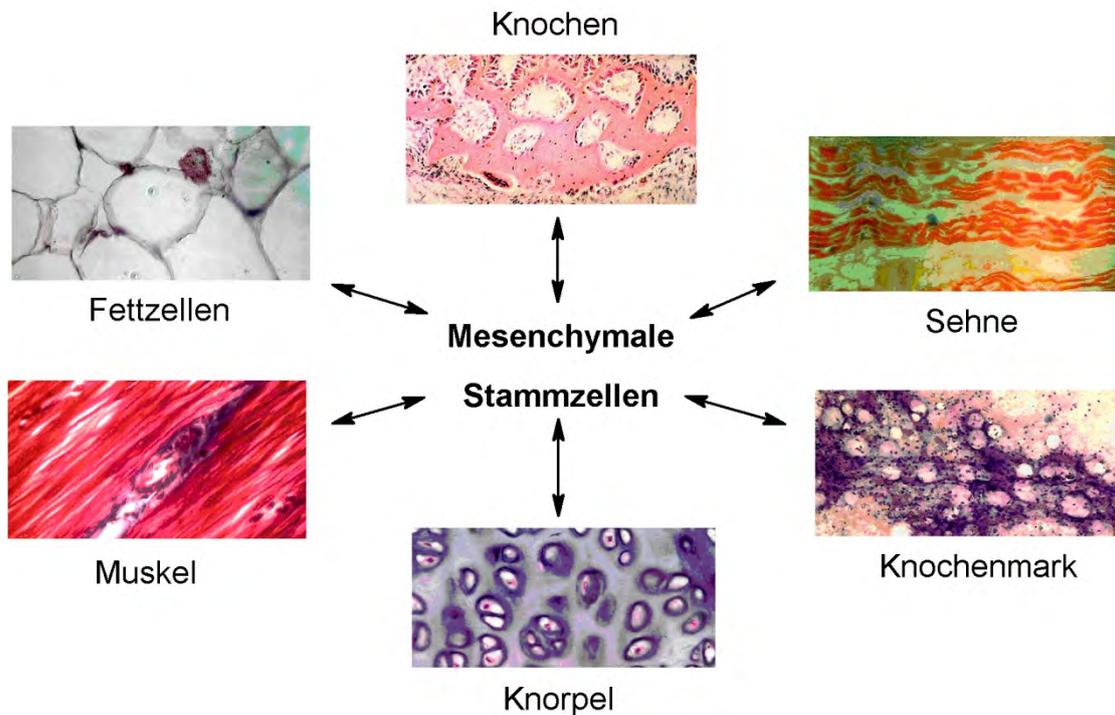
Grafik: ScienceDialogue, verändert nach Hacker u.a. 2009

Schließlich wandeln sich die Zellen unter dem Einfluss unterschiedlicher Proteine, die sie selbst bilden, in sogenannte Keimblätter. Diese bestehen aus drei Zellschichten: Ektoderm (äußere), Mesoderm (mittlere) und Entoderm (innere). Die Zellen entwickeln dabei eine erste Spezialisierung.

Im erwachsenen Organismus sorgen gewebespezifische Stammzellen (adulte Stammzellen) laufend für den notwendigen Nachschub an neuen Zellen. Diese adulten Stammzellen, egal ob bei einem Kind, Jugendlichen oder Erwachsenen, können sich nur noch zu bestimmten Zelltypen entwickeln. Sie können sich ständig selbst erneuern und bei Bedarf in benötigte Gewebezellen wandeln, für die sie bereits bestimmte Eigenschaften haben (Multipotenz). So bilden erwachsene Menschen jede Minute etwa 160 Millionen rote und mehr als 100 Millionen weiße Blutkörperchen aus den Blutstammzellen, den hämatopoetischen Stammzellen, im Knochenmark. Adulte Stammzellen stecken im Knochenmark, Fettgewebe, Haut, Gehirn, Leber und anderem.

Neben den hämatopoetischen Stammzellen des Blutes enthält das Knochenmark einen weiteren klinisch bedeutsamen Stammzelltyp, der auf das embryonale Bindegewebe (Mesenchym) zurückgeht. Die mesenchymalen Stammzellen bilden unter anderem Fettzellen, Knorpelzellen, Knochen bildende Zellen, sowie Bindegewebszellen des Knochenmarks (Stromazellen) (Hacker u.a. 2009).

Abb. 4: Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen



Grafik: ScienceDialogue, verändert nach Chen u.a. 2008

Mesenchymale Stammzellen können effizient aus Nabelschnurblut, aus Knochenmark, aber auch aus Fettgewebe isoliert werden. Insbesondere für die Therapie von Gelenkknorpel- und Knochendefekten haben körpereigene mesenchymale Stammzellen ein großes klinisches Potenzial. Sie können gezielt mithilfe von Proteinen, Genvektoren oder neuerdings dem Einsatz von messengerRNA (s. Kap. 3.2) in gewünschte Gewebetypen umgewandelt werden.

Seit wenigen Jahren gibt es einen neuen Stammzelltyp aus dem Labor: Forscher können Gewebezellen etwa aus Haut oder Fett in Stammzellen zurückverwandeln. Diese sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) verhalten sich dann wie embryonale Stammzellen und können wiederum andere Gewebezellen bilden (Epping 2010). So wurden bereits aus Fettzellen iPS-Zellen (T.H.D. 2009) oder Hautzellen wurden über iPS zu Herzzellen (Schöler 2008) umprogrammiert.

Im Tierversuch gelang es sogar, aus Hautzellen über iPS-Zellen gesunde, ausgewachsene Mäuse zu züchten (Gao 2009). Inzwischen sind die Forscher weltweit zudem so versiert, dass sie Gewebezellen von Mäusen auch ohne den Umweg über Stammzellen direkt ineinander umwandeln können. Aus Haut wird Hirn (Wernig u.a. 2010) oder schlagende Herzmuskelzellen (Srivastava 2010). Womöglich benötigen Zelltherapien in Zukunft keine Stammzellen mehr; noch ist dies allerdings eine Vision und Risiken zeichnen sich ab: Jüngste Forschungen zeigten, dass es bei der Herstellung der iPS-Zellen aus normalen Körperzellen

zu genetischen Veränderungen kommt, die sogar das Risiko für Krebs steigern können (Briseno 2011). Außerdem werden große Abschnitte auf den Chromosomen eben nicht wieder in einen jungfräulichen Urzustand zurückgesetzt: Der sogenannte zweite genetische Code durch Methylgruppen und Histonpackungen (s. Epigenetik Kap.2.2) kann nicht komplett rückgängig gemacht werden (Lister 2011, Osterkamp 2011).

3.1 Stammzelltherapien

Seit der Entdeckung der Stammzellen sehen viele in ihnen Alleskönner und potenzielle Wundermittel der Medizin. Millionen Menschen, die an Krankheiten wie Parkinson, Diabetes oder Alzheimer leiden, hoffen auf baldige Therapien (s. Chronologie der Stammzellforschung Kap. 3.2).

Heute bereits klinischer Alltag sind Zellersatztherapien, die auf Blutstammzellen basieren (Hacker u.a. 2009) – sogenannte Knochenmarkstransplantationen. Dazu zählen Krebs-erkrankungen im Blutsystem wie Leukämien. Allerdings können hier keine körpereigenen Stammzellen verwendet werden, sondern es sind geeignete Spender vonnöten. Eigene Stammzellen werden für Therapien von Lymphomen, Tumoren oder Autoimmunerkrankungen eingesetzt (Kiatpongsan u.a. 2009).

In klinischen Studien werden die Potenziale der Stammzellen unter anderem zur Therapie von Diabetes, Multipler Sklerose oder beispielsweise nach Herzinfarkt untersucht. So bekommen Herzinfarktpatienten Stammzellen aus dem eigenen Knochenmark in den Herzmuskel gespritzt, der nach dem Infarkt abgestorben ist (Kutter 2009). In einer anderen klinischen Studie haben amerikanische Ärzte Patienten, die an Diabetes mellitus vom Typ 1 erkrankt sind, mit Stammzellen aus ihrem eigenem Blut behandelt. Bei dieser Form von Diabetes gehen die Zellen in der Bauchspeicheldrüse zugrunde, die Insulin produzieren. Die Stammzellen sollten deren Aufgabe übernehmen. Tatsächlich musste sich mehr als die Hälfte der Testpersonen daraufhin mehrere Monate lang kein Insulin mehr spritzen; ein Patient benötigte sogar vier Jahre lang kein Insulin (dosc 2009).

Künftig werden Stammzellen eine wichtige Rolle in der Organ- und Gewebezucht (Tissue Engineering) einnehmen (Khademhosseini u.a. 2010). Im Tierversuch gelang es beispielsweise bereits, aus einer Mäusestammzelle eine ganze funktionstüchtige Prostata zu züchten (hach 2008b). Mesenchymale Stammzellen könnten breite Anwendung als Zellquellen für Knorpel- und Knochenersatz finden (Hacker u.a. 2009). Wissenschaftler der Columbia University haben Teile eines Kiefergelenks aus adulten Stammzellen geschaffen (Zittlau 2010). Nicht zuletzt steckt viel Hoffnung in der Kombination aus Stammzell- und Gentherapie insbesondere bei erblich bedingten Erkrankungen (s. Erfolge und Rückschläge der Gentherapie Kap. 4.3).

Parallel zu diesen Forschungsbemühungen versprechen Scharlatane unlauter nicht nachweisbare Heilungen mittels Stammzellen. Besonders in Russland, China und Indien gibt es ebenso teure wie undurchsichtige Angebote für Stammzelltherapien (Schwägerl 2009). Aber auch in Deutschland existieren fragwürdige Angebote. Während beispielsweise Neurologen beständig vor einer Behandlung von Parkinson-Patienten mit Stammzellen warnen (von der Weiden 2009, Matthes u. Kutter 2010), bietet die Firma XCell-Center in Köln derartige Therapien an. Im Oktober 2010 starb ein einhalbjähriger Junge an akut starken Blutungen, nachdem ihm

eine Ärztin dort Stammzellen ins Gehirn injiziert hatte. Völlig rechtmäßig, denn das Arzneimittelgesetz sieht derzeit noch eine Sonderregelung für Präparate vor, die körpereigene Zellen enthalten (Berndt 2010, vgl. auch Kap. 6.2.1 Recht). Das XCell-Center argumentiert zu dem Todesfall: „Die Komplikationen geschahen bedingt durch den chirurgischen Eingriff vor der eigentlichen Stammzellenanwendung. Folglich stehen diese Ereignisse nicht in Bezug zu den Stammzellen“ (XCell 2010). Fachgesellschaften wie die International Society for Stem Cell Research (ISSCR) wollen inzwischen dem weltweiten Wildwuchs unseriöser Angebote von Stammzellfirmen offensiv entgegentreten (o.V. FAZ 2010; s. auch Kap. Ethik).

3.2 Chronologie der Stammzellforschung

- 1981** In Embryonen von Mäusen werden **Stammzellen entdeckt**. Sie haben das Potential, sich in jedes Gewebe eines Mausekörpers zu verwandeln (hach 2008a).
- 1996** Das **Schaf Dolly** kommt zur Welt. Es ist der erste Klon („identische Kopie“) eines Säugetiers, geschaffen aus einer Euterzelle eines erwachsenen Schafs. Erst im Frühjahr 1997 wird das Experiment bekannt (hach 2008a).
- 1998** Der US-Biologe James Thomson schafft es als Erster, stabile Stammzellen aus jungen menschlichen Embryonen zu gewinnen. Dafür hat er etwa zehn Tage alte Embryonen zerstört. Die **embryonalen Stammzellen** (ES) wecken die Hoffnung, künftig jedes beliebige Gewebe züchten zu können. Gleichzeitig entfachen sie ethische Debatten (Berres 2009 und hach 2008a).
- 2000** Der Bonner Nervenforscher Oliver Brüstle beantragt bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, ES für seine Projekte importieren zu dürfen. Dabei beruft er sich auf eine Lücke im **Embryonenschutzgesetz**, das zwar verbietet, in Deutschland ES herzustellen, sich aber nicht explizit gegen die Einfuhr aus dem Ausland richtet. Sein Antrag entfacht eine politische Debatte (Berres 2009).
- 2002** Ein Team um Rudolf Jaenisch zeigt, dass **therapeutisches Klonen** bei Mäusen funktioniert: Die Forscher klonen dazu eine Maus mit Gen-Defekt, stellten aus dem Klon-Embryo Stammzellen her, reparierten deren Gen-Defekt mittels Gentherapie und pflanzten die gesunden Zellen kranken Mäusen ein (hach 2008a).
- 2002** Das **Stammzellgesetz** tritt im Juli 2002 in Kraft. Es erlaubt, ausschließlich an ausländischen ES zu forschen, die vor dem 1. Januar 2002 gewonnen wurden; 2008 verlegen die Politiker den Stichtag auf den 1. Mai 2007 (Berres 2009).
- 2004** Der südkoreanische Tierarzt **Hwang Woo-Suk** wird weltberühmt, weil es ihm angeblich gelungen ist, einen menschlichen Embryo zu klonen und daraus Stammzellen zu gewinnen. Zum Jahreswechsel 2005/2006 wird Hwang jedoch der **Fälschung** überführt (hach 2008a).
- 2006** Der Japaner Shinya Yamanaka erzeugt die ersten Stammzellen, für deren Herstellung **keine Embryonen** notwendig sind. Dazu schleust er in ausgereifte spezialisierte Mäusekörperzellen vier Gene mithilfe von Viren ein, die bestimmte Proteine erzeugen, die die Körperzelle wieder zu einem Alleskönner machen und sie in ihren embryonalen Zustand zurückversetzen. Diese neuen Stammzellen bekommen den Namen **induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)** (Berres 2009).

- 2007** Der Japaner Shinya Yamanaka wandelt **menschliche Hautzellen** einer 36-jährigen Frau in **humane iPS** um. Im November demonstrieren zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander das Potenzial dieser Stammzellen. Sie nutzen die iPS und wandeln diese in Herz- Nerven- und anderes Körpergewebe. Dennoch eignen sich die Stammzellen nicht für potenzielle Therapien: Ihre Herstellungsmethode gilt als krebsauslösend, da die Viren die Gene wahllos in die DNA-Stränge einbauen (Berres 2009, Schöler u.a. 2008).
- 2008** Die kalifornische Firma Stemagen verkündet, sie habe einen **Menschenklon** für einige Tage im Labor wachsen lassen (hach 2008a).
- 2008** Bis Ende des Jahres liegen weltweit etwa 20 iPS-Zelllinien für verschiedene Krankheiten vor (hach 2008a).
- 2008** Aus einer **einzelnen Stammzelle** einer Maus haben Forscher vom kalifornischen Biotechunternehmen Genentech eine funktionstüchtige **Prostata** herangezüchtet (hach 2008b).
- 2009** Ein deutsch-amerikanisches Forscherteam reprogrammiert Mäusezellen erstmals ohne Gentechnik nur mit einem Proteincocktail. Die Methode ist langwierig, dafür gelten die entstandenen **Protein-induzierten pluripotenten Stammzellen (piPS)** als sicherer. Bereits einen Monat später wenden Südkoreaner und Amerikaner das piPS-Verfahren bei menschlichen Hautzellen an (Berres 2009).
- 2009** Amerikanische Ärzte stellen eine Studie vor, bei der sie Patienten, die an **Diabetes mellitus vom Typ 1** erkrankt sind, mit Stammzellen aus deren eigenem Blut behandelt haben. Die Stammzellen übernahmen die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse – bei mehr als die Hälfte der Testpersonen für mehrere Monate. Ein Patient benötigte sogar vier Jahre lang kein Insulin (dosc 2009).
- 2009** Zeitgleich berichten zwei Teams aus Peking, dass sie **aus iPS-Zellen** gesunde, ausgewachsene **Mäuse gezüchtet** haben (Berndt 2009).
- 2010** Einer Arbeitsgruppe um Marius Wernig an der amerikanischen Stanford Universität gelingt es, **Hautzellen** im Mausmodell **direkt in Nervenzellen** zu verwandeln – ohne die Zwischenstufe iPS-Zellen. Sie nennen die neuen Nervenzellen induzierte Nervenzellen (iN) (Wernig u.a. 2010). Später gelingt Forschern der Universität Kalifornien etwas Ähnliches: Sie verwandeln **Gewebezellen** ohne Stammzellumweg direkt in aktiv **schlagende Herzmuskelzellen** (Srivastava 2010).
- 2010** In den USA behandeln Ärzte einen teilweise gelähmten Patienten **mit embryonalen Stammzellen**. Die US-Arzneimittelbehörde FDA hatte die weltweit erste Genehmigung für die Behandlung mit embryonalen Stammzellen am Menschen im Januar 2009 erteilt (chs/dpa 2010). Im November 2010 gibt sie eine weitere Zustimmung für eine Behandlung mit ES-Zellen; dieses Mal für eine Therapie von Patienten, die am erblichen Augenleiden Morbus Stargardt leiden (ORF 2010).
- 2010** Ein eineinhalbjähriger **Junge stirbt** an schweren Blutungen, nachdem ihm eine Ärztin **Stammzellen direkt ins Gehirn** gespritzt hatte. Dabei hatte es bei der in Düsseldorf ansässigen Firma XCell bereits mehrere Zwischenfälle gegeben. Das Arzneimittelgesetz sieht ausgerechnet eine Sonderregelung für Präparate vor, die Zellen enthalten und für den Spender der Zellen selbst genutzt werden (Berndt 2010). Längst wollen Fachgesell-

schaften dem weltweiten Wildwuchs unseriöser Angebote von Stammzellfirmen offensiv entgentreten (o.V. FAZ 2010).

2010 Über einen effizienten neuen Weg ohne Proteine und Genvektoren für eine **Reprogrammierung** von Gewebezellen zu iPS berichtet ein Team um Derrick Rossi von der Harvard University in Boston. Sie nutzen sogenannte **messenger-RNA (mRNA)**, die nicht in den Zellkern eindringt und Zellkern oder Erbgut beschädigen könnte (Warren u.a. 2010).

2011 Untersuchungen gleich mehrerer unabhängiger Forscherteams zeigen, dass iPS-Zellen genetische Veränderungen in sich tragen, die potenziell das Risiko einer Krebsentstehung steigern. Die Zellen lassen sich offenbar doch nicht komplett in Stammzellen ohne epigenetische Prägungen zurückverwandeln: Sie behalten Reste ihrer für ausgereifte Zellen typischen Methylierungsmuster und Histon-Modifikationen bei (s. a. Epigenetik Kap. 2.2; Lister u.a. 2011, Osterkamp 2011).

4. Gentherapie

Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurde klar, dass die Erbsubstanz aller Organismen aus DNA besteht. Es zeigte sich dann weiter, dass die in der Erbsubstanz festgelegte Information mithilfe des genetischen Codes auf Eiweiße übertragbar ist (s. Biologische Grundlagen Kap. 2). Mithilfe verschiedener Verfahren können seit über 30 Jahren einzelne Gene der Erbsubstanz isoliert werden (Hacker u.a. 2009). Seit gut 20 Jahren werden Gene gezielt in Zellen eingebracht, um dort Veränderungen hervorzurufen.

Alles klingt einleuchtend: Statt mit Pillen und Cremes oder Skalpell könnten, wenn Gene die Ursache des Übels sind, diese ausgetauscht, erneuert, ergänzt werden. So begänne die Heilung von innen. Schnell machte der revolutionäre Ansatz die Runde in den Medien. Mediziner ließen sich in den 1980er und 1990er Jahren zu großartigen Heilsversprechen hinreißen, Risikokapital floss in die Forschung (Traufetter 2009). Aber trotz über 1640 klinischen Studien (s. klinische Gentherapiestudien Kap. 4.5) waren bis Januar 2011 nur drei Gentherapeutika weltweit zugelassen – keines davon in westlichen Ländern wie USA oder Europa (s. Chronologie der Gentherapieforschung Kap. 4.6).

Gentherapie bedeutet eine gezielte Übertragung von Genen und Genbestandteilen (Gentransfer) mithilfe von Genfähren (Vektoren) in menschliche Zellen zur Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten (BBAW 2008).

4.1 Somatische Gentherapie versus Keimbahntherapie

Insbesondere bei erblich bedingten Erkrankungen wäre es theoretisch denkbar, ein defektes Gen direkt in den Zellen der Keimbahn zu reparieren oder zu ergänzen, um so eine Gesundheit über Generationen zu sichern. Doch sind solche Keimbahntherapien ethisch äußerst umstritten und risikobehaftet (vgl. Handbuch Ethik Kap. 5.6).

Deshalb setzen Gentherapien selbst bei erblich bedingten Erkrankungen bislang ausschließlich auf eine Gentherapie mit ausgereiften, adulten Körperzellen (somatische Gentherapie), in dem sie einen Mangel beheben oder therapeutische Gene hinzufügen. Veränderungen im Genom von Ei- oder Samenzellen sind bislang tabu.

4.1.1 Funktionsweisen somatischer Gentherapie

In ihrer engsten Definition bedeutet Gentherapie, ein defektes Gen aus dem bestehenden Genom einer Zelle zu entfernen und dieses durch ein gesundes zu ersetzen. Dies wäre aber nur bei einer Keimbahntherapie realisierbar, denn in der somatischen Therapie, wenn es etwa gilt, Millionen Blutstammzellen gleichzeitig zu verändern, können nicht alle einzelnen Zellgenome geöffnet, Mangelhaftes herausgeschnitten, ersetzt oder repariert werden.

Deshalb zielen Gentherapien darauf, Gene mit spezifischen Wirkungen in die Körperzellen einzuschleusen. Dazu muss nichts aus den Zellen entfernt werden, sondern es wird etwas hinzugefügt:

- Diese Gene können beispielsweise die Funktion defekter Gene, die nicht abgelesen werden, durch intakte Kopien erfüllen (gentechnischer Ersatz defekter Gene – Gen-addition).

- Das Gen kann andere unerwünschte Genprodukte, wie beispielsweise krebsauslösende Gene, in ihrer Funktion stoppen (Anti-Gen-Therapie oder Antisense-Therapie).
- Das Gen kann helfen, eine Krankheit durch die Produktion zusätzlicher Wirkstoffe zu heilen (Therapie mit Genen). Diesen Ansatz verfolgt GAMBA.

Die eingeschleusten Gene werden also in der Zelle abgelesen und führen dort zur Produktion eines gewünschten oder in den Zellen fehlenden Proteins, das eine heilende Wirkung erbringen soll. Die Gene dienen in diesem Sinn als therapeutisch wirksame Stoffe.

4.1.2 Gentherapierbare Erkrankungen

Bei der Entwicklung der Gentherapie waren zunächst Erbkrankheiten im Vordergrund, bei denen ein einzelnes Gen nicht vorhanden ist, fehlerhaft ist oder nicht abgelesen wird und die meist nur schwer therapierbar sind – zum Beispiel monogenetische Erkrankungen wie Bluterkrankheit, Mukoviszidose, Sichelzellanämie oder schwere Immunerkrankungen wie die Severe Combined Immunodeficiency, SCID. Zudem ist bei monogenetischen Erkrankungen eine Langzeitwirkung erwünscht, die eine dauerhafte Genesung erbringen soll (s. Chronologie der Gentherapie Kap. 4.6).

Die somatische Gentherapie eignet sich aber nicht nur für die Korrektur monogenetisch verursachter Erbkrankheiten, sondern auch zur Behandlung anderer schwerer Erkrankungen. So zielten bis heute rund 65 Prozent aller klinischen Gentherapiestudien auf eine Therapie unterschiedlicher Krebsformen (s. Klinische Gentherapiestudien Kap. 4.5). Fortschritte erhofft man sich auch bei Herz-Kreislauf- und entzündlichen Erkrankungen, in der Virologie, bei Erkrankungen der Atemwege, des Zentralnervensystems oder bei der Immunabwehr (genetische Impfstoffe).

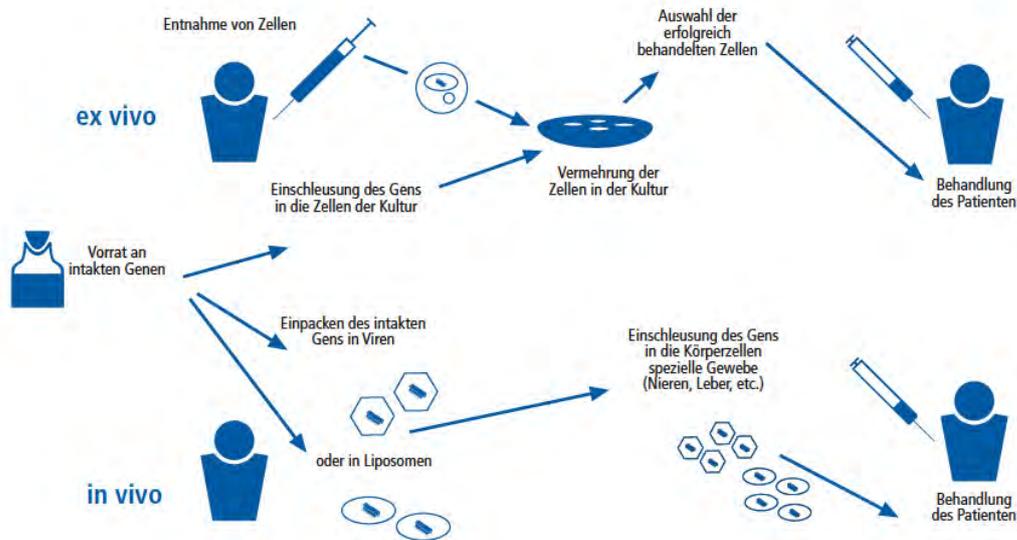
Allgemein wird auch zwischen Therapien unterschieden, die über den Blutkreislauf möglichst im ganzen Körper wirken sollen, wie dies meist bei monogenetischen Erkrankungen der Fall ist, und Therapien, die auf eine lokale Wirkung zielen – etwa in einem an Krebs erkrankten Organ oder in einem Gelenk wie bei GAMBA.

Als besonders komplex gelten Krebserkrankungen, bei denen oft mehrere Gene defekt sind. Deshalb richten sich die genterapeutischen Ansätze hier nicht nur auf eine Reparatur oder einen Ersatz mutierter Gene, sondern auf eine Wachstumshemmung oder Zerstörung der Tumorzellen, eine Störung der sie durchblutenden Blutgefäße und anderes.

4.1.3 Genübertragung im Reagenzglas oder im Körper

Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung der somatischen Gentherapie sind effiziente und sichere Methoden, um Gene in Körperzellen einzuführen. Dies kann je nach Anwendung außerhalb des Körpers (ex vivo) oder direkt im Körper (in vivo) stattfinden. Das Einbringen der genetischen Information in die Zielzelle erfolgt dabei meist mithilfe sogenannter Genvektoren, in die das zu übertragende Gen (Transgen) verpackt wird.

Abb. 5: Methoden der medizinischen Genübertragung



Grafik: BBAW 2008, S. 41, verändert nach Winnacker 2002: Gentechnik: Eingriffe am Menschen

Ex vivo: Dem menschlichen Körper werden Zellen entnommen und spezifische zu therapierende Zellen isoliert – etwa mesenchymale Stammzellen (MSC) aus dem Knochenmark. Ein Gen oder ein Genbestandteil wird in diese Zellen außerhalb des Körpers eingeschleust und den vorhandenen Genen hinzugefügt. Die so behandelten Zellen werden vermehrt und anschließend dem Körper wieder zugeführt. Die ex vivo Gentherapie gilt beispielsweise bei monogenetischen Erkrankungen in der Regel als das besser kontrollierbare Verfahren, weil keine großen Mengen an Vektoren direkt in die Blutbahn der Patienten eingebracht werden müssen.

In vivo: Bei der in vivo Gentherapie dagegen werden virale und nicht virale Vektoren (in der Abbildung: Liposomen) direkt über die Blutbahn oder in einzelne Organe eingebracht, um dort die Zielzellen genetisch zu verändern (transduzieren). Das Gen soll am Zielort eine bestimmte Wirkung hervorrufen.

4.2 Vektoren (Gentaxis)

Ein Genvektor ist eine Art Postbote, der verpackte Gene zu den Zielzellen bringt. Er kann die „Haustüre“ (Zellmembran) öffnen und die Gene abliefern. Dies ist einfacher gesagt als getan. Es ist nach wie vor die wohl größte Hürde, die therapeutischen Gene künstlich in Zellen zu schleusen – vor allem, wenn dies im Körper (in vivo) geschehen soll. Denn die Evolution hat eine ganze Reihe von Barrieren gegen die Aufnahme nackter DNA, aber auch gegen feindlich wirkende Postboten wie Viren entwickelt, um den Körper gut vor Krankheiten zu schützen.

Für das Einschleusen der Gene in die Zielzellen werden virale Vektoren, nicht-virale Vektoren sowie physikalische Methoden erprobt. Vor allem Virenvektoren bieten sich als

evolutionär entwickelte Transportvehikel für Gene an, weil diese Erreger darauf spezialisiert sind, ihre Genfracht in Körperzellen einzubringen, um sich zu vermehren.

Die Wahl geeigneter Gentaxis ist für die Wirksamkeit einer Gentherapie entscheidend. Die Auswahl hängt zum Beispiel davon ab, ob der Gentransfer im Patienten oder in der Zellkulturschale stattfindet, da diese Verfahren unterschiedliche Anforderungen an die Sicherheit und Zielgenauigkeit des Vektors stellen (DFG 2006).

Gentaxis für die somatische Gentherapie müssen

- bestimmte Zellen des Menschen effizient verändern können
- eine ausreichend starke und ausreichend langfristige Übersetzung der Geninformation in Proteine gewährleisten können sowie
- ein möglichst geringes Risikoprofil im Hinblick auf den gewünschten Behandlungsansatz aufweisen.

Abb. 6: Eigenschaften einiger Gentaxis (Vektoren)⁵

	Retrovirus	Adenovirus (GAMBA)	Adeno-assoziertes Virus	Nicht-viral (GAMBA)
Länge der Gensequenzen	8 kb*	8 bzw. 36 kb	4,5 kb	Größere Datenmengen
Integriert in das Genom der Zielzelle	ja	selten	selten	selten
Langzeitwirkung	gut	nachlassend	gut (?)	nachlassend
Effizienz	hoch	hoch	hoch	gering
Immunreaktion auf virale Proteine	gering	ja	ja	nein

**kb = Kilobase = 1000 Basen. Es handelt sich hier um die Länge an Gensequenzen, die in die Genvektoren verpackt werden können. Grafik: eigene Zusammenstellung*

Die richtige Wahl des jeweiligen Genvektors hat in der Gentherapieforchung vermutlich noch eine lange Geschichte vor sich. Die Genvektoren unterscheiden sich zum Beispiel in den „Datenmengen“ (Länge der Gensequenzen), die sie aufnehmen können. Wichtig ist meist eine möglichst hohe Einbaurate und Effizienz des Vektors, so dass von einer guten Wirkung ausgegangen werden kann. Des Weiteren sind je nach Therapieart unterschiedliche Eigenschaften erwünscht.

Bei monogenetischen Erkrankungen sollten Genvektoren ihre Genfracht direkt in das Genom der Zielzelle einbinden, damit ihre Wirkung lange anhält. Bei Therapien wie der in GAMBA angestrebten Arthrosetherapie sollte die Wirkung zeitgeplant nachlassen und nicht dauerhaft sein. Deshalb sollte hier die Genfracht nicht in das Genom der Zelle eingebaut werden.

Jedes Erkrankungsprofil stellt neue Anforderungen an die Genvektoren. Bei Krebstherapien kann es u.a. wichtig sein, dass sie spezifische Zellen oder Organe ansteuern.

⁵ BBAW 2008 u.a.

4.2.1 Virale Genvektoren

Viren haben sich im Lauf der Evolution optimal an ihre Wirtszellen angepasst und sind so ideale Gentaxis. In den meisten klinischen Gentherapie-Studien werden derzeit nicht vermehrungsfähige virale Vektoren eingesetzt, die von Retroviren, Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Pockenviren, Herpes-Simplex-Viren oder Polioviren (Polio= Kinderlähmung) abgeleitet sind.

Man kann viele der natürlich vorkommenden Viren gentechnisch ändern. Dies geschieht bei natürlich vorkommenden Viren in der Regel so, dass sie zwar noch infektiös sind (also in die Zellen eindringen können), aber sich nicht mehr vermehren. Dazu werden den Viren meist Teile ihres eigenen Genoms entfernt und sie stattdessen aufnahmefähig gemacht für die gewünschte Genfracht.

Bei GAMBA sollen menschliche Adenoviren eingesetzt werden, die normalerweise beim Menschen Erkältungskrankheiten hervorrufen. Bei fast einem Viertel aller klinischen Studien wurden bislang Adenoviren als Transportvehikel für Gene benutzt (s. Gentherapiestudien Kap. 4.5). Ein Vorteil dieser Viren ist aus GAMBA-Sicht, dass sie nicht in das Wirtsgenom eingebaut werden. Ein Nachteil ist, dass sie sehr effizient das Immunsystem anregen können, Abwehrstoffe zu bilden und das Virus zu zerstören. Dies kann bei Gentherapiestudien von Nachteil sein, wenn der Patient bereits eine Infektion mit genau diesem Typ von Adenoviren hatte und daher die Gentherapie nicht wirken kann. Weil sie so weit verbreitet sind, entwickeln die meisten Menschen Antikörper gegen einen oder mehrere der fast 50 bekannten Virustypen (Meichsner 2006). Deshalb wird bei GAMBA angestrebt, diese Adenoviren mithilfe einer chemischen Verpackung zu tarnen.

Zu den Kandidaten, die zwar bei klinischen Versuchen erst relativ selten eingesetzt, aber von Fachleuten hoch gehandelt werden, gehören Adeno-assoziierte Viren (AAV). Diese Viren benötigen, um aktiv werden zu können, Adenoviren als Helfer (Adeno-assoziiert). Sie lösen selber keine Krankheiten aus und vermehren sich nur, wenn ein Mensch mit einem Adenovirus infiziert ist. Neben ihrer Fähigkeit, fremde Gene in eine Vielzahl von Körperzellen einzuschleusen, spricht für die AAV, dass das Immunsystem auf sie nicht sehr empfindlich reagiert (Meichsner 2006) und dass sie sehr stabil sind. Allerdings ging man lange davon aus, dass adenovirale Vektoren nicht ins Genom integrieren. Neuere Forschungen zeigen aber, dass dies doch passieren kann (King u. Cohen-Haguener 2008). Auch hier ist also noch viel Risikoforschung nötig, um die Viren zu optimieren, bevor sie auf breiter Basis am Menschen eingesetzt werden können.

4.2.2 Nicht-virale Genvektoren

Da virale Gentaxis durchaus Probleme mit sich bringen können, etwa weil sie eine Immunabwehr auslösen oder einige potenziell ihre Genfracht unerwünscht in das Genom der Zielzelle einbinden (s. Risiko Handbuch Kap. 4.2), finden Forscher laufend neue nicht-virale Möglichkeiten, um Gene in Zellen einzuschleusen. Die Gene werden etwa direkt als sogenannte „nackte Plasmid-DNA“ in Muskel oder Zellen gespritzt. Oder die Zielzellen werden elektrisch oder neuerdings per Stoßwellen angeregt, sodass sie kurzfristig Poren in der Zellmembran öffnen und die therapeutischen Gene eindringen können.

Plasmid-DNA kann aber auch an Goldkügelchen gebunden oder in Biopolymere oder kleine Fettkügelchen (Liposomen) verpackt werden (Meichsner 2006). Eine solche Verpackung in Liposomen ist auch bei GAMBA vorgesehen.

Der große Vorteil der nicht-viralen Genvektoren ist, dass sie große Mengen DNA auf einmal transportieren können – ein Vielfaches der Viren. Ihr Nachteil ist, dass sie bei weitem nicht so effektiv ihre Genfracht in den Zellen abladen. Auch können sie keine spezifischen Zellen ansteuern. Es sei denn, sie werden in magnetische Nanopartikel verpackt, die von außen an den Wirkort gelenkt werden können (vgl. Handbuch Kap. Nanopartikel 2.2.4).

4.2.3 Integrierende und nicht integrierende Genvektoren

Neben viral und nicht-viral ist eine weitere Unterscheidung der Genvektoren von Bedeutung: Die einen binden ihre Genfracht gezielt in das Genom der Zielzellen ein (integrierend). Die anderen laden ihre Genfracht als genetische Elemente in einer Zelle ab, die sich unabhängig von den Chromosomen teilen (Episomen).

Integrierende Vektoren sind beispielsweise bei monogenetischen Erkrankungen für eine dauerhafte Therapie erwünscht. Sie werden traditionell auf der Grundlage unterschiedlicher Vertreter der großen Familie der Retroviren entwickelt. Hierzu gehören Spumaviren, Lentiviren, Onkoretroviren und andere. Laut aktueller Statistik (s. Kap. 4.6.4) kamen in 20 Prozent aller bisherigen klinischen Gentherapiestudien diverse Retroviren zum Einsatz. Es sind die einzigen Viren, die im Laufe der Evolution gelernt haben, sich dauerhaft in den Chromosomen ihrer Wirtszellen einzunisten.

Allerdings ist bei Retroviren nicht steuerbar, wo sich die Gene im Chromosom einnisten. Sie tun dies womöglich bevorzugt in der Nähe aktiver Gene und sind so eine mögliche Ursache für ein potenzielles Entstehen einer Krebserkrankung. So stehen die Leukämiefälle bei einzelnen gentherapeutisch behandelten SCID-Kindern in engem Zusammenhang mit dem Einsatz der Retroviren (s. Chronologie der Gentherapieforschung Kap. 4.6).

Ein weiteres Manko der Onkoretroviren ist, dass sie nur in Zellen eindringen, die sich teilen, also nur einen Bruchteil der Zellen. Abhilfe sollen hier Vektoren auf der Basis von gentechnisch amputierten Aidsviren schaffen – sogenannte lentivirale Vektoren. Obwohl sie mit den Retroviren eng verwandt sind, können diese auch sich nicht teilende Zellen erreichen (RDB 172). Und trotz des vielfachen Eindringens („Multiintegration“) des lentiviralen Vektors in den Chromosomensatz der Zelle sind bei ihm eher selten potenziell Krebs auslösende Regionen betroffen, auf die Retroviren so gerne anspringen.

Nicht-integrierende Vektoren können sowohl Viren als auch nicht-virale Vektoren sein. Sie werden als nicht integrierend bezeichnet, weil sie ihre Genfracht meist außerhalb des Genoms im Zellkern ablegen. Selbst bei gezielten Versuchen, mit ihrer Hilfe Gene in das Zielgenom einzuschleusen, tun sie dies äußerst selten bis gar nicht. Solche Vektoren sind insbesondere dann von Interesse, wenn nur kurzfristige Effekte erreicht werden sollen oder das Risiko einer Krebsentstehung nach zufälliger Einbindung in das Genom der Zielzelle (Insertionsmutagenese) reduziert werden soll. Eine Integration kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, wie jüngere Studien zeigen (Donsante 2007, Stephen u.a. 2010).

Zu den viralen, nicht-integrierenden Vektoren werden herpesvirale, adenovirale, adeno-assoziierte virale (AAV) Vektoren und sogenannte Integrase defekte lentivirale Vektoren gezählt. (BBAW 2008 u.a.). Auch diese nur zusätzliche Einbringung des Genoms in den Zellkern kann zu langfristigen Effekten führen – zum Beispiel wenn sich die behandelte Zelle nur selten bis nicht teilt.

Alle nicht-viralen Vektoren gelten als nicht integrierend. Allgemein geht man davon aus, dass eine im Zellkern vorliegende DNA mit einer Frequenz von etwa 1:10.000 doch in das Zielgenom eingebunden werden kann, insbesondere wenn Brüche in den DNA-Strängen vorliegen (BBAW 2008, Ledwith u.a. 2000; vgl. auch Handbuch-Kapitel Risiken Kap. 4.2).

4.2.4 Herstellung von Genvektoren für GAMBA

Für den Aufbau funktionsfähiger Genvektoren sind vor allem zwei Dinge wichtig: der DNA-Strang und die Vektorhülle.

Der DNA-Strang im Projekt GAMBA muss mindestens aus der DNA-Sequenz für den Promotor (Schalter, der das Ablesen der DNA ermöglicht) und der DNA-Sequenz für das gewünschte Protein bestehen (s. biologischer oder pharmakologischer Start, Handbuch Kap. 2.3.1). Für Untersuchungen im Labor wird manchmal zudem eine DNA-Sequenz eingefügt, die den Gencode für ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) enthält. So kann später überprüft werden, ob der DNA-Strang in eine Zelle eingebaut wurde und das Ablesen und die Bildung der Proteine funktionieren (fluoresziert dann grün) oder nicht (keine Fluoreszenz).

Die DNA-Sequenzen für die Proteine können auf unterschiedliche Weise gewonnen werden: Biochemischer Nachbau oder Herausschneiden und Klonieren:

- So wird beispielsweise die Sequenz für die TGF- β (Knorpelprotein) als Basenabfolge in Datenbanken gespeichert und dann künstlich biochemisch hergestellt.
- Der Genabschnitt für das BMP-2 (Knochenprotein) im Projekt GAMBA stammt ursprünglich aus menschlichen Zellen. Dazu wird zunächst mRNA (s. Biologische Grundlagen Kap. 2) in sogenannte cDNA (copyDNA) umgeschrieben. Um mehr der cDNA zu erhalten, wird sie in Bakterien eingebracht, dort gezielt vermehrt (kloniert) und anschließend wieder isoliert.
- Die DNA-Sequenz etwa für den Promotor COX-2 wurde von anderen Wissenschaftlern in ähnlicher Weise wie das BMP-2 kloniert.

Für das Herausschneiden und Zusammenfügen der gewünschten DNA-Abschnitte setzen die Forscher wiederum Proteine ein, die „schneiden“ und „kleben“ können. Diese Scheren und Kleber sind auch wichtig, um einen sicheren Vektor herzustellen. Durch langjährige Forschung ist bekannt, welche Teile der Virus-DNA für welche Funktionen verantwortlich sind. Damit war es möglich, den Teil der Adenovirus-DNA herauszuschneiden, der der Hauptschalter für die Vermehrung in Zellen ist. Im Falle des natürlich vorkommenden Adenovirus geht nämlich die Virusvermehrung mit der Zerstörung der infizierten Zelle einher. Ist nun dieses Gen nicht vorhanden, können die Viren in der Regel nicht mehr krankmachen. Für eine bessere Handhabung wurde die Virus-DNA zudem in zwei Teilstücke zerlegt: einen kleinen, in den der Genschalter und das Gen eingebracht werden, und einen großen Teil, der nicht verändert und der für die Verpackung benötigt wird. Beide Teilstücke

werden getrennt voneinander in Gentaxis eingefügt und dann in Bakterien vermehrt. Zum Schluss werden beide viralen Teile wieder zusammengefügt und man erhält so einen adeno-viralen Vektor.

4.3 Die größten Erfolge und Rückschläge der Gentherapie

„Die Gentherapie ist reif für neue Erfolge.“ Mit diesen Worten fasste die Zeitschrift ‚Nature‘ unlängst die Fortschritte zusammen, von denen seit einigen Monaten immer öfter in Fachzeitschriften zu lesen war. „Nach vereinzelt Misserfolgen, Todesfällen und Jahren der Stagnation, in denen sich die Industrie zurückgezogen hatte und Forschern das Geld für neue klinische Versuche auszugehen drohte, verspürt man in der Branche wieder Aufwind“, schrieb die Journalistin Helga Hansen im Januar 2010 (Hansen 2010). Mittlerweile sind erste Genterapeutika zugelassen, wenngleich nicht in westlichen Ländern (s. zugelassene Genterapeutika Kap. 4.3.1).

Der bekannteste Todesfall im Zuge einer klinischen Genterapiestudie war im Jahr 1999 der Tod des 18-jährigen Amerikaners Jesse Gelsinger, der an der sehr seltenen, aber nicht tödlichen Krankheit OTCD (Ornithin-Transcarbamylase-Defizienz) litt. Eine sehr hohe Dosis an Adenoviren sollte therapeutische Gene in seinen Blutkreislauf und die Leber schleusen. Eine überschießende Immunreaktion gegen diesen Angriff war die Todesursache.

Trotz dieses Rückschlags konnte der Nachweis einer möglichen Wirksamkeit von Genterapien insbesondere in Studien zur Behandlung schwerer Immundefekte bei monogenetischen Erbkrankheiten erbracht werden (s. Chronologie der Genterapieforschung Kap. 4.6). Bei diesen Therapien profitierten monogenetisch schwer Erkrankte wie die sogenannten Bubble-Kids, die wegen ihrer Immunschwäche wie in einer Seifenblase vor Keimen geschützt leben müssen und meist früh versterben („Severe Combined Immunodeficiency“, X-SCID und ADA-SCID). Bei einem Großteil von ihnen schlug die Therapie an und sie konnten erstmals freier leben. Aber für den zunächst gesundheitlichen Gewinn gab es auch eine traurige Schattenseite. Die eingesetzten Retroviren lösten bei einigen der therapierten Kinder Blutkrebs, Leukämie, aus. Eines der X-SCID-Kinder starb im Jahr 2002 daran.

Auch bei Therapierten, die an chronischer Granulomatose (CGD) leiden, sah zunächst alles sehr viel versprechend aus. Das Immunsystem aller drei behandelten todkranken Patienten stabilisierte sich. Kurz nachdem die Forscher jedoch ihre Erfolge im Jahr 2006 präsentierten, starb einer der therapierten Patienten. Die therapeutischen Gene waren bei ihm immer weniger aktiv geworden. Der Patient starb sozusagen an den Folgen seiner ursprünglichen Erkrankung. Die Therapie hatte bei ihm versagt (s. Chronologie der Genterapieforschung Kap. 4.6).

Neben den geschilderten Rückschlägen bedeuteten diese ersten wirksamen Therapien zugleich Erfolge, weil einigen Patienten geholfen werden konnte. Auch auf anderem Gebiet jenseits der monogenetischen Erkrankungen konnten solche erzielt werden, etwa bei der Bekämpfung verschiedener Krebsarten sowie bei der Therapie der Bluterkrankheit Hämophilie B (DFG 2006).

Im Bereich der Gelenkerkrankungen laufen ebenfalls Studien, allerdings zu rheumatischer Arthritis. Die erste Studie von 1995 zielte auf ein Eindämmen der Entzündung im Gelenk, ebenso eine Studie 1997. Die Behandlungsdauer betrug jedoch nur eine und vier Wochen und

die Studien hatte sehr wenige Patienten, sodass keine aussagekräftigen Ergebnisse gewonnen werden konnten.

Im Jahr 2003 startete eine weitere Studie zur Behandlung rheumatischer Arthritis – auch hier stand die Entzündungshemmung im Vordergrund. Erste Ergebnisse waren so gut, dass im Jahr 2005 die Ausweitung der Studie auf über 120 Patienten genehmigt wurde. Im Jahr 2007 kam es allerdings zu einem Todesfall in dieser klinischen Studie. Ein Zusammenhang mit der Gentherapie gilt zwar als unwahrscheinlich, er konnte aber nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Dennoch wurde das Fortsetzen der Studie noch im selben Jahr genehmigt (s. Chronologie der Gentherapieforschung Kap. 4.6).

4.4 Zugelassene Gentherapeutika

Derzeit befinden sich gentherapeutische Ansätze zumeist im Forschungs- und Entwicklungsstadium und rund 1640 klinische Studien sind bisher durchgeführt worden, davon mit 69 Prozent die meisten in der ersten Stufe, der sogenannten Phase I (s. Gentherapiestudien Kap. 4.5.1). Nur 3,5 Prozent haben es bis zur Phase III gebracht und nur drei Gentherapeutika, deren Zulassungen nicht unumstritten sind, sind bislang auf dem Markt – in China, auf den Philippinen und Indien:

- Ein adenovirales Gentherapeutikum mit dem Gen p53 (Gendicine©) zur Behandlung von **Hals- und Kopfkrebs** wurde von einer chinesischen Firma entwickelt und 2004 in China zugelassen.
- Ein retrovirales Gentherapeutikum mit dem Cyclin-G1-Gen (Rexin-G ©) zur Behandlung diverser Formen von **Bauchspeicheldrüsenkrebs** wurde von einer US-amerikanischen Firma entwickelt und 2007 auf den Philippinen auf den Markt gebracht. Das Produkt ist im Rahmen des „Compassionate Use“ in Japan ebenfalls seit 2007 verfügbar.
- In Indien wurde 2007 für eine zellbasierte Gentherapie in der **Krebstherapie**, die vom deutschen Biotech-Unternehmen Mologen entwickelt wurde, eine Behandlungserlaubnis erteilt. Mithilfe körperfremder Tumorzellen wird das Immunsystem der Patienten aktiviert und dadurch in die Lage versetzt, die körpereigenen Tumorzellen zu erkennen und sie zu bekämpfen. Die körperfremden Tumorzellen werden, bevor sie dem Patienten injiziert werden, mithilfe spezieller Genvektoren modifiziert und zusätzlich mit einem Impfstoffverstärker kombiniert.

Der im Juli 2008 eingereichte Zulassungsantrag für ein weiteres adenovirales Produkt eines US-amerikanischen Unternehmens mit dem Gen p53 zur Behandlung von **Hals- und Kopfkrebs** wurde im Juli 2009 aufgrund der schwierigen wirtschaftlichen Situation der Mutterfirma zurückgezogen.

Im März 2010 lehnte die europäische Zulassungsagentur EMA einen Zulassungsantrag eines britischen adenoviralen Gentherapeutikums ab. Es enthält das Thymidinkinase-Gen und sollte nach einer operativen Entfernung eines **Hirntumors** zum Einsatz kommen. Es sei nicht gelungen, den klinisch relevanten Nutzen im Verhältnis zum Risiko genügend aufzuzeigen.

4.5 Marktzahlen

Für die Erforschung neuer moderner Therapien investieren Unternehmen wie öffentliche Hand seit Jahren Millionenbeträge. Ein paar Zahlen sollen dies verdeutlichen:

Laut Studie der ConsulTech GmbH hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, in den Jahren 2005 bis 2009 für Forschung und Entwicklung im gesamten Bereich der Lebenswissenschaften 2,1 Milliarden Euro als Fördermittel vergeben – davon 1,6 Milliarden an Forschungseinrichtungen und rund 468 Millionen an kleine und mittlere Unternehmen (KMUs). Insgesamt waren dies 1392 Projekte von 850 KMU sowie fast 4200 universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen (etwa Helmholtz-, Max-Planck-, Fraunhofer- oder Leibniz-Gesellschaft). Der Anteil der geförderten Projekte in Unternehmen durch die öffentliche Hand nimmt dabei stetig zu. Inzwischen werden vom BMBF auch klinische Prüfungen Phase I und Phase II von kleinen und mittelständischen Biotechnologie-Unternehmen gefördert. Es gibt Ausschreibungen zu „innovativen Therapieverfahren“ und Programme wie „KMU-innovativ“ oder „BioChancePLUS“ (ConsulTech 2010).

Im Besonderen fördert das BMBF den Bereich „Innovative Therapien“, wozu auch Nanomedizin, Stammzellforschung, Gentherapie zählen, im Zeitraum 2005 bis 2011 30 verschiedene Forschungsvorhaben mit einem Volumen von 34 Millionen Euro (BMBF o.J.a). Im Bereich „zellbasierte regenerative Medizin“, zu dem auch viele Stammzellforschungsvorhaben zählen, fördert das BMBF seit dem Jahr 2009 bis 2013 insgesamt 58 Projektvorhaben mit einem Gesamtvolumen von 18,5 Millionen Euro (BMBF o.J.b). Für Gentherapie-Forschung wurden in den Jahren 1995 bis 2012 für rund 153 Vorhaben etwa 65 Millionen Euro an Fördermitteln vergeben (BMBF 2010).

Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) sieht große Potenziale und hat bis Ende 2010 über die Jahre rund 120 Forschungsprojekte zu Gentherapien und rund 390 zu Stammzellen unterstützt – meist in Form einer Finanzierung von Forschungsstipendien (Gepris 2010).

4.6 Klinische Gentherapiestudien

4.6.1 Klinische Studien

Gentherapie wird als ein medizinisches Behandlungsverfahren mit Gentransfer-Arzneimitteln eingestuft und unterliegt als solches dem Arzneimittelgesetz (AMG). Infolge dessen müssen vor der Zulassung eines neuen Medikamentes klinische Studien zur Wirksamkeit und Toxizität von Arzneimitteln am Menschen durchlaufen und erfolgreich abgeschlossen werden (BBAW 2008).

Im Labor – Vorklinik (Präklinik)

Lange bevor ein neuer Wirkstoff oder eine neue Methode am Menschen getestet wird, werden dessen physikalische und chemische Eigenschaften in Laborversuchen und Tierexperimenten untersucht. Forscher überprüfen dabei den Wirkmechanismus und stellen erste Überlegungen zu Dosierung und Verträglichkeit an. Nur wenn die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung überzeugend sind, wird das neue Medikament oder die Methode in mehreren Phasen mit Patienten geprüft.

Erste Reaktionen – Phase-I-Studien

Zur Klärung erster Fragen der Verträglichkeit eines Arzneimittels oder einer Therapie genügt zunächst eine kleine Gruppe an Testpersonen. Da es sich um erste Untersuchungen zu Wirksamkeit und Reaktionen beim Menschen handelt, dürfen nur solche Patienten teilnehmen, für deren Erkrankung oder in deren Erkrankungsstadium es keine andere wirksame Therapie gibt.

Bei Arzneimitteln soll herausgefunden werden, welcher Aufnahmeweg am besten geeignet ist – Saft, Kapsel, Injektion oder Infusion. Bei Therapien und Arzneien soll die Dosis optimiert und erfasst werden, welche Nebenwirkungen auftreten können.

Optimierung – Phase-2-Studien

An Phase-II-Studien nimmt bereits eine größere Gruppe an Patienten teil (bis ca. 100). Dabei gilt auch hier das oberste Ziel, dass stets ein Gleichgewicht zwischen potenziellen Belastungen durch eingesetzte Therapeutika und den Risiken der vorliegenden Erkrankung herrschen muss.

Es soll gezeigt werden, wie wirksam eine Therapie bei bestimmten Erkrankungen ist und welche möglichen Nebenwirkungen sie hat. Häufig wird auch untersucht, wie sich die Kombination mit anderen Medikamenten und Methoden auf die Behandlung auswirkt. Und es wird weiterhin die Dosierung optimiert.

Der Vergleich – Phase-3-Studien

In dieser Phase sind über zahlreiche Zentren bundesweit oder international hundert bis tausend Studienteilnehmer verteilt. Meist werden diese nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt und wissen über die gesamte Dauer der Studie nicht, welcher sie angehören: Eine Gruppe erhält das neue Arzneimittel und die andere eine bisherige Standardtherapie. Gibt es keine Standardtherapie, bekommt die Vergleichsgruppe ein Scheinmedikament (Placebo). Häufig weiß nicht einmal der Arzt, ob die Patienten das alte oder neue Medikament erhalten. Man nennt das „Doppelblind-Studie“. Erst auf Basis einer erfolgreichen Phase-III-Studie ist die Zulassung eines neuen Arzneimittels möglich.

Weitere Beobachtung – Phase-IV-Studien

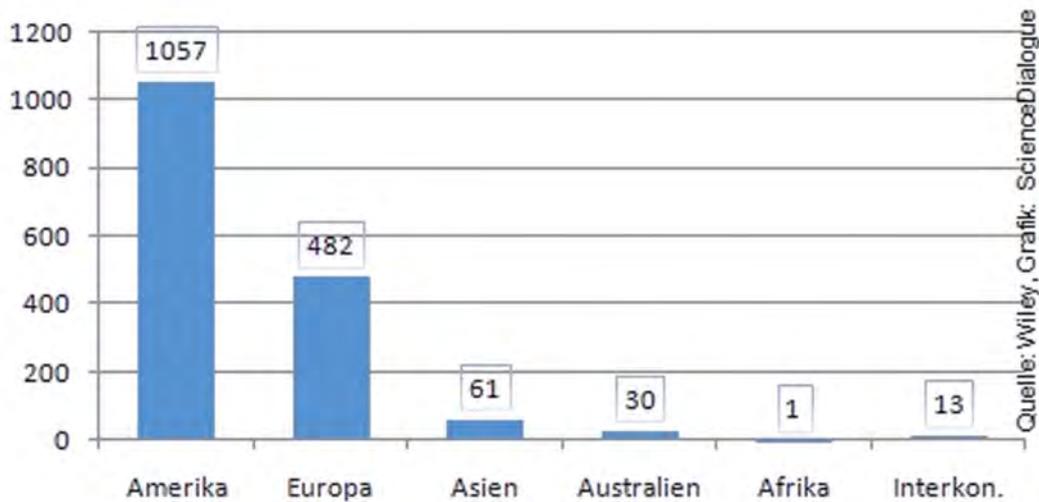
Auch bei bereits zugelassenen Medikamenten oder Behandlungsmethoden macht es oft Sinn, diese zu optimieren. Beispielsweise kann es interessant sein, in welcher Kombination oder zeitlichen Abfolge mit anderen Therapien die Methode am wirksamsten ist.

4.6.2 Gentherapiestudien weltweit⁶

Bis Juni 2010 wurden laut der weltweiten Datenbank „Gene Therapy Clinical Trials Worldwide“ seit 1989 weltweit über 1.630 klinische Gentherapiestudien gezählt (Wiley 2010). Der größte Teil davon wird mit 64 Prozent in den USA durchgeführt, 29 Prozent in Europa, 4 Prozent in Asien, 2 Prozent in Australien.

⁶ Wiley 2010

Abb. 7: Weltweite Gentherapie-Studien nach Kontinenten (1989 – Juni 2010)

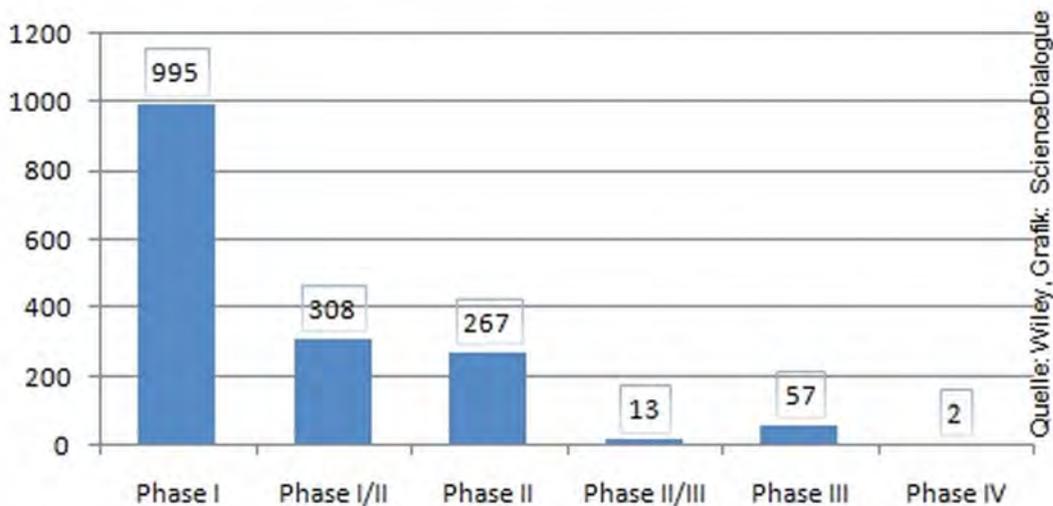


Grafik: ScienceDialogue

In Europa sind bislang in Großbritannien mit 195 die meisten klinischen Studien registriert. Dahinter folgen Deutschland mit 79 und die Schweiz mit 48 klinischen Studien. Frankreich zählt 44, die Niederlande 27 und Belgien 24. Es kann durchaus sein, dass diese Zahlen der Wiley-Datenbank (Wiley 2010) nicht alles erfassen. Genaue Daten kann künftig die seit September 2010 angekündigte Europäische Plattform EudraCT (European Clinical Database Trial) liefern. Auf ihr sollten alle klinischen Studien der Europäischen Union gelistet werden.

Nur wenige klinische Studien schafften bisher die Hürden von Phase I bis Phase III oder IV. Viele Studien wurden in Phase I oder danach eingestellt. Die Gründe hierfür können vielfältig sein: Etwa zu geringe oder keine Wirkung der Therapie, Änderungen der Finanzierung oder unerwünschte Nebenwirkungen. Studien nach Phasen: Phase I 61%, Phase I/II 19%, Phase II 16%, Phase II/III 1%, Phase III 3,5%, Phase IV 0,1%.

Abb. 8: Klinische Gentherapie-Studien nach Phasen I-IV (1989 – Juni 2010)

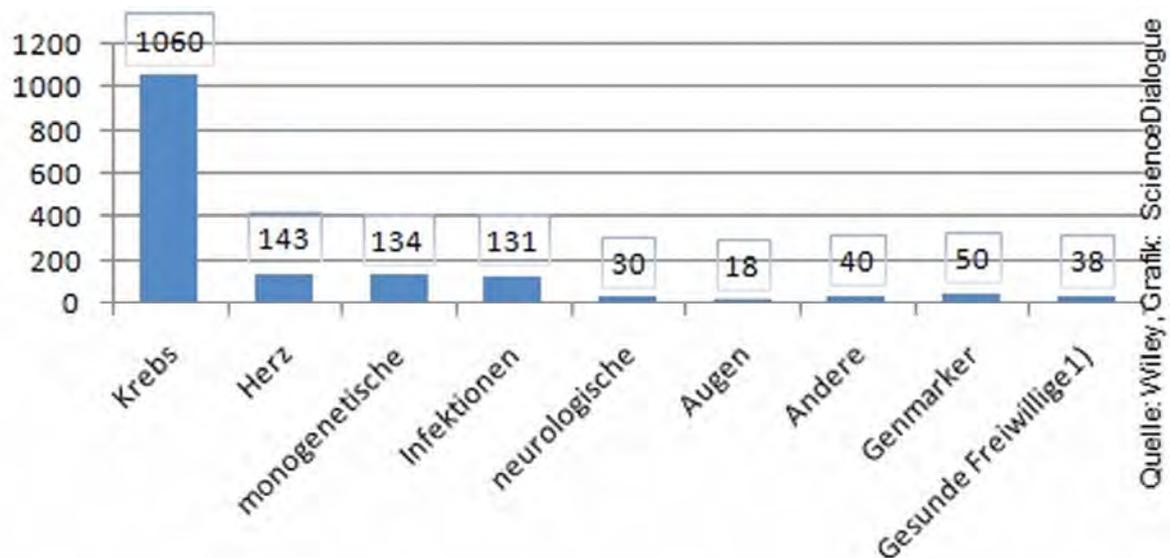


Grafik: ScienceDialogue

4.6.3. Gentherapiestudien nach Krankheitsbildern

Betrachtet man, in welchen Feldern bisher die meisten klinischen Studien laufen, so zeichnet sich ab, dass monogenetische Erkrankungen, die in den Anfängen der Gentherapie den größten Teil ausmachten, nicht mehr so sehr im Forschungsfokus stehen. Das Gros der Gentherapiestudien zielt auf Krebserkrankungen (1060). Es folgen Herz-Kreislauf-erkrankungen (143), monogenetische Erkrankungen (134), Infektionen (131), neurologische Erkrankungen (30), Augenleiden (18), weitere Erkrankungen (40), Gen-Kennzeichnung (50) und Therapien an gesunden Probanden⁷ (38).

Abb. 9: Untersuchte Krankheitsbilder in klinischen Gentherapiestudien (1989-6.2010)



Grafik: ScienceDialogue

4.6.4 Genvektoren und Gentyphen

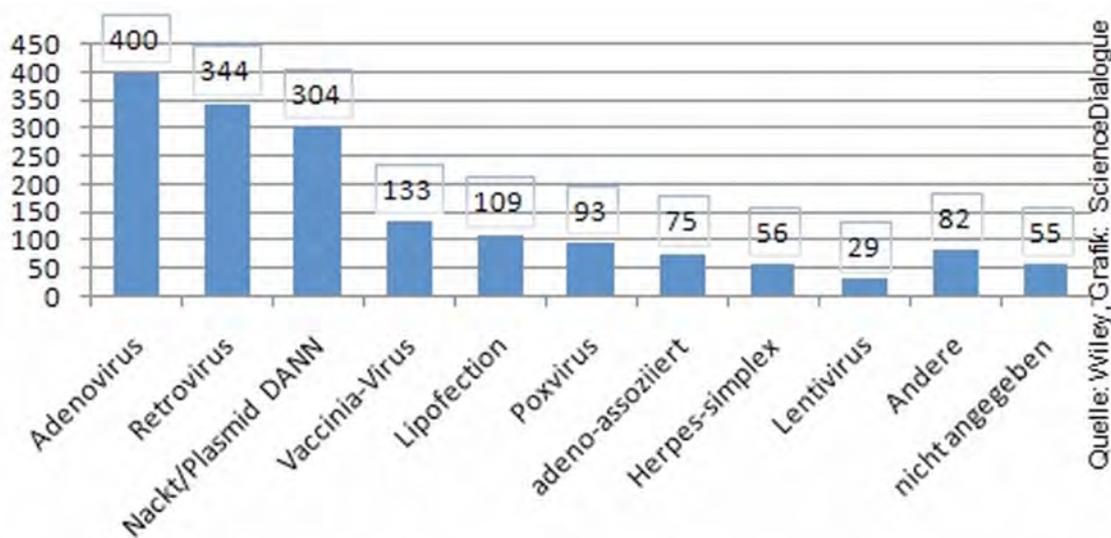
Am häufigsten setzten Forscher bislang Adenoviren (24%) und Retroviren (21%) als virale Genvektoren ein. Auch Pockenviren (Vaccinia-Virus 8 % und Pox-Virus 6%), Adeno-assoziierte Viren (5%), Herpes Viren (3%) und Lentiviren (2%) werden getestet.

Für einen nicht viralen Gentransfer sorgen Plasmid DNA mit 18% und die sogenannte Lipofection mit 7 %.

GAMBA setzt Adenoviren und nicht virale Genvektoren ein.

⁷ Es handelte sich um Dosisfindungs- und Verträglichkeitsstudien zu Impfstoffen gegen z.B. HIV, HepatitisB, Japanische Enzephalitis, Dengue-Fieber.

Abb. 10: Genvektoren in klinischen Gentherapie-Studien (1989- Juni 2010)



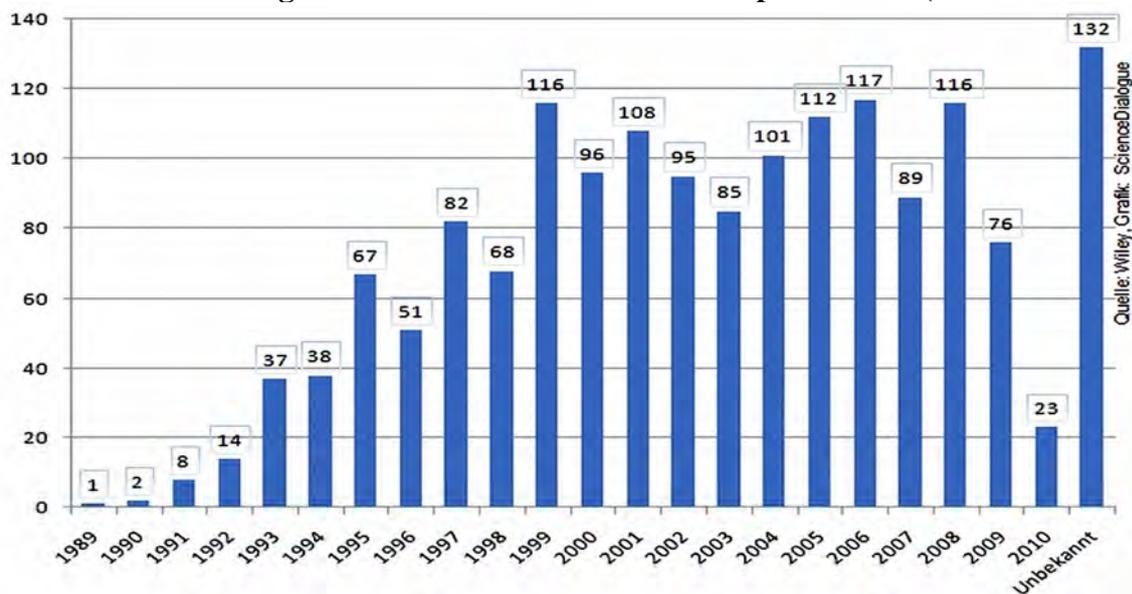
Grafik: ScienceDialogue

Die transferierten Gene sollen mehrheitlich die Zielzellen zur Produktion von Antigenen (20%) und Zytokinen (18%) anregen – letztere sind Proteine, die Immunantworten steuern, zu denen auch IL-10 des Projektes GAMBA zählt. Es folgen Tumorsuppressoren (11%) und Wachstumsfaktoren (7,7%), wie die in GAMBA eingesetzten BMP-2 und TGF-β.

4.6.5 Erfolgsmodell mit Hindernissen

In der Geschichte der Gentherapie gab es immer wieder Rückschläge, wie etwa den Todesfall Jesse Gelsinger im Jahr 1999. Seither schwankt die Zahl der jährlich weltweit beginnenden klinischen Studien zwischen etwa 76 bis 117 (Wiley 2010). Von einem Boom der Gentherapie kann nicht gesprochen werden, wenn man die Zahlen mit den 9359 weltweit laufenden klinischen Studien insgesamt (Stand 2010) vergleicht (ISRCTN 2011).

Abb. 11: Entwicklung der weltweiten Zahl an Gentherapie-Studien (1989 – Juni 2010)



Grafik: ScienceDialogue

4.6. Chronologie der Gentherapieforschung

Bei weltweit über 1640 klinischen Studien ist die Fülle an Details sehr groß. Im Folgenden werden Studien aufgeführt, die besondere Aufmerksamkeit erregten sowie solche, die Gelenke betreffen.

- 1988** Als Beginn der klinischen Gentherapie gilt der 22. Mai 1988. An diesem Tag begann eine Studie zur genetischen Markierung sogenannter tumor-infiltrierender Lymphozyten (weiße Blutkörperchen) an der amerikanischen Gesundheitsbehörde, National Institute of Health (NIH). Das Projekt verfolgte zwar keine therapeutischen, sondern rein diagnostische Zwecke, weil aber Zellen genetisch verändert wurden, wurde dies bereits als gentherapeutische Studie eingestuft (BBAW 2008).
- 1990** Die weltweit erste gentherapeutische Behandlung eines Menschen in einer klinischen Studie wurde am 14. September 1990 durchgeführt. Der vierjährigen Ashanti DeSilva fehlte durch einen Gendefekt das Enzym Adenosin-Deaminase (ADA). In Folge konnte ihr Körper ein für die weißen Blutkörperchen giftiges Protein nicht abbauen. Die für die Immunabwehr wichtigen T-Lymphozyten reiften im Knochenmark nicht oder nur in zu geringer Zahl heran. Das Mädchen war deshalb Krankheitserregern fast schutzlos ausgesetzt. In der Regel erreichen solche Kinder, die an der **ADA-SCID (Severe Combined Immunodeficiency)** genannten Immunkrankheit leiden, trotz Behandlung und einem Leben unter sterilen Bedingungen nur selten das Erwachsenenalter. Die Mediziner French Anderson und Michael Blaese vom Forschungsinstitut der NIH entnahmen dem Kind weiße Blutzellen, vermehrten sie in einer Zellkultur und bestückten sie im Reagenzglas mit gesunden ADA-Genen. Obwohl die Therapie mehrfach wiederholt wurde, schlug die Gentherapie bei Ashanti nicht an. Sie überlebte dennoch, weil sie das fehlende Enzym als Medikament bekam (Meichsner u.a. 2006).
- 1995** Chris H. Evans von der Harvard Medical School, Boston, begann im Juli 1995 mit der ersten klinischen Gentherapiestudie an Gelenken. Er injizierte neun Patienten, die an **rheumatoider Arthritis** litten, rekombinante **Retroviren** mit der Genfracht für IL-1Ra in sich, einem Gegenspieler eines entzündungsfördernden Interleukins, in Mittelhandknochengelenke. Nach einer Woche wurden wie therapeutisch geplant diese Gelenke gegen künstliche Gelenke ausgetauscht. An den entnommenen Gelenken konnte jedoch keine Wirksamkeit festgestellt werden (Evans u.a 2009).
- 1997** Zwei Jahre später wurden unter der Leitung von Peter Wehling vom Universitätsklinikum Düsseldorf zwei Patientinnen mit schwerer **rheumatoider Arthritis** nach der gleichen Methode wie von Evans (1995) mit Genvektoren für IL-1Ra ebenfalls am Mittelhandknochengelenk behandelt. Diesmal wurde der Zeitraum vor dem Einsetzen eines Gelenkimplantats auf vier Wochen ausgedehnt. In dieser Zeit berichteten die Patientinnen über verminderte Schmerzen und Schwellungen. Bei einer der beiden Probandinnen blieb das behandelte Gelenk schmerzfrei, obschon andere unbehandelte Gelenke der Patientin von weiteren Schüben der Erkrankung betroffen waren. Laboruntersuchungen des Gewebes aus dem behandelten Gelenk bestätigten eine Eindämmung des entzündlichen Interleukins IL-1 (Wehling u.a. 2009).
- 1999** Am 17. September 1999 verstarb der 18-jährige Amerikaner Jesse Gelsinger an den Folgen einer Gentherapie. Vier Tage vorher hatte ihm ein Team um den Genforscher James Wilson an der Universität von Pennsylvania in Philadelphia, die sehr hohe Dosis

von 38 Billionen genmanipulierten **Adenoviren** in Blutbahn und Leber verabreicht. Dies löste offenbar eine überschießende Immunreaktion gegen die Adenoviren aus. Der junge Mann litt an der relativ seltenen Krankheit **OTCD** (Ornithin-Transcarbamylase-Defizienz). Sein Körper konnte, aufgrund eines angeborenen Gendefekts, das bei der Verdauung von Proteinen anfallende Ammoniak nicht abbauen. Jesse hatte seine Krankheit dank strikter proteinarmer Diät und entsprechender medikamentöser Behandlung eigentlich gut im Griff und nahm freiwillig an der gentherapeutischen Studie teil. Im Dokument zur Patientenaufklärung, das man dem jungen Mann vorgelegt hatte, fehlte der Hinweis auf zuvor schon tödlich verlaufene Versuche an Affen (Meichsner 2006, Traufetter 2009 u.a.).

1999 In Frankreich begann Alain Fischer am Pariser Hôpital Necker eine klinische Studie zu einer Gentherapie für sogenannte Bubble-Kinder, **X-SCID**-Patienten ohne funktionierendes Immunsystem, die in spezieller keimfreier Umgebung leben müssen und eine niedrige Lebenserwartung haben. Zehn Kindern, die an X-SCID litten, hatte er ein nicht mutiertes Stück Erbgut mittels **retroviralen Vektoren** in vorher entnommene Blutstammzellen eingebracht und diese dann den Kindern injiziert. Neun der Kinder konnten nach der Therapie tatsächlich erstmals Abwehrkörper bilden und ihr Schutzzelt, das „Bubble“, verlassen und ganz normal zu Hause leben. Zunächst ein phänomenaler Erfolg der Gentherapie (Hacker u.a. 2009, Traufetter 2009).

2002 Drei Jahre nach der **X-SCID**-Gentherapie im Jahr 1999 hatten vier der Patienten akute **Leukämien** entwickelt. Drei von ihnen konnten ihre Krebserkrankung besiegen, ein Patient ist daran verstorben. Es stellte sich heraus, dass die verwendeten retroviralen Genvektoren durch den Einbau in das Genom der behandelten Blutkörperchen Krebsgene aktiviert hatten. Zusätzlich ergaben neuere Untersuchungen Hinweise, dass auch das Korrektorgen selbst krebsfördernd sein kann. Zumindest zeigten dies spätere Langzeitstudien an Tieren. Bis heute ist nicht zweifelsfrei geklärt, ob die Genfahre oder deren Fracht – das Ersatzgen – der Auslöser des Krebses bei der Gentherapie waren (DFG 2006, Woods u.a. 2006).

2003 Im Oktober 2003 wurde in China **weltweit das erste kommerzielle Gentherapeutikum für die klinische Anwendung lizenziert – Gendicine®**. In rund 50 Prozent aller menschlichen Tumore ist das Gen p53, das für den sogenannten programmierten Zelltod von defekten Zellen wichtig ist, verändert. Gendicine schleust ein solches funktionierendes Gen p53 mithilfe eines adenoviralen Vektors wieder ein. Infolge sollten sich Krebszellen selbst vernichten. Für die Zulassung in China genügte der erfolgreiche Abschluss von klinischen Phase-I und Phase-II-Studien (s. Klinische Studien Kap. 4.5.1). Die in Europa und USA notwendigen Phase-III-Studien müssen nicht abgeschlossen sein (BBAW 2008).

2003 Einen anderen therapeutischen Ansatz bei **rheumatischer Arthritis** als Evans im Jahr 1999 suchte Philip J. Mease vom Swedish Hospital Rheumatology Clinical Research Division in Seattle. Er zielte auf den entzündungshemmenden Tumornekrosefaktor TNFR:Fc, dessen Genfracht mittels eines rekombinanten **Adeno-assoziierten Genvektors** verpackt in die Zellen im erkrankten Gelenk transportiert wurde. Das Gesamt-konstrukt trägt den komplizierten Namen tgAAC94. 15 Patienten machten in dieser

ersten klinischen Studie mit. Im Jahr 2005 erhielt Mease die Genehmigung für ein Ausweiten der Studie auf über 120 Patienten (Evans 2008).

- 2004** In Frankfurt begann die Gentherapie eines Patienten, der an der extrem seltenen schweren Immunschwächekrankheit septische Granulomatose (chronic granulomatous disease, CGD) leidet. Im Frühjahr 2005 wurde in Frankfurt und Zürich jeweils ein weiterer Patient therapiert. Die wichtigsten weißen Blutzellen, die normalerweise gefährliche Bakterien vernichten (neutrophile Granulozyten), sind bei den betroffenen Patienten wegen Gendefekten buchstäblich gelähmt. Für die Therapie wurden vorher entnommene Blutstammzellen mittels eines Retrovirus als Genvektor mit einer funktionsfähigen Kopie des defekten Gens ausgestattet. Innerhalb von 50 Tagen besserte sich der Zustand der Patienten, die zuvor an Bakterien- und Pilzinfektionen gelitten hatten, welche auf keine Therapie mehr ansprachen, erheblich. Die Patienten waren zum ersten Mal frei von schweren Infektionen. Wenige Tage nach der Veröffentlichung der erfolgreichen Ergebnisse des Gentherapie-Versuches im April 2006 verstarb jedoch der 2004 behandelte Patient. Bei ihm war die Zahl der genveränderten Zellen sukzessive zurückgegangen. Sein Körper konnte Keime nicht mehr erfolgreich bekämpfen, die Gentherapie hatte bei ihm versagt (Müller-Jung 2006, BBAW 2008).
- 2004** Alain Fischer und Marina Cavazzana-Calvo vom Hôpital Necker in Paris nahmen die Gentherapie von Kindern mit der Immunschwäche **SCID** wieder auf (s. oben SCID-Therapie im Jahr 2002). Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Behandlung mindestens sechs Monate alt sein – die zuvor an Blutkrebs erkrankten Kinder waren jünger. Außerdem sollte die Zahl der eingeschleusten Gene pro Zelle vermindert werden sowie die Dosis der genetisch veränderten Stammzellen, die ein Patient erhält (Siegmond-Schultze 2004).
- 2006** Ein genetischer Fehler ist die Ursache, dass Kinder mit dem angeborenen Immundefekt **Wiskott-Aldrich-Syndrom** (WAS) kranke Blutzellen in sich tragen. Das Gen für das WAS-Protein (WASP) ist mutiert, und die Blutplättchen können unter anderem nicht wie gesunde Blutzellen eine Wunde verschließen. Die Patienten leiden an starken Blutungen und häufigen Infektionen. Bislang erhalten Kinder mit Wiskott-Aldrich-Syndrom wenn möglich als Therapie gesunde Stammzellen von einem fremden Spender. Im Oktober 2006 begann Christoph Klein an der Medizinischen Hochschule Hannover eine Studie mit zehn Kindern, für die kein Spender gefunden wurde und deren Leben ernsthaft in Gefahr war. Stammzellen wurden entnommen und das kranke WASP-Gen mittels Gentherapie mit einem **retroviralen Vektor** korrigiert. Die Transplantation der genetisch korrigierten körpereigenen Blutstammzellen führte bei neun von zehn Patienten in einem sehr kurzen Zeitraum zu deutlichen klinischen Erfolgen. Doch auch hier wie bei den mit Retroviren therapierten X-SCID-Kindern (2002) erkrankte ein Patient an **Leukämie** infolge der Therapie. Bei Retroviren können die Forscher nicht steuern, an welcher Position der DNA-Stränge die als Genfähren verwendeten Viren ihre Fracht abladen (Boztug u.a. 2010, Klein 2009, BBAW 2008).
- 2006** Im November 2006 meldeten Forscher der Universität Pennsylvania Erfolge mit einer Gentherapie zur Behandlung von 74 **Aids-Patienten**. Die Mediziner entnahmen den Patienten Blutvorläuferzellen und schleusten diesen das Gen OZ1 mithilfe eines nicht

mehr vermehrungsfähigen **lentiviralen** Mäusevirus als Fähe ein. Die Probanden hatten ein bis zwei Jahre nach der Behandlung weniger Viren im Blut und eine höhere Anzahl von nicht durch das Virus zerstörten CD4-T-Zellen. In der Phase-2-Studie zeigten die OZ1-behandelten Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren weniger Viren im Blut und die Anzahl ihrer CD4-T-Zellen war höher. Allerdings fielen diese positiven Effekte geringer aus als bei der derzeit üblichen antiviralen Kombinationstherapie (o.V. Spektrum direkt 2009).

2007 Am 2. Juli 2007 starb eine 36 Jahre alte Frau an Multiorganversagen, 22 Tage nachdem sie im Rahmen der 2005 ausgeweiteten klinischen Studie zur Therapie von **rheumatoider Arthritis** (siehe 2003) die zweite Dosis der Gentherapie tgAAC94 (Tumornekrose Faktor und Adeno-assoziierte Viren) in ihr rechtes rheumatisches Knie erhalten hatte. Sie hatte an jenem Tag über Müdigkeit und erhöhte Temperatur (37,6 Grad Celsius) geklagt. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) stoppte nach ihrem Tod die Studie und suchte nach den Ursachen, auch das entsprechende Beratungsgremium (Recombinant DNA Advisory Committee, RCA) am NIH prüfte. Vermutlich war eine Pilzinfektion, Histoplasmose, die Todesursache. Im Dezember 2007 erlaubte die FDA das Fortsetzen der klinischen Studie, während das RAC betont, dass aufgrund fehlender Daten ein ursächlicher Zusammenhang mit der Gentherapie nicht ausgeschlossen werden könne (Evans 2008). Die Ergebnisse der fortgesetzten Studie mit 127 Patienten liegen noch nicht vor.

2007 Ein Team um Patrick Aubourg vom staatlichen französischen Gesundheitsinstitut INSERM hat erstmals eine Krankheit des Zentralnervensystems per Gentherapie behandelt. Dabei wurden Viren aus der HIV-Familie, sogenannte **Lentiviren**, eingesetzt. Die beiden therapierten siebenjährigen Jungen litten an der tödlichen Krankheit **Adrenoleukodystrophie (ALD)**, die mit dem Hollywood-Film "Lorenzos Öl" bekannt wurde. Durch einen Defekt am ABCD1-Gen kommt es zur Störung beim Abbau von Fettsäuren und so verlieren ALD-Kranke fortschreitend eine Schutzschicht von Nervenzellen im Gehirn. Die Nerven werden zunehmend abgebaut. Für die beiden Jungen konnte kein geeigneter Spender für die übliche Therapie einer Knochenmarkstransplantation gefunden werden. Zwei Jahre nach der Gentherapie berichteten die Forscher, die Therapie mit körpereigenen Blutstammzellen und verändertem ABCD1-Gen sei ähnlich erfolgreich wie die bisherige Spendertherapie. Zudem zeigte sich, dass, obwohl das Lentivirus gleich mehrfach Gene in das Genom einschleust, diese Gene weniger häufig in krebsauslösende Regionen im Genom eingebaut werden als etwa Retroviren (Cartier u.a. 2010).

2008 Gleich zwei Forscherteams berichteten von einer Gentherapie des erblichen Augenleidens **Lebersche kongenitale Amaurose (LCA)**, das zu Erblindung führt. Dazu hatten sie jeweils drei Patienten **Adeno-assoziierte Viren (AAV)**, die sie zuvor mit einer korrekten Version des Gens RPE65 bestückten, unter die Netzhaut des Auges gespritzt. Damit regenerierten sich die Zellen der Netzhaut und sie erlangten wieder die Fähigkeit, den Sehfärbstoff zu produzieren. Die Tag- und Nachtsicht der Patienten verbesserte sich (Kaiser 2008).

2009 Im Januar 2009 begeisterten italienische Forscher mit der Meldung über eine neue Therapieform für Kinder, die an der schweren Immunschwächekrankheit **ADA-SCID**

leiden, ausgelöst durch einen Gendefekt und damit Mangel des Enzyms Adenosin-Deaminase (ADA). Acht von zehn behandelten Kindern seien durch eine Gentherapie körpereigener Stammzellen mit einem **Retrovirus** und der Genfracht für die Adenosin-Desaminase (ADA) so gut wie geheilt. Nach vier Jahren hätten sich die genveränderten Stammzellen stabil integriert. Die Patienten benötigten keine ergänzende Enzymtherapie mehr (Aiuti u.a. 2009).

2010 Weitere Augenleiden sind im Visier der Forscher. So soll Menschen mit der erblichen **Retinitis pigmentosa (RP)**, die zu einer Zerstörung der Netzhaut und damit zur Erblindung führt, eine kleine Kapsel im Auge, die gentechnisch veränderte Zellen enthält, die das notwendige Protein CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) bilden, die Zerstörung der Netzhaut verhindern. Wissenschaftler meldeten, bei zehn Studienteilnehmern habe sich die Sehfähigkeit verbessert oder stabilisiert. Eine weitere Studie mit diesen Kapseln wurde mittlerweile an Patienten mit einer Form der **altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)** durchgeführt. Es liegen noch keine Ergebnisse vor (RDB 105 Inno).

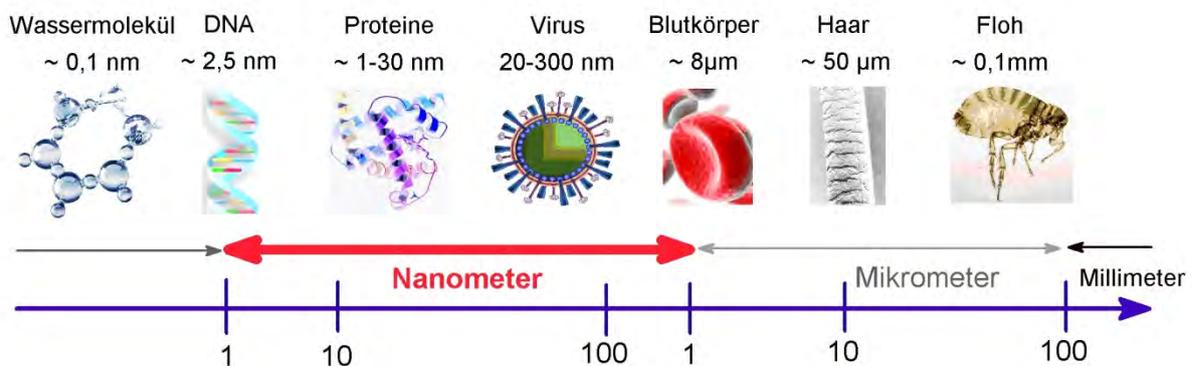
2010 Weitere Schritte hin zu einer Gentherapie gegen **HIV** berichteten die amerikanischen Forscher John Rossi und Team. Sie haben körpereigene Blutstammzellen mittels Lentiviren, so verändert, dass sie gleich drei neue Moleküle produzieren. Eines blockiert die Herstellung von Proteinen, die für das HI-Virus wichtig sind. Das zweite führt zum Abbau von viralem Eiweiß in der Zelle. Das dritte sorgt dafür, dass eine wichtige Andockstelle für das HI-Virus (**CCR5**) auf der Zelloberfläche nicht mehr hergestellt wird. Die Erreger können nicht mehr andocken und in die Zelle eindringen. Allerdings war die Zahl der so veränderten Stammzellen nach einigen Jahren so gering, dass die vier Patienten weiterhin Medikamente nehmen mussten (Zaia u.a. 2010).

5. Nanomedizin

Die Welt der Zwerge (griechisch: Nanos) hat sich den Menschen erst dank neuer Technologien wie etwa dem Rastertunnelmikroskop erschlossen. Ein Nanometer entspricht 10^{-9} Meter, das ist rund 50.000 Mal dünner als ein Menschenhaar. Bis zu einer Größe von 100 Nanometern spricht man üblicherweise von Nanoteilchen – in diese Kategorie fallen Moleküle, die DNA, Eiweiße, Viren, viele feinkörnige Mineralien und mehr.

Heute kann man gezielt Teilchen in der Nanoskala herstellen und ihre speziellen Eigenschaften nutzen – beispielsweise für wasserabweisende Beschichtungen von Oberflächen, als Nano-Imprägniersprays oder stark reflektierende Nanoteilchen in Sonnencremes und polierende Teilchen in Zahnpasta.

Abb. 12: Nano-Größenskala



Grafik: ScienceDialogue

Das Bild der Nanomedizin war lange von Utopien geprägt, und die wichtigste von ihnen kam von einem Technologieexperten selbst: 1986 veröffentlichte K. Eric Drexler seine „Engines of Creation“ und darin die Vision von Nanomaschinen, die sich selbst vervielfältigen. Darin wurde auch bereits eine nanomedizinische Vision beschworen: Nanoroboter, die sich zielstrebig durch Blutbahnen bewegen, um Zellen zu reparieren oder zu zerstören (RDB 519 Drexler). Nanomaschinen oder -roboter, die in unseren Blutbahnen arbeiten, gehören sicher zu den Utopien der Nanomedizin. Aber Partikel und Moleküle in der Nanoskala finden bereits heute Anwendung oder werden in klinischen Studien getestet (RDB 518 Thorbrietz u.a.):

- Beim sogenannten „drug-targeting“ werden Nanopartikel als Medikamentenfähren mit speziellen Beschichtungen benutzt, die nur von bestimmten Zellsorten aufgenommen werden. Wird ein Medikament an einem so präparierten Nanopartikel befestigt, kann es zielgenau und selektiv ausschließlich zu den erkrankten Zellen transportiert werden. Erste Erfolge beim Transport von Entzündungshemmern und Krebshemmstoffen mit entsprechenden Zulassungen gibt es bereits.
- Eine andere Form des „drug targeting“ sind magnetische Medikamententransporter. Dafür werden Wirkstoff und magnetische Partikel in Nanokapseln eingeschlossen und von außen per Magnetfeld an den Wirkort gelenkt, wo sie schließlich die Wirkstoffe freisetzen.

- Eine weitere Technik verspricht Neuerungen in der Krebstherapie. Magnetische Nanoeisenteilchen können wie die oben genannten magnetischen Medikamententransporter zum betroffenen Krebsgewebe gesteuert werden und dort von außen über ein elektrisches Wechselfeld in Schwingung versetzt werden, so dass sich das Gewebe erwärmt (McCarthy 2009). Bei einer kurzfristigen Erwärmung der Krebszellen bis auf maximal 45 Grad Celsius (Hyperthermie) werden bestimmte Reparaturmechanismen der Zellen blockiert (Müller-Jung 2009), die Krebszelle somit zerstört. Weil die magnetischen Nanopartikel auch die Blut-Hirnschranke überwinden können, sind sie ein wichtiger Hoffnungsträger in der Therapie von Hirntumoren (o.V. wiwo 2010).
- In der Diagnostik sind beispielsweise Eisenoxid-Partikel, die über die Blutbahn injiziert werden, in der Magnet-Resonanztomografie (MRT) als Kontrastmittel im Einsatz.
- Bei Implantaten und im sogenannten Tissue Engineering (Gewebezüchtung) ermöglichen optimierte Oberflächen und Strukturen in der Nanoskala eine bessere Verträglichkeit und Verankerung in der biologischen Umgebung.

Auch GAMBA nutzt die Besonderheiten der Nanowelt in verschiedenster Art – mit magnetischen Nanopartikeln; mit Nanometer großen Viren und nicht-viralen Hüllen als Genvektoren; sowie mit gezielten Oberflächenstrukturen der Matrizen mit Nanometer großen Nischen für Genvektoren und Wirkstoffe.

6. Rechtliche Einordnung von GAMBA

6.1 Einführung

Die Forschung und Entwicklung neuer Therapieansätze und Medikamente, wie sie das GAMBA-Projekt zum Ziel hat, unterliegen selbstverständlich rechtlichen Rahmenbedingungen. Grundsätzlich gelten im Bereich der Lebenswissenschaften gesetzliche Vorgaben des europäischen und nationalen Rechts. Zudem sind allgemeine Standards und Vorschriften bedeutend, wie etwa

- Richtlinien und Empfehlungen von Vereinigungen eines Berufsstandes (Standesrecht): zum Beispiel Anforderungen an eine Gute fachliche Praxis im Labor oder Empfehlungen von Ärztekammern zum Einsatz von Gentherapien

oder

- Vorgaben durch Verwaltungsvorschriften und aus der Verwaltungspraxis (z.B. Anforderungen an Genehmigungsverfahren und deren Abläufe).

Welche Aspekte für das GAMBA-Projekt besonders wichtig sind, führt Kapitel 6.2 auf.

All diese formalen sowie informellen Standards tragen dazu bei, den Umgang einer Gesellschaft mit einem bestimmten Thema zu regeln. Wichtige Aspekte sind dabei:

- Was ist erlaubt – bzw. unter welchen Voraussetzungen? Was ist verboten?
- Wer trägt welche Verantwortung?
- Wie kann eine höchstmögliche Sicherheit für Mensch (und hier nicht nur Patienten, sondern auch Forscher, Labormitarbeiter, Teilnehmende an klinischen Studien, Ärzte, Pflegepersonal, ggf. sogar Angehörige) und Umwelt garantiert werden? Welche Risiken sind angesichts möglicher Heilungschancen unter Umständen vertretbar?

Die konkreten rechtlichen Regelungen sind dabei das Ergebnis von gesellschaftlichen Abwägungsprozessen (siehe Ethik-Kapitel im Hand- und Begleitbuch) und dabei immer auch Ausdruck der historisch gewachsenen kulturellen, religiösen und moralischen Wertorientierungen einer Gesellschaft. Da die Biowissenschaften Fragen des Lebens, und möglicherweise auch des Todes berühren, spielen moralische Überzeugungen und ethische Abwägungen eine große Rolle. Hier ist ein gesellschaftlicher und politischer Konsens besonders schwierig zu erreichen und erfordert intensive und manchmal auch langwierige Debatten (siehe beispielsweise die Debatte zum deutschen Stammzellgesetz (drze o.J.).

Beide Entwicklungen – auf der einen Seite die teilweise rasant fortschreitenden technisch-naturwissenschaftlichen Möglichkeiten in den Biowissenschaften und auf der anderen Seite die aufwändigen nationalen und internationalen Einigungsprozesse, um hier einen verbindlichen Rahmen vorzugeben – führen dazu, dass Regelungslücken entstehen und teilweise über Jahre bestehen bleiben.

Für die GAMBA-Wissenschaftler aus den einzelnen Ländern gestaltet das EU-Recht einen wichtigen Teil der nationalen Rechtsordnungen: dies gilt nicht nur für die EU-Mitgliedsstaaten, sondern auch für die Schweiz, die ihr Rechtssystem mit vielen EU-Normen harmonisiert hat. Für die Patienten- und Bürgerforen in Deutschland, Irland und der Schweiz sind zudem unter Umständen ergänzend zu den EU-Anforderungen teilweise strengere nationale Regelungen relevant.

6.2 Der Regulierungsrahmen für GAMBA als Projekt der Grundlagenforschung

Die Entwicklungskette neuer Therapiemethoden beginnt mit der **Grundlagenforschung**. In dieser Phase befindet sich auch das GAMBA-Projekt. Hier wird vor allem erforscht, ob der Therapieansatz grundsätzlich funktioniert und erhoffte Wirkungen überhaupt erzielt werden können („proof of principle“): Zum Beispiel im Labor im Reagenzglas oder in der Petrischale mit lebenden menschlichen oder tierischen Zellen (in vitro) oder entnommenen Körperteilen wie Gelenken oder Knochenteilen, die für eine bestimmte Zeit kultiviert werden (ex vivo). Vor der Anwendung am Menschen müssen in Tierversuchen Wirkungen einer neuen Therapie in einem lebenden Organismus (in vivo) überprüft werden. Auch erste Risiko- und Sicherheitsaspekte wie unerwünschte Nebenwirkungen oder die Wahl der richtigen Dosis werden in der Grundlagenforschung, der sogenannten Präklinik, bereits erforscht.

Zentrale Regulierungsaspekte für das GAMBA-Projekt sind im Folgenden aufgeführt.

6.2.1 Herkunft der eingesetzten Materialien, insbesondere des humanbiologischen Materials

Im Forschungsprojekt GAMBA werden verschiedene Biomaterialien eingesetzt, darunter auch humanbiologische Materialien (siehe Handbuch, Kapitel 2.5). Diese stammen teilweise aus den eigenen Forschungslabors und von Spendern der angegliederten Kliniken des Forschungsverbundes; einzelne Biomaterialien wie Genabschnitte oder Stammzellen können aber auch von entsprechenden Anbietern käuflich erworben werden⁸. Einige der Materialien werden bereits für Therapien am Menschen eingesetzt, so etwa die Kalziumphosphat-Matrix (siehe Handbuch Kapitel 2.2.5.1), andere sind neue Entwicklungen. Für diese noch nicht für den klinischen Einsatz zugelassenen Materialien wird erst nach Abschluss des Grundlagenforschungsprojekts GAMBA – bei einer erfolgreichen Weiterentwicklung des Therapieansatzes – eine Zulassung benötigt. Allerdings spielen Fragen und Anforderungen der späteren Zulassung durchaus für die Arbeiten der Grundlagenforschung eine Rolle, weil eine solche schlussendlich angestrebt wird. Hierzu seien drei Aspekte hervorgehoben:

- a) Grundsätzlich ist bei der Zulassung zwischen zwei unterschiedlichen Rechtsregimes – den Regulierungen für **Arzneimittel (Arzneimittelgesetz – AMG)** und denen für **Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG)** – zu unterscheiden. Juristisch ist später zu bewerten, ob der GAMBA-Ansatz auf ein künftiges Arzneimittel zielt oder ob einzelne Bestandteile (z.B. die eingesetzten Nanopartikel oder Matrizen) nur als Medizinprodukte einzustufen sein werden, bzw. ob das Zusammenspiel der Therapieansätze eine Zulassung als Neuartige Therapie (siehe b) erfordert.
- b) Neuartige Therapien – wie sie auch das GAMBA-Projekt verfolgt - regelt seit dem 30.12.2008 die EG-Verordnung 1394/2007 „Arzneimittel für Neuartige Therapien“ (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) und stellt diese nun europaweit einheitlich unter besondere Aufsicht. Hierzu zählen insbesondere Genterapeutika, somatische Zelltherapeutika und Tissue-Engineering-Produkte. Neu ist vor allem, dass die Zulassung für derartige Arzneimittel nicht mehr national, sondern durch die EU-Kommission erfolgt und anschließend EU-weit gültig ist, sofern nicht nationale Vor-

⁸siehe Handbuch Kapitel 2.3.1 und Abbildung 9 „Quellen der verschiedenen humanbiologischen Materialien im Forschungsverbund GAMBA“ S. 28.

schriften dagegen stehen (siehe auch Kapitel 6.3.2). Schon für frühe Phasen der Entwicklung eines Arzneimittels oder im Vorfeld klinischer Studien oder des Zulassungsantrags empfiehlt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), sich von den Genehmigungs- und Zulassungsbehörden wissenschaftlich beraten zu lassen. Dies sind in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut bzw. auf europäischer Ebene der wissenschaftliche Ausschuss für Neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies - CAT) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA). Auch ist z.B. angekündigt, dass die Kommission nach Konsultation der EMA Leitlinien zur Guten Herstellungspraxis sowie Leitlinien zur Guten klinischen Praxis für Arzneimittel für Neuartige Therapien ausarbeiten wird (vgl. Informationen auf den Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts und der Europäischen Kommission zu Neuartigen Therapien, PEI 2006 bzw. EU 2008).

- c) Für die Verwendung humanbiologischer Materialien – z.B. die Entnahme von Zellen und deren Nutzung in der Forschung – muss eine sogenannte informierte Zustimmung („informed consent“, siehe auch Ethik Handbuch Kap. 5.5) eingeholt werden. Dies betrifft z.B. im GAMBA-Projekt die Spender von Stammzellen.

Für die Forschung mit adulten Stammzellen gibt es neben den oben genannten keine weiteren gesetzlichen Einschränkungen, die sich speziell auf die Gewinnung oder forschungsbezogene Verwendung beziehen. Alle adulten Stammzellen können daher grundsätzlich für jede Form der Forschung in Deutschland gewonnen und verwendet werden, wenn die übliche Einwilligung des Spenders erfolgt ist (vgl. Faltus 2011, S. 188).

6.2.2 Anforderungen an die Herstellung und den Umgang mit den eingesetzten Materialien und Wirkstoffen

Für den Umgang mit den Materialien und Verfahren wie etwa gentechnisch-veränderte Organismen/Gentherapie, Nanopartikel oder Stammzellen im Labor gelten sowohl

- d) Anforderungen an eine Gute fachliche Labor- und Herstellungspraxis. Diese sichern zum Beispiel Hygiene und Sorgfalt sowie Qualität bei der Herstellung. Rechtlich geregelt ist die „Gute-Labor-Praxis“ etwa im Chemikalienrecht §19a-d sowie in weiteren Rechtsverordnungen und Verwaltungsvorschriften. Zusätzlich gelten auch Richtlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften oder des Berufsstands.
- e) Arbeitsschutzvorschriften zum Schutz der mit den Stoffen umgehenden Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer und Schutzanforderungen für die Umwelt (z.B. für die Abwasser- und Abfallentsorgung), um einen versehentlichen Austritt gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt zu verhindern⁹. Für die in-vitro-Teilschritte im Labor gelten das deutsche Gentechnik-Gesetz (GenG) und die hierzu erlassene Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV): Labors, in denen mit gentechnisch veränderten Organismen gearbeitet wird, sind als gentechnische Anlagen nach einem vierstufigen Sicherheitskonzept mit steigenden Anforderungen zu bewerten. Die Labors im GAMBA-Projekt unterliegen maximal der Sicherheitsstufe 2 (von 4) für gen-

⁹Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen <http://bundesrecht.juris.de/gentsv/index.html>

technische Arbeiten, bei denen nach dem Stand der Wissenschaft von einem geringen Risiko für die menschliche Gesundheit oder die Umwelt auszugehen ist. Für die Sicherheitsstufe 2 ist beispielsweise der Zutritt auf namentlich benannte Beschäftigte zu beschränken. Im Labor sind besondere auf die Organismen abgestimmte Desinfektionsverfahren zu verwenden.

6.2.3 Anforderungen an die Durchführung von Tierversuchen in der Forschung

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit eines neuen Wirkstoffes werden derzeit überwiegend durch Tierversuche am lebenden Tier getestet: In der Medizin werden Tierversuche sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der präklinischen Forschung eingesetzt. Laut dem Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (VfA) dienen rund 86 Prozent aller im pharmazeutischen Bereich durchgeführten Versuche mit Tieren der Überprüfung von Arzneimitteln und sind gesetzlich vorgeschrieben (VfA o.J.).

Ziel ist es, die Reaktion von Menschen auf den neuen Wirkstoff abschätzen beziehungsweise vorhersagen zu können und dazu geeignete Tierarten auszuwählen. Insbesondere pharmakologisch-toxikologische Prüfungen sollen zeigen,

- welche Wirkungen eine Substanz entfaltet,
- wie sie im Organismus verteilt, abgebaut und ausgeschieden wird, und
- ab welcher Dosis sie schädlich ist.

Diese Untersuchungen erfolgen in erster Linie im Reagenzglas und dann in Tierversuchen. Inwieweit man aus Tierversuchen verlässliche Erkenntnisse für die Anwendung am Menschen ableiten kann, ist jedoch durchaus umstritten (s.a. Ethik-Kapitel 7.5). Laut Tierschutzbericht der Bundesregierung aus dem Jahr 2007 wurden im Jahr 2004 in Deutschland 2.265.489 Tiere zu wissenschaftlichen und anderen Zwecken verwendet (BMELV 2007).

Auch im GAMBA-Projekt sind Tierversuche vorgesehen, falls es gelingt, ein „proof of principle“ für die Wirksamkeit des betreffenden Forschungsansatzes im Labor zu erbringen (siehe Kapitel 3.5 im Handbuch). Dann sind Tierversuche an 165 Mäusen, 92 Kaninchen und 20 Ziegen eingeplant. Dazu haben sich die GAMBA-Partner zur Einhaltung der nationalen und internationalen Gesetze und Anwendung der Guidelines der Federation of European Laboratory Animal Science Association (Vereinigung von europäischen versuchstierkundlichen Gesellschaften – FELASA) verpflichtet.

Zusätzlich beachten die GAMBA-Partner das **3V-Prinzip (engl. 3R-Principle: Replace, Refine, Reduce)**, das 1959 von William Russel und Rex Burch veröffentlicht wurde und zunehmend Eingang in Standards und Verfahren findet (Russel u. Burch 1959, zitiert in DRZE 2010). In diesem Sinne werden die GAMBA-Partner alle Anstrengungen unternehmen,

- Tierversuche zu **vermeiden** (replace) – Tierversuche werden so weit wie möglich durch in-vitro-Studien ersetzt,
- die Methoden statistisch zu optimieren (**verfeinern** – refine), um das Leiden der Tiere zu minimieren – die begrenzte Zahl von Tierversuche soll nur für spezifische und hochrelevante Fragenstellungen erfolgen, daher ist nur ein Tierversuch mit Großtieren (Ziegen) am Ende des Forschungsprojektes geplant,

- die Zahl der Tiere so weit wie möglich zu **verringern** (reduce) – nur die für eine statistisch signifikante Aussage benötigte minimale Anzahl von Tieren soll eingesetzt werden.

Genehmigung von Tierversuchen in Deutschland

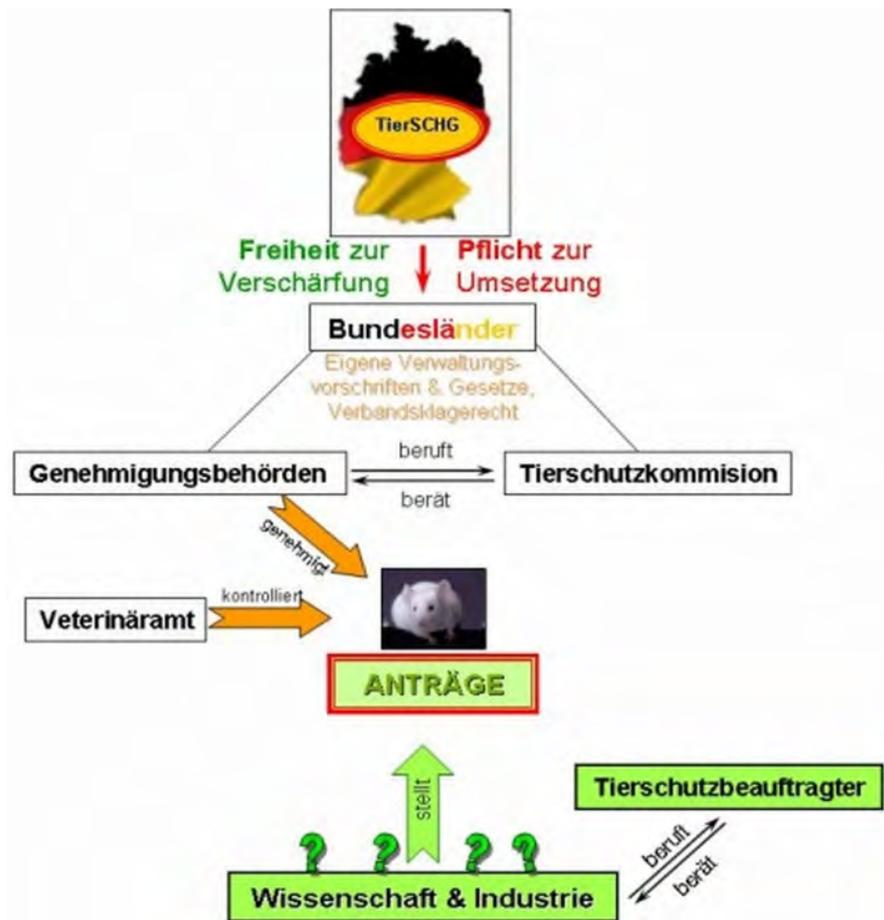
In den letzten Jahren wurden die Tierschutzgesetze in den meisten Ländern der Europäischen Union verschärft. Um Wettbewerbsverzerrungen innerhalb der EU aufgrund unterschiedlich strenger nationaler Tierschutzstandards zu vermeiden, wurde die europäische Richtlinie 86/609/EU aus dem Jahr 1986 überarbeitet und im September 2010 eine neue EU-Richtlinie (2010/63/EU) beschlossen. Diese muss bis November 2012 in nationales Recht umgesetzt werden – also noch innerhalb der Laufzeit des Forschungsprojekts GAMBA.

Derzeit gilt das aktuelle deutsche Tierschutzgesetz (TierSchG) als zentrale Rechtsnorm für die Anmeldung, Genehmigung und Durchführung aller Tierversuche. Eine artgerechte Haltung der Versuchstiere und nachgewiesene Sachkunde der Mitarbeiter sind dabei Voraussetzung. Zudem werden in der Regel nur Tiere eingesetzt, die speziell zu Versuchszwecken gezüchtet wurden. Tierschutz ist in Deutschland seit dem Jahr 2002 in der Verfassung verankert. Tierversuche sind grundsätzlich genehmigungspflichtig. Ein entsprechender Antrag auf Durchführung eines Tierversuches muss bei der für das jeweilige Bundesland zuständigen Behörde gestellt und von einer Tierschutzkommission beurteilt und genehmigt werden (siehe Abb. 13 nächste Seite). Die Tierschutzkommission besteht mehrheitlich aus Forschern, die aufgrund ihrer Erfahrung sachkundig über die Unerlässlichkeit und ethische Vertretbarkeit von Tierversuchen urteilen sollen. Ein Drittel der Mitglieder stammt aus Vorschlagslisten von Tierschutzorganisationen. Das Votum der jeweiligen Tierschutzkommission ist für die Genehmigungsbehörde jedoch nicht bindend.

Für jeden Einzelfall muss abgeschätzt werden, ob ein Tierversuch genehmigungsfähig ist. Im Genehmigungsverfahren überprüft die zuständige Behörde insbesondere zwei Anforderungen:

- der Tierversuch muss unerlässlich für das Erreichen des geplanten Versuchszwecks sein (TierSchG § 7 Abs. 2 und § 9), und
- die Belastungen der Versuchstiere müssen abgewogen werden gegenüber dem Versuchszweck und den erwarteten Ergebnissen und sie müssen ethisch vertretbar sein (TierSchG § 7 Abs. 3 – vgl. auch Ethik-Kap. 7.5).

Abb. 13: Tierversuche: Vom Gesetz bis zum Schreibtisch des Wissenschaftlers



Grafik: Vbio

6.2.4 Ethische Zulässigkeit des Forschungsvorhabens

Für bestimmte Schritte im Rahmen des GAMBA-Forschungskonzeptes mussten und müssen die GAMBA-Projektpartner die Zustimmung einer Ethikkommission einholen – etwa für die Entnahme und Verwendung menschlicher Biomaterialien. In der Regel sind hierfür lokale Ethikkommissionen (der jeweiligen Forschungseinrichtungen) zuständig. So gelten beispielsweise für die Entnahme von Stammzellen die jeweiligen Standards für die Einholung einer informierten Zustimmung bei den betreffenden Spendern („informed consent“ siehe Handbuch Ethik-Kapitel 5.5). Auch Tierversuche werden wie oben beschrieben ethisch bewertet (siehe Begleitbuch Kapitel 7.5).

6.3 Rechtliche Aspekte bei einer Weiterführung des GAMBA-Projektes

Unter der Voraussetzung, dass mit Abschluss des GAMBA-Forschungsprojektes erfolgversprechende Ansätze vorliegen, die auch nach Ende der EU-Förderung weiter verfolgt werden sollen, werden die folgenden Aspekte der Patientensicherheit wichtig:

- die sichere und genaue Wirkung eines Arzneimittels (Dosis, unbeabsichtigte Wirkungen),
- die Zuverlässigkeit und Qualität seines Herstellungsprozesses und schließlich

- die Abwägung der möglichen Chancen gegenüber möglichen Risiken bei einer Anwendung am Menschen.

Bis ein Arzneimittel zugelassen wird, vergehen 10 bis 20 Jahre¹⁰: Zunächst werden in einer präklinischen Phase sowohl die Wirksamkeit (Dosis-Wirkungs-Beziehung) als auch die Giftigkeit (Toxizität) in Labor- und Tierversuchen weiter erforscht. Auch der Herstellungsprozess wird genauestens erarbeitet und beschrieben. Erst im Anschluss könnte eine klinische Studie mit Anwendung am Menschen beantragt werden.

Besondere Aspekte für die rechtliche Bewertung der somatischen Gentherapie im Falle der Zulassung

Die Autoren der im Jahr 2009 veröffentlichten Studie „Gentherapie in Deutschland“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften betonten mit Blick auf die klinische Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln die folgenden Aspekte (BBAW 2008):

- Besonders zu beachten ist der Spielraum, den das Strafgesetzbuch (StGB §§ 223) außerhalb des Arzneimittelgesetzes (AMG §§ 40, 41) eröffnet: **individuelle Heilversuche** und Neuartige Therapien (Neulandmedizin) sind danach grundsätzlich zugelassen.
- Die Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln durch rein wissenschaftliche Experimente an **nicht einschlägig erkrankten Probanden** nach § 40 AMG wird aufgrund ihrer Risiken gegenwärtig als nicht vertretbar bewertet: In der Regel sollten Experimente daher nur an Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, die an einer Krankheit leiden, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll.
- Für heilkundliche Experimente mit einschlägig **erkrankten Probanden** nach §§41, 40 AMG **bedarf es einer Risikoabwägung** und es müssen Anhaltspunkte für die potenzielle Wirksamkeit der Therapie vorliegen (mind. durch Tierversuche oder experimentelle Ergebnisse der Grundlagenforschung). Abzuwägen ist die konkrete Gefährlichkeit gegenüber dem potenziellen Nutzen für die teilnehmenden Patienten, wobei auch alternative Therapieansätze zu beachten sind.
- Schließlich kann nach §§41,40 AMG ein **gruppennütziges Experiment mit einschlägig erkrankten Probanden** zulässig sein. Hier wird die Möglichkeit eröffnet, dass Menschen, die an einer schweren Krankheit leiden, möglicherweise einen Beitrag zur Erforschung dieser Krankheit und zur Entwicklung neuer Therapieansätze leisten wollen, auch wenn sie selbst davon keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen haben. Hier sei davon auszugehen, dass die Risiken und Nachteile einer klinischen Prüfung gegenüber dem Nutzen für die betroffene Person und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sein müssen. Die Anwendung von hochriskanten Prüfpräparaten bei Personen, die keinen potenziellen eigenen therapeutischen Nutzen hätten, sei so nicht zu rechtfertigen.

¹⁰ zu den folgenden Aspekten siehe auch Handbuch Kapitel 3.5 „Mögliche Folgeforschung in Form präklinischer und klinischer Studien“.

6.3.1. Anforderungen an den Herstellungs- und Produktionsprozess

Anforderungen an den Herstellungsprozess ergeben sich nicht nur über die Normen und Verordnungen des europäischen und der nationalen Gesetzgeber, sondern auch über Leitlinien und Empfehlungen zuständiger Behörden, ggf. auch deren Beratungsgremien (z.B. des wissenschaftlichen Ausschusses für Neuartige Therapien bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA) sowie wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände¹¹. Letztere können manchmal flexibler auf neuartige Entwicklungen reagieren und setzen damit Standards.

Über die bereits beschriebenen Anforderungen an eine „Gute Laborpraxis“ (GLP, siehe Kapitel 6.2.2) sind auf EU-Ebene ebenfalls Richtlinien mit Anforderungen an eine „Gute Herstellungspraxis“ (Good Manufacturing Practice –GMP, EU-Richtlinie 2003/94/EG) und eine „Gute klinische Praxis“ (Good Clinical Practice – GCP, EU-Richtlinie 2003/94/EG), bzw. GCP-Verordnung zum Arzneimittelgesetz definiert (Fuchs 2010 u.a.).

Darüber hinaus legt z.B. der Zusammenschluss der betroffenen Aufsichtsbehörden und Arzneimittelentwickler in Europa, den USA und Japan im Rahmen der „International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use“ (ICH) Leitlinien fest – diese werden häufig anschließend in die EU-Gesetzgebung übernommen. Auch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) und deren wissenschaftliche Komitees und weitere Organisationen legen Leitlinien fest, z.B. zur Herstellung bestimmter Genvektoren oder zur Risikoabschätzung gentherapeutischer Produkte (VfA 2009; Dt. Bundestag 2009).

6.3.2 Zulassungsverfahren für klinische Forschung

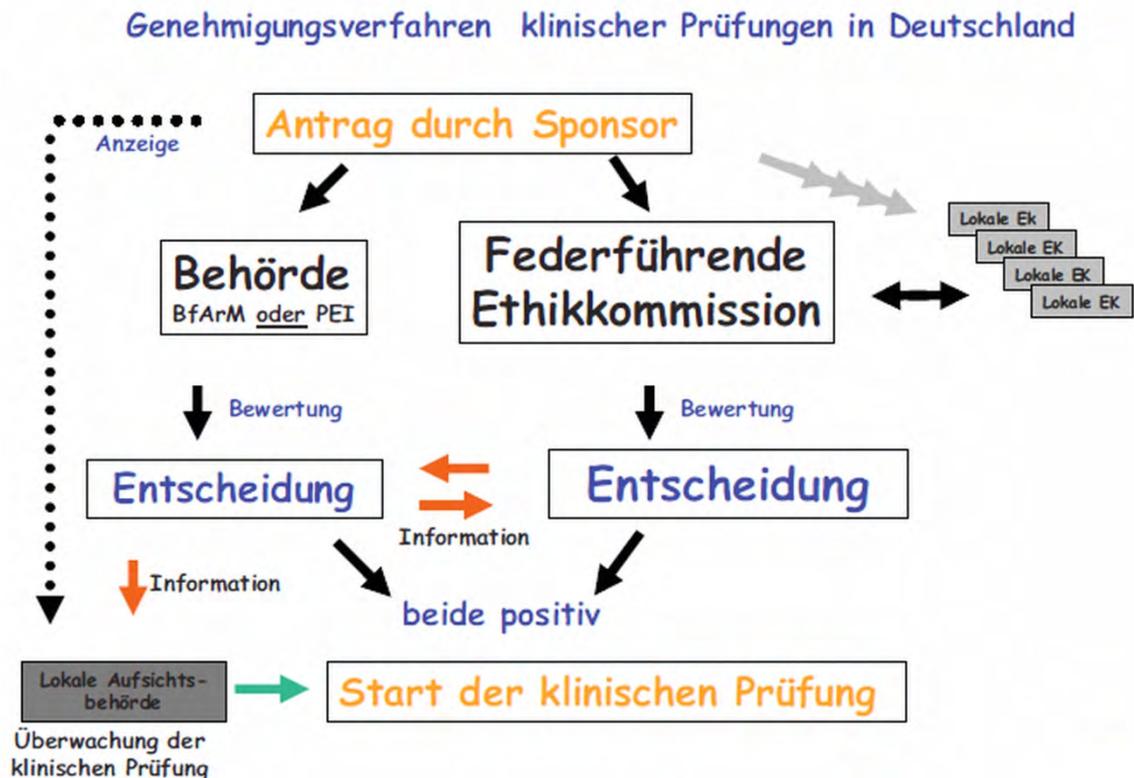
Auch wenn eine Anwendung am Patienten für das Grundlagenforschungsprojekt GAMBA noch weit entfernt ist, folgen nun Hintergrundinformationen zur Genehmigung klinischer Studien und dem Zulassungsverfahren eines Arzneimittels.

Genehmigung klinischer Studien

Anträge auf Genehmigung klinischer Studien in Deutschland werden entweder von Herstellern eines zu prüfenden Produktes oder akademischen Forschern gestellt (in Abb. 14 auf der folgenden Seite als „Sponsor“ bezeichnet).

¹¹ Siehe z.B. Richtlinien der Bundesärztekammer zum Gentransfer in menschliche Körperzellen von 1989 bzw. 1995 (Bundesärztekammer 1995).

Abb. 14: Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen



Grafik: Krafft/PEI

Die beiden Bundesoberbehörden Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) haben sich die Zuständigkeiten aufgeteilt. Für die Genehmigung einer klinischen Studie für eine neuartige Therapie (z.B. Stammzell-/Gentherapie) nach der **EG-Verordnung 1394/2007 „Arzneimittel für Neuartige Therapien“** (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) ist für Deutschland das PEI zuständig (Krafft 2009; Dt. Bundestag 2009). Zentrale nationale Rechtsnormen für die Genehmigung einer klinischen Studie sind derzeit das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG), die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (Verordnung für „Good Clinical Practice“ GCP) sowie die 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen des PEI und BfArM.

Für die Genehmigung von Studienzentren und die Überwachung der Studien sind die Bundesländer zuständig. Sie überwachen auch die Arbeit der regional tätigen Ethikkommissionen (zu den Ethikkommissionen siehe auch Begleitbuch Kapitel 7.1). Seit der Novelle des AMG im Jahr 2004 dürfen klinische Studien nicht mehr ohne Zustimmung einer Ethikkommission begonnen werden.

Europäisches Zulassungsverfahren

Eine Zulassung eines Arzneimittels im Bereich der Neuartigen Therapien erfolgt seit Inkrafttreten der ATMP-Verordnung zum 30.12.2008 über ein europäisches Zulassungsverfahren der EU-Kommission unter Beteiligung der EMA¹².

Im Zuge der weiteren Ausgestaltung dieser europäischen Verordnung werden von Kommission, EMA und vom Ausschuss für Neuartige Therapien der EMA (CAT) weitere Leitlinien und Empfehlungen entwickelt.

Der Ausschuss für Neuartige Therapien hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens u.a. die Aufgabe, die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit neuartiger Therapien zu bewerten und die wissenschaftliche Entwicklung in diesem Feld zu beobachten und zu beraten. Insbesondere bereitet der Ausschuss den Entwurf für eine Stellungnahme zu jedem ATMP-Zulassungsantrag vor, bevor der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) einen abschließenden Bewertungsbericht über die Erteilung, Änderung, das Ruhen oder den Widerruf einer Zulassung für das betreffende Arzneimittel ausspricht (CAT o.J.). Die Antragsteller sind gehalten, den wissenschaftlichen Rat der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und des dort eingerichteten Komitees „Committee for Advanced Therapies“ einzuholen – dies kann auch im Vorfeld der eigentlichen Antragstellung sinnvoll sein, um aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen und Empfehlungen zu berücksichtigen.

6.3.3 Besondere Risiken neuartiger Therapieverfahren: Verschärfung der Auflagen nach Gesundheitsschäden für Probanden klinischer Studien

Neuartige Therapieverfahren bergen besondere Risiken (vgl. z.B. Klug u.a. 2010), weil die Wirkmechanismen oft noch wenig aufgeklärt, aber gleichzeitig meist hochwirksam seien (vgl. auch im Folgenden Dt. Bundestag 2009, Seite 6ff). In der klinischen Forschung gelte dies vor allem für Teilnehmende an den Studien (Probanden). Nach schweren Gesundheitsschäden, die Probanden einer englischen Studie des Wirkstoffs TGN 1412 der Würzburger Firma TeGenero erlitten, verschärften die europäischen Zulassungsbehörden die Anforderungen an die Prüfung von Hochrisikowirkstoffen. Es gehe hier immer um eine Nutzen-Risiko-Abwägung: „Die Abwägung dieser Risiken und der daraus resultierenden Auflagen für klinische Studien gegen die Chancen eines frühen Zugangs Betroffener zu innovativen Therapien und die wirtschaftlichen Interessen der Hersteller und der Volkswirtschaft ist schwierig. Für die Patienten und Anwender besteht ein Dilemma zwischen einer schnellen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und einer Minimierung der Risiken; für die Hersteller bedeutet ein früher Marktzugang eine erhöhte Gewinnmöglichkeit, aber auch sie wollen Gefahren für die Anwender möglichst gering halten und Marktrücknahmen vermeiden“ (ebd. S. 7).

¹² Es gibt für Verfahren, die in Deutschland vor 2008 genehmigungsfrei auf dem Markt waren, Übergangsfristen.

6.3.4. Grauzone Individueller Heilversuch

Solange kein explizites Verbot gilt, dürfen Ärzte Therapieansätze als individuelle Heilversuche erproben. Diesen Spielraum eröffnet § 223 des Strafgesetzbuches (StGB) außerhalb des AMG, um grundsätzlich eine Chance auf medizinischen Fortschritt zu eröffnen. Dies ist nicht unproblematisch: „Anders als bei der klinischen Studie, deren Zweck die Gewinnung wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Wirksamkeit eines Medikamentes bzw. Verfahrens ist, ist die Zielrichtung des individuellen Heilversuches die Hilfe für einen einzelnen Patienten, für dessen Krankheitsbild keine geeigneten zugelassenen Therapieansätze zur Verfügung stehen. Wenngleich der individuelle Heilversuch ein notwendiges Instrument ist, das in der Vergangenheit in unschätzbare Weise zum Fortschritt der medizinischen Wissenschaft beigetragen hat, besteht doch die Gefahr, dass durch Überstrapazierung dieses Instrumentes die dem Probanden- wie Patientenschutz dienende strenge Reglementierung des Zulassungsverfahrens unterlaufen wird“ (Heyer o.J.).

Beispiel für ein Regelungslücke: Stammzelltherapie

Schon vor dem Tod eines eineinhalbjährigen Jungen nach einer Behandlung in der Stammzell-Klinik „X-Cell-Center“ in Düsseldorf hatten sich mehrere Akteure – darunter das Paul Ehrlich-Institut und Professoren des Stammzellnetzwerkes NRW – kritisch über die Seriosität der Stammzelltherapien der Firma geäußert (Stammzellnetzwerk NRW o.J.).

Juristisch konnte das Unternehmen Lücken in der deutschen Regulierung der Stammzelltherapien ausnutzen (vgl. Heyer o.J.):

- Nach einer umfangreichen Kontrolle des Herstellungsverfahrens in der Betriebsstätte hatte die Bezirksregierung Köln der Firma die erforderliche Herstellungserlaubnis erteilt – nicht aber eine Genehmigung zur Anwendung.
- Diese war aufgrund einer Regelungslücke nicht erforderlich: Zwar fallen die eingesetzten Therapien unter die **EG-Verordnung 1394/2007 „Arzneimittel für Neuartige Therapien“** (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP-Verordnung), doch bereits vor Inkrafttreten der Verordnung in Deutschland praktizierte Verfahren benötigen erst nach einer Übergangsfrist ab 2012 eine Zulassung bei der europäischen Gesundheitsbehörde (EMA). Erst dann müsste das Unternehmen für die Zulassung belegen, dass seine angebotenen Therapien verträglich und wirksam sind – und der Nutzen die Risiken überwiegt.
- Seit der 15. Novelle des AMG im Jahr 2009 unterliegen Therapien mit adulten Stammzellen nun in der Regel dem Arzneimittelgesetz. Zuvor musste das AMG laut § 4a Nr. 3 für Therapieansätze mit einer Rückübertragung körpereigener Gewebe nicht angewendet werden. Diese Sonderregelung wurde 2009 stark eingegrenzt.

7. Weitere ethische Aspekte von Gen- und Stammzelltherapien

7.1 Ethik-Kommissionen

Eine Ethik-Kommission ist ein unabhängiges Gremium mit Mitgliedern aus dem Gesundheitswesen und nicht medizinischen Bereichen. Seine Aufgabe ist es, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von Personen, die an einer klinischen Prüfung teilnehmen, zu sichern. Damit soll auch Vertrauen in der Öffentlichkeit geschaffen werden, indem die Kommission unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Qualifikation der durchführenden Institution sowie zu den Methoden Stellung nimmt, die zur Unterrichtung der Studienteilnehmenden und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden (Aufklärungsfaltblätter) (Europäische Richtlinie, zit. in Deutsch u. Spiekhoff 2008, S. 773).

In Deutschland sind derzeit 52 Ethik-Kommissionen bei den Bundesländern und den Universitätskliniken angesiedelt¹³, zudem gibt es den Nationalen Ethikrat, der grundsätzlich zu politisch aktuellen ethischen Themen Stellung nimmt. Die Kommissionen gehen auf die Deklaration von Helsinki zurück, die ethische Prinzipien und ärztliche Standesregeln für die Forschung am Menschen definiert. Diese Deklaration wurde 1975 dahingehend erweitert, dass Forschende ihr Vorhaben durch ein speziell eingerichtetes unabhängiges Gremium beurteilen lassen müssen: Die Ethikkommissionen waren entstanden. Allerdings führt der Begriff in die Irre, denn Ethikkommissionen befassen sich in der Regel nicht mit generell ethischen Fragen, sondern mit der Prüfung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und neuartigen medizinischen Methoden wie der Gen- und Stammzelltherapie (vgl. Druml 2003). **Ethikkommissionen** haben möglicher Weise noch keine Erfahrung und Expertise mit Gentherapie, weil sie so neu ist (King u. Cohen-Haguenauer 2008).

Die Kommissionen prüfen die eingereichten Unterlagen auf folgende Sachverhalte hin:

- Eignung des Prüfers und Qualifikation der Einrichtung und beteiligten Personen
- Wissenschaftliche Aussagekraft des Prüfplans und Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Rekrutierung der Versuchspersonen sowie Art und Weise der Aufklärung
- Vorkehrungen hinsichtlich Versicherungen (Druml 2003, S. 1352).

Wichtig bei der Durchführung von klinischen Studien ist, dass „die Einschätzung der Gesundheitsrisiken von Probanden nicht zuletzt deswegen umsichtig und sehr risikoscheu erfolgen sollte, weil die Versuchspersonen mehr oder weniger einseitig die Lasten tragen, wohingegen sich die Forschenden überwiegend Vorteile (im Sinne von Erkenntnis, Publikationen, wissenschaftlicher Reputation o.ä.) erhoffen können“ (Enquete-Kommission 2004, S. 22). Die Forschenden sind dabei auf einem Vertrauensvorschuss angewiesen, da die Versuchsperson als Laie in der Regel den Sachverstand und die seriöse wissenschaftliche Arbeitsweise der Forschenden nur vertrauensvoll voraussetzen kann (ebd.).

¹³ Mehr zur Arbeit der Ethik-Kommissionen findet sich auf der website des deutschen Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen: <http://www.ak-med-ethik-komm.de/index.html>.

Die Ethik-Kommissionen sollen Patienten und Probanden (Versuchsteilnehmende) vor der Gefahr einer körperlichen Verletzung und des Todes schützen. Außerdem sollen sie auf die vollinformierte Zustimmung der Versuchsperson hinwirken und deren Privatsphäre sichern. Des Weiteren soll die Ethik-Kommission Forscher davon abhalten, in ihrem Drang nach Weiterentwicklung die von der Gesellschaft gezogenen Grenzen zu überschreiten (Deutsch u. Spiekhoff 2008, S. 774).

Wichtig ist hier die Abwägung zwischen Vorteilen für den Patienten, der an der Studie teilnimmt, und Vorteilen für die Gesellschaft (bzw. für spätere Patienten). Wer entscheidet, was wichtiger ist? Entscheidend ist jedoch, dass ein Einzelner nicht zu einer Studie gezwungen werden darf, auch wenn der Nutzen für künftige Patientinnen und Patienten noch so hoch sein mag (Manzeschke 2011). Allerdings nehmen Patienten häufig aus altruistischen Motiven an Studien teil, weil sie es tröstlich finden, die medizinische Forschung voranzutreiben, auch wenn ihnen selbst damit nicht geholfen werden kann (Cox u. Avis 1996 zit. in Kimmelman u. Levenstadt 2005, S. 506).

Als problematisch wird gesehen, dass eine Aufsicht über die Tätigkeit dieser Kommissionen nicht stattfindet (vgl. Wiesemann u. Biller-Andorno 2005, S. 101). Weitere Probleme ergeben sich durch den gesetzlich auferlegten, zeitlichen Entscheidungsdruck auf Ethik-Kommissionen (bei neuartigen Therapien haben sie 90 Tage Zeit): es erfolge eventuell ein zu schneller Beginn von klinischen Studien, präklinische Ergebnisse seien gar nicht zugänglich oder würden überbewertet und Nebenwirkungen könnten verschwiegen werden (vgl. Fuchs 2011).

7.2 Unrealistische Heilsversprechen

Hier sind zwei Aspekte ethisch heikel: 1. das Spiel mit der Hoffnung von Patienten, und 2. die öffentlichen Gelder, die in Forschung investiert werden, auch wenn Erfolge lange Zeit ausbleiben.

Zu 1. Gerade kranke Menschen sind empfänglich für unrealistische Heilsversprechen, weil sie ihrem Leiden ein Ende bereiten wollen und sich mitunter an jeden Strohalm klammern. Daher sind sie besonders „ausbeutbar“ und es ist unmoralisch, solche Menschen mit unrealistischen Versprechen zu ‚ködern‘. Insbesondere mit Stammzelltherapien wird Kranken schnelle Heilung (bei hohen Kosten) versprochen. So kosten etwa in ihrer Wirkung äußerst umstrittene und risikobehaftete Parkinson-„Therapien“ der Firma X-Cell mit Stammzellen etwa 26.000 Euro (Ruhstroth 2009). Im Jahr 2010 starb ein Kleinkind nach der Injektion von Stammzellen ins Gehirn (Berndt 2010; siehe auch Kap. 4.2, Chronologie der Stammzellforschung). In Innsbruck wurden ohne Wissen der lokalen Ethik-Kommission vermeintliche Inkontinenz-„Therapien“ angeboten, deren Wirkung äußerst umstritten ist (in München, Mainz und Wien wurden ähnliche Versuche ergebnislos abgebrochen; vgl. Sturm 2008).

Zu 2. Bei der öffentlichen Forschungsförderung besteht die Gefahr des „perpetuum mobile“: wenn der „Durchbruch“ jeweils immer kurz bevorsteht, wäre es unmoralisch, gerade jetzt den Geldhahn zuzudrehen, denn dann wäre auch das bisher investierte Geld verloren. Ob der Durchbruch aber wirklich bevorsteht oder ob sich nicht hinter jeder „Erkenntnisecke“ neue Fragen verbergen (etwa wie nach der Entschlüsselung des Genoms, siehe Kap. 2.2 Epigenetik), lässt sich oft schwer beurteilen.

7.3 Interessenskonflikte

Interessenskonflikte bei der Einführung neuer Therapieformen wie der Gentherapie ergeben sich daraus, dass die Beteiligten oft mehrere Rollen innehaben, die im Sinne einer unvoreingenommenen Sichtweise getrennt bleiben sollten. So sind Ärzte manchmal gleichzeitig Forscher, führen Gentherapie-Studien durch, haben Anteile an Unternehmen, die Produkte im Zusammenhang mit der Gentherapie herstellen, sitzen in Ethik-Kommissionen, die klinische Studien bewerten und freigeben und beeinflussen als Gutachter der wissenschaftlichen Zeitschriften, was veröffentlicht wird (und könnten damit kritische Berichte unterdrücken). So geschehen beim Fall Gelsinger (siehe Kap. 4.6) (vgl. Simon 2004, S. 19).

Inzwischen ist es immerhin üblich, in wissenschaftlichen Zeitschriften auf mögliche Interessenkonflikte hinzuweisen, etwa wenn Forschende an einem Unternehmen beteiligt sind, das im gleichen Feld Gewinn erwirtschaftet.

Ein weiterer Interessenkonflikt ist die Tatsache, dass negative Forschungsergebnisse in der Regel nicht veröffentlicht werden (King u. Cohen-Haguenaer 2008), so dass Forschende nicht aus der Erfahrung anderer lernen und riskante Techniken bereits im Vorfeld vermeiden können. Allerdings gibt es seit neuem die Zeitschrift „Journal of UNSolved Questions“ (JUNQ, dt. Zeitschrift für ungelöste Fragen), die genau das versucht (www.junq.info). Inwieweit sie von der Forscher-Gemeinde genutzt wird, bleibt offen.

7.4 „Verbesserung“ (Enhancement)

Mit dem Begriff Enhancement bezeichnet man „Eingriffe, um die Konstitution oder Funktionalität des Menschen über das Maß hinauszutreiben, das für gute Gesundheit nötig ist (Parens zit. in Kettner 2006, S. 9). „Der Mensch hat einen alten Traum: das Gewicht des Alters nicht zu spüren, einen jungen, attraktiven Körper und einen lebendigen, sprühenden Geist zu bewahren...“ – so formuliert es Peter Suter, Präsident der Schweizer Akademie für die medizinischen Wissenschaften (zit. in Lenk 2006). Wäre es also nicht auch schön, durch Stammzellen und gesunde, funktionsfähige Gene diesen Traum ein wenig Wirklichkeit werden zu lassen? Gene als legitime Hilfsmittel wie Brillen und Kaffee? Solche Aussichten könnten „quasireligiöse Euphorien“ wecken, die man in unserem utopiearmen Zeitalter gar nicht mehr für möglich gehalten habe (Kettner 2006).

Zunächst einmal komme dem Einzelnen die Autonomie zu, über seinen Körper zur verfügen; entsprechend sei ihm auch ein gewisses Recht zu Enhancement-Maßnahmen zuzusprechen, solange er dabei seinen Mitbürgern keinen Schaden zufüge (Lenk 2006) oder der Allgemeinheit Kosten entstehen (etwa durch Folgeschäden). Allerdings stellt sich die Frage, inwieweit Nachfrager nach Enhancement wirklich die Konsequenzen beurteilen können, wenn wie bei Gentherapien hohe Unsicherheit herrscht (vgl. auch Handbuch-Kap. 5.5 zur informierten Zustimmung) bzw. ob sie nicht vielleicht unrealistischen Versprechen aufsitzen (siehe Kap. 7.2). Zudem drohe der Mensch die Unterscheidungskraft einzubüßen zwischen Wünschen, die tief und berechtigt sind und solchen, die flach, selbsttorpedierend oder sonstwie fragwürdig seien (Kettner 2006, S. 13).

Hilfreich ist bei der moralischen Beurteilung von Enhancement die Abgrenzung zu Therapie und technischer Assistenz. Der Begriff der Therapie gilt für medizinische Anwendungen und Verfahren, die letztlich der Heilung von Krankheit oder der Erhaltung von Gesundheit dienen.

Der Begriff des Enhancements wird demgegenüber verwendet, um biomedizinische Interventionen zu charakterisieren, die über die Heilung von Krankheiten und die Erhaltung von Gesundheit hinausgehen: chirurgische Eingriffe zur Verwirklichung kultureller oder individueller Schönheitsideale, pharmakologische Manipulationen zur Herstellung größerer Leistungsfähigkeit oder höherer Anpasstheit in Schule und Beruf, und vielleicht eben eines Tages gentechnische Interventionen zur Erzeugung bestimmter psychischer oder körperlicher Merkmale, die den Menschen zwar nicht gesünder machen, ihn aber näher an ein kulturell oder subkulturell vermitteltes Idealbild heranführen (Lenk o.J.). Als „technische Assistenz“ werden jene Hilfsmittel bezeichnet, die kranke oder in ihrem täglichen Leben eingeschränkte Menschen unterstützen, etwa Brillen, Rollstühle, Treppen- und Badewannenlifte, also technische Systeme, die den Betroffenen das Leben erleichtern

Potenziale für **Enhancement mit Gentherapien** sind etwa Therapien für Muskelkrankheiten, die für das Doping von Sportlern oder Anti-Aging missbraucht werden (King u. Cohen-Haguener 2008). Denkbar wären auch belastbarere Gelenke für Spitzensportler (z.B. Leichtathleten), ein markanteres Kinn für „männlichere“ Männer oder die Schönheitschirurgische Modellierung von Wangenknochen.

7.5 Tierethik

Bei GAMBA werden nach umfangreichen Laborversuchen im Reagenzglas auch Tierversuche durchgeführt (siehe Kapitel 6.2.3), um zu belegen, dass das Prinzip der Proteinproduktion durch Gentransfer funktioniert.

Die **Tierethik** ist eine Teildisziplin der Bioethik. Ihr Gegenstand sind moralische Fragen etwa nach der Legitimität der Nutzung von Tieren für menschliche Interessen, z.B. für Tierversuche in der Forschung. „Die Antwort auf die Frage, ob Tierversuche ethisch vertretbar sind, ergibt sich nicht schon daraus, dass sie für viele Menschen (beispielsweise Patienten) nützlich, vielleicht sogar lebensrettend sind. Vielmehr muss gefragt werden, ob und inwiefern der menschliche Nutzen tierisches Leiden und Sterben rechtfertigt. Das hängt entscheidend davon ab, welchen moralischen Status Tiere im Vergleich zum Menschen haben“ (Drze o.J.):

„Die Auseinandersetzung um den moralischen Status von Tieren wird im Folgenden anhand dreier pointierter Positionen ... dargestellt: (1) Tiere haben keinen genuinen (*ihnen eigenen, Anm. d. Verf.*) moralischen Status und sind folglich nicht um ihrer selbst willen schützenswert, (2) alle Lebewesen, die in gleicher Weise leidensfähig sind und fähig sind, Interessen auszubilden (seien es Menschen oder Tiere) haben einen vergleichbaren moralischen Status und (3), als "mittlere" Position: Tiere haben einen genuinen moralischen Status, der jedoch dem moralischen Status des Menschen nachgeordnet ist“ (ebd.).

Grundsätzlich problematisch bei Tierversuchen ist, dass Tiere häufig ganz anders auf Therapeutika, etwa Medikamente, reagieren als Menschen. Virale Genvektoren etwa könnten beim Menschen eine andere Immunantwort auslösen; auch die Wirkung der Genvektoren könnte anders sein als bei Tiermodellen (King u. Cohen-Haguener 2008). „Mice tell lies“ – Mäuse lügen, ist unter Wissenschaftlern eine gebräuchliche Phrase. Bezüglich der Immunologie etwa seinen Mäuse „lausige Modelle“, wenn es um die Entwicklung neuer Medikamente gehe (Davis zit. in Blawat 2010). Dazu gibt es Beispiele aus der Alzheimer-Forschung oder bei Nervenkrankheiten. Denn Mäuse unterscheiden sich auf der Zellebene unerwartet stark von

Menschen. Zudem würden häufig nur männliche Tiere benutzt, deren Physiologie viel berechenbarer sei als die der Weibchen. Bei vielen Krankheiten gibt es aber geschlechts-spezifische Unterschiede. Gefordert werden daher für Tierversuche ähnliche Standards wie bei klinischen Studien am Menschen (ebd.).

Viren sind zudem auf bestimmte Zelltypen spezialisiert (Tropismus). Findet das Virus diesen Zelltypus im Tierversuch vor, bei anschließenden klinischen Studien am Menschen aber nicht, könne das Virus stattdessen das Immunsystem befallen, wie bei Todesfall Gelsinger 1999 geschehen (siehe Geschichte der Gentherapie im Kap. 4.6). Des Weiteren hingen Tropismus und Effektivität des Eindringens in die Zelle (Penetranz) auch „davon ab, ob die Zelle im Körper oder in der Kulturschale vorliegt“ (Simon 2004, S. 10). Daher ist es schwierig, geeignete Tiermodelle festzulegen bzw. vom Tiermodell auf den Menschen zu schließen. Allerdings geht die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) davon aus, dass durch Tierversuche „erwünschte und etwa 70% der unerwünschten Wirkungen, die den Menschen betreffen“, vorhersagbar seien (DFG 2004 zit. in Fuchs u.a. 2010, S. 84).

7.6 Forschungspolitik

Die Forschungspolitik steuert mit der Höhe der öffentlichen Forschungsgelder in beträchtlichem Ausmaß, in welchen Bereichen verstärkt geforscht wird. Die EU stellt etwa Forschungsrahmenprogramme auf (GAMBA wird von der EU gefördert). In Deutschland laufen Programme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, aber auch des Bundesgesundheitsministeriums. Dabei werden gezielt Förderschwerpunkte gesetzt. Dies führt allerdings dazu, dass 90 Prozent der Gelder für Gesundheitsforschung für nur 10 Prozent der Gesundheitsprobleme ausgegeben werden (Grüber 2005, S. 52). So beklagen Entwicklungspolitiker seit langem, dass Krankheiten, die vor allem in Entwicklungsländern auftreten, kaum beforscht werden.

Die Gelder im Bereich Medizinforschung fließen überwiegend in Bereiche, die mit molekularbiologischen und gentechnischen Methoden arbeiten – so etwa im 6. EU-Forschungsrahmenprogramm für Medizin und Gesundheitswesen. Ausnahmen sind lediglich Aids, Malaria und Tuberkulose. „Forschende, die Krankheitsentstehung und Heilung als komplexe Prozesse begreifen,... erhalten kaum Geld“ (ebd.).

Kritiker fordern, dass „Fortschritt daran zu messen sei, inwieweit er der gesamten Gesellschaft zugute komme. ... Die jeweils Schwächsten seine der Maßstab für die ethische Güte von Entscheidungen“ (ebd., S. 55). Fortschritt solle nicht nur nach technischen Maßstäben und Möglichkeiten gemessen werden.

Hier mangelt es auch an Transparenz der Forschungsförderung: warum wird was gefördert? Was sind die Entscheidungskriterien für die Forschungsförderung der Politik: ist es die Schwere der Erkrankung, die Aussicht auf therapeutischen Erfolg oder sind es wirtschaftliche Interessen (vgl. Schmidt 1995, S. 225)?

7.7 Patente auf Bausteine des Lebens

Das deutsche Patentrecht erlaubt grundsätzlich auch eine Patentierung von Genen und Gensequenzen (§1 Abs. 2). Zwar sind der menschliche Körper selbst sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile nicht patentierbar. Ein isolierter Bestandteil (einschließlich einer Gensequenz) kann jedoch eine patentierbare Erfindung sein, selbst wenn der Aufbau dieses Bestandteils mit dem Aufbau des natürlichen Bestandteils identisch ist, da der Bestandteil – isoliert und kopiert – nicht in der Natur existiert. Dies ist problematisch, da „sich der patentrechtliche Schutz der ‚naturidentischen‘ Substanz faktisch doch auf die ‚natürliche‘ Substanz erstreckt“ (Fuchs u.a. 2010, S. 144, RDB 643). Deutlich wird dies am Beispiel der sogenannten „springenden Gene“ (Transposons), DNA-Sequenzen, die herausgelöst und ggf. unter Mitnahme zusätzlicher Gene an anderer Stelle wieder eingeführt werden. Ein solches springendes Gen kann patentiert werden, obwohl der „Erfinder“ gar nicht wissen kann, welche Funktionen dieses Gen hat oder haben kann (ebd., S. 145).

So kritisiert die Initiative „Kein Patent auf Leben“ des Gen-ethischen Netzwerks, dass „fast 20.000 Patente ... am Europäischen Patentamt (EPA) auf menschliche Gene angemeldet (wurden), 2670 sind bereits gültig“ (Kein Patent auf Leben o.J., RDB 656), obwohl genetische Information lediglich entdeckt, nicht erfunden werde.

7.8 Ethisches Stufenmodell zu biomedizinischen Eingriffen am Menschen¹⁴

Das ethische Stufenmodell wurde vom Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) in München im Jahr 1997 erstellt und 2008 weiterentwickelt. Dabei werden an Fallbeispielen Stufen der gentechnischen Eingriffstiefe beim Menschen dargestellt und bewertet. Das TTN wollte mit dem Stufenmodell zu einer sachlichen Diskussion der Thematik beitragen. Am Stufenmodell haben renommierte deutsche Biochemiker, Biologen, Mediziner, Theologen, Juristen und Philosophen mitgearbeitet.

Stufe 1: Ethisch und medizinisch vertretbar: grundsätzlich vertretbares und beherrschbares Risiko; Routine; Reversibilität (Umkehrbarkeit) des Eingriffs; keine Zellvermehrung im Körper („Proliferation“); keine schweren rechtlichen und ethischen Konflikte. Beispiel: Knorpeltransplantation.

Stufe 2: Ethisch und medizinisch in Grenzen vertretbar: vertretbares, in der Regel beherrschbares Risiko; z.T. Irreversibilität des Eingriffs; Zellvermehrung im Körper; Anwendung nur bei tödlich verlaufenden Krankheiten und mangelhaften Alternativen. Beispiel: **Somatische Gentherapie.**

Stufe 3: Ethisch und medizinisch derzeit nicht verantwortbar: derzeit unvertretbar hohes Risiko; Irreversibilität des Eingriffs; Zellvermehrung im Körper; schwere rechtliche und ethische Konflikte. Beispiel: Krankheitsprävention durch Keimbahntherapie.

Stufe 4: Ethisch und medizinisch nicht verantwortbar: unvertretbar hohes Risiko; Irreversibilität des Eingriffs; Zellvermehrung im Körper; schwere rechtliche und ethische Konflikte; kein Krankheitsbezug und keine medizinische Indikation gegeben. Beispiele: Behandlung von „Normalabweichungen“, reproduktives Klonen.

¹⁴ nach Hacker u.a.. 2009: Ein Stufenmodell zur Bewertung von Gen- und Zelltherapie.

7.9 Pro (+) und Contra (-) somatische Gentherapie

Die bereits im Handbuch in der Tabelle 13 aufgelisteten Argumente werden hier detaillierter ausgeführt (Quelle: Schmidt 1995, ergänzt und verändert).

Bitte beachten: Die folgenden Argumente wurden von Ethikern beschrieben und entsprechen einem schwarz-weiß-Schema, das Extrempositionen darstellt, um damit den Rahmen notwendiger Debatten aufzuzeigen. In der Realität gibt es meist nur wenige Personen, die eindeutig die eine oder andere extreme Position einnehmen, sondern es werden verschiedene Mischformen oder abgeschwächte Positionen vertreten. Bei der Bewertung von GAMBA geht es darum, dass die Teilnehmenden herausfinden können, welcher Position sie mehr zuneigen und warum. Dies soll als Ausgangspunkt für die Diskussionen in der Gruppe dienen.

7.9.1 Ethische Grundsatz-Argumente („deontologische Argumente“)

a) Auftrag des Menschen

+ **Verpflichtung zum Handeln:** „Der Mensch steht in der moralischen Pflicht, sein Wissen und Erkenntnisstreben für das Wohl der Menschheit einzusetzen. Deshalb besteht eine Verpflichtung, die Gentherapie als medizinisches Verfahren zu entwickeln und anzuwenden“ (Schmidt 1995, S. 176).

– **Grenzüberschreitung:** „Mit dem somatischen Gentransfer überschreitet der Mensch in unverantwortlicher Weise seine Grenzen. Er <spielt Gott>. ... Der Mensch (hat) mit den Möglichkeiten der modernen Gentechnologie eine Verfügungsmacht über die Natur erlangt ..., die weit über das hinausgeht, was er zu verantworten in der Lage ist (vgl. Jonas 1987, S. 104, zit. ebd.). ... Der Mensch berührt hier Dinge, die er besser unangetastet lassen sollte“ (ebd. S. 176f.). Gentherapie zeichnet sich zudem durch hohe Komplexität, hohe Unsicherheit, hohe Eingriffstiefe und eine weitere Beschleunigung aus (vgl. Graumann 2000).

b) Naturbild

+ **Natürlichkeit:** „Da der Gentransfer sich an der Natur orientiert und kein Tabu verletzt, ist diese Form der Therapie gerechtfertigt“ (Schmidt 1995, S. 179). „Der Warnung, beim somatischen Gentransfer könne ungewollt eine Veränderung in (anderen) Zellen hervorgerufen werden, wird entgegengehalten, dass es in Geschlechtszellen ständig zu natürlichen Mutationen (=Genveränderungen, Anm. d. Verf.) komme und etwa 10 Prozent aller befruchteten Eizellen mutierte Gene beinhalten ...“ (World Council of Churches 1982, zit. ebd. S. 179).

– **Künstlichkeit:** Der Gentransfer ist in Methode und Veränderungsgeschwindigkeit ein künstlicher Vorgang und verletzt die Tabuzone der menschlichen Natur (ebd. S. 180). Mutationen im Körper sind Reaktionen, die in das System des Lebewesens einbettet sind und können als Antworten auf Störungen verstanden werden. Ein Eingriff von außen durch einen Gentransfer jedoch verändert das natürliche Gefüge in und zwischen den Zellen und ist daher mit (natürlich auftretenden) Mutationen nicht vergleichbar.

c) Menschenwürde

+ **Wahrung des Selbstbestimmungsrechts:** „Solange die Zustimmung des Patienten vorliegt und die Prinzipien der „informierten Zustimmung“ (informed consent) eingehalten werden, ist

das Selbstbestimmungsrecht des Individuums gewahrt und eine somatische Gentherapie gerechtfertigt“ (ebd., S. 182). Hierbei geht es um die Würde als Individuum.

– **Gefährdung der Menschenwürde:** „Sobald menschliches Leben in seinen genetischen Anlagen verfügbar wird, ist die Würde des Menschen gefährdet. Es besteht die Gefahr, dass ‚die menschliche Spezies zu einem technisch geplanten und gefertigten Produkt herabgewürdigt wird‘“ (Rifkin 1986, zit. ebd. S. 185). Hier geht es um die Würde des Menschen als Gattungswesen.

Zudem kann ein Gentransfer in der Regel nicht mehr rückgängig gemacht werden und die Risiken sind schwer abschätzbar. Zu fragen ist weiterhin, „ob nicht durch die Beurteilung der Qualität von Leben die Achtung vor ihm immer weiter vermindert wird oder gar verloren geht (Starlinger u. Löw 1989, zit. ebd. S. 186).

7.9.2 Medizinethisch-pragmatische Argumente

a) Innovationsgrad

+ **Ähnlichkeit zu anderen Heilverfahren** (z.B. Organtransplantation, Medikation, Stammzelltherapie): Die somatische Gentherapie stellt grundsätzlich wie auch andere Heilverfahren eine Form des medizinischen Eingriffs dar, lässt sich also mit bereits existierenden Heilverfahren vergleichen (ebd. S. 188). Wie alle Therapien birgt in diesem Sinne auch die somatische Gentherapie das Risiko potenzieller Nebenwirkungen.

– **Novität (etwas Neues):** Der Gentransfer eröffnet zum ersten Mal die Möglichkeit der direkten Veränderung des menschlichen Erbguts in einer Zelle (ebd. S. 193). Ein Eingriff erfolgt eben nicht auf der Ebene von Organen oder Geweben selbst, sondern auf der Steuerungsebene im Zellkern. Im Gegensatz zu Organtransplantationen werden keine in sich geschlossenen Funktionseinheiten übertragen, sondern Genabschnitte, deren Funktion und Wirkung auf das Gesamtsystem vom Integrationsort und den dortigen Rahmenbedingungen bestimmt werden (ebd. S. 189). Zudem erscheint der mögliche Missbrauch zur Manipulation menschlicher Eigenschaften beim somatischen Gentransfer weitaus größer als etwa bei Organtransplantationen (ebd. S. 191).

b) **Ärztlicher Heilauftrag** (s.a. Kap. ????: medizinethische Prinzipien „Wohlwollen“ und „Schadensvermeidung“)

+ **Pflicht zur Hilfeleistung/Heilung:** Ein Gentransfer ist gerechtfertigt, da er für den Mediziner eine weitere Möglichkeit darstellt, seine oberste Pflicht als Arzt zu erfüllen (ebd. S. 194).

Erläuterungen:

- Andere Therapien wie Chemo- oder Strahlentherapie bei Krebs haben eventuell noch höhere Risiken (ebd. S. 200).
- „Egal, wie groß die Bemühungen zur Reduzierung der Risiken bei der gentherapeutischen Behandlung auch immer sein mögen, aus medizinischer Sicht wird immer mit unerwünschten Nebeneffekten zu rechnen sein“ (ebd. S. 203).
- Wer die Einführung der Gentherapie hinauszögert, ist für die Verlängerung menschlichen Leids verantwortlich (ebd. S. 195). Denn auch das Nicht-Einführen einer neuen Therapie

ist eine zu verantwortende Entscheidung, die nicht mehr rückgängig zu machen ist. Die Patientinnen und Patienten, die jetzt eine Behandlung brauchen, müssen vielleicht bald sterben, weil sie die Therapie nicht erhalten haben (Rehmann-Sutter 2003. S. 14).

- Es reicht bei sonst unzureichend behandelbaren Krankheiten aus, Krankheitsverläufe hinreichend günstig beeinflussen zu können (ebd. S. 23).

– **Risiko der Schädigung:** Der somatische Gentransfer ist abzulehnen, wenn der mögliche Schaden, den der Patient durch den Eingriff erleidet, durch den erhofften Nutzen der Behandlung nicht aufgewogen werden kann (Schmidt 1995, S. 195)¹⁵.

Erläuterungen:

- „Das Prinzip, (eine) Schädigung des Menschen ... auszuschließen, hat ethischen Vorrang vor dem Gebot, das mögliche Gute zu tun“ (Eibach 1980, zit ebd. S. 201).
- Die Gefahr einer Gentherapie-Behandlung muss kleiner sein als die Gefahr einer Nichtbehandlung (ebd. S. 201).
- Es gibt bereits über 1600 Klinische Studien der Gentherapie, aber erst drei zugelassene Medikamente: die Gentherapie ist also in vielen Fällen unwirksam oder die Risiken scheinen zu überwiegen¹⁶.
- Zudem darf die Pflicht zur Hilfeleistung nicht mit Mitleid einhergehen, da das Mitleidsargument „dazu benutzt werden könnte, die Überwachung durch die Genehmigungsbehörden zu umgehen“ (ebd. S. 196), was bereits als „individueller Heilversuch“ möglich ist (hier muss nur die lokale Ethik-Kommission zustimmen; s.a. Kap. 6.3).
- Auch könnte die Zuschreibung „unheilbar“ missbraucht werden, um gefährliche Experimente zu rechtfertigen (Fletcher zit. ebd. S. 197). Bei den ersten Gentherapie-Studien bei der ADA-Defizienz (siehe auch Chronologie der Gentherapie Kap. 4.6) wurde vermutet, „dass weniger das schwere Schicksal der Patienten als wissenschaftlich-technisches Kalkül“ (Ritzert zit. ebd. S. 198) ausschlaggebend war, obwohl Alternativbehandlungen existiert hatten.
- Erst ausgedehnte Langzeituntersuchungen können umfassend Hinweise auf medizinische Risiken geben. Dies trifft zwar auch für andere Therapien zu, ist jedoch bei der mit besonders großer Unsicherheit behafteten Gentherapie besonders wichtig. Allerdings sind Langzeitstudien aufwändig und teuer und es ist schwierig, später auftretende Erkrankungen konkret auf den Gentransfer zurückzuführen (ebd. S. 203).

c) Effektivität (Wirkung)

+ **Ursächliche (kausale) Therapie:** „Der Gentransfer insbesondere von Erbkrankheiten verspricht eine große Effektivität, weil es hier zum ersten Mal die Möglichkeit gibt, die Ursachen der Krankheit zu bekämpfen. Aus diesem Grund sollte die somatische Gentherapie angewandt werden können. Die naturwissenschaftliche Medizin deutet den menschlichen Organismus als eine ... ‚Maschine‘, und Krankheiten erscheinen dementsprechend als kausal

¹⁵ Siehe auch Handbuch-Kapitel 4 zu Risiken.

¹⁶ Die meisten klinischen Studien wurden nach der Phase I nicht fortgeführt; in dieser Phase werden v.a. Wirksamkeit und Toxizität geprüft. Allerdings spielen hier auch oft finanzielle Gründe eine Rolle, da klinische Studien sehr teuer sind.

(ursächlich) zu erklärende Störung...“ (ebd. S. 205). Obwohl diese Sichtweise vielfach kritisiert wird (s.a. Kap. 5.3 im Handbuch Ethik), wird die Kritik durch die ersten Erfolge (siehe Chronologie der Gentherapie, Kap. 4.6) geschwächt.

– **Alternative Therapien:** Da die Gentherapie dazu beiträgt, die Erforschung anderer Wege der Heilung und Krankheitsbekämpfung in den Hintergrund zu drängen, muss ihre Anwendung eingeschränkt werden. Andere Therapieformen werden durch die „biomedizinische Fixierung“ nicht gleichberechtigt entwickelt, weil weniger Mittel zur Verfügung stehen (vgl. ebd. S. 206).

7.9.3 Gesellschaftspolitische Argumente

a) Öffentliche Meinung zu Nutzen / Risiko

+ **Nutzen:** Wenn ein Gentransfer verantwortbar und gerechtfertigt ist, sollte die Bevölkerung frühzeitig über diesen Nutzen aufgeklärt und eventuell unberechtigte Ängste beseitigt werden. Es soll ein gesellschaftlicher Diskussionsprozess angestoßen werden, der Maßstäbe und Richtlinien etabliert (ebd. S. 216).

– **Risiken:** Es besteht die Gefahr, dass eine öffentliche Diskussion vermieden wird, um mögliche Gefahren eines Gentransfers zu verbergen oder, falls es doch zu Diskussionen kommt, heruntergespielt werden. Es könnte sein, dass sich die Information durch Wissenschaftler als bloße Propaganda entpuppt, bei der die Gefahren eines Gentransfers verharmlost werden (ebd. S. 217).

b) Regulierung (s.a. Kap. 6)

+ **Eingrenzung:** Wenn sich die Anwendung der somatischen Gentherapie regulieren lässt, sollte sie auch erlaubt sein (ebd. S. 218). Aus einem möglichen Missbrauch allein kann nicht das Verbot der Anwendung hergeleitet werden (ebd. S. 223).

– **„Dambruch“:** Der somatische Gentransfer ist abzulehnen, da die für die Körperzelltherapie entwickelte Technik den Weg bereitet für andere unverantwortliche Eingriffe genetische Verbesserung (vgl. auch Kap. 7.4 zu „Enhancement“) und eugenische Tendenzen (Verbesserung „unerwünschter“ Eigenschaften, Rassenverbesserung durch die Nationalsozialisten). Der somatische Gentransfer könnte zudem eine Art <trojanisches Pferd> (Klees 1989, zit. ebd. S. 221) sein für die spätere Zulassung der Keimbahnintervention, wodurch auch die Nachkommen der Behandelten von den Auswirkungen der Manipulation betroffen wären (Dt. ev. Allianz 1992, zit. ebd. S. 219). Wie man beim Doping im Sport sehen kann, ist nicht einmal der Gebrauch von Hormonen zuverlässig zu regeln und zu überwachen (ebd. S. 218).

c) Verteilungsgerechtigkeit (s.a. Handbuch-Kap. 5.2 „Medizinethische Prinzipien“)

+ **Investition in die Zukunft:** „Die Gentherapie kann zu einer gerechteren Verteilung der medizinischen Ressourcen beitragen und sollte deshalb weiterentwickelt werden“ (ebd. S. 224). Wenn Therapien gezielt auf der molekularen DNA- und Zellebene wirksam werden können, muss nicht eine ganze Patientengruppe mit dem gleichen, nur für einen Teil der Gruppe wirksamen Medikament behandelt werden (und beim anderen Teil ist die Therapie bestenfalls unwirksam und schlimmstenfalls mit schweren Nebenwirkungen verbunden).

– **Ungerechte Verteilung:** „Investitionen in die somatische Gentherapie können zu Ungerechtigkeiten der Verteilung medizinischer Ressourcen führen und sollten deshalb unterbleiben“ (ebd. S. 224). Hightech-Experimente wie die Gentherapie ziehen finanzielle Ressourcen auf sich, die besser in öffentliche Gesundheitsversorgung investiert würden, etwa in den USA, dem in der Gentherapie führenden Land, wo ein großer Teil der Bevölkerung noch nicht einmal Zugang zu medizinischer Grundversorgung hat. Gleichzeitig sterben in den „Entwicklungsländern“ Menschen an Krankheiten, die in den Industrienationen längst heilbar sind. Zudem werden Menschen in „Entwicklungsländern“ als „Versuchskaninchen“ für klinische Studien missbraucht, weil dort niedrigere Standards herrschen oder geringere Schadensersatzansprüche gestellt werden können (ebd. S. 225f.).

d) Soziale Auswirkungen

+ **Harmonisierung:** Die Gentherapie kann zur Harmonisierung des sozialen Lebens beitragen und ist deshalb zu befürworten. Zukünftig könnten Kinder mit lebensbedrohlichen Erkrankungen bereits im Mutterleib oder in den ersten Lebenswochen gentherapiert werden (ebd. S. 228).

– **Stigmatisierung/Diskriminierung:** Die Möglichkeiten der Gentherapien verstärken die bereits vorhandene Tendenz, Kranke und Behinderte zu diskriminieren und zu stigmatisieren und ist deshalb abzulehnen. In der Gesellschaft werden dadurch Krankheit, Behinderung und Andersartigkeit immer mehr ausgegrenzt und verdrängt (ebd. S. 229). Die gesellschaftliche Intoleranz steigt.

e) Kommerzialisierung

+ **Vorteile:** Da sich mit der Heilung von Patienten oder bereits mit der Möglichkeit auf Heilung Geld verdienen lässt, wird man die Entwicklung der Gentherapie vorantreiben und versuchen, dem Patienten ein Heilmittel anzubieten (ebd. S. 230).

– **Gefahren:** Die kommerziellen Interessen der Beteiligten stellen eine Gefahr für die angemessene Entwicklung der Gentherapie dar. Wenn man mit einer neuen Methode Geld verdienen kann, wird sie unabhängig von ihrem Nutzen auch vermarktet werden. Hilfreich ist in jedem Fall, dass die Forschenden ihre wirtschaftlichen Interessen(skonflikte) offen legen (ebd. S. 231).

f) Ziel- und Mittelqualität

+ **Hohe Ziel- und Mittelqualität:** Die Qualität des Ziels ist hochrangig, da Heilen immer ethisch geboten ist, solange Hoffnung auf Heilung besteht¹⁷. Die eingesetzten Mittel (Gentherapeutika) sind verhältnismäßig, weil sie Krankheiten an der Wurzel bekämpfen können.

– **Niedrige Ziel- und Mittelqualität:** Bereits das Ziel ist fragwürdig, weil Krankheiten nicht nur genetische Ursachen haben. Und die eingesetzten finanziellen Mittel sind unverhältnismäßig (Grundlagenforschung und klinische Studien kosten viel Geld). Dagegen fehlen Gelder für eine medizinischen Grundversorgung auch in hochentwickelten Ländern wie den USA. Selbst in Deutschland gibt es eine Zweiklassenmedizin – nicht alle bekommen die bestmögliche Behandlung.

¹⁷ Es gibt allerdings Momente, wo nicht mehr Heilung, sondern Sterbebegleitung angezeigt ist. Bei der Prognose „unheilbar“ geht es nicht mehr um Heilung, sondern um Linderung der Schmerzen und Begleitung (Manzeschke 2011).

g) Vielfältige, unterschiedlichste Interessen

Viele unterschiedliche Gruppen haben ein Interesse an der Gentherapie: Patienten und deren Verbände, Forschende, Ärzte, Biotechfirmen, Medien und andere.

+ **positiv**: Die Gruppen, die Interesse an der Gentherapie haben, tragen zur Vielfalt bei und sorgen für eine schnelle und effiziente Weiterentwicklung der neuen Therapiemöglichkeiten.

– **negativ**: Die Interessengruppen sind unterschiedlich mächtig; einzelne Patienten haben ein vergleichsweise kleines Gewicht. Und die Interessen der Allgemeinheit sind nicht in Lobbygruppen vertreten. Wer soll zum Beispiel entscheiden, in welche neuen Therapien staatliche Förderung gesteckt werden soll? Politiker werden oft von mächtigen Industrieinteressen beeinflusst und verteilen Gelder nicht gerecht.

GAMBA Glossar

Lesehinweis: Hier finden Sie Begriffe erklärt, die in Hand- und Begleitbuch vorkommen und meist nur bei der ersten Verwendung erklärt werden. Pfeile (→) verweisen auf weitere hier genannte Begriffe.

ACT (Autologe Chondrozyten Transplantation) – Arthrosetherapie, bei der körpereigene Knorpelzellen aus noch intakten Knorpelarealen entnommen, im Labor vermehrt und in verletzte Knorpelregionen eingesetzt werden.

ADA-SCID (Severe Combined Immunodeficiency, dt. angeborene schwere Immun-erkrankung) – durch einen Gendefekt fehlt das Enzym Adenosin-Deaminase (ADA). Der Körper kann ein für die weißen Blutkörperchen (T-Lymphozyten) giftiges Protein nicht abbauen; daher reifen die für die Immunabwehr wichtigen Blutkörperchen im Knochenmark nicht oder nur in zu geringer Zahl heran. Betroffene Kinder sind Krankheitserregern fast schutzlos ausgesetzt und erreichen trotz Behandlung und unter sterilen Bedingungen nur selten das Erwachsenenalter (→ X-SCID).

Adeno-assoziiertes Virus (AAV) – Ein Adeno-assoziiertes Virus benötigt einen Adenovirus als Helfer, um seine DNA in einer infizierten Zelle zu vermehren. Diese Viren sind in der Regel keine Krankheitserreger.

Adenovirale Genvektoren – Adenoviren (→) bauen ihre Genfracht nicht gezielt in das Genom der Zelle ein, sondern hinterlegen diese als sogenannte episomale Einheit (→ Plasmid-DNA, pDNA) im Zellkern. Deshalb werden adenovirale Vektoren während der Zellteilung nur so lange an die Tochterzellen weitergegeben, wie DNA-Kopien vorhanden sind.

Adenoviren – sind unter anderem für Erkältungskrankheiten beim Menschen verantwortlich. Sie können eine vergleichsweise hohe Genfracht in sich aufnehmen, wenn sie als → Gentaxis eingesetzt werden. In höheren Dosierungen können die Viren selbst jedoch zu starken Immunantworten führen, weil der Körper gelernt hat, sich gegen Erkältungsviren zu wehren.

Adulte Stammzelle – Gewebespezifische Zelle, die im voll entwickelten (adulten) Organismus die Fähigkeit zur Selbsterneuerung sowie zur Weiterentwicklung in verschiedene ausgereifte Körperzelltypen (→ somatische Zellen) besitzt.

Advanced Therapies Medicinal Products Regulation (ATMP) – Europäische Verordnung, die innovative Therapien wie Gen- und Stammzelltherapien regelt. Für Deutschland auch im → AMG umgesetzt.

AMG (Arzneimittelgesetz) – regelt die Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland.

Aminosäure – Baustein der → Proteine. Im menschlichen Proteom, der Gesamtheit aller Proteine, kommen 20 verschiedene Aminosäuren vor.

Antibiotika – (griechisch anti: gegen; bios: Leben): Stoffe von wachstumshemmender oder abtötender Wirkung. Werden im Allgemeinen zum Hemmen und Abtöten von Bakterien verwendet.

Antikörper – Als Reaktion auf den Kontakt mit körperfremden Stoffen bildet das Immunsystem spezifische Abwehrproteine, die Antikörper, die im Blut zirkulieren und die Fremdstoffe unschädlich machen.

Arthrose (engl. Osteoarthritis) – eine chronisch degenerative Erkrankung besonders belasteter Gelenke. Sie ist durch einen fortschreitenden Untergang von Knorpelzellen und der Zersetzung des die Zellen umgebenden Geflechts, insbesondere von Kollagenen, gekennzeichnet. Schließlich kommt es zu Umbauprozessen im benachbarten Knochen. Die Gelenkoberfläche wird zerstört. Dies führt nach Jahren zur vollständigen, meist sehr schmerzhaften Zerstörung des Gelenks und Steifigkeit.

ATMP – Advanced Therapies Medicinal Products Regulation (→).

Ausdifferenzieren – eine Keimzelle entwickelt sich vom undifferenzierten (embryonalen) Zustand in den Zustand einer spezialisierten Körperzelle.

Autolog – Vom eigenen Körper stammend, zum selben Individuum gehörend.

Basen – Gegenteil von Säuren.

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) – Deutsche Bundesoberbehörde, im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit die für die Zulassung von Fertigarzneimitteln und Medizinprodukten auf der Grundlage des → AMG (Arzneimittelgesetzes) zuständig ist und dazu auch eigene Forschung betreibt. Dabei wird der Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und der angemessenen pharmazeutischen Qualität geprüft (→ PEI)

BMPs (Bone Morphogenetic Proteins, dt. Morphogenetische Knochenproteine) – bilden eine Untergruppe der → TGF- β -Familie. BMPs kontrollieren fundamentale Ereignisse in der frühen embryonalen Entwicklung und in der Organentwicklung. Sie sind wichtige Signalmoleküle. Sind bestimmte BMP-Effekte abgeschwächt oder gesteigert, kann es z.B. zu Kurzfingerigkeit oder zur Verschmelzung von Fingerknochen kommen.

cDNA (complementary/copy DNA) – Ein cDNA-Strang ist die Kopie einer Kopie. Zuerst wurde Information der DNA in eine → mRNA überschrieben. Schließlich wird diese Information der mRNA mit Hilfe eines viralen Enzyms (Reverse Transkriptase) wiederum in DNA überschrieben, die man dann cDNA nennt.

Chondrozyten (Knorpelzellen) – aus → Chondroblasten hervorgehende und im Knorpelgewebe ansässige Zellen. Sie sind eingebettet in eine dichte, voluminöse extrazelluläre Matrix im → Knorpel und nicht an den Blutkreislauf angeschlossen. Anders als die Zellen des Knochens und anderer Gewebe im Körper haben sie zudem keinen direkten Kontakt zu ihren Nachbarn. Sie werden auch nicht regelmäßig von Immunzellen aufgesucht, die den Körper durchstreifen, um schädliche Fremdstoffe und gealterte Zellstrukturen aufzuspüren.

Chromosom – Das menschliche Erbgut (DNA) ist rund zwei Meter lang. Um es trotzdem im Zellkern unterzubringen, ist die DNA um Eiweiße (Histone) aufgewickelt. Die daraus entstehenden Strukturen nennt man Chromosomen.

Chronische Granulomatose – Die Fresszellen im Blut von Granulomatose-Patienten können aufgrund einer genetisch bedingten Störung zwar Krankheitserreger zerstören, ihnen fehlt aber das Bakteriengift Superoxyd, um sie zu töten. Die Patienten sind stark infektionsanfällig.

Code – Der genetische Code innerhalb der → DNA ist für die Bildung von Proteinen geschrieben in einer Abfolge aus je drei → Basen. Ein solches Triplet (drei Basen) steht für eine → Aminosäure. Bestimmte Abfolgen aus Aminosäuren bilden die → Proteine.

Cox-2-Hemmer – kortisonfreie Entzündungshemmer. Diese bewirken die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase-2 (Cox-2), das für die Entwicklung von Entzündungen und für die Schmerzentstehung eine wichtige Rolle spielt.

DNA (Desoxyribonucleinsäure) – Die DNA ist der Träger der Erbinformation. Sie besteht aus einer Doppelhelix gebildet aus Zuckermolekülen, Phosphatgruppen und vier verschiedenen → Nukleinbasen: Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. In der Abfolge der vier Basen ist die genetische Information verschlüsselt.

DNA-Sequenz – codierende Abfolge von → DNA-Abschnitten, die nicht räumlich zusammenliegen müssen, aber letztlich zur Bildung bestimmter Proteine führen (→ Gen).

Doxycyclin – Ein Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline. Neben der antibiotischen Wirkung haben Tetracycline auch einen Effekt auf degenerative Gelenkerkrankungen. So werden sie in der Humanmedizin eingesetzt, um bei Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis die Symptome zu lindern und das Fortschreiten der Gelenkschädigung zu verlangsamen. Tetracycline hemmen unter anderem eine Reihe von → Enzymen, wie Kollagenasen, Metalloproteinasen (MMPs) und Gelatinasen, die gelenkschädigend wirken. Bei GAMBA wird Doxycyclin als Steuerungselement für Genvektoren eingesetzt.

EMA (European Medicines Agency, dt. europäische Arzneimittelagentur) – Arzneimittelzulassungsbehörde der EU.

Enzyme – Proteine (→), die als biologische Katalysatoren eine bestimmte chemische Reaktion beschleunigen.

Epigenetik – Spezialgebiet der Biologie, die sich mit Zelleigenschaften befasst, die auf Tochterzellen vererbt werden und die nicht in der → DNA-Sequenz festgelegt sind.

Epigenom – Gesamtheit aller epigenetischen Markierungen eines Genoms (→ Epigenetik).

Ethik – philosophische Disziplin, die Kriterien für gutes und schlechtes Handeln diskutiert.

EudraCT – EU-weites Register für klinische Studien der → EMA. Dieses Register soll demnächst öffentlich abrufbar sein.

Exon – informationstragender, codierender Abschnitt der → DNA. Nur Exons werden in → Proteine übersetzt (→ Introns nicht).

Ex vivo (“außerhalb des Lebendigen“) – lebendes biologisches Material, insbesondere Zellen, Gewebe oder Organe, die einem lebenden Organismus entnommen sind, werden im Labor über eine bestimmte Zeit → in vitro kultiviert. Dies ermöglicht Behandlungen, Veränderungen und Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen.

GAMBA (Gene Activated Matrices for Bone and Cartilage Regeneration; dt. Gen-aktivierte Matrizen (Gerüste) zur Knochen- und Knorpelregeneration bei Arthrose) – EU-Projekt zur Erforschung neuer therapeutischer Ansätze für Arthrose, die eine Art Selbstheilungsprozess von innen anstoßen sollen.

GCP (Good Clinical Practice) – Internationale Regeln zur Vorbereitung und Durchführung klinischer Studien nach ethischen und praktischen Aspekten auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnis. Details unter www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf

Gelsinger, Jesse – erster Patient, der im Rahmen einer → klinischen Gentherapie-Studie starb. Sein Tod löste intensive Debatten über die Sinnhaftigkeit von Gentherapie-Studien aus, zumal der erst 18-Jährige nicht lebensbedrohlich erkrankt und nicht umfassend über Risiken aufgeklärt worden war (→ informed consent).

Gen – Abschnitt/e auf einem DNA-Molekül, die für die Ausprägung eines Erbmerkmals verantwortlich sind. Ein Gen enthält den Bauplan für ein Protein oder eine funktionelle RNA. Es umfasst die gesamte funktionelle Einheit aus codierenden (→ Exon), nichtcodierenden (→ Intron) und regulatorischen Abschnitten. Jede Körperzelle enthält die gleichen Gene. Je nach Aufgabe der Zelle werden davon aber unterschiedliche abgelesen.

Genetischer Code – Der genetische Code ist ein Übersetzungsschlüssel, der die Erbinformation für den Bau von Proteinen enthält. Je drei aufeinander folgende Nukleotide (aus den Basen (→) A, G, C, U) enthalten den Code für eine Aminosäure. Solch ein Trio (in der Fachsprache Triplet genannt) bezeichnet man als Codon. Insgesamt gibt es $4^3 = 64$ verschiedene Codons. Jedes Codon ist einer der 20 in natürlichen Proteinen vorkommenden Aminosäuren zugeordnet. Darüber hinaus gibt es drei Codons, die als Stoppsignal fungieren.

Genom – Gesamte Erbinformation einer Zelle oder eines Organismus.

Genexpression – Ablesen eines Gens (→ Transkription) und Bildung des entsprechenden Eiweißmoleküls (→ Translation).

Genfahre – Andere Bezeichnung für einen (Gen-)Vektor (→).

Gentaxi – Andere Bezeichnung für einen (Gen-)Vektor (→).

Gentechnik – Summe aller Methoden, die sich mit der Isolierung, Charakterisierung, Vermehrung und Neukombination von Genen auch über Artgrenzen hinweg beschäftigen.

Gentherapie – Versuch, Krankheiten zu heilen, indem man Gene in den Körper einschleust. Man unterscheidet zwischen der → somatischen Gentherapie, bei der nur Körperzellen verändert werden und der → Keimbahntherapie, bei der die Veränderung an den Keimzellen vorgenommen und weitervererbt werden könnte. Die Keimbahntherapie ist in Deutschland verboten.

GenTG – Gentechnik-Gesetz. Nachzulesen unter www.gesetze-im-internet.de/gentg/index.html.

Gentransfer – Einbringen von Fremdgenen in Zellen per → Transduktion oder → Transfektion.

Genvektor – (→ Vektor)

GLP (Good Laboratory Practice, dt. Gute Laborpraxis) – Internationale Regeln und Standards zur Qualitätssicherung der organisatorischen Prozesse und Bedingungen von nicht-klinischen Gesundheits- und Umweltprüfungen. Weitere Details unter http://ec.europa.eu/enterprise/chemicals/legislation/glp/index_en.htm.

GMP (Good Manufacturing Practice; dt. Gute Herstellungspraxis) – meint internationale Protokolle und Richtlinien zur Qualitätssicherung die eine sichere Handhabung, Umsetzung und Herstellung von medizinischen Produkten und Wirkstoffen gewährleisten sollen. Weitere Details unter www.emea.eu.int/Inspections/GMPHome.html.

Grundlagenforschung – Forschung, die nicht primär auf praktische Anwendung ihrer Ergebnisse ausgerichtet ist, sondern grundsätzliche Erkenntnisse liefert, die wiederum später für Anwendungen nützlich sein können.

HSP (Hitzeschockproteine) – unterstützen eine korrekte Faltung und Reifung von Proteinen im Zellinneren und sie helfen den Proteinen, ihre räumliche Struktur auch in Stresssituationen etwa nach einem Hitzeschock zu bewahren.

Humanbiologisches Material – für die Forschung verwendete Zellen oder Blut, gespendet nach → informed consent.

Hyalurongel – bei GAMBA verwendetes Biomaterial zur Einbindung der → Stammzellen und → Vektoren; Hauptbestandteil ist die → Hyaluronsäure.

Hyaluronsäure – Hauptbestandteil der Gelenkflüssigkeit (→ Synovia) und wirkt als Schmiermittel bei allen Gelenkbewegungen.

Immunsystem – System zur Abwehr körperfremder Substanzen und zur regelmäßigen Beseitigung körpereigener kranker oder funktionsunfähiger Zellen.

Informed consent (dt. informierte Zustimmung) – Zustimmung nach Aufklärung von Spendern humanbiologischen Materials (z.B. Zellen) oder von → Probanden bei klinischen Studien.

Insertionsmutagenese – Einbau des therapeutischen Gens an ungünstigen Stellen im → Genom die zur Entartung der Zellen und damit zu Krebs führen kann.

Integrase – virales oder bakterielles Enzym, das dafür sorgt, dass das von viralen Genfähen eingebaute Transfagen in das Erbgut der zu therapierenden Zelle eingefügt (integriert) wird.

Interleukine (IL-x) – Signalsubstanzen, die hauptsächlich die Kommunikation zwischen weißen Blutkörperchen (Leukozyten) vermitteln, aber auch zwischen anderen an Immunreaktionen beteiligten Zellen. Sie sind körpereigene Botenstoffe der Zellen des Immunsystems und zählen zu den → Zytokinen. Das Wort Interleukin kommt dabei aus dem Lateinischen: *inter* = *zwischen* und griechischen *leukos* = *weiß*. Nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung werden sie in mehrere Untergruppen unterteilt, die durch Zahlen gekennzeichnet werden.

IL-10 (Interleukin-10) – ist ein → Interleukin; hat zahlreiche Funktionen in der Regulation des Immunsystems. Es schützt damit den Organismus davor, sich durch übersteigerte Entzündungsprozesse selbst zu zerstören und wirkt unter anderem begrenzend und hemmend auf Abwehrvorgänge, die z.B. in einen septischen Schock münden können. Zusammen mit → TGF-β ist es eines der wichtigsten anti-entzündlichen Zytokine und wichtig zur Entwicklung der Immuntoleranz. IL-10 wird von Bindegewebszellen und → Makrophagen produziert und spielt eine immunsuppressive Rolle durch Verminderung der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen.

Intrazellulär – innerhalb einer Zelle.

Intron – nicht-codierender Abschnitt der → DNA. Introns werden nicht in → Proteine übersetzt (→ Exon).

In vitro – außerhalb eines lebenden Organismus im Labor, z.B. Reagenzglas, Petrischale, Brutschrank etc.

In vivo – im lebenden Organismus.

iPS (induzierte pluripotente Stammzellen) – aus bereits spezialisierten Gewebezellen wie etwa Hautzellen in → Stammzellen zurückverwandelte Zellen.

Keimbahntherapie – Gentransfer in → Keimzellen (Ei- beziehungsweise Samenzellen oder deren Vorläufer). Veränderungen im Erbgut würden auch auf nachfolgende Generationen vererbt. Der Keimbahntransfer ist in Deutschland gesetzlich verboten.

Keimzellen – Geschlechtszellen eines Organismus, die Ei- und Samenzellen. Sie können Erbinformationen auf die nächste Generation übertragen und bilden die sogenannte Keimbahn (→ Keimbahntherapie).

Klinische Forschung – (→ Klinische Studien).

Klinische Studien – Studien zur Wirksamkeit und Toxizität von Arzneimitteln am Menschen. Diese Prüfungen unterliegen strengen Bestimmungen. In der Phase I wird zunächst an einer kleinen Zahl von gesunden Probanden die Toxizität beziehungsweise Verträglichkeit von neuen Wirkstoffen geprüft. Bei Gen- und Zelltherapie-Studien werden keine gesunden Probanden, sondern wegen des schwer einschätzbaren Risikos oft Patienten zugelassen, bei denen keine herkömmliche Therapie angeschlagen hat. Diese Zulassung unterliegt strengen Kriterien. Aufbauend auf den Ergebnissen der Phase I wird in Phase II an einer größeren Zahl von Studienteilnehmern die optimale Dosierung festgestellt. In Phase III wird die eigentliche Wirkung an einer für eine statistisch valide Auswertung ausreichend großen Zahl von Patienten mit bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt. Hierzu gehört gegebenenfalls der Vergleich mit einem Scheinmedikament ohne wirksame Inhaltsstoffe (→ Placebo). Erst auf der Basis einer erfolgreichen Phase-III-Studie ist die Zulassung eines neuen Arzneimittels möglich. Danach können die Wirkungen einer neuen Therapie in ihrer zugelassenen Anwendung weiter untersucht beziehungsweise beobachtet werden. Man spricht dann von einer so genannten Phase-IV-Studie.

Knorpel – Nur fünf Prozent der Masse eines Knorpels machen die Knorpelzellen (Chondroblasten, → Chondrozyten und Chondroklasten) aus. Der Rest ist eine Matrix aus Eiweißen, insbesondere Kollagen, die der Knorpel selbst produziert hat.

Kollagen – Strukturprotein, das hauptsächlich im Bindegewebe vorkommt. Das Eiweiß ist ein wesentlicher organischer Bestandteil des Bindegewebes also auch von Knochen (Kollagen Typ I) und Knorpel (Kollagen Typ II).

Legalität – Gesetzmäßigkeit (geltendes Recht).

Lipid – Fett oder fettähnliche Substanz.

Liposomen – kugelförmige Vesikel, die von einer Doppelschicht aus Fettmolekülen (altgr. Lipos, dt. Fett) umgeben sind. In der Gentherapie werden solche maßgeschneiderte Liposomen als → nicht-virale Genvektoren eingesetzt.

Matrix – Als Matrix (Mehrzahl: Matrizen oder Matrices) wird im Tissue Engineering das Trägermaterial oder Gerüst bezeichnet, auf dem die gewünschten Strukturen und Gewebe aufgebracht und mit dem diese in den Körper eingebracht werden können.

MBCP (Micro Macroporous Biphasic Calcium Phosphate) – resorbierbares Trägermaterial (→ Matrix für Gewebe), das sowohl Mikro- als auch Makroporen hat. 100 Prozent resorbierbares Knochensubstitut laut klinischen Studien.

Membran – hier Zellmembran, besteht aus Phospholipiden, einer Spezialform von → Lipiden und → Proteinen. Sie grenzt die Zelle von der Außenwelt ab und kontrolliert den Stoffaustausch zwischen innen und außen. Auch innerhalb der Zelle gibt es Membranen, etwa die Außenwand des Zellkerns.

Mesenchymale Stammzellen (engl. mesenchymal stem cells, **MSC**) – Vorläuferzellen des Bindegewebes (Weichteilgewebes). Sie kommen u.a. im Knochenmark vor und können in Zelltypen wie Knochenzellen (Osteoblasten), Knorpelzellen (→ Chondrozyten), Fettzellen (Adipozyten) ausdifferenzieren. So sorgen sie für Nachschub an neuen Zellen zur Aufrechterhaltung und Regeneration des Stütz- und Bindegewebes, wie Knochen, Knorpel, Muskel, Bändern, Sehnen und Fettgewebe bei. Dies geschieht dann, wenn Zell-Zell-Kontakte entsprechenden Bedarf an neuen Zellen signalisieren und bestimmte → Wachstumsfaktoren und → Zytokine sie dazu anregen.

Methylierung – Anhaftung einer Methylgruppe (chemisch CH₃) an die DNA (dort speziell an die Base Cytosin) oder an Proteine.

microRNAs – kleine → RNAs, die viele Prozesse in der Zelle kontrollieren.

Monogene Erbkrankheiten – Krankheiten, die durch die Veränderung eines einzelnen Gens hervorgerufen werden.

mRNA (messenger- oder Boten-RNA) – Basenabfolge, die durch → Transkription der DNA und des nachfolgenden → Spleißens gebildet wird. Die mRNA kann den Zellkern verlassen und kann vom Ribosom in entsprechende Proteine übersetzt werden.

MSC – Mesenchymale Stammzellen (→)

Multipotenz – Fähigkeit embryonaler Stammzellen, sich in alle Zellarten zu entwickeln.

Muskel-Skelett-Erkrankungen – Arthrose, Osteoporose, rheumatische Arthritis

Mutation – vererbare natürliche Veränderung in einer DNA-Sequenz. Solche Veränderungen entstehen durch Kopierfehler bei der Replikation oder durch Einflüsse von außen wie Strahlung oder Chemikalien.

Mutagenese – künstlich ausgelöste Mutation (z. B. durch UV-Strahlung, Chemikalien).

Nanopartikel – winzige Teilchen unter 100 Nanometer (nm; 1 nm = 1 Milliardstel Meter).

nicht-virale Vektoren (z.B. → Liposomen) können in der Gentherapie fremde Gene im allgemeinen in Form von → Plasmid-DNA transportieren, ohne Risiken viraler Vektoren zu besitzen. Sie bringen ihre Genfracht jedoch nicht so effektiv wie virale Vektoren in die Zielzellen ein.

Nukleinbasen (→ Basen) – basische Bausteine des Genoms, deren Abfolge den → genetischen Code für den Aufbau von → Proteinen darstellt. Je zwei Nukleinbasen sind in

einem DNA-Strang miteinander verbunden. Über diese Bindungen sind die beiden Stränge der DNA-Doppelhelix verknüpft. Dabei geht die Base Guanin (G) lose Bindungen mit der Base Cytosin (C) ein, und die Base Adenin (A) paart mit der Base Thymin (T) sowie mit der Base Uracil (U).

Nukleotide – kleine Moleküle, die in Nukleinsäuren wie DNA und RNA eine Kette bilden.

Onkogen – Gen, das üblicherweise eine Rolle in der Zellzyklusregulation spielt und dessen Aktivierung durch Mutation zur Krebsentwicklung beiträgt oder diese auslöst.

Osteoarthritis – dt. Arthrose (→).

Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – Das PEI heißt auch "Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel" und ist u.a. zuständig für die Genehmigung von Anträgen für → klinische Studien sowie seit jüngster Zeit neben der Zulassung von Impfstoffen auch für Gewebe sowie Arzneimittel für Gentherapie und somatische Zelltherapie (→ ATMP). Weitere Aufgaben sind die wissenschaftliche Beratung zur Arzneimittelentwicklung, die experimentelle Produktprüfung und staatliche Chargenfreigabe sowie die Bewertung von Arzneimittelnebenwirkungen. Hierzu betreibt das auch PEI eigenständige Forschung.

PEG (Polyethylenglykol) – wird bei GAMBA als Bestandteil von Nanopartikeln eingesetzt. PEG ist ein je nach Kettenlänge flüssiges oder festes, chemisch inertes, wasserlösliches und nicht-giftiges Polymer. Es wird unter anderem auch als Wirkstoffträger in der Pharmazie angewendet.

PEI – Paul-Ehrlich-Institut (→).

Petrischale – flache, runde, durchsichtige Schale mit übergreifendem Deckel, kommt in biologischen und chemischen Labors zum Einsatz.

Phagozyten – sind „Fresszellen“ mit der Fähigkeit, unbelebte oder belebte Fremdpartikel (Mikroorganismen, Blutzellen, Gewebstrümmer etc.) aufzunehmen und zu verdauen (Phagozytose).

Pharmakologie (dt. Arzneimittelkunde) – Wissenschaft von Art, Aufbau, Wirkungsweise und Anwendungsgebieten der Heilmittel.

Placebo – Scheinmedikament.

Plasmid – Kleines, außer-chromosomales, ringförmiges DNA-Molekül, das sich unabhängig von den Chromosomen in Bakterien vervielfältigen kann und in das man bestimmte DNA-Stücke oder Gene einfügen kann. Wird häufig als → Genvektor benutzt.

Plasmid-DNA (pDNA) – DNA, die nicht in ein Genom eingebaut ist, sondern als eigenständige, ringförmige Struktur in einer Zelle vorliegt. Diese wird bei der Zellteilung in der Regel nicht verdoppelt und verliert sich so nach mehreren Zellteilungen – es sei denn, die Plasmid-DNA wird dauerhaft in das Genom eingebaut.

Pluripotenz – Fähigkeit adulter Stammzellen, sich in verschiedene Zellarten zu entwickeln, aber nicht mehr in alle (→ Multipotenz).

Polyethylenimine – stark positiv geladener Kunststoff, der als Bestandteil → nicht-viraler Vektoren eingesetzt wird.

Präklinische Forschung – Forschung, die im Labor und mit Tierexperimenten vor der Anwendung eines neuen Heilmittels am Menschen stattfindet, um Wirksamkeit und Sicherheit zu testen (→ klinische Studie).

Proband – hier Teilnehmer/in an einer → klinischen Studie.

Promotor – DNA-Sequenz vor einem Gen, die als Startsignal für das Ablesen (die → Transkription) des Gens dient.

Proof of principle – Beleg für Machbarkeit und Wirksamkeit einer Methode oder Idee.

Proteine (dt. Eiweiße) – Eiweiße ermöglichen sämtliche für das Leben notwendige Reaktionen im lebenden Organismus. Sie bestehen aus einer Kette von Aminosäuren. Welche Abfolge die Aminosäuren haben, ist im Erbmateriale (→ Gene) festgelegt. Die Abfolge der Aminosäuren bestimmt Struktur und Funktion der Proteine. Eine wichtige Gruppe von Proteinen wird → Enzyme genannt.

Rekombination – Verteilung und Neuordnung von genetischem Material (→ DNA, RNA) unterschiedlicher Herkunft.

Retroviren – Viren, die → RNA enthalten (zum Beispiel HIV). Nach Infektion einer Zelle wird die RNA mit Hilfe eines viralen Enzyms (Reverse Transkriptase) in → DNA umgeschrieben und in das Erbgut der infizierten Zelle eingebaut.

Retrovirale Vektoren – Genvektoren, die sich von Retroviren ableiten. Retrovirale Vektoren integrieren ihre Genome in das Genom der Wirtszelle. Es wird lediglich das therapeutische Gen in die Zell-DNA eingebaut. Es kann weder virale RNA noch virale Proteine erzeugen, sondern nur das gewünschte Protein. Dabei geschieht die Integration an einer zufälligen Stelle im Genom. Retroviren stehen derzeit im Zentrum der gentherapeutischen Forschung und sind aufgrund ihrer Eigenschaften nach den → adenoviralen die am weitesten verbreiteten Vektoren. Rekombinante Retroviren sind das derzeit einzige Instrument, um monogenetische Erbkrankheiten dauerhaft zu heilen. Retroviren gehören zu den RNA-Viren. Problem: Sie können bei ihrer Vermehrung im Körper maligne (bösartige) Tumore auslösen.

Ribosomen – kleine Komplexe im Zytoplasma, an denen nach dem Code der Boten-RNA (mRNA) Aminosäuren zu Proteinen verknüpft werden.

RNA (dt. RNS, Ribonukleinsäure) – einzelsträngiges Molekül aus den vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil, dem Zucker Ribose und Phosphatresten. Die RNA dient vor allem dazu, die Basensequenz für den Aufbau eines → Proteins vom Zellkern ins → Zytoplasma zu übermitteln.

SCID (Severe Combined Immunodeficiency) – Schwere Immunschwäche, die auf einem Defekt für die Bauanleitung eines Rezeptors beruht. Ohne diesen Rezeptor können die Zellen des Immunsystems die Abwehr von Infektionserregern nicht wahrnehmen (→ ADA-SCID).

Somatische Gentherapie – Anwendung des Gentransfers auf → somatische Zellen. Genetische Veränderungen werden hierbei nicht an die Nachkommen weitergegeben. Somatische Gentherapie hat zum Ziel vererbte und erworbene Genkrankheiten durch das Einbringen von normalen (gesunden) Genen in bestimmte Zielzellen des Körpers zu heilen.

Somatische Zellen – alle Zellen eines Organismus bis auf die Keim- und Keimvorläuferzellen. Ihre genetische Information wird nicht an nachfolgende Generationen weitergegeben. Sie sind also keine → Keimzellen.

Spleißen (engl. Splicing) – nichtcodierende → Introns werden aus einem → RNA-Transkript entfernt und codierende → Exons zu einer mRNA zusammengefügt, die schließlich in Proteine übersetzt werden kann.

Superparamagnetische Nanopartikel – Magnetische → Nanopartikel werden in Bioengineering, medizinischer Diagnostik und vorklinischen sowie klinischen Studien eingesetzt. Sie bestehen aus Eisenoxid-Gerüsten und sind von bioverträglichen Copolymeren umhüllt, die sie vor einem Abbau schützen. Die Nanopartikel können helfen, → Genvektoren zu konzentrieren und mittels Magnetkraft → in vitro und → in vivo in die Zielzellen einzuschleusen. Dies erhöht die Anzahl eingeschleuster Genvektoren.

Stammzellen – Zellen, die sich wiederholt teilen können, wobei meist eine der Tochterzellen einen differenzierten Zelltyp (z.B. Haut- oder Knorpelzelle) darstellt und die andere wieder eine Stammzelle ist.

Synovia – von der Membrana synovialis (Gelenkhaut) gebildete, klare, schleimhaltige, fadenziehende Gelenkflüssigkeit („Gelenkschmiere“).

Synthese – Zusammenfügen einer Substanz aus einfacheren Stoffen.

TGF (engl. Transforming Growth Factor, dt. transformierender Wachstumsfaktor) – Diese Wachstumsfaktoren zählen zu den Signalmolekülen (→ Zytokinen) und spielen eine wichtige Rolle im Wachstum von Zellen und Geweben. Sie werden in TGF-alpha, → TGF-beta und die BMP-Familie eingeteilt.

TGF-β (gesprochen „beta“) – die TGF-β-Polypeptide sind multifunktional. Studien zeigen, dass Eigenschaften von Knochen (Elastizität, Härte) durch TGF-β beeinflusst werden können. Niedrige TGF-β-Werte machen Knochen elastischer und härter mit höherer Kalziumphosphat-Konzentration. Ansonsten sind sie fähig, die → Zellproliferation, → Zelldifferenzierung und andere Funktionen in einem weiten Spektrum verschiedener Zellen zu beeinflussen. Dazu gehört z.B. die direkte antientzündliche Wirkung von → TGF-β. Bei TGF-β handelt es sich um ein lokales → Zytokin, das im Zusammenhang mit Heilungsprozessen und Fibrosierung von Gewebe sowie mit relevanter Bedeutung z.B. beim Herzversagen nach Myokardinfarkt steht.

Tierversuch – Experiment mit Tieren in der Forschung. Bevor neue Heilmittel am Menschen angewendet werden, müssen sie in Tierversuchen erprobt werden. Zuvor müssen jedoch umfangreiche Laborexperimente den grundsätzlichen Beweis (→ Proof of principle) erbringen, dass eine neue therapeutische Substanz gutes Heilungspotenzial hat. Tierversuche müssen von Behörden genehmigt werden.

Tissue Engineering (Gewebezucht) – Lebende Zellen werden - teilweise auf vorher angefertigter dreidimensionaler Matrix – als Ersatzmaterial gezüchtet. Hautersatz, Knorpelersatz (z.B. auf biologisch abbaubaren Polymeren)... Zentrale Technik der regenerativen Medizin.

T-Lymphozyt – Gruppe von weißen Blutkörperchen, die der Immunabwehr dient.

TNF-Faktor (Tumornekrosefaktor) – multifunktionaler Signalstoff (→ Zytokin) des Immunsystems, welcher bei lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist.

Toxizität – Giftigkeit, Schädlichkeit.

Transduktion – Ein Virus bringt das therapeutische Gen in die Zelle. Als → Viren kommen DNA-Viren, RNA-Viren oder Retroviren in Frage.

Transfektion – chemische, physikalische Methoden, um ein therapeutisches Gen in eine Zelle zu transportieren (vgl. → Transduktion). Zur Transfektion werden unter anderem Nanopartikel verwendet, die aus dem Gen und weiteren Substanzen hergestellt werden. Häufig verwendete weitere Substanzen sind → Polyethylenimin, → Liposomen oder Kalziumphosphat. Auch physikalische Methoden wie Mikroinjektion, Elektroporation oder Magnetofektion können für eine Transfektion genutzt werden. Bei der Mikroinjektion wird mit einer feinen Nadel unter dem Mikroskop direkt in die Zellen injiziert. Bei der Elektroporation wird ein Stromstoß genutzt, um die Zellmembran durchgängig zu machen und das Eindringen des Gens zu ermöglichen. Bei der Magnetofektion wird das Gen an magnetische Nanopartikel gebunden und mit Hilfe eines Magnetfeldes in die Zellen eingebracht.

Transgen – übertragener Genabschnitt. Bereitet zuweilen unerwartet Überraschungen: Die Zelle baut es an unterschiedlichen Stellen in das Genom ein und schaltet dabei auch Gene an oder ab, die zur Tumorentstehung beitragen.

Transkription – Übersetzen eines DNA-Stranges in einen komplementären RNA-Strang (→ m-RNA für messenger RNA) durch das Enzym RNA-Polymerase.

Translation – Übersetzen der mRNA in die Aminosäurekette eines Proteins.

Triplet – Kombination von drei aufeinander folgenden → Basen einer Nukleinsäure, die wiederum den Schlüssel für den Aufbau einer → Aminosäure darstellt.

Tumornekrosefaktor – TNF (→).

Vektor – Vehikel (Virus oder Plasmid), das dazu benutzt wird, DNA in eine Zelle oder einen Organismus einzuschleusen. Neben verschiedenen, meist vermehrungsunfähigen Viren kommt → Plasmid-DNA in reiner Form oder mit weiteren Reagenzien gemischt als nicht-viraler Vektor zum Einsatz.

Virale Vektoren – Um mit einem viralen → Vektor genetisches Material in Zielzellen mittels → Transduktion einzubringen, muss zunächst die gewünschte DNA-Sequenz im Genom der Viren vervielfältigt (kloniert) werden. Dabei werden in den meisten Fällen bestimmte DNA-Bereiche des viralen Genoms ersetzt, so dass die Viren nicht mehr vermehrungsfähig sind.

Viren – Sammelbezeichnung für Partikel, die aus einer Nukleinsäure (→ RNA oder → DNA) und einer Proteinhülle bestehen. Zum Wachstum und zur Teilung benötigen sie Wirtszellen, da sie selber nicht über alle dazu notwendigen Enzyme verfügen. Sie wirken häufig krankheitserregend, da sie Zellen, in die sie eindringen, umprogrammieren und gegebenenfalls auch abtöten können. Das Eindringen in Zellen wird Infektion genannt.

Wachstumsfaktoren – körpereigene Proteine, die vielfältige Wirkungen auf die → Zelldifferenzierung, das Erscheinungsbild und die Funktion von Zellen ausüben. Sie dienen der Kommunikation der Zellen untereinander.

Wiskott-Aldrich-Syndrom – Vererbter Immundefekt, der mit einer Häufigkeit von etwa 1:200.000 in der Bevölkerung vorkommt. Es kommt zu Autoimmunität, Ekzemen und Gerinnungsstörungen.

X-SCID – angeborene Immunschwäche. Die sogenannten Bubble-Babys besitzen wegen eines Gendefekts keine weißen Blutkörperchen und damit keine Immunabwehr. Sie müssen unter sterilen Bedingungen leben und haben eine nur geringe Lebenserwartung (→ ADA-SCID, → SCID).

Zelldifferenzierung – Als **Differenzierung** (von lat. *differe* - sich unterscheiden) wird in der Entwicklungsbiologie die Entwicklung von Zellen oder Geweben von einem weniger spezialisierten (Stammzellen) in einen stärker spezialisierten Zelltyp (Haut, Nerven, Knochen etc.) bezeichnet.

Zytokine – Proteine, die regulierend für das Wachstum und die Differenzierung von Zellen (→ Zelldifferenzierung) wirken. Einige Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei Immunreaktionen.

Zytoplasma – die Zelle ausfüllende Grundstruktur außerhalb des Zellkerns. Innerhalb des Zytoplasmas laufen viele Stoffwechselprozesse der Zelle ab, die durch Enzyme gesteuert werden.

Literaturverzeichnis

- Aiuti, M.D. u.a. (2009):** Gene Therapy for Immunodeficiency Due to Adenosine Deaminase Deficiency. In: New England Journal of Medicine, 29.1.2009, S. 447-458
- Albrecht, H. (2011):** Schmerz, lass nach. Die Deutschen schlucken massenhaft Schmerzmittel. Schon bei normaler Dosierung können die Tabletten gefährlich sein. In: Die Zeit, 10.02.2011
- Bahnsen, U. (2008):** Erbgut in Auflösung. In: Die Zeit, 12.06.2008
- Bajer, D. (2005):** Eigenblutrezeptur Orthokin bei Arthrose und Rückenschmerzen?. In: arznei-telegramm, S. 36-89
- BBAW (2008):** Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. In: <http://www.gentechnologiebericht.de/gen/publikationen/gentherapie-in-deutschland-2008>
- Berndt, C. (2009):** Aus Haut wird Maus - Forscher züchten Tiere aus unprogrammierten Körperzellen. In: Süddeutsche Zeitung, 24.07.2009
- Berndt, C. (2010):** Todesfall nach Stammzell-Therapie. In: Süddeutsche Zeitung, <http://www.sueddeutsche.de/wissen/duesseldorf-todesfall-nach-stammzell-therapie-1.1015986>
- Berres, I. (2009):** Chronologie der Stammzellforschung. In: Die Zeit, 3.6.2009 <http://www.zeit.de/online/2009/23/stammzell-chronologie?page=1>
- Bielenberg, J. (2007):** Arthrose: Hagebutte auf dem Prüfstand. In: Pharmazeutische Zeitung, 06/2007
- Blawat, K. (2010):** Die Blendung mit der Maus. In: Süddeutsche Zeitung, 28.12.2010 <http://www.sueddeutsche.de/wissen/forschung-mit-nagetieren-die-blendung-mit-der-maus-1.1040566>
- Blech, J. (2010):** Das Gedächtnis des Körpers. In: Der Spiegel 32/2010, 11.08.2010
- BMBF (2011):** Bekanntmachung: Förderung einer deutschen Beteiligung am "International Human Epigenome Consortium"
- BMBF (2010):** Förderkatalog BMBF. Stand Dez. 2010. <http://www.bmbf.de/foerderungen/15709.php>, 14.01.2011
- BMBF (o.J. a):** Innovative Therapien 2005-2011. <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1197.php>
- BMBF (o.J. b):** Zellbasierte, regenerative Medizin 2009-2013. <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1195.php>
- BMELV (2007):** Tierschutzbericht. In: Bundestagsdrucksache 16/5044, 39191 http://www.bmelv.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Tier/Tierschutz/Tierschutzbericht_2007.pdf
- Bobbert, M. u.a. (2004):** Probanden- und Patientenschutz in der medizinischen Forschung. In: Gutachten Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“ des Deutschen Bundestages, http://webarchiv.bundestag.de/archive/2007/0206/parlament/gremien/kommissionen/archiv15/ethik_med/gutachten/gutachten_03_probandenschutz.pdf
- Boztug, K. u.a. (2010):** Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott–Aldrich Syndrome. In: New England Journal of Medicine, 11.11.2010 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1003548>

- Briseno, C. (2011):** Regenerative Medizin: Forscher fürchten die dunkle Seite der Stammzellen. In: Spiegel Online, 3.3.2011 <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,748677,00.html>
- Bundesärztekammer (Hg.) (1995):** Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen. In: bundesaerztekammer.de, 1995 <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Gentransferpdf.pdf>
- Cartier, N. u.a. (2010):** Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy. In: Science, 6.11.2010, S. 818-823
- CAT (o.J.):** Erste Sitzung des Ausschusses für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) bei der EMEA – Pressemitteilung. http://www.pei.de/clin_170/nn_1369220/DE/infos/presse/pm/archiv/2009/anhang-pm-01.html
- Chen F. H. u.a. (2008):** Mesenchymal Stem Cells in Arthritic Diseases. In: Arthritis Research & Therapy, 10.10.2008, S. 223
- chs/dpa (2010):** Rückenmark-Reparatur: Mediziner testen embryonale Stammzellen am Menschen. In: Spiegel online, 12.10.2010 <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,722579,00.html>
- ConsulTech GmbH (2010):** Förderung der Life Sciences durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung in den Jahren 2005-2009. In: [consultech.de](http://www.consultech.de), August 2010
- Dettmer u.a. (2006):** Intensivkurs Biochemie. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München
- Deutsch, E.; Spickhoff, A. (2008):** Medizinrecht. Berlin u.a.
- Deutsche Arthrose-Hilfe e.V. (o.J.):** Informationen über Arthrose. www.arthrose.de
- DFG (2006):** Entwicklung der Gentherapie. http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftsstelle/publikationen/entwicklung_gentherapie_0612_dt.pdf
- Donsante, A. (2007):** AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. In: Science, Juli 07, S. 477
- dosc (2009):** Stammzellen statt Insulin - Experimentelle Diabetes-Therapie weckt Hoffnung. In: Süddeutsche Zeitung, 17.04.2009
- Drexler, K.E. (1986):** Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology. 1986
- Druml, C. (2003):** Arbeit und Effizienz von Ethikkommissionen. In: Der Onkologe, S. 1349-1354
- drze (2010):** Blickpunkt: Tierversuche in der Forschung, <http://www.drze.de/im-blickpunkt/tierversuche-in-der-forschung>
- drze (o.J.):** Tierversuche in der Forschung. <http://www.drze.de/im-blickpunkt/tierversuche-in-der-forschung/kernfragen-der-ethischen-diskussion>
- drze, Stammzellnetzwerk NRW (o.J.):** Stammzellgesetz, in: Module zum Blickpunkt Stammzellen. <http://www.drze.de/im-blickpunkt/stammzellen/module/stammzellgesetz>
- Dt. Bundestag (2009):** Innovationsreport: Biomedizinisch Innovationen und klinische Forschung: Wettbewerbs- und Regulierungsfragen. 21.10.2009 <http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/16/141/1614146.pdf>
- Epping, B. (2010):** Stammzellhype: Mehr Kontrolle bitte! Interview mit Stammzellforscher Hans Schöller. In: Spektrum, Juli 2010

- EU (2008):** Arzneimittel für Neuartige Therapien. In: www.europa.eu, 39500
http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121212_de.htm
- Evans, C.H. u.a. (2008):** Arthritis gene therapy's first death. In: *Arthritis Research & Therapy*, 27.5.2008 <http://arthritis-research.com/content/10/3/110>
- Evans, C.H. u.a. (2009):** Orthopedic Gene Therapy in 2008. In: *Molecular Therapy*, Feb. 2009 S. 231–244
- Faltus, T. (2011):** Handbuch Stammzellenrecht. Ein rechtlicher Praxisleitfaden für Naturwissenschaftler, Ärzte und Juristen. In: Halle-Wittenberg, 2011
- Fuchs M. (2011):** Ethische Aspekte der Gentherapie. In: Sturma, D. u.a. (Hg.): *Gentherapie. Ethik in den Biowissenschaften - Sachstandsberichte des DRZE* (erscheint vorauss. Herbst 2011)
- Fuchs, M. u.a. (2010):** *Forschungsethik: Eine Einführung*. 2010 Stuttgart/Weimar
- Gao Shaorong (2009):** iPS Cells Can Support Full-Term Development of Tetraploid Blastocyst-Complemented Embryos. In: *Cell Stem Cell*, Juli 2009, S. 135-138
- GenSuisse (o.J.):** *Gentechnik: Grundlagen, Anwendungen, Diskussion*. www.gensuisse.ch/gentech/grund.html
- GEPRIS (2010):** Geförderte Projekte der DFG. <http://gepris.dfg.de/gepris/OCTOPUS/>
- Groß, J. (2010):** ACT - Wir bauen ein Trägermaterial und säen Knorpelzellen. In: *Spektrum der Wissenschaft*, Juli 2010
- Grüber, K. (2005):** Menschenwürde und Forschungsinteressen. In: Landeszentrale für politische Bildung Brandenburg (Hrsg.), *Die Grenzen des Machbaren. Bioethik in Medizin und Genforschung*. S. 48-58
- hach (2008a):** Eine Zelle ist genug - Forscher züchten in Mäusen Prostata aus einzelner Stammzelle. In: *Süddeutsche Zeitung*, 23.10.2008
- hach (2008b):** Chronologie der Stammzellforschung. In: *Süddeutsche Zeitung*, 23.12.2008
- Hacker, J. u.a. (2009):** *Biomedizinische Eingriffe am Menschen*. Berlin/N.Y.
- Hansen H. (2010):** Hoffnung in den Genlabors. 22.01.2010
<http://www.faz.net/s/Rub7F74ED2FDF2B439794CC2D664921E7FF/Doc~E29CB47CE00A84174B56DEBDAE6856F30~ATpl~Ecommon~Scontent.html>
- Hansen H. (2010):** Hoffnung in den Genlabors. In: *FAZ NET*, 22.01.2010
<http://www.faz.net/s/Rub7F74ED2FDF2B439794CC2D664921E7FF/Doc~E29CB47CE00A84174B56DEBDAE6856F30~ATpl~Ecommon~Scontent.html>
- Heyer, M. (o.J.):** Bedürfen Therapien auf der Grundlage der Verabreichung körpereigener adulter Stammzellen einer Zulassung oder Genehmigung? Eine Einschätzung. In: *Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW*, 40635
<http://www.stammzellen.nrw.de/aktuelles/beduerfen-therapien-auf-der-grundlage-der-verabreichung-koerpereigener-adulter-stammzellen-einer-zulassung-oder-genehmigung-eine-einschaetzung.html>
- ISRCTN (2011):** International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. , Stand 19.01.2011 <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>
- Jüni, P. et al (2007):** Meta-analysis: Chondroitin for Osteoarthritis of the Knee or Hip. In: *Annals of Internal Medicine*, 17.04.2007, S. 580-590
- Kaiser J. (2008):** Two Teams Report Progress in Reversing Loss of Sight. In: *Science*, 02.05.2008 S. 606-607

- Kegel, B. (2009):** Epigenetik: Wie Erfahrungen vererbt werden. Köln
- Kein Patent auf Leben (o.J.):** Patente auf Leben. <http://www.keinpatent.de/index.php?id=4>
- Kettner, M. (2006):** "Wunscherfüllende Medizin": Assistenz zum besseren Leben?. In: GGW 2/2006, http://www-theol.kfunigraz.ac.at/cms/dokumente/10004575/2a85af7c/Wunscherf%FCllende+Medizin_Kettner.pdf
- Khademhosseini, A. u.a. (2010):** Organersatz aus der Retorte. In: Spektrum der Wissenschaft, März 2010, S. 88-95
- Kiatpongsan, S. u.a. (2009):** Monitoring and Regulating Offshore Stem Cell Clinics. In: Science, 20.03.2009 <http://www.sciencemag.org/content/323/5921/1564.summary>
- King, N.M.P. und Cohen-Haguener, O. (2008):** En Route to Ethical Recommendations for Gene Transfer Clinical Trials. In: Molecular Therapy, 2008/3, S. 432-429
- Kirchner, A. und Mühlhäußer J. (2009):** Biochemie. München
- Klein J. (2009):** Repair or Replacement— A Joint Perspective. In: Science, 02.01.2009
- Klug, B. u. (2010):** Regelungen zur Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung. Risikomanagement und Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für Neuartige Therapien. <http://www.springerlink.com/content/g18jq7683l7656xh/fulltext.pdf>
- Krafft, H. (2009):** Voraussetzungen für die Genehmigungen klinischer Prüfungen von Zell- und Immuntherapeutika. Unveröffentlichtes Vortragsmanuskript, 11.05.2009
- Kutter, S. (2009):** Heilen statt flicken. In: Wirtschaftswoche, 30.05.2009
- Ledwith, B.J. u.a. (2000):** Plasmid DNA Vaccines: Investigation of Integration into Host Cellular DNA following Intramuscular Injection in Mice. In: Intervirology, 4-6/2000, S. 273–281
- Lenk, C. (2006):** Enhancement: Den gesunden Körper verbessern?. In: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, 2006/3 <http://www.samw.ch/de/Publikationen/Bulletins/Archiv.html>, S. 1-4
- Lenk, C. (o.J.):** Enhancement. In: gwdg, <http://www.user.gwdg.de/~clenk/index-Dateien/Enhancement.htm>
- Lister R. u.a. (2011):** Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. In: Nature, 3.3.2011, S. 68–73
- Manzeschke, A. (2011):** Anmerkungen zur Ethik der Gen- und Stammzelltherapie. Persönliche Mitteilung, 10.2.2011
- Matthes, S.; Kutter, S. (2010):** Geschäft Hoffnung. In: Wirtschaftswoche, 19.04.2010
- McCarthy, D. (2009):** Mit metallischen Nanopartikeln gegen Krebs. In: Neue Züricher Zeitung, 01.07.2009
- Meichsner, I. (2006):** Herbe Rückschläge für hochfliegende Träume. In: Das Parlament, 6.3.2006, <http://www.bundestag.de/dasparlament/2006/10/Thema/022.html>
- Michael, J.W.-P. u.a. (2010):** Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. In: Deutsches Ärzteblatt, 9/2010, S. 152-62
- Mieth, D. (2003):** Die Maschinisierung des Menschen. Gen- und Nanotechnologie und die Würde des Individuums. In: Akademie für Technikfolgenabschätzung: Die Zukunft des Menschen - Kongressdokumentation, S. 97–106
- Müller-Jung, J. (2006):** Glanzpunkt in der Gentherapie. In: FAZ, 03.04.2006
- Müller-Jung, J. (2009):** Heiler im Schattenreich. In: FAZ, 19.03.2009

- o.V. (2009):** Erste Erfolge mit Gentherapie bei der Aids-Behandlung. In: Spektrum direkt, 15.02.2009
- o.V. (2010):** Gentherapie gegen Erblindung - Erste Erfolge bei erblichen Netzhauterkrankungen. In: innovations-report, 20.4.2010, http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/gentherapie_gegen_erblindung_erste_erfolge_erblichen_152972.html
- o.V. FAZ (2010):** Stammzellforscher prüfen dubiose Firmen. In: FAZ, 09.06.2010
- o.V. wiwo (2010):** Nanotechnik Licht am Ende des Tunnels. In: wiwo.de, 26.09.2010 <http://www.wiwo.de/technik-wissen/licht-am-ende-des-tunnels-442280/>
- o.V. (o.J.):** Deutsches Arthroseforum. www.arthrose.de
- ORF (2010):** Stammzellen sollen Augenleiden heilen. In: science.orf.at, 23.11.2010 <http://science.orf.at/stories/1668879/>
- Osterkamp, J. (2009):** Mit HI-Viren gegen tödlichen Hirnschwund. In: Spektrum direkt, 05.11.2009 http://www.wissenschaft-online.de/artikel/1013344&_z=798888
- Osterkamp, J. (2011):** Induzierte Stammzellen mit langer Mängelliste. In: Spektrum Direkt, 08.03.2011 <http://www.wissenschaft-online.de/artikel/1065812>
- PEI (2006):** Wissenschaftliche Beratung, 39022 http://www.pei.de/cln_170/nn_1946116/DE/infos/pu/01-beratung/beratung-node.html?__nnn=true
- Rozendaal, R.M. u.a. (2009):** Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. In: Osteoarthritis and Cartilage, 17/2009, S. 427-432
- Ruhenstroth, M. (2009):** Dubiose Geschäfte mit Parkinson-Patienten. In: Berliner Zeitung, 10.07.2009
- Russel, William M.S.; Burch, Rex L. (1959):** The Principles of Humane Experimental Technique. In: London: Methuen, S. 69-154.
- Schmidt, K.W. (1995):** Systematische Übersicht zu den in der Debatte um den somatischen Gentransfer verwendeten Argumenten und Problemanzeigen. In: Bayertz, K. u.a.: Somatische Gentherapie - medizinische, ethische und juristische Aspekte, S. 169-231
- Schöler H. u.a. (2008):** Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. In: Nature, 29.06.2008
- Schwägerl, C. (2009):** "Pipise" in der Petrischale. In: Spiegel Wissen, 30.06.2009
- Siegmund-Schultze, N. (2004):** Genfahre soll Kinder heilen. In: Frankfurter Rundschau, 23.04.2004
- Simon, P. (2004):** Entwicklung, Risiken und therapeutischer Nutzen der Gentherapie. Analysen der Friedrich-Ebert-Stiftung zur Zukunft der Biotechnologie
- Spork, P. (2009):** Der zweite Code. Epigenetik - oder wie wir unser Erbgut steuern können. Reinbek
- Srivastava D., u.a. (2010):** Direct Reprogramming of Fibroblasts into Functional Cardiomyocytes by Defined Factors. In: Cell, 06.08.2010 <http://download.cell.com/pdf/PIIS0092867410007713.pdf>
- Stammzellnetzwerk NRW (o.J.):** Stammzellforschung: Umstrittene Therapien im Visier der Presse. <http://www.stammzellen.nrw.de/de/aktuelles-presse/aktuelles/stammzellforschung.html>
- Stephen S.L. u.a. (2010):** Chromosomal Integration of Adenoviral Vector DNA In Vivo. In: Journal of Virology, 10/2010, S. 9987-9994

- Sturm, C. (2008):** Rinder für den Mann. In: Focus, 26.05.2008
- Sun. N. u.a. (2009):** Using fat to generate stem cells. In: PNAS, 15.09.2009
<http://www.pnas.org/content/106/37/15720.full.pdf+html>
- Techniker Krankenkasse (Hg.) (2002):** Arthrose. Eine Information für Patienten und Angehörige , 21.04.2010 www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/Patientenratgeber/Arthrose.pdf
- Thorbrietz P. u.a. (2008):** Nanomedizin: Anwendungsfelder, mögliche Risiken und ethische Fragen. <http://www.nano-jugend-dialog.de/daten/MPSNanomedVorstudieEnd.pdf>
- Traufetter, G. (2009):** Eingriff ins Erbgut. In: Spiegel Wissen, 30.06.2009
- Vbio (o.J.):** Tierexperimentelle Forschung - Forschung an und mit Tieren. , o.J.
http://www.vbio.de/informationen/wissenschaft__gesellschaft/thema_terversuche/index_ger.html
- VfA (2009):** VfA-Positionspapier Somatische Gentherapie. In: www.vfa.de, 11/2009
<http://www.vfa.de/de/presse/verbandsinformationen/positionen/somatische-gentherapie.html>
- VfA (o.J.):** Tierversuche: Reduce, Refine, Replace! <http://www.vfa.de/de/arsneimittelforschung/so-funktioniert-pharmaforschung/tierversuche.html>
- Vogt, S. u.a. (2007):** Stadiengerechte operative Knorpeltherapie - aktueller Stand. In: Der Orthopäde, 39/203 S. 493-504
- von der Weiden, S. (2009):** Umstrittene Therapie für Parkinson-Patienten. In: Die Welt, 28.10.2009
- Warren, L. u.a. (2010):** Highly Efficient Reprogramming to Pluripotency and Directed Differentiation of Human Cells with Synthetic Modified mRNA. In: Cell Stem Cell, 30.09.2010 <http://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909%2810%2900434-0>
- Wedemeyer, N. (2010):** Stoßwellen als Zelltüröffner. In: [spektrum.de](http://www.spektrum.de), 28.07.2010
http://www.spektrum.de/artikel/1040934&_z=798888
- Wehling, P. u.a. (2009):** Clinical Responses to Gene Therapy in Joints of Two Subjects with Rheumatoid Arthritis. In: Human Gene Therapy, Feb. 2009, S. 97–101
- Wernig, M. u.a. (2010):** Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. In: Nature, 27.01.2010
- Wiesemann, C. u. Biller-Andorno, N. (2005):** Medizinethik. Stuttgart
- Wiley-Verlag (2010):** Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Stand November 2010
<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>
- Woods, N.-B. u.a. (2006):** Therapeutic gene causing lymphoma. In: nature 440, 27.4.2006., 27.4.2006 S. 1123
- Xcell (2010):** XCell-Center Statement zur aktuellen Berichterstattung in den Medien. Stand 27.10.2010, <http://www.xcell-center.de/news/xcell-center-bericht.aspx>
- Zaia J.A. u.a. (2010):** RNA-Based Gene Therapy for HIV With Lentiviral Vector–Modified CD34+ Cells in Patients Undergoing Transplantation for AIDS-Related Lymphoma. In: Science Translational Medicine, 16.06.2010,
<http://stm.sciencemag.org/content/2/36/36ra43.abstract>
- Zittlau, J. (2010):** Ein Lächeln, das nachwächst. In: Die Welt, 29.05.2010

Quellennachweis Abbildungen

Titel: S. Siebert/clkerdesign

S. 13: mit freundlicher Genehmigung Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München

S. 14: L. Geissler/ScienceDialogue mit freundlicher Genehmigung Vierstraete (unten)

S. 20: S. Siebert/ScienceDialogue, verändert nach Chen

S. 27: mit freundlicher Genehmigung Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
BBAW (verändert nach Winnacker 2002: Gentechnik: Eingriffe am Menschen)

S. 28: K. Zöller/ScienceDialogue

S. 36: S. Siebert/ScienceDialogue aus Wiley-Datenbank (www.wiley.com)

S. 37: S. Siebert/ScienceDialogue aus Wiley-Datenbank (www.wiley.com)

S. 38: S. Siebert/ScienceDialogue aus Wiley-Datenbank (www.wiley.com)

S. 44: S. Siebert/ScienceDialogue

S. 50: Vbio Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V.

S. 53: H. Krafft, Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

