

EU-Projekt GAMBA

Grundlagenforschung zur Regeneration von Knorpel und Knochen bei Arthrose



Wie dieses Handbuch zu lesen ist:

Diese Broschüre ist bewusst als „Handbuch“ aufgebaut. Sie müssen sie nicht in einem Zug durchlesen; nehmen Sie sich Kapitel für Kapitel (oder Teile davon) vor. Wenn Sie etwas nicht verstehen oder Fragen haben, notieren Sie sich das gleich. Interessiert Sie ein Kapitel weniger oder haben Sie das Gefühl, zu wenig zu verstehen, gehen Sie zum nächsten Kapitel über. Im Dialog werden wir dafür sorgen, dass Ihre Fragen so weit wie möglich beantwortet werden. Für weitergehende Informationen steht auch das Begleitbuch zur Verfügung, in dem sich auch ein Glossar mit Erklärungen der verwendeten Fachbegriffe befindet. Gerne können Sie uns Ihre Fragen auch per E-Mail schicken: sciencedialogue@a-city.de

Kernaussagen

Die wichtigsten Aussagen eines Kapitels in Bezug auf GAMBA sind orange hinterlegt.

Verweise

Die Texte sind bewusst sehr knapp gehalten. Weitergehende Informationen (z.B. im Begleitbuch) sind blau hinterlegt.

Fachbegriffe und Fremdwörter

Wenn Sie über einen Ihnen unverständlichen Fachausdruck „stolpern“, ist dieser in aller Regel im Glossar im Begleitbuch zu finden; dort gibt es weitere (gekennzeichnete →) Querverweise

Impressum

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

Text: Beatrice Lugger; Ethik-Kapitel: K. Zöllner

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

Layout: S. Siebert

Druck: Frick, Krumbach

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

Berthold Brecht "Der Zweifler"

*Immer wenn uns
Die Antwort auf eine Frage gefunden schien
Löste einer von uns an der Wand die Schnur der alten
Aufgerollten chinesischen Leinwand, so daß sie herabfiel und
Sichtbar wurde der Mann auf der Bank, der
So sehr zweifelte.*

*Ich, sagte er uns
Bin der Zweifler, ich zweifle, ob
Die Arbeit gelungen ist, die eure Tage verschlungen hat.
Ob, was ihr gesagt, auch schlechter gesagt, noch für einige Wert hätte.
Ob ihr es aber gut gesagt und euch nicht etwa
Auf die Wahrheit verlassen habt dessen, was ihr gesagt habt.
Ob es nicht vieldeutig ist, für jeden möglichen Irrtum
Tragt ihr die Schuld. Es kann auch eindeutig sein
Und den Widerspruch aus den Dingen entfernen; ist es zu eindeutig?
Dann ist es unbrauchbar, was ihr sagt. Euer Ding ist dann leblos.
Seid ihr wirklich im Fluß des Geschehens? Einverstanden mit
Allem, was wird? Werdet ihr noch? Wer seid ihr? Zu wem*

*Sprecht ihr? Wem nützt es, was ihr da sagt?
Und nebenbei:
Läßt es auch nüchtern? Ist es am Morgen zu lesen?
Ist es auch angeknüpft an Vorhandenes? Sind die Sätze, die
Vor euch gesagt sind, benutzt, wenigstens widerlegt? Ist alles belegbar?
Durch Erfahrung? Durch welche? Aber vor allem
Immer wieder vor allem ändern: Wie handelt man
Wenn man euch glaubt, was ihr sagt? Vor allem: Wie handelt man?*

*Nachdenklich betrachteten wir mit Neugier den zweifelnden
Blauen Mann auf der Leinwand, sahen uns an und
Begannen von vorne.*

Inhaltsverzeichnis

Lesehinweis/Impressum	2
Abbildungsverzeichnis	6
Vorwort	7
1. Volkskrankheit Arthrose	9
1.1 Hohe Fallzahlen und Kosten	9
1.2 Der Unterschied zwischen Arthrose und rheumatischer Arthritis	11
1.3 Vielfältige und oft noch unbekannte Auslöser einer Arthrose	11
1.4 Das Gelenk	12
1.4.1 Aufbau eines gesunden Gelenks	13
1.4.2 Ein an Arthrose erkranktes Gelenk	13
1.5 Moderne Therapien	14
2. GAMBA	15
2.1 Mit geeigneten Mitteln von innen heilen	15
2.2 Das therapeutische Forschungsspektrum von GAMBA	17
2.2.1 Stammzellen	17
2.2.2 Genvektoren.....	18
2.2.3 Biologisch wirksame Proteine	19
2.2.4 Nanomaterialien	21
2.2.5 Grundgerüste zur Gewebezüchtung (Tissue Engineering)	21
2.2.5.1 Kalziumphosphat-Matrix für den Knochen	21
2.2.5.2 Hyalurongel für den Knorpel	22
2.3 Zeitlich-räumliche Steuerung des Heilungsprozesses	23
2.3.1 Biologischer oder pharmakologischer Start	24
2.3.2 Physikalische Startmöglichkeiten durch Hitze	24
2.4 Potenzielle therapeutische Module	25
2.5 Organisationsstruktur und Kosten	26

3. Chancen von GAMBA	29
3.1 Ein Grundlagenforschungsprojekt	29
3.2 Erprobte Bausteine von GAMBA	29
3.3 Mögliche Ergebnisse von GAMBA	31
3.4 Denkbare mittelfristige Innovationen und Langzeitauswirkungen	31
3.5 Mögliche Folgeforschung in Form präklinischer und klinischer Studien	31
3.6 Gentherapien am Gelenk in klinischen Studien	32
4. Risiken der angewandten Technologien	34
4.1 Allgemeine Risikofaktoren neuartiger Therapeutika	34
4.2 Risikofaktoren der eingesetzten Therapeutika	35
4.2.1 Risikofaktoren von Gentherapeutika	35
4.2.2 Risiken von Proteinen als Wachstumsfaktoren	39
4.2.3 Risikofaktoren von Stammzellen	39
4.2.4 Risikofaktoren von Nanopartikeln	41
5. Ethische Aspekte im GAMBA-Themenfeld	42
5.1 Ethik, was ist das eigentlich? Und welche Rolle spielt sie in diesem Projekt? ...	42
5.2 Die medizinethischen Prinzipien	42
5.3 Gesellschaftliche Vorannahmen der neuen Therapien	43
5.4 Widerstreitende Menschenbilder	44
5.5 Patientenschutz: Informierte Zustimmung	46
5.5.1 Spenden von humanbiologischem Material	46
5.5.2 Informierte Zustimmung bei klinischen Studien	47
5.6 Unterscheidung somatische Gentherapie / Keimbahntherapie	47
5.7 Pro und Contra somatische Gentherapie	48
Literaturverzeichnis	50
Quellennachweis Abbildungen	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die häufigsten von Arthrose betroffenen Gelenke	10
Abb. 2: Das gesunde Kniegelenk	12
Abb. 3: Arthrose im Gelenk	13
Abb. 4: Stammzellen – vom eigenen Körper zurück ins Gelenk	16
Abb. 5: Genvektoren	18
Abb. 6: Ablesen und Übersetzen des genetischen Codes für die Bildung von Proteinen	19
Abb. 7: Steuerung der Genvektoren	23
Abb. 8: Therapeutische Module	25
Abb. 9: Übersicht des bei GAMBA eingesetzten humanbiologischen Materials ...	28
Abb. 10: Mögliche weitere Entwicklung von GAMBA	32
Abb. 11: Mögliche Nebenwirkungen der Gentherapie	36
Abb. 12: Ethik: Argumente für die Menschenbilder	45
Abb. 13: Somatische Gentherapie: Pro und Contra	49

Vorwort

Der gezielte Eingriff in das Genom berührt und beunruhigt den Menschen in besonderem Maße. Durch ihn erhält er unmittelbaren Zugriff auf die Basis allen Lebens. Der Zeitmaßstab ist nicht länger das langjährige Wirken der natürlichen Evolution

BBAW 2008, S. 5

Wird es in 20 Jahren möglich sein, Knochen nachwachsen zu lassen oder Knorpel im Körper zu züchten und Gelenkentzündungen wirksam zu stoppen? Und welche Risiken und ethischen Aspekte sind mit solchen Visionen verbunden? Sind alternative moderne Behandlungsmethoden vielleicht wirksamer, risikoärmer und kostengünstiger und sollten vorrangig gefördert werden? Was brauchen und wollen Patienten und Bürger?

Die **Bewertung der Chancen und Risiken einer neuen Gesundheitstechnik** ist üblicherweise Experten vorbehalten. Neuartige Therapieansätze werden häufig erst dann von Patienten und Gesellschaft breit wahrgenommen und bewertet, wenn eine neue Anwendung sich im Stadium klinischer Forschung befindet oder erste Produkte auf den Markt kommen. Dabei wäre es durchaus sinnvoll, bereits im Stadium der Grundlagenforschung über neue medizinische Therapien zu diskutieren, zumal viele Steuergelder investiert werden. In diesem Projekt wollen wir daher frühzeitig die Ansichten und Ideen von Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern in die Forschung einbeziehen.

In sogenannten **Patienten- und Bürgerforen in Deutschland, der Schweiz und Irland** kommen betroffene und interessierte Bürgerinnen und Bürger mit den Forscherinnen und Forschern des GAMBA-Konsortiums und anderen Expertinnen und Experten ins Gespräch, um Chancen, Risiken sowie ethische und soziale Aspekte der innovativen Arthrose-Forschung auf Augenhöhe zu diskutieren. Die **beteiligten Forschenden** erhalten so frühzeitig einen Einblick in diejenigen Aspekte des Themas, die die Laien interessieren und beschäftigen, und sie können diese Erkenntnisse in den laufenden Forschungsprozess sowie ihre Kommunikationsstrategie einbeziehen. Die **teilnehmenden Bürger und Patienten** profitieren von der direkten Kommunikation mit den Forschenden und werden damit beratender Teil der Entwicklung neuer Behandlungsmaßnahmen.

Arthrose ist eine weit verbreitete Krankheit der Gelenke, die die Lebensqualität der Patienten oft stark beeinträchtigt. Etwa jeder vierte Deutsche hat Symptome der Krankheit; bei den über 65-Jährigen ist jeder Zweite betroffen. Fast doppelt so viele Frauen wie Männer leiden darunter. Bei Arthrose bauen sich die Gelenkknorpel je nach Belastung nach und nach ab, bis schließlich Knochen auf Knochen reiben. Symptome wie Bewegungseinschränkungen und Schmerzen können zwar gelindert sowie das Voranschreiten der Krankheit verlangsamt werden, aber es gibt bisher keine Heilung für diese Krankheit.

Erweisen sich die im EU-Projekt **GAMBA** (die Abkürzung steht für „**Gene Activated Matrix for Bone and Cartilage Regeneration on Arthritis**“) verfolgten Forschungsansätze als erfolgreich, könnten in wenigen Jahrzehnten neue Therapien zum Einsatz kommen, die eine Heilung der betroffenen Gelenke zum Ziel haben, indem Biomaterialien zusammen mit patienteneigenen Stammzellen, Genvektoren („Gentaxis“) und Nanopartikeln direkt in die betroffenen Gewebe eingebracht werden. Diese angereicherten Biomaterialien könnten eine

Regeneration der Gelenke ermöglichen. Schlüsselthemen in diesem Dialog werden **adulte Stammzellen, Gentherapie, neue Biomaterialien und Bausteine der Nanomedizin** sein.

Um die meist vorherrschende klassische Einweg-Kommunikation zu überwinden – Expertinnen und Experten, die Informationen bereitstellen, und Laien, die Informationen erhalten –, wird ScienceDialogue einen intensiven Austausch auf Augenhöhe zwischen den forschenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und den Bürgerinnen und Bürgern begleiten. In den Patienten- und Bürgerforen werden die Teilnehmenden in einem **ersten Schritt** in das Themenfeld innovativer Grundlagenforschung zu Arthrose eingeführt, etwa durch dieses laienverständliche Handbuch, Expertenvorträge oder ein Hearing mit selbst ausgewählten Expertinnen und Experten. In einem **zweiten Schritt** verhandeln die Teilnehmenden über Chancen, Risiken und ethische/soziale Aspekte im Themenfeld. Als **Ergebnis** bewerten die Bürgerinnen und Bürger das GAMBA-Themenfeld aus ihrem speziellen Blickwinkel als Patienten oder interessierte Laien. Sie entwerfen **Empfehlungen** an die Wissenschaft sowie andere gesellschaftliche Sektoren wie etwa Wirtschaft und Politik.

ScienceDialogue verantwortet mit seinen erfahrenen Moderatoren und Dialoggestaltern die Konzeption und **Durchführung der Patienten- und Bürgerforen**. Dabei legen wir auf ausgewogene Informationen großen Wert. Das ScienceDialogue-Team selbst forscht nicht an den künftigen Therapien, sondern organisiert und moderiert die Laienforen als neutraler Partner. Die Forschenden sowie Befürworter von Stammzell- und Gentherapie kommen ebenso zu Wort wie Kritiker, Risiko- und Ethik-Experten.

In diesem Dialog lernen beide „Parteien“, Forschende und Laien, voneinander. Indem die Ergebnisse auch an Entscheidungsträger aus Politik, Verwaltung, Wirtschaft und andere adressiert werden, profitieren auch diese von den Ideen und Bewertungen der Teilnehmenden. Denn deren Ansichten und Assoziationen geben frühzeitig Hinweise auf die Akzeptanz der diskutierten neuen Technologien.

Die in diesem Handbuch beschriebenen ethischen Aspekte von GAMBA sollen den in den Patienten- und Bürgerforen beteiligten Laien als Hilfestellung dienen, das Themenfeld aus eigener Sicht zu bewerten. Sollen Gentherapie und Stammzellforschung vorangetrieben werden? Falls ja, unter welchen Rahmenbedingungen? Braucht es Grenzen, und wenn ja, welche?

An die Teilnehmenden der Patienten- und Bürgerforen:

Vielleicht ist es hilfreich, Sie stellen sich vor, Sie bekämen die Teilnahme an einer Therapie-Studie angeboten wie in diesem Handbuch beschrieben. Welche Fragen kommen Ihnen in den Sinn? Was müssen Sie wissen, um eine Entscheidung zu treffen?

Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.

Galileo Galilei

1. Volkskrankheit Arthrose

Fast jeder kennt in seinem Familien- und Bekanntenkreis jemanden, der an Arthrose erkrankt ist. Immerhin ist Arthrose die häufigste aller Gelenkkrankheiten, die im Volksmund als Gelenkverschleiß bezeichnet wird. Dabei werden der Gelenkknorpel, die angrenzenden Knochen, die Bänder, die Gelenkkapsel und die Gelenkschleimhaut geschädigt.

Arthrose wird definiert als eine „degenerative Gelenkerkrankung, die vorwiegend bei einem Missverhältnis zwischen Beanspruchung und Belastbarkeit der einzelnen Gelenkanteile und -gewebe entsteht“ (Pschyrembel 2007). Es kommt zur Zerstörung der Knorpelschicht eines Gelenks und in dessen Folge zu Veränderungen an den Knochen. Dies schränkt zunehmend die Beweglichkeit des betroffenen Gelenks ein. Es entzündet sich, schwillt an und schmerzt.

Arthrosen können an allen Gelenken auftreten. Am häufigsten sind jedoch jene Gelenke betroffen, die im Alltag am meisten strapaziert werden – die Knie (Gonarthrose), die Hüften (Coxarthrose), die Wirbelsäule sowie die Hände. Eine Arthrose kann zu meist jahrelang bestehenden Gelenkschmerzen und zur Einschränkung der Beweglichkeit führen. Die Gelenke können sich verformen und schließlich ganz verknöchern. Daraus ergeben sich nicht nur Schwierigkeiten bei alltäglichen Verrichtungen, sondern auch Veränderungen des sozialen Lebens und Einbußen bei der Lebensqualität (RKI 2007).

1.1 Hohe Fallzahlen und Kosten

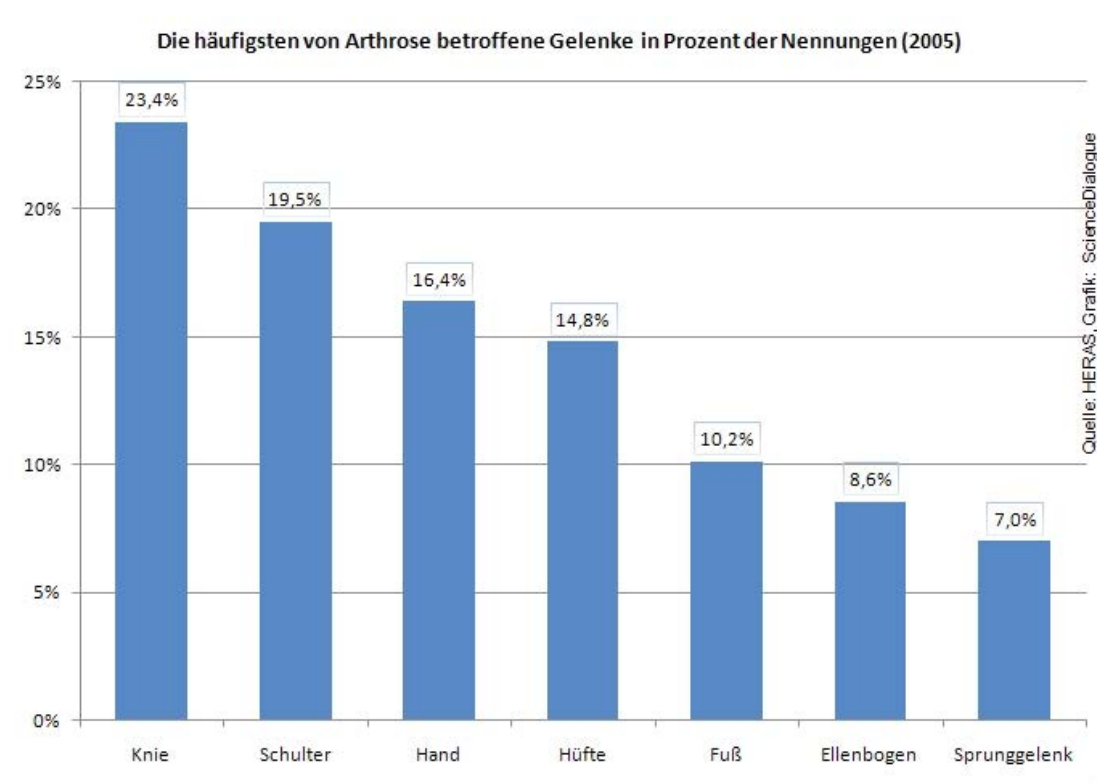
Es gibt verschiedene Maßnahmen, die den Prozess einer Arthrose verlangsamen können. Zuerst gilt es vor allem, Schmerzen zu lindern und die Beweglichkeit des Gelenks zu verbessern (siehe Kapitel Therapie, S. 14f). Die schlussendlich wirkungsvollste Therapie ist derzeit ein künstliches Gelenk (Prothese). So werden mit steigender Überalterung der Gesellschaft, aber auch mit wachsender Operationsbereitschaft in deutschen Krankenhäusern immer mehr neue Hüft- und Kniegelenke eingesetzt (implantiert). Die Zahl der Knieoperationen stieg in Deutschland zwischen den Jahren 2003 und 2009 um 43 Prozent. Hüftoperationen haben im selben Zeitraum um neun Prozent zugenommen. Im Jahr 2009 wurden rund 209.000 Hüft- und 175.000 Knieprothesen eingesetzt (Barmer GEK 2010). Arthrose ist die Ursache für einen Großteil derartiger Operationen.

Arthrosen können sich in jedem Lebensalter entwickeln, allerdings treten sie mit zunehmendem Alter häufiger auf. So sind 20-Jährige zu rund neun Prozent betroffen, bei den 34-Jährigen sind es bis zu 17 Prozent und bei den über 65-Jährigen steigt der Anteil auf bis zu 90 Prozent an (Pschyrembel 2009). Verlässliche Zahlen zur Häufigkeit der Arthrose liegen laut Robert Koch Institut für Deutschland allerdings bislang nicht vor. Repräsentative Bevölkerungsuntersuchungen, deren Diagnosen durch Röntgenaufnahmen gesichert sind, existieren für Deutschland nicht (RKI 2007). Schätzungen reichen von fünf bis zu zwanzig Millionen Betroffenen (idw 2010). Bisherige Röntgenuntersuchungen an über 65-Jährigen zeigten bei mindestens zwei von drei die typischen Zeichen einer Arthrose. Aber nicht alle leiden zwingend unter Beschwerden. Oft bleibt die Krankheit unbemerkt (Techniker Krankenkasse 2002).

Insgesamt errechnete das Statistische Bundesamt für das Jahr 2008 entstandene Gesundheitskosten zur Behandlung von Arthrosen von rund 7,6 Milliarden Euro bei Gesundheitskosten von insgesamt 254 Milliarden Euro, das sind knapp 3 Prozent. Frauen sind etwa doppelt so oft wie Männer von Arthrose, insbesondere Kniearthrose, betroffen (StBA 2010). Weshalb Frauen stärker betroffen sind, ist noch Gegenstand von Untersuchungen. Es kommen hormonelle Faktoren in Frage – so ist ein Zusammenhang von Osteoporose und Menopause bekannt – aber auch die geringere Muskelkraft und andere Verteilung der Muskeln sowie Mehrbelastungen durch Schwangerschaften sind mögliche Ursachen.

Immerhin lassen sich aus der sogenannten „Herner Arthrose-Studie (HERAS)“, einer Befragung von mehr als 8.000 über 40-jährigen Bürgern, Zahlen zur Arthrose in Deutschland auf rund 8,5 Millionen betroffene Erwachsene hochrechnen (Schlingensiepen 2006).

Abb.1: Die häufigsten von Arthrose betroffenen Gelenke



International geraten Muskel-Skelett-Erkrankungen wegen des zu erwartenden Kostenanstiegs aufgrund steigender Lebenserwartung verstärkt ins Visier. Denn angesichts der demografischen Entwicklung wird sich die Zahl der Erkrankten nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation, WHO, in den kommenden 20 Jahren verdoppeln (WHO 2003). So hatte die WHO die Jahre 2000 bis 2010 zum „Jahrzehnt der Knochen und Gelenke“ ernannt, um die gesundheitlichen und ökonomischen Folgen dieser Erkrankungen darzustellen sowie die Forschung auf diesem Gebiet zu stärken.

1.2 Der Unterschied zwischen Arthrose und rheumatischer Arthritis

Es gibt verschiedene Formen der Knorpel-Gelenkerkrankungen, die in die zwei Hauptgruppen Arthrose (engl. osteoarthritis) und rheumatische Arthritis (engl. rheumatoid arthritis) aufgeteilt werden.

Während Arthrose eine Art Gelenkverschleiß darstellt und insbesondere einzelne belastete Gelenke betrifft, auf welche die Erkrankung begrenzt ist, stellt die rheumatoide Arthritis eine den ganzen Körper betreffende Autoimmunerkrankung dar, die Entzündungen und eine Erkrankung in mehreren Gelenken zugleich auslöst (ähnlich wie bei Allergien richtet sich das Immunsystem hier gegen den eigenen Körper), während bei Arthrose einzelne Gelenke betroffen sind (Evans 2009).

Bei einer Arthrose kommt es zwar in Folge des Gelenkverschleißes auch zu entzündlichen Prozessen, aber diese sind nach bisherigem Wissensstand nicht die eigentliche Ursache für die Erkrankung des jeweiligen Gelenks.

Die bei weitem am häufigsten auftretende Form von Gelenkerkrankungen ist die oben beschriebene Arthrose. Sie ist auch Gegenstand dieses Handbuchs. Das europaweite Forschungsprojekt GAMBA (s. S. 15ff) ist visionär auf eine Heilung dieser Erkrankung ausgerichtet ist.

1.3 Vielfältige und oft noch unbekannte Auslöser einer Arthrose

Wie es zum Entstehen einer Arthrose kommt, ist nicht vollständig geklärt. So schreibt das Robert Koch Institut in seinem Gesundheitsbericht 2007: „Die Krankheitsursachen sind unterschiedlichster Natur und teilweise noch unbekannt. Gelenkverletzungen, angeborene und im Laufe des Lebens erworbene Gelenkfehlstellungen, Stoffwechselerkrankungen, eine genetische Veranlagung sowie eine mechanische Gelenküberlastung leisten einer Arthrose Vorschub“ (RKI 2007). Am Anfang steht meist eine Schädigung des Gelenkknorpels.

Allgemein wird unterschieden zwischen einer reinen Verschleißerkrankung, die je nach ererbter Veranlagung und der täglichen Beanspruchung der Gelenke mehr oder weniger früh auftritt (primäre Arthrose), und einer Erkrankung in Folge einer auslösenden Ursache (sekundäre Arthrose):

- Bei der **primären Arthrose** sind die Ursachen für den Verschleiß des Gelenkes ungeklärt; sie werden als Abbauprozess im Gelenk beschrieben. In der aktuellen Forschung wird jedoch diskutiert, ob es sich tatsächlich um einen reinen Gelenkverschleiß handelt, oder nicht doch ein krankmachender Prozess zugrunde liegt (idw 2010). So könnten etwa Veränderungen in der Gelenkschmiere (Brandt 2010) oder Veränderungen am Knorpel (DGrh 2010) das Gelenk langfristig schädigen.
- Die **sekundäre Arthrose** hingegen entsteht zweifelsfrei als Folge einer anderen Erkrankung oder von Unfällen. So können angeborene oder durch Unfälle hervorgerufene Gelenkfehlstellungen wie O- oder X-Beine oder sogenannte Stauchungsbrüche in Gelenksnähe den Knorpel schädigen und so eine Arthrose verursachen. Ein Meniskus-schaden oder die Entzündung eines Gelenks können ebenfalls Fehlbelastungen bewirken und somit das Knorpelgewebe zerstören – wobei nicht jeder Knorpelschaden zwangsläufig zu einer Arthrose führt. Als weitere Ursachen kommen zum Beispiel Stoffwechsel-

störungen (wie Diabetes), Infektionen, Kreuzbandverletzungen, Operationen, instabile Gelenke, schwache Muskulatur und die Überbeanspruchung etwa durch schwere körperliche Arbeit in Frage (Techniker Krankenkasse 2002).

Einen sehr großen Einfluss hat auch das Körpergewicht auf die Ausprägung einer Arthrose – egal ob primär oder sekundär. Eine australische Studie mit über 32.000 Teilnehmern zeigte, dass erhöhtes Körpergewicht das Risiko, an Arthrose zu erkranken, deutlich steigert. Besonders Schwergewichtige wiesen ein vierfach höheres Risiko auf (BioMed Central 2002).

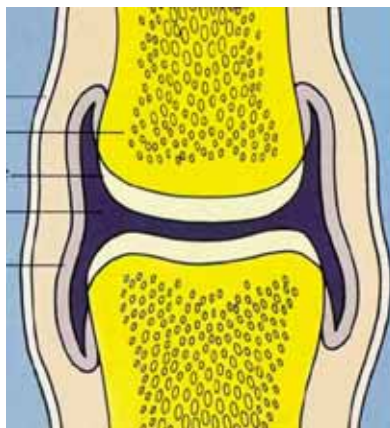
1.4 Das Gelenk

Gelenke sind bewegliche Verbindungsstellen an den Knochenenden. Dank der Gelenke können wir uns bewegen. Sie dämpfen plötzliche und harte Bewegungen und geben Halt. Beispielhaft wird im Folgenden an einem Kniegelenk gezeigt, wie es sich im Laufe einer Arthrose verändert.

1.4.1 Aufbau eines gesunden Gelenks

Abb. 2: Das gesunde Kniegelenk

Haut
Knochen
Knorpel
Gelenkschmiere
Gelenkkapsel



Quelle: Evans u.a. 2004

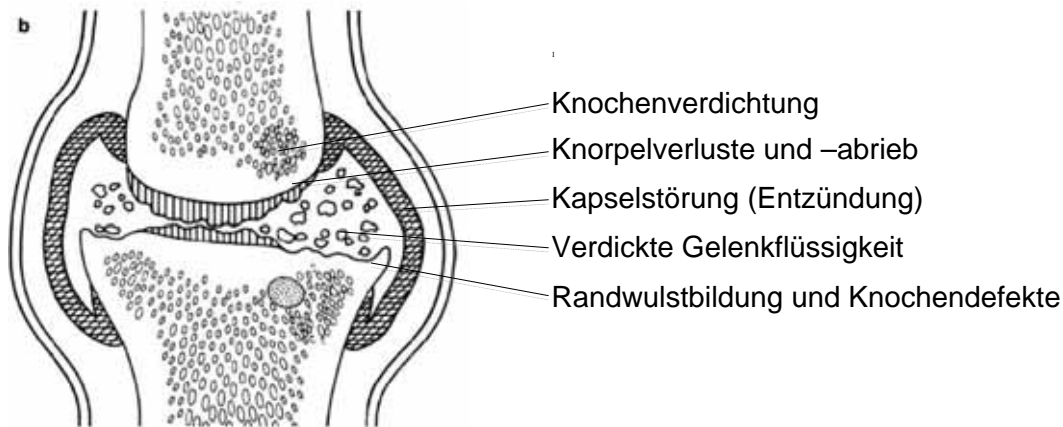
Gelenkschmiere: Die Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit) verbessert und erleichtert die Bewegung. Dieser Flüssigkeitsfilm wird von der inneren Gelenkschleimhaut gebildet.

Gelenkknorpel: Knorpel sind die Stoßdämpfer im Gelenk. Der glatte und elastische zwei bis fünf Millimeter starke Überzug an den Knochenenden schützt die Gelenke bei jeder Bewegung und ermöglicht einen im wahrsten Sinne des Wortes reibungslosen Ablauf. Im wesentlichen besteht Knorpel aus zwei Komponenten: Hauptbestandteil ist mit 65 bis 80 Prozent Wasser, das als wässriges Gel in einem strapazierfähigen Geflecht aus Kollagenfasern gebunden ist. Die Knorpelzellen (Chondrozyten) machen nur fünf Prozent der Knorpelmasse aus, aber sie haben eine zentrale Rolle, denn sie erzeugen die Kollagenfasern und bestimmte Proteine (Aggrecane), die mit Wassermolekülen das Gel und damit den Knorpel bilden (Groß 2010). Knorpel enthält keine Nerven und keine Blutgefäße. Ernährt werden die Knorpelzellen über die Gelenkflüssigkeit.

Gelenkkapsel: Die Gelenkkapsel ist eine Hülle aus Bindegewebe um das Gelenk. Sie umschließt die mit Gelenkflüssigkeit (Synovialflüssigkeit) ausgefüllte Gelenkhöhle, wird von der Gelenkinnenhaut ausgekleidet und besteht aus zweierlei Gewebeschichten.

1.4.2. Ein an Arthrose erkranktes Gelenk¹

Abb. 3: Arthrose im Gelenk



Quelle: Evans u.a. 2004

Im Zuge einer Arthrose kommt es zunächst zur Schädigung und zum Abbau von Gelenkknorpel. Ausgangspunkt ist meist ein Schaden im Knorpelüberzug. Oft ist der Schaden am Anfang oberflächlich nur auf eine kleine Fläche von rund zwei Quadratzentimetern begrenzt. Von der Gelenkinnenhaut wird an dieser Stelle dann weniger Gelenkschmiere gebildet und der Knochen beginnt sich direkt unter dem erkrankten Knorpel zu verdichten. Diese zusätzlichen **Veränderungen am Knochen** sind ein entscheidendes Zeichen für das **Frühstadium** einer Arthrose. Ohne diese Knochenveränderungen liegt ein Knorpelschaden als solcher vor, nicht aber eine Arthrose. Arthrose bedeutet deshalb immer Knorpelschaden mit Knochenveränderungen.

Langfristig kommt es schließlich zur **Zerstörung von Weichteilen** wie Gelenkschleimhaut, Kapseln und Bändern sowie gelenknahem Knochen. Dieser Prozess kann viele Jahre dauern. Durch Einrisse in der Knorpelschicht entstehen Zelltrümmer. Die Reizung des Gelenks führt gelegentlich zu einem Gelenkerguss (erhöhtes Aufkommen von Gelenkschmiere oder Einströmen von Flüssigkeiten wie Blut oder Eiter). Im **Spätstadium** ist der Gelenkknorpel im betroffenen Bereich nicht nur erkrankt und geschädigt, sondern sogar vollständig abgerieben und verschwunden. Der schließlich **freiliegende Knochen** reibt direkt auf dem Knochen der Gegenseite.

Die Knochen selbst werden wesentlich dichter und härter. An den Rändern der Gelenke entstehen große knöcherne Gelenkwülste. Diese Knochenzacken (Osteophyten) führen zu einer Verbreiterung des Gelenks. Die Beweglichkeit des Gelenks nimmt immer weiter ab.

Das Voranschreiten der Arthrose in einem erkrankten Gelenk folgt aber keinen festen Regeln. Vielmehr ist der Verlauf von Arthrosen individuell und nicht vorhersagbar. Die Erkrankung kann durchaus auch in einem bestimmten Stadium plötzlich zum Stillstand kommen.

¹ Techniker Krankenkasse 2002, RKI 2007, www.arthrose.de

1.5 Moderne Therapien

Wichtig bei einer Arthrose ist das eigene Empfinden des Patienten. Manche Patienten bemerken von ihrer Arthrose oft jahrelang nichts, obschon Röntgenbilder diese eindeutig belegen – so klagen nur etwa 15 Prozent der Patienten, bei denen per Röntgenaufnahme eine Kniearthrose nachgewiesen ist, über Knieschmerzen (Michael u.a. 2010).

Lesen Sie mehr zu typischen Beschwerden bei Arthrose, Diagnoseverfahren und Therapien von Arthrose im **Begleitbuch** zu diesem Handbuch **Kapitel 2**. Dort finden Sie auch Selbsthilfegruppen.

Weil die Erkrankung Arthrose mit einem Abbau des Knorpels beginnt, ist dies ein wesentlicher Ansatzpunkt für eine mögliche Arthrotherapie und -vorbeugung. Doch Knorpel heilt sehr schwer. Die für den Knorpelerhalt wichtigen Knorpelzellen machen nur fünf Prozent der Knorpelmasse aus. Sie produzieren das Kollagen, in das wiederum Wasser einlagert und das so den eigentlichen elastischen Knorpel bildet.

Die Knorpelzellen sind in diese dichte, voluminöse Struktur einzeln eingebettet und haben – anders als die Zellen des Knochens und anderer Gewebe im Körper – kaum direkten Kontakt zu ihren Nachbarn. Sie sind zudem nicht an den Blutkreislauf angeschlossen und bekommen ihre Nährstoffe stattdessen über die Gelenkflüssigkeit. Ohne den Anschluss an den Blutkreislauf werden sie auch nicht regelmäßig von Immunzellen aufgesucht, die den Körper durchstreifen, um schädliche Stoffe und gealterte Zellstrukturen aufzuspüren. Zusätzlich teilen sich Knorpelzellen weit weniger häufig als manch andere Körperzellen oder gar Blutzellen. So ist das kaum durchblutete Gelenk grundsätzlich in seiner Fähigkeit zur Selbstheilung eingeschränkt, und dieser Mangel verstärkt sich mit zunehmendem Alter.

Obwohl bereits im Jahr 1994 erste Zelltherapien für Gelenkdefekte eingesetzt wurden, gibt es bis heute keine Methode, die eine wirkliche Verbesserung gegenüber herkömmlichen Therapieansätzen zeigt – vor allem im Hinblick auf mittel- bis langfristige Effekte (Osch u.a. 2009). Selbst die drei derzeit am häufigsten bei jungen Menschen eingesetzten Techniken für eine Knorpelheilung wie

- das Anbohren des Knochens, um damit das Einwandern teilungsfähiger Knochenmarkszellen zu fördern (s. Mikrofrakturierung, Begleitbuch Kap. 1.3.5.1);
- Einspritzen von Vorläuferzellen der Knorpel- und Knochenzellen (s. Stammzellen S. 17f und Begleitbuch Kap. 3); oder
- die körpereigene Knorpelzelltransplantation (s. ACT, Begleitbuch Kap. 1.3.5.1)

bringen zwar eine Verbesserung der Symptome, ob sie langfristig das Risiko einer Gelenkdegeneration (Funktionseinschränkung/Gelenkabbau) vermindern, ist noch nicht belegt (Osch u.a. 2010).

Grenzen gesetzt sind zum Beispiel der körpereigenen Knorpelzelltransplantation, bei der gesunde Knorpelzellen an anderer Stelle entnommen, im Labor vermehrt und schließlich in den defekten Knorpel eingefügt werden. Denn mit zunehmendem Alter wird es zum einen immer schwieriger, intakte Knorpelzellen zu entnehmen, und zum anderen lassen sich die Zellen immer schlechter in Zellkultur züchten, weil sie sich immer weniger teilen.

In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern, die am Rande des Wissens hier und da einen Kiesel aufheben, während sich der weite Ozean des Unbekannten vor unseren Augen erstreckt.

Isaac Newton

2. GAMBA

Im EU-Projekt GAMBA (Gen aktivierte Matrizen zur Knochen- und Knorpelregeneration bei Arthrose, engl. „Gene Activated Matrices for Bone and Cartilage Regeneration on Arthritis“) suchen Forscher nach neuen therapeutischen Ansätzen für Arthrose, die eine Art Selbstheilungsprozess von innen anstoßen sollen. Denn bislang kann ein Voranschreiten der Erkrankung maximal etwas verzögert, die Knorpel und Knochen immer weiter schädigende, degenerative Erkrankung aber nicht wirklich aufgehalten werden. Bisherige Therapien sind erhaltend, kurzfristig verbessernd, aber nicht dauerhaft wirksam. Die Krankheit schreitet voran, bis schließlich ein Gelenkersatz notwendig wird (s. Therapien, Begleitbuch Kap. 1.3). Deshalb, und weil sehr viele Menschen betroffen sind, liegt es nahe, über neue Wege nachzudenken.

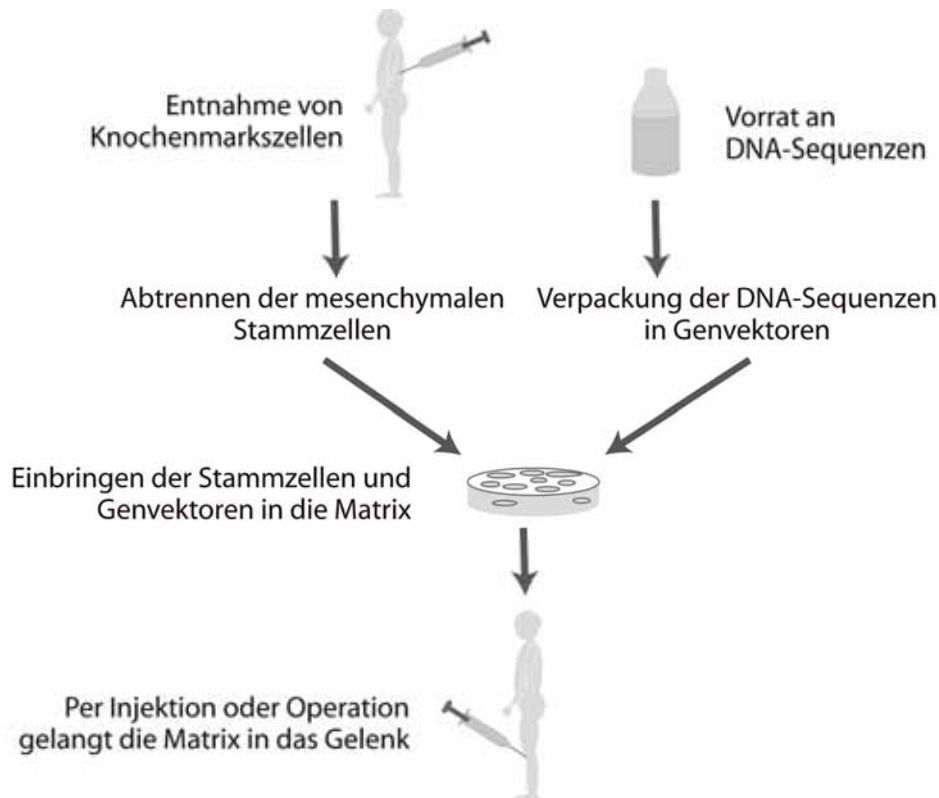
2.1 Mit geeigneten Mitteln von innen heilen

Im Projekt GAMBA setzt man nun statt der Knorpelzellen auf heilende Potenziale mesenchymaler Stammzellen (s. Stammzellen, Begleitbuch Kap. 3). Diese sind wie alle Stammzellen teilungsfähig und können mit bestimmten Proteinen (Eiweißen) angeregt werden, sich über wenige Zellgenerationen in die gewünschten Zelltypen wie Knorpel- oder Knochenzellen zu wandeln. Diese Stammzellen können aus dem Knochenmark oder Fettgewebe der Patienten selbst gewonnen werden (körpereigene Stammzellen).

Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, sollen die Stammzellen nach der Entnahme im Labor isoliert, vermehrt und schließlich in eine sogenannte Gen aktivierte Matrix (GAM) eingebettet werden. Die Matrix (Mehrzahl „Matrizen“) ist ein bioverträgliches Material – entweder kleine Keramikkügelchen mit vielen sehr kleinen Poren oder spezielle Gele oder ein Gerüst. In dieses Biomaterial werden neben den Stammzellen sogenannte Genvektoren eingebettet (mehr zu Gentherapie s. Begleitbuch Kap. 4). Diese Genvektoren oder auch Gentaxis können ausgewählte therapeutische Gene in die Zellen schleusen, die in den Zellen zur Produktion bestimmter Proteine führen. Die Proteine sind die therapeutischen Wirkstoffe im Projekt GAMBA. So können bestimmte Proteine entzündungshemmend wirken. Andere Proteine können Stammzellen dazu anregen, sich gezielter in Knochen- oder Knorpelzellen zu wandeln. Dann wäre für heilenden Zellnachschub der Arthrose geschädigten Knorpel und Knochen gesorgt.

Die Vision von GAMBA ist, dass solche Gen aktivierten Matrizen zur Knochen- und Knorpelregeneration bei Arthrose schließlich in ein erkranktes Gelenk entweder in Form eines dreidimensionalen Gerüsts per Operation oder in Form gelöster Kügelchen per Spritze eingebracht werden könnten. Erst wenn die Matrizen im Gelenk an ihrem Bestimmungsort sind, soll von außen chemisch oder physikalisch der Heilungsprozess gestartet und gesteuert werden. Das Ablesen der genetischen Codes (Information) beginnt und damit die Herstellung der heilenden Proteine. Gleichzeitig werden die Stammzellen freigesetzt.

Abb. 4: Stammzellen: vom eigenen Körper zurück ins Gelenk



Aus dem Rückenmark werden Stammzellen entnommen und von diesen diejenigen isoliert, die sich über mehrere Generationen zu Knorpel- und Knochenzellen wandeln können (mesenchymale). DNA-Sequenzen für die Herstellung heilender Proteine werden in Gentaxis verpackt und gemeinsam mit den Stammzellen in Keramikkügelchen, Keramikstrukturen oder Gele eingebettet. Anschließend wird die jeweilige Matrix entweder per Spritze oder Operation in das erkrankte Gelenk eingebracht.

Grafik: ScienceDialogue

GAMBA will im experimentellen Stadium idealer Weise folgende Prozesse kombinieren:

- Erstens sollen **Entzündungsprozesse gestoppt** werden,
- zweitens wird eine **Heilung des Knorpels** und
- drittens eine **Heilung des Knochens** angestrebt.

Für jeden einzelnen der drei Heilungsprozesse soll im Labor- sowie Tierversuch die beste Wirkstoffkombination (z.B. welcher Genvektor erreicht in welcher Verpackung die bestmögliche Verbreitung in den Zielzellen) gefunden und deren Machbarkeit belegt werden. Es kann am Ende durchaus sein, dass nur einer oder keiner der drei angestrebten Heilungsprozesse durch die besondere Wirkstoff-, Matrix- und Zellkombination von GAMBA erreicht werden kann.

Ein besonderer Schwerpunkt von GAMBA liegt auf der für die Produktion der Wirkstoffe nötigen **bedarfsgerechten Steuerung von Reaktionszeitraum und –ort.**

GAMBA ist ein Grundlagenforschungsprojekt, dessen Potenziale zunächst mit tierischen und menschlichen Zellen im Reagenzglas (in vitro), tierischen Organen wie Rindergelenken im Labor (ex vivo) und schließlich im lebenden Organismus (Maus, Kaninchen, Ziege) erforscht werden. Klinische Studien (s. Begleitbuch Kap. 4.5), die Wirkungen und Nebenwirkungen beim Menschen untersuchen, sind nicht Bestandteil des GAMBA-Projekts, sondern werden erst viel später und nach präklinischen Studien begonnen, sollten sich GAMBA-Therapeutika im Labor und im Tierversuch als wirkungsvoll erweisen (s. Ethik S. 42ff). Dennoch wollen die Forschenden bereits jetzt den Dialog mit Laien beginnen, um deren Einschätzung der Chancen und Risiken in den Forschungsprozess einfließen zu lassen.

2.2 Das therapeutische Forschungsspektrum von GAMBA

GAMBA verfolgt in diesem Sinne einen Ansatz innovativer Medizin, bei dem zugleich mehrere neuartige Ansätze, die in der aktuellen Forschung als potenziell wirksam gelten, ideal zusammengeführt werden sollen:

- Körpereigene Stammzellen
- Gentherapie mittels Gensequenzen in Genvektoren
- Biologisch wirksame Proteine (Wachstumsfaktoren)
- Nanomaterialien
- Biomaterialien zur Gewebezüchtung (Tissue Engineering)
- Pharmakologische Wirkstoffe

2.2.1 Stammzellen

Die bei GAMBA eingesetzten Stammzellen (mesenchymale Stammzellen) sind Vorläuferzellen des Bindegewebes (Weichteilgewebes), die sich über mehrere Generationen zu Knochen-, Knorpel- und Fettzellen wandeln (ausdifferenzieren) können. (Stoddart u.a. 2009). Sie zeigen ein sehr gutes Potenzial für eine Therapie von Arthrose (Charbord 2010). Diese Stammzellen bilden auch im erwachsenen Organismus laufend Knorpel- Knochenzellen nach, allerdings mit zunehmendem Alter weniger häufig (s. Stammzellen Begleitbuch Kap. 3).

Im Grunde könnten betroffenen Patienten auch Knorpel- und Knochenzellen entnommen werden, diese im Labor vermehrt und anschließend in das erkrankte Gelenk eingebracht werden. Aber die Zahl an Knorpelzellen in einem Gelenk ist sehr gering, sie teilen sich kaum. Knochenzellen wiederum können nur schwer gewonnen werden. Deshalb will GAMBA mithilfe der gut aus dem körpereigenen Knochenmark isolierbaren Stammzellen für den notwendigen Zellenachschub sorgen, indem die Stammzellen, angeregt durch die selbst produzierten Proteine, zu Knorpel- und Knochenzellen werden (s. Chancen von GAMBA S. 29ff).

Bei GAMBA sollen die Stammzellen mit Hilfe zweier Proteine (in diesem Fall Wachstumsfaktoren) dazu angeregt werden, sich entweder in Knochen- oder Knorpelzellen zu wandeln. Für eine Wandlung in Knorpelzellen ist ein ausgeklügeltes Wechselspiel diverser Proteine nötig, das bisher noch nicht ganz verstanden ist. Aber man kennt die wichtigsten davon (Chen u.a. 2008).

Im Forschungsprojekt GAMBA werden tierische und menschliche Stammzellen in Kombination mit unterschiedlichen Genvektoren, Matrizen und Nanopartikeln getestet. Die menschlichen Stammzellen können käuflich für den Laborbedarf erworben werden oder sie stammen vom einem der Forschungsteams an der National University of Ireland in Galway, Irland oder am Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam (s. Organisationsstruktur S. 26). Die Stammzellen stammen von Freiwilligen oder Patienten, die einer Verwendung in der Forschung zugestimmt haben (s. „informierte Zustimmung“ im Ethikkapitel S. 47).

Mehr zu Stammzellen finden Sie im **Begleitbuch** zu diesem Handbuch in **Kapitel 4**

2.2.3 Genvektoren

„Grundsätzlich erscheint Gentherapie im Falle von Arthrose attraktiv, weil Arthrose einerseits nach wie vor schwer behandelbar ist, andererseits als lokale, nur wenige Gelenke betreffende Erkrankung gute Ziele für eine Gentherapie bietet“, erklärte der Genforscher Christopher H. Evans, einer der Beiräte von GAMBA, in einer Veröffentlichung (Evans u.a. 2009, Übersetzung: B. Lugger).

Um eine bessere Wirkung zu erzielen, sollen die Proteine nicht selbst in das erkrankte Gelenk gespritzt, sondern bestimmte DNA-Sequenzen, die in der Zelle zur Herstellung der Proteine führen, in die Zellen geschleust werden.

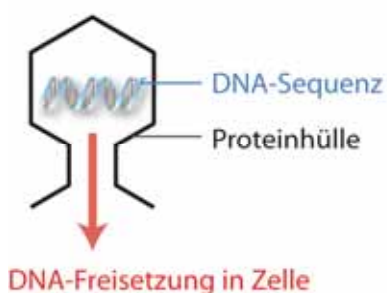
Dafür werden die DNA-Sequenzen für die Bildung der Proteine zuerst als sogenannte cDNA (copy DNA) technisch isoliert. Forscher kombinieren diese cDNA schließlich mit bestimmten Start- und Stoppssequenzen und verpacken die gesamte DNA-Sequenz in Genvektoren (Gentaxis), die die Zellhülle gut durchdringen können und im Inneren der Zelle ihre Genfracht abladen. Dann sollen die Zellen selbst die heilenden Stoffe herstellen.

Als Gentaxis werden im Projekt GAMBA nicht-virale (z.B. Fettkügelchen) und adenovirale Genvektoren (entschärfte Erkältungsviren) eingesetzt, in die die cDNA eingebracht wird. Die Genvektoren transportierten die DNA-Sequenzen bis in den Zellkern. Diese werden aber in der Regel nicht in das Genom (Erbgut) der Zielzelle selbst eingebaut, sondern sind vorübergehend zusätzlich im Zellkern vorhanden (Ausnahmen: s. Risiken S. 35f). Im Zuge der ständigen Zellteilung verringert sich daher der Anteil an Zellen mit den eingebrachten Genvektoren jeweils um die Hälfte.

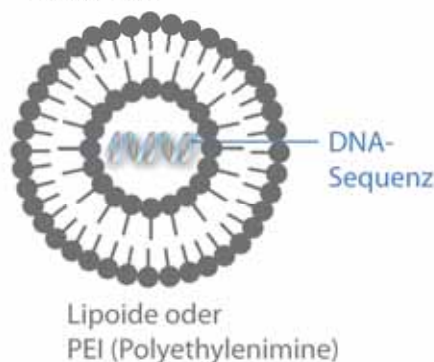
Abb. 5: Genvektoren

Genvektoren

viraler
Genvektor



nicht viraler
Genvektor



Grafik:
Science Dialogue

Adenovirale Genvektoren werden bei GAMBA vor allem wegen ihrer hohen Wirksamkeit, mit der sie genetisches Material in Zellen einbringen, eingesetzt. Sie stammen von Erkältungsviren ab und sind biologisch darauf spezialisiert, ihre Genfracht in den Zielzellen abzuladen. Vor einem Einsatz als Genvektoren werden sie selbst genetisch sozusagen ausgeschlachtet, damit sie in der Regel sich nicht mehr vermehren können, und mit dem neuen Wunschgenom befüllt. Die adenoviralen Genvektoren sind für GAMBA als besonders effektive Genvektoren vor allem während der Testphasen im Labor interessant, um zu zeigen, ob die verschiedenen Vorhaben grundsätzlich funktionieren, sprich, die Zellen die gewünschten Proteine bilden. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Adenovirus-Modell als Gentaxi bei Arthrose eines Tages klinische Anwendung findet, ist dagegen aus heutiger Sicht eher gering. Denn adenovirale Genvektoren bergen für Menschen auch bei lokaler und zeitlicher Beschränkung gewisse Risiken (s. Risiken S. 41f). In der Grundlagenforschung sind sie aber zunächst hilfreich, weil sie sehr effektiv neue Gene in Zellen einschleusen können und die Forscher prüfen können, ob die Genexpression grundsätzlich funktioniert. Ist die Machbarkeit belegt (Proof of Principle), gilt es, eventuell geeignetere Genvektoren für eine tatsächliche Therapie zu finden.

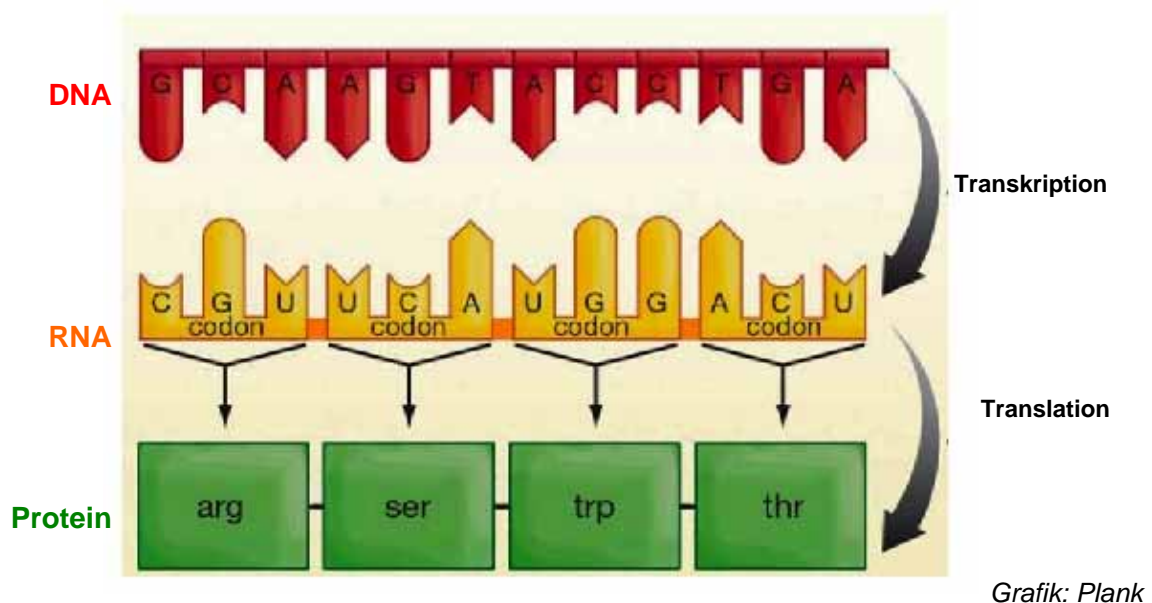
Für eine spätere Anwendung am Menschen untersucht GAMBA deshalb zugleich die Potenziale **nicht-viraler Vektoren**. Für zwei nicht-virale DNA-Verpackungen haben die beteiligten Forschergruppen bereits eine hohe Expertise: Polyethylenimine (Kunststoffe) und bioabbaubare Fettkügelchen (Lipoplexe), die ihre Genfracht zwar nicht so effektiv wie die Adenoviren, aber in noch immer zufriedenstellenden Raten in den Zielzellen abladen.

Mehr zu Chancen und Risiken einzelner Genvektoren und bisherigen Erfolgen und Rückschlägen der Gentherapie finden sie im umfangreichen **Kapitel 4 des Begleitbuchs**.

2.2.2 Biologisch wirksame Proteine

Proteine zählen zu den wichtigsten Bausteinen des Lebens. Sie sind für sämtliche Lebensfunktionen verantwortlich. Sie werden in den Zellen durch Ablesen und Übersetzen der Gene gebildet (s. Biologische Grundlagen, Begleitbuch Kap. 2).

Abb. 6: Ablesen und Übersetzen des genetischen Codes für die Bildung von Proteinen



*Eine Heilung von innen versprechen die bei GAMBA mithilfe von Gentaxis in die Stammzellen eingebrachten Erbgutabschnitte –(DNA-sequenzen). Diese werden im Zellinneren in die sogenannte RNA (Ribonukleinsäure) umgeschrieben und die Information der RNA schließlich für den Bau der gewünschten Proteine übersetzt. Diese **Proteine** sind die **eigentlichen Wirkstoffe** im Gelenk. Sie sollen die Entzündung hemmen und die Knorpel- und Knochenheilung anregen.*

Mehr zu biologischen Grundlagen im **Begleitbuch Kapitel 2.**

Rund 20.300 verschiedene Proteine im menschlichen Körper sind heute bekannt. Sie stehen in ständigem Austausch miteinander und regen Körperzellen zu neuen Prozessen an. An der weiteren Aufschlüsselung der Proteine im menschlichen Körper (Proteomik) und an ihren Wechselwirkungen, vielfältigen Funktionen und Steuerungsmöglichkeiten wird intensiv geforscht (s. Epigenetik, Begleitbuch Kap. 2.2).

Auch die Fülle der am Krankheitsgeschehen einer Arthrose beteiligten Proteine ist sehr groß. Alleine nach einer Verletzung des Knorpels haben Forscher inzwischen fast 700 Proteine ausgemacht, von denen im Gelenk in Reaktion auf die Verletzung mehr oder weniger gebildet werden (Pitzalis u.a. 2008). Immerhin gibt es für das Krankheitsgeschehen zentrale Proteine und damit auch solche, die diesem gegensteuern können. Bereits heute ist beispielsweise eine Therapie mit dem körpereigenem Protein Interleukin-1Ra bei Arthrose zugelassen (s. Begleitbuch Therapien Kap. 1.3.3).

Mehr zu Proteinen und den DNA-Sequenzen (Genen) als Grundbausteinen des Lebens finden Sie im **Begleitbuch** zu diesem Handbuch in **Kapitel 2.**

Bei GAMBA werden **dreierlei Proteine** getestet:

- Ein Protein soll den oft auch bei einer Arthrose auftretenden **Entzündungsprozess** stoppen, das sogenannte Interleukin 10 (IL-10). Es gilt als eines der wichtigsten entzündungshemmenden Proteine. Die Interleukine wirken lokal. Die betroffenen Zellen ändern ihren Stoffwechsel und fördern damit ihre Erneuerung und sie beeinflussen benachbarte Zellen, es ihnen gleichzutun. Im Folgenden sprechen wir von „entzündungshemmendem Protein“.
- Ein anderes Protein soll Stammzellen dazu anregen, sich in **Knorpelzellen** zu wandeln – der Transforming Growth Factor- β (TGF- β , dt. transformierender Wachstumsfaktor-beta). TGF- β ist bekannt für diese Wirkung und ein breites Spektrum weiterer Funktionen – auch für eine antientzündliche Wirkung. Im Folgenden sprechen wir von „Knorpelprotein“.
- Das dritte Protein soll Stammzellen dazu anregen, sich in **Knochenzellen** zu wandeln – das Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2, dt. gestaltwandelndes Knochenprotein). BMP gehören zur Gruppe der oben genannten TGF. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung. Im Folgenden sprechen wir von „Knochenprotein“.

Für die beiden Knorpel- und Knochenproteine soll jeweils zuerst im Laborversuch mit Zellen die minimal nötige Dosis definiert werden, die zur Bildung von Knorpel- oder Knochengewebe führt, und das dafür optimale Zeitfenster. Zudem wird erforscht, welche Genvektoren als „Taxis“ am besten für den Transport der Gene geeignet sind und welche Biomaterialien Stammzellen und Genvektoren am besten aufnehmen und abgeben können.

Anschließend werden Knorpel- und Knochenbildung auch an tierischen und menschlichen Knorpel- und Knochenproben im Labor untersucht. Bei einem erfolgreichen Verlauf können erste Studien im Kleintiermodell (zum Beispiel mit Mäusen) folgen.

2.2.4 Nanomaterialien

Grundsätzlich sind alle bei GAMBA eingesetzten Genvektoren unter 100 Nanometer (1 Nanometer entspricht 1 Milliardstel Meter) groß und zählen somit zu den Nanopartikeln (Nanos = Zwerg, s. Nanomedizin, Begleitbuch Kap. 5). Um sie besser zu schützen, werden sie im Projekt GAMBA zusätzlich mit einem Mantel aus wasserlöslichen und ungiftigen Polyethylenglykol-Molekülen umhüllt (PEG) und es entstehen sogenannte COPROGS (Copolymer Protected Gene Vectors, mit verschiedenen Polymeren geschützte Genvektoren). Durch diesen Schutzmantel werden die Genvektoren im Körper nicht so leicht von Fresszellen der Immunabwehr abgebaut.

Im Forschungsprojekt GAMBA kommen außerdem noch wenige Nanometer große Eisenoxid-Teilchen zum Einsatz, die sich in magnetischen Wechselfeldern erwärmen (sogenannte superparamagnetische Nanopartikel). Mit ihrer Hilfe hofft man, von außen die Freisetzung bestimmter Gensequenzen steuern zu können (s. zeitlich-räumliche Steuerung S. 27f). Ähnliche Eisenoxid-Teilchen sind als Kontrastmittel für die Kernspintomographie zugelassen und werden in der täglichen Klinikroutine verwendet (s. Nanomedizin, Begleitbuch Kap. 5).

Im Laufe des Projekts wird sich zeigen, wo diese wenige Nanometer großen Eisenoxid-Teilchen am besten platziert werden:

- Sie könnten in einer der Matrizen, dem Gel, verstreut sein.
- Sie könnten mit einem Genvektor direkt verbunden sein und mit ihnen in die Zielzellen eingebracht werden.
- Sie könnten direkt in die mesenchymalen Stammzellen eingebracht werden, noch bevor diese in die Matrix eingebettet werden.

Einen Überblick zum gegenwärtigen Stand der Nanomedizin finden Sie im **Begleitbuch Kapitel 5**.

2.2.5 Grundgerüste zur Gewebezüchtung (Tissue Engineering)

Wie oben beschrieben, werden im Projekt GAMBA die unterschiedlichen Bausteine, die eine Heilung von innen ermöglichen sollen – Stammzellen, Genvektoren und Nanopartikel – in funktionelle vom Körper abbaubare Materialien eingebunden. Für die Knochen kommen spezielle keramische Materialien und für den Knorpel Gele als Matrizen in Frage. Im Labor werden diese Matrizen ähnlich wie im Gelenk in Schichten aufgebaut. In welcher Form sie idealerweise im Körper eingebracht werden könnten, ist Gegenstand der Forschung von GAMBA.

2.2.5.1 Kalziumphosphat-Matrix für den Knochen

Kalziumphosphat ist ein Mineral und zugleich ein wesentlicher Bestandteil von Knochen. Es bietet sich als Matrix für einen Knochenaufbau an. Zudem kann es so hergestellt werden, dass

es an seiner Oberfläche Poren bestimmter Größen bildet, die Stammzellen und Genvektoren idealen Platz bieten. Das an GAMBA beteiligte Forschungsinstitut Biomatlante (s. Organisationsstruktur S. 31) arbeitet schon lange mit einem solchen Kalziumphosphat mit Mikro- und Makroporen (Micro Macroporous Biphasic Calcium Phosphate, MBCP). Das Material kann vom Körper aufgenommen und abgebaut werden und ist bereits freigegeben für den klinischen Einsatz (Goyenvalle u.a. 2010, Sohler u.a. 2009).

Die sehr kleinen Granulate des MBCP werden in Polymere wie zum Beispiel Hyalurongele (s. Hyaluron S. 22) eingebracht. Diese Kombinationen aus MBCP und Gel können in verschiedenen Varianten hergestellt werden:

- MBCP kann als Pulver in dem Gel gelöst und in das Gelenk gespritzt werden, dabei kann die Größe der Pulverkörner entscheidend dafür sein, wie gut der Knochenaufbau funktioniert (Layrolle u.a. 2009).
- MBCP kann als dreidimensionales, formbares Implantat operativ eingefügt werden (Cordonnier u.a. 2010).
- Auch Kombinationen mit sogenanntem Gewebekleber (Fibrinkleber) oder sogenannter Knochenpaste sind auf dem Markt.

Im Projekt GAMBA sollen die Porengrößen und die Oberflächen der Kalziumphosphate für die Kombination mit Zellen und Genvektoren optimiert werden. Wichtig ist auch, dass die Strukturen schließlich die Genvektoren im Körper gezielt freigegeben, damit die gewünschte Reaktion starten kann.

2.2.5.2 Hyalurongel für den Knorpel

Hyaluronsäure ist ein Hauptbestandteil der Gelenkschmiere, aber auch ein Baustein des Knorpelgrundgerüsts im Gelenkknorpel. Die Säure kann viel Wasser binden und bildet so das stoßdämpfende und schmierende Hyalurongel. In der Arthrosetherapie werden Hyalurongele seit längerem in sogenannten Aufbauspritzen verwendet, die eine vorübergehende Besserung der Symptome bringen (s. Therapien, Begleitbuch Kap.1.3.3). In der Kosmetik wird Hyaluronsäure als Antifaltenmittel in Cremes vielfach verwendet.

Das Hyalurongel, das bei GAMBA zum Einsatz kommt, lässt sich nach Bedarf verteilen und schichten; Zellen und andere Stoffe können eingebettet werden (Khademhosseini 2010). Mit diesem Material wird bereits auch in Kombination mit Zellen viel und erfolgversprechend geforscht. So zeigte beispielsweise ein in Gelenke injizierbares Gelgemisch aus Hyaluronsäure mit körpereigenen Knorpelzellen und stützenden Inhaltsstoffen im Maus- und Rinder-versuch gute Ergebnisse (Pereira u.a. 2009).

Das in GAMBA eingesetzte Hyalurongel reagiert auf Veränderungen der Temperatur. So soll das Gel später bei einem Anstieg der lokalen Temperatur auf rund 42°C im Gelenk aufquellen und auf diese Weise Genvektoren in das umgebende Gewebe abgeben. Damit kann eine der möglichen Varianten der zeitlichen Steuerung (s. S. 23) der Heilprozesse erreicht werden.

Im GAMBA-Projekt soll das Hyalurongel als einspritzbares (injizierbares) Trägermaterial für Genvektoren, MBCP-Matrizen, Stammzellen und Nanopartikel getestet und optimiert werden. So wird etwa die Stabilität der Gele untersucht, wie wirksam sie Genvektoren freisetzen oder wie viele der gewünschten Proteine im Gel gebildet und abgebaut werden.

2.3 Zeitlich-räumliche Steuerung des Heilungsprozesses

Ein Kernpunkt von GAMBA ist die angestrebte Steuerung der Heilungsprozesse von außen. Erst nach dem Einbetten der Matrizen in betroffene Gelenke sollen durch ausgeklügelte Mechanismen die unterschiedlichen Prozesse – Entzündungshemmung, Knochen- und Knorpelaufbau – gestartet werden können. Eventuell soll eine solche Startreaktion bei Bedarf, nachdem die erste Reaktion abgeklungen ist, sogar wiederholt werden können.

Ein gezieltes Abschalten der Reaktion ist nicht vorgesehen: die Reaktion klingt langsam ab. Überschüssige Genvektoren sollten dann vom Körper im Laufe der Zeit abgebaut werden. In Abhängigkeit der Stabilität des jeweils produzierten heilenden Proteins wird dieses dann ebenfalls irgendwann nicht mehr produziert und abgebaut.

Auch räumlich sollten Stammzellen, Genvektoren und Nanopartikel etwa durch die Anbindung an die jeweilige Matrix sowie durch die relative Abgeschlossenheit des Gelenks gezielt am Wirkort gehalten werden. Diese zeitlich-räumliche Beschränkung soll mögliche Nebenwirkungen wie etwa überschießende Gewebsneubildungen oder Immunreaktionen verhindern helfen (Salzmann 2005) (s. Risiken S. 35ff).

Im Rahmen von GAMBA wird jedoch nicht untersucht, ob sich Genvektoren, Wachstumsfaktoren oder Nanopartikel über das Knorpel-Knochenumfeld hinaus im Körper verbreiten. Derartige sogenannte toxikologische Untersuchungen wären – sollten sich die GAMBA-Experimente als wirksam erweisen – als nächster Schritt vor klinischen Studien (s. Klinische Studien, Begleitbuch Kap. 4.5) noch zwingend nötig.

Das jeweilige Freisetzen der Genvektoren sowie das Einschleusen der entsprechenden DNA-Sequenzen in die Stammzellen und damit die Bildung der gewünschten Proteine soll, je nach System, biologisch, medikamentös oder physikalisch (siehe unten) gestartet werden.

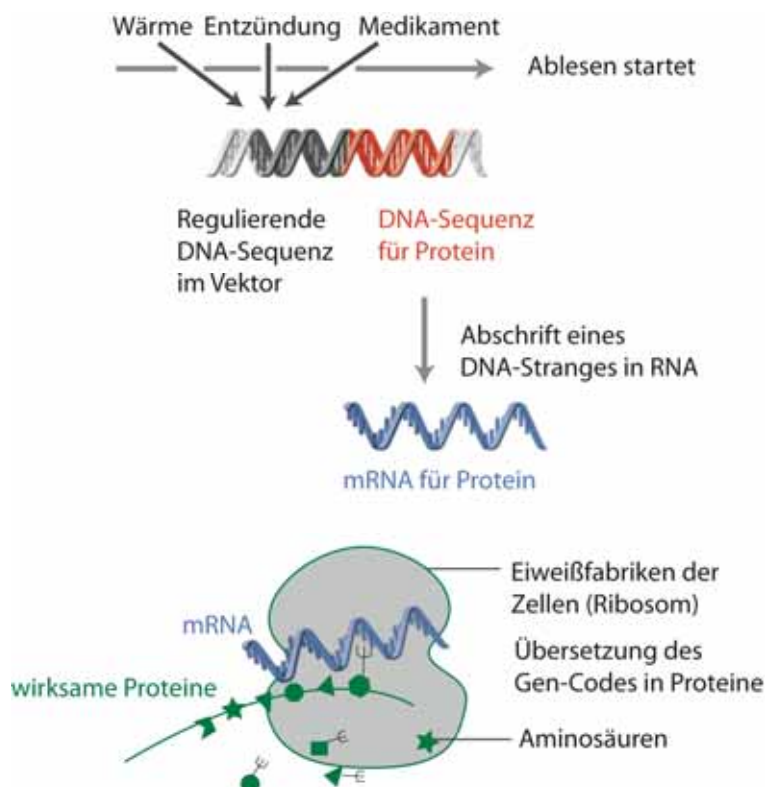


Abb. 7: Steuerung der Genvektoren

Bei GAMBA wird dem jeweiligen Genabschnitt für das gewünschte Wirkstoffprotein eine DNA-Sequenz vorgeschaltet, die auf bestimmte Stoffe (körpereigene Entzündungsproteine, Medikament) oder auf Wärme reagiert und damit das Ablese und die Bildung des Wirkstoffes in den Eiweißfabriken der Zellen (Ribosom) startet.

Grafik: ScienceDialogue

Deshalb enthalten die Genvektoren nicht nur genetische Informationen (Codes) für die Proteine, von denen man sich eine heilende Wirkung verspricht. Sie transportieren zusätzlich Genabschnitte, die auf bestimmte biologische oder pharmakologische Signale reagieren, so dass das Ablesen der Genabschnitte startet. Je drei Basen stehen für eine bestimmte Aminosäure. Dieser Code wird in den Eiweißfabriken abgelesen und durch Aneinanderreihen diverser Aminosäuren werden die therapeutischen Proteine gebildet (Genexpression).

2.3.1 Biologischer oder medikamentöser Start

Der Aufbau von DNA-Sequenzen aus einzelnen Bestandteilen im Labor ist, wie etwa bei den Forschern dieses Projekts an der Technischen Universität München, gängige Praxis. Die einzelnen Teil-DNA-Abschnitte dafür können gezielt aus menschlichem oder tierischem Erbgut isoliert oder auf Bestellung künstlich hergestellt werden. Der Weltmarktführer, das Regensburger Unternehmen GeneArt AG, stellt beispielsweise künstliche Erbinformations-Abschnitte im großen Stil her – Anfang 2010 waren dies rund 3000 künstliche Gene pro Monat (Grolle 2010).

Für einen biologischen oder pharmakologischen Start könnten bei GAMBA zwei Wirkprinzipien eingesetzt werden:

- **Biologisches Wirkprinzip:**

Ein körpereigenes Protein, das im Zuge einer **Entzündungsreaktion** von Körperzellen gebildet wird (Cox-2), führt letztlich zur **bedarfsabhängigen Produktion des Proteins, das die Entzündung hemmt**. Dafür setzen die Forscher vor dem Genabschnitt, der zur Herstellung des entzündungshemmenden Proteins führt, einen Abschnitt (Cox-2-Promotor), der erst aktiviert wird, wenn im Zuge einer Entzündung das Protein Cox-2 gebildet wurde. Den Genabschnitt, der so das Ablesen reguliert, nennt man Promotor.

- **Medikamentöses Wirkprinzip:**

Eine andere Variante, um das Ablesen des gewünschten Genabschnitts und damit die körpereigene Herstellung wirksamer Proteine zu starten, können Wirkstoffe sein, die als Medikament verabreicht werden. Der antibiotische Wirkstoff Doxycyclin wird auf diese Weise verwendet, um die Herstellung des Knochenproteins BMP-2 zu starten. Das Knochenprotein regt die Stammzellen an, sich in Knochenzellen zu wandeln. Denkbar ist auch eine Kombination, die letztlich zur Produktion des Knorpelproteins TGF- β führt. In Tierversuchen konnte bereits eine solche Doxycyclin-Regulation mit nicht-viralen Genvektoren im Knorpeldefektmodell nachgewiesen werden (Ueblacker u.a. 2004).

Das Arzneimittel wird in Laborversuchen in das Nährmedium für die Zellen gegeben oder direkt in das tierische Gelenk eingespritzt. In späteren Tierversuchen wird es der Nahrung beigemischt. Doxycyclin ist ein für den Menschen zugelassenes Antibiotikum. Die Dosis für den Anstoß der bei GAMBA angestrebten Reaktion wäre deutlich geringer als die notwendige Dosis für eine Wirkung als Antibiotikum. Im Projekt bleibt aber offen, ob oder wie dieser Wirkstoff beim Menschen angewandt würde.

2.3.2 Physikalische Startmöglichkeiten durch Hitze

Eine weitere Steuerungsmöglichkeit der Aktivierung der Genvektoren könnten superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel sein, die in einem Magnetfeld zu schwingen beginnen und somit Wärme erzeugen. Die betreffende DNA-Sequenz hat an ihrem Anfang einen Genabschnitt eines Promotors (HSP70) vorgeschaltet, der auf Hitze reagiert und somit das Ablesen und die Bildung des **Knorpelproteins** TGF- β startet.

Für die Aktivierung der Protein-Herstellung soll am Wirkort eine Temperatur von 42 bis maximal 45 Grad Celsius erzeugt werden. Es genügt ein relativ kurzer Hitzeimpuls von wenigen Minuten, damit die Reaktion startet (Deckers 2009). Es ist wichtig, dass eine Erwärmung nicht zu lange dauert, um mögliche Hitzeschäden an den Zellen zu vermeiden. Eventuell könnte ein solcher Impuls mehrmals erfolgen und die gewünschte Reaktion wiederholt auslösen.

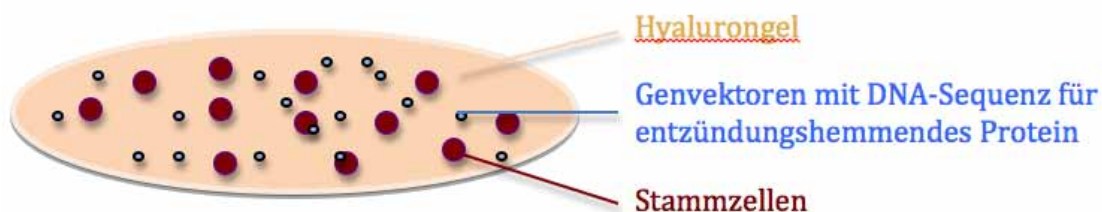
Die Erwärmung kann dank der Eisenoxid-Nanopartikel im Magnetfeld noch einen anderen Effekt erzeugen. Das Hyalurongel könnte je nach Temperatur aufquellen oder schrumpfen und so Genvektoren oder Stammzellen entweder freisetzen oder binden (s. Hyalurongel S. 22). Es ist ein Teilziel von GAMBA, ein solches maßgeschneidertes temperaturabhängiges Gel zu entwickeln.

2.4 Potenzielle therapeutische Module (Bausteine)

Anhand der ausgewählten Proteine (entzündungshemmende Proteine, Knorpel- oder Knochenproteine) wollen die GAMBA-Forscher zeigen, dass verschiedene Techniken der Steuerung funktionieren. Dazu werden unterschiedliche Kombinationen von Matrizen mit Stammzellen und Genvektoren mit jeweiligem Startsystem untersucht.

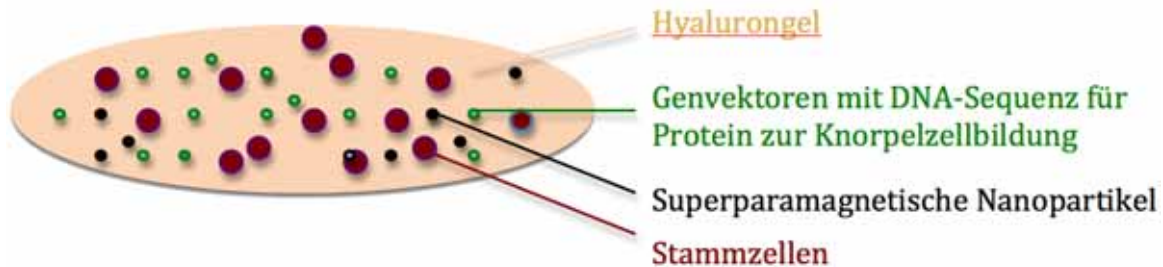
Abb. 8a-c: Therapeutische Module

a) Als **entzündungshemmende**, aktive Schicht käme ein Modul aus Hyalurongel in Frage, in das sowohl Stammzellen als auch Genvektoren eingebettet sind, die auf eine vorhandene Entzündung reagieren. Dadurch wird das entzündungshemmende Protein gebildet.

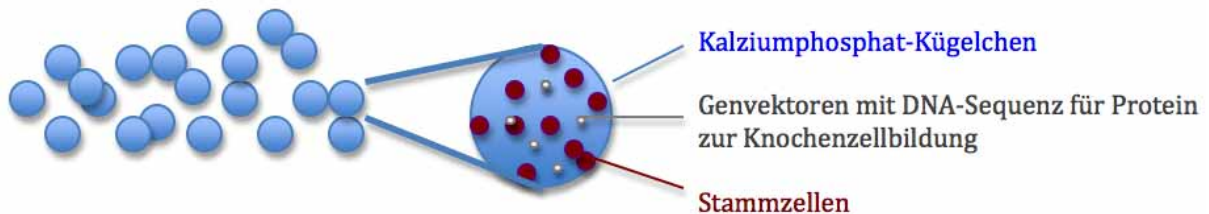


Fortsetzung s. nächste Seite

b) Als **Knorpel bildende Schicht** wäre ein Modul aus Hyalurongel mit Stammzellen und dem auf Wärme reagierenden Promotor denkbar. Wärme führt zum Ablesen der DNA-Sequenz für das Knorpelprotein. Die Wärme erzeugen superparamagnetische Nanopartikel.



c) Ein **Knochen bildendes Modul** könnte aus den Kalziumphosphatkugeln bestehen, die in ihren Poren Stammzellen und den Genvektor für das Knochenprotein einbetten.



Grafiken: ScienceDialogue

Im Labor können solche Module auch testweise aufeinander geschichtet werden und so eine bessere Einschätzung der zeitlichen und räumlichen Ausbreitung der Reaktionen liefern. Wie genau die einzelnen Module aussehen werden, ehe sie im Tierversuch getestet werden, ist noch offen. Es kommen verschiedene Kombinationsmöglichkeiten in Frage. Auch offen ist, ob sie einzeln, geschichtet, als Gele oder Matrix in die Gelenke eingebracht werden.

2.5 Organisationsstruktur und Kosten

Das Forschungsvorhaben GAMBA wird mit 3,2 Millionen Euro durch die Europäische Union unterstützt und läuft seit August 2010 über drei Jahre. Projektkoordinatorin Dr. Martina Anton und Mitinitiator Prof. Christian Plank vom Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung (Direktor: Prof. Bernd Gänsbacher) am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München haben dafür ein internationales Spezialistenteam mit neun Arbeitsgruppen aus Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, den Niederlanden und der Schweiz zusammengestellt. Alle beteiligten Gruppen bringen ihre jeweilige Fachkenntnis in das Gesamtprojekt ein. Das Team am Klinikum rechts der Isar hat beispielsweise besondere Erfahrung im Einsatz bioverträglicher magnetischer Nanopartikel und in der Entwicklung sogenannter Genvektoren, mit deren Hilfe erwünschte DNA-Sequenzen in Zellen eingebracht werden können.

Insgesamt sind an GAMBA neun Institutionen beteiligt. Viele der einzelnen Forschungsschritte laufen vernetzt zwischen mehreren Instituten, aber jedes Institut hat spezielle Schwerpunkte, für die es entsprechendes Know-how einbringt (s. nächste Seite).

An der **Technischen Universität München (TUM)** wird das gesamte Projekt koordiniert. Von dort kommen auch die Genvektoren. Die TUM hat bereits viel Erfahrung in der Entwicklung von Genvektoren und verfügt zudem über bioverträgliche magnetische Nanopartikel. Die Funktion und Steuerung der Genvektoren im jeweiligen Umfeld wird gemeinsam mit anderen Partnern analysiert.

Am Schweizer **AO Research Institute (ARI), Davos**, werden die thermisch sensitiven Hyalurongele entwickelt und für das Einbinden von Stammzellen und Genvektoren optimiert. Zudem ist ARI an potenziellen Studien im Großtiermodell (Ziege) beteiligt, die allerdings erst durchgeführt werden, wenn GAMBA im Labor und im Kleintiermodell (zum Beispiel Maus) funktioniert.

Bei **Biomatlante (BIM)** in Nantes, Frankreich werden die Kalziumphosphat-Granulate (MBCP-Matrizen) für die Anwendungen in GAMBA entwickelt und getestet. Gemeinsam mit dem **Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale² (INSERM)** in Nantes will Biomatlante MBCP als Träger von Genvektoren verbessern. Am INSERM selbst liegt ein Schwerpunkt auf Untersuchungen von Knochenbildungen im Tierversuch.

Das **OZ Biosciences (OZB)** in Marseille, Frankreich, sorgt für die Verpackung nicht-viraler Genvektoren wie Liposomen, Nanopartikel, Polymere u.a..

Die **National University of Ireland (NUI Galway)** hat einen Schwerpunkt im Eindämmen von Entzündungen mittels der kontrollierten Bildung des entzündungshemmenden Proteins IL-10. Dort werden zudem mit Einwilligung von Patienten Stammzellen gewonnen und isoliert. Auch menschliche Gelenke, die nach dem Einsatz einer Prothese “übrig” bleiben, können mit entsprechender Genehmigung der Patienten für sogenannte ex vivo Tests eingesetzt werden.

Am italienischen **Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro³ (INRC) in Genua** wird die raumzeitlich gesteuerte Bildung der Knochenproteine BMP-2 in vitro (im Labor) und in vivo (im Tierversuch) untersucht. Auch am INRC werden wie auch am NUI nach Einwilligung von Patienten menschliche mesenchymale Stammzellen gewonnen und isoliert.

Das **Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam (EMC)** untersucht an entnommenen Gelenken im Nährmedium (ex vivo) und im Tierversuch (in vivo) die Wirkung des Proteins TGF- β für die Knorpelbildung und sucht nach dem optimalen Zeitfenster. Pilotstudien weisen darauf hin, dass erst, nachdem Stammzellen bereits in die Knorpelumgebung freigesetzt sind, eine kurze Stimulierung mit dem Protein sinnvoll sein kann. Am EMC werden außerdem mit Einwilligung der Patienten auch mesenchymale Stammzellen isoliert.

Das Unternehmen für Wissenschaftskommunikation **Science Dialogue (SCID) in Weilheim bei München** führt die Bürger- und Patientenforen in Deutschland, der Schweiz und Irland als neutraler Partner durch. Dieser Dialog zwischen Wissenschaftlern und Laien über Chancen, Risiken und ethische Aspekte von GAMBA wird inhaltlich begleitet und ausgewertet. Auch dieses Handbuch wurde von ScienceDialogue erstellt.

² Nationales Institut für Gesundheit und medizinische Forschung

³ Nationales Krebsforschungs-Institut

Abb.9 : Übersicht des bei GAMBA eingesetzten humanbiologischen Materials

humanbiologisches Material			
Stammzellen	Gesunde Knochenmarksspender nach informierter Zustimmung ⁴ (NUI Galway) oder käuflich erwerbbar	Entnahme von Gewebe von Kranken während einer Operation nach informierter Zustimmung (NUI Galway, EMC)	Entnahme aus dem Knochenmark von Tieren (NUI Galway, TUM, ARI, INRC)
Adenovirale Vektoren	Grundgerüst aus eigenen und fremden Vorarbeiten; vervielfältigt (kloniert); käuflich erwerbbar (TUM)		
Nicht-virale Vektoren	DNA-Gerüst aus eigenen und fremden Vorarbeiten; vervielfältigt; käuflich erwerbbar (TUM)	Lipoplexe/Copolymere: biochemische Herstellung, Bausteine käuflich erwerbbar (TUM, OZB)	
Gene	Ursprünglich aus der DNA von Zellen isoliert; dann vervielfältigt (TUM, NUI Galway)	Synthetisch: nach Informationen aus Datenbanken werden Basen aneinander gefügt (käuflich)	
Genschalter/ Promotoren	Ursprünglich aus der DNA von Zellen isoliert; dann vervielfältigt (TUM)		
Biopolymere	biochemische Synthesen, Bausteine käuflich erwerbbar (ARI, BIM, INSERM)		

Quelle: eigene Darstellung

Mehr zur Herstellung von DNA-Sequenzen und Genvektoren für GAMBA im **Begleitbuch** in **Kapitel 4.2.4.**

⁴ Siehe Kap. 5.5.1

Ideen, wie absolute Gewissheit, absolute Genauigkeit, endgültige Wahrheit und so fort, sind Erfindungen der Einbildungskraft und haben in der Wissenschaft nichts zu suchen.

Max Born

3. Chancen von GAMBA

Die Vision von GAMBA ist es, durch die neuen Methoden und Stoffe langfristig Wege zu finden, die eine Heilung oder zumindest eine wirkliche Milderung von Arthrose ermöglichen. Dies könnte zu einer geringeren Zahl an Operationen führen, indem etwa die Notwendigkeit für einen Gelenkersatz deutlich hinausgezögert werden könnte. Die Therapie soll zeitlich-räumlich begrenzt erfolgen, um mögliche negative Wirkungen zu vermeiden (s. Risiken S. 34ff).

3.1 Ein Grundlagenforschungsprojekt

Da GAMBA ein Grundlagenforschungsprojekt ist, können einzelne Ergebnisse durchaus anders ausfallen, als zu Beginn erwartet. Es ist möglich, dass innerhalb des Dreijahreszeitraums von GAMBA kein definiertes Produkt hervorgebracht wird, das in der nahen Zukunft zur Anwendung kommt. Aber es kann als Grundlagenprojekt verschiedene Werkzeuge neu und besser definieren, auf deren Basis künftig neue Therapien entwickelt werden können. Selbst ein Scheitern bei den eigentlichen Zielen birgt in diesem Sinne neue Erkenntnisse für die Grundlagenforschung.

Entscheidend bei GAMBA sind vor allem zwei Punkte:

- Erstens soll ein zeitlich und räumlich definierter Heilungsprozess erreicht werden.
- Zweitens werden in neuer Art und Weise die Bausteine Stammzellen, Genvektoren, Wachstumsfaktoren, Biomaterialien und Nanopartikel zusammengebracht. Dabei sind grundsätzlich alle möglichen Kombinationen der unterschiedlichen Bausteine denkbar. Die Vektoren können viral oder nicht-viral sein, sie können die Genfracht für eines der drei Proteine in sich tragen und deren Genexpression kann etwa chemisch oder thermisch gesteuert werden (s. oben S. 27f).

3.2 Erprobte Bausteine von GAMBA

Viele der Bausteine von GAMBA sind bereits einzeln oder in ersten Kombinationen im Labor erprobt oder werden in klinischen Studien getestet; daher bestehen Chancen auf Erfolge in einzelnen Teilbereichen.

a) Diverse bisherige Studien mit den **mesenchymalen Stammzellen** lassen hoffen.

- Bei Ziegen mit Meniskusschaden regte eine Therapie mit den Stammzellen eine Heilung des Meniskus an und verlangsamte das Voranschreiten von Arthrose (Murphy 2003).
- In klinischen Studien mit 24 Arthrose Patienten, von denen 12 ein Scheinmedikament (Placebo) erhielten, brachte eine Therapie mit körpereigenen Stammzellen zwar keine wesentliche Besserung der klinischen Symptome gegenüber der Kontrollgruppe, laut Befunden durch Gelenkspiegelungen und Gewebesanalysen aber schon (Wakitani u.a. 2002).

- Eine andere Studie zeigte, dass die Stammzellen sich nicht nur spezialisieren können, sondern offenbar mit ihrer näheren Umgebung in Austausch stehen und etwa bei Entzündungen von selbst vermehrt heilende Proteine bilden (Coleman u.a. 2010).

GAMBA wird durch die vielfältigen Untersuchungen im Labor und auch im Tierversuch dazu beitragen, das Heilungspotenzial der Stammzellen besser einschätzen zu können.

b) Die im Projekt verwendeten **Knochen- und Knorpelproteine** (BMP- 2 und TGF- β) wurden in zahlreichen Studien untersucht.

- Genaue Untersuchungen des Knochenwachstums an Fingern beispielsweise bestätigten die zentrale Rolle des entsprechenden Proteins dabei (Witte u.a. 2010).
- Das Knochenprotein (BMP-2) ist bereits ein gängiges Mittel, um Knochenbrüchigkeit (Osteoporose) zu behandeln.
- In zahlreichen Tierversuchen wurden zur Knochenheilung unterschiedliche Genvektoren zur Verpackung der DNA-Sequenzen getestet, die die heilenden Proteine (BMP-2) herstellen (Adenoviren, Plasmide oder Liposomen). Bei kleinen Tieren waren die Ergebnisse einer Knochenheilung gut, bei größeren teils gut, teils schlecht (Evans u.a. 2009).
- Zur Knorpelheilung wurden ebenfalls in Versuchen mit Ratten und Kaninchen bereits DNA-Sequenzen für die heilenden Proteine (BMP-2 und TGF- β) in diversen Genvektoren getestet. Bei den dortigen Versuchen erwies es sich als hilfreich, die körpereigenen Knorpelzellen oder Stammzellen noch außerhalb des Gelenks gentherapeutisch zu behandeln, ehe sie in das Gelenk eingebracht werden (Evans et al 2009).
- Studien zeigten aber auch potenzielle negative Folgen – so kann es etwa im Falle einer Überdosierung des Knochenproteins (BMP-2) zu unerwünschten Verknöcherungen kommen (s. Risiken S. 39). In diesen Studien wurde allerdings die Genexpression nicht reguliert – genau dies will GAMBA erreichen.

GAMBA hat zum Ziel, genauer zu definieren, wie viel von welchem Protein über welchen Zeitraum ideal dosiert werden soll, um die gewünschte Heilwirkung mit sich in Knorpel- oder Knochenzellen verwandelnden Stammzellen zu erzielen.

c) Auch die **Grundgerüste zur Gewebezüchtung** werden in diversen Studien seit längerem erprobt beziehungsweise sind für Anwendungen bereits zugelassen.

- Ein in Gelenke einspritzbares Gelgemisch aus Hyaluronsäure mit körpereigenen Knorpelzellen und stützenden Inhaltsstoffen zeigte beispielsweise in Tierversuchen mit Mäusen und Rindern gute Ergebnisse (Pereira u.a. 2009).
- Die Kalziumphosphatmatrix wird außerdem bereits in Kombination mit Stammzellen (Cordonnier u.a. 2010) oder Proteinen (Sohier u.a. 2009) getestet.

GAMBA wird mit weiteren Untersuchungen und Kombinationen zu Fortschritten beim sogenannten Tissue Engineering (Gewebezüchtung) beitragen.

d) Einzelne der **Genvektoren**, die bei GAMBA eingesetzt werden, sind ebenfalls bereits länger in klinischen Studien im Einsatz. Aber die neuen Wege der Verpackung, ihre exakte Wirkweise sowie die Matrix, in die sie eingebracht werden, können ganz entscheidend sein und beispielsweise die Aktivität der Vektoren beeinflussen.

Von GAMBA werden hier entscheidende Hinweise für erfolgversprechende Kombinationen von Genvektoren, Stammzellen und Matrizen erwartet, die unter Umständen auch für andere Therapiefelder geeignet sind.

3.3 Mögliche Ergebnisse von GAMBA

Konkret sollen innerhalb des Projekts neue Genvektoren definiert werden. Diese nicht-viralen und adenoviralen Vektoren könnten neue Wege eröffnen, um DNA-Sequenzen zielgerichtet in Zielzellen zu transportieren. Es wird überprüft, ob die DNA-Sequenzen schließlich zur Bildung der gewünschten Proteine führen. Zudem wird getestet, ob die Genvektoren tatsächlich auf Körpersignale wie im Falle einer Entzündung reagieren.

Desweiteren sollen neue Hyaluron-Hydrogele entwickelt werden, die sich bei verschiedenen Temperaturen in ihren Eigenschaften verändern. Auch ein Verbund mehrerer Schichten der biologischen Strukturen ähnlichen Kalziumphosphat-Granulate ist ein konkretes Ziel von GAMBA.

3.4 Denkbare mittelfristige Innovationen und Langzeitauswirkungen

Mittelfristig wird erwartet, dass neue Genvektoren zum Einsatz kommen werden. Zudem sind innovative, sich gegenseitig befördernde Grundgemische aus Stammzellen, Biomaterialien und Genvektoren möglich. Denkbar ist durchaus auch eine raumzeitlich kontrollierte Knorpel-Knochenbildung durch genaktivierte Stammzellen. Idealerweise würde der Aufbau des Gelenks nicht nur angeregt, sondern könnte über eine Immunregulierung je nach Zustand von Knorpel und Knochen schrittweise auch wieder zurückgefahren werden, um eine Wucherung zu verhindern (s. Risiken S. 39).

In GAMBA gewonnene Erkenntnisse könnten auch für andere Knochenerkrankungen wie Osteoporose oder zur Verbesserung von Zahnimplantaten genutzt werden. Oder sie könnten zu neuen Methoden in der Wundheilung oder bei Sehnenentzündungen führen.

Bereits zur Halbzeit und am Ende des Projekts werden die GAMBA-Projektpartner Vorschläge erarbeiten, in welchen Bereichen GAMBA-Ergebnisse eventuell später sinnvolle Anwendung finden könnten.

3.5 Mögliche Folgeforschung in Form präklinischer und klinischer 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 Medikaments klinische Studien zur Wirksamkeit und Toxizität (Giftigkeit) von Arzneimitteln durchlaufen und erfolgreich abgeschlossen werden (BBAW 2008). Dabei unterscheidet man zwischen präklinischen (Labor und Tierversuch) und klinischen (am Menschen) Prüfungen.

Lange bevor ein neuer Wirkstoff oder eine neue Methode am Menschen getestet wird, werden deren physikalische und chemische Eigenschaften in Laborversuchen und Tierexperimenten untersucht (präklinische Forschung). Forscher überprüfen dabei den Wirkmechanismus und stellen erste Überlegungen für eine Dosierung sowie zur Verträglichkeit an.

Nach einem erfolgreichen Abschluss von GAMBA würden daher zunächst weitere präklinische Studien nötig werden, die die beteiligten Institute ARI, NUI, EMC, INSERM und TUM (s. Organisationsstruktur S. 26) durchführen könnten.

Das Ziel der präklinischen Arzneimittelprüfung ist es, Hinweise auf die Wirkung neuer Substanzen zu erlangen und vor allem schwere unerwünschte Wirkungen auf den Menschen weitgehend auszuschließen. Es sollen also Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prüfstoffs getestet werden. Außerdem werden erste Hinweise auf die Dosierung gesucht. So würde beispielsweise nach Abschluss von GAMBA überprüft, ob oder inwieweit sich die Genvektoren und gebildeten Proteine über das Gelenk hinaus verbreiten.

Schließlich müssten vor einer klinischen Anwendung die Qualität aller einzelnen Bestandteile gesichert werden, indem für sie sogenannte Good Manufacturing Practice (GMP) („Gute Herstellungspraxis“) Protokolle und Richtlinien erstellt werden, die genau beschreiben, wie deren sichere Handhabung und Umsetzung garantiert werden kann. Erst wenn all dies gesichert wäre, dürften klinische Studien (s. Klinische Studien, Begleitbuch Kap. 5.5.1) am Menschen begonnen werden. Die Erlaubnis dazu erteilt eine nationale Behörde. In Deutschland ist dies das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (s. Recht im Begleitbuch Kap. 6).

Abb 10: Mögliche weitere Entwicklung nach Ende von GAMBA

GAMBA	präklinische Studie	Arzneimittelprüfung	GMP	klinische Studien	neue Therapie
2009 – 2013	2016	2018	2020	2025	2030?

Grafik: ScienceDialogue

3.6. Genterapien am Gelenk in klinischen Studien

Seit den 1990er Jahren werden genterapeutische klinische Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (s. Kapitel 5.5) durchgeführt, mit dem Ziel, Proteine zu bilden, die vor allem der Entzündung entgegenwirken. Zur Arthrose selbst gibt es bislang noch keine klinischen Genterapie-Studien.

- Die erste klinische Genterapie-Studie startete 1995 in den USA mit einem Gen für das Protein IL-1Ra verpackt in einen sogenannten Retrovirus (s. Genvektoren, Begleitbuch Kap. 4.5.4) zur Behandlung rheumatischer Arthritis der Mittelhandknochengelenke von neun Patienten (Wiley 2010). Interleukin 1 gilt als wichtiger Baustein bei der Entstehung von Entzündungen, Schmerzen und dem Knorpelabbau. Nach einer Woche wurden wie geplant künstliche Gelenke eingesetzt und die Therapierten konnten untersucht werden. Es war aber noch keine Wirksamkeit nachweisbar (Evans u.a. 1996).
- Auf dieselbe Kombination setzte ein deutsch-amerikanisches Team im Jahr 1997, und sie dehnten den Zeitraum auf vier Wochen aus. Sie veränderten körpereigene, entnommene Bindegewebszellen aus der Gelenkflüssigkeit, behandelten sie genterapeutisch und injizierten (spritzten) sie in Mittelhandknochengelenke von zwei Patientinnen. Untersuchungen der Gelenkinnenhaut, die bei beiden Patientinnen nach vier Wochen entfernt wurde, bestätigten, dass es zu einer vermehrten Bildung des heilenden Proteins gekommen war. Eine der beiden Patientinnen beschrieb während der vier Wochen verminderte Schmerzen und Schwellungen (Wehling 2009).

- Ein zweiter Studienansatz, der bisher verfolgt wird, soll ebenfalls im Körper die fehlgeleitete Entzündungsreaktion in den Gelenken blockieren, diesmal mit einem Übermittler von Entzündungssignalen (Tumornekrosefaktor Rezeptor) und mit Hilfe adeno-assoziiierter Viren als Genvektoren (s. Genvektoren, Begleitbuch Kap. 4.5.4). Im Juli 2007 kam es bei einer dieser Studien zu einem Todesfall, eine 36-jährige Frau starb (s. Chronik der Gentherapie, Begleitbuch Kap. 4.6). Aufgrund fehlender Daten konnte ein ursächlicher Zusammenhang mit der Gentherapie nicht ausgeschlossen werden. Vermutlich war eine Pilzinfektion die Todesursache. Die Studie mit 127 Patienten wurde noch im selben Jahr fortgeführt.
- Über zwei weitere Forschungsansätze, die ähnlich GAMBA die Produktion des Knorpelproteins TGF- β steigern wollen, liegen bislang keine Studienergebnisse vor (Evans u.a. 2008), als Genvektor dient ein Retrovirus.

Alle diese Studien sind bisher klinische Studien der Phase I (s. Klinische Studien, Begleitbuch Kap. 4.5.1) und damit noch weit von einer Anwendung entfernt.

Alle Forschung gründet auf der Ethik der Unsicherheit.

King u. Cohen-Haguenaer 2008, S. 437 (Übers. K. Zöllner)

4. Risiken der angewandten Technologien

GAMBA ist ein neuer Forschungsansatz mit der Vision, Arthrosepatienten durch eine zeitlich wie räumlich begrenzte Therapie in betroffenen Gelenken zu einer Verbesserung oder Heilung zu verhelfen. Dieses Ziel kann und wird innerhalb des EU-Projekts GAMBA nicht erreicht werden, denn das Projekt endet in jedem Fall in einem Stadium, bevor klinische Studien mit Patienten durchgeführt werden. Weil die einzelnen Forschungsansätze von GAMBA aber durchaus das Potenzial haben, später in die Phase der Erprobung am Menschen zu treten und dabei Gentherapie, Nanopartikel, Wachstumsfaktoren oder Stammzellen angewandt werden könnten, ist im Vorfeld eine Einschätzung und Diskussion potenzieller Risiken wichtig.

4.1 Allgemeine Risikofaktoren neuartiger Therapeutika

Grundsätzlich birgt jede medikamentöse oder chirurgische Behandlung Risiken. Beipackzettel und Aufklärungsbögen vor Operationen machen auf bereits bekannte Nebenwirkungen aufmerksam. Entsprechend sind auch bei den neuen Methoden der individualisierten Medizin mögliche negative Wirkungen zu erwarten. Diese neuen Methoden der individualisierten Medizin bedeuten meist eine Entnahme von körpereigenen Zellen oder Geweben, deren Weiterzucht im Labor oder etwa die Gewinnung spezieller Proteine daraus und das anschließende Wiederverabreichen der isolierten oder veränderten Stoffe oder Gewebe. Für diese Schritte sind Regeln einzuhalten, wie die folgenden Hinweise aus dem Bundesgesundheitsblatt zum Thema „Arzneimittel für Neuartige Therapien“ (Klug u.a. 2010, S. 58) erläutern: „Arzneimittel für Neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) sind eine heterogene Arzneimittelgruppe, die Gen- und Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Zellen und/oder Gewebe umfassen. Die innovativen Therapieansätze basieren oft auf sehr neuen Forschungsergebnissen. Dies geht jedoch auch einher mit einer noch weitgehenden Unkenntnis der Risiken, die mit dem Einsatz dieser Arzneimittel am oder im Patienten verbunden sind.“

Einen wesentlichen Faktor, der für alle Therapien gilt, bei denen Zellgewebe entnommen und transplantiert werden, beschreibt das Bundesgesundheitsblatt ausführlich: Es gilt die Übertragung von Krankheitserregern zu vermeiden. So müssen in den Laboren und für alle verwendeten Materialien, die bei der Vermehrung etwa von Stammzellen eingesetzt werden, spezielle Hygienevorschriften eingehalten werden. Nährmedien, in denen die Zellen wachsen, müssen intensiv getestet und deren Unbedenklichkeit nachgewiesen sein. Auch müssen alle Ausgangs- und Rohstoffe einschließlich möglicherweise enthaltener Zellen und Gewebe eindeutig in Kombination mit Patientendaten zurückverfolgbar und zuordenbar sein. Zudem gelten spezielle Empfehlungen zur klinischen Beobachtung von Patienten, die an klinischen Prüfungen wie etwa mit Gentherapeutika teilnehmen. Wichtig wäre demnach vor allem ein langer Zeitraum der Nachbeobachtung, um eventuelle verzögerte unerwünschte Wirkungen zu erkennen (s. Kapitel Ethik, Patientendatenschutz S. 46f).

Oftmals sind Nebenwirkungen von Therapeutika Folge einer unerwünschten Verteilung derselben im Körper durch die sogenannte Biodistribution. Eine solche Verbreitung im Körper will der Ansatz von GAMBA von vorneherein stark eingrenzen. Denn die Therapeutika sollten hier ausschließlich in Gelenke eingebracht werden und Gelenke gelten als relativ geschlossene Systeme: So ist der Knorpel beispielsweise nicht durchblutet und Knorpelzellen beziehen stattdessen ihre Nährstoffe aus der Gelenkflüssigkeit. Aber es gibt wohl kein wirklich geschlossenes System im Körper. Selbst die kaum überwindbare Blut-Hirn-Schranke wird von Nanopartikeln passiert. Sogar Knochen, die im wahrsten Wortsinne als verknöcherte und starre Systeme gelten, kommunizieren mit dem Körper. So weist beispielsweise eine Studie darauf hin, dass Knochen- und Organstoffwechsel miteinander in Verbindung stehen, indem der Gehalt bestimmter Knochenbestandteile wie Osteocalcin den Insulinhaushalt beeinflussen kann und umgekehrt (Katsnelson 2010).

4.2 Risikofaktoren der eingesetzten Therapeutika

Wie dargestellt, sind im GAMBA-Ansatz Risikofaktoren von vorneherein räumlich minimiert, weil die eingesetzten Stoffe direkt in das betroffene Gelenk eingebracht werden sollen. Dazu kommt der spezielle Ansatz von GAMBA, der auf eine zeitliche Beschränkung der Aktivität der Therapeutika setzt. Als potenziell das Risiko steigernd muss jedoch gesehen werden, dass GAMBA auf einen Mix gleich mehrerer neuer Verfahren setzt, die miteinander wechselwirken können und damit etwa auch eine Dosisfindung erschweren. Im Folgenden sollen einzelne potenzielle Risikofaktoren der jeweiligen Ansätze eine Orientierung geben.

4.2.1 Risikofaktoren von Gentherapeutika

Wie die Chronik der Gentherapien (s. Begleitbuch Kap. 4.6) zeigt, liegen hier Hoffnung und Dramatik oft nahe beieinander. So gab es bei klinischen Gentherapiestudien auch einzelne Todesfälle. Ein Schwachpunkt der Gentherapie ist die Vektortechnologie, sprich die Art der Verpackung und des Transportmittels der therapeutischen Genabschnitte (auch „Gentaxis“ genannt): Mit welchem Transportmittel gelangen die DNA-Sequenzen in die Zelle? Hinterlassen diese Gentransporter selbst Spuren in den Zellen? Dringen sie in den Zellkern ein und werden die neuen DNA-Sequenzen in das Genom der Zellen direkt eingebaut und wenn ja, an welchem Ort (s. Genvektoren, Begleitbuch 4.2 ff)?

„Der Unterschied zwischen den Risiken der somatischen Gentherapie versus solcher herkömmlicher Medikamente liegt nicht so sehr in der Höhe des Risikos, ... sondern in ihrer Komplexität und Unwägbarkeit“, beschrieb Biomedizinethiker Jonathan Kimmelman (Kimmelman 2008, S. 239, Übersetzung: B. Lugger)

Abb. 11: Mögliche Nebenwirkungen der Gentherapie

	Nebenwirkung	Erklärung	Mögliche Folge
1	„Insertionsmutagenese“	Einbau des therapeutischen Gens an ungünstigen Stellen + Entartung der Zellen	Krebsentstehung
2	Krankhafte Zellveränderung an Zielzellen	Abwehrreaktion der Zelle auf therapeutisches Gen	Krebsentstehung
3	Unerwünschter Einbau des Therapiemens in das Genom	Therapeut. DNA-Sequenz wird an alle Tochterzellen weitergegeben	Dauerhafte Produktion der Proteine
4	Überproduktion des Genprodukts	Zu viel der Proteine auf einmal (Überdosis)	Überlastung des Immunsystems, Krebs
5	Unerwünschte Immunantwort	Körper reagiert auf Fremdstoffe mit Abwehrreaktion	Entzündungen, Versagen des Immunsystems
6	Infektionen durch virale Gentaxis	Nicht alle krankmachenden Bausteine des Virus wurden entfernt	Krankheit, die das Virus „normalerweise“ überträgt
7	Reaktivierung vorhandener Viren	Bei Kontakt mit anderen Viren werden Gentaxis zu Krankmachern	Krankheit, die das Virus „normalerweise“ überträgt
8	Streuung der Gentaxis im Körper	Therapeut. DNA-Sequenzen verteilen sich unerwünscht im Körper	Stört evtl. Zellkommunikation; unerwünschte Bildung des Genprodukts an anderem Ort
9	Einbau in das Erbgut von Ei- und Samenzellen	Gentaxi wird in Fortpflanzungszellen eingebaut	Mögliche Übertragung auf die Nachkommen
10	„Interferenzen“	Arzneimittelwechselwirkungen	Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen
11	Störung der Veränderung im Protein-haushalts	Gesteigerte Produktion eines Proteins, das mehrere Funktionen in der Zelle hat	Störung der Zellkommunikation
12	Therapeutisches Gen ist nicht vollständig	Abschnitte mit bisher unbekannter Funktion fehlen	Störung der Zellkommunikation
13	Virus befällt Immunzellen	Fresszellen werden infiziert	Schwächung / Versagen der Immunabwehr (Gelsinger-Tod)

Grafik: eigene Zusammenstellung

Beim Einsatz von Gentherapeutika sind wie in der Tabelle aufgelistet primär folgende unerwünschte Nebenwirkungen denkbar (ergänzt nach Klug u.a. 2010, Tab. 1 S. 63):

1. Die Zellen können als Folge eines Einbaus der therapeutischen DNA-Sequenzen an ungünstigen Stellen im Genom entarten (**Insertionsmutagenese** genannt; Insertion lat. Hineinfügen). Dies kann Krebs auslösen. Diese unerwünschte Wirkung war etwa der Grund für die Leukämie-Erkrankungen einiger der gentherapeutisch behandelten Kinder, die an der Immunschwäche-Krankheit SCID-X1 leiden (Fehse 2008). Bei der Erbkrankheit SCID ist der Einbau der therapeutischen DNA-Sequenzen in das Zielzellgenom allerdings erwünscht, um einen langfristigen Therapieerfolg zu erzielen. Durch diesen Einbau haben sich jedoch in manchen Fällen Zellen krankhaft verändert. Bis heute gibt es kein allgemein anerkanntes System, mit Hilfe dessen das Risiko für die Insertionsmutagenese exakt abgeschätzt werden kann (Kimmelman 2008).
2. Eventuell kann auch das eingesetzte therapeutische Gen selbst unabhängig davon, ob oder an welcher Stelle es im Genom eingebaut wird, negative Wirkungen wie eine **krankhafte Zellveränderung** bis hin zu Krebserkrankungen entfalten. Diese negative Wirkung des Therapiemens wird im Falle der SCID-Kinder zusätzlich vermutet (DFG 2006).
3. Infolge eines Einbaus des Therapiemens in das Genom kann es darüber hinaus zu einer **unerwünschten Langzeitbildung** des Genprodukts kommen.
4. Eine **potenzielle Überproduktion** des Genprodukts kann nicht ausgeschlossen werden, dies kann unerwünschte Nebenwirkungen wie etwa Autoimmunreaktionen (das Immunsystem richtet sich gegen den eigenen Körper) oder Krebs zur Folge haben.
5. Der Körper reagiert üblicherweise auf Fremdstoffe mit einer Abwehrreaktion. Deshalb können Gentherapeutika grundsätzlich eine **unerwünschte Immunantwort** auf die neu eingebrachten biologischen Stoffe bis hin zu negativen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen auslösen. Dies sollte durch präklinische Untersuchungen möglichst ausgeschlossen werden. Der wohl bekannteste Todesfall im Rahmen einer Gentherapie, der Tod von Jesse Gelsinger im Jahr 1990, ist auf eine besonders starke Immunreaktion gegen eine extrem hohe Dosis an Adenoviren als Genvektoren zurückzuführen (s. Chronik Gentherapie, Kap. 4.6).
6. **Infektionen durch virale Vektoren** sind grundsätzlich denkbar und sollten deshalb durch die Entfernung des Virusgenoms vor dem Einsatz als Gentaxi weitgehend ausgeschlossen sein.
7. Ein Virus könnte potenziell durch ein anderes **Virus reaktiviert** werden und sich unbeabsichtigt vermehren. Dies kann eine Infektion und/oder unerwünschte Vermehrung des therapeutischen Gens und eventuell seiner unerwünschten Verbreitung im Körper führen.
8. Eine potenzielle **Streuung des Genvektors** im Körper kann nicht ausgeschlossen werden – wie Untersuchungen mit einigen Genvektoren im Tierversuch zeigen (Gonin u. Gaillard 2004). Damit ist eine unerwünschte Bildung des Genprodukts in Geweben oder Organen, die nicht Ziel der Therapie sind, grundsätzlich denkbar. Es kommt jedoch sehr auf die Wahl des Genvektors an.

9. Auch ein **potenzieller Einbau** des Therapiegenoms in das **Erbgut** von Ei- oder Samenzellen kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. In einer klinischen Studie, bei der Bluterkrankte mittels eines Adeno-assoziierten Virus gentherapeutisch behandelt wurden, waren Spuren der DNA des Genvektors in Spermazellen vorübergehend nachweisbar (Manno u.a. 2006). In Tierversuchen wurden etwa Adeno-assoziierte Viren, die in die Prostata verabreicht wurden, teilweise in den Geschlechtsdrüsen und Nebenhoden nachgewiesen, nicht aber in Samen- oder Eizellen selbst (Gonin u. Gaillard 2004).
10. „**Interferenzen**“: Sogenannte Arzneimittelwechselwirkungen gibt es bei fast allen Arzneimitteln; allerdings sind sie bei Gentherapeutika noch kaum erforscht. Bei der Verwendung von mehreren Vektoren nacheinander sind Immunantworten mit den Proteinen oder anderen Wirkstoffen denkbar (vgl. Punkt 5 oben) (BBAW 2008, S. 71).
11. **Störung des Proteinhaushalts**: Wird wie bei GAMBA ein zusätzliches Gen in die Zelle integriert, ist „in der Zelle sowohl das kranke als auch das gesunde Gen aktiv. In der Folge entsteht sowohl das kranke als auch das gesunde Protein“ (Simon 2004, S. 8). Dies kann zu einer Störung der Zellkommunikation führen.
12. **Therapeutisches Gen ist nicht vollständig**: Ein Gen besteht aus mehreren DNA-Abschnitten, deren Funktionen bisher nicht alle bekannt sind. Werden unvollständige Gene einbracht (weil man glaubt, „überflüssige“ Abschnitte weglassen zu können), kann dies die Funktionsfähigkeit des Gens beeinflussen (Simon 2004 S. 9).
13. **Virus befällt Immunzellen**: Viren sind auf bestimmte Zelltypen spezialisiert. Findet das Virus diesen Zelltypus im Tierversuch vor, bei anschließenden klinischen Studien am Menschen aber nicht, kann das Virus stattdessen das Immunsystem befallen, wie bei Todesfall Gelsinger 1999 geschehen (siehe Geschichte der Gentherapieforschung im Begleitbuch Kap. 4.6) (Simon 2004, S.10).

Bezüglich all dieser und weiterer Risiken muss ein Therapeutikum in pharmakologisch-toxikologischen Studien im Reagenzglas mit Zellen und in Tierversuchen geprüft worden sein, ehe es in klinischen Studien mit Patienten untersucht wird. Bis Juni 2010 wurden seit 1989 weltweit über 1640 klinische Gentherapiestudien gezählt (Wiley 2010) und bis zum Jahr 2009 waren in solchen Studien bereits mehr als 6000 Patienten behandelt (VfA 2009) worden.

Risikominimierungsstrategien von GAMBA

Um bekannte mögliche Risiken von vornherein auszuschließen, setzt man im Projekt GAMBA ausschließlich nicht-virale und adenovirale Genvektoren ein, die ihre Genfracht nicht in das Genom der Zielzellen integrieren sollen (s. Genvektoren, Begleitbuch Kap. 4.2ff). Das bedeutet, sie dringen zwar in das Zellinnere ein und liegen im Zellkern vor, ihr Genom wird aber nicht in die Chromosomen der Zelle integriert. Im Zuge der ständigen Zellteilung verringert sich daher der Anteil an Zellen mit den eingebrachten Genvektoren jeweils um die Hälfte. Dies ist eine Art Zeitschalter, der eine eventuell langfristige Bildung des Genprodukts verhindert. Dadurch wird das oben genannte potenzielle Krebsrisiko deutlich verringert.

Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass therapeutische DNA-Sequenzen in die Chromosomen der Zellen eingebaut werden. Dies gilt auch für therapeutische Gene, die wie bei GAMBA mithilfe nicht-viraler oder adenoviraler Genvektoren in den Zellkern eingebracht werden. Gene aus nicht-viralen Vektoren wie Plasmiden (kleine ringförmige, selbstständig vervielfältigende DNA-Moleküle) könnten beispielsweise in eine von 150.000 Zellen

integrieren (Ledwith u.a. 2000), bei adenoviralen Vektoren gehen Forscher von geringeren Einbauraten aus (Stephen u.a. 2010). Ein solcher Einbau des Fremdgenoms hat meist keine Folgen, er kann aber unter Umständen die Zellen so verändern, dass sie zu Krebszellen werden.

Im Hinblick auf mögliche Immunreaktionen des Körpers ist ebenfalls die Wahl der Genvektoren entscheidend. So kann der bei GAMBA verwendete adenovirale Vektor durchaus eine Immunreaktion auslösen, da viele Menschen gegen diese klassischen Erkältungsviren bereits eine gute Immunabwehr mit Antikörpern und Fresszellen, die die Viren vernichten, aufgebaut haben. Deshalb wird im Projekt GAMBA zum einen der adenovirale Vektor nochmals mit einer Art Tarnkappe ummantelt. Zum anderen wird alternativ ein nicht-viraler Vektor, ein sogenanntes Plasmid, das ebenfalls in einer Schutzhülle steckt, verwendet. Dieser Vektor löst nur sehr geringfügige Immunreaktionen aus.

Zusätzlich ist die Anzahl der betroffenen Zielzellen innerhalb des relativ geschlossenen Gelenks begrenzt, was Risiken wie etwa eine Anreicherung in anderen Organen prinzipiell weiter minimiert. Vorläufige Untersuchungen am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München mit nicht-viralen Genvektoren, die Knochenzellen zur vermehrten Bildung des Wachstumsfaktors BMP-2 anregen sollten, zeigten, dass weder die Vektoren, noch die gebildeten Proteine außerhalb des Implantates nachweisbar waren.

4.2.2 Risiken von Proteinen als Wachstumsfaktoren

Mit Hilfe der sogenannten Wachstumsfaktoren – Proteine, die als Signalmoleküle wirken und die Zellen dazu anregen, sich in einer bestimmten Art zu verhalten – sollen die eingesetzten Stammzellen sich weiter spezialisieren. Knochenproteine sollen im Projekt GAMBA die Bildung von Knochenzellen anregen; Knorpelproteine die Bildung von Knorpelzellen.

Wichtig ist hier neben der richtigen Dosisfindung, dass die Proteine am jeweiligen Zielort (Knochen/Knorpel) ihre Wirkung entfalten und sich auch nicht innerhalb des Gelenks vom erwünschten Wirkort entfernen, weil es sonst zu Nebenwirkungen kommen kann.

So zeigte sich, dass hohe Dosen des Knochenproteins (BMP-2) unter Umständen **unerwünschte Verknöcherungen** im Knorpel hervorrufen können und mitunter sogar an der Bildung der schmerzhaften seitlichen Verknöcherungen an Gelenken von Arthrosepatienten beteiligt sind (Williams 2008). Umgekehrt zeigten etwa Untersuchungen bei Tieren mit hohem Gehalt an Knorpelprotein (TGF- β) im Blut, dass diese **weniger elastische** und harte **Knochen** mit einem geringeren Kalziumphosphatgehalt hatten (O'Brien 2005).

Gerade in Hinblick auf Wachstumsfaktoren, die im Körper naturgemäß an vielen verschiedenen Signalprozessen beteiligt sind, ist es wichtig, dass sich diese möglichst wenig im Körper weiter verteilen (Biodistribution). So sind offenbar die bei GAMBA eingesetzten Knorpel- und Knochenproteine in diverse Wachstums-, Gewebeheilungs- und Entwicklungsprozesse involviert (Johnsen 2009 und Koesters u.a. 2010).

4.2.3 Risikofaktoren von Stammzellen

Große Hoffnungen stecken heute in der Erforschung sogenannter adulter (das heißt nicht-embryonaler) Stammzellen, die körpereigen entnommen werden können und an anderer Stelle

im Körper heilend wirken sollen. GAMBA setzt auf mesenchymale Stammzellen (s. S. 17f) aus dem Knochenmark, deren Risiken allerdings noch weitgehend unerforscht sind. Insofern bewegt sich GAMBA an der Grenze des heutigen Wissensstandes.

Eine Schädigung der Gesundheit durch Nebenwirkungen sei nicht auszuschließen, warnten etwa Diabetes-Experten vor einer Therapie mit adulten Stammzellen. Unter anderem bestünden gewisse **Krebsrisiken**. So schrieb beispielsweise Entwicklungsbiologe Lewis Wolpert: „Nachweislich stellen Stammzellen die treibende Kraft in einem Tumor dar, und häufig sind sie auch selbst Ursprungsort des Tumors“ (Wolpert 2009, S. 193). Ein möglicher Grund: Tumorbildende Zellen haben bestimmte Merkmale mit Stammzellen gemein, etwa eine unbegrenzte Lebensdauer und die Fähigkeit, ein Spektrum von Zelltypen hervorzubringen. Sie gelten daher als sogenannte Krebsstammzellen, wobei deren Ursprung entweder in fehlregulierten geschädigten Stammzellen selbst oder in deren unmittelbaren Abkömmlingen liegen dürfte (Clarke u. Becker 2007).

In einer Studie der Autonomen Universität Madrid wurden Stammzellen bis zu acht Monate lang gezüchtet, ehe sie Mäusen gespritzt wurden. In dieser Zeit teilten sie sich bis zu 140 Mal. Wie sich zeigte, verursachten die ältesten Zellen tatsächlich Krebs (o.V. 2008). Zugleich erschienen aber solche Stammzellen, die nur für kurze Zeit außerhalb des Körpers waren und deren Anzahl an Zellteilungen im Labor damit begrenzt war, als sicher.

Eine schnelle und effektive Aufbereitung der Stammzellen empfiehlt sich auch, weil diese sich ansonsten im Labor viel zu schnell zu Knorpel- oder Knochenzellen weiterentwickeln (spezialisieren) (Stoddart u.a. 2009) und dann für geplante Therapievorhaben unbrauchbar sind. Hierfür suchen Forscher bereits nach Lösungen, die beispielsweise mithilfe eines Proteins die Spezialisierung hemmen (University of Rochester Medical Center 2010) oder die Gewinnung und Trennung der Stammzellen nach der Entnahme aus dem Knochenmark beschleunigen (Hebrew University of Jerusalem 2009).

Einige potenzielle Risiken werden ähnlich den Risiken zur Gentherapie und der gebildeten Wachstumsfaktoren (Proteine) durch die lokale Verabreichung in das relativ geschlossene System „Gelenk“ weitgehend eingegrenzt. Zudem sollen die mesenchymalen Stammzellen in GAMBA zunächst in der Matrix, in der sie eingebettet sind, gebunden bleiben, und sich dort zu den erhofften Zielzellen – Knorpel- und Knochenzellen – wandeln, also keine Stammzellen bleiben. Damit könnte einem der großen Risiken, Stammzellen könnten wandern, sich in Krebszellen verwandeln und benachbarte Organe oder gar das Gehirn schädigen (Yoffe 2010), vorgebeugt werden.

Allerdings zeigt das sogenannte Homing von Stammzellen – nach dem Anbohren von Knochen wandern automatisch Vorläuferzellen in die Verletzungsstelle ein, um dort Heilungsprozesse anzustoßen (Mao 2010 und Zittlau 2010) – dass es durchaus zu einem Austausch zwischen Knochenmark und Gelenkinnerem kommen kann. Hierin steckt ein weiteres Risiko-Potenzial der mesenchymalen Stammzellen, denn Studien zeigen, dass sie mit den blutbildenden Stammzellen (hämatopoetische Stammzellen) im Knochenmark wechselwirken (Mendez-Ferrer u.a. 2010, Miyoshi u. Stappenbeck 2009).

4.3. Risikofaktoren von Nanopartikeln

Nanopartikel sind keine moderne Erfindung der vergangenen 10 oder 20 Jahre. Ultrafeine Partikel in der Größenordnung von einigen hundert Nanometern im Durchmesser und kleiner werden bei allen Verbrennungsprozessen freigesetzt und entstehen auch in der Natur bei den verschiedensten Vorgängen (Krug u. Wick 2011). Die meisten Erkenntnisse zu Nanopartikeln existieren bislang aus Studien zum Feinstaub (Luftpartikel, die kleiner als 100 Nanometer sind) und technisch gezielt hergestellten Nanoteilchen wie etwa Nano-Imprägniersprays oder Nanoteilchen in Sonnencremes und Zahnpasta. Biologen und Toxikologen nennen diejenigen Partikel „nano“, die verschiedene, teilweise noch nicht definierte Wege in Organismen gehen können. Damit sind für eine Bewertung potenzieller Risiken Nanopartikel unter zirka 250 Nanometern relevant (Krug u. Wick 2011). Von Nanotechnologie spricht man allerdings erst, wenn die Teilchen gezielt hergestellt werden.

Weil die Nanopartikel so klein sind, können sie leicht über Haut, Lunge oder Magen-Darm-Trakt von außen in den Körper gelangen und sich über die Blutbahn oder das Lymphsystem ausbreiten. Die jeweiligen Folgen einer möglichen Aufnahme über den einen oder anderen Weg sind jeweils umstritten (Thorbrietz u.a. 2008). Bekannt ist beispielsweise, dass Nanoteilchen sich in biologischen Flüssigkeiten mit einer ganzen Reihe von Biopolymeren, speziell Proteinen, einhüllen. Diese Protein-Corona mitsamt dem Nanoteilchen beeinflusst den weiteren Austausch mit anderen Proteinen der näheren Umgebung. Für eine toxikologische Bewertung spielen sowohl die Größe als auch die Oberflächenbeschaffenheit und Materialeigenschaften der Nanopartikel eine entscheidende Rolle (Krug u. Wick 2011). Allerdings bemängeln Nanotoxikologie-Experten „die Tatsache, dass es keine genügend standardisierten Methoden gibt, die für die Erfassung biologischer Effekte von Nanomaterialien geeignet sind“ (Krug u. Wick 2011). Dies müsse sich ändern und Nanomaterialien sollten zudem ähnlich wie Chemikalien einzeln von Fall zu Fall getestet werden.

Bisherige Studien zu gesundheitlichen Auswirkungen von Nanopartikeln oder -materialien beschäftigen sich vor allem mit entzündlichen Reaktionen in der Lunge oder der Überschreitung von Gewebsbarrieren (wie der Blut-Hirn-Schranke), mit möglichen toxischen Potenzialen eingesetzter Metalle, organischer Stoffe oder Kohlenstoffröhrchen. In diesem Sinne kann es für Mitarbeiter von GAMBA im Labor – jedoch nur bei unsachgemäßer Handhabung – zu einer potenziellen Belastung mit Nanopartikeln über die Haut oder Lunge kommen. Die Labore selbst müssen mit geeigneten Luftfiltersystemen ausgestattet sein.

In der bei GAMBA angestrebten Therapie würden den Patienten synthetisch hergestellte Eisenoxid-Nanopartikel, die ähnlich bereits in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) eingesetzt werden, gezielt in das betroffene Gelenk eingespritzt werden. Zudem sollen die eingesetzten Partikel biologisch abbaubar sein.

Dennoch besteht auch hier die Möglichkeit, dass die Nanopartikel, im Körper wandern und sich in bestimmten Organen wie etwa der Leber anreichern können. Wie gerne die Nanoteilchen wandern, zeigt eine Studie, bei der versucht wurde, möglichst viele magnetische Nanopartikel innerhalb eines Krebsgeschwürs zu halten, um den Tumor durch Erhitzen zum Absterben zu bringen. In manchen Krebsgeschwüren konnten die Forscher 24 Stunden nach der Verabreichung nahezu die komplette Menge wieder finden, bei anderen waren nur noch Dreiviertel der eingespritzten Menge an Nanopartikeln nachweisbar (Richter u.a. 2010), das heißt, sie verteilen sich im Körper und/oder werden ausgeschieden.

Die gentherapeutische Forschung ist legitimationsbedürftiger als andere Gebiete, weil im Zentrum ihrer Forschung der Mensch selbst steht und damit tief greifende Veränderungen des Menschenbildes und der Natur des Menschen möglich zu werden scheinen.

Voß 2010, S. 42

5. Ethische Aspekte im GAMBA-Themenfeld

5.1 Ethik, was ist das eigentlich? Und welche Rolle spielt sie in diesem Projekt?

In der Ethik geht es darum, herauszufinden, was „das gute Leben“ ist (nach Sokrates). Dazu will die Ethik Fragen stellen und die Bandbreite der zu bedenkenden Aspekte eines Themas aufzeigen. Insbesondere die angewandte Ethik versucht darüber hinaus, nach Abwägung aller Argumente Handlungsempfehlungen zu geben. Ethik sucht auch nach Prinzipien und Kriterien, die geeignet sein könnten, eine Entscheidung hinsichtlich ihrer Legitimität („Berechtigung“) zu bewerten (Rehmann-Sutter 2003, S. 16) oder zumindest besser einzuschätzen.

Es wird in der Praxis zwischen Ethik und Moral unterschieden. Moral ist die Sammlung von Normen, Regeln, die das Handeln leiten. Ethik ist das (wissenschaftliche) Nachdenken über diese Moral. Eine Moral ist immer vorhanden; allerdings ist sie für die Lösung der moralischen Probleme nicht immer hilfreich. Das aber kann die Ethik deutlich machen (Manzeschke 2011).

Das Problem jeder ethischen Abwägung ist der Druck der „Kraft des Faktischen“⁵: Wie soll etwa ein vernünftiger Umgang mit Entwicklungen der Gentherapie und der Stammzellforschung erreicht werden können, wenn jedes Darüber-Nachdenken durch reale Entwicklungen schon überholt ist? Eine Lösung ist, bereits bei der Entwicklung neuer therapeutischer Methoden in der Grundlagenforschung anzusetzen und den gesellschaftlichen Diskussionsprozess schon frühzeitig zu beginnen, wie es in diesem Projekt versucht wird.

Ziel der GAMBA-Dialoge (Patienten- und Bürgerforen) ist es, dass die Teilnehmenden aus der Mitte der Gesellschaft nach dem Lesen dieses Handbuchs, nach Anhörung verschiedener Expertinnen und Experten in den Foren und nach intensiver Diskussion mit anderen Teilnehmenden und den Expertinnen und Experten die wesentlichen Argumente sammeln, diskutieren, abwägen und schließlich Handlungsempfehlungen formulieren. Dazu sollen auch die in diesem Ethik-Kapitel aufgeführten ethischen Aspekte dienen.

5.2. Die medizinethischen Prinzipien⁶

Die medizinethischen Prinzipien wurden 1994 von Tom L. Beauchamp und James F. Childress (1994) aufgestellt und finden seither in der Medizinethik breite Anwendung. Allerdings können sich bei Anwendung dieser Prinzipien auf den konkreten Einzelfall auch Widersprüche ergeben (s.u.).

⁵ Mieth (2003) spricht gar von der „Kraft des Fiktiven“: Obwohl es bisher erst drei zugelassene gentherapeutische Arzneimittel gibt, wird bereits seit 30 Jahren von GenTHERAPIE gesprochen, obwohl „nichts anderes als eine Ansammlung von Forschungsvorhaben und genetischen Versuchen gemeint (ist)“ (Mieth 2003, S. 36).

⁶ vgl. Marckmann 2000.

Selbstbestimmung/Autonomie: Damit ist die Freiheit Einzelner von äußerem Zwang und manipulativer Einflussnahme gemeint, aber auch die Förderung der Entscheidungsfähigkeit des Patienten. Demnach muss der Patient ausreichend über Chancen und Risiken aufgeklärt sein, die Aufklärung verstanden haben und er muss entscheidungskompetent sein. Schließlich muss jede therapeutische Maßnahme durch die ausdrückliche Einwilligung des Patienten legitimiert sein („informierte Zustimmung“, engl. „informed consent“). Problematisch ist hierbei das Maß der Information: Wann ist ein Patient ausreichend aufgeklärt? Bei der Gentherapie, einer komplexen und mit vielen Unsicherheiten behafteten Therapie, bei der selbst Ärzte nicht alle Folgen und Risiken kennen, ist dies eine besonders schwierige Frage (Mehr zur „informierten Zustimmung“ siehe Kap. 5.5)

Schadensvermeidung: Hiermit ist das auf den ersten Blick selbstverständliche Prinzip gemeint, dass der Arzt dem Patienten keinen Schaden zufügen soll. Es sollen durch medizinische Einwirkung entstehende Schädigungen, Belastungen und Risiken vermieden werden. Allerdings sind die Risiken bei neuen Therapieansätzen oft noch gar nicht genau bekannt; hier sollte also eher von Unsicherheiten gesprochen werden. Dieses Prinzip muss mit dem dritten Prinzip des Wohlwollens abgewogen werden.

Wohlwollen: Hier geht es einerseits um die grundsätzlich wohlwollende Haltung des Arztes gegenüber dem Patienten, aber auch um den Individualnutzen für den Patienten. Die Therapie soll dem Spontanverlauf der Krankheit angepasst sein, und potenziell nützliche Alternativtherapien müssen berücksichtigt werden (vgl. Fuchs 2011). Da Medikamente und Therapien unerwünschte Nebenwirkungen auslösen können, soll in jedem Fall der Nutzen des Patienten den möglichen Schaden überwiegen.

Gerechtigkeit: Wichtig ist hier die Verteilung von Lasten und Nutzen zwischen verschiedenen Personen; bei der Gentherapie geht es auch um das Verhältnis des Erkenntnisgewinns für mögliche zukünftige Patienten (von denen der Proband/Teilnehmer an der Studie nicht selbst profitiert) zu dem Risiko, das der Patient eingeht.

Ein **gentherapeutisches Beispiel** soll die Abwägung von Wohlwollen und Schadensvermeidung verdeutlichen: Bei der Immunschwäche X-SCID bzw. ADA-SCID müssen die Patienten wie in einer Seifenblase keimfrei leben und versterben meist früh. 20 Kinder wurden gentherapeutisch behandelt; bei 16 schlug die Therapie gut an. Allerdings hatten vier Kinder einige Jahre später infolge der Therapie eine Leukämie entwickelt, die bei dreien erfolgreich behandelt werden konnte; ein Kind starb. Nach 10 Jahren sind noch immer 18 der kleinen Patienten am Leben (Sheridan 2011, S. 121). Ist es nun geboten, betroffene SCID-Kinder einer Gentherapie zu unterziehen, weil sie dann die Hoffnung auf ein normales Leben haben, oder ist es moralisch nicht vertretbar, weil das Risiko einer Krebsentstehung zu hoch ist (vgl. auch Chronologie der Gentherapie, Begleitbuch Kap. 4.6)?

5.3 Gesellschaftliche Vorannahmen der neuen Therapien

Für die Bewertung des GAMBA-Themenfeldes ist es hilfreich, sich die Vorannahmen zu verdeutlichen, auf denen molekulare und Zell-Therapien basieren. Zum einen gibt es das „zentrale genetische Dogma“, das auf Francis Crick von 1966 zurückgeht. Es basiert auf den Annahmen, dass

- Gene ein ausgeklügeltes chemisches Programm darstellen, das alle Lebensprozesse kontrolliert;
- der gesamte Informationsgehalt eines Gens in der Basensequenz verschlüsselt ist; und
- es eine hierarchische Beziehung zwischen Genen und dem Organismus gibt, das heißt, Informationen fließen immer in einer Richtung von der DNA über die RNA zum Protein (Graumann 2000, S. 45f.) (siehe auch Begleitbuch-Kapitel 2 „Die Grundbausteine des Lebens“).

Viele Biologen und Biochemiker haben dieses „genetische Dogma“ bis heute als Grundlage ihrer Arbeit angenommen und bauen eigene Forschung darauf auf. Dieses Konzept wird auch als „**Programm-Genomik**“ (Rehmann-Sutter 2010, S.33) oder als „**biomedizinisches Modell**“ bezeichnet: Symptome (oder eine Krankheit) könnten durch eine kausal (ursächlich) darauf einwirkende Therapie eindeutig bekämpft und verändert werden. Das Eintreten des Heilerfolgs rechtfertige den Eingriff (Schmidt 1995, S.227). Kritiker werfen dieser Sichtweise **Reduktionismus** vor: „Die Gentherapie setzt die problematische Tendenz einer Reduktion (Beschränkung) des Menschen auf seine biologischen Komponenten fort und ist deshalb abzulehnen“ (ebd.).

Daher geht die „**System-Genomik**“ (Rehmann-Sutter 2010, S.33) von einer Interaktion (Wechselbeziehung) zwischen der DNA und den zellulären Komponenten aus. Also nicht mehr: aus einem DNA-Abschnitt (Gen) entsteht IMMER ein bestimmtes Protein, sondern: aus einem DNA-Abschnitt entsteht je nach Bedarf und den Bedingungen der zellulären Umgebung dieses oder jenes Protein oder auch nicht. So könne „ein einzelnes Gen als Vorlage für die Bildung mehrerer Eiweiße dienen“ (Müller 2003, S. 42). Eigenschaften von Menschen, aber auch Krankheiten, würden demnach „nicht von einzelnen Genen, sondern von Netzwerken aus oft Hunderten von Erbanlagen gesteuert. Schon auf subtile Änderungen einzelner Gene reagieren diese Gensysteme oft hochsensibel“ (Bahnsen 2008) (s. auch Epigenetik, Begleitbuch Kap. 2.2).

Die Krankheitsgeschichte eines Menschen könne nicht auf einen Faktor, nämlich den biochemischen Defekt, reduziert werden; auch seien Wirkungen meist nicht mit einer Ursache zu erklären, sondern häufig das Ergebnis eines komplexeren Gefüges von Wechselwirkungen und mehreren Ursachen. Die Gentherapie sei ein weiterer Schritt auf dem Weg zur ‚Durchtechnisierung‘ des Gesundheitswesens. Die ‚Blindheit‘ gegenüber psychosomatischen, sozialen und ökologischen Faktoren einer Krankheitsentstehung werde fortgesetzt (Schmidt 1995, S. 228).

5.4 Widerstreitende Menschenbilder

Wie bereits bei den gesellschaftlichen Vorannahmen deutlich wurde, stehen sich bei den Menschenbildern das **naturwissenschaftliche Menschenbild** und das **humanistische Menschenbild** gegenüber. Das erste sieht den menschlichen Körper als „biochemischen Großreaktor“ und hat das Ziel, den unvollkommenen Menschen zu perfektionieren, ihn optimal zu gestalten. Das zweite sieht den Menschen als unvollkommenes Wesen; es gehöre zum Menschsein, sich in dieser Unvollkommenheit anzuerkennen einschließlich der eigenen Zerbrechlichkeit und Unabgeschlossenheit (Manzeschke 2011). „Die Sensibilität des Menschen ist ohne Leidensfähigkeit nicht zu denken“ (Mieth 2004, S. 41).

Im experimentellen Forschungsprozess, so die Kritik am naturwissenschaftlichen Menschenbild weiter, werde der Mensch auf die Summe der Einzelteile reduziert; es erfolge eine Konzentration auf immer kleinere, scheinbar grundlegende Prozesse und Einheiten. Wichtig sei dabei jedoch, wie die aus guten Gründen gemachte Zerlegung in einzelne Prozesse bei der gedanklichen Rekonstruktion etwa der Krankheit wieder berücksichtigt werde (vgl. Kollek 2004, S. 32). Das heißt, bestimmte Aspekte einer Krankheit können mit der Eingrenzung auf wenige Komponenten durchaus sinnvoll erklärt werden; kehrt man das Prinzip aber um und versucht, den ganzen Menschen aus diesen Komponenten wieder „zusammenzubauen“, entsteht automatisch das Bild einer komplexen Maschine, die aus Milliarden kleinster „Maschinen“ (den Zellen) besteht (vgl. ebd.). Aber ist das Ganze nicht mehr als die Summe seiner Teile?

Historisch betrachtet war von der Antike bis zur Aufklärung (mit Kant im 18. Jahrhundert) mit dem Begriff „Bios“ (gr. „Leben“) die Kunst der Lebensführung gemeint. Die Zuspitzung auf die biologischen Prozesse erfolgte erst danach und trachtet nach einer Verbesserung der Lebensbedingungen. Hierbei stellt sich die Frage nach der Folgenabschätzung: bringen die „Verbesserungen“ nicht gleichzeitig Veränderungen mit sich, die gar keine Verbesserungen sind (vgl. Mieth 2003, S. 35f.)?

An den Beispielen „Krankheit“ und „Altern/Tod“ sollen die Argumente für die beiden Menschenbilder nochmals verdeutlicht werden:

Abb. 12: Ethik: Argumente für die Menschenbilder

Beispiel	naturwissenschaftliches Menschenbild	humanistisches Menschenbild
Krankheit	<p>Reparaturbedürftiger Mensch</p> <p>Es gibt bereits künstliche Gliedmaßen</p> <p>An künstlichen inneren Organen wird intensiv geforscht</p> <p>Defektes Gen: Austausch / Ergänzung, um Fehlfunktion zu überwinden</p>	<p>Natürliche Regeneration</p> <p>Krankheit als Teil des Lebens</p> <p>Mensch als System: alles hängt mit allem zusammen</p> <p>An einzelnen Stellschrauben drehen hilft zu wenig, schadet vielleicht</p> <p>Psychosoziale Faktoren spielen große Rolle</p>
Altern/Tod	<p>Lebensverlängerung</p> <p>Ein längeres Leben ist grundsätzlich erstrebenswert</p> <p>Hoffnung „Jungbrunnen“: Altern verzögern durch technische und medikamentöse Unterstützung</p>	<p>Natürliches Altern</p> <p>Altern und Tod gehören zum Kreislauf des Lebens und zum Menschsein</p> <p>Indem wir Altern und Tod akzeptieren, wird unser Leben erst lebenswert</p>

Quelle: eigene Zusammenstellung

5.5. Patientenschutz: Informierte Zustimmung

Die informierte Zustimmung der Patienten soll helfen, den Patienten zu schützen und dient der Patientenautonomie (siehe Ethik Kap. 5.2). Sie ist sowohl bei der Spende von humanbiologischem Material aus dem menschlichen Körper als auch bei der Teilnahme an klinischen Studien notwendig. Die Zustimmung darf nur nach vorheriger Aufklärung durch ein Informationsblatt sowie durch ein persönliches Gespräch mit dem Arzt erfolgen.

5.5.1 Spenden von humanbiologischem Material

Bei GAMBA werden verschiedene humanbiologische Materialien verwendet, wie in der Tabelle im Kapitel 3.5.1 zu sehen ist: Mesenchymale **Stammzellen** stammen von Patienten aus Irland und den Niederlanden sowie von Tieren aus den Tierversuchslaboren; die Gene und die Genschalter (Promotoren), mit denen die Vektoren bestückt werden, stammen ebenfalls aus gespendeten Zellen; und Erkältungsviren (Adenoviren) und DNA-Gerüste für die nicht-viralen Vektoren sind käuflich erwerbbar.

Wollen Forschende sogenanntes humanbiologisches Material, also zum Beispiel Knochenmark (aus dem wiederum Stammzellen isoliert werden können), für ihre Forschung nutzen, müssen die Spendenden ausdrücklich zustimmen. Sie werden vorab mit Hilfe eines Faltblatts darüber aufgeklärt, dass das gespendete Material für Experimente im Labor verwendet wird. Das Aufklärungsfaltblatt der Universität Galway in Irland, einem der GAMBA-Kooperationspartner, enthält folgende Informationen (Murphy u. Barry o.J.):

- Warum das humanbiologische Material gebraucht wird (z.B., um die Ursachen der jeweiligen Krankheit besser zu verstehen und geeignete Therapien zu entwickeln)
- Was genau entnommen wird (z.B. Knochenmark, Blut, Teile eines ersetzten Gelenks...)
- Welche Risiken und mögliche Chancen es gibt, welche Komplikationen auftreten können
- Wie die humanbiologischen Materialien aufbewahrt werden, ob genetische Daten gespeichert werden oder ob die Spende anonym ist
- Wie viele Spender gebraucht werden, wie lange die Entnahme dauert und wie sie abläuft
- Ob der Spender bezahlt wird
- Dass die Teilnahme in jedem Fall freiwillig ist
- Wer bei Fragen und evtl. Komplikationen zuständig ist.

Ethische Aspekte der Verwendung der humanbiologischen Materialien ergeben sich einerseits aus dem Datenschutz, der schlecht mit den Forschungszielen vereinbar ist: aus Forschungssicht möchte man möglichst vielfältige Informationen über die Spender haben, um Rückschlüsse auf die individuellen Merkmale ziehen zu können (zum Beispiel, um herauszufinden, warum manche Zellen oder Gewebeteile sehr gut auf die neuen Therapien ansprechen, andere nicht – man spricht hier auch von „guten“ und „schlechten“ Spendern – vgl. auch Handbuch Kap. 4.1). Aus Sicht eines Individuums sollten die Daten nicht rückverfolgbar sein, um nicht Diskriminierung Vorschub zu leisten. Zum anderen ist zum Zeitpunkt der Spende noch gar nicht klar, zu welchen Zwecken die Spenden verwendet werden – vielleicht ist der individuelle Patient damit gar nicht mehr einverstanden?

5.5.2. Informierte Zustimmung bei klinischen Studien

Vor der Zulassung jedweden Arzneimittels müssen sog. Klinische Studien (s. Begleitbuch Kap. 4.5) durchgeführt werden, dies gilt auch für sogenannte Gentransfer-Arzneimittel im Rahmen der Gentherapie. In Deutschland sind bereits 67 Gentransfer-Studien durchgeführt worden. Klinische Studien müssen von Ethik-Kommissionen genehmigt werden (vgl. Kap. 7 zur Ethik im Begleitbuch).

Im Gegensatz zur Entnahme von humanbiologischem Material sind die Anforderungen an die **informierte Zustimmung** bei der Teilnahme an klinischen Studien zur Erprobung von Gentherapeutika deutlich umfangreicher und klar gesetzlich geregelt (s. Kap. 6 im Begleitbuch). Das Arzneimittelgesetz (§40 Abs. 2) spricht davon, dass der Patient über Wesen (es handelt sich um ein Versuchsprogramm), Bedeutung (Behandlungsunsicherheit ist Ausgangspunkt der Studie) und Tragweite (Risiken, aber auch mögliche therapeutische Vorteile) der klinischen Prüfung aufgeklärt werden muss (Deutsch u. Spickhoff 2008, S.757). Dabei ist wichtig, dass das Risiko nicht eine statistisch bezifferbare Wahrscheinlichkeit bleibt, sondern dem Patienten die möglichen Folgen und Alternativen klar werden.

Eine wirksame Einwilligung setzt eine so umfassende und rechtzeitige Aufklärung des Patienten voraus, dass dieser aufgrund seiner persönlichen Fähigkeiten in der Lage ist, Art, Umfang und Tragweite der Maßnahme und der damit verbundenen gesundheitlichen Risiken ohne psychischen Druck zu ermessen und sich entsprechend zu entscheiden (BMJ o.J.). Allerdings seien Patienteninformationen auch bei gut geplanten Studien oft mangelhaft, da sie mit juristischen Fachbegriffen überfrachtet, nicht laiengerecht formuliert und häufig zu lang seien. Insbesondere bei Phase-I-Studien, bei denen es ausschließlich um Dosisfindung und Toxizitätsstudien gehe, seien die Aussichten auf Heilung sehr gering und Heilung nicht Ziel der Studie. Darüber müssten die Probanden ausreichend informiert werden (Druml 2003, S. 1353).

Aus ethischem Blickwinkel ist der Patientenschutz besonders wichtig, insbesondere bei der Erprobung neuer Therapien, die mit großer Unsicherheit behaftet sind. Denn kranke Menschen sind oft sehr verunsichert und klammern sich an jeden Strohhalm, insbesondere, wenn die Krankheit lebensbedrohlich (Strassmann 2010) oder die Lebensqualität stark eingeschränkt ist (zum Beispiel durch anhaltende Schmerzen oder dauerhafte Bewegungseinschränkung).

Ethiker betonen, dass Patienten die Verantwortung für die Auswahl der Therapie in der Regel nicht übernehmen könnten; die Fähigkeiten und Möglichkeiten von Patienten würden in vielen Fällen überschätzt und führten daher zu einem leeren Ritual: ‚Sie müssen hier noch unterschreiben, bitte‘. Von einer Versuchsperson könne in vielen Fällen nicht angenommen werden, dass sie die wissenschaftlichen und medizinischen Hintergründe der Studie genau verstehe. Allerdings sollten die Versuchspersonen die Auswirkungen der Studie (Chancen, Risiken und Alternativen) verstehen und dann im Vertrauen einwilligen, dass die Studie einen guten Beitrag zur Weiterentwicklung der Medizin leiste (Rehmann-Sutter 2006, S. 700f).

5.6. Unterscheidung somatische Gentherapie/Keimbahntherapie

Bei einer somatischen Gentherapie (Gentherapie mit körpereigenen Zellen; somatisch – sich auf den Körper beziehend) wird das Genom einzelner Körperzellen verändert (wie im

GAMBA-Projekt, vgl. S. 17f). Eine Keimbahntherapie dagegen greift direkt in das Genom von Ei- oder Samenzellen oder der befruchteten Eizelle ein und verändert so das Erbgut eines Behandelten. Die Veränderung wird auch auf dessen potenzielle Nachkommen vererbt. 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 erreichen. Doch sind solche Keimbahntherapien ethisch äußerst umstritten und risikobehaftet. In Europa sind sie verboten.

Die Keimbahntherapie wird in Europa eindeutig und im Konsens abgelehnt, u.a. weil a) eine effektive Kontrolle gravierender Nebenwirkungen wegen der Betroffenheit auch der Nachkommen nicht möglich sei; b) eine Beschränkung auf schwere Krankheiten nicht möglich sei, weil „schwere Krankheiten“ nicht eindeutig abgrenzbar seien; und c) weil die Verantwortung über das eigene Tun Auswirkungen auf andere Menschen (sämtliche Nachkommen) haben würde, über die ein einzelner Mensch aber nicht bestimmen könne (Rehmann-Sutter 2003, 228ff.).

Bei GAMBA handelt es sich um eine somatische Gentherapie (s. S. 17f). Daher beschränken wir uns hier auf die Diskussion der Argumente pro und contra somatische Gentherapie im folgenden Kapitel.

Weitere ethische Aspekte wie Ethikkommissionen, unrealistische Heilsversprechen, Interessenskonflikte, „Enhancement“/Verbesserung des Menschen, Tierethik, Forschungspolitik sowie Patente auf Bausteine des Lebens werden im **Begleitbuch in Kapitel 7** näher erläutert.

5.7. Pro und Contra somatische Gentherapie

Ethische Aspekte der Gentherapie werden schon seit über 30 Jahren intensiv diskutiert, unter anderem auch beflügelt durch die „Affäre Martin Cline“ von 1980, bei der der ehrgeizige Arzt ein von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (NIH) nicht genehmigtes und von der Ethik-Kommission abgelehntes gentherapeutisches Humanexperiment schließlich in Italien und Israel durchgeführt hatte (Rehmann-Sutter 2003, S.15 ff.). Inzwischen wurden allerdings bereits mehr als 1600 klinische Studien offiziell genehmigt – die meisten davon in den USA – und viele sind abgeschlossen. Dennoch steht ein möglicher Durchbruch der Gentherapie immer noch aus. Nur drei Gentherapeutika sind bislang zugelassen und davon noch keines in den USA oder Europa.

In der folgenden Tabelle (s. nächste Seite) werden in der Literatur diskutierte ethische Aspekte insbesondere der somatischen Gentherapie in Form von Pro- und Kontra-Argumenten aufgeführt. Die Sammlung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Abb. 13: Somatische Gentherapie: Pro- und Contra

Thema		Pro	Contra
A: Ethische Grundsatz-Argumente („deontologische Argumente“)			
A1	Auftrag des Menschen	Es besteht eine Verpflichtung zum Einsatz der Gentherapie	Gentherapie ist eine Grenzüberschreitung
A2	Naturbild	Gentherapie orientiert sich an der Natur	Gentherapie ist künstlich
A3	Menschenwürde	Der Mensch ist vorrangig ein Individuum	Der Mensch ist vorrangig soziales Gattungswesen
B: Medizinethisch-pragmatische Argumente			
B1	Innovationsgrad	Gentherapie ist ähnlich wie andere Heilverfahren	Gentherapie ist etwas grundsätzlich Neues
B2	Ärztlicher Heilauftrag	Es besteht die Pflicht zur Hilfeleistung / Heilung	Es besteht das Risiko der Schädigung
B3	Effektivität (Wirkung)	Gentherapie ist eine ursächliche Therapie	Alternative Therapien werden vernachlässigt
C: Gesellschaftspolitische Argumente			
C1	Öffentliche Meinung zu Nutzen/ Risiko	Nutzen überwiegt und sollte hervorgehoben werden	Risiken überwiegen, werden in der Debatte aber vernachlässigt
C2	Regulierung	Rechtliche Eingrenzung möglich	Gefahr des „Dambruches“
C3	Verteilungsgerechtigkeit	Investition in die Zukunft	Ungerechte Verteilung
C4	Soziale Auswirkungen	Gentherapie trägt zur Harmonisierung in der Gesellschaft bei	Gentherapie führt zu Stigmatisierung / Diskriminierung
C5	Kommerzialisierung	hat viele Vorteile	hat viele Nachteile
C6	Ziel- und Mittelqualität	ist hoch	ist niedrig
C7	Vielfältige Interessen	wirken sich positiv aus	wirken sich negativ aus

Quelle: eigene Zusammenstellung (nach Schmidt 1995)

Die Argumente sind im **Begleitbuch Kapitel 7.1** näher beschrieben.

Literaturverzeichnis

Akademie für Technikfolgenabschätzung (2003): Die Zukunft des Menschen - Kongressdokumentation. 2003

Bahnsen, U. (2008): Erbgut in Auflösung. In: Die Zeit, 12.06.2008

Barmer GEK (2010): BARMER GEK Report Krankenhaus 2010

BBAW (2008): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme.
<http://www.gentechnologiebericht.de/gen/publikationen/gentherapie-in-deutschland-2008>

Beauchamp T.L., Childress J.F. (1994): Principles of Biomedical Ethics. New/York, Oxford

Beer, W.; Droste, E. (2006): Biopolitik im Diskurs. In: Bundeszentrale für Politische Bildung (Hg.), 2006

BMJ (Hg.) (o.J.): Patientenrechte in Deutschland. Leitfaden für Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzte

Brandt, K. (2010): Defining Osteoarthritis: What it is, and what it is not. In: The Journal of Musculoskeletal Medicine, 09.09.2010, S. 338.350

Charbord, P. (2010): Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: Historical Overview and Concepts. In: Human Gene Therapy, Sept. 2010, S. 1045–1056

Chen F. H. u.a. (2008): Mesenchymal Stem Cells in Arthritic Diseases. In: Arthritis Research & Therapy, 10.10.2008, S. 223

Clarke, M.F.; Becker, M.W. (2007): Krebs – sind Stammzellen schuld? In: Spektrum der Wissenschaft, Januar 2007, S. 56-63

Coleman, C.M. u.a. (2010): Mesenchymal Stem Cells and Osteoarthritis: Remedy or Accomplice? In: Human Gene Therapy 22.07.2010, S.1239-1250

Cordonnier T. u.a. (2010): 3D environment on human mesenchymal stem cells differentiation for bone tissue engineering. In: J. Mater. Sci: Mater Med, Vol. 21 (3), 981-987 2010

Deckers R. u.a. (2009): Image-guided, noninvasive, spatiotemporal control of gene expression. In: PNAS, 27.01.2009, S. 1175–1180

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. In: http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftsstelle/publikationen/entwicklung_gentherapie_0612_dt.pdf

DGRh (2010): Rheumatologen fordern, Arthrose stärker zu beforschen. <http://idw-online.de/pages/de/news385462>, 08.09.2010

Druml. C. (2003): Arbeit und Effizienz von Ethikkommissionen. In: Der Onkologe, Sep.03, S. 1349-1354

- Evans, C.H. u.a. (2009):** Orthopedic Gene Therapy in 2008. In: Molecular Therapy, Feb. 2009, S. 231–244
- Evans, C.H. u.a. (2004):** Osteoarthritis Gene Therapy. In: Gene Therapy, Nov.04, S. 379-389
- Evans, C.H. u.a. (1996):** Clinical trial to assess the safety, feasibility, and efficacy of transferring a potentially anti-arthritic cytokine gene to human joints with rheumatoid arthritis. In: Human Gene Therapy, Jul.96, S.1261–1280
- Evans, C.H. u.a. (2008):** Arthritis gene therapy's first death. In: Arthritis Research & Therapy, 27.5.2008, S. 110
- Fehse, B. (2008):** Insertionsmutagenese – Implikationen & Möglichkeiten der Vermeidung. www.dg-gt.de/docs/InsMutFehse.pdf, Juli 2008
- Fuchs M. (2011):** Ethische Aspekte der Gentherapie. In: Sturma, D. u.a. (Hg.): Gentherapie. Ethik in den Biowissenschaften - Sachstandsberichte des DRZE. Freiburg i.B. (erscheint vorauss. Herbst 2011), DRZE-Blickpunkt
- Gonin, P; Gaillard, C. (2004):** Gene transfer vector biodistribution: pivotal safety studies in clinical gene therapy development. In: gene therapy, Nov.04, S. 98–108
- Goyenvalle, E. u.a. (2009):** Biofunctionality of MBCP ceramic granules (TricOs™) plus fibrin sealant (Tisseel) versus MBCP ceramic granules as a filler of large periprosthetic bone defects: an investigative ovine study. In: J Mater Sci Mater Med., 13.10.2009, S. 1949-1958
- Graumann, S. (2000):** Die Somatische Gentherapie. Tübingen/Basel
- Grolle, J. (2010):** Konkurrenz für Gott. In: Der Spiegel, 1/2010
- Groß, J. (2010):** ACT - Wir bauen ein Trägermaterial und säen Knorpelzellen (Interview mit Gaissmaier). In: Spektrum der Wissenschaft, Juli 2010
- Hebrew University of Jerusalem (2009):** New stem cell technology developed at Hebrew University leads to better treatment for complicated bone fractures. <http://www.alphagalileo.org/ViewItem.aspx?ItemId=63285&CultureCode=en>, 30.11.2009
- idw (2010):** Arthrose-Forschung: Hilfe für kaputte Gelenke. In: idw, 2.7.2010
- Johnsen, I.K. (2009):** Einfluss von BMP-2 und BMP-5 auf Funktion und Tumorgenese der Nebenniere. <http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/7116/index.html>, 11.12.2009
- Katsnelson A. (2010):** Physiology: The bones of contention. In: Nature, 19.8.2010, S. 914-915
- Khademhosseini, A. u.a. (2010):** Organersatz aus der Retorte. In: Spektrum der Wissenschaft, März 2010, S. 88-95
- Kimmelman, J. (2008):** The ethics of human gene transfer. In: Nature Review Genetics, 2008, S. 239-244
- King, N.M.P.; Cohen-Haguenaer, O. (2008):** En Route to Ethical Recommendations for Gene Transfer Clinical Trials. In: Molecular Therapy, 2008/3, S. 432-429
- Klug, B. u.a. (2010):** Regelungen zur Überwachung von Wirksamkeit und Sicherheit nach der Zulassung. Risikomanagement und Rückverfolgbarkeit von Arzneimitteln für Neuartige Therapien. In: Bundesgesundheitsblatt, 2010

- Koesters R. u.a. (2010):** Tubular Overexpression of Transforming Growth Factor- β 1 Induces Autophagy and Fibrosis but Not Mesenchymal Transition of Renal Epithelial Cells. In: American Journal of Pathology, 2010, S. 632-643
- Kollek, R. (2003):** Die Maschinisierung des Menschen. Gen- und Nanotechnologie und die Würde des Individuums. Ein Kommentar. In: Akademie für Technikfolgenabschätzung: Die Zukunft des Menschen - Kongressdokumentation, 2003, S. 31-34
- Krug, H. F.; Wick, P. (2011):** Nanotoxikologie – eine interdisziplinäre Herausforderung. In: Angewandte Chemie, Jan. 2011, S. 2–23
- Layrolle, P. u.a. (2009):** In vivo performance of an injectable biphasic calcium phosphate bone filler. In: Key engineering Materials Vols, 2009, S. 583-586
- Ledwith, B.J. u.a. (2000):** Plasmid DNA Vaccines: Investigation of Integration into Host Cellular DNA following Intramuscular Injection in Mice. In: Intervirology, 2000, S. 273–281
- Manno, C.S. u.a. (2006):** Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. In: Nature Medicine, 12.02.2006, S. 342-347
- Manzeschke, A. (2011):** Anmerkungen zur Ethik der Gen- und Stammzelltherapie. persönl. Mitteilung, 10.2.2011
- Mao, J. (2010):** Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study. In: The Lancet, 29.7.2010, S. 440-448
- Marckmann, G. (2000):** Was ist eigentlich prinzipienorientierte Medizinethik?. In: Ärzteblatt Baden-Württemberg, 12/2000, S. 74-77
- Mendez-Ferrer, S. u.a. (2010):** Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. In: Nature, 12.08.2010, S. 829-836
- Michael, J.W.-P. u.a. (2010):** Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. In: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(9), S. 152-62
- Mieth, D. (2003):** Die Maschinisierung des Menschen. Gen- und Nanotechnologie und die Würde des Individuums. Ein Kommentar. In: Akademie für Technikfolgenabschätzung: Die Zukunft des Menschen - Kongressdokumentation., 2003, S. 35-42
- Miyoshi H. und Stappenbeck T.S. (2009):** The Role of Stromal Stem Cells in Tissue Regeneration and Wound Repair. In: Science, 26.06.2009, S. 1666-1669
- Müller, H. (2003):** Gentherapie: Unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung von Erbkrankheiten. In: Rehmann-Sutter (2003), S. 41-58
- Murphy, M. (2003):** Stem Cell Therapy in a Caprine Model of Osteoarthritis. In: Arthritis & Rheumatism, 12.12.2003, S. 3464-3474
- Murphy, M.; Barry, F. (o.J.):** Osteoarthritis Patient Information Leaflet. National University of Galway, Irland, o.J.
- o.V. (2008):** Stammzellen bilden Tumore. In: Die Zeit, 12.2.2008
- O'Brien, J. (2005):** Bone quality regulator identified, suggests drug target. In: eurekalert, 13.12.2005
- Osch, van G. u.a. (2010):** Articular cartilage repair and the evolving role of regenerative medicine. In: Open Access Surgery, 09.09.2010, S. 268-277

- Osch, van G. u.a. (2009):** Cartilage repair: past and future – lessons for regenerative medicine. In: J. Cell. Mol. Med., Mai.09, S. 792-810
- Pereira R.C. u.a. (2009):** Novel injectable gel (system) as a vehicle for human articular chondrocytes in cartilage tissue regeneration. In: J Tissue Eng Regen Med, 26.01.2009, S. 97–106
- Pitzalis C. u.a. (2008):** Identification of the Molecular Response of Articular Cartilage to Injury by Microarray Screening. In: Arthritis & Rheumatism, 25.04.2008, S. 1410-1421
- Pschyrembel, W. (2007):** Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Ausgabe 2007
- Rehmann-Sutter, C. (2010):** Ethik des molekularen Blicks. http://www.imgwf.uni-luebeck.de/_data/Ethik_des_molekularen_Blicks_Rehmann-Sutter.pdf
- Rehmann-Sutter, C. (2006):** Ist ein informed consent wirklich möglich?. In: Therapeutische Umschau, Nov.06, S. 699-702
- Rehmann-Sutter, C. (2003):** Ethik und Gentherapie. Tübingen/Basel
- Richter, H. u.a. (2010):** Magnetorelaxometry for localization and quantification of magnetic nanoparticles for thermal ablation studies. In: Phys Med Biol, 2010, S. 623-633
- Robert-Koch-Institut RKI (Hg.) (2007):** Gesundheit in Deutschland. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 20.02.2007
- Salzmann G. M. (2005):** Tissue Engineering und Gentransfer zur Therapie osteochondraler Läsionen am Kniegelenk. Dissertation
- Schlingensiepen, I. (2006):** In Deutschland gibt es viel mehr Arthrose-Kranke als vermutet. In: Ärztezeitung, 10.11.2006
- 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, 1995, S. 169-231
- Sheridan, C. (2011):** Gene Therapy finds its niche. Gene therapy is finally poised to make a contribution of debilitating, highly penetrant genetic diseases that have proved intractable to other regimes. In: Nature Biotechnology, Feb.11, S. 121-128
- Simon, P. (2004):** Entwicklung, Risiken und therapeutischer Nutzen der Gentherapie. In: Analysen der Friedrich-Ebert-Stiftung zur Zukunft der Biotechnologie
- Sohier, J. u.a. (2009):** Porous beta tricalcium phosphate scaffolds used as a BMP-2 delivery system for bone tissue engineering. In: Journal of Biomedical Materials Research, 19.03.2009, S. 1105-14
- StBA (Hg.) (2010):** Krankheitskosten. 11.08.2010
- Stephen S.L. u.a. (2010):** Chromosomal Integration of Adenoviral Vector DNA In Vivo. In: Journal of Virology, 10/2010, S. 9987-9994
- Stoddart M.J. u.a. (2009):** Cells and biomaterials in cartilage tissue engineering. In: Regenerative Medicine, 2009, S. 81-98
- Strassmann, B. (2010):** Überlebt, aber wie?. In: SZ, 30.09.2010, S. 43

- Techniker Krankenkasse (Hg.) (2002):** Arthrose. Eine Information für Patienten und Angehörige. www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/Patientenratgeber/Arthrose.pdf, 21.04.2010
- Thorbrietz P. u.a. (2008):** Nanomedizin: Anwendungsfelder, mögliche Risiken und ethische Fragen. <http://www.nano-jugend-dialog.de/daten/MPSNanomedVorstudieEnd.pdf>, 2008
- Ueblacker, P. u.a. (2004):** Inducible nonviral gene expression in the treatment of osteochondral defects. In: *Osteoarthritis Cartilage*, Dez.04, S. 711-719
- University of Rochester Medical Center (2010):** Promoting Healing by Keeping Skeletal Stem Cells 'Young'. In: <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/03/100330142429.htm>, 31.03.2010
- VfA (2009):** VfA-Positionspapier Somatische Gentherapie. www.vfa.de, 11/2009
- Wakitani S. u.a. (2002):** Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. In: *Osteoarthritis and Cartilage*, März 2002, S. 199-206
- 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. 97–10
- WHO (Hg.) (2003):** The Burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium. In: *WHO Technical Report Series 919*, 2003
- Wiley (2010):** Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. In: <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>, Stand November 2010
- Williams, G. (2008):** Researchers offer first direct proof of how osteoarthritis destroys cartilage. In: *eurekaalert*, 02.09.2008
- Witte F. u.a. (2010):** ROR2 and Indian Hedgehog regulate digit outgrowth mediated by the phalanx-forming region. In: *PNAS*, 26.7.2010
- Wolpert, L. (2009):** Wie wir leben und warum wir sterben. Das geheime Leben der Zellen
- Yuanyuan W. (2009):** Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. In: *Arthritis Research & Therapy*, 05.03.2009, doi:10.1186/ar2636
- Zittlau, J. (2010):** Ein Lächeln, das nachwächst. In: *Die Welt*, 29.05.2010

Quellennachweis Abbildungen

Titel: S. Siebert/clkerdesign

S. 10: S. Siebert/ScienceDialogue

S. 12: C.H. Evans mit; freundlicher Genehmigung

S. 13: C.H. Evans mit; freundlicher Genehmigung

S. 16: L. Geissler/ScienceDialogue

S. 18: L. Geissler/ScienceDialogue

S. 19: Chr. Plank; mit freundlicher Genehmigung

S. 23: L. Geissler/ScienceDialogue

S. 25: B. Lugger/SciendeDialogue

S. 28: K. Zöllner/ScienceDialogue

S. 32: S. Siebert/ScienceDialogue

S. 36: K. Zöllner/ScienceDialogue

S. 45: K. Zöllner/ScienceDialogue

S. 49: K. Zöllner/ScienceDialogue

