

EU-Projekt GAMBA: Neue Hoffnung für Arthrose-Patienten



Eine Mixtur aus Stammzell- und Genterapie könnte in wenigen Jahrzehnten von Arthrose betroffene Gelenke von innen heilen. Über Chancen und Risiken dieses Therapieansatzes diskutieren Bürger und Patienten mit Experten und beteiligten Forschern.

Carla M. hat einen ihrer schlimmen Morgen erwischt. Ihr linkes Knie schmerzt und sie weiß nicht, wie sie aufstehen soll. „Bei den ersten Bewegungen und Schritten ist es immer besonders heftig“, erzählt die 62-Jährige. Seit fünf Monaten macht ihr das Knie zu schaffen. Zuerst hat sie die Schmerzen ignoriert. Schließlich drängte ihre Tochter die Münchnerin zum Arztbesuch. Ihr Orthopäde untersuchte sie und Frau M. beschrieb die Schmerzen, die besonders nach Ruhephasen auftreten und die nachlassen, je länger sie sich bewegt. Aufgrund dieser typischen sogenannten Anlaufschmerzen vermutete der Orthopäde sogleich eine Arthrose. Eine radiologische Untersuchung bestätigte den Verdacht und zeigte zudem, dass die Arthrose im Knie von Carla M. schon weit vorangeschritten ist.

In Deutschland leiden Schätzungen zufolge rund 8,5 Millionen Menschen an der Volkskrankheit Arthrose. Dabei wird die abfedernde Knorpelschicht in den erkrankten Gelenken immer dünner, bis schließlich Knochen auf Knochen reibt. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, eine Arthrose zu entwickeln: 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.

Viele Erkrankte bemerken wie Carla M. lange Zeit nichts vom fortschreitenden Gelenkverschleiß in besonders belasteten Gelenken wie etwa Knie, Hüfte oder Schulter. Bei nur wenigen Betroffenen wird eine Arthrose heute im Frühstadium erkannt und mittels gezielter Therapien versucht, die degenerative Erkrankung zumindest hinauszuzögern: Runter mit dem Gewicht und damit der Gelenkbelastung oder eine Korrektur möglicher Fehlstellungen zeigen hierbei große Erfolge. Dennoch lässt sich ein weiterer Knorpelabbau nicht wirklich aufhalten.

Um Schmerzen zu lindern und einen schlussendlich notwendigen künstlichen Gelenkersatz möglichst lange hinauszuzögern, werden

- in Gelenken mit Gelen zwischen den Knorpelschichten Gelenkschmierer aufgespritzt,
- Knochen angefräst oder kleine Löcher hineingestanz, damit Stammzellen aus dem Knochenmark ins Gelenk einwandern und dort Knorpel- oder Knochenzellen nachbilden,
- körpereigene Knorpelzellen oder gar Knorpel-Knochenstücke an anderen Gelenken entnommen und in kranke Gelenke eingesetzt,
- reibende und schmerzende Zell- und Gewebetrümmer im erkrankten Gelenk abgesaugt und vieles mehr.

Dennoch schreitet die Erkrankung weiter voran und schließlich muss das betroffene Gelenk durch eine Prothese ersetzt werden. Diese Therapie hat immerhin gute Erfolgsquoten, wenn die Patienten in der Reha-Phase gut mitmachen.

Wie aber wäre es, wenn man den Knorpelabbau aufhalten und Knochenschäden reparieren könnte? Die beiden Biochemiker Martina Anton und Christian Plank vom Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) verfolgen genau dieses Ziel. „Wir wollen den Körper zur Selbstheilung anregen“, beschreibt Anton, die das 3,2 Millionen Euro

teure EU-Forschungsprojekt **GAMBA (Gene Activated Matrices for Bone and Cartilage Regeneration in Arthritis)** initiiert hat und leitet. Neun Forschergruppen an Instituten in Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, den Niederlanden und der Schweiz sind daran bis Mitte 2013 beteiligt.

Das visionäre Projekt setzt an der aktuellen Grundlagenforschung in der Stammzell- und Gentherapie, Nanomedizin und bei neuartigen Biomaterialien an und will diese ideal kombinieren, um schließlich direkt im Gelenk eine Heilung von innen anzuregen. „GAMBA führt in bisher einzigartiger Art und Weise verschiedene Ansätze für eine Arthrosetherapie zusammen“, erklärt Martina Anton. Wenn die Forscher ihr Ziel erreichen, könnte eine Arthrosetherapie in wenigen Jahrzehnten wie folgt aussehen:

Zuerst werden Patienten körpereigene Stammzellen aus dem Rückenmark oder aus Fettgewebe entnommen. Von diesen werden jene abgetrennt, die die Fähigkeit haben, sich über mehrere Generationen in Knochen- oder Knorpelzellen zu wandeln. Parallel werden spezielle Gene isoliert und verpackt, deren Code beim Ablesen zur Herstellung bestimmter Proteine (Eiweiße) führt. Diese Proteine können sozusagen die Stammzellen dazu drängen, sich schneller in Knorpel- oder Knochenzellen zu wandeln und sorgen so für den dringend notwendigen Zellschub im erkrankten Gelenk. Ein weiteres Protein soll einer möglichen Entzündung im Gelenk entgegenwirken. Die entsprechende Genfracht wird per Gentaxis – ausgeschlachtete Virushüllen oder Fette – gezielt in den Stammzellen abgeladen.

All diese Bestandteile könnten schließlich in spezielle biologisch abbaubare Materialien verpackt werden und entweder mittels einer Spritze oder per Operation direkt in das erkrankte Gelenk gelangen. Dort kann das Ablesen der genetischen Codes von außen gestartet werden. Erst dann werden die heilenden Proteine – Interleukin-10 gegen Entzündungen, das BMP-2 (bone morphogenetic protein) zur Knochenbildung und TGF- β (transforming growth factor) zur Knorpelbildung – in den Zellen gebildet.

Den Startschuss für das Ablesen können beispielsweise Medikamente auslösen, die verabreicht werden, oder spezielle Eisenoxidteilchen, die ebenfalls mit in das Gelenk gegeben werden. „Diese Nanometer großen Teilchen beginnen zu schwingen, wenn man von außen ein Magnetfeld anlegt, und die Schwingung wiederum führt dazu, dass sich das umliegende Gewebe erwärmt“, erklärt der Nano-Experte Christian Plank (Anm. d. Red.: 1 Nanometer = 1 Milliardstel Meter). Ein spezieller Genschalter, den sie vor die Gene für die gewünschten Proteine setzen, reagiert auf diese Erwärmung und das Ablesen beginnt.

Christian Plank bezeichnet diese Art der lokalen und zeitlichen Steuerung als Herzstück von GAMBA: „Dieses An- und Ausschalten soll eine unerwünschte weitere Verbreitung der eingesetzten Materialien im Körper verhindern, aber zugleich effektiv eine Selbstheilung anstoßen.“

Die beschriebenen Therapiestrategien testen die Forscher des Projekts in den nächsten drei Jahren im Labor und schließlich in ersten Tierversuchen. Idealerweise gelingt eine dreistufige Kombination, die sowohl Entzündungsprozesse stoppt als auch eine Heilung von Knochen und Knorpel bewirkt. Für jeden einzelnen der drei Prozesse soll die beste Wirkstoffkombination gefunden und deren Machbarkeit belegt werden. Martina Anton warnt aber vor überzogenen Erwartungen: „Es kann am Ende durchaus sein, dass nur einer oder keiner der drei angestrebten Heilungsprozesse durch die jeweilige Kombination aus Gentherapie, Stammzellen und Biomaterialien angeregt wird.“

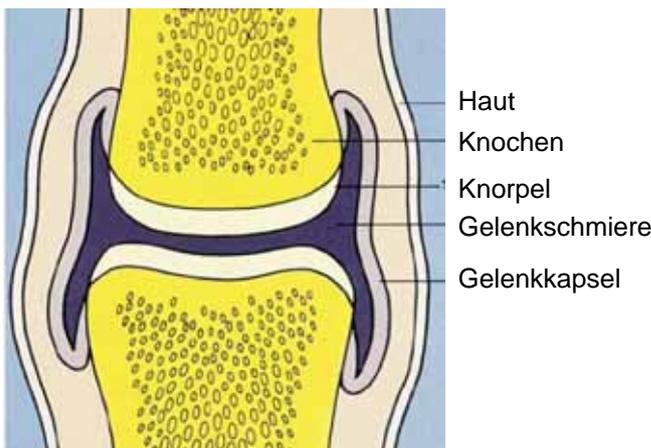
Erweisen sich tatsächlich einer oder mehrere der GAMBA-Ansätze als wirkungsvoll, so beginnt erst nach dem Abschluss des Projekts die weiterführende Forschung in Tierversuchen und schließlich ersten klinischen Studien mit Kranken. Bis zu einer möglichen Zulassung wäre es also ein langer Weg und deshalb werden die neuen Therapien für Patientinnen wie Carla M., selbst wenn die Forschung erfolgreich verläuft, voraussichtlich nicht mehr in Frage kommen.

Aber sie kann in Diskussionsforen, die sich speziell mit den GAMBA-Ansätzen befassen, mitreden, ob sie diese Forschung für sinnvoll, realistisch, wünschenswert oder zu risikoreich hält. Denn gerade in der Stammzellforschung und bei den noch relativ jungen medizinischen Gentherapie-Ansätzen sind die Chancen auf eine Heilung mit neuartigen möglichen Risiken verknüpft. So treten bei bisherigen Gen- und Stammzelltherapien beispielsweise immer wieder Krebsrisiken auf. Zudem sollen ethische und soziale Aspekte diskutiert werden.

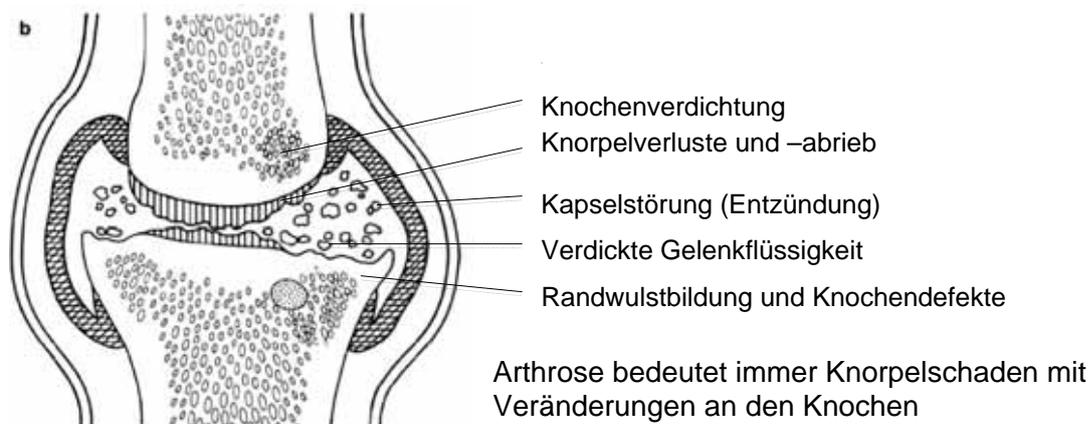
Die Projektleiterin von GAMBA, Martina Anton, erwartet mit Spannung, welche Handlungsempfehlungen aus diesen Dialogen mit Bürgern und Patienten hervorgehen werden: „Für uns Forscher ist ein solches direktes Feedback von Betroffenen und aus der Bevölkerung etwas völlig Neues.“

Text: Beatrice Lugger

gesundes Gelenk

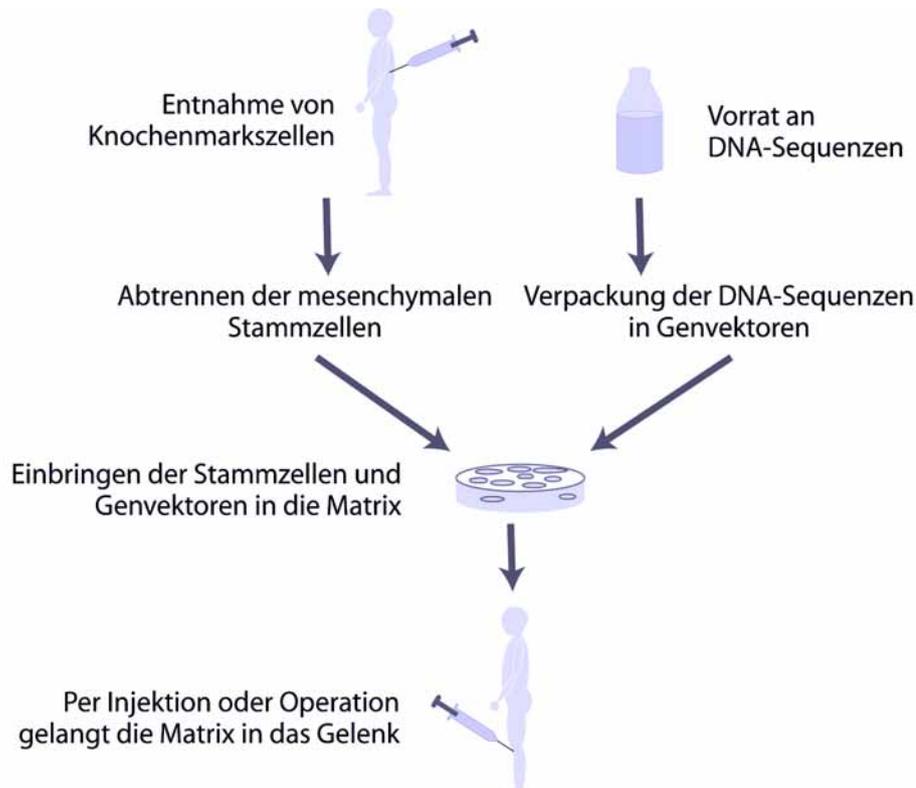


an Arthrose erkranktes Gelenk



Heilung von innen

Aus dem Rückenmark sollen den Patienten körpereigene Stammzellen entnommen werden. Davon werden anschließend solche Stammzellen isoliert, die sich über mehrere Generationen zu Knorpel- und Knochenzellen wandeln können (mesenchymale). Zudem werden DNA-Sequenzen, deren Ablesen zur Herstellung heilender Proteine führt, in Gentaxis verpackt. Stammzellen und die Gentaxis für die Gentherapie werden anschließend gemeinsam in Gele oder Keramikkügelchen oder -strukturen eingebettet. Mit einer Spritze oder im Rahmen einer Operation wird die Mixtur anschließend in das erkrankte Gelenk gebracht.



Im Gelenk sollen die Stammzellen für Zellaufbau sorgen. Dank der Gentherapie bilden die Zellen selbst heilende Proteine. Diese Proteine regen die Stammzellen an, Knorpel- und Knochenzellen zu bilden und wirken gegen Entzündungen. Das Gelenk heilt von innen.