

Zusammenfassung

Gentherapie steht nach wie vor nicht im Zentrum des öffentlichen Interesses; nur gelegentlich lässt sich in der veröffentlichten Meinung ein Artikel zu „Präzisionsfähren für die Gentherapie“ (FAZ, 13. 10. 2010) oder zu „Gentherapie bei Parkinson zeigt Wirkung“ (Tagesspiegel, 02. 05. 2011) finden. Zumeist handelt es sich dabei um Beiträge, die über Fortschritte in der Grundlagenforschung oder vereinzelte geglückte Therapieversuche berichten. Diese Nachrichten können als Spiegel für die gegenwärtige Situation im Feld gelten: Nach den Rückschlägen der 1990er Jahre folgte eine Phase intensiver Erforschung von zell- und molekularbiologischen Grundlagen, die jetzt zunehmend in klinische Versuche münden. Das heißt, inzwischen haben sich, weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit, neue Entwicklungen ergeben, die Gegenstand der vorliegenden Studie sind.

Der Band „Gentherapie in Deutschland“ liefert auch in seiner zweiten, aktualisierten Auflage eine umfassende Darstellung der Forschung der Gentherapie in Deutschland sowie eine interdisziplinäre Analyse unter Einbeziehung naturwissenschaftlicher und medizinischer Fakten, der juristischen Rahmenbedingungen, der ethisch relevanten Fragestellungen sowie der öffentlichen Wahrnehmung: Dem Buch vorangestellt sind die Kernaussagen und Handlungsempfehlungen der Mitglieder der Interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Kapitel 1). Nach inhaltlicher und methodischer Einführung (Kapitel 2) beginnt die thematische Auseinandersetzung mit einer Reflexion über die Entwicklung des eigenen Feldes: Der aktuelle Status quo klinischer Gentherapie wird anschließend ebenso erörtert wie die gegenwärtige Grundlagenforschung vor allem hinsichtlich der Vektortechnologie; der medizinische Sachstand wird anhand von genetisch bedingten sowie onkologischen Erkrankungen nachvollzogen (Kapitel 3). Überlegungen zu einer intrauterinen Gentherapie ergänzen die Ausführungen zum wissenschaftlich-technischen Stand (Kapitel 4). Die Darstellung der derzeitigen, komplexen europäischen und nationalen Regularien und Verordnungen verdeutlicht die rechtliche Situation im Umgang mit

gentherapeutischer Forschung (Kapitel 5). Forschungsethische Implikationen (Kapitel 6) werden neben der potenziellen Anwendung eines Gentransfers im nichttherapeutischen Bereich (Kapitel 7) genauso diskutiert wie Fragen nach der Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der bundesdeutschen Bevölkerung (Kapitel 8). Im Anschluss werden die textlichen Ausführungen mithilfe von quantitativen Aussagen validiert (Kapitel 9); anhand von so genannten Indikatoren können so belastbare Zahlen zum Beispiel zum *Forschungsstandort Deutschland*, zur *Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen*, zur *Produktentwicklung* beziehungsweise dem *Transfer von Wissen in Produkte* sowie zur *öffentlichen Wahrnehmung und Bewertung* in standardisierten Datenblättern präsentiert werden.

Kapitel 2: Gentherapie in Deutschland, eine Einführung (Silke Domasch, Boris Fehse)

Die Grundidee des Bandes ist ein aktuelles Monitoring zum Thema Gentherapie in Deutschland; dafür arbeitet die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit einem sozialwissenschaftlich-motivierten Ansatz. Mit der so genannten Problemfeld- und Indikatoren-Analyse geht der Versuch einher, systematisch zu den Entwicklungen in der Gentechnologie und zu deren Implikationen Stellung zu nehmen. Die methodische Erarbeitung und inhaltliche Definition von Problemfeldern ist ein erster Schritt zur adäquaten Beschreibung von einzelnen Themen der Gentechnologie. Problemfelder bezeichnen dabei bestimmte Aspekte, die entweder direkt und ausschließlich mit einem Themengebiet in Verbindung stehen oder nur mittelbar mit ihm verknüpft sind; mit ihnen können hoch komplexe und schwer zu fassende Themen- und Anwendungsfelder strukturiert aufgeschlüsselt werden, um ein umfassendes und langfristiges Monitoring – hier hinsichtlich gentherapeutischer Entwicklungen in Deutschland – zu ermöglichen.

Diese Strukturierung des Feldes spiegelt sich unmittelbar im Aufbau des Bandes wider; außerdem wird es anhand der definierten Problemfelder in einem zweiten Schritt möglich, mit Hilfe so genannter Indikatoren jedes Problemfeld konkret auszuleuchten. Indikatoren werden dabei als empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist. Der Mehrwert derartiger Indikatoren besteht darin, dass an sich nicht quantifizierbare Aussagen, wie zum Beispiel solche über „Erfolg“ oder „Akzeptanz“, in Messdaten erfasst und objektivierbar gemacht werden können. Ein weiterer Vorzug derartiger Indikatoren liegt darin, dass sie – langfristig dokumentiert – Auskunft über Entwicklungen eines Feldes geben können.

Gentherapie versucht, Defekte des Erbmaterials eines Menschen zu korrigieren. Bei der *somatischen Gentherapie* werden genetische Defekte nur in den Körperzellen modifiziert; sie zielt darauf ab, diese Defekte auf der molekularen Ebene der DNA durch Einschleusung korrekter Gene oder Genabschnitte zu beseitigen, oder aber die Folgen der genetischen Defekte durch eingeschleuste Gene abzuschwächen, indem deren Produkte geschädigte („kranke“) Zellen, zum Beispiel Krebszellen, abtöten. Die Einschleusung erfolgt durch Vektoren („Genfähren“), das heißt durch im Labor konstruierte DNA-Moleküle, in die die gewünschte Erbinformation eingebaut wurde, und die meist von Viren abstammen. Sie kann in vivo erfolgen, das bedeutet im Gewebe der Patientinnen oder Patienten selbst, oder aber ex vivo, das heißt in zuvor entnommene eigene oder Spender-Zellen, die anschließend dem Patienten übertragen werden. Da hierfür auch adulte Stammzellen verwendet werden können, ist der Übergang zur Stammzelltherapie fließend.

Eindeutig abzugrenzen ist die somatische Gentherapie von der *Keimbahntherapie*: Erstere richtet sich auf Körperzellen eines Menschen, betrifft also nur diese; letztere verändert das Erbmaterial der Ei- oder Samenzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) und wird daher an nachfolgende Generationen vererbt. Eine weitere Differenzierung wird hinsichtlich der Zielstellung eines Gentransfers nötig: Therapie oder Enhancement. Bei letzterem werden möglicherweise nicht pathologisch relevante Defekte korrigiert, sondern nichtkrankheitsrelevante Eigenschaften genetisch „verbessert“; dies kann sowohl für Anwendungen der somatischen als auch der Keimbahntherapie gelten.

In die vorliegende Untersuchung wurden unter anderem die regulatorisch auf die Genexpression und auf den Spleißprozess einwirkenden Vorgänge, wie zum Beispiel Demethylierungen und durch kleine RNA-Moleküle (siRNA) vermittelte Prozesse, nicht einbezogen. Letzteren wird zwar ebenfalls ein großes therapeutisches Potenzial zugeschrieben, doch handelt es sich hierbei nicht um Gentherapie im engeren Sinn. Dies gilt auch für die Vakzinierung (Impfung) mit gentechnisch veränderten Organismen.

Kapitel 3: Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen (Boris Fehse, Christopher Baum, Manfred Schmidt, Christof von Kalle)

Betrachtet man die Entwicklung der Gentherapie über die letzten zwei Jahrzehnte, so muss festgestellt werden, dass die anfänglich hohen Erwartungen bezüglich der möglichen Marktreife erster gentherapeutischer Verfahren und abgeleiteter Arzneimittel bereits in den 1990er Jahren

sehr unrealistisch waren. Nach der initialen Begeisterung und den Rückschlägen Ende des 20. und Anfang des 21. Jahrhunderts befindet sich die Gentherapie derzeit in einer Phase der Konsolidierung und technologischen Optimierung. Dabei gelang es durch eine breit angelegte Forschung, sowohl Wirkprinzipien als auch die Ursachen von Nebenwirkungen des therapeutischen Gentransfers besser zu verstehen. Zugleich brachten die letzten Jahre wichtige Fortschritte in akzessorischen Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, molekularer Toxikologie sowie Applikations- oder verschiedener Bildgebungsverfahren.

Durch verstärkte Arbeit im präklinischen und translationalen Bereich wurden in mehreren Feldern signifikante Fortschritte erreicht: Bei einigen monokausalen, genetisch bedingten Krankheiten (insbesondere Immundefekten) konnte das lange ersehnte „proof of principle“ erreicht werden. Wichtige klinische Studien mit therapeutischem Effekt wurden dabei vor allem in Europa durchgeführt; sie lassen sich im Jahr 2011 wie folgt zusammenfassen:

- ▶ 17 von 20 behandelten pädiatrischen SCID-X1 Patientinnen und Patienten in Paris und London profitierten von der Therapie; weniger erfolgreich war die Therapie dagegen bei älteren Erkrankten. Dies brachte die wichtige Erkenntnis, dass die Therapie von Immundefekten möglichst früh erfolgen sollte.
- ▶ Neun von zehn ADA-SCID-Patientinnen und -Patienten in Mailand erreichten eine Immunrekonstitution. Auch die weltweiten Daten sind vielversprechend – bei zwei Dritteln der mehr als 30 behandelten Kinder konnte eine Immunrekonstitution erreicht werden. Dass die Ergebnisse in Italien so deutlich über dem internationalen Durchschnitt liegen, dürfte an der größeren Zahl transplantierte genkorrigierter Zellen liegen.
- ▶ Bei zwei an septischer Granulomatose leidenden Patienten in Frankfurt a. M. kam es zu einem durchgreifenden, jedoch transienten klinischen Effekt. In der CGD-Studie (Chronic Granulomatous Disease) funktionierte die Gentherapie monokausaler Erbkrankheiten erstmals bei erwachsenen Patienten. Allerdings traten bei beiden Patienten schwere, therapieassoziierte Komplikationen auf.
- ▶ In Hannover wurde ein therapeutischer Effekt bei neun von zehn behandelten Kindern mit Wiskott-Aldrich-Syndrom beobachtet. Allerdings wurde bei einem der Kinder in der Nachbeobachtung eine Leukämie diagnostiziert, die als Nebenwirkung der Gentherapie klassifiziert wurde.

Bezogen auf diese in Europa durchgeführten Studien lässt sich konstatieren, dass über 90% der beteiligten, zumeist pädiatrischen Patientinnen und Patienten (39 von 42) von der Behandlung zumindest zeitweise profitierten; bei 27 der 32 (>80%) besteht der therapeutische Nutzen fort (>5 Jahre seit Therapiebeginn). Bei einer Reihe beträgt die Nachbeobachtungszeit bereits mehr als zehn Jahre, sodass hier von einer langfristigen Heilung ausgegangen werden kann.

Allerdings traten auch schwere Nebenwirkungen auf – bisher sechs Patienten erkrankten an Leukämien, zwei an myelodysplastischen Syndromen. Zwei dieser Patienten verstarben, einer an schweren Infektionen nach der Rückkehr seiner Grundkrankheit (CGD), der andere an Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Auch wenn das Auftreten weiterer Leukämien bei erfolgreich Behandelten nicht ausgeschlossen werden kann, spricht die bisherige Bilanz deutlich für die Gentherapie. Dies gilt insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Patientinnen und Patienten eine lange Vorgeschichte erfolgloser Therapieversuche hinter sich hatten, eine sichere Therapiealternative nicht zur Verfügung stand und die Gesamtlebenserwartung je nach Grundkrankheit sehr begrenzt war.

Mit Ausnahme des ADA-SCID steht für die schweren Immundefizienzen nur die allogene Stammzelltransplantation als alternative kausale Therapieoption zur Verfügung. Für ADA-SCID-Patientinnen und -Patienten besteht die prinzipielle Möglichkeit einer Immunersatztherapie; diese führt bei der Mehrzahl zu einer Linderung der Krankheitssymptome, nicht jedoch zur Heilung. Die Überlebensrate unter ADA-Ersatz beträgt jedoch nur circa 66%. Bei den genannten anderen Immundefizienzen wird versucht, das Infektionsrisiko durch umfassende Isolationsmaßnahmen sowie prophylaktische Antibiose zu verringern. Dies führt jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer zur Generierung multipler Resistenzen, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stammzelltransplantation verringert. Für eine Stammzelltransplantation muss ein passender Spender gefunden werden. Dies gelingt leider nur bei circa einem Drittel, und auch in diesem Fall ist die allogene Blutstammzelltransplantation mit sehr schweren Nebenwirkungen und hohen Mortalitätsraten verbunden.

Die bisher bei der Behandlung von monogen bedingten Krankheiten beobachteten, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen ließen sich in fast allen Fällen auf eine Insertionsmutagenese zurückführen, das heißt auf die unerwünschte Beeinflussung (meist Aktivierung) von Genen in der Nachbarschaft der Vektorinsertion. Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle, dass die dort zum Einsatz gekommene Vektortechnologie in den 1990er Jahren entwickelt wurde, als das Risiko der Insertionsmutagenese als relativ gering eingeschätzt wurde. Seit Anfang der 2000er wird inten-

siv an der Verbesserung sowohl viraler als auch nicht-viraler Gentransfertechnologien geforscht. Wenn es gelingt, das Risiko der Insertionsmutagenese durch Entwicklung sicherheitsoptimierter Vektoren und Gentransferverfahren zu minimieren, dürfte die Gentherapie schon in wenigen Jahren die Therapie der Wahl für einige schwere Immundefekte darstellen.

Mit dem seit Beginn der 2000er Jahre wiederkehrenden Optimismus im Gentherapiefeld wurden auch die Aktivitäten auf vielen anderen Feldern verstärkt. Paradigmatisch hierfür stehen zwei sehr unterschiedliche Anwendungsgebiete – Tumorerkrankungen und Augenkrankheiten. In beiden Bereichen war eine Reihe von Aktivitäten nicht nur im Bereich der präklinischen und translationalen Forschung, sondern auch hinsichtlich der klinischen Umsetzung in Phase-I/II-Studien zu verzeichnen. Diese führten nicht zuletzt auf der Basis einer verbesserten Effizienz und Sicherheit des Gentransfers zu vergleichsweise großen Fortschritten, die sich in unmittelbaren klinischen Erfolgen widerspiegeln. Inwieweit sich die jüngsten Erfolge auch im großen Rahmen bestätigen lassen, werden zukünftige vergleichende Studien zeigen müssen.

Ebenfalls zu konstatieren ist, dass sich deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler insbesondere in den Bereichen Vektorentwicklung, Sicherheit des Gentransfers und molekularer Analyse genetisch modifizierter Zellen international führende Positionen erarbeitet haben. Bei der klinischen Anwendung der Gentherapie sind vor allem die Studien bei angeborenen Immundefekten und im Bereich der Immuntherapie von malignen Erkrankungen zu nennen. Aber auch in anderen Bereichen (Tumorthherapie, HIV) wurden bereits wichtige klinische Erfahrungen gesammelt. Im internationalen Maßstab steht Deutschland hinsichtlich der Anzahl zugelassener Gentherapiestudien an dritter Stelle hinter den USA und Großbritannien. Insbesondere bei den seltenen Erbkrankheiten wird in Zukunft die internationale Zusammenarbeit eine noch wichtigere Rolle spielen. Mehrere deutsche Gruppen waren an der Etablierung eines „Transatlantic Gene Therapy Consortiums“ beteiligt. Die internationale Vernetzung trägt dazu bei, den oft hohen Forschungsaufwand durch Spezialisierung einzelner Zentren besser zu fokussieren.

Fraglich bleibt weiterhin, ob das Feld nur auf der Basis der limitierten Mittel von öffentlichen Geldgebern in der Lage sein wird, die Entwicklung der Gentherapie bis hin zu klinischen Studien erfolgreich voranzubringen. Aktuell unterstützt die Deutsche Forschungsgemeinschaft einige Forschungsverbände, die sich gentherapeutischen Fragestellungen widmen; hinzu kommen Sonderforschungsbereiche und Graduiertenkollegs, in denen gentherapeutische Projekte eingebettet sind. Vom Bundesministerium für Bildung und Forschung werden im Rahmen des Programms „Innovative Therapien“ unter anderem mehrere Gentherapieverbände gefördert.

Auch im Rahmen der Gründeroffensive wurden gentherapeutische Ansätze unterstützt, zum Beispiel das auf die Behandlung von AIDS zielende Projekt „Entwicklung und Kommerzialisierung eines biotechnologischen Verfahrens zur Eradikation proviraler HIV-1 DNA aus Patientenzellen.“ Zudem spielen deutsche Teams auch in EU-geförderten Verbänden zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle (siehe Kapitel 9.2).

Solche Förderprogramme und andere Strukturmaßnahmen haben wesentlich dazu beigetragen, dass deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die oben angesprochene führende Rolle in mehreren Feldern der gentherapeutischen Forschung einnehmen konnten. Allerdings hängt das Feld hauptsächlich von Initiativkraft und Innovationen der akademischen Forschung ab; die Unterstützung von Seiten der Industrie ist in Deutschland nach wie vor marginal.

Kapitel 4: Intrauterine Gentherapie (Charles Coutelle)

Die intrauterine Gentherapie stellt eine besondere Form der somatischen Gentherapie dar. Sie zielt auf die präventive Behandlung schwerer, frühmanifestierender genetischer Erkrankungen, die zu einer erheblichen Einschränkung der postnatalen Lebensfähigkeit oder Lebensqualität führen. Sie ist momentan in einem rein experimentellen Stadium: Die ersten Überlegungen zur intrauterinen Gentherapie begannen Mitte der 1980er Jahre in den USA, aufbauend auf der Entwicklung intrauteriner chirurgischer Techniken zur Korrektur angeborener Fehlbildungen bei menschlichen Feten. Erste tierexperimentelle Gentransfer-Versuche wurden 1985 durch ex-vivo-Techniken an Schafen und Primaten durchgeführt. In den folgenden Jahren haben Gruppen in den USA und in England sehr systematisch an der Optimierung des in-utero-Gentransfers gearbeitet; dabei standen die Verbesserung der tierexperimentellen Techniken und der verwendeten Vektoren im Mittelpunkt.

In der fetalen Gentherapieforschung sind von den nicht-integrierenden, transienten Vektoren vor allem die adenoviralen Vektoren und in wenigen Fällen nichtvirale Vektoren für kurzfristige Fragestellungen erfolgreich eingesetzt worden. Längerfristige und vor allem kurative Erfolge sind besonders durch retrovirale Vektoren und seit wenigen Jahren auch durch Adeno-assoziierte Virus-Vektoren erzielt worden. Insbesondere sind die Maus und das Schaf umfangreich als Tiermodelle genutzt worden, und in jüngerer Zeit auch nicht-humane Primaten. Die Existenz von Tiermodellen genetischer Erkrankungen des Menschen hat es ermöglicht, erste „proof of principle“-Nachweise der therapeutischen Wirksamkeit einer intrauterinen Gentherapie zu führen. Bisher sind diese Nachweise nur in Nagern erbracht worden, aber die

Entwicklung transgener Krankheitsmodelle an größeren Tieren wird sicher auch bald in-utero-Gentherapie-Experimente in anderen Spezies ermöglichen. Diese unabhängigen Gentherapie-studien in Tiermodellen verschiedener Erkrankungen und mit unterschiedlichen Genen und Vektoren verdeutlichen, dass durch pränatalen Gentransfer eine phänotypische Korrektur erreicht und die verheerenden und früh einsetzenden Auswirkungen genetischer Krankheiten reduziert oder vermindert werden können.

Insgesamt hat die in-utero-Gentherapie-Forschung der vergangenen fast 20 Jahre zu folgenden wesentlichen Erkenntnissen geführt:

- ▶ Gentransfer in utero ermöglicht eine sehr effektive und permanente Expression von (therapeutischen) Fremdproteinen in krankheitsrelevanten Geweben;
- ▶ sie kann Toleranz gegenüber dem (therapeutischen) Fremdprotein bewirken und
- ▶ den Gentransfer in Stammzellen sowie die klonale Expansion in deren Tochterzellen erreichen.
- ▶ Erste experimentelle Nachweise für eine lebenslange, kurative intrauterine Gentherapie sind an Mausmodellen schwerer genetischer Erkrankungen erbracht worden.
- ▶ Klinisch erprobte minimal-invasive Technologien der Human-Fetalmedizin könnten potenziell zur erfolgreichen intrauterinen Genapplikation beim menschlichen Fetus genutzt werden.

Rein technisch betrachtet sind also die Voraussetzungen für einen klinischen Einsatz der intrauterinen Gentherapie mit guten Erfolgsaussichten für ausgewählte Erkrankungen, wie zum Beispiel die Hämophilien, durchaus gegeben. Dass bisher jedoch klinische Anwendungen weder erfolgt noch geplant sind, liegt im Wesentlichen an der noch erforderlichen experimentellen Abklärung und Bewertung der bekannten und möglichen Risiken dieser potenziellen Therapieoption. Im Vordergrund dieser Erörterungen stehen vor allem die Fragen, ob der intrauterine Gentransfer Störungen in der normalen fetalen Entwicklung hervorrufen könnte, ob er ein erhöhtes Risiko zur Keimbahntransmission der genetischen Veränderung in sich birgt und ob er Genotoxizität und/oder Onkogenese hervorrufen kann. Vorausgesetzt, die erwähnten Risiken können weitgehend objektiviert und vermindert werden, würde eine intrauterine Gentherapie aus heutiger Sicht vor allem bei schweren, lebensbedrohlichen, monogen bedingten Erkrankungen, für die keine kurative postnatale Therapie existiert, indiziert sein. Der genetische Status des Fetus sollte durch pränatale DNA-Diagnose gesichert sein und die beabsichtigte Gentherapie, entsprechend unseren gegenwärtigen unvollkommenen Möglichkeiten, keine Feinregulation der Genexpression erfordern. Frühmanifestierende Speicherkrankheiten mit neurologi-

scher Beteiligung wie beispielsweise die Mucopolysaccharidose Gaucher oder die Sphingomyelose Tay Sachs sind denkbare Erkrankungen, die für eine in-utero-Gentherapie in Frage kommen.

Für die zukünftige Entwicklung und den potenziellen Einsatz einer intrauterinen Gentherapie ist es besonders wichtig, auf die Einhaltung besonders hoher ethischer Standards zur Sicherung der autonomen Entscheidung der werdenden Mutter beziehungsweise Eltern zu achten. Es ist notwendig sicherzustellen, dass diese Entscheidung auf voller Kenntnis der potenziellen Risiken und erhofften Vorteile der verschiedenen Optionen beruht, und dass das dafür notwendige Wissen rechtzeitig vermittelt und in vollem Maße verstanden wird. Weiterhin muss garantiert sein, dass die Schwangere jederzeit von ihrer Entscheidung für eine fetale Gentherapie zurücktreten kann. In klinischer Hinsicht werden vor allem die Entwicklung und Effektivität anderer postnatal anwendbarer Therapieformen wie neue medikamentöse Verfahren, Zelltherapie oder postnatale Gentherapie eine wesentliche Rolle spielen.

Kapitel 5: Rechtliche Aspekte (Bijan Fateh-Moghadam)

Die Definition und den Geltungsbereich für Gentherapeutika liefert das europäische Arzneimittelrecht. Nach einer Verordnung der Europäischen Gemeinschaft sind Gentherapeutika Arzneimittel für neuartige Therapien (EG Verordnung 1394/2007). Hinsichtlich der Legaldefinition verweist die Verordnung auf den Anhang I Teil 4 der Richtlinie 2001/83/EG: Ein Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel, das folgende Merkmale aufweist: a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen. b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Die rechtliche Zulässigkeit klinischer Prüfungen von Gentherapeutika basiert wesentlich auf einer konkreten Kosten-Nutzen-Abwägung. Aus rechtsgutorientierter Perspektive werden für eine somatische Gentherapie folgende Risiken in Betracht gezogen:

- ▶ Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie der beteiligten Patientinnen und Patienten – hinsichtlich Irreversibilität beziehungsweise spezifischer Nutzen-Risiko-Beurteilung,
- ▶ unmittelbare Risiken für Dritte und für die Umwelt – hinsichtlich von Freisetzungsrissen oder der Möglichkeit der Übertragung pathogener Viren auf Dritte,

- ▶ mittelbare „moralische“ Risiken – hinsichtlich eines möglichen Dammbbruchs in Richtung Keimbahntherapie beziehungsweise Enhancement.

Die laufende Neubewertung der grundlegenden Probleme und Risiken der Gentherapieversuche ist von zentraler Bedeutung für die konkrete Kosten-Nutzen-Abwägung als wesentliche Voraussetzung der rechtlichen Zulässigkeit der klinischen Prüfung von Gentherapeutika.

Für die normative Bewertung der somatischen Gentherapie werden im Rahmen der Forschung am Menschen eine Reihe von informellen beziehungsweise nur mittelbar rechtsverbindlichen Vorgaben für den Schutz von Patientinnen und Patienten relevant. Im internationalen Kontext ist hier die Deklaration von Helsinki – in der Fassung vom Oktober 2000 – sowie die so genannte Bioethik-Konvention, respektive das Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung zu nennen. National spielen vor allem das Ärztliche Berufsrecht und die Richtlinien der Bundesärztekammer zum Gentransfer in menschliche Körperzellen eine Rolle. Solche informellen Vorgaben werden durch unmittelbar rechtsverbindliche Regelungen ergänzt: Auf nationaler Ebene sind dabei das Embryonenschutzgesetz, das Gentechnikgesetz, das Arzneimittelgesetz, die Verordnung über die Anwendung der guten wissenschaftlichen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Prüfung am Menschen sowie das Kernstrafrecht des Strafgesetzbuches zu nennen. In der Europäischen Union und damit in der Bundesrepublik Deutschland geltendes Recht ist zudem die Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien EG 1394/2007.

Rechtlich anders ist die somatische Gentherapie *an Ungeborenen* zu bewerten: Hier ist zunächst zwischen einer theoretisch denkbaren Präimplantationstherapie und einer etwas naheliegenderen Pränatalgentherapie zu unterscheiden. Erstere setzt die Zulässigkeit einer Präimplantationsdiagnostik *in vitro* voraus, die derzeit gerade von Seiten des Gesetzgebers diskutiert wird; außerdem wäre der Eingriff voraussichtlich nicht auf somatische Zellen begrenzbare und hätte folglich Auswirkungen auf die Keimbahn. Eine pränatale gentherapeutische Behandlung eines Fetus, das heißt eine Therapie *in utero*, tangiert straf- und arzneimittelrechtliche Paragrafen. Da diese aber für den konkreten Fall einer Pränataltherapie nicht passen, bedürfte es im Falle einer klinischen Anwendung einer gesonderten rechtlichen Regelung. Davon zu unterscheiden sind gentechnische *Eingriffe in die menschliche Keimbahn*, das heißt zielgerichtete Eingriffe in Zellen der Keimbahn; diese verbietet § 5 des Embryonenschutzgesetzes.

Kapitel 6: Forschungsethische Aspekte der Gentherapie (Michael Fuchs)

Für eine reflektierte Bewertung von gezielten Eingriffen in das menschliche Genom bedurfte es einer Differenzierung zwischen legitim und illegitim. Nur so konnte und kann den Besorgnissen Rechnung getragen werden, dass genetisches Wissen beim Menschen in züchterischer Absicht angewandt werden könnte. Hierzu wurden zwei Unterscheidungen entwickelt: die zwischen Eingriffen in die Keimbahn und somatischen Interventionen sowie die zwischen Krankheits-therapie und Verbesserung (Enhancement). Diese Differenzierung ermöglichte einen Konsens darüber, dass der *therapeutische, somatische* Eingriff als prinzipiell ethisch legitim gelten kann – getragen durch die Annahme, dass die somatische Gentherapie auch in ethischer Hinsicht als eine Erweiterung des vorhandenen therapeutischen Spektrums angesehen werden muss.

Dennoch lassen sich besondere ethische Probleme der somatischen Gentherapie konstatieren – „besonders“ aber nicht im Sinne von „exklusiv“, sondern im Sinne von „signifikant“ verstanden: Zu solchen signifikanten, aber nicht exklusiven Merkmalen lässt sich der Hinweis zählen, dass die somatische Gentherapie ein technisch besonders kompliziertes und mit Unsicherheiten verbundenes Verfahren ist, dessen Implementierung das Zusammenwirken vieler Institutionen und Personen verlangt. Außerdem kann die Gentherapie in vielen Varianten im Unterschied zu vielen, wenngleich nicht allen konventionellen Therapieverfahren irreversibel sein. Wie für andere Therapieoptionen gilt auch für die somatische Gentherapie eine Abwägung zwischen therapeutischem Nutzen und potenziellen medizinischen Risiken. Zentral für die ethische Bewertung einer somatischen Gentherapie werden dann vor allem Fragen wie: Wann ist es angesichts der Erwartung zukünftig erhöhter Sicherheitsstandards moralisch vertretbar, mit klinischen Versuchen zu beginnen? Wann müssen Studien unterbrochen oder wiederbegonnen werden? Mit welchen Teilnehmenden? Welche Schwere der Krankheit rechtfertigt den risikobehafteten Eingriff? Was sind die therapeutischen Alternativen?

Für solche komplexen Entscheidungssituationen gelten einige ethische Richtlinien grundsätzlich: Ethisch akzeptabel sind Gentherapieanwendungen vorerst nur bei sehr schweren oder bei lebensbedrohenden Krankheiten, die mit anderen Methoden nicht therapierbar sind. Erste ethische Voraussetzung ist die informierte Zustimmung der Patientinnen und Patienten beziehungsweise bei Kindern und nicht zustimmungsfähigen Personen die Zustimmung der Eltern oder des Vormundes. Die Zustimmung hängt ganz überwiegend von der Einstellung und Erwartung des behandelnden Personals ab sowie von den Informationen, die diesem zur Verfügung stehen und die es an die Patientinnen und Patienten weitergibt. Im Vordergrund muss

jeweils der Individualnutzen stehen; aber auch der Erkenntnisgewinn für zukünftige Behandlungen muss in die ethische Bilanz einbezogen werden. Eine Grenze zieht hier das ethische Gebot, den Menschen nicht zu instrumentalisieren. Für die Etablierung und Einhaltung solcher forschungsethischer Prinzipien waren und sind entsprechende Ethikkommissionen eingerichtet; daneben muss – wie bei anderen klinischen Studien auch – ein hohes Niveau guter wissenschaftlicher und klinischer Praxis gewährleistet sein.

Angesichts des rechtlichen Verbotes der Keimbahnintervention, das nicht nur in der Bundesrepublik Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz, sondern auch in vielen anderen Ländern verankert ist, mag die Bandbreite der ethischen Positionen zu diesem Punkt zunächst überraschen: Die Keimbahnintervention gilt vielen Autorinnen und Autoren als verboten, anderen dagegen als erlaubt und schließlich begegnet auch die Überzeugung, dass der Eingriff in die Keimbahn unter bestimmten Bedingungen sogar geboten sei. Die ethischen Argumente für die Ablehnung sind die unüberschaubare Risikosituation, das Dammbbruchargument und das Verbot der Instrumentalisierung des Menschen. Dagegen beziehen sich die Befürworter auf das Gebot, schwer Kranken zu helfen und dem Wohl der Menschheit zu dienen; sie begründen dies unter anderem mit der Pflicht zur Schadensvermeidung.

Im Gegensatz dazu rückt die Diskussion über eine mögliche Keimbahntransmission, als *nichtintendierter* Effekt etwa einer somatischen Gentherapie, erst langsam in den Fokus. Diese Überlegungen sind aber aus ethischer Perspektive notwendig, da die Möglichkeit dieser Transmission weiterhin nicht auszuschließen ist und durch höhere therapeutische Dosen und frühere Intervention wahrscheinlicher wird. Geht man davon aus, dass in die ethische Beurteilung sowohl Handlungsfolgen als auch die Intention einzubeziehen sind, dann können primär intendierte Folgen anders gewichtet werden als Folgen, die als unabwendbare Nebenwirkung einer moralisch positiv zu wertenden Handlung hingenommen werden. Allerdings könnten nicht-intendierte Folgen ein höheres Schädigungspotenzial für nachfolgende Generationen aufweisen als die bewusste Korrektur von Keimbahnzellen.

Kapitel 7: Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement (Christian Lenk)

Zweifelsohne besteht im Bereich genetischer Eingriffe eine generelle Ambivalenz zwischen therapeutischen und nichttherapeutischen Eingriffen. Diese Ambivalenz besteht nicht nur in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit, sondern lässt sich auch mit Aussagen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus dem Feld sowie konkreten Forschungsansätzen im Bereich genetischen

schen Enhancements belegen. Darüber hinaus besitzt die Genetik offensichtlich ein „utopisches Potenzial“, welches immer wieder zum Nachdenken über Menschheitsfragen anregt. Während man sich in der Medizinethik regelmäßig die Frage stellt, ob ein Eingriff am Menschen zu therapeutischen Zwecken überhaupt erfolgen darf, wird dieses Problem in Bezug auf die Gentherapie häufig als zu minimierendes Sicherheitsrisiko betrachtet.

Die Überlegungen zu genetischem Enhancement, jedenfalls wenn sie nicht in einer Grauzone wie zum Beispiel genetisches Doping erfolgen, sind zum jetzigen Zeitpunkt unrealistisch. Wenn man sich fragen muss, ob ein genetischer Eingriff zu therapeutischen Zwecken unter Risikogesichtspunkten rechtfertigbar ist, so wird damit zugleich deutlich, dass ein vergleichbarer Eingriff zu nichttherapeutischen Zwecken noch wesentlich problematischer wäre.

Zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt spricht vieles dafür, die bisher unternommene Einteilung in Therapie und Enhancement beizubehalten, auch wenn sie im Einzelfall für eine genauere Beurteilung konkretisiert werden muss. Die Betrachtung konkreter Ansatzpunkte für ein genetisches Enhancement zeigt aber, dass die ethische Debatte über die nichttherapeutische Anwendung gentechnischer Verfahren sich in der Zukunft an solchen Ansätzen orientieren kann. Damit wird eine sukzessive Herausarbeitung einzelner Problemlagen möglich, die einen ethisch und rechtlich vertretbaren Umgang mit dem Phänomen Enhancement und den weitgehenden Schutz möglicher Zielgruppen vor Enhancement-Eingriffen erlauben.

Kapitel 8: Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie (Jürgen Hampel)

Die Gentherapie ist derzeit, anders als etwa gentechnisch veränderte Lebensmittel, kein die Massen bewegendes Thema. Die Bewertung der Gentherapie in der Öffentlichkeit kann derzeit als moderat positiv gesehen werden; die Zustimmung zur Gentherapie ist aber in den letzten Jahren wieder gesunken, wobei vor allem die unbedingte Akzeptanz der Gentherapie drastisch abgenommen hat. Das ist eine Entwicklung, die in Deutschland wesentlich stärker ausgeprägt ist als in Europa. Dass gleichzeitig die bedingte Akzeptanz zugenommen hat, ohne die Verluste der Zustimmung ganz ausgleichen zu können, verweist auf eine größere Skepsis einerseits, andererseits kann dies als Hinweis auf den Wunsch interpretiert werden, die Entwicklung auch in diesem Bereich der Medizin gesellschaftlich zu kontrollieren. Auch bei anderen Anwendungen der Gentechnik zeigt sich, dass der Wunsch zugenommen hat, die Entwicklung neuer Technologien und ihrer Anwendungen nicht nur den Marktkräften zu überlassen.

Gegenüber anderen Anwendungen der Gentechnik gibt es bei der Gentherapie einige markante Unterschiede: Bei den Einstellungen zur Gentherapie finden wir weniger polarisierte als ambivalente Einstellungen. Vom Nutzen, ethischer Akzeptabilität und der Risikofreiheit der Gentherapie sind weite Teile der Öffentlichkeit nicht überzeugt, ohne dass wir auf der anderen Seite eine verbreitete Ablehnung finden. Nutzenwahrnehmung, ethische Bewertung und Unterstützung der Gentherapie hängen dabei so eng zusammen, dass wir hier in aller Regel konsistente Urteile finden. Anders sieht es bei der Risikowahrnehmung aus, die nicht automatisch zur Ablehnung führt – im Gegenteil, bei einem großen Teil der Befürworter handelt es sich um risikotolerante Befürworterinnen und Befürworter, die zwar die Risiken der Gentechnik sehen, aber dennoch diese Anwendung der Gentechnik unterstützen, da sie sie von Nutzen für die Gesellschaft und ethisch für akzeptabel halten.

Wie bei vielen Anwendungen der Gentechnik finden wir auch bei der Gentherapie positivere Einstellungen bei Männern als bei Frauen und bei Jüngeren als bei Älteren, wobei sich hier vor allem die jüngsten und die ältesten Alterskohorten voneinander abheben. Im Unterschied zu anderen Anwendungen der Gentechnik führt aber mehr Wissen nicht zu einer Polarisierung der Einstellung, sondern auch zu insgesamt positiveren Einstellungen. Wenn auch die öffentliche Meinung zur Gentherapie geteilt ist und sich Zustimmung und Ablehnung die Waage halten, kann dennoch davon ausgegangen werden, dass Gentherapie nicht vordringlich zum Thema öffentlicher Auseinandersetzungen wird, nicht zuletzt weil die Bereitschaft der Befürworterinnen und Befürworter der Gentherapie, sich in der gesellschaftlichen Diskussion aktiv zu beteiligen, größer ist als die Bereitschaft der Gegner. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass die Befürworter der Gentherapie und diejenigen, die mit der Regulierung der Gentherapie zufrieden sind, ein größeres Wissensniveau haben als diejenigen, die ablehnende Urteile zur Gentherapie und ihrer Regulierung äußern und dass emotionale Involviertheit in Fragen der Gentechnik eher mit einer Unterstützung der Gentherapie einhergeht.

Dass für die Kritiker der Gentherapie eher moralische Gründe entscheidend sind, während Befürworterinnen und Befürworter eher wissenschaftliche Kriterien als ausschlaggebend erachten, hat erhebliche Auswirkungen auf die gesellschaftliche Kommunikation über die Gentherapie, die auch ethische Fragen einzubeziehen hat, wenn sie für alle Gruppen urteilsrelevant sein soll. Dies ist umso relevanter, als die Bedeutung ethischer und moralischer Gesichtspunkte als zentrales Urteilkriterium vor allem in Deutschland an Bedeutung zugenommen zu haben scheint. Wenn auch die Analysen darauf hinweisen, dass eher nicht damit zu rechnen ist, dass

die Genterapie mit ähnlichen Akzeptanzproblemen wie die Grüne Gentechnik zu rechnen hat, ist aber zu bedenken, dass es sich hier um eine Momentaufnahme handelt, die sich – etwa nach drastisch fehlgeschlagenen Anwendungen – sehr schnell wieder ändern kann.

Kapitel 9: Daten zu ausgewählten Indikatoren (Silke Domasch, Angela Osterheider)

Die besondere Aufgabe des Gentechnologieberichts und seiner Themenbände besteht darin, das komplexe Feld der Gentechnologie in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für den fachlich Interessierten aufzuschließen. Während das gesamte Feld „Genterapie in Deutschland“ mittels verschiedener Problemfelder beschrieben werden kann, können einzelne Problemfelder ihrerseits mit Hilfe so genannter Indikatoren konkret ausgeleuchtet werden. Indikatoren werden dabei als empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist. Da die zu beschreibenden Sachverhalte sehr heterogen sind, gilt es stets, so genannte Systeme von Indikatoren zu ermitteln, die dann in einen kohärenten Bezugsrahmen – hier jeweils Problemfelder – eingebunden werden (siehe Kapitel 2.2).

Nicht zwangsweise sind für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar. Für die Beschreibung von „Genterapie in Deutschland“ erweisen sich insbesondere die thematisch zusammenhängenden Problemfelder *Forschungsstandort Deutschland* und *Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte* sowie *Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen* und *Realisierung medizinischer Zielsetzungen* als geeignet, um anhand verfügbaren Datenmaterials einen Einblick in die Entwicklung der Genterapie in Deutschland zu geben. Außerdem lassen sich Daten finden, die Auskunft über die *Akzeptanz/Bewertung der Genterapie in der Bevölkerung* geben. Diese Teilbereiche werden mittels standardisierter Datenblätter präsentiert; ein Großteil der aufbereiteten Daten kann dabei als Fortschreibung der seit 2008 veröffentlichten Zahlen gesehen werden.

In der Zusammenschau der Daten ergibt sich für Deutschland (zum Teil im weltweiten und/oder europäischen Vergleich) folgendes Bild: Die *Akzeptanz und Bewertung der Genterapie in der Bevölkerung* kann derzeit als moderat positiv gesehen werden. Der Grad der Unterstützung der Genterapie ist in Deutschland ähnlich zu bewerten wie in Europa; dies gilt vor allem hinsichtlich der Zustimmungsraten. Interessanterweise ist lediglich der Grad der Ablehnung in Deutschland in dem Maße höher, als in Europa die Zahl der Unentschlossenen höher ist. In Abhängigkeit vom Regulierungskontext ergibt sich im Jahresvergleich für die bundesdeutsche

Bevölkerung das Bild, dass zunehmend eine strenge Regulierung für die Zustimmung zu dieser medizinischen Option relevant wird.

Der *Forschungsstandort Deutschland* lässt sich folgendermaßen charakterisieren:

- ▶ Die Zahl der Publikationen in Deutschland ist gestiegen; im europäischen Vergleich ist ihr Anteil auf einem konstanten Niveau.
- ▶ Sowohl die Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie tätigen Firmen als auch der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen hat in den letzten Jahren zugenommen.
- ▶ Deutsche Forschergruppen spielen auch in von der EU geförderten Projekten zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle.
- ▶ Die Anzahl der weltweit durchgeführten Gentransferstudien liegt derzeit bei cirka 1700.
- ▶ In Bezug auf die Indikationen liegt der Schwerpunkt sowohl in deutschen wie internationalen Studien nachweislich auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen. Während sich cirka zwei Drittel der Studien mit Neubildungen beschäftigen, werden die Infektions-, monogen bedingte oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wesentlich weniger erforscht.
- ▶ Bei dem Großteil der Studien handelt es sich um Phase-I-Studien; in Phase III beziehungsweise Phase IV sind sehr wenige bis keine Studien.
- ▶ Als so genannte Genfähren werden vor allem Adenoviren eingesetzt, gefolgt von Retroviren und nackter DNA.
- ▶ Die Anzahl der Patentanmeldungen mit deutscher Beteiligung ist in den Jahren 2006 bis 2008 leicht rückläufig. Auf konstantem Niveau hingegen blieben die Anträge auf klinischen Prüfungen im Bereich der Gentransferarzneimittel.

Da einige Problemfelder eng miteinander verwoben sind, können einzelne Indikatoren zur Beschreibung mehrerer Problemfelder herangezogen werden. Die *Realisierung wissenschaftlicher* sowie *medizinischer Zielsetzungen* lassen sich vielfach über die eben gemachten Aussagen beschreiben. Für die *Produktentwicklung* beziehungsweise den *Transfer von Wissen in Produkte* sind neben den Entwicklungen auf dem Gebiet der Vektorherstellung – unter den europäischen kommerziellen und nichtkommerziellen Anbietern sind (nur) zwei deutsche, kommerzielle Firmen zu finden – die Angaben zu klinischen Studien relevant. Des Weiteren charakterisieren Daten zu den Anträgen auf klinische Prüfungen von Gentransferarzneimitteln, auf dem Gebiet tätige Firmen sowie Patentanmeldungen (siehe *Forschungsstandort Deutschland*) dieses Problemfeld.