

Silke Domasch, Boris Fehse

2. Gentherapie in Deutschland. Eine Einführung

Ende der 1970er Jahre zeichnete sich ab, dass die Option einer Gentherapie mehr als eine Wunschvorstellung sein könnte. Die Techniken des Gentransfers und der DNA-Rekombination waren etabliert; es war grundsätzlich möglich geworden, neues genetisches Material und die darin kodierte Information in das Genom von lebenden Zellen einzuschleusen und dort zur Expression zu bringen. Die Vorstellung, Krankheiten, die durch Mutationen im Genom ausgelöst werden, könnten dadurch behandelt werden, dass man defekte Gene korrigierte oder ersetzte, beflügelte Wissenschaft wie Betroffene gleichermaßen. Mit einer solchen Behandlung hätte man eine kausale, an der Ursache ansetzende Therapie für viele Krankheiten, die man bisher nur symptomatisch oder palliativ angehen konnte. Der Genetiker und Nobelpreisträger David Baltimore hoffte 1978 auf einen „Triumph der Medizin“ und rechnete mit ersten Therapieversuchen innerhalb der nächsten fünf Jahre (Baltimore, 1978).

Experimente, in denen erfolgreich funktionale Gene in Zellkulturen oder in Tiermodelle für menschliche Krankheiten übertragen wurden, bestärkten die Hoffnung auf Einsatz der Gentherapie: Schon 1979 gelang es, einen genetischen Defekt in Mauszellen durch die Injektion von intakten Genkopien zu korrigieren (Anderson et al., 1980). Der darauf begründete Optimismus ging so weit, dass ein US-Forscher bereits 1980 den Versuch unternahm, zwei Patienten mit einem Gendefekt, der zu defekten roten Blutkörperchen führt, durch Gentherapie zu behandeln (siehe auch Kapitel 3.1). Dieses Experiment erfolgte ohne jede Zulassung, gegen ausdrückliche rechtliche Bestimmungen und war angesichts der dünnen Datenlage auch wissenschaftlich sehr fragwürdig. Tatsächlich gelang es erst 1984, einen Gendefekt in menschlichen Zelllinien des Blutsystems im Labormaßstab zu korrigieren. In diesem Fall fehlte den Zellen das Gen für das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HRPT); dieser Fehler führt beim Menschen zu schwerwiegenden Stoffwechselstörungen, an denen die Betroffenen in der Regel schon im frühen Kindesalter sterben (Lesch-Nyhan-Syndrom). Gentherapie erschien aber schon damals nicht nur als mögliche Option für die überwiegend sehr seltenen, monogen

bedingten (erblichen) Krankheiten, sondern auch für die weitverbreiteten Tumorerkrankungen. Bösartige Tumoren beruhen auf Entgleisungen des Zellwachstums, die häufig durch Mutationen im Genom von Körperzellen ausgelöst werden; sie sind dann gleichsam „erworbene“ genetisch bedingte Krankheiten. Im Tierversuch wurden spektakuläre Erfolge bei Versuchen erzielt, neue Erbinformationen in Krebszellen einzuführen, die deren Bauplan so veränderten, dass sie abstarben oder durch das Immunsystem besser erkannt und bekämpft werden konnten.

Solche Ergebnisse erregten Aufmerksamkeit auch außerhalb der Wissenschaft. Sie veranlassten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bisweilen zu gewagten Prognosen über die baldige Verfügbarkeit einer Gentherapie am Menschen. Solche Aussagen finden sich zwar so gut wie nie in den Originalarbeiten der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler; in diesen wurde eher vor zu optimistischen Erwartungen gewarnt und auf die ungelösten Probleme verwiesen, die einer Anwendung am Menschen noch entgegenstehen. Doch nicht diese vorsichtigen Töne, sondern die ungedeckten Versprechungen prägten das Bild, das in der Öffentlichkeit von der Gentherapie gemalt wurde. Entsprechend war die Desillusionierung vorprogrammiert, als die erwarteten Erfolge ausblieben. Über 500 klinische Studien, mit denen in den 1990ern weltweit die Anwendung der Gentherapie am Menschen erprobt wurde, verliefen enttäuschend.¹ French Anderson, einer der Pioniere der Gentherapie, stellt am Ende der 1990er resigniert fest, „dass auf der klinischen Ebene nichts wirklich funktioniert“ (zitiert nach Thompson, 2000).

Die Befürchtung, der Weg zur Gentherapie könnte sich in medizinischer Hinsicht als Sackgasse erweisen, verstärkte sich, als es im Jahre 1999 in den USA bei einer klinischen Prüfung zu einem tödlichen Zwischenfall kam, der in dramatischer Weise die möglichen Risiken verdeutlichte: Am 17.09.1999 starb der 18-jährige Jesse Gelsinger, vier Tage nachdem ihm in einer Studie der Arbeitsgruppe um James Wilson an der University of Pennsylvania Adenoviren in die Leber injiziert worden waren, die mit der genetischen Information für die Synthese des Enzyms Ornithin-Transcarbamylase (OTC) rekombiniert waren. Der Mangel dieses Enzyms beeinträchtigt den Harnstoffwechsel und kann schon im frühen Kindesalter zum Tode führen. Jesse

1 Lediglich die erste klinische Anwendung überhaupt, eine 1990 in den USA von der Gruppe um W. F. Anderson durchgeführte Behandlung von zwei vierjährigen Mädchen mit angeborenem schwerem Immundefekt (ADA-SCID) kann möglicherweise als Erfolg der Gentherapie verbucht werden. Beide Mädchen bekamen Blutzellen, in die das Gen für das Enzym Adenosindesaminase (ADA) übertragen worden war, dessen Fehlen den Immundefekt auslöst. Bei einer Patientin kam es zu einer deutlichen Verbesserung, die auch nach zehn Jahren noch anhielt (Anderson, 2000; siehe auch Kapitel 3.1).

Gelsinger litt selbst an einer milderer Variante von OTC-Mangel; die Symptome der Krankheit waren bei ihm weitgehend unter Kontrolle und nicht lebensbedrohlich. Er hatte sich gleichwohl für die Studie zur Verfügung gestellt, um einen Beitrag zur Entwicklung einer Therapie zu leisten. Die Studie war als klinische Prüfung der Phase I konzipiert, bei der mögliche Therapeutika erstmals am Menschen erprobt werden, um ihre Verträglichkeit zu prüfen. Jesse Gelsinger starb an systemischem Organversagen, das durch eine Überreaktion des Immunsystems gegen die in seine Leber injizierten Adenoviren ausgelöst worden war.²

„The biotech death of Jesse Gelsinger“, so der Titel in der New York Times vom 29. 11. 1999, war geeignet, den Glauben an die Gentherapie nachhaltig zu erschüttern. Als erster schwerer Zwischenfall bei einer Gentherapiestudie rief Gelsingers Tod viele kritische Fragen hervor: nach der Planung der Studie, nach der Auswahl der Probandinnen und Probanden und ihrer Aufklärung, nach der Zusammenarbeit der wissenschaftlichen und ethischen Kontrollgremien und nach der Unabhängigkeit der Personen dieser Gremien. Im Januar 2000 stoppte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) formell diese und eine Reihe weiterer Gentherapiestudien mit Adenoviren. Das Vertrauen in die Gentherapie-Forschung war inzwischen hinlänglich untergraben. Die klinischen Versuche zur Gentherapie gingen mit anderen Vektoren gleichwohl weiter. Zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler plädierten ungeachtet der skizzierten Verunsicherung mit Nachdruck für deren Fortsetzung – und hatten dabei die Unterstützung der Patientinnen und Patienten.³ Dass die Forschungen zur Gentherapie weitergehen konnten und die von den Regulierungsbehörden verfügten Stopps wieder zurückgenommen wurden, dürfte zum einen dem Umstand zuzuschreiben sein, dass im Fall Gelsinger Fehler gemacht und formale Regeln missachtet worden waren, die bei klinischen Versuchen üblicherweise einzuhalten sind.⁴ Daher war zu konstatieren, dass der Zwischenfall vermeidbar

2 Zur Diskussion des Todesfalls u. a. Barbour, 2000; Winnacker et al., 2002:36ff.; Sistic/Caplan, 2003.

3 Im Protokoll der Sitzung des Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), in der der Tod von Jesse Gelsinger das Thema war, wird vermerkt, dass eine Teilnehmerin der OTC-Studie „implored the RAC to let these gene therapy trials continue, because it is the only hope that parents and these children have“ (RAC, 1999:29).

4 So hätte Jesse Gelsinger wegen besonderer, bei ihm gemessener Leberwerte als Proband vermutlich ausgeschlossen werden müssen; vor allem aber hätten ihm die rekombinierten Viren zunächst nur in niedrigeren Dosen injiziert werden dürfen. Ferner waren in der Studie schon vor der Behandlung von Gelsinger bei vier Patienten Reaktionen aufgetreten, die nach einer Vereinbarung mit der FDA, die das Studienprotokoll genehmigt hatte, zur Unterbrechung der Studie und zur Meldung an die FDA hätten führen müssen (Liste der FDA of violations Washington Post, March 4, 2000). Wegen dieser Verstöße untersagte die

gewesen wäre und bei besserer Überwachung der Gentherapiestudien, die von den US-Behörden umgehend in Angriff genommen wurde, die Risiken für die behandelten Patientinnen und Patienten in vertretbaren Grenzen gehalten werden können.

Zum anderen aber, und das dürfte entscheidend gewesen sein, zeichneten sich ab dem Jahr 2000 erste Erfolge bei der klinischen Anwendung der Gentherapie ab. So war eine schwere kombinierte Immunschwäche erstmals nachweislich durch Gentransfer korrigiert worden (Cavazzana-Calvo et al., 2000): Alain Fischer hatte am Pariser Necker-Hospital Kinder behandelt, die an der schweren und meist tödlichen Immunschwäche SCID-X1 litten. Während unbehandelte SCID-X1-Patienten nur unter Isolationsbedingungen leben können, trotzdem unter schweren Infektionen leiden und selten das 20. Lebensjahr erreichen, war hier erstmals ein Gentherapieversuch erfolgreich. Durch retroviralen Gentransfer einer Kopie der fehlenden Gensequenz konnte eine vollständige und andauernde Korrektur dieses genetischen Defekts erreicht werden. Der klinische Erfolg der SCID-X1-Studie bestätigte erstmals das prinzipiell therapeutische Potenzial der Gentherapie bei Erbkrankheiten. Kurze Zeit später konnten diese Ergebnisse auch bei anderen schweren Immundefekten wiederholt werden (im Einzelnen siehe Kapitel 3.4.1).

Alle vielversprechenden Ergebnisse der klinischen Forschung haben aber bislang nicht dazu geführt, dass Gentherapien Eingang in die medizinische Praxis gefunden haben.⁵ Vielmehr hat es neben Erfolgen auch deutliche Rückschläge und weitere schwere Zwischenfälle gegeben, die zeigen, dass der Weg dahin noch weit ist. Die Dynamik der Gentherapie-Forschung ist gleichwohl ungebrochen. Dies spiegelt sich in der zunehmenden Zahl der klinischen Studien wider: Von 1990 bis 1995 sind weltweit 166 Studien durchgeführt worden; in den darauf folgenden fünf Jahren waren es bereits 413; bis 2011 sind circa 1700 klinische Gentherapieversuche gelistet (Wiley-Datenbank, Stand März 2011; siehe Kapitel 3.2 sowie 9.2). Angesichts dieser Entwicklung erscheint es drei Jahre nach Erscheinen der 1. Auflage geboten, die Aufmerksamkeit erneut auf den erreichten und absehbaren Stand der Technik zu lenken und in diesem Licht die Probleme, die sich für die rechtliche und ethische Bewertung der Gentherapie unter gegebenen

University of Pennsylvania James Wilson im Mai 2000 alle weiteren klinischen Versuche (Washington Post, July 12, 2000). Die wissenschaftliche Reputation Wilsons blieb davon aber unberührt; er ist Editor-in-Chief der Zeitschrift „Human Gene Therapy“; siehe www.liebertpub.com/eboard.aspx?pub_id=19 [Stand: 30.05.2011].

5 Zu zwei Ausnahmen in China siehe Kapitel 3.1 sowie 3.4.2.

gesellschaftlichen Randbedingungen ergeben, zur Diskussion zu stellen. Dieser Aufgabe stellt sich die hier vorgelegte 2. aktualisierte und erweiterte Auflage des Themenbandes „Gentherapie in Deutschland“ der Arbeitsgruppe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit einer aktuellen Bestandsaufnahme.⁶

2.1 Abgrenzungen und Untersuchungsdimensionen

Die Grundidee der Gentherapie ist es, Krankheiten, die durch Mutationen entstanden sind oder entstehen, durch die Korrektur des Fehlers im Genom zu behandeln. Es sind bereits erste klinische Ansätze absehbar, mit denen man direkt fehlerhafte Gene aus den Zellen der betroffenen Menschen entfernen beziehungsweise diese ersetzen könnte. Aktuelle Studien zeigen derzeit aber vor allem, dass korrekte oder fehlende Gene zusätzlich beziehungsweise erstmals erfolgreich in die Zellen und Gewebe von Patientinnen und Patienten eingeschleust werden können. Dementsprechend ist „Gentherapie“ zu definieren als die gezielte Übertragung von Genen oder Genbestandteilen (Gentransfer) in menschliche Zellen zur Behandlung (oder Prävention) von Krankheiten.⁷ Von einer *somatischen* Gentherapie spricht man dann, wenn ein solcher Gentransfer auf die Körperzellen der Patientinnen und Patienten zielt und im Idealfall das betroffene Individuum heilt. Davon zu unterscheiden ist die so genannte *Keimbahntherapie*. Bei dieser erfasst der Gentransfer die Keimzellen der Patientinnen und Patienten (Ei- bzw. Samenzellen); dann erstreckt sich eine mögliche Heilung des Gendefekts auch auf spätere Nachkommen. Ein gezielter Gentransfer in menschliche Keimzellen wird, soweit erkennbar, nirgendwo versucht. Eine unbeabsichtigte Veränderung von Keimbahnzellen kann aber bisher nicht vollständig ausgeschlossen werden, da viele der verfügbaren Gentransferverfahren nicht hinreichend genau auf die angestrebten Zielzellen beschränkt werden können.

Neben dieser Differenzierung in somatische und Keimbahntherapie wird für die Bewertung des Gentransfers in menschliche Zellen die Unterscheidung zwischen Therapie und „Enhancement“ wichtig. Als Enhancement bezeichnet man Eingriffe, die nicht medizinisch indiziert sind, also nicht auf die Korrektur von Merkmalen zielen, die Krankheitswert haben, sondern

6 Hucho et al., 2008 (1. Auflage); zu früheren medizinisch-technischen Bestandsaufnahmen siehe u. a. Schmitt et al., 1994 oder von der Leyen et al., 2005; sozial-ethische Verortungen liefern u. a. Niewöhner/Tannert, 2006 oder Hacker et al., 2009.

7 Siehe auch die entsprechenden Definitionen in BÄK, 1995:2; DFG, 2007:3.

auf sonstige Verbesserungen der körperlichen Ausstattung. „Verbessernde“ Eingriffe in die menschliche Natur werden vielfach als ethisch fragwürdig angesehen. Allerdings zeigt unter anderem die Praxis der kosmetischen Chirurgie, dass sie sich in der Gesellschaft ausbreiten und zumindest toleriert werden. Im Rahmen eines Gentransfers ist theoretisch auch genetisches „Enhancement“ denkbar, wobei der Gentransfer ebenso wie bei einer therapeutischen Zielsetzung sowohl in Körperzellen wie in Keimzellen erfolgen könnte. Letzteres ist allerdings gegenwärtig rein spekulativ, dagegen ist „Gendoping“ an Körperzellen eine denkbare Option genetischen Enhancements, mit der man sich ernsthaft auseinandersetzen muss.

Im Zentrum dieses Buches steht die somatische Gentherapie. Deren Perspektiven und Probleme kann man jedoch nur angemessen einschätzen, wenn man diese Therapie zugleich auch in Beziehung zu den anderen möglichen Anwendungen des Gentransfers setzt beziehungsweise von diesen abgrenzt.

2.2 Vorgehen und Aufbau des Buches*

Um dieses Vorhaben anzugehen, arbeitet die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit einem sozialwissenschaftlich-motivierten Ansatz, anhand dessen einzelne Themen der Gentechnologie in ihrer Gesamtheit dargestellt und bearbeitet werden können. Mit der von der IAG entwickelten und etablierten Problemfeld- und Indikatoren-Analyse geht der Versuch einher, systematisch „zu den Entwicklungen in der Gentechnologie und zu deren Implikationen in wissenschaftlicher, ökonomischer, ökologischer, ethischer, politischer und gesellschaftlicher Hinsicht Stellung zu nehmen“ (Hucho et al., 2005:17).⁸ Die systematische Erarbeitung und inhaltliche Definition von Problemfeldern ist ein erster Schritt zur adäquaten Beschreibung einzelner Themen der Gentechnologie. Problemfelder bezeichnen bestimmte Aspekte, die entweder direkt und ausschließlich mit einem Themengebiet in Verbindung stehen oder nur mittelbar mit ihm verknüpft

* Für Recherche und Diskussion der Problemfelder bedanken wir uns sehr herzlich bei Julia Diekämper.

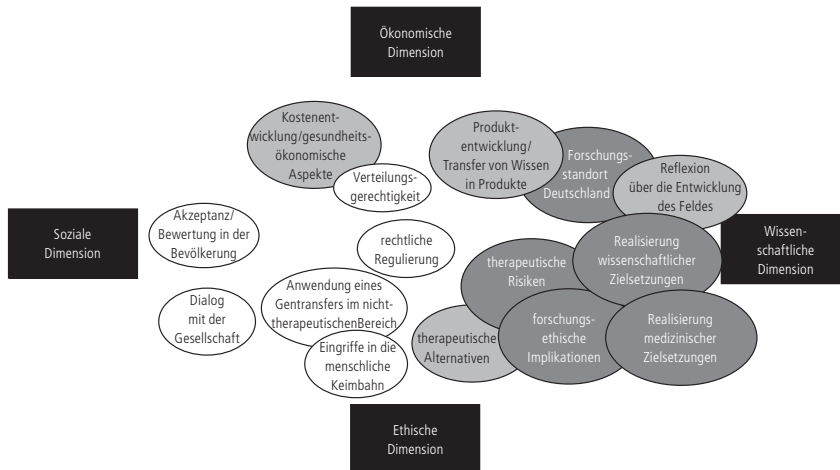
8 Folgende Ausführungen orientieren sich ganz maßgeblich an den Überlegungen von Domasch/Boysen, 2007; u. a. wurde dort der methodische Ansatz der Arbeitsgruppe beschrieben.

sind; mit ihnen können hoch komplexe und schwer zu fassende Themen- und Anwendungsfelder strukturiert aufgeschlüsselt werden, um ein umfassendes und langfristiges Monitoring – hier hinsichtlich genterapeutischer Entwicklungen in Deutschland – zu ermöglichen.

Die Erhebung der Problemfelder für die Genterapie erfolgte konkret mit dem Ziel, eine *aktuelle* und *öffentlich wahrnehmbare* Gesamtschau auf das Thema Genterapie in Deutschland zu erhalten und entsprechend abzubilden.⁹ Um dies zu gewährleisten wurde ein repräsentativer Ausschnitt der medialen Öffentlichkeit gewählt, der sich auch an der Perspektive des interessierten Laien orientierte. Konkret wurde ein Korpus gebildet, das sich a) aus printmedialen Beiträgen, b) einer thematisch zentrierten Internetrecherche und c) aus einschlägigen Stellungnahmen zum Thema Genterapie zusammensetzte (siehe Anhang).¹⁰ Diese Texte wurden inhaltsanalytisch ausgewertet, verschlagwortet und zu Problemfeldern zusammengefasst; Abbildung 1 zeigt die eruierten Problemfelder sowie deren quantitative Gewichtung in den untersuchten Texten auf.¹¹ Anhand der einzelnen Problemfelder wird es in einem zweiten Schritt möglich, einzelne Sachverhalte im Kontext der Genterapie in Deutschland herauszuarbeiten. Mit Hilfe so genannter Indikatoren wird dann versucht, jedes Problemfeld konkret auszuleuchten (siehe Kapitel 9).

-
- 9 Für die erste Auflage waren die Problemfelder in einem mehrwöchigen Verdichtungsprozess auf Basis von interdisziplinären Workshops fixiert worden (Hucho et al., 2008:31f.). Themen, Teilnehmende sowie Programm der Workshops sind einsehbar unter www.gentechnologiebericht.de/gen/termine-und-veranstaltungen [21.05.2011].
- 10 Für die Printmedien (a) wurde für den Zeitraum vom 01.01.2010 bis 15.05.2011 eine Volltextsuche (Stichwort: Genterapie) in den Leitmedien Süddeutsche Zeitung, Frankfurter Allgemeine Zeitung, Der Spiegel sowie Die Zeit durchgeführt; dabei wurden 17 Artikel gefunden. Für die Internetrecherche (b) wurde am 04.05.2011 via Google eine Stichwortsuche zur „Genterapie“ durchgeführt; berücksichtigt wurden die ersten zehn Treffer. Die Stellungnahmen (c) wurden ebenfalls online via Stichwortsuche „Genterapie + Stellungnahme“ (04.05.2011) erhoben; berücksichtigt wurden diejenigen fünf Texte unter den ersten zehn Treffern, die als Stellungnahmen im engeren Sinne identifiziert wurden.
- 11 Die Abbildung dient in erster Linie der Veranschaulichung der Komplexität und Verwobenheit einzelner Aspekte, die im Rahmen genterapeutischer Entwicklungen in Deutschland öffentlich relevant sind; sie ist dem Korpus immanent eine inhaltliche Momentaufnahme.

Abbildung 1: Aktuelle Problemfelder zur Gentherapie in Deutschland



Als interessant erweist sich in der Gesamtschau der so eruierten Problemfelder, dass in der öffentlichen Wahrnehmung ein Fokus auf der wissenschaftlichen Dimension des Feldes mit Bezug zu ethischen Fragestellungen deutlich wird: Vor allem die *Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen*, *forschungsethische Implikationen* sowie *therapeutische Risiken* eines Gentransfers sind besonders präsent. Erstaunlich häufig wird zudem über die Entwicklung des Feldes reflektiert. Fragen nach dem *Forschungsstandort Deutschland*, nach der *Produktentwicklung*, dem *Transfer von Wissen in Produkte* oder auch der *Kostenentwicklung* vor dem Hintergrund gesundheitsökonomischer Aspekte stehen sämtlich in einem wissenschaftlich-ökonomischen Kontext und werden – dafür, dass das Feld weitgehend in Grundlagenforschung steckt – verhältnismäßig oft verhandelt. Mit den Stichworten *Verteilungsgerechtigkeit*, *Eingriff in die menschliche Keimbahn* oder *Dialog mit der Gesellschaft* werden perspektivisch die sozialetischen Dimensionen des Feldes skizziert. Bemerkenswert ist die verhältnismäßig wenig erörterte *rechtliche Regulierung* – ein Problemfeld was zweifelsohne zentral für die Gentherapie ist, in der öffentlichen Diskussion aber zurzeit keine große Rolle spielt.

Für die Erarbeitung des Themas sowie für den Aufbau des Buches waren nun konkret die folgenden Problemfelder von besonderer Bedeutung, die schwerpunktmäßig qualitativ beschrieben werden:

- ▶ Reflexion über die Entwicklung des Feldes (siehe Beitrag von Fehse, Kapitel 3.1)
- ▶ Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen (siehe Beitrag von Fehse, Kapitel 3.2 und 3.3 sowie von Coutelle, Kapitel 4)
- ▶ Realisierung medizinischer Zielsetzungen (siehe Beitrag von Fehse, Kapitel 3.4)
- ▶ rechtliche Regulierung (siehe Beitrag von Fateh-Moghadam, Kapitel 5)
- ▶ forschungsethische Implikationen (siehe Beitrag von Fuchs, Kapitel 6)
- ▶ Anwendung eines Gentransfers im nichttherapeutischen Bereich (siehe Beitrag von Lenk, Kapitel 7)
- ▶ Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung (siehe Beitrag vom Hampel, Kapitel 8)

Die textlichen Ausführungen werden um quantitative Aussagen hinsichtlich der folgenden Problemfelder ergänzt; diese werden mittels Indikatoren aufbereitet und über standardisierte Datenblätter vorgestellt (siehe Beitrag von Domasch/Osterheider, Kapitel 9):

- ▶ Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung
- ▶ Forschungsstandort Deutschland
- ▶ Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte
- ▶ Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen
- ▶ Realisierung medizinischer Zielsetzungen

Aussagen zu weiteren Problemfeldern finden sich innerhalb der jeweiligen Kapitel: *therapeutische Risiken* beziehungsweise *Alternativen* werden jeweils an konkreten medizinischen Indikationen erörtert (Kapitel 3.4). Der *Eingriff in die menschliche Keimbahn* wird vor allem hinsichtlich nichtintendierter Effekte einer somatischen Gentherapie diskutiert: wissenschaftlich-technisch (Kapitel 3.3.4 und 4.5.1), rechtlich (Kapitel 5.4) sowie forschungsethisch (Kapitel 6.5).

2.3 Literatur

Anderson, W. F. (2000): Gene therapy. The best of times, the worst of times. In: *Science* 288:627–629.

Anderson, W. F. et al. (1980): Replication and expression of thymidine kinase and human globin genes microinjected into mouse fibroblasts. In: *Proc Natl Acad Sci* 77:5399–5403.

Baltimore, D. (1978): Limiting science. A biologist's perspective. In: *Daedalus* 107:37–45.

Barbour, V. (2000): The balance of risk and benefit in gene-therapy trials. In: *Lancet* Vol 355:384.

BÄK (1995) = Bundesärztekammer: Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen. Unter: www.bundesaerztekammer.de/downloads/Gentransferpdf.pdf [06.06.2011].

Cavazzana-Calvo, M. et al. (2000): Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. In: *Science* 288:669–672.

DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft: Entwicklung der Gentherapie. Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 5. Weinheim.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Limburg:179–187.

Hacker, J. et al. (2009): Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie. Berlin.

Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. München.

Hucho, F. et al. (2008): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg.

Niewöhner, J./Tannert, C. (Hrsg.) (2006): Gene Therapy. Prospective technology assessment in its social context. München.

RAC (1999) = Recombinant DNA Advisory Committee: Minutes of Symposium and Meeting December 8–10, 1999. Unter: <http://oba.od.nih.gov/oba/rac/minutes/1299rac.pdf> [01.06.2011].

Schmitt, J. J. et al. (1994): Stand und Perspektiven naturwissenschaftlicher und medizinischer Problemlösungen bei der Entwicklung gentherapeutischer Heilmethoden. Bonn.

Sistic, D./Caplan, A. L. (2003): Back to basics. Ethik und Aufsicht der Gentherapieforschung seit dem Todesfall von J. Gelsinger. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs in der molekularen Medizin*. Tübingen:135–150.

Thompson, L. (2000): Human Gene Therapy. Harsh Lessons, High Hopes. In: *FDA Consumer Magazine*, September-October 2000. Unter: http://findarticles.com/p/articles/mi_m1370/is_5_34/ai_65913510/?tag=mantle_skin;content [20.05.2011]

von der Leyen, H. E. et al. (Hrsg.) (2005): *Gentherapie und Biotechnologie. Ansätze zu neuen Therapieformen in der Medizin*. Stuttgart.

Winnacker, E.-L. et al. (2002): *Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung*. München.