

1. Zusammenfassung, Kernaussagen und Handlungsempfehlungen*

1.1 Zusammenfassung

Gentherapie steht derzeit nicht im Zentrum des öffentlichen Interesses. Die Gründe sind offensichtlich: Nach den Rückschlägen der 1990er Jahre folgte eine Phase intensiver Forschung; zell- und molekularbiologische Grundlagen ambitionierter neuartiger Therapiekonzepte waren unklar, und die ersten euphorisch begrüßten Therapieversuche waren offensichtlich noch nicht ausgereift. Inzwischen haben sich jedoch, weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit, neue Entwicklungen ergeben, die Gegenstand der vorliegenden Studie sind. Der Band „Gentherapie in Deutschland“ versucht eine umfassende Darstellung des heutigen Standes der Forschung und des Potenzials der Gentherapie in Deutschland sowie eine interdisziplinäre Analyse unter Einbeziehung naturwissenschaftlicher und medizinischer Fakten, der juristischen Rahmenbedingungen, der ethischen Implikationen sowie der öffentlichen Wahrnehmung und Bewertung zu liefern.

Definition und Abgrenzung

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, 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 des Patienten selbst, oder aber

* Interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften: Bernd Müller-Röber, Ferdinand Hucho, Kristian Köchy, Jens Reich, Hans-Jörg Rheinberger, Karl Sperling, Anna M. Wobus

ex vivo, das heißt in Zellen, die anschließend in den menschlichen Körper übertragen werden. Da hierfür auch Stammzellen verwendet werden können, ist der Übergang zur Stammzelltherapie fließend.

Eindeutig abzugrenzen ist die somatische Gentherapie von der Keimbahntherapie: Erstere richtet sich auf Körperzellen des Patienten, betrifft also nur diesen; letztere verändert das Erbmateriale der Ei- oder Samenzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) und wird daher an nachfolgende Generationen vererbt. Keimbahntherapie wird von den Autoren dieses Bandes – wie von der Gemeinschaft der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit – abgelehnt. Ein besonderes Problem besteht beim so genannten Enhancement. Hierbei werden möglicherweise nicht eigentlich pathologisch relevante Defekte korrigiert, sondern nichtkrankheitsrelevante Eigenschaften genetisch verändert; dies gilt sowohl für Anwendungen der somatischen als auch der Keimbahntherapie.

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.

Interdisziplinäres Monitoring: Problemfeldanalyse und Indikatoren

Der interdisziplinäre Ansatz dieses Bandes und der Arbeitsgruppe der BBAW geht von einer Indikatorenanalyse aus. Beruhend auf der Definition von Problemfeldern werden möglichst quantifizierbare Beschreibungen (sog. Indikatoren) gesucht, mit deren Hilfe ein komplexer Sachverhalt wie die Gentherapie bewertet werden kann. Problemfelder der Gentherapie schließen wissenschaftliche, soziale, ethische und ökonomische Dimensionen ein. Im Zentrum steht der Rechtsrahmen, durch den der Gesetzgeber das gesamte Gebiet „Gentherapie“ reguliert und kontrolliert. Für ausgesuchte Indikatoren zu den Problemfeldern wird Zahlenmaterial aus etablierten Datenquellen zusammengetragen. Der Wert 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 anhand von Zeitreihen Auskunft über Entwicklungen des Fachgebiets geben können. Nicht immer ist diese Idealsituation gegeben, vor allem dann nicht,

wenn das Datenmaterial zu einzelnen Indikatoren nicht ausreichend ist. Die Indikatorentabellen dieses Buchs listen jedoch auch solche Indikatoren auf.

Geeignete Indikatoren sind beispielsweise: Anzahl der Studien zur Gentherapie (international und in Deutschland im Zeitverlauf), Forschungsaufwand, Patent-, Lizenz- und Publikationsfrequenz, Zahl der auf dem Gebiet aktiven Firmen sowie Beschäftigtenzahlen. Hierzu ist verlässliches und aktuelles Zahlenmaterial zugänglich. So wird zum Beispiel ersichtlich, dass die meisten Studien aus den USA stammen, in Europa Großbritannien führend ist und derzeit nur ein geringer Anteil der Studien in der klinischen Phase III stattfinden, der unmittelbaren Vorstufe zum Zulassungsverfahren.

Stand der Forschung und der medizinischen Anwendung

Bis heute gab es weltweit circa 1400 klinische Studien zur Gentherapie, die meisten davon in jüngster Zeit. Jedoch fand Gentherapie bisher keinen Eingang in die ärztliche Praxis; bei den Studien handelt es sich um Versuche, individuelle Heilungsprozesse an einzelnen Patienten durch einen gentherapeutischen Eingriff zu bewirken. Erst nach Abschluss der Phase-III-Studien wird man entscheiden können, ob Gentherapieverfahren eine Sackgasse darstellen, ob sie nur vereinzelt Anwendung finden oder ob sie allgemein anwendbare Heilverfahren sein werden. Selbst dann wird jedoch der Weg bis zur Anwendungsreife und behördlichen Zulassung weit sein. Einsatzgebiete von somatischen Gentherapieverfahren sind vor allem Krebserkrankungen und monogen bedingte Krankheiten (d.h. Krankheiten, die auf dem Defekt eines einzigen Gens beruhen).

Eine qualifizierte Diskussion über Gentherapie setzt Kenntnisse der Verfahren und Vorgehensweisen voraus. Es werden daher zunächst die molekularbiologischen Methoden kursorisch dargestellt. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den Vektoren, da sie das vorherrschende Werkzeug zur Einführung genetischen Materials in Zellen sind. Von Viren abgeleitete Vektoren haben den Vorteil, dass sie selbst mit häufig guter Effizienz in Zellen eindringen; sie bergen jedoch auch erhebliche Risiken. Neben viralen gibt es nicht virale Methoden zur Einbringung von Erbmaterial in Zellen. Allen ist gemeinsam, dass sie prinzipiell in jede Zelle eintreten können, also unbeabsichtigt auch in Zellen, die von der zu therapierenden Krankheit nicht betroffen sind (evtl. sogar in Zellen der Keimbahn).

Aus den genannten Gründen ist Gentherapieforschung in wesentlichen Teilen Vektorforschung. Es geht dabei vor allem um die Sicherheit und die Effizienz der Vektoren, denn an

Sicherheitsproblemen scheiterten die ersten gentherapeutischen Versuche Ende des vorigen Jahrhunderts. 1999 starb ein Patient an einer heftigen Immunreaktion gegen einen adenoviralen Vektor, der an der University of Pennsylvania zur Gentherapie einer tödlichen Stoffwechselkrankheit eingesetzt wurde. Später traten in Paris nach einer an sich erfolgreichen Gentherapie einer schweren Immunschwächekrankheit Komplikationen auf: Mehrere Patienten entwickelten, meist erst Jahre nach dem Eingriff, Leukämien. Bei dem verwendeten Vektor handelte es sich um einen abgewandelten Retrovirus, der als Krebsverursacher bekannt ist. Trotz dieser und anderer Rückschläge stellen gerade diese Studien ein „proof of principle“ dar und sind ein Beleg dafür, dass Gentherapie im Prinzip funktionieren kann.

Die Therapieexperimente mit Todesfolge und die Wirkungslosigkeit zahlreicher anderer Versuche waren jedoch keineswegs das Ende der Gentherapieversuche. Der Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten verlagerte sich von der klinischen Anwendung zurück in die experimentelle Forschung. Derzeit wird vor allem an der Entwicklung viraler Vektoren gearbeitet, die bestimmte Eigenschaften des Virus nutzen, andere unerwünschte jedoch, wie zum Beispiel die Fähigkeit zur Vermehrung, nicht mehr besitzen. Gewünschte Eigenschaften des Virus sind zum Beispiel seine Fähigkeit, die Zell- und vor allem die Zellkern-Membran zu durchdringen und seine Erbinformation in das Genom der Zielzelle zu integrieren. Unerwünscht, weil gefährlich für die Vermehrungsfähigkeit, sind die durch sie ermöglichte Ausbreitung im Gewebe und ihre potentielle Immunogenität. In der experimentellen Forschung finden heute vor allem Retroviren inklusive Lentiviren, Adenoviren und Adeno-assoziierte Viren Verwendung, wobei die Retroviren als Vektoren für Transfektionsversuche am Menschen wegen ihrer tumor-erzeugenden Wirkung kaum Aussicht auf behördliche Zulassung haben werden.

Nach der Entwicklung von potenziell anwendbaren Vektoren verlangen die zuständigen Genehmigungsbehörden vor der Zulassung von klinischen Studien umfangreiche Untersuchungen zur Effizienz und biologischen Sicherheit eines Vektors für die Gentherapie, so unter anderem Ergebnisse zu:

- ▶ Reinheit und Integrität des gentherapeutischen Produktes,
- ▶ Biodistribution, das heißt, es muss bekannt sein, von welchen Zellen neben den Zielzellen der Vektor möglicherweise (und unbeabsichtigt) aufgenommen werden könnte. Hier wird ein besonderes Augenmerk auf die Keimbahnzellen gerichtet, deren Transfektion ausgeschlossen oder zumindest minimiert werden muss.

- ▶ Genotoxizität, das heißt, es muss bekannt sein, ob der Vektor durch Einbau „an der falschen Stelle“ zum Beispiel Tumorwachstum oder einen so genannten programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen könnte.
- ▶ Immunotoxizität, das heißt, es muss ausgeschlossen werden, dass der Vektor, das eingefügte Gen oder dessen Produkt eine mehr oder minder heftige Immunantwort auslösen. Wie die Genotoxizität kann auch die Immunotoxizität kontext- und dosis-abhängig sein.
- ▶ Dosis, das heißt die Menge des eingeschleusten Genterapiekonstruktes. Dies ist ein besonders kritischer Faktor, da eine zu niedrige Dosierung die Wirksamkeit beeinträchtigt, eine zu hohe Dosis geno- und immunotoxische Nebenwirkungen zur Folge haben kann.
- ▶ Freisetzung und Mobilität des Genterapeutikums sowie die noch wenig erforschte Interferenz mit anderen Therapeutika.

Im Prinzip können alle diese Parameter im Tierversuch oder teilweise auch in Zellkulturen überprüft werden. Allerdings kann die fehlende Übertragbarkeit von Erkenntnissen vom Tier- oder Zellversuch auf den Menschen zu katastrophalen Fehleinschätzungen führen, wie die klassische Pharmaforschung wiederholt gezeigt hat.

Die Methoden des Gentransfers erfordern über die eigentliche Vektorforschung hinaus die Entwicklung unterstützender, so genannter akzessorischer Technologien, wie zum Beispiel derjenigen zur Isolierung und Vermehrung von Zellen. Hierbei geht es unter anderem um die Balance zwischen Effizienz beziehungsweise Stabilität der genterapeutischen „Werkzeuge“ und der Kontrolle ihrer Vermehrung im Zielgewebe. Zu große Effizienz kann nicht nur therapeutisch positive Effekte, sondern auch unerwünschte Nebenwirkungen haben. Über diese angrenzenden zellbiologischen Technologien hinaus sind Fortschritte auf den Gebieten der Endoskopie, Kathetertechnologie, Mikrochirurgie und der bildgestützten Punktionsverfahren erforderlich, vor allem dort, wo eine Genterapie unmittelbar in vivo erfolgen soll. Ebenso werden Monitoringverfahren zur Verfolgung des Therapieerfolgs und seiner Nebenwirkungen entwickelt, mit deren Hilfe genetisch modifizierte Gewebe und Zellen mit hoher Auflösung und Empfindlichkeit sichtbar gemacht werden können.

Zu beobachten ist derzeit, dass Grundlagenforschung und medizinische Anwendung räumlich und zeitlich parallel stattfinden. Wie in den USA bereits seit Jahrzehnten üblich, werden zunehmend naturwissenschaftlich-molekularbiologisch arbeitende Forschergruppen unmittelbar benachbart zu den Kliniken angesiedelt. Man spricht heute von „Molekularer

Medizin“ als von der Wissenschaft, die die molekularen und biochemischen Ursachen von Krankheiten erforscht und damit die Grundlagen für kausale Therapien schafft. Drei Wirkprinzipien werden verfolgt:

- ▶ der gentechnische Ersatz defekter Gene,
- ▶ die Zerstörung „kranker“ (d.h. wuchernder oder pathologisch wirkender) Zellen und Gewebe,
- ▶ die Einführung gentechnisch veränderter Zellen, zum Beispiel zum Ersatz nicht mehr funktionsfähiger Zellen.

Die Indikationen für Gentherapien sind – wie bereits genannt – vorwiegend monogen bedingte Krankheiten und Krebserkrankungen. Die Indikation „Krebs“ betrifft weltweit etwa zwei Drittel, in Deutschland sogar drei Viertel der Studien. Es folgen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (9%) und die klassischen genetisch bedingten Krankheiten (8%). In China ist bereits seit 2003 ein gentechnisches Krebs-Therapeutikum zugelassen und mehrtausendfach angewendet worden (Gendicine®). Details der Therapiemethodik wurden allerdings bisher nicht in internationalen Fachzeitschriften publiziert, und Therapieprotokolle sind der westlichen Wissenschaft bisher kaum zugänglich. Trotz dieser ersten klinischen Anwendungen muss hier nochmals betont werden, dass die somatische Gentherapie noch weit von einer routinemäßigen Anwendung in der ärztlichen Praxis entfernt ist.

Erstmals wurden Gentherapieverfahren zur Behandlung von sehr seltenen monogenen Immundefizienzkrankheiten (ADA-SCID bzw. SCID-X1) erprobt. Hinzu kam als weitere Krankheit die Chronische Granulomatose (CGD) und das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), wofür Gentherapien in Deutschland entwickelt wurden. Nicht zufällig handelt es sich auch hier um die gentechnische Korrektur und die Transplantation von Blutstammzellen aus dem Knochenmark, welches der Transfektion und Transplantation besonders gut zugänglich ist. Zu dieser Gruppe von Indikationen gehört auch die Adrenoleukodystrophie, die 2007 in Paris erstmals therapiert wurde, und deren gentherapeutische Behandlung zu einer Verbesserung der akuten klinischen Symptome führte. Allerdings kann derzeit noch keine Aussage zur längerfristigen klinischen Wirksamkeit gemacht werden, da Langzeitdaten noch nicht vorliegen. Von den häufig auftretenden monogen bedingten Krankheiten sind es insbesondere die Hämophilie (Bluterkrankheit) sowie die β -Thalassämie und die Sichelzellanämie, an deren

Heilung durch Gentherapie intensiv geforscht wird. Insgesamt befinden sich alle diese Gentherapiestrategien jedoch noch in frühen Stadien der klinischen Forschung.

Die meisten klinischen Gentherapiestudien gibt es in der Onkologie. Wegen der Komplexität der Erkrankung richten sich die gentherapeutischen Ansätze hierbei nicht auf die Reparatur oder den Ersatz mutierter Gene, sondern auf die Zerstörung der Tumorzellen

- ▶ durch zytotoxisch wirkende Gene/Genprodukte,
- ▶ durch die Expression antigen wirkender Genprodukte oder
- ▶ durch die Aktivierung von Faktoren/Signalwegen, die zu einer Hemmung des Wachstums beziehungsweise zur Zerstörung der Blutgefäße führen, die die Durchblutung des Tumorgewebes vermitteln (Antiangiogenese).

Obwohl die meisten Gentherapieprojekte in den USA verfolgt werden, spielt Europa insbesondere auf dem Gebiet der Immunotherapie eine wachsende Rolle. Zahlenmäßig nimmt Deutschland hinter den USA und Großbritannien den dritten Platz ein. In der Bundesrepublik Deutschland fördern vor allem die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) entsprechende Forschungen; wegen des potenziell großen Marktes auf dem Gebiet der Onkologie beteiligen sich aber auch Industriefirmen an diesen Entwicklungen. Bei akademischen Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern besitzt die Gentherapieforschung eine gewisse Attraktivität.

Rechtliche Rahmenbedingungen in Deutschland

Gentherapie wird nach bundesdeutschem Recht als eine „medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimittel“ nach § 4 Abs. 9 Arzneimittelgesetz (AMG) definiert. Die rechtliche Zulässigkeit klinischer Prüfungen basiert wesentlich auf einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Da aber mit jedem Gentherapieversuch wissenschaftliches Neuland betreten wird, sind sowohl Risiko als auch Nutzen einer Gentherapie derzeit schwer abzuschätzen beziehungsweise mit jedem wissenschaftlichen Fortschritt auf diesem Gebiet neu zu bewerten. Folgende Risiken werden in Betracht gezogen:

- ▶ Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie der beteiligten Patienten,
- ▶ unmittelbare Risiken für Dritte und für die Umwelt (z.B. Freisetzungsriskien),
- ▶ mittelbare ethische Risiken, die sich aus der Möglichkeit einer (auch unbeabsichtigten) Keimbahntransfektion beziehungsweise aus einer „neuen Eugenik“ ergeben.

Einigkeit besteht darin, dass die noch vor zehn Jahren vorherrschende optimistische Einschätzung der zu erwartenden geringen Risiken derzeit nicht mehr haltbar ist. Andererseits wird zum Beispiel von der „Senatskommission für Grundsatzfragen der Gentechnik“ der DFG hinsichtlich der Gentherapieforschung zumindest für anders nicht therapierbare Krankheiten vorsichtig optimistisch argumentiert, wenn auch hier mögliche Anwendungen der Gentherapie erst in weiter Ferne gesehen werden.

Formell und rechtsverbindlich werden Gentherapieversuche einschließlich klinischer Studien durch das Embryonenschutzgesetz, das den präklinischen Bereich regulierende Gentechnikgesetz, das Arzneimittelgesetz und die Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (kurz: GCP-Verordnung) und schließlich durch die einschlägigen Paragraphen des Strafgesetzbuches geregelt.

Klinische Prüfungen von Gentransferarzneimitteln regelt das Arzneimittelgesetz. Es unterscheidet hierbei den jeweiligen Handlungszweck, das heißt, ob das Ziel dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dient oder ob es sich um individuelle Heilversuche handelt. Die Genehmigung einer klinischen Prüfung ist zweistufig: Zunächst muss die nach Landesrecht zuständige Ethikkommission und anschließend die Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, zustimmen. Die Ethikkommissionen müssen bei Gentherapieversuchen Sachverständige hinzuziehen oder Gutachten einholen. In jedem Fall handelt es sich um Einzelfallprüfungen.

Ein Sonderfall ist die somatische Gentherapie bei Embryonen: Das Embryonenschutzgesetz verbietet jeglichen Eingriff an in vitro oder in vivo erzeugten Embryonen. Realistischer, weil nicht vom Embryonenschutzgesetz oder vom Strafgesetz betroffen, ist eine pränatale gentherapeutische Behandlung eines Fetus, das heißt eine Therapie in utero. Basierend auf einer Pränataldiagnostik ist sie eine der Optionen, die für die Zukunft avisiert werden.

Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn, das heißt zielgerichtete Eingriffe in Zellen der Keimbahn, verbietet das Embryonenschutzgesetz. Derzeit werden sie darüber hinaus aus ethischen Gründen nicht erwogen, sondern vielmehr kategorisch abgelehnt. Dabei kommt das stärkste Argument gegen eine Keimbahntherapie von der Wissenschaft selbst: Die unmittelbar beim Individuum oder eventuell erst in späteren Generationen auftretenden Folgen eines Eingriffs in ein System von der Komplexität des menschlichen Genoms sind nicht nur technisch-praktisch, sondern prinzipiell nicht vorhersehbar. Derzeit wäre eine Keimbahntherapie auch

technisch nicht machbar. Zudem gibt es praktisch keine medizinisch begründete Indikation für ihre Anwendung.

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom, das so genannte genetische Enhancement, sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion. Allerdings wird schon lange, spätestens seit jenem „Man and His Future“-Symposium von 1962 (vgl. Wolstenholme, 1963) über die Möglichkeit der Veränderung der genetischen Ausstattung des Individuums oder auch der Spezies Mensch diskutiert. In neuerer Zeit taucht das Thema als „neue Eugenik“ wieder auf. Man kann dabei von der derzeit „ungerechten“, weil ungleichen Verteilung genetischer Ausstattungen ausgehen und deren Korrektur zur Herbeiführung von Chancengleichheit fordern. Abgesehen von solchen – utopischen – Ideen findet Enhancement heute bereits außerhalb der Gentechnik, zum Beispiel in der Schönheitschirurgie und der Neuro-Pharmakologie (Nootropika) statt und ist von Teilen der Gesellschaft zumindest akzeptiert.

Ähnlich wie zwischen therapeutischen und Enhancement-Anwendungen wird die Grenzlinie des ethisch Akzeptablen zwischen somatischen Eingriffen und solchen in die Keimbahn gesehen. Letztere stellen de facto Eingriffe in die Entwicklung und Evolution des Menschen dar, die unabsehbare Folgen für das Individuum und seine Nachkommenschaft haben.

Forschungsethische Implikationen der somatischen Gentherapie

Die Mehrheit der Bevölkerung steht der somatischen Gentherapie grundsätzlich positiv gegenüber, obwohl man davon ausgehen kann, dass neuartige Techniken grundsätzlich zunächst auf Furcht und Ablehnung stoßen. Für die somatische Gentherapie wird das ethische Postulat akzeptiert, naturwissenschaftliches und medizinisches Handeln solle dem Wohl des Menschen dienen. Die positive Grundeinstellung beruht auf dem vermuteten Nutzen der Gentherapie und nicht zuletzt auf den euphorischen Heilsversprechen der Wissenschaft. Die ethische Diskussion unterscheidet, analog der rechtlichen, zwischen somatischer und Keimbahntherapie sowie zwischen therapeutischen und verbessernden Eingriffen. Die somatische Gentherapie mit heilender Absicht gilt dabei wegen ihrer hochrangigen Ziele als ethisch legitim.

Dieser Konsens ist jedoch zu hinterfragen und in eine Nutzen-Risiko-Abwägung einzubeziehen: Risiken werden mit den Rückschlägen der Gentherapieversuche aus den 1990er Jahren belegt, der Nutzen mit dem erfolgreichen „proof of principle“. Allerdings beruhen beide Argumente auf kleinen Fallzahlen für einzelne Indikationen beziehungsweise auf Heilversuchen

und klinischen Studien mit wenigen oder einzelnen Patienten. Statistisch zuverlässige Daten sind meist nicht verfügbar und einige der Studien liegen zudem weit zurück und wurden zum Teil unter Nichteinhaltung erteilter Auflagen beziehungsweise illegalen Versuchsbedingungen durchgeführt. Für die klinischen Studien der näheren Zukunft und für die Anwendung von Gentherapiestudien am Menschen sind die Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden somit bis auf Weiteres auf die derzeitig begrenzte Datenlage und Ermessensspielräume angewiesen.

Einige ethische Richtlinien stehen dennoch zur Verfügung: 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 des Patienten beziehungsweise bei Kindern und nicht zustimmungsfähigen Personen die Zustimmung der Eltern beziehungsweise 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 den Patienten weitergibt. Im Vordergrund muss der Individualnutzen für den Patienten 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. In der Summe ergibt sich aus diesen Gesichtspunkten eine Pattsituation, die vom behandelnden Arzt und der zuständigen Ethikkommission nur durch subjektive Gewichtungen aufgelöst werden kann. Die Bundesärztekammer und die DFG haben in dieser Situation Verfahrensaufgaben und interpretierbare ethische Hinweise formuliert. Der Gentherapeut kann zusätzlich frühere Einzelfallentscheidungen der Ethikkommissionen, Ärztekammern und Zulassungsbehörden zu Rate ziehen.

Die ethischen Fragen zu gentechnischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn wurden im Zusammenhang mit den Rechtsfragen bereits diskutiert. Keimbahntherapie wird nicht nur national, sondern auch international, zum Beispiel durch die European Society of Gene and Cell Therapy, abgelehnt. Von offizieller Seite wird die Keimbahntherapie in Deutschland nicht diskutiert; man beschränkt sich auf Hinweise auf deren Verbot. Die ethischen Argumente für die Ablehnung sind wiederum die unüberschaubare Risikosituation, das Dambruchargument 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. Hinsichtlich dieses Arguments ist allerdings zu berücksichtigen, dass es keine medizinisch begründeten Indikationen für die Keimbahntherapie gibt.

Gentherapie in der öffentlichen Wahrnehmung

Anders als die grüne Gentechnik bestimmt die Gentherapie nur in geringem Ausmaß die öffentliche Debatte über die Gentechnik. Das mag an der eingangs beschriebenen Situation liegen, dass nach den anfänglichen Rückschlägen seit cirka einem Jahrzehnt unspektakuläre, zellbiologische Grundlagenforschung betrieben wird, um die naturwissenschaftlichen Voraussetzungen für erfolgreiche Therapien zu schaffen.

Fundierte Zahlen zur öffentlichen Meinung liefert die Befragung des Eurobarometer 64.3 von 2005. Zunächst ergab die Befragung, dass 2005 nur weniger als die Hälfte der befragten Personen von der Gentherapie gehört hatten (europaweit 45%, in Deutschland 41%). Die Akzeptanz war dagegen wesentlich größer als bei der Anwendung gentechnischer Verfahren im Agrarbereich. Der Biotech-Survey von 1997 ergab beispielsweise fast 70 Prozent Zustimmung für gentherapeutische Verfahren; unter denen, die Gentechnik im Nahrungsbereich ablehnen, sprachen sich sogar nur 9 Prozent gegen Gentherapie aus. Begründet werden diese Werte durch die positive Erwartungshaltung auf neue medizinische Therapieverfahren. Seither, das heißt zwischen 1997 und 2005, hat sich zwar eine größere Skepsis breit gemacht, die Zustimmungswerte liegen jedoch noch immer weit über denen der grünen Gentechnik. Allerdings sprachen sich in Deutschland 2005 20 Prozent der Befragten entschieden gegen Gentherapie aus, doppelt so viele wie im europäischen Durchschnitt.

Im Einzelnen war die Nutzenwahrnehmung hier relativ gering, wohl weil noch keine verbreiteten therapeutischen Anwendungen sichtbar sind. Frauen äußerten sich skeptischer als Männer; die Nutzenwahrnehmung stieg mit dem Bildungsgrad. Auch die Risikowahrnehmung war beträchtlich: 54 Prozent der Deutschen erwarteten, dass mit Gentherapie Risiken verbunden sind: bei den 15-24-jährigen sind es weniger (44%), bei den über 64-jährigen mehr (62%). Auffallend ist, dass sich nur wenige Deutsche durch die zuständigen Regulierungsbehörden geschützt fühlen. Mit zunehmendem Bildungsstand nimmt das Vertrauen in den Schutz durch die Regulierungsbehörden jedoch zu. Beide Gruppen, Skeptiker wie Befürworter der Gentherapie, fordern strengere Regulierung.

Die Akzeptanz der Gentherapie folgt nicht wie bei anderen Technologien dem so genannten Defizit-Modell, das heißt, Defizite bei der Informiertheit über die Gentherapie vermindern die Akzeptanz nicht. Zunehmendes Wissen führt allerdings zu einer größeren Polarisierung, das

heißt die Zahl derer, die keine Meinung haben, sinkt. Und letztlich korreliert der Stand des Wissens über Zellen, Gene und Moleküle eindeutig mit der Zustimmung zur Gentherapie. Eine ähnliche Korrelation ist beim Zusammenhang zwischen erwartetem Nutzen und positiver Einstellung zu beobachten.

Die Komplexität des Zusammenhangs so unterschiedlicher Parameter wie der Risiko- und Nutzen-Wahrnehmung mit der ethischen Akzeptabilität machen eindeutige statistische Angaben unmöglich. Hier fasst man die Daten zu einer Typologie in Befürworter, risikotolerante Befürworter und Gegner der Gentherapie zusammen; diese drei Typen sind nach dieser Analyse etwa in gleicher Größe vertreten. Hinsichtlich ihrer Bereitschaft zur Teilnahme am öffentlichen Diskurs konnten folgende Ergebnisse festgehalten werden: An Demonstrationen würden weder die Mehrheit der Befürworter noch die der Gegner teilnehmen. Beide Gruppen unterscheiden sich aber wesentlich in ihrer Bereitschaft, sich an Diskussionen oder Hearings zu beteiligen: Fast die Hälfte der Gegner (43%), aber nur 22 Prozent der Befürworter der Gentherapie gibt an, keinesfalls an einer öffentlichen Diskussion über Gentechnik teilnehmen zu wollen. Auch nach anderen Kriterien erweisen sich die Befürworter deutlich bereiter, ihre Interessen aktiv zu vertreten.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Gentherapie die Bevölkerung in erheblich geringerem Ausmaß bewegt als zum Beispiel Nahrungsmittel, die aus gentechnisch veränderten Agrarprodukten hergestellt wurden. Die Positionen sind hier weniger polarisiert. Vom Nutzen und von der ethischen und praktischen Unbedenklichkeit ist man jedoch nur bedingt überzeugt. Dennoch befürwortet eine signifikante Mehrheit eine therapeutische Anwendung. Während die Kritiker der Gentherapie ihre ablehnende Haltung primär mit ethischen Kriterien begründen, berufen sich die Befürworter eher auf wissenschaftliche Argumente. Es ist jedoch abzusehen, dass sich diese Haltung verändern kann, sobald neue Erfolge oder Misserfolge von Gentherapiestudien in der Öffentlichkeit bekannt werden.

1.2 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

Technologieentwicklung und -anwendung

Als Folge des Humangenomprojektes sind mehr als 2000 Gene mit Krankheitswert identifiziert worden. Damit wird prinzipiell ein gezielterer Einsatz von Gentherapien möglich. Eine

Voraussetzung dafür ist jedoch die Beseitigung der aktuell bestehenden technischen Schwierigkeiten bei gentherapeutischen Ansätzen.

Nach den Rückschlägen in den 1990er Jahren konzentriert sich die somatische Gentherapie heute vor allem auf die Entwicklung effizienter und „sicherer“ Vektoren. Sie stimuliert damit nicht nur die medizinische Anwendung, sondern auch die molekular- und zellbiologische Grundlagenforschung. Von Bedeutung für die Zukunft der Gentherapie werden außerdem Fortschritte in den akzessorischen Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, verschiedenen Bildgebungsverfahren sowie Entwicklungen in der molekularen Toxikologie sein.

Trotz vielversprechender präklinischer Daten hat sich bisher keiner der Gentherapieansätze so bewährt, dass er beispielsweise konventionelle Tumorthérapien wie Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung ersetzen könnte. Hingegen scheint die Kombination von gentherapeutischen mit anderen experimentellen oder etablierten konventionellen Therapien ein sinnvoller und zukunftsweisender Weg zu sein. Aufwand, Risiken und Nutzen von Gentherapieansätzen müssen daher ständig mit anderen Ansätzen wie Prävention oder Small-Molecule-Therapie verglichen werden. Derzeit ist nicht absehbar, wann (und ob überhaupt) somatische Gentherapie von individuellen Heilversuchen an einzelnen Patienten zu einer breiten Anwendung bei gravierenden und häufigen genetisch bedingten Krankheiten entwickelt werden kann. Somatische Gentherapie wird bis auf weiteres auf monogen bedingte Krankheiten und die Onkologie beschränkt bleiben.

Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (seien es somatische Eingriffe oder Keimbahninterventionen, sog. genetisches Enhancement) sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion.

Schwierigkeiten der Abgrenzung von Prävention, Rehabilitation und Enhancement beziehungsweise Doping im Kontext gentherapeutischer Verfahren verlangen eine Intensivierung der ethischen Reflexion. Wegen der unübersehbaren und derzeit unkontrollierbaren Risiken müssen Gendoping und andere Versuche zum genetischen Enhancement verboten werden.

Ethisch begründete moralische Urteile verbieten derzeit kategorisch jegliche Ansätze zu einer Keimbahntherapie.

Öffentliche und private Forschungsförderung

Zentraleuropa (Großbritannien, Niederlande, Belgien, Frankreich, Italien, Deutschland und Schweden) hat sich derzeit in einigen klinischen und präklinischen Bereichen einen Entwicklungsvorsprung vor den USA erarbeitet. Die nationale Forschungspolitik der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung haben zusammen mit den vernetzungsfördernden Anstrengungen der EU hierzu wesentlich beigetragen.

Das heißt, die Forschung zur somatischen Gentherapie in Deutschland ist international konkurrenzfähig. Das hohe Niveau kann jedoch nur bei hinreichend finanzieller Förderung seitens der öffentlichen Hand gesichert werden. Ideal wäre es, wenn vor diesem Hintergrund die öffentlichen akademischen Forschungsprogramme weiter ausgebaut und zudem das Vertrauen der Industrie zurückgewonnen werden könnte. Sollten die nur marginal vorhandenen Firmenaktivitäten in der Gentherapie weiter reduziert werden und translationale Strukturen nicht von der öffentlichen Hand finanziert werden, droht Deutschland der sukzessive Verlust der Infrastruktur, die für klinische Studien sowie für die Entwicklung gentherapeutischer Produkte und Verfahren notwendig ist.