

Michael Hallek, Ernst-Ludwig Winnacker (Hrsg.)

Ethische und juristische Aspekte der Gentherapie

Mit Beiträgen von:

Eva-Bettina Bröcker
Roger J. Busch
Michael Hallek
Johannes Möller
Matthias Volkenandt
Ernst-Ludwig Winnacker



Herbert Utz Verlag · München

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme
Ethische und juristische Aspekte der Gentherapie /
Michael Hallek ; Ernst-Ludwig Winnacker (Hrsg.).
Mit Beitr. von Eva-Bettina Bröcker... -
München : Utz, 1999
ISBN 3-89675-916-7

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die
dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der
Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von
Abbildungen, der Wiedergabe auf photomechani-
schem oder ähnlichem Wege und der Speicherung
in Datenverarbeitungsanlagen bleiben – auch bei
nur auszugsweiser Verwendung – vorbehalten.

Copyright © Herbert Utz Verlag GmbH 1999
Printed in Germany

ISBN 3-89675-916-7

Herbert Utz Verlag GmbH, München

Tel.: 089/277791-00

Fax: 089/277791-01

www.utzverlag.com

Vorwort

Aufgrund der raschen Entwicklung molekular- und zellbiologischer Techniken ist es möglich geworden, Gene therapeutisch zu nutzen. Diese Gen-Therapie wird in diesem Band unter ethischen und juristischen Gesichtspunkten diskutiert. Die Beiträge versuchen Stellung zu nehmen zur derzeitigen Umsetzung genterapeutischer Behandlungsstudien, zur ethisch-theologischen Bewertung dieser Verfahren, zur juristischen Einordnung der Gentherapie in der deutschen Rechtsprechung und Verfassung, sowie zur Bewertung klinischer Gentherapie-Studien. Das vorliegende Buch soll die Diskussion zu diesem wichtigen Thema beleben.

Michael Hallek

Ernst-Ludwig Winnacker

Inhalt

Michael Hallek, Ernst-Ludwig Winnacker, Eva-Bettina Bröcker

Gentherapie: welche Chancen und Risiken sind mit den molekularbiologischen Behandlungsverfahren der Medizin verbunden? – Eine Betrachtung unter Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte - - - - -	9
Werkzeuge für den Gentransfer - - - - -	11
Viren als Vektoren zur Genübertragung - - - - -	12
Viele Krankheiten könnten behandelt werden - - - - -	12
Gentherapie beim Krebspatienten: zwischen Hoffnung und Enttäuschung - - - - -	13
Therapie mit Genen – ein Ausblick - - - - -	15

Roger J. Busch

Gentherapie – Optionen christlicher Ethik - - - - -	19
Basisaussagen christlicher Anthropologie - - - - -	19
Theologisch verantwortbare Optionen: Das TTN-Eskalationsmodell - - - - -	21
Überprüfung der Plausibilität - - - - -	23

Johannes Möller

Die rechtliche Zulässigkeit der Gentherapie insbesondere unter dem Aspekt der Menschenwürde - - - - -	27
Die verfassungsrechtlichen Vorgaben für eine gesetzliche Regelung der Keimbahnzellentherapie - - - - -	29
Das Bedürfnis nach einer gesetzlichen Regelung der somatischen Gentherapie - - - - -	47
Fazit - - - - -	53

Matthias Volkenandt

Ethische Aspekte klinischer Studien - - - - -	55
--	----

Gentherapie: welche Chancen und Risiken sind mit den molekularbiologischen Behandlungsverfahren der Medizin verbunden? Eine Betrachtung unter Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte

Michael Hallek^{°}, Ernst-Ludwig Winnacker[°], Eva-Bettina Bröcker^{+ 1}*

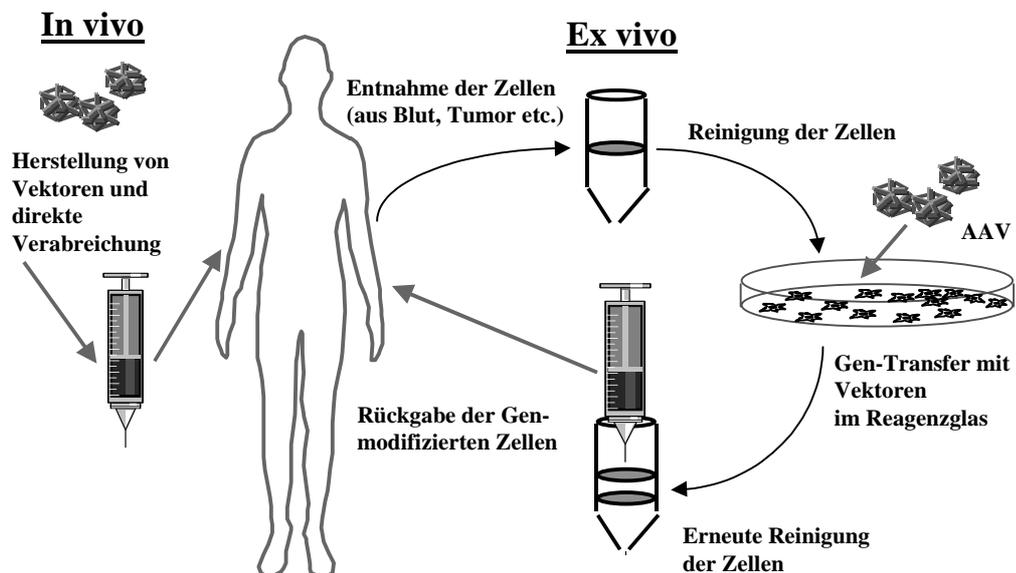
[°]Genzentrum und ^{}Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München; ⁺Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universität Würzburg*

Kaum ein anderes biomedizinisches Forschungsgebiet hat in den letzten Jahren so viel Aufmerksamkeit erregt wie die Gentherapie. Die Voraussetzungen für die stürmische Entwicklung schufen die bahnbrechenden Entdeckungen der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts. Mit neuen Methoden kann man heute Gene in Zellen einbringen und dadurch neu programmieren. In der Öffentlichkeit hat die Ankündigung von Gentherapien eine hohe, oft unrealistische Erwartungshaltung ausgelöst. Daher muß betont werden, daß es noch einige Jahre dauern wird, bis ausgereifte Gentherapien für viele ansonsten nicht behandelbare Krankheiten zur Verfügung stehen werden.

1 Anschrift für die Verfasser: PD Dr. Michael Hallek, Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München

Die wesentlichen Entdeckungen, die heute die Therapie mit Genen realisierbar werden lassen, liegen meist nur wenige Jahrzehnte zurück: 1944 bewies Avery, daß Desoxyribonukleinsäure (DNS) die Speichersubstanz der Erbinformation ist. 1955 schlugen Watson und Crick die Doppelhelix-Struktur der DNS vor. 1961 wurde die Triplet-Struktur des genetischen Codes entschlüsselt. Die im gleichen Jahr gemachte Entdeckung der Boten-Ribonukleinsäure enthüllte einen prinzipiellen Mechanismus der Übersetzung von Genen in Proteine. 1974 wurden erstmals eukaryotische Gene in bakteriellen Plasmiden kloniert; dadurch wurde die Vermehrung und Untersuchung von Genen revolutioniert. 1977 wurden Techniken zur Sequenzierung von DNS entwickelt. 1979 wurden die ersten Krebsgene (Onkogene) entdeckt. Heute weiß man, daß Krebserkrankungen stets durch genetische Veränderungen (Mutationen) entstehen. 1990 wurde die erste Gentherapie an Patienten durchgeführt: Die damals vierjährige Ashanthi DeSilva, geboren mit einem schweren, meist tödlichen Immundefekt, dem Adenosindeaminase (ADA)-Mangel, erhielt von amerikanischen Wissenschaftlern am National Institute of Health die erste Infusion autologer T-Lymphozyten, in die ein normales funktionsfähiges ADA-Gen eingebracht worden war. Ashanthi DeSilva ist heute fast wie ein normales gleichaltriges Kind.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Gentherapie



Die verschiedenen Möglichkeiten der Gentherapie. Gene können außerhalb des Körpers (ex vivo) in Zellen eingebracht werden, indem sie in der Zellkulturschale mit einem Vektor behandelt werden. Die veränderten Zellen werden anschließend gereinigt und in den Körper zurückgebracht, beispielsweise durch Injektion. Eine andere Methode ist das Einbringen von Vektoren in den Patienten, beispielsweise als Injektion.

Die Gentherapie ist definiert als die Einbringung von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieses Gens therapeutischen Nutzen zu erlangen. Die Gentherapie verändert das klassische Paradigma der systemischen Arzneimittel-Therapie: Statt der Verabreichung eines Medikaments, das anschließend in relativ hoher Konzentration den gesamten Körper durchströmt, erlaubt das gezielte Einbringen von Genen in bestimmte Zellen die Produktion eines Wirkstoffes (Proteins) an einem genau bestimmbar Ort des Körpers. Unangenehme Nebenwirkungen, die durch die systemische Gabe des Medikaments entstehen, werden verringert. Stattdessen werden die erwünschten Effekte vorwiegend im Zielorgan hergestellt. Die Kopplung der therapeutischen Gene an eine genaue, zeitlich begrenzbar Steuerung erhöht die Attraktivität dieser neuen Therapieform weiter. Eine derartige Steuerung kann beispielsweise durch Wahl geeigneter Promotoren erreicht werden. Die Gentherapie stellt gleichsam eine intelligente Form der Arzneimittel-Therapie dar, die Störungen am Ort ihrer Entstehung zu korrigieren versucht. Es ist deshalb zu erwarten, daß die Gentherapie die Behandlungsmöglichkeiten der Medizin revolutionieren wird.

Eine solche Technologie erfordert allerdings auch einen intelligenten und verantwortungsvollen Umgang. Durch die Gentherapie werden ethisch-moralische Fragen aufgeworfen, die im gesellschaftlichen Konsens geklärt werden müssen. Es besteht ein Bedarf an offen, konstruktiv und informiert geführter öffentlicher Diskussion. Folgende Problemkreise lassen sich definieren: 1. Die Risikoabwägung: Welche Erkrankungen dürfen mittels Gentherapie behandelt werden; welche Risiken sind dafür in Kauf zu nehmen? Konsens ist, daß derzeit nur durch andere Behandlungsverfahren nicht heilbare Erkrankungen durch gentherapeutische Verfahren behandelt werden sollten. 2. Die Sicherheit: Wie kann die Expression eines Therapie-Gens im Zielorgan zuverlässig erreicht werden, ohne es in andere Organe oder gar in andere Patienten zu verbreiten? Sicherheitsüberlegungen führten in den USA zur Gründung des „Recombinant DNA Advisory Committee“ (RAC), eines öffentlichen Gremiums, welches Gentherapie-Studien am Menschen hinsichtlich ihrer ethischen und wissenschaftlichen Berechtigung prüfen sollte. Die Arbeit dieses RAC war sehr erfolgreich und stellte bisher einen hohen Sicherheits-Standard der entsprechenden Studien sicher. Seine Arbeit wurde deshalb vor kurzem eingestellt. 3. Die Art der Gentherapie: Welche Gewebe bzw. Zellen dürfen genetisch umprogrammiert werden: nur somatische Zellen, was den Therapie-Effekt auf ein Individuum begrenzt (somatische Gentherapie) oder auch Keimbahn-Zel-

len, was das therapeutische Gen auf die Folgegenerationen übertragen würde (Keimbahn-Gentherapie)? Letztere Möglichkeit ist wohl relativ einfach mit „nein“ zu beantworten, zumal sie das Embryonengesetz in Deutschland verbietet. In einem 1997 erschienenen Bericht hat das interdisziplinäre Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften der Universität München zu dieser Frage im Rahmen eines interdisziplinären Diskurses ein Eskalationsmodell zur Bewertung dieser Fragen entwickelt.

Werkzeuge für den Gentransfer

Bei der Gentherapie wird genetisches Material in Zellen eingebracht. Diesen Vorgang nennt man *Gentransfer*. Hierfür benötigt man ein Vehikel, welches das Gen trägt, den *Vektor*. Die Wahl geeigneter Vektoren ist für die Effizienz der Gentherapie entscheidend. Dabei können unterschiedliche Therapie-Ziele verschiedenartige Vektoren erfordern. Die Auswahl hängt zum Beispiel davon ab, ob der Gentransfer im Patienten oder im Reagenzglas stattfindet, was unterschiedliche Anforderungen an die Sicherheit und Zielgenauigkeit des Vektors stellt.

Ein optimaler Vektor sollte idealerweise folgende Eigenschaften haben:

- Ausreichende Effizienz (Einbringen des Therapie-Gens in genügend viele Zielzellen).
- Hohe Selektivität (Einbringen des Therapie-Gens ausschließlich in die Zielzellen, aber nicht in andere Zellen; dies gilt vor allem bei Durchführung des Gentransfers am Patienten, *in vivo*).
- Möglichkeit des Gentransfers in nicht-teilende Zellen (in fast allen menschlichen Geweben ist die Teilungsaktivität gering).
- Ausreichende hohe Gen-Aufnahmekapazität (vor allem bei gleichzeitigem Transfer mehrerer Gene).
- Erzielen einer ausreichend langen Gen-Expression (besonders bei Erbkrankheiten ist ein stabiler Gentransfer zur dauerhaften Korrektur des Erbdefekts erwünscht).
- Hohe Sicherheit (eine direkte krankmachende Wirkung des Vektors ist auszuschließen, schädliche Langzeitwirkungen sollen fehlen).

Viren als Vektoren zur Genübertragung

Es gibt virale und nicht-virale Vektoren. Die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale sind in Tabelle 1 dargestellt. Virale Vektoren werden derzeit in mehr als 85 % aller klinischen Gentherapie-Studien eingesetzt. Die Mehrzahl verwendet Retroviren und Adenoviren. Die Verwendung von

Viren als Vektoren macht sich deren evolutionär erworbene Fähigkeit zunutze, Gene in infizierte Wirtszellen einzubringen. Zur Vektorherstellung werden aus dem Gen-Repertoire des Virus mit molekularbiologischen Techniken die Gene entfernt oder zerstört, die zur Virusvermehrung notwendig sind. Die Viren werden dadurch vermehrungsunfähig. In die freigegebenen Bereiche wird dann das Therapie-Gen eingesetzt. Es entsteht ein rekombinantes Virus, das zum Gentransfer verwendet wird. Die wesentlichen Arten der in der Gentherapie eingesetzten Virus-Vektoren sind in Tabelle 1 dargestellt. Viele Krankheiten könnten behandelt werden.

Tabelle 1: Die Eigenschaften wichtiger Gentransfer-Vektoren

Vektor	Effizienz	Selektivität	Kapazität	Gen-expression	Integration ins Genom	Applikation
VIRAL						
Retroviren	teilweise hoch aber abhängig von Zellteilung	gering	ca. 10 kb	stabil	zufällig	ex vivo
Adenoviren	hoch, proliferationsabhängig	gering	7,5 kb und mehr	vorübergehend	keine	ex vivo und in vivo
AAV	hoch, auch bei teilungsinaktiven Zellen	gering	≤ 5 kb	stabil	möglicherweise spezifisch	ex vivo und in vivo
NICHTVIRAL						
Liposomen	relativ gering	gering	ohne Limit	vorübergehend	keine	in vivo und ex vivo
direkte DNA-Applikation (Pistole, Injektion)	gering	gering	ohne Limit	vorübergehend	keine	in vivo und ex vivo

Die drei größten Gruppen, die in den derzeitigen klinischen Gentherapie-Studien behandelt werden, sind Patienten mit Krebserkrankungen, genetischen Erkrankungen und Infektionen mit dem AIDS-Virus HIV. Genetische Erkrankungen sind der „klassische“ Anwendungsbereich der Gentherapie. Ziel ist hier der Ersatz eines defekten oder fehlenden Gens durch ein gesundes. Voraussetzung ist, daß das krankmachende Gen vollständig bekannt ist. Dies trifft beispielsweise für den oben erwähnte ADA-Mangel zu, aber auch für die Mukoviszidose (zystische Fibrose) und viele andere Erbkrankheiten. In der Krebs-Gentherapie ist die der-

zeit am häufigsten verwendete Strategie die Immun-Gentherapie: mit Hilfe von immunstimulierenden Genen werden Krebszellen so verändert, daß sie das Immunsystem gegen die Krebszellen anstacheln und so eine dauerhafte Beseitigung von im Körper verbliebenen Krebsresten ermöglichen. Im folgenden werden ethische Aspekte einer der ersten Gentherapiestudien an Patienten in Europa diskutiert.

Gentherapie beim Krebspatienten: zwischen Hoffnung und Enttäuschung

Krebs ist eine genetische Krankheit. Sie entsteht fast immer durch die Anhäufung von genetischen Fehlern, sogenannten Mutationen, in Körperzellen. Ist die kritische Zahl solcher Mutationen überschritten, kommt es zu ungebremstem Wachstum der Zelle. Die ideale somatische Gentherapie gegen Krebs wäre die genetische Korrektur der bösartigen Zellen durch Beseitigung oder Neutralisierung der Krebs-verursachenden, genetischen Fehler der Zelle. Dies ist technisch noch nicht möglich, da die derzeit verfügbaren Vektoren nicht effizient genug dafür sind. Aus diesem Grund ist man bislang auf ein anderes Gentherapie-Verfahren für Krebs ausgewichen: Die Stimulierung des Immunsystems gegen Krebszellen durch genetische Manipulation vorhandener Krebszellen. In einer kürzlich beendeten Studie, die an den Universitäts-Hautkliniken Wien und Würzburg durchgeführt wurde, hat man das Gen für den T-Zellwachstumsfaktor Interleukin-2 in Krebszellen von Patienten mit metastasiertem Hautkrebs (Melanom) mit Hilfe eines wirksamen Verfahrens, der Rezeptor-vermittelten Endozytose, eingebracht. Die dadurch genetisch veränderten Krebszellen wurden den Patienten als Impfstoff injiziert. Das Ziel dieses Behandlungsverfahrens ist die „Umerziehung“ des Immunsystems, das auch die nicht genetisch veränderten Krebszellen angreifen soll. Wie bei jedem neuen Therapieverfahren war es zunächst notwendig, es bei solchen Patienten zu prüfen, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten mehr gab, also bei Patienten mit weit fortgeschrittener, metastasierter Krebserkrankung. Es galt zu prüfen, ob diese Therapie keine unerwarteten Nebenwirkungen hat. Erst dann sollte sie bei Krebspatienten eingesetzt werden, die durch eine derartige Therapie möglicherweise geheilt werden könnten.

Die ersten 15 Patienten zeigten eine gute Verträglichkeit des Genmanipulierten Krebszell-Impfstoffes. Allerdings zeigte die Behandlung erwartungsgemäß wenig Effekte bezüglich einer Heilung oder Besserung