

Akzente

Wissenschaftliche Reihe des interdisziplinären Instituts
Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

in Verbindung mit dem Vorstand und dem Beirat des
Instituts TTN

herausgegeben von

Dr. Roger J. Busch (Geschäftsführer des Instituts TTN)

Band 7 · 4. Auflage

Ernst-Ludwig Winnacker
Trutz Rendtorff
Hermann Hepp
Peter Hans Hofschneider
Wilhelm Korff

Gentechnik: Eingriffe am Menschen

Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung

Gene Technology: Interventions in Humans
An Escalation Model for the Ethical Evaluation

unter Mitarbeit von
Anja Haniel
Nikolaus Knoepffler
Christian Kupatt
Christian Schwarke

4., vollständig überarbeitete und mit einer
englischen Übersetzung versehene Auflage

4th, revised and translated edition



Herbert Utz Verlag

ISBN 3-89675-977-9

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist
bei Der Deutschen Bibliothek erhältlich.

© Herbert Utz Verlag 2002

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

Herbert Utz Verlag GmbH
Tel. 089-277791-00 · Fax 089-277791-01
utz@utzverlag.de · www.utzverlag.de

Inhalt / Contents

Vorwort zur 4. Auflage	9
Geleitwort zur 1. Auflage	11
I. Aufgabenstellung	13
II. Der Weg	15
1. Neuartigkeit der Genforschung/Gentechnik	-15
2. Sind Eingriffe in die Natur gleichzusetzen mit Eingriffen in die Schöpfung?	-16
3. Konkretionen der Neuartigkeit - ein Eskalationsmodell	-17
III. Grundelemente der Kriterien	19
1. Das ärztliche Berufsethos	-19
2. Menschenwürde	-20
3. Krankheit	-21
4. Öffentlichkeit der Wissenschaft	-21
IV. Kurze Einführung in die Gentechnik	22
V. Eskalationsschema	26
<i>Stufe 1:</i>	
<i>Substitutionstherapie mit gentechnisch erzeugten Proteinen</i>	26
1. Was versteht man unter einer Substitutionstherapie?	-26
2. Gentechnische Herstellung von Medikamenten	-26
3. Fallbeispiel: Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)	-28
4. These zu Stufe 1	-28
<i>Stufen 2 bis 3:</i>	
<i>Somatische Gentherapie</i>	29
<i>Stufe 2:</i>	
<i>Somatische Gentherapie zur Behandlung genetischer Erkrankungen („Genetische Substitutionstherapie“)</i>	31
1. Fallbeispiel: Adenosindeaminase-Defizienz (Ex-vivo-Therapie)	-31
2. Fallbeispiel: Cystische Fibrose (In-vivo-Therapie)	-31
3. Fallbeispiel: Immunstimulation bei Krebs	-33
4. Fallbeispiel: BRCA1 („Präventive Substitutionstherapie“?)	-33
5. Fallbeispiel: Impfung mit DNA	-34
6. Übersicht über die Fallbeispiele	35
7. These zu Stufe 2	-35
8. Todesfall im Rahmen einer Gentherapie-Studie: Folgen für die ethische Bewertung?	-36

<i>Stufe 3:</i>	
<i>Somatische Gentherapie eines Gendefekts am Ungeborenen</i>	- 38
1. Fallbeispiel: Erbfehler, die zu Fehlbildungen des Gesichts führen	- 39
2. These zu Stufe 3	- 40
<i>Stufen 4 bis 7: Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn</i>	- 40
<i>Stufe 4:</i>	
<i>Keimbahntherapie zur Behandlung von krankheitsverursachenden Erbfehlern</i>	- 46
1. Fallbeispiel: BRCA1	- 46
2. Fallbeispiel: Cystische Fibrose	- 46
3. Fallbeispiel: Chorea Huntington	- 46
4. These zu Stufe 4	- 47
a) Erforderliche rechtliche und ethische Abwägung	- 47
b) Fazit	- 52
<i>Exkurs:</i>	
<i>Überlegungen zur Problematik des Status von Embryonen</i>	- 53
<i>Stufe 5:</i>	
<i>Keimbahneingriff mit Einführung „neuer“ Gene zur Krankheitsprävention</i>	- 56
1. Fallbeispiel: Grippe	- 57
2. Fallbeispiel: Aids	- 57
3. These zu Stufe 5	- 57
<i>Stufe 6:</i>	
<i>Keimbahneingriff als Präventivmaßnahme gegen Risikofaktoren oder Normabweichungen</i>	- 58
1. Fallbeispiel: Fettleibigkeit	- 59
2. Fallbeispiel: Extreme Aggressivität	- 59
3. Fallbeispiel: Körpergröße	- 60
4. These zu Stufe 6	- 60
<i>Stufe 7:</i>	
<i>Keimbahneingriff zur Veränderung der menschlichen Gattung</i>	- 61
1. Fallbeispiel: Intelligenz	- 61
2. Fallbeispiel: Aggression	- 61
3. Fallbeispiel: Alterung	- 62
4. These zu Stufe 7	- 62
VI. Zusammenfassende Schlussbemerkungen	- 64
VII. Glossar	- 66

Preface		73
I. Objective		75
II. The Pathway		77
1. Novelty of genetic research/gene technology		-77
2. Can interventions in nature be equated with interventions in creation?		-78
3. Concretion of the novelty – an escalation model		-79
III. The basic elements of the criteria		80
1. The ethos of the physician		-80
2. Human dignity		-81
3. Disease		-81
4. Transparency of science		-82
IV. Short introduction into genetics		83
V. The escalation scheme		86
<i>Step 1:</i>		
<i>Substitution therapy with genetically designed proteins</i>		86
1. What is substitution therapy?		-86
2. Genetic production of pharmaceuticals		-86
3. Case example: Diabetes mellitus		-87
4. Thesis in reference to Step 1		-87
<i>Steps 2 and 3</i>		
<i>Somatic gene therapy</i>		88
<i>Step 2</i>		
<i>Somatic gene therapy for the treatment of hereditary diseases (“genetic substitution therapy”)</i>		89
1. Case example: Adenosindeaminase deficiency (ex-vivo-therapy)		-89
2. Case example: cystic fibroses (in vivo therapy)		-89
3. Case example: Immune stimulation against cancer		-90
4. Case example: BRCA1 (“Preventive substitution therapy”)		-90
5. Case example: DNA-vaccination		-91
6. Overview:		-92
7. Thesis with respect to step 2		-92
8. The death of a participant of a gene therapy trial: Consequences for the ethical evaluation?		-92
<i>Step 3:</i>		
<i>Somatic gene therapy of a gene defect in unborn life</i>		94
1. Case example: genetic defects that lead to a deformity of the face		-95
2. Thesis to step 3		-95

Steps 4-7:	
<i>Genetic interventions in the germ line</i>	96
Step 4:	
<i>Germ line gene therapy of disease-causing gene defects</i>	99
1. Case example: BRCA1	99
2. Case example: cystic fibroses	99
3. Case example: chorea Huntington	99
4. Thesis with respect to step 4	100
a) Necessary legal and ethical evaluation	100
b) Summary	104
Excursion:	
<i>Considerations of the status of the human embryo</i>	105
Step 5:	
<i>Germ line intervention with the insertion of "new" genes for the prevention of diseases</i>	108
1. Case example: The flu	108
2. Case example: AIDS	108
3. Thesis with respect to step 5	108
Step 6:	
<i>Germ line intervention as preventive measure against risk factors or norm digression</i>	109
1. Case example: obesity	110
2. Case example: extreme aggression	110
3. Case example: body height	110
4. Thesis with respect to step 6	111
Step 7:	
<i>Germ line intervoention for the alteration of the human species</i>	111
1. Case example: Intelligence	112
2. Case example: aggression	112
3. Case example: Ageing	112
4. Thesis with respect to step 7	112
VI. Summary	114
Glossary	116
Weitere Veröffentlichungen/Further Publications	122
Autorenverzeichnis/List of Authors	123

Vorwort zur 4. Auflage

Die rasanten Entwicklungen in der biomedizinischen Forschung und ihrer Anwendung haben in den letzten Jahren eine Vielzahl von neuen Fragen aufgeworfen. Gerade die derzeit international kontrovers geführte Debatte um unterschiedliche Konfliktfälle in der Medizin zeigt, wie wichtig dabei eine ethische Reflexion anhand spezifischer Kriterien ist. Hierbei ist es nötig, zwischen der Vertretbarkeit der Entwicklung der Methode, der Durchführung der Methode an sich sowie den durch sie ermöglichten Zielsetzungen zu unterscheiden.

Das hier vorliegende Eskalationsmodell zur ethischen Beurteilung gentechnischer Eingriffe am Menschen, das wir erstmals im Januar 1997 zur Diskussion stellten, ist in der Öffentlichkeit überwiegend positiv aufgenommen worden. Doch hat sich gezeigt, dass die Begründung für die Ablehnung der Keimbahntherapie zur Behandlung von Erbkrankheiten (Stufe 4) in der ursprünglichen Form angreifbar war.

In weiteren Treffen der beteiligten Autoren diskutierten wir nochmals die fragliche Begründung und haben unsere Argumentation als Ergebnis bereits in der 3. Auflage neu gefasst. Für die 4. Auflage haben wir zudem den gesamten Text vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und gesellschaftlicher Entwicklungen überarbeitet.

Wir verzichten bewusst auf eine tiefere Auseinandersetzung mit der kontroversen öffentlichen Diskussion des Themas. Vielmehr geht es uns darum, eine Systematik vorzulegen, die anhand spezifischer ethischer Kriterien eine differenzierte Bewertung verschiedener gentechnischer Eingriffsmöglichkeiten am Menschen ermöglicht. Dabei beschränken wir uns bei solchen gentechnischen Eingriffen, die nicht die Keimbahn betreffen, um der Dynamik der Eskalation willen auf rein therapeutische Anwendungen, wiewohl prinzipiell auch Eingriffe in verbessernder Absicht denkbar wären. Auch die unter der Schlagzeile „Kinder mit drei Eltern“ verhandelte Übertragung von Eizellenzytosol von Spenderinnen in die Eizellen unfruchtbarer Frauen, die auch als erste genetische Veränderung der menschlichen Keimbahn bezeichnet wurde, sparen wir aus,

da es sich bei dieser Technik nicht um einen beabsichtigten gentechnischen Eingriff handelt.

Gedankt sei den an unserem Gesprächskreis beteiligten, unermüdlichen Diskutanten Professor Ernst-Ludwig Winnacker, Professor Trutz Rendtorff, Professor Hermann Hepp, Professor Peter Hans Hofschneider und Professor Wilhelm Korff sowie unseren assoziierten Mitarbeiter Herrn Dr. Christian Kupatt und Professor Christian Schwarke.

München, im August 2001
Anja Haniel und Nikolaus Knoepffler

Geleitwort zur 1. Auflage

Das Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) existiert seit 1993. Es hat sich den interdisziplinären Dialog über ethische Fragen aus den Bereichen Naturwissenschaft und Technik zum Ziel gesetzt. Getragen von zahlreichen Persönlichkeiten und Einrichtungen will es durch wissenschaftlich fundierte Arbeiten zur ethischen Willensbildung in der Wissenschaft und damit in der Gesellschaft beitragen.

Nach der Meinung vieler Zeitgenossen bedarf die Gentechnik aufgrund ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten und ihrer tiefgreifenden Wirkungen ganz besonders der ethischen Reflexion. Dieses gilt vor allem dann, wenn sie sich auf den Menschen richtet. Zahlreiche Anfragen an das Institut haben zur Gründung einer Arbeitsgruppe geführt, die unter der Leitung der beiden wissenschaftlichen Direktoren von TTN, Professor Ernst-Ludwig Winnacker, Leiter des Münchner Genzentrums, und Professor Trutz Rendtorff, Evang.-Theol. Fakultät an der LMU, stand. Darüber hinaus arbeiteten in dieser Gruppe mit: Professor Peter Hans Hofschneider, Direktor am Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Professor Hermann Hepp, Direktor der Frauenklinik des Klinikums Großhadern der LMU, und Professor em. Wilhelm Korff, Kath.-Theol. Fakultät der LMU München. Aus dem Institut wirkten Frau Dr. rer. nat. Anja Haniel (Biologin, verantwortliche Redaktion), Dr. theol. Christian Schwarke und Dr. med. Christian Kupatt (Arzt und Theologe) mit.

Den Beteiligten ging es darum, ethische Kriterien für genteherapeutische Anwendungen am Menschen zu entwickeln. In interdisziplinärer Zusammenarbeit entstand ein ethisches Eskalationsmodell, das die verschiedenen Eingriffsmöglichkeiten zunächst beschreibt, sie anhand von Fallbeispielen konkretisiert und sie hinsichtlich ihrer Eingriffstiefe, ihrer Wünschbarkeit und ihrer Vertretbarkeit in sieben Stufen einordnet. Die Beurteilungen reichen von „ethisch unbedenklich“ bis „aus ethischen Gründen radikal abzulehnen“.

Innerhalb des teilweise sehr kontrovers geführten Meinungsstreites über die Gentechnik will dieses Modell zu einem ethisch

verantwortlichen Umgang mit der Gentechnik am Menschen hinführen. Dieses könnte für alle diejenigen Personen hilfreich sein, die beruflich mit der Gentechnik und ihrer Anwendung am Menschen befasst sind: Forscher und Ärzte. Eine auch für den Laien verständliche *Einführung in die Gentechnik* sowie ein *Glossar* zur Erklärung von Fachausdrücken sollen darüber hinaus gewährleisten, dass das Eskalationsmodell auch einer interessierten und besorgten Öffentlichkeit zu einer fundierten Beurteilung unterschiedlicher genterapeutischer Eingriffsmöglichkeiten verhilft, die in der Zukunft an Umfang und Effizienz zunehmen werden.

Für die gewissenhafte und engagierte Bearbeitung des Textes sei Frau Dr. Anja Haniel herzlichst gedankt.

München, im Januar 1997

Erhard Ratz

I. Aufgabenstellung

Um die Entwicklung der Genforschung gibt es eine breite öffentliche Diskussion. Diese Diskussion ist ebenso nötig wie förderlich. Die Wissenschaft ist auf diesem Weg in Neuland auf einen tragfähigen öffentlichen Konsens angewiesen. Die Öffentlichkeit muss die Möglichkeit haben, auf informierte Weise an den problemhaltigen Entwicklungen der Forschung teilzunehmen. Mit dem großangelegten Projekt der Erforschung und Kartierung des menschlichen Genoms werden Erkenntnisse gewonnen, deren Folgen keineswegs schon völlig absehbar sind.

Die schon praktizierten oder künftig möglichen Anwendungen der Gentechnik werfen Fragen danach auf, ob und nach welchen Kriterien und unter welchen Bedingungen gentechnische Eingriffe in den Menschen zu legitimieren sind und ihre Weiterentwicklung zu fördern ist. Hier besteht ein besonders aktueller Klärungsbedarf. Zur argumentativen Förderung des öffentlichen Konsenses gehört der produktive Widerspruch ebenso wie die abwägende ethische Urteilsbildung. Dabei zeigen sich erhebliche Verständigungsprobleme hinsichtlich der ethischen Bewertung der potentiellen Folgen der Genforschung und ihrer Anwendung am Menschen.

Die öffentliche Kontroverse spannt sich aus zwischen prinzipiellen Vorbehalten, die von der Sorge vor unabsehbaren und darum nicht zu verantwortenden Folgen der Genforschung und ihrer Anwendung bestimmt sind, und einer prinzipiellen Bejahung der Genforschung, die auf sich abzeichnende Erfolge in vielen Bereichen der Therapie von Krankheiten, der Behebung von Umweltschäden, der Eröffnung neuer Quellen der Ernährung etc. setzt. Zwischen diesen Polen der prinzipiellen Ablehnung und der vorbehaltlosen Bejahung liegt das Feld konkreter Bewertungen und Entscheidungen, dessen Aufklärung und problemorientierte Klärung für den Gang der öffentlichen Diskussion und Bewertung dringend erforderlich ist.

Dazu sollen die folgenden Thesen zu Kriterien der ethischen Bewertung gentechnischer Eingriffe am Menschen einen exemplarischen Beitrag leisten. Exemplarisch heißt: Die Thesen und ihre fallweise Erläuterung und Begründung beschränken sich ausdrücklich auf gentechnische Eingriffe am Menschen, also auf

neue Behandlungsformen, die aufgrund von Erfolgen der Gentechnik sowie des Human-Genomprojekts und der daraus resultierenden zunehmenden Einsicht in die Genfunktionen zukünftig erweitert werden. Ausgehend von der bereits etablierten Therapie mit gentechnisch hergestellten Medikamenten werden dann erst an ihrem Beginn stehende Verfahren gentechnischer Eingriffe am Menschen, nämlich die somatische Gentherapie und die Keimbahntherapie, einer ethischen Bewertung unterzogen. Fragen der genetischen Diagnostik beim Menschen mit all ihren Problemen werden dagegen hier nicht diskutiert. Es werden auch keine allgemeinen bioethischen Fragestellungen verhandelt wie z.B. die gentechnische Veränderung mikrobieller Spezies, von Pflanzen oder Tieren. Vielmehr wird eine medizinethische Betrachtung über Gentherapie durchgeführt, um an ihr exemplarisch die methodischen und inhaltlichen Möglichkeiten einer solchen Diskussion mit bestimmten Ergebnissen aufzuweisen.

Der Vorteil dieser Vorgehensweise für die allgemeine Diskussion liegt im folgenden: Bei einer zunächst rein medizinethischen Betrachtung der Gentechnik ist die Frage nach dem Ort der ethischen Urteilsbildung dadurch präzise bestimmt, dass bei Eingriffen am Menschen der Arzt als handelndes und verantwortliches Subjekt den Bezugspunkt für das Verhältnis von wissenschaftlicher Forschung und ihrer praktischen Anwendung darstellt. Die darauf bezogene ethische Diskussion ist insofern nicht ganz allgemein zu führen, sondern im Bezugsfeld des Ethos des ärztlichen Berufs und seiner spezifischen Teleologie. Therapeutische Eingriffe am Menschen liegen konkret allein in der Kompetenz des ärztlichen Berufs.

II. Der Weg

Der Weg, auf dem diese Thesen entstanden sind, ist der Weg des Dialogs zwischen der Genforschung, der mit der Anwendung von Gentechnik befassten Medizin und der Ethik. In diesem Dialog wurden zunächst allgemeine und grundsätzliche Fragen erörtert, die zum Umfeld des Problems gehören und zu den konkreten Fragestellungen hinführen. Diese Problemfelder werden in den folgenden Punkten skizziert

1. Neuartigkeit der Genforschung/Gentechnik

Im Vorfeld der Kriterien einer ethischen Bewertung ist die Frage zu diskutieren: Wie „neu“ ist die Entwicklung der Gentechnik? Die Genforschung stellt einen revolutionären Fortschritt in der Wissenschaft vom Leben dar, vor allem hinsichtlich der Entstehung von Leben und der Veränderungsmöglichkeiten der spezifischen Lebensformen. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich weitreichende, bisher unbekannte Anwendungsmöglichkeiten. Gleichwohl ist dies ein Fortschritt innerhalb der Wissenschaft und in einer durch Wissenschaft bestimmten Kultur. Die Genforschung ist insofern wiederum nur ein Teilfortschritt im Rahmen unserer sich schon lange durch wissenschaftliche Fortschrittsprozesse verändernden und für solche Veränderungen offenen Gesamtlage. Ohne die Wissenschaften und ihre Anwendung wäre die Gesamtheit der heutigen Lebensverhältnisse nicht denkbar.

Chancen und Risiken der Genforschung müssen im Zusammenhang mit der Gesamtlage dieser modernen Kulturentwicklung gesehen und beurteilt werden. Eine isolierte Betrachtungsweise, in der die Neuartigkeit der Genforschung wie ein einzigartiger Fall wissenschaftlichen Fortschritts beurteilt wird, kann dieser Gesamtlage nicht gerecht werden. Auch die Genforschung ist, unbeschadet ihrer revolutionären Entdeckungen, Teil der Wissenschaftskultur und des im Umgang mit ihr ausgebildeten Verantwortungsbewusstseins.

Es ist völlig sachgemäß, bei jedem Schritt in wissenschaftliches Neuland, sobald sich relevante und weitreichende Anwendungsmöglichkeiten abzeichnen, die Frage nach der spezifischen Legitimation und ethischen Beurteilung zu stellen. Etwas