

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“  
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (Hrsg.)

Interdisciplinary Research Group „Gene Technology Report“  
Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (Ed.)



**GENTHERAPIE IN DEUTSCHLAND.  
EINE INTERDISZIPLINÄRE BESTANDSAUFNAHME  
THEMENBAND DER INTERDISZIPLINÄREN  
ARBEITSGRUPPE „GENTECHNOLOGIEBERICHT“**

KURZFASSUNG

**GENE THERAPY IN GERMANY.  
AN INTERDISCIPLINARY SURVEY  
SUPPLEMENT OF THE INTERDISCIPLINARY  
RESEARCH GROUP “GENE TECHNOLOGY REPORT”**

SUMMARY



## KURZFASSUNG DES BUCHES / SUMMARY OF THE BOOK

Boris Fehse, Silke Domasch (Hrsg.)

Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme.  
Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“

Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg, 2011

**GENTHERAPIE IN DEUTSCHLAND.  
EINE INTERDISZIPLINÄRE BESTANDSAUFNAHME  
THEMENBAND DER INTERDISZIPLINÄREN  
ARBEITSGRUPPE „GENTECHNOLOGIEBERICHT“**

KURZFASSUNG

**GENE THERAPY IN GERMANY.  
AN INTERDISCIPLINARY SURVEY  
SUPPLEMENT OF THE INTERDISCIPLINARY  
RESEARCH GROUP “GENE TECHNOLOGY REPORT”**

SUMMARY



Boris Fehse, Silke Domasch (Hrsg.)

# GENTHERAPIE IN DEUTSCHLAND

## EINE INTERDISZIPLINÄRE BESTANDSAUFNAHME

GENTECHNOLOGIE

Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe  
Gentechnologiebericht



FORUM W

Boris Fehse, Silke Domasch (Hrsg.)

Gentherapie in Deutschland.  
Eine interdisziplinäre  
Bestandsaufnahme.  
Themenband der  
interdisziplinären Arbeitsgruppe  
„Gentechnologiebericht“

2. aktualisierte und erweiterte  
Auflage, 2011

(= Forschungsberichte der  
interdisziplinären Arbeitsgruppen  
der Berlin-Brandenburgischen  
Akademie der Wissenschaften;  
Bd. 27)

ISBN 978-3-940647-06-1  
Hardcover, 312 Seiten  
EUR 39,90

## Zusammenfassung

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe  
„Gentechnologiebericht“

### 1. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

Silke Domasch, Boris Fehse

### 2. Gentherapie in Deutschland. Eine Einführung

- 2.1 Abgrenzungen und  
Untersuchungsdimensionen
- 2.2 Vorgehen und Aufbau des Buches
- 2.3 Literatur

Boris Fehse, Christopher Baum, Manfred  
Schmidt, Christof von Kalle

### 3. Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen

- 3.1 Entwicklung des Gentransfers
- 3.2 Status quo klinischer  
Gentherapiestudien
- 3.3 Aktueller wissenschaftlich-technischer  
Stand
- 3.4 Medizinischer Sachstand anhand  
ausgewählter Indikationen
- 3.5 Zusammenfassung
- 3.6 Literatur

Charles Coutelle

### 4. Intrauterine Gentherapie. Ein Konzept zur vorgeburtlichen Prävention genetisch bedingter Erkrankungen

- 4.1 Einleitung
- 4.2 Wahl der Vektoren für die intrauterine  
Gentherapie
- 4.3 Tiermodelle für in-utero-Gentherapie
- 4.4 Nachweis therapeutischer Erfolge im  
Tiermodell
- 4.5 Hoffnungen und Risiken
- 4.6 Ausblick
- 4.7 Literatur

Bijan Fateh-Moghadam

## **5. Rechtliche Rahmenbedingungen der somatischen Gentherapie in Deutschland**

- 5.1 Einleitung
- 5.2 Somatische Gentherapie am geborenen Menschen
- 5.3 Somatische Gentherapie an Ungeborenen
- 5.4 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn
- 5.5 Literaturverzeichnis

Michael Fuchs

## **6. Forschungsethische Aspekte der Gentherapie**

- 6.1 Genetisches Wissen und verändernde Eingriffe in das menschliche Genom
- 6.2 Das Konzept der somatischen Gentherapie
- 6.3 Forschungsethische Prinzipien und ihre Anwendung auf die klinische Erprobung der somatischen Gentherapie
- 6.4 Prozeduren und Instanzen ethischer Urteilsbildung
- 6.5 Die Beurteilung nichtintendierter Wirkungen auf die Keimbahn
- 6.6 Transparenz in der scientific community und der Öffentlichkeit
- 6.7 Literatur

Christian Lenk

## **7. Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement**

- 7.1 Historische Entwicklung der Idee des Enhancement
- 7.2 Beispiele für denkbare genetische Enhancement-Maßnahmen
- 7.3 Zusammenfassung
- 7.4 Literatur

Jürgen Hampel

## **8. Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der deutschen Bevölkerung**

- 8.1 Einleitung
- 8.2 Gentechnik und Gentherapie
- 8.3 Öffentlichkeit, öffentliche Meinung und Einstellungsforschung
- 8.4 Datenbasis
- 8.5 Bewertung der Gentherapie – Analysen des Eurobarometer von 2010
- 8.6 Zum Kontext der Bewertung der Gentherapie – Analysen des Eurobarometer von 2005
- 8.7 Fazit
- 8.8 Literatur

Silke Domasch, Angela Osterheider

## **9. Daten zu ausgewählten Indikatoren**

- 9.1 Einführung und Übersicht
- 9.2 Daten zu Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung, Forschungsstandort Deutschland, Produktentwicklung/ Transfer von Wissen in Produkte, Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen
- 9.3 Zusammenfassung
- 9.4 Literatur

## **10. Anhang**

- 10.1 Autorinnen und Autoren
- 10.2 Abbildungen und Tabellen
- 10.3 Fachspezifische Abkürzungen und Glossar



Forum W – Wissenschaftlicher Verlag  
Mühlenweg 2 · 65597 Dornburg

Email: [verlag@forum-w.org](mailto:verlag@forum-w.org)  
Fax: 06436 288828  
[www.forum-w.org](http://www.forum-w.org)

## Inhalt der Kurzfassung

<b>Zusammenfassung</b>	5
Gentherapie in Deutschland, eine Einführung	5
Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen	8
Intrauterine Gentherapie	11
Rechtliche Rahmenbedingungen	12
Forschungsethische Aspekte der Gentherapie	15
Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement	16
Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie	17
Daten zu ausgewählten Indikatoren	19
<b>Kernaussagen und Handlungsempfehlungen</b>	21
Technologieentwicklung und -anwendung	21
Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie	22
Öffentliche und private Forschungsförderung	22

## Contents of the Summery

<b>Abstracts</b>	23
Gene Therapy in Germany, an Introduction	24
Current Status of Scientific and Medical Developments	26
Intrauterine Gene Therapy	29
Legal Frameworks	31
Research Ethics Aspects of Gene Therapy	32
Gene Transfer between Therapy and Enhancement	33
Perceptions and Assessments of Gene Therapy	34
Data on Selected Indicators	36
<b>Core Statements and Recommendations for Action</b>	38
Technology Development and Applications	38
Enhancement Applications and Germ Line Therapy	38
Public and Private Research Funding	39

## Zusammenfassung

Gentherapie steht nach wie vor nicht im Zentrum des öffentlichen Interesses; nur gelegentlich lässt sich in der veröffentlichten Meinung ein Artikel zu „Präzisionsfährten 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 Therapieveruche 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.

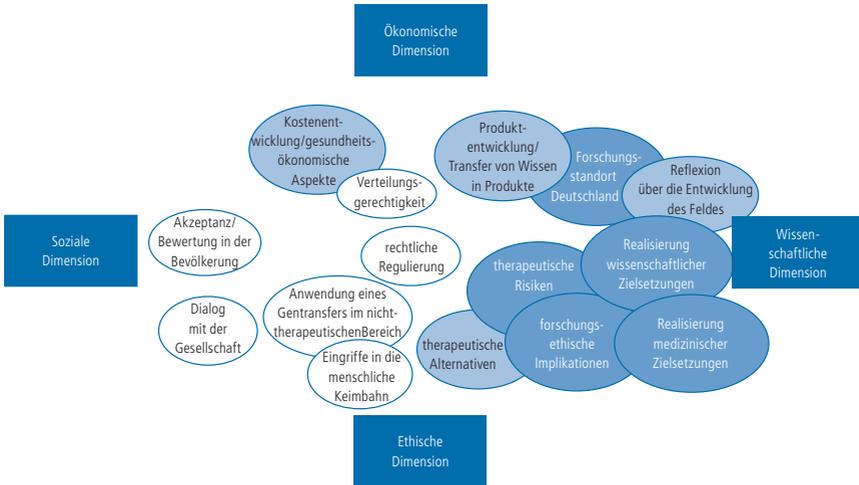
Der Band „Gentherapie in Deutschland“ liefert auch in seiner zweiten, aktualisierten und erweiterten Auflage eine umfassende Darstellung der Forschung der Gentherapie in Deutschland sowie eine interdisziplinäre Analyse unter Einbeziehung naturwissenschaftlicher und medizinischer Fakten, der juristischen 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 Gentransferstudien wird 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 den *Transfer von Wissen in Produkte* sowie zur *öffentlichen Wahrnehmung und Bewertung* in standardisierten Datenblättern präsentiert werden.

### **Gentherapie in Deutschland, eine Einführung** (Kapitel 2; 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.

**Abbildung 1: Aktuelle Problemfelder der Gentherapie in Deutschland**



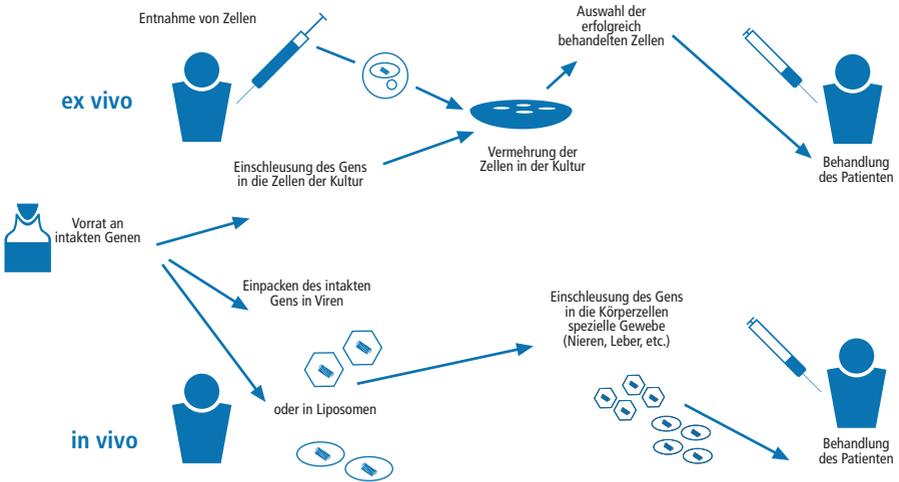
► Quelle: Domasch/Fehse, 2011 (In: Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Dornburg).

Anhand der definierten Problemfelder wird es 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 Einschleu-

sung 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.

**Abbildung 2: Technische Verfahren eines Gentransfers**



► Quelle: nach Winnacker, E. L. et al., (2002): Gentechnik. Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München: 30.

Eindeutig abzugrenzen ist die somatische Gentherapie von der Keimbahntherapie: Erstere richtet sich auf Körperzellen eines Menschen, betrifft also nur diesen; letztere verändert das Erbmateriale 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.

## Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen (Kapitel 3; 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 dem initialen Hype und den Rückschlägen Ende des 20. beziehungsweise am Anfang dieses Jahrhunderts befindet sich die Gentherapie in einer Phase der Konsolidierung. Dabei gelang es vor allem in den letzten zehn Jahren 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 SCID-X1 pädiatrischen 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 transplantiert 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 an diesen beteiligten, zumeist pädiatrischen Patientinnen und Patienten (39 von 42) von der Behandlung zumindest zeitweise profitierten; bei 27 der 32 (>80%), für die die Behandlung bereits mehr als fünf Jahre zurück liegt, besteht der therapeutische Nutzen fort. Bei einer Reihe beträgt die Nachbeobachtungszeit bereits mehr als zehn Jahre, sodass bei diesen inzwischen von einer langfristigen Heilung ausgegangen werden kann.

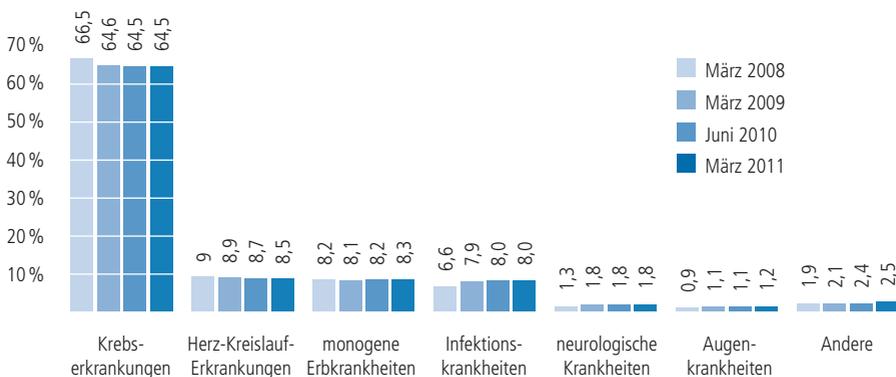
Allerdings traten auch schwere Nebenwirkungen auf – bisher sechs Patienten erkrankten an Leukämien, zwei an myelodysplastischen Syndromen. Zwei dieser Patienten verstarben, einer an einer schweren Infektion nach der Rückkehr seiner Grundkrankheit (CGD), ein anderer an Komplikationen nach einer allogenen 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 Erbkrankheiten 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 in besagten Studien 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 intensiv 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 widerspiegelten. Inwieweit sich die jüngsten Erfolge auch im großen Rahmen bestätigen lassen, werden zukünftige vergleichende Studien zeigen müssen.

**Abbildung 3: Indikationen für gentherapeutische Studien (international)**



► Quelle: Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/> – letzter Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: März 2011.

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 von der EU geförderten Verbänden zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle.

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.

## **Intrauterine Gentherapie** (Kapitel 4; 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 Gentherapiestudien 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 Feten sollte durch pränatale DNA-Diagnose gesichert sein und die beabsichtigte Gentherapie, entsprechend unseren gegenwärtigen unvollkommenen Möglichkeiten, keine Feinregulation der Genexpression erfordern. Frühmanifestierende Speicherkrankheiten mit neurologischer 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.

## **Rechtliche Rahmenbedingungen** (Kapitel 5; 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 Dammbrochs 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.

## Abbildung 4: Wichtige Rechtsquellen für die somatische Gentherapie

Deutschland	EU/International
<p><b>formell:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Art. 74 Nr. 19 und 26 GG</li> <li>▶ § 5 EschG (Verbot der Keimbahntherapie)</li> <li>▶ §§ 223 ff. StGB (individuelle Heilversuche/Neulandmedizin)</li> </ul> <p>AMG: insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ § 4 IX: Legaldefinition „Arzneimittel für neuartige Therapien“</li> <li>▶ § 4 b: Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien</li> <li>▶ § 13: Herstellerlaubnis</li> <li>▶ §§ 40, 41, 42: klinische Prüfung</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.08.2004</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ GenTG: präklinische Forschung</li> </ul> <p><b>informell:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ärztliches BerufR (MusterBerufsO)</li> <li>▶ BÄK, Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen vom 20.01.1995</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vom 13.11.2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien</li> <li>▶ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 31.03.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur</li> <li>▶ Richtlinie 2001/83/EG vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel</li> <li>▶ Richtlinie 2001/20/EG vom 04.04.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln</li> <li>▶ Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 04.04.1997, Art. 13: Zulässigkeit der Intervention in das menschliche Genom zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken. Verbot der Keimbahntherapie</li> <li>▶ Entwurf eines Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung vom 18.07.2001 (CDBI/NF (2001) 5)</li> <li>▶ Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (2000)</li> </ul>

▶ Quelle: Fateh-Moghadam, 2011 (In: Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg).

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; außerdem wäre der Eingriff voraussichtlich nicht auf somatische Zellen begrenzt und hätte folglich Auswirkungen auf die Keimbahn. Eine pränatale genterapeutische 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.

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 Krankheitstherapie 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 Dammbrechargument 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 nichtintendierte Folgen ein höheres Schädigungspotenzial für nachfolgende Generationen aufweisen als die bewusste Korrektur von Keimbahnzellen.

### Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement (Kapitel 7; 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 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.

### Abbildung 5: Entscheidungstafel für genetische Eingriffe

Dimensionen	therapeutische Zielsetzung	Enhancement-Anwendungen
die Körperzellen betreffend	Ja	Nein
die Keimzellen betreffend	Nein	Nein

► Quelle: Lenk, 2011 (In: Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Dornburg).

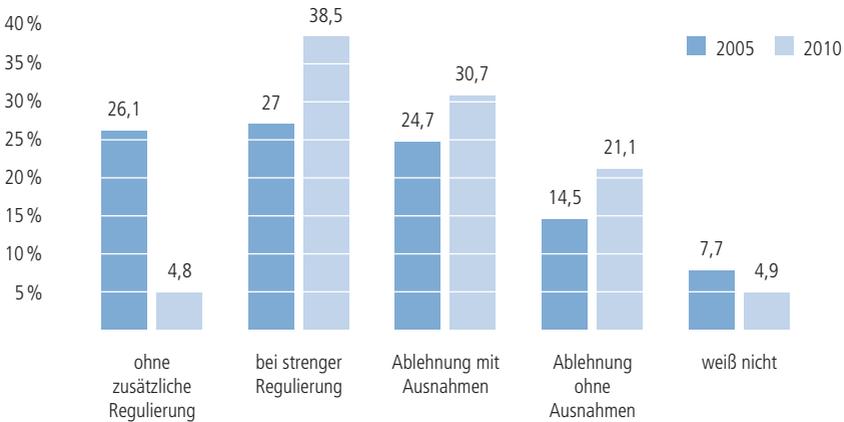
Zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt spricht vieles dafür, die bisher unternommene Einteilung in Therapie und Enhancement beizubehalten, auch wenn sie im Einzelfall für eine genauere Beurteilung konkretisiert werden muss. Die Betrachtung konkreter Ansatzpunkte für ein genetisches Enhancement zeigt aber, 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.

## **Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie** (Kapitel 8; 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.

**Abbildung 6: Grad der Unterstützung der Gentherapie in Deutschland (in Abhängigkeit vom Regulierungskontext)**



► Quelle: Eurobarometer 64.3 (2005) Unter: [http://ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906\\_eb\\_64\\_3\\_final\\_report-may2006\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf)  
Eurobarometer 73.1 (2010) Unter: [http://ec.europa.eu/research/science-society/document\\_library/pdf\\_06/europeans-biotechnology-in-2010\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/europeans-biotechnology-in-2010_en.pdf)

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 Gentherapie 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.

## Daten zu ausgewählten Indikatoren (Kapitel 9; 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 „Gentherapie 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.

Nicht zwangsweise sind für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffindbezugsweise erhebbar. Für die Beschreibung von „Gentherapie 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 Gentherapie in Deutschland zu geben. Außerdem lassen sich Daten finden, die Auskunft über die *Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie 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.

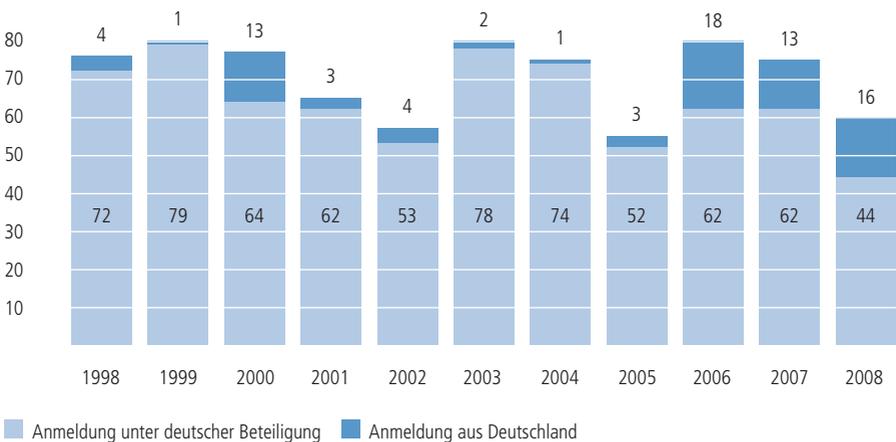
In der Zusammenschau der Daten ergibt sich für Deutschland (zum Teil im weltweiten und/oder europäischen Vergleich) folgendes Bild: Die *Akzeptanz und Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung* kann derzeit als moderat positiv gesehen werden. Der Grad der Unterstützung der Gentherapie ist in Deutschland ähnlich zu bewerten wie in Europa; dies gilt vor allem hinsichtlich der Zustimmungsraten. Interessanter Weise 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 circa 1700; sie geht allerdings im Jahresvergleich seit 2008 leicht zurück.
- ▶ In Bezug auf die Indikationen liegt der Schwerpunkt sowohl in deutschen wie internationalen Studien nachweislich auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen. Während sich circa 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 Gefahren werden vor allem Adenoviren eingesetzt, gefolgt von Retroviren und nackter DNA.
- ▶ Auf konstantem Niveau blieben die Anträge auf klinischen Prüfungen im Bereich der Gentransferarzneimittel.
- ▶ Die Anzahl der Patentanmeldungen mit deutscher Beteiligung ist in den Jahren 2006 bis 2008 leicht rückläufig.

**Abbildung 7: Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie beim Deutschen Patentamt**



Keine Angaben für die Jahre 2009 und 2010, da Offenlegung noch nicht oder nur teilweise erfolgte. ▶ Quelle: Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter: <http://depatisetnet.dpma.de/> - letzter Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Mai 2011.

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.

## **Kernaussagen und Handlungsempfehlungen** (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“)

### **Technologieentwicklung und -anwendung**

Das Humangenomprojekt hat das Wissen um die Bedeutung verschiedener Gene für die Krankheitsentstehung grundlegend revolutioniert. Ein ähnlich bedeutsamer Fortschritt wird für die nächsten Jahre von den Ergebnissen der derzeit laufenden Krebsgenomprojekte (u. a. des International Cancer Genome Consortiums) erwartet. Die verbesserte Kenntnis der Krankheitsrelevanz einzelner Gene stellt eine grundlegende Voraussetzung für den zielgenaueren Einsatz von Gentherapien dar. Entscheidend für deren Erfolg bleibt jedoch die Beseitigung aktuell noch bestehender technischer Schwierigkeiten bei ihrer Umsetzung.

Nach den Rückschlägen Ende der 1990er Jahre befindet sich die Forschung zur somatischen (auf Körperzellen bezogene) Gentherapie seit einigen Jahren in einer Phase der Konsolidierung. Die präklinische Forschung konzentriert sich vor allem auf die Entwicklung effizienterer und sichererer Verfahren und Vektoren (so genannte Genfähren) für den Gentransfer. Dabei erzielte Fortschritte stimulieren nicht nur die klinische Anwendung, sondern auch die molekular- und zellbiologische Grundlagenforschung. Von Bedeutung für die Zukunft der Gentherapie werden außerdem Fortschritte in flankierenden Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, verschiedenen Bildgebungsverfahren sowie Entwicklungen in der molekularen Toxikologie sein.

Durch die Optimierung der zugrunde liegenden Technologien wie auch der klinischen Protokolle gelangen in den letzten Jahren wichtige Durchbrüche bei der Behandlung monokausaler Erbkrankheiten, insbesondere bei schweren angeborenen Immundefizienzen. Bei einigen dieser Krankheiten zeichnet sich ab, dass sich gentherapeutische Verfahren in naher Zukunft zu Standardtherapien entwickeln werden. Im Bereich der Tumorthherapie ist dagegen nicht davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit gentherapeutische Behandlungsansätze allein traditionelle Therapieverfahren wie Operation, Chemo- und Radiotherapie ersetzen werden können. Hingegen scheint die Kombination von gentherapeutischen mit anderen experimentellen (z. B. Immuntherapien) oder etablierten konventionellen Therapien ein sinnvoller und zukunftsweisender Weg zu sein.

Insgesamt wird sich die somatische Gentherapie bis auf weiteres auf wenige Anwendungsgebiete konzentrieren, die neben den monogen bedingten Krankheiten vor allem onkologische, kardiovaskuläre sowie Infektionskrankheiten (vor allem AIDS) umfassen. Aufwand, Risiken und Nutzen von Gentherapieansätzen müssen auch in Zukunft ständig mit klassischen wie auch anderen innovativen Therapien verglichen werden, wobei für die Gentherapie analoge Maßstäbe angelegt werden sollten.

## **Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie**

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (so genanntes genetisches Enhancement) sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion. Die im Einzelfall schwierige Abgrenzung von Therapie und Enhancement beziehungsweise Doping im Kontext gentherapeutischer Verfahren verlangt eine Intensivierung der ethischen Reflexion. Allein schon wegen der unübersichtlichen und derzeit unkontrollierbaren Risiken müssen Gendoping und andere Versuche zum genetischen Enhancement verboten werden.

Die Keimbahntherapie ist von § 5 Abs. 1 Embryonenschutzgesetz verboten. Der Gesetzgeber hat sein Verbot mit den irreversiblen Folgen der in der Experimentierphase zu erwartenden Folgen begründet. In der Tat ist bei gegenwärtigem Erkenntnisstand nicht sicherzustellen, dass die Integration und Expression der ausgetauschten oder veränderten DNA-Sequenz nur am gewünschten Ort des Genoms stattfindet.

## **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. In Deutschland hat die Forschungspolitik der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zusammen mit den vernetzungsfördernden Anstrengungen der EU hierzu wesentlich beigetragen.

Die Forschung zur somatischen Gentherapie in Deutschland ist international konkurrenzfähig. Das derzeit hohe Niveau kann jedoch nur gesichert werden, wenn weiterhin ausreichend Mittel für die Forschung zur Verfügung gestellt werden. Auch wenn es erste Anzeichen dafür gibt, dass international agierende große Pharmakonzerne wieder damit beginnen, sich im Bereich der Gentherapie zu engagieren, bleibt die öffentliche Förderung auf absehbare Zeit dringend erforderlich und sollte möglichst ausgebaut werden. Insbesondere die Durchführung translationaler und früher klinischer Studien muss weiterhin von der öffentlichen Hand finanziert werden, da sich bisher kaum private Investoren in diesen Bereichen engagieren. Andernfalls droht Deutschland der sukzessive Verlust von Know how und Infrastruktur, die für klinische Studien sowie für die Entwicklung von Produkten und Verfahren im Kontext der Gentherapie notwendig sind.

## Abstracts

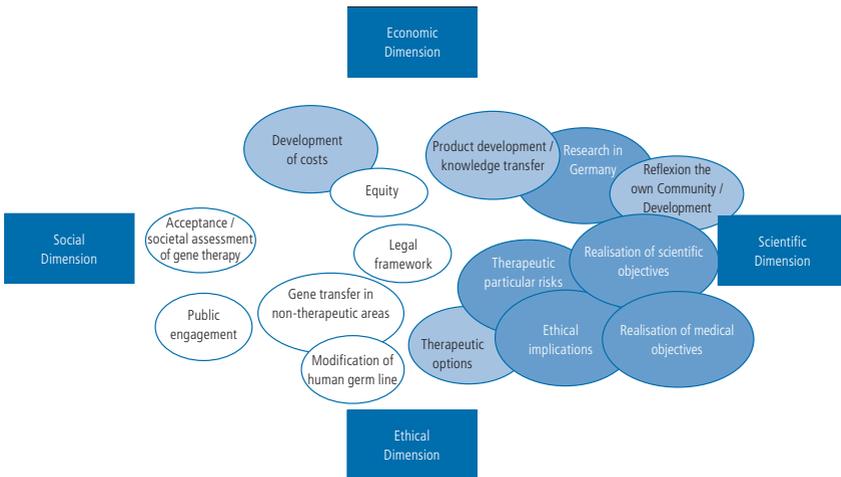
The issue of gene therapy presently remains outside the focus of German public interest. Reports related to this topic appear only occasionally in the media, for instance *'Präzisionsfähren für die Gentherapie'* (Precision shuttles in Gene Therapy) (FAZ newspaper, October 13, 2010), or *'Gentherapie bei Parkinson zeigt Wirkung'* (Efficacy of Gene Therapy in Treating Parkinson's) (*Tagesspiegel* newspaper, May 02, 2011). Such articles and studies mostly describe advances in basic research or isolated instances of therapeutic successes; articles of this kind are a good reflection of the current state of affairs in this field: i.e., following the setbacks of the 1990s, researchers are now in a phase of intense scientific exploration into basic cellular and molecular biology principles. The results of such studies continue to drive clinical experimentation, with new developments continuing to emerge, but are nearly unnoticed by the general public; it is these innovations that are the object of this present study.

In its second updated edition, the volume *'Gene Therapy in Germany'* also provides a comprehensive overview of gene therapy research activities in Germany, in addition to an interdisciplinary analysis that considers all pertinent scientific and medical facts, legal frameworks, ethically relevant issues, and public perceptions: the book is a reflection of the core statements and recommendations for action proposed by members of the interdisciplinary Study Group *'Gene Technology Report'* of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (section 1). After an introduction to the relevant contextual and methodological approaches (section 2), the critical examination starts with a reflection on current developments in this specific field: The current status quo in terms of clinical gene transfer studies is examined and ongoing activities in basic research are surveyed, particularly in the sphere of vector technology. The current status of related medical issues is also presented, with monogenic and oncological diseases serving as examples (section 3). Reflections on intrauterine gene therapy round out the observations on the current state of the pertinent scientific-technical issues (section 4). A description of the currently-valid, complex rules and regulations at both the European and national levels has been included, with a view to elucidating the legal frameworks that apply when dealing with gene therapy research (section 5). The ethical implications of these research activities are discussed (section 6), as well as the potential use of gene transfer methodology in the non-therapeutic sector (section 7), in addition to the question of how gene therapy is perceived and assessed by the German public (section 8). Finally the presented texts are validated on the basis of quantitative conclusions (section 9), by presenting reliable figures in standardised data sheets derived from so-called indicators, for instance as regards *Research in Germany, Implementing Scientific and Medical Objectives, Product Development and Knowledge Transfer* as well as *Public Perceptions and Assessments*.

## Gene Therapy in Germany, an Introduction (section 2; Silke Domasch, Boris Fehse)

The impetus for compiling this volume was to present an up-to-date overview of gene therapy research activities in Germany. The interdisciplinary Study Group ‘Gene Technology Report’ of the *Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities* applied a social-scientific approach in their examination of this subject. With the aid of so-called ‘problem area and indicator analyses’, the aim was to systematically frame a position statement as regards the ongoing developments in the field of gene technology and the related implications. The first step in adequately describing the individual topics associated with gene technology was to elaborate the applied methods and to define the pertinent problem areas. In doing so, ‘problem areas’ were defined to denote certain aspects that are either directly and exclusively related to a specific topic, as opposed to only indirectly related aspects. These include highly complex and elusive topics and application areas that need to be broken down in a structured manner, in order to arrive at a comprehensive and long-term monitoring approach – in this case, gene therapy related developments in Germany.

**Figure 1: Problem areas in the field of gene therapy**



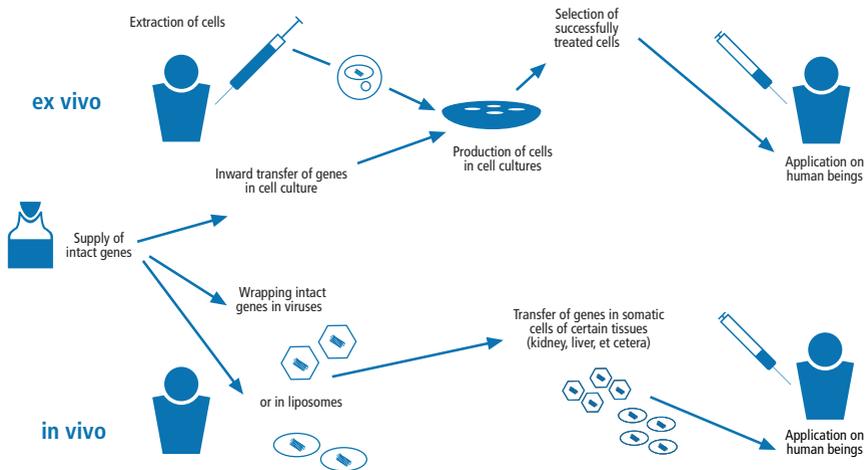
► Source: Domasch/Fehse, 2011 (In: Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Dornburg).

The structure of the topic at hand is directly reflected in how this volume is arranged; furthermore, in a second phase, in order to better focus on each individual aspect so-called indicators are utilised for each problem. The use of indicators allows us to address directly ascertainable magnitudes that can yield information about certain aspects that would not otherwise be readily identifiable in empirical terms. The added value afforded by such indicators becomes evident in cases where non-quantifiable findings are

compiled in the form of monitoring data, for example results expressed in terms of ‚success‘ or ‚acceptance‘, which can now be rendered in a more objective manner. One further advantage of applying such indicators is that, by documenting the findings over the long term, it is possible to identify relevant information about developments in a specific field.

The purpose of gene therapy is to correct defects in human genetic material. The goal of *somatic gene therapy* is to modify genetic defects exclusively within the confines of the somatic cells; this type of therapy aims to correct such defects at the molecular level of DNA by introducing the appropriate gene or gene segment, or by attenuating the consequences of such genetic defects by way of the introduced gene, the products of which, for instance, act to kill the damaged (‘diseased’) cells, e.g. cancer cells. The gene is inserted with the aid of vectors, i.e. DNA molecules that are purpose-built in the laboratory and intentionally altered so as to contain the required genetic information; here, mainly viruses serve as gene delivery vehicles. This method can be carried out both *in vivo*, (within the patient’s somatic cells), or *ex vivo*, (in cells previously obtained from the patient or in donor cells, which are then transferred to the patient). Because adult stem cells may also be used for this method, there is a seamless transition between this technique and stem cell therapy.

**Figure 2: Gene transfer methods**



► Source: Winnacker, E. L. et al., (2002): Gentechnik. Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München: 30.

Somatic gene therapy needs to be clearly differentiated from germ line therapy: the first relates to the somatic cells; the latter acts to alter the genetic material of the ovum or sperm cells (or their progenitors), and the effects of this alteration are subsequently inherited by succeeding generations. A further differentiation needs to be made as regards the intention of the specific gene transfer, i.e. is the intended

goal ,therapy' or ,enhancement'? As regards the latter, the aim is not necessarily to correct pathologically relevant defects, but rather to genetically ,improve' non disease related characteristics; this approach can apply for both somatic, as well as for germ line therapy applications.

The presented study did not address those specific functions that have a regulating effect on gene expression and the splicing process, e.g. demethylation or processes elicited by small interfering RNA molecules (siRNA). While the latter is purported to possess great therapeutic potential, it does not constitute gene therapy in the stricter sense, nor were vaccinations (inoculations) containing genetically modified organisms examined.

### **Current Status of Scientific and Medical Developments** (section 3; Boris Fehse, Christopher Baum, Manfred Schmidt, Christof von Kalle)

If the development of gene therapy over the past two decades is considered, it becomes evident that the initial high expectations placed on gene therapy methods and potential medicinal products which industry hoped could be marketed in the foreseeable future, were already deemed 'unrealistic' in the 1990s. After the initial hype and setbacks experienced at the end of the twentieth century, at the dawn of this new century gene therapy now finds itself in a consolidation phase. Over the past ten years in particular, a broad range of research endeavours have helped us to better understand both the principle of action of therapeutic gene transfer, as well as the causes of the related side effects. At the same time, advances made over the past few years also represent important progress in accessory disciplines such as cell therapy, stem cell research, molecular toxicology, as well as application methods and various imaging techniques.

Significant progress in many areas of preclinical and translational research has been clearly demonstrated: the long-awaited proof-of-principle has since been obtained for certain monocausal genetic diseases (immunodeficiency disorders in particular). Important clinical studies demonstrating the therapeutic efficacy of these methods have been carried out, chiefly in Europe. Now, in 2011, the results of these studies can be summarised as follows:

- ▶ 17 of 20 paediatric patients treated with SCID-X1 in Paris and London profited from the therapy; however, the therapy was less successful in older disease patients. One of the significant conclusions of those studies is that therapy for immunodeficiency disorders must be started as early as possible.
- ▶ Nine of the ten ADA-SCID patients treated in Milan were able to achieve a reconstitution of their immune systems. Data collected internationally are also very promising – two thirds of the more than 30 treated children (26/37) were able to achieve a reconstitution of their immune systems. The fact that the results obtained in Italy were markedly superior to the international average can potentially be explained by the greater number of transplanted cells administered to correct the genetic defect.
- ▶ Substantial, albeit transient clinical effects were ascertained in two of the patients treated in Frankfurt am Main for septic granulomatosis. In the CGD study (Chronic Granulomatous Disease), gene therapy was implemented for the first time in the context of monocausal hereditary disease in adult patients. Unfortunately, both patients suffered severe, therapy-associated complications.

- ▶ In Hannover, a therapeutic effect was ascertained in nine of the ten treated children suffering from Wiskott-Aldrich syndrome. However, leukaemia was diagnosed in one of the children in the context of follow-up examinations; this event was classified as an adverse reaction occurring in association with gene therapy.

With respect to studies conducted in Europe, it can be stated that more than 90% of the participating persons, chiefly paediatric patients (39 of 42), were at least able to profit from treatment to a certain extent; 27 of the 32 patients (>80%), who received treatment more than five years ago continue to benefit from their treatments even today. Numerous patients have been monitored for over ten years; the obtained results can already now be interpreted as a long-term cure outcome.

Nevertheless, severe side effects have also occurred – to date, six patients have since contracted leukaemia and two patients acquired myelodysplastic syndromes. Two of these patients died: one of severe infections after his underlying disease re-emerged (CGD), the second died of complications following allogeneic stem cell transplantation. Even though the occurrence of further instances of leukaemia in successfully treated patients cannot be ruled out with certainty, the obtained results clearly demonstrate the effectiveness of gene therapy. This is particularly true in view of these patients' long histories of unsuccessful therapy attempts, the lack of safe therapy alternatives, and the fact that their overall life expectancies were very limited, i.e. depending on the gravity of their underlying diseases.

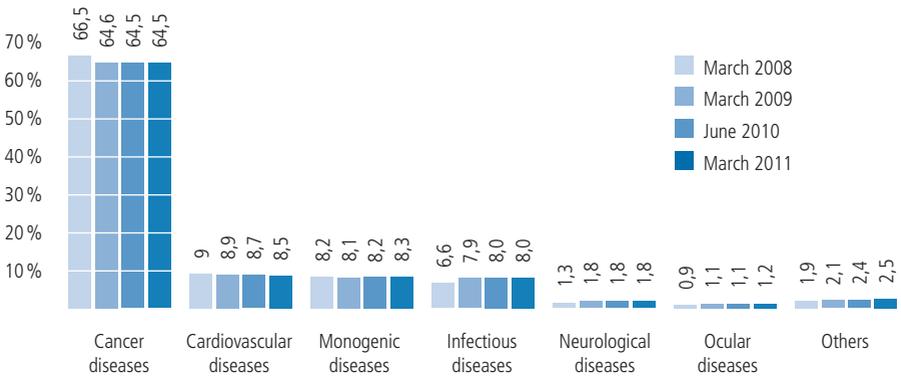
With the exception of ADA-SCID, allogeneic stem cell transplantation is the only alternative therapy option currently available to treat severe immunodeficiency disorders. Although ADA-SCID patients have access to enzyme replacement therapy in principle, and it has been established that the treatment can alleviate the related disease symptoms, this technique is nevertheless not suited to cure the underlying disease in a majority of cases. The survival rate for ADA replacement therapy amounts to only around 66%. As regards the other cited immunodeficiency syndromes, doctors now attempt to reduce the risk of infection through comprehensive protective isolation measures and prophylactic antibiotics. Unfortunately, as the disease progresses, this approach can lead to multiple resistances, thereby lowering the probability of success of the transplanted stem cells. A suitable donor needs to be found in order to conduct stem cell transplantation. Unfortunately, donors can be identified in only about one third of all cases – and even if a donor is found – allogeneic blood stem cell transplantation is still associated with severe side effects and high mortality rates.

In most cases, the partly serious adverse reactions observed thus far in the context of the treatment of hereditary diseases can be attributed to insertional mutagenesis, i.e. an undesirable effect (generally activation) on the genes in close proximity to the vector insertion site. It needs to be noted here that the vector technology used in the cited studies was developed in the 1990s, i.e. before the real risk of insertional mutagenesis was fully understood. Since the early years of this new century, research has intensified on how to improve both viral and non-viral gene transfer technologies. If by developing safety-optimised vectors and gene transfer methods this research can succeed in minimising the risks of insertional mutagenesis, gene therapy may in just a few years become the therapy of choice for numerous, serious immunodeficiency disorders.

In the wake of the renewed optimism in the field of gene therapy since the early 2000s, research activities have also intensified in many other fields. Paradigmatically, this applies to two very different

areas of application – tumour disease and eye disease. Extensive research activities have been carried out in both areas, not only in the sphere of preclinical and translational research, but in the actual implementation of the requisite phase I/II clinical trials as well. Based on the improved efficacy and safety results, comparatively significant progress has been made in the area of gene transfer, successes that are directly reflected in tangible clinical successes. To what extent these recent achievements can also be confirmed on a larger scale needs to be demonstrated in future comparative studies.

**Figure 3: Indications addressed by gene therapy clinical trials (international)**



► Source: Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide, <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/> - Updated March 2011.

It should also be noted that German scientists have acquired a prominent international position in this field, particularly in the areas of vector development, gene transfer safety, and molecular analysis of genetically modified cells. As regards the clinical use of gene therapy, studies examining congenital immunodeficiency disorders and immunotherapy for malignant diseases are of particular interest. Important clinical experience has also been gathered in other fields (tumour therapy, HIV). In an international comparison, Germany holds third place in terms of the number of approved gene therapy studies, just behind the USA and Great Britain. International cooperation in this field will play a more important role in the future, particularly in the area of rare hereditary diseases. Several German groups were also involved in establishing a ‘Transatlantic Gene Therapy Consortium’. International networking activities help to more clearly focus the often complex research objectives of the individual research centres.

One important question remains: will it be possible to successfully develop the field of gene therapy research and to organise the requisite clinical trials exclusively on the basis of the limited funds provided by public donors? The *German Research Foundation* (DFG) currently provides financial support to a few research networks that focus on gene therapy related issues. Collaborative research ventures and post graduate programmes are also in place, i.e. projects that actively integrate gene therapy into their pro-

grammes. The *German Federal Ministry of Education and Research* promotes several associative gene therapy projects in the context of its 'Innovate Therapies' programme. Gene therapy approaches have also received backing in the context of programmes in support of young entrepreneurs, for example one such project focuses on AIDS treatment, 'Development and Commercialisation of a Biotechnical Method to Eradicate Proviral HIV-1 DNA from Patients' Cells'. German research teams also play an important role in EU-funded gene therapy collectives (see section 9.2).

These kinds of support programmes and other structural measures have contributed significantly to the above-mentioned leadership role that German scientists have assumed in several areas of gene therapy research. Nevertheless, successes in this field depend greatly on the powers of initiative and innovative abilities of the academic research community itself; it is important to note that support from the industry side remains marginal in Germany.

### **Intrauterine Gene Therapy** (section 4; Charles Coutelle)

Intrauterine gene therapy is a special form of somatic gene therapy. The aim of this approach is to provide preventative treatment for severe, early-onset genetic diseases, which can lead to considerable limitations in postnatal viability or in quality of life. This therapeutic method is still in a purely experimental stage: the initial concept of intrauterine gene therapy took shape in the mid 1980s in the United States, which expanded on developments in intrauterine surgical techniques to correct congenital deformities in human foetuses. The first animal studies to investigate gene transfer were conducted in sheep and primates in 1985 using *ex-vivo* techniques. In the years to follow, research groups in the United States and England worked very systematically to optimise *in-utero* gene transfer; their aim was to improve the techniques and vectors used in the preceding animal experiments.

In the field of foetal gene therapy research, non-integrating transient vectors (adenoviral vectors in particular), and in a few cases, non-viral vectors, have been successfully deployed in reaction to medical challenges requiring immediate solutions. Longer-term, particularly curative successes have already been demonstrated, especially those achieved by way of retroviral vectors; there have also been successes over the past few years in the context of adeno-associated virus vectors. Extensive animal models have been used in numerous studies, particularly those using mouse and sheep models, and more recently studies in non-human primates. The availability of animal models for human genetic diseases has made it possible to demonstrate the first proof-of-principle in terms of the therapeutic efficacy of intrauterine gene therapy. Previously, such scientific proof could only be obtained on the basis of rodent models, but now the development of transgenic disease models in larger animals will sooner than later make it possible to perform *in-utero* gene therapy experiments in other species. Taken together, these independent gene therapy studies using animal models for various diseases and different genes and vectors underscore the value of prenatal gene transfer in terms of achieving phenotypic correction, an approach that can reduce or attenuate the devastating effects and early onset of genetic diseases.

Taken as a whole, the *in-utero* gene therapy research activities conducted over the past nearly 20 years have yielded the following important findings:

- ▶ *In-utero* gene transfer facilitates very effective and permanent expression of (therapeutic) foreign proteins in disease-relevant tissues;
- ▶ it can bring about tolerance against (therapeutic) foreign protein, and
- ▶ facilitate gene transfer in stem cells, as well as clonal expansion in their daughter cells.
- ▶ The first experimental proof of the efficacy of life-long, curative intrauterine gene therapy was demonstrated in mouse models of severe genetic diseases.
- ▶ Clinically-tested, minimally invasive technologies in the realm of human foetal medicine have the potential to be successful in intrauterine gene applications in the human foetus.

Viewed in purely technical terms, the prerequisites needed to ensure good prospects for success in the clinical use of intrauterine gene therapy for selected illnesses are already in place, for haemophilia for instance. However, the fact that no clinical applications are either planned nor currently under serious discussion can be explained by the fact that the experimental clarification and evaluation of the known and potential risks associated with this therapy option still need to be implemented. Unresolved issues still remain at the core of this discussion, e.g. whether intrauterine gene transfer might elicit disturbances in normal foetal development, whether this technique poses an increased risk of genetic changes transmitted via the germ line, and whether it might elicit genotoxicity and/or oncogenesis. Provided that the cited risks can be satisfactorily objectified and reduced – based on what is known today – intrauterine gene therapy would be particularly indicated for severe, life-threatening, monogenetic illnesses, for which no curative postnatal therapy currently exists. The genetic status of the human foetus needs to be safeguarded at all times with the aid of innovative prenatal DNA diagnostic tools; because of the inadequate techniques currently at disposal, the proposed gene therapy approach should not require any precise regulating of gene expression. Early-onset lysosomal storage diseases with neurological involvement such as Gaucher's or Tay Sachs, are illnesses for which *in-utero* gene therapy may potentially be suited.

With a view to the future development and potential use of intrauterine gene therapy, it is particularly important that the highest possible ethical standards are maintained at all times. This stringent approach guarantees that mothers and parents will be able to make informed and autonomous treatment decisions. It must be ensured that patients are able to make informed treatment decisions in full awareness of the potential risks and desired advantages of the various available options, that they receive the information they need in a timely manner, and that they fully understand any such provided information. Moreover, it must be guaranteed that pregnant women always reserve the right to rescind their consent to undergoing foetal gene therapy. From a clinical point of view, it is the development and efficacy of other postnatal therapy forms that will drive these new techniques in the future, e.g. novel drug approaches, cell therapy, and postnatal gene therapy.

## Legal Frameworks (section 5; Bijan Fateh-Moghadam)

European pharmaceutical law clearly defines gene therapeutic agents and regulates how they may be used. According to European Community regulations, gene therapeutic agents are classified as 'advanced therapy medicinal products' (EG Regulation 1394/2007). With regard to the legal definition, the regulation makes reference to Appendix I Chapter 4 of Guideline 2001/83/EU: a gene therapeutic agent is a biological medicinal product with the following properties: a) it contains a drug substance, which in turn contains, or is comprised of, a recombinant nucleic acid used in, or administered to humans, for the purpose of regulating, repairing, replacing, appending or removing a nucleic acid sequence. b) Its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect is directly associated with a recombinant nucleic acid sequence that it contains, or with the product that results from the expression of this sequence.

The legal admissibility of clinical trials of gene therapeutic agents is chiefly determined on the basis of concrete risk-benefit assessments. From a legal liability point of view, the following risks need to be considered before administering somatic gene therapy:

- ▶ all risks to the life, health or autonomy of the participating patients – in terms of the irreversibility and/or the specific risk-benefit assessment
- ▶ immediate risks to third parties or the environment – risk of the unwanted release of certain substances, or the possibility that pathogenic viruses may be transmitted to third parties
- ▶ indirect 'moral' risks – as regards a possible opening of the floodgates and subsequent slippery slope toward germ line therapy or enhancement

A continuous re-evaluation process of the fundamental problems and risks associated with gene therapy experiments is of pivotal importance in terms of concretising the risk-benefit assessments; it is also an important prerequisite as regards the legal admissibility of clinical trials of gene therapeutic agents.

In the context of research in humans, at the international level only a few informal and indirectly legally-binding patient protection guidelines are available for the normative assessment of *somatic gene therapy*. The Declaration of Helsinki in its version of October 2000 should be mentioned in this regard, as well as the so-called Bioethics Convention and related supplementary protocol on biomedical research. Within Germany itself, current pertinent guidelines include the Professional Code of Conduct for Physicians and the guidelines of the *German Medical Association* regarding gene transfer in human somatic cells. Informal guidelines of these kinds are supplemented by legally-binding rules: such national regulations include the Embryo Protection Law, Genetic Engineering Law, German Drug Law (AMG), Good Clinical Practices Regulation (governing the conduct of clinical drug trials in man), and the basic tenets of the German Criminal Code. 'Advanced Therapy Medicinal Products Regulation, EU 1394/2007' applies throughout the European Union, and as such, in the Federal Republic of Germany as well.

Somatic gene therapy *in the unborn child* needs to be differentiated in legal terms: firstly, between theoretically conceivable preimplantation therapy on the one hand, and prenatal gene therapy (more likely in practical terms) on the other. The first assumes the admissibility of preimplantation diagnostic measures *in-vitro*, a procedure currently under discussion by legislators; furthermore, this intervention would presumably not be limited to somatic cells and might thus influence the germ line. Any prenatal

gene therapy treatment of a fetus, i.e. *in-utero* therapy, would also bring criminal and drug laws into play. However, since such legislation does not address the actual performance of prenatal therapy, special legally-binding regulations would need to be drafted, if this technology is ever to be used in a clinical setting. This scenario needs to be differentiated from genetics-related *interventions in the human germ line*, i.e. targeted interventions in the in cells of the germ line, which is expressly prohibited in § 5 of the Embryo Protection Law.

## Research Ethics Aspects of Gene Therapy (section 6; Michael Fuchs)

A careful consideration of targeted interventions in the human genome requires us to differentiate between legitimate and illegitimate procedures. Only then one will be able to properly address public opinion concerning genetic methods that might possibly be used to 'engineer' new human beings. Two differentiated approaches have been developed in this regard: the first, germ line interventions versus somatic interventions, and the second, disease therapy versus 'improvement' via genetic manipulation (enhancement). This differentiation makes it possible to arrive at a consensus on whether, in principle, *therapeutic somatic* interventions can be considered legitimate in ethical terms. This approach is also supported by the supposition that, in ethical terms, somatic gene therapy can be understood merely as an expansion of the existing therapeutic spectrum.

Nonetheless, the special ethical problems associated with somatic gene therapy should not be perceived as being 'special' in the sense of 'exclusive', but rather as 'significant'. Such significant, but not exclusively distinctive features include a reference to the fact that somatic gene therapy is a very complicated technical procedure that is fraught with many uncertainties. Any concrete implementation of this procedure requires cooperation between many institutions and persons. Furthermore, gene therapy in its many variants may be irreversible, as opposed to many, but not all conventional therapeutic methods. As is the case for other therapy options, somatic gene therapy also needs to be carefully evaluated in terms of the therapeutic benefits versus the potential medical risks. To arrive at an acceptable ethical assessment, central questions associated with somatic gene therapy need to be addressed: at what point is it morally acceptable to initiate clinical trials in view of the heightened safety standards anticipated in the future? When should trials be stopped or resumed? Who should be allowed to participate? How severe must a disease be to justify such a risky intervention? Are there therapeutic alternatives?

Some general ethical guidelines are available that can be followed for such complex decision scenarios: for the time being at any rate, gene therapy applications are only ethically acceptable in case of very severe or life-threatening diseases that cannot be treated with other methods. The first ethical prerequisite is to obtain informed consent from the patients, or from the parents or guardians of children or persons not legally able to provide their own consent. Compliance in terms of obtaining patient consent depends largely on the attitudes and expectations of the treating professionals, in addition to the information in their possession and how they present it to the patients. The most important emphasis needs to be put on the benefits to the individual patient, the potential scientific knowledge that might be gained for future treatments should also be included in this ethical consideration. The overriding

ethical principle here is that human beings must never be instrumentalised in the name of science. Suitable Ethics Committees have been set up to mandate and to ensure ongoing compliance with such research ethics principles. As with all clinical studies, a high level of good scientific and clinical practices must be guaranteed.

In view of the legal prohibition of interventions in the germ line – not only banned by the Federal Republic of Germany on the basis of the Embryo Protection Law, but by numerous other countries as well – the broad scope of existing ethical positions regarding this issue may initially seem surprising: many authors underscore the prohibition of germ line interventions, while others consider it permissible, and some even believe that intervention in the germ line should be recommended under certain conditions. The ethical arguments proposed in support of a ban are: the incalculable risk scenario, the flood-gates argument, and the prohibition of the instrumentalisation of humans in the name of science. Proponents, on the other hand, make reference to their mandate of helping the chronically ill and rendering service to mankind at large; they justify their point of view by citing, among other things, the duty to prevent physical harm to the patient.

In contrast, the discussion about possible germ line transmission as an *unintended* effect of somatic gene therapy is slowly taking shape. Such deliberations are necessary from an ethical perspective, inasmuch as the possibility of such transmission can still not be ruled out with certainty and its occurrence becomes more probable the higher the therapeutic dose and the earlier the intervention. If it is assumed that the ethical assessment of this issue needs to include not only actions and their consequences, but the underlying intentions as well, the initial intended consequences might then be evaluated on a different basis than the actual consequences, which could then be viewed in a positive light in moral terms, i.e. unavoidable side effects. However, any unintentional consequences might have a much greater potential to cause damage to subsequent generations, than would the intentional correction of germ line cells.

## **Gene Transfer between Therapy and Enhancement** (section 7; Christian Lenk)

Within the sphere of genetic interventions, a general ambivalence undoubtedly exists between the significance of therapeutic versus non-therapeutic interventions. This ambivalence is not only evidenced in public perception, but also in statements made by scientists in this field, and in the concrete research approaches within the field of genetic enhancement itself. Moreover, the field of genetics often seems to arouse the notion of a ‘utopian potential’, which never ceases to stimulate discourse on the ultimate fate of man. While those in the sphere of medical ethics regularly pose the question of whether or not a specific intervention in man for therapeutic purposes should be allowed at all, the discourse surrounding gene therapy often frames this problem in terms of the safety risks that need to be minimised as far as possible.

The present debate on genetic enhancement is unrealistic, in any case when issues outside the grey area of doping are addressed for example. If one first poses the question of whether any genetic intervention for therapeutic purposes is justifiable from a risk standpoint, it becomes obvious that a comparable intervention for non-therapeutic purposes would be even much more problematic.

**Figure 4: Table of gene transfer decisions**

Dimensions	Therapy	Enhancement
Somatic cells	Yes	No
Gametes	No	No

► Source: Lenk, 2011 (In: Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.): Genterapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg).

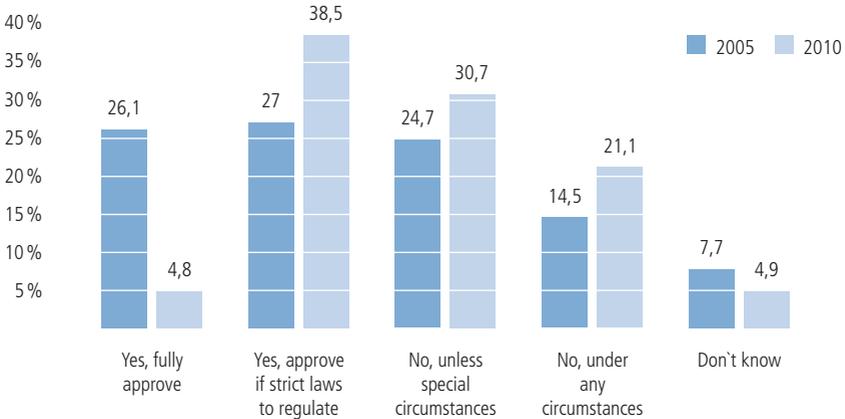
At the present time at least, there is much to suggest that the existing classifications of ‚therapy‘ and ‚enhancement‘ should be retained, even if in certain cases they need to be further concretised in order to arrive at a more precise assessment. A look at the concrete approaches to genetic enhancement reveals that the ethical debate on the non-therapeutic use of gene technology procedures can serve as a point of reference for such approaches in the future. This makes it possible to successively elaborate each individual problem area, thereby allowing for an ethical and legally acceptable handling of the enhancement phenomenon, in addition to ensuring the comprehensive protection of possible target groups from enhancement interventions.

### **Perceptions and Assessments of Gene Therapy** (section 8; Jürgen Hampel)

As opposed to genetically modified foods for example, gene therapy is currently not a hotly debated topic in the public arena. The public’s assessment of gene therapy can currently be described as moderately positive; nevertheless, the positive view of gene therapy has declined over the past years, in particular the unconditional acceptance of gene therapy has declined drastically. This trend is considerably more pronounced in Germany than in the rest of Europe. Although conditional acceptance has increased, this rise does not compensate for the cited decline, which can be explained by great scepticism on the one hand, but which on the other hand might be interpreted as the desire for more societal control over developments in this field of medicine. In other gene technology applications as well, there is evidence of a growing desire to not allow market forces alone to drive the development of new technologies.

As opposed to other applications in the field of gene technology, gene therapy is quite a different issue: opinions of gene therapy are less polarised than they are ambivalent. Broad sections of the public are not convinced of the benefits, ethical acceptability, or risk profile associated with gene therapy, but surprisingly there is no widespread disapproval either. The perception of the benefits, ethical assessment of, and support for gene therapy are thus so closely intertwined, that the pro and contra opinions remain generally consistent. How the risks are perceived is quite another matter, inasmuch as this understandable reticence does not necessarily lead to a rejection of the whole idea – on the contrary, most proponents seem willing to accept a greater degree of risk; even though they understand the nature of the risks associated with gene technology they support the use of gene technology nevertheless, as they believe that the benefits to society outweigh the risks and as they don’t have ethical concerns.

**Figure 5: Levels of approval of gene therapy in Germany**



► Source: Eurobarometer 64.3 (2005) and Eurobarometer 73.1 (2010): [http://ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906\\_eb\\_64\\_3\\_final\\_report-may2006\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf) [http://ec.europa.eu/research/science-society/document\\_library/pdf\\_06/europeans-biotechnology-in-2010\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/europeans-biotechnology-in-2010_en.pdf)

As is the case for many gene technology applications, the findings show that men and young people have a more positive view than women and older people; the greatest divergence in terms of perception is evident between the youngest and oldest cohorts. As opposed to other gene technology applications, in this case knowing more about the issue does not result in a polarisation of opinions, but rather to a more positive attitude overall. Although public opinion concerning gene therapy is also divided and the number of those pro and contra is more or less equal, it can be assumed that gene therapy is not about to become a topic of heated public debate any time soon, not least because the advocates of gene therapy are more willing to actively take part in public discourse than are the detractors. In this regard it should also be taken into account that proponents of gene therapy are satisfied with how gene therapy is regulated and tend to be better informed on the subject, than are those with unfavourable views of gene therapy and how it is regulated; as regards the emotional view of gene technology, the public is more or less supportive of gene therapy.

The fact that critics of gene therapy tend to base their views on moral grounds, while the proponents put forth scientific criteria in support of their argument, has had a profound impact on the way gene therapy is discussed in the realm of social communication, and within whose framework ethical concerns also need to be discussed, if this public discourse is to remain relevant for all the involved groups. This becomes even more relevant, given that the various ethical and moral aspects appear to be gaining in significance as assessment criteria, particularly in Germany. Although current analyses indicate that gene therapy would not necessarily be confronted with the same concerns as those voiced against genetically engineered crops, it should be borne in mind that the current situation is merely a snapshot of public opinion, which can change very rapidly, for example if related medical applications were to go horribly wrong.

The specific task of the Gene Technology Report and its various thematic volumes is to break down the complex field of gene technology in Germany for the interested public and by presenting the information in the form of a measured and representative synopsis. Although it is indeed possible to describe the overall field of 'Gene Therapy in Germany' on the basis of various problem areas, the problem areas themselves need to be elucidated with the aid of so-called indicators. The use of indicators makes it possible for us to directly characterize ascertainable magnitudes, which in turn yield information about certain aspects that would not otherwise be readily identifiable in empirical terms. Because the information analysed here is very heterogeneous in nature, so-called indicator systems were applied in order to obtain the target data, which was integrated into a coherent frame of reference and then summarised in explicit problem areas (see section 2.2).

Not all relevant data are necessarily always available and/or accessible for all the theoretically meaningful indicators. In describing the topic 'Gene Therapy in Germany' – based on the available data material – the key thematic problem areas *Research in Germany, Implementing Scientific and Medical Objectives, Product Development and Knowledge Transfer, and Public Perceptions and Assessments*, are well suited to providing insights into developments in the field of gene therapy in Germany. Furthermore, data are available that help us to gauge the *acceptance/assessment of gene therapy by the general public*. These sub-areas are presented by means of standardised data sheets; a large portion of the processed data can be viewed as an update of the data that have been published since 2008.

The following summary is meant to illustrate the current situation in Germany (in part in comparison with Europe and/rest-of-world): The *acceptance and assessment of gene therapy by the general public* can currently be described as moderately positive. The degree of support of gene therapy in Germany is similar to that in the rest of Europe, in particular as regards approval rates. It is interesting to note that the higher rejection rates in Germany are proportional to the higher 'undecided' rates found in the rest of Europe. As regards regulatory issues, a year-on-year comparison of the German population shows that the public is now demanding a more stringent regulatory framework as the prerequisite for their approval of this medical option.

The problem area *Research in Germany* can be characterised as follows:

- ▶ The number of related articles published in Germany has risen; the relative numbers remains unchanged compared with the rest of Europe.
- ▶ The number of the firms and scientific facilities/research groups active in gene therapy has increased over the last few years.
- ▶ German research groups play a key role in EU-sponsored gene therapy projects.
- ▶ Approximately 1700 gene transfer studies have been performed worldwide by 2011.
- ▶ As regards the related indications for treatment, the data show that the focus of both German and international studies is on malignant diseases. While around two thirds of these studies deal with the issue of neoplasia, there is a considerably lesser focus on infectious, monogenic or cardiovascular diseases.

- ▶ The majority of these studies are phase-I trials; there are very few to no phase-III or phase-IV studies.
- ▶ Adenoviruses are most widely used for gene-delivering vectors, followed by retroviruses and naked DNA.
- ▶ The number of applications for clinical trials in the area of gene transfer drugs has remained constant.
- ▶ The number of patent applications involving German research dropped slightly during the years 2006 to 2008.

**Figure 6: Patents in the field of gene therapy (German Patent and Trade Mark Office)**



▶ Source: Database of German Patent and Trade Mark Office, <http://depatinet.dpma.de/> - Updated May 2011.

Since certain problem areas are closely interconnected, specific and individual indicators can be employed to describe several problem areas. In many cases, the problem area *Implementing Scientific and Medical Objectives* can be elaborated on the basis of the statements cited above. For the problem areas *Product Development* and *Product Development and Knowledge Transfer*, in addition to the developments in the sphere of gene vector production – only two German commercial firms are to be found among European commercial and non-commercial suppliers – the provided references to clinical trials are also pertinent to this issue. Furthermore, there are data characterising the number of applications for clinical trials of gene transfer drugs in terms of the companies involved and patent application issues in this problem area (see *Research in Germany*).

### **Technology Development and Applications**

The Human Genome Project has radically revolutionised the understanding of the significance of the various genes involved in the genesis of numerous diseases. A similarly important scientific advance can be expected to be achieved on the basis of the findings of ongoing cancer genome projects (including the International Cancer Genome Consortium). This enhanced understanding of the disease relevance of individual genes is a fundamental prerequisite for a more specifically targeted use of gene therapy. However, the ability to identify solutions to the existing technical difficulties associated with the implementation of this technique will be decisive in terms of ultimate success.

After the setbacks of the late 1990s, somatic gene therapy research (related to all cells of the body which are not germ cells) has been in a consolidation phase over the past few years. Current preclinical research efforts are chiefly concentrating on developing more efficient and safer methods and vectors for use in the field of gene transfer. Advances made in this area are not only stimulating clinical use of this technique, but are also prompting activities in molecular and cell biology basic research. Advances in collateral disciplines such as cell therapy and related basic stem cell biology research, various imaging methods and developments in molecular toxicology will play important roles in terms of the future progress of gene therapy.

By optimising the underlying technologies and related clinical study protocols, scientists have been able to achieve important breakthroughs in the treatment of monocausal hereditary diseases over the past few years, particularly in the field of serious, hereditary immunodeficiency disorders. For some of these diseases, it can be anticipated that the pertinent gene therapy methods will become standard treatments in the near future. In the field of tumour therapy, however, it is not expected that gene therapy treatment approaches alone will be able to replace traditional therapy methods anytime soon, i.e. surgery, chemotherapy and radiotherapy. On the other hand, a combination of gene therapy and other experimental (e.g. immuno-therapies) or established conventional therapies would seem to be the more sensible and future-oriented approach.

In sum, for the time being somatic gene therapy will continue to concentrate exclusively on a limited number of application areas, which in addition to monogenic diseases, includes oncological, cardiovascular and infectious diseases (AIDS in particular). In the future as well, the complexity and expense, and risks and benefits related to gene therapy approaches must be continually weighed against classical and other innovative therapies, but in doing so gene therapy should be subject to the same standards.

### **Enhancement Applications and Germ Line Therapy**

At the present time, non-therapeutic intervention in the human genome (so-called 'genetic enhancement') is only being discussed in the context of gene doping issues. The demarcation line between therapy and genetic enhancement requires a thorough assessment of each individual case and a greater ethical reflection on the part of the scientific community. If only because of the obvious and presently uncontrollable risks, gene doping and other attempts at genetic enhancement should be banned.

Germ line therapy is expressly prohibited in § 5 para. 1 of the Embryo Protection Law. Legislators adopted this restrictive policy because of the irreversible consequences that might be expected to occur in the context of the experimental research activities. And in fact, it is indeed true that based on the current state of scientific knowledge, there is presently no guarantee that the integration and expression of the replaced or altered DNA sequence will occur exclusively at the target location in the genome.

### **Public and Private Research Funding**

For selected clinical and preclinical areas the countries of central Europe (Great Britain, Netherlands, Belgium, France Italy, Germany and Sweden) are in an international leadership position in terms of the development of gene therapy approaches. In Germany, the research policies of the *German Research Foundation and Federal Ministry of Education and Research*, together with dedicated EU networking promotion efforts, have contributed significantly to these successes.

Somatic gene therapy research currently being conducted in Germany is competitive at the international level. Nevertheless, it will be impossible to maintain the current high level of research without receiving continued funding commitments from all sectors. While it is true that international pharmaceutical firms are rekindling their interest in this issue and are now starting to commit resources to the field of gene therapy, public funding will remain the most important source of support for the foreseeable future – it is this public commitment that now needs to be strengthened as much as possible. Particularly the conduct of translational studies and early-phase clinical trials will continue to require public funding, inasmuch as private investors are showing little interest in committing their resources to this worthy venture. If such support cannot be guaranteed, Germany is in danger of successively losing the human expertise and physical infrastructure it requires to conduct clinical trials and to further elaborate promising products and methods in the context of gene therapy.

## **Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“**

### **Fellows of the interdisciplinary Research Group ‘Gene Technology Report’**

Prof. Dr. Bernd Müller-Röber\* (Sprecher / Spokesperson)  
Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie

Prof. Dr. Ferdinand Hucho\* (Stellv. Sprecher / Acting Spokesperson)  
Freie Universität Berlin, Institut für Biochemie

Prof. Dr. Nediljko Budisa  
TU Berlin, Institut für Chemie, Arbeitskreis Biokatalyse

Prof. Dr. Boris Fehse  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation

Dr. Jürgen Hampel  
Universität Stuttgart, Abteilung für Technik- und Umweltsoziologie

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy  
Universität Kassel, Institut für Philosophie

Prof. Dr. Jens Reich\*  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger\*  
Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Berlin

Prof. Dr. Hans-Hilger Ropers\*  
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Prof. Dr. Jochen Taupitz  
Universität Mannheim, Fachbereich Rechtswissenschaft

Prof. Dr. Jörn Walter  
Universität des Saarlandes, Fachbereich Bioscience, Epigenetik

\* Ordentliches Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften / Ordinary Member of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities

## Bisherige Publikationen der interdisziplinären Arbeitsgruppe

Müller-Röber, Bernd; et al.: Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Dornburg, 2009.

Hucho, Ferdinand; et al.: Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Themenband zum Gentechnologiebericht. Dornburg, 2008.

Schmidtke, Jörg; et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Limburg, 2007.

Müller-Röber, Bernd; et al.: Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin, 2007.

Wobus, Anna M.; et al.: Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin, 2006.

Hucho, Ferdinand; et al.: Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Berlin, 2005.

## Publikationen in Planung

Grüne Gentechnologie, 3. völlig neubearbeitete und ergänzte Auflage, 2012

Synthetische Biologie, 1. Auflage, 2012

Der aktuelle Stand der Reihe sowie einzelne Texte sind unter anderem im Internet unter [www.gentechnologiebericht.de](http://www.gentechnologiebericht.de) einsehbar. An gleicher Stelle sind auch Hinweise auf aktuelle Vorträge, Workshops und Tagungen der Arbeitsgruppe zu finden.

Kontakt und Impressum

Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme  
2., aktualisierte und erweiterte Auflage, Zusammenfassung

Herausgeber  
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“  
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften  
Jägerstr. 22/23, 10117 Berlin, [www.bbaw.de](http://www.bbaw.de)

Konzeption und Textredaktion: Dr. Silke Domasch, [www.gentechnologiebericht.de](http://www.gentechnologiebericht.de), Berlin  
Layout und Satz: Typographie & Grafik Design Petra Florath, [www.typo-p-florath.de](http://www.typo-p-florath.de), Berlin  
Übersetzung: Jonathan Mackerron, [www.proz.com/profile/34828](http://www.proz.com/profile/34828), Berlin

Berlin, Februar 2012

Diese Publikation erscheint mit Unterstützung der Senatsverwaltung für Bildung, Wissenschaft und Forschung des Landes Berlin und des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften  
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“  
Jägerstraße 22/23 10117 Berlin [www.bbaw.de](http://www.bbaw.de)  
[www.gentechnologiebericht.de](http://www.gentechnologiebericht.de)

Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities  
Interdisciplinary Research Group “Gene Technology Report”  
Jägerstraße 22/23 D – 10117 Berlin [www.bbaw.de/en](http://www.bbaw.de/en)  
[www.gentechnologiebericht.de/gen/english-pages](http://www.gentechnologiebericht.de/gen/english-pages)