

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

Entwicklung der Gentherapie

Stellungnahme der Senatskommission
für Grundsatzfragen der Genforschung

Mitteilung 5

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Geschäftsstelle: Kennedyallee 40, 53175 Bonn
Postanschrift: 53170 Bonn
Tel. +49 228 885-1
Fax +49 228 885-2777
postmaster@dfg.de
www.dfg.de

Inhalt

Vorwort	4
1 Zusammenfassung	5
2 Einführung und kurzer historischer Abriss	6
3 Klinische Anwendung: Erfolge und Rückschläge	7
4 Aktuelle Situation und weiterer Forschungsbedarf	10
5 Rechtliche und ethische Aspekte	13
6 Schlussfolgerungen und Empfehlungen	15
7 Weiterführende Literatur	16
8 Glossar	17
9 Mitglieder der Arbeitsgruppe „Gentherapie“, die die vorliegende Stellungnahme verfasst haben	20
10 Mitglieder der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung	21

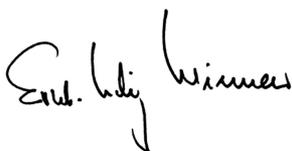
Vorwort

Nach etwas mehr als zehn Jahren legt die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung eine zweite Stellungnahme zur Gentherapie vor. Wie kaum eine andere neuartige Therapieform hat die Gentherapie seit dem Ende der 1980er Jahre immer wieder zu kontrovers geführten Diskussionen bezüglich ihres therapeutischen Potenzials und den damit verbundenen gesundheitlichen Risiken und ethischen Problemen geführt. Mittlerweile konnten jedoch umfangreiche experimentelle Arbeiten und erste klinische Anwendungen die bis dahin nur zu vermutenden therapeutischen Möglichkeiten sowie deren Nebenwirkungen erheblich konkretisieren. Wie die nun vorliegende Stellungnahme zeigt, ist die Umsetzung der frühen Heilsversprechungen deutlich langsamer vorangekommen als erhofft, doch auch überzogene Risikoeinschätzungen haben sich glücklicherweise nicht bewahrheitet. Therapieerfolge wie bei den angeborenen Immunschwächekrankheiten zeigen, dass die somatische Gentherapie eine brauchbare Therapieoption sein kann. Die hierbei beobachteten und zum Teil fatalen Nebenwirkungen zeigen aber auch die derzeit bestehenden Risiken der Therapie. In dieser Problematik unterscheidet sich die somatische Gentherapie jedoch nicht grundsätzlich von anderen therapeutischen Ansätzen. Es gilt: Vor und während der klinischen Erprobung und der Anwendung müssen Nutzen und Risiken abgewogen werden, immer auch im Vergleich mit den jeweiligen alternativ existierenden Therapiemöglichkeiten und auf der Basis solider Erkenntnisse aus experimentellen und klinischen Beobachtungen. Hierfür sind neben einem stets aktuellen Wissensstand der enge Kontakt und offene Austausch mit Grundlagenwissenschaftlern und klinisch tätigen Forschern und Forscherinnen, aber auch mit den beratenden Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden essenziell. Alle Wissenschaftler sind aufgefordert, diesen offenen Diskurs zu üben, ebenso wie die Öffentlichkeit aufgefordert ist, sich durchaus kritisch, aber unvoreingenommen an dieser Diskussion zu beteiligen. Diese Stellungnahme richtet sich daher sowohl an die Wissenschaft wie auch an die interessierte Öffentlichkeit, um den derzeitigen Stand und die weiteren Perspektiven der somatischen Gentherapie aufzuzeigen.

Da sich die somatische Gentherapie mittels retroviraler Vektoren trotz einer sich abzeichnenden Konsolidierung weiterhin in einem stark experimentellen Stadium befindet, warnt die Senatskommission zu Recht vor einer breiten Anwendung zum jetzigen Zeitpunkt. Neben der weiteren Therapieoptimierung besteht nach wie vor ein erheblicher Forschungsbedarf bezüglich unseres Verständnisses der beobachteten und zu erwartenden Nebenwirkungen. Um so erfreulicher ist es, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) aktuell mit der Förderung eines speziellen Schwerpunktprogramms zur Untersuchung des Zelleintritts und der Persistenz von gentherapeutischen Vektoren auch einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Mechanismen leistet, die zu möglichen Nebenwirkungen bei der somatischen Gentherapie führen können. Auch von den ausländischen Gutachtern zu diesem Schwerpunkt wurde uns bestätigt, dass wir in Deutschland eine Reihe international führender Gruppen und vielversprechenden Nachwuchs auf diesem Gebiet besitzen. Daher ist es umso wichtiger, diese Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler neben der finanziellen Förderung auch durch die Bereitstellung geeigneter klinischer und wissenschaftlicher Strukturen, aber auch durch das Aufzeigen sichtbarer beruflicher Perspektiven zu unterstützen.

Ich möchte an dieser Stelle der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung und den Autoren dieser Stellungnahme dafür danken, dass sie die Entwicklung der somatischen Gentherapie umfassend dargelegt haben und die notwendige Diskussion auf der Basis des aktuellen Erkenntnisstandes und der zukünftigen Perspektiven begleiten.

Bonn, Dezember 2006



Professor Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
Präsident der
Deutschen Forschungsgemeinschaft

1 Zusammenfassung

Seit die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Jahr 1995 eine erste Stellungnahme zum Thema Gentherapie veröffentlichte, hat sich dieses Forschungsfeld enorm weiterentwickelt. Erste klinische Erfolge haben das therapeutische Potenzial, aber auch die Risiken dieser Therapieoption aufgezeigt. Nicht anders als andere therapeutische Ansätze auch erfordert die klinische Anwendung gentherapeutischer Arzneimittel eine sorgfältige Abschätzung von Nutzen und Risiken. Nach wie vor befindet sich dieses Forschungsfeld in einem Pilotstadium und ist, wie wenige medizinische Forschungsfelder sonst, zwingend auf die enge Zusammenarbeit und den ständigen Austausch von Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern verschiedener Disziplinen angewiesen. Dies erfordert einen iterativen Optimierungsprozess, wobei, anders als in der klassischen klinischen Forschung, neue Ergebnisse aus dem Labor direkt in die klinische Prüfung transportiert und dabei gewonnene Erkenntnisse wiederum zur Weiterentwicklung im Labor genutzt werden.

Zur erfolgreichen Weiterentwicklung der Gentherapie besteht mittelfristig Forschungsbedarf insbesondere im Bereich der Entwicklung effizienter und sicherer Vektoren sowie bezüglich der molekularen Untersuchung der Wirkungen und Nebenwirkungen der Gentherapie im Tiermodell und im Rahmen experimenteller klinischer Studien. Dabei muss auch das Risikoprofil potenziell einzusetzender therapeutischer Gene stärker berücksichtigt werden. Die Anwendung der Gentherapie ist dem therapeutischen und präventiven Bereich vorbehalten. Für das Gendoping oder den kosmetischen Bereich wird keine vertretbare Anwendung gesehen. Die gegenwärtigen rechtlichen Rahmenbedingungen sind ausreichend; die derzeitige Erfassung von Gentransfer-Studien in einem zentralen Register soll fortgeführt werden. Insgesamt haben die letzten zehn Jahre mit ersten Erfolgen bei Immunschwächekrankheiten das therapeutische Potenzial der Gentherapie gezeigt und vielversprechende Therapieansätze auch für eine Reihe von monogenetischen Erbkrankheiten und für die erworbenen Krankheiten Krebs und HIV-Infektion/AIDS geliefert.

2 Einführung und kurzer historischer Abriss

Die **Gentherapie** ist definiert als das Einbringen von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen. Der Vorgang des Einbringens von Genen in Zellen wird als **Gentransfer** bezeichnet. Hierfür benötigt man ein Vehikel, welches das Gen trägt, den **Vektor**. Bei der Gentherapie handelt es sich also um eine medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln, die im Arzneimittelgesetz definiert sind. Der erwünschte Gentransfer bezieht sich ausschließlich auf somatische Zellen (somatische Gentherapie). Der Keimbahngenttransfer ist in Deutschland gesetzlich verboten.

In den letzten beiden Jahrzehnten erhielten nur wenige medizinische Forschungsgebiete so viel Aufmerksamkeit wie die somatische Gentherapie. Die Entdeckungen der Molekularbiologie und Genetik, die im Jahr 2001 in der Entschlüsselung weiter Teile des menschlichen Genoms einen Höhepunkt fanden, schufen die Voraussetzungen für die Therapie mit Genen. In der frühen Phase der Gentherapie Anfang der 1990er Jahre wurde dieser Sachverhalt teilweise unkritisch und zu euphorisch diskutiert. Dies führte zu einer unrealistischen Erwartungshaltung. Zwar wurden die Methoden des Gentransfers in den letzten Jahren stark verbessert, und erste klinisch erfolgreiche Gentherapien wurden bei Patienten durchgeführt. Dennoch muss auch heute betont werden, dass die Entwicklung ausgereifter Gentherapie-Verfahren für viele ansonsten nicht behandelbare Krankheiten viele Jahre dauern wird, wenn auch bei einzelnen Gentherapie-Ansätzen der Erfolg mittelfristig absehbar erscheint.

Die ersten gut dokumentierten Gentherapie-Studien wurden Anfang der 1990er Jahre begonnen. Bis 2005 wurden schätzungsweise mehr als 1100 Gentherapie-Studien weltweit durchgeführt, davon ein Drittel in Europa mit einem Schwerpunkt in Deutschland. In China wurden im Jahr 2003 sowie im November 2005 erste Gentherapie-Arzneimittel für die Behandlung bestimmter maligner Tumoren zugelassen. Ein erster europäischer Zulassungsantrag für ein Gentherapie-Arzneimittel zur Behandlung eines aggressiven Hirntumors wurde im Jahr 2005 bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht.

Trotz weiterhin großer Schwierigkeiten in der technischen Umsetzung können heute die Erfolge der Gentherapie zweifelsfrei belegt werden. Beispielsweise gelangen in den letzten fünf Jahren bei Patienten mit schweren angeborenen Immunschwächekrankheiten erfolgreiche, kausale Therapien, von denen die lebensbedrohlich erkrankten Patienten sichtbar profitierten (siehe Abschnitt 3). Bei drei der mit retroviralen Vektoren behandelten Kinder einer Studie trat allerdings drei Jahre nach der Behandlung ein leukämieähnliches Krankheitsbild auf, das zunächst ausschließlich auf eine Nebenwirkung der verwendeten Vektoren in Kombination mit der Grunderkrankung zurückgeführt wurde, möglicherweise aber zusätzlich mit der Überexpression des verwendeten Zielgens zusammenhängt. Dies sowie der Tod eines Patienten in den USA im Jahr 1999 durch eine sehr hohe, systemisch verabreichte Dosis adenoviraler Vektoren waren tragische Ereignisse, die in der Öffentlichkeit als Rückschlag für die Gentherapie gesehen wurden. Gleichwohl gelten für die Gentherapie dieselben Grundsätze wie für andere medizinische Eingriffe: Wirksame Verfahren sind mit potenziellen Nebenwirkungen verbunden. Nebenwirkungen können durch Verbesserung der Verfahren reduziert werden, sobald die zugrunde liegenden Mechanismen verstanden sind. Für jede Indikation und jedes Verfahren muss das Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkungen (therapeutischer Index) in sorgfältigen präklinischen und klinischen Studien bestimmt werden. Deutsche Wissenschaftler haben wichtige Beiträge zu diesem Gebiet von der Grundlagenforschung der Vektor-Wirt-Interaktion bis hin zu klinischen Studien geleistet und unter anderem im Jahr 2006 über die Korrektur einer schweren Immunschwäche bei erwachsenen Patienten mittels Gentherapie berichtet.

3 Klinische Anwendung: Erfolge und Rückschläge

Die Gentherapie bietet über bisherige Ansätze hinaus einen neuen Weg der Therapie mit hohem Innovationspotenzial, da hier Gene als Arzneimittel verwendet werden, während die konventionelle Arzneimittelentwicklung chemische Stoffe, Produkte von Mikro-Organismen oder Proteine verwendet. In der Praxis zeigte sich allerdings rasch, dass die anfänglichen Prognosen zur Gentherapie den hohen Entwicklungsaufwand deutlich unterschätzt hatten.

Die Wahl geeigneter Vektoren ist für die Wirksamkeit einer Gentherapie entscheidend. Dabei können unterschiedliche Therapie- oder Präventionsziele verschiedene Vektoren erfordern. Die Auswahl hängt zum Beispiel davon ab, ob der Gentransfer im Patienten (*in vivo*) oder in der Zellkulturschale (*ex vivo* beziehungsweise *in vitro*) stattfindet, da diese Verfahren unterschiedliche Anforderungen an die Sicherheit und Zielgenauigkeit des Vektors stellen. Die Entwicklung von verbesserten Vektoren für die Gentherapie ist weiterhin eine der zentralen Aufgaben für die Forschung.

Gentransfer-Vektoren für die somatische Gentherapie müssen im Wesentlichen folgende Eigenschaften haben:

- Sie müssen bestimmte Zellen des Menschen effizient modifizieren können.
- Sie müssen eine ausreichend starke und ausreichend langfristige Genexpression gewährleisten können.
- Sie müssen ein möglichst geringes Risikoprofil im Hinblick auf den gewünschten Behandlungsansatz aufweisen.

In klinischen Gentherapie-Studien werden derzeit vielfach nicht vermehrungsfähige virale Vektoren eingesetzt, die von Retroviren, Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren und Pockenviren abgeleitet sind. Hierzu wurden aus dem Virusgenom Abschnitte entfernt oder inaktiviert, die zur Replikation notwendig sind, und durch das therapeutische Gen ersetzt. Nach Einbringen der Vektoren in Helferzelllinien, die für die Virusbildung notwendige Funktionen bereitstellen, entstehen defekte Viren, die zum Gentransfer geeignet sind, sich aber außerhalb von Helferzellen nicht mehr vermehren können. Daneben kommt Plasmid-DNA in reiner Form oder mit weiteren Reagenzien gemischt als nicht-viraler Vektor zum Einsatz. In der Krebstherapie und Impfung finden bedingt vermehrungsfähige Viren mit therapeutischen oder präventiven Genen ihren klinischen Einsatz.

Die Erkrankungsgruppen, die bisher hauptsächlich in klinischen Studien zur Gentherapie untersucht wurden, sind Krebserkrankungen, monogene Erbkrankheiten, Infektionskrankheiten (insbesondere HIV/AIDS) und kardiovaskuläre Krankheiten. Dabei stellen Krebserkrankungen mit über 60 Prozent den größten Anteil. Die meisten klinischen Gentherapie-Studien befinden sich in sehr frühen klinischen Phasen, nur wenige haben die klinische Prüfung der Phase III erreicht oder den Nachweis einer klinischen Wirksamkeit erbracht. Es muss davon ausgegangen werden, dass viele der bisher durchgeführten oder derzeit laufenden klinischen Gentherapie-Studien der Phasen I und II noch nicht zu einem routinemäßig einsetzbaren Arzneimittel führen werden, da es sich hierbei um Pilotansätze zur Behandlung sehr seltener Erkrankungen handelt.

Ein Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer Gentherapie konnte insbesondere in Studien zur Behandlung schwerer Immundefekte erbracht werden. Dies sind Studien zu den angeborenen kombinierten Immundefekten („Severe Combined Immunodeficiency“, X-SCID; Arbeitsgruppe Cavazzano-Calvi und Fischer, Paris, sowie Arbeitsgruppe Thrasher, London), zum Adenosin-Deaminase-Mangel (ADA-SCID; Arbeitsgruppe Auiti und Bordignon, Mailand) und zur chronischen Granulomatose (CGD; Arbeitsgruppe Grez und Hölzer, Frankfurt/Main). Erste Hinweise auf klinische Wirksamkeit der Gentherapie ergaben sich weiterhin bei der Verwendung des CD40-Liganden bei chronischer lymphatischer Leukämie (Arbeitsgruppe Kipps, San Diego), beim Transfer des GM-CSF-Gens beim malignen Melanom (Arbeitsgruppe Lattime, Philadelphia) sowie bei der Therapie der Hämophilie B (Faktor IX; Arbeitsgruppe McKay und High, Stanford/Philadelphia).

Etwa zehn Jahre intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeit vieler Gruppen waren erforderlich, um eine ausreichend große Zahl von Zellen außerhalb des menschlichen Körpers so mit Genvektoren zu behandeln, dass nach Rückgabe dieser genetisch modifizierten Zellen im Patienten

ein therapeutischer Erfolg erzielt werden konnte. Erwartungsgemäß wurden diese ersten Erfolge bei der Therapie monogenetischer Erbkrankheiten mittels retroviral modifizierter Blutstammbeziehungswise Vorläuferzellen erzielt und hier insbesondere bei den Immundefekt-Syndromen X-SCID und ADA-SCID. Dabei kommen vom murinen Leukämievirus abgeleitete, nicht vermehrungsfähige Vektoren *ex vivo* zum Einsatz, die zur weitgehend zufälligen Integration des therapeutischen Gens in ein Chromosom der jeweiligen Wirtszelle führen. Die genannten Erkrankungen bieten besonders günstige Voraussetzungen für die Gentherapie, da ein therapeutischer Effekt bereits bei Modifikation einer begrenzten Zahl von Zielzellen erreicht wird, die genetisch modifizierten Zellen im Organismus einen Wachstumsvorteil haben oder dieser durch Vorbehandlung der Patienten erreicht wird und die mit dem Gentransfer-Vektor modifizierten Zellen aufgrund der Immunschwäche nicht abgestoßen werden.

Etwa drei Jahre nach der ersten erfolgreichen Behandlung von zehn Patienten mit X-SCID in der Studie des Pariser Necker-Hospitals haben drei dieser Patienten akute T-Zell-Leukämien als Nebenwirkung der Gentherapie entwickelt und einer der Patienten ist an dieser Erkrankung verstorben. In einer modellhaften internationalen Kooperation unter Beteiligung deutscher Wissenschaftler wurden wesentliche Fortschritte bei der Aufklärung der molekularen Ursachen dieser Nebenwirkung erzielt. Es stellte sich heraus, dass die verwendeten retroviralen Genvektoren durch den Einbau in das Genom der behandelten T-Zellen zelluläre Proto-Onkogene aktiviert hatten und so zur Auslösung dieser Krebserkrankungen beigetragen haben. Zusätzlich ergaben neuere Untersuchungen Zweifel an der Unbedenklichkeit des verwendeten Korrekturgens, da bei Langzeitstudien im Tiermodell Lymphome auftraten, die nicht unbedingt mit dem verwendeten Vektor verknüpft zu sein scheinen. Entsprechende Nebenwirkungen sind in einer ähnlichen Studie an X-SCID-Patienten des Londoner Great Ormond Street-Kinderkrankenhauses bisher nicht aufgetreten, sodass insgesamt die Erfolgsbilanz dieser Gentherapie-Studien positiv ist. Allerdings ist der in der Pariser Studie erkannte prinzipielle Nachteil der verwendeten Vektoren hinsichtlich des Langzeitverlaufs aus Mangel an klinischen Erfahrungswerten derzeit nicht sicher einschätzbar. Auch bei der im Jahr 2006 berichteten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CGD mittels retroviraler Vektoren in Frankfurt/Main fand sich ein häufiger Einbau des Vektorgenoms in zellzyklusaktivierende Gene, wobei dies in diesem Fall vermutlich zum therapeutischen Erfolg beigetragen hat (durch Vermehrung der erfolgreich behandelten Zellen im Organismus). Zwischenzeitlich ist allerdings einer der in dieser Studie behandelten Patienten an einer Infektionskomplikation nach weitgehendem Funktionsverlust der therapierten Zellen gestorben, während die anderen weiterhin von der therapeutischen Wirkung profitieren. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse deutlich, dass noch erheblicher Forschungsbedarf bezüglich der Zusammenhänge von therapeutischer Effizienz und Nebenwirkungen bei der Gentherapie besteht.

Die auf dem Gebiet der Gentherapie tätigen Forscher haben von Beginn an die öffentliche Diskussion gesucht und auch bei sehr frühen klinischen Prüfungen einen vollständigen Einblick in die Therapierisiken und -nebenwirkungen gegeben. Dabei ist in der Öffentlichkeit nicht ausreichend wahrgenommen worden, dass die Gentherapie tödlich verlaufender Krankheiten, wie beispielsweise angeborener monogener Immunschwächekrankheiten, trotz der oben beschriebenen Leukämien keine höhere Nebenwirkungsrate als vergleichbare konventionelle Therapieformen aufweist. Bisher trat bei drei der insgesamt 28 behandelten Patienten mit X-SCID eine Leukämie als Nebenwirkung der verwendeten Vektoren auf, woran einer der Patienten verstarb. Dies entspricht einer Nebenwirkungsrate von etwa zehn Prozent bei einer Mortalitätsrate von vier Prozent. Bei der konventionellen Therapie derselben Krankheiten durch Knochenmark- beziehungsweise Blutstammzelltransplantation von HLA-identischen Familienspendern liegt die Mortalitätsrate bei zehn Prozent oder höher. Bei der für die Gentherapie bisher gewählten Gruppe von Kindern ohne HLA-identischen Spender außerhalb der Familie ist die Mortalitätsrate mit etwa 30 Prozent sogar noch deutlich höher. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die genannten Zahlen auf einer schmalen Datenbasis beruhen. Die Leukämie als Nebenwirkung war zwar bereits vor Einsatz der Gentherapie als mögliches Risiko bekannt, allerdings war die Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens unklar und wurde als gering eingeschätzt. Nach gewissenhafter Prüfung und Abwägung des Risikos haben sich alle Beteiligten zur Therapie entschieden, weil ohne Gentherapie eine länger dauernde Korrektur der Zellfunktionen nicht möglich war und das Risiko der Grunderkrankung dasjenige des therapeutischen Eingriffs deutlich überstieg.

Angesichts neuer Erkenntnisse über die Ursachen der Leukämie wurden in der Zwischenzeit neue, sicherere Vektoren entwickelt, die das Risiko der Aktivierung zellulärer Onkogene deutlich vermindern sollen. Außerdem wurden sensitive präklinische Modelle und diagnostische Methoden zur

Toxizitätsbestimmung beschrieben. So können die molekularen Mechanismen schwerer Nebenwirkungen in Zukunft oft vermieden oder früher erkannt werden. Neueste Daten zeigen darüber hinaus, dass die toxische Wirkung des neu eingeführten Gens im Fall X-SCID möglicherweise unterschätzt worden ist, sodass neben dem Vektor zukünftig auch das therapeutische Gen in die Beurteilung des Risikoprofils stärker einbezogen werden muss. Aufgrund neuerer Untersuchungen ist weiterhin deutlich geworden, dass die bisher verwendeten Vektoren zwar nur sehr selten zu schweren Nebenwirkungen führen, aber relativ häufig Auswirkungen auf die Expression zellulärer Gene haben. Diese Vektoren beeinflussen also Wachstum und Funktion genmodifizierter Zellen auch im ansonsten gesunden Organismus. Dies zeigte sich auch in der oben beschriebenen CGD-Studie. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen ist wahrscheinlich von vielen weiteren Faktoren und von der Grunderkrankung abhängig; dies kann im experimentellen Modell zwar analysiert werden, wird aber letztlich erst in der klinischen Erprobung eindeutig erkennbar. Sowohl bei der Vektorentwicklung als auch bei der klinischen Umsetzung besteht also weiterhin erheblicher Forschungsbedarf.

Die genannten Erfolge der Gentherapie wurden durch eine stark verbesserte Effizienz des Gentransfers ermöglicht. So können zum Beispiel blutbildende Zellen heute mit hoher Effizienz (>50 Prozent) genetisch modifiziert werden. Das Erreichen effektiver therapeutischer Wirkspiegel ging jedoch einher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit symptomatischer Nebenwirkungen. Dies bedeutet gleichzeitig, dass – wie bei anderen Arzneimitteltherapien – bei weiterer Dosiserhöhung der bisher verwendeten Vektoren Nebenwirkungen wahrscheinlicher und ausgeprägter werden dürften. Dosisfindung und Toxizitätsermittlung gehört seit jeher untrennbar zur Entwicklung pharmazeutischer Wirksubstanzen, und auch hier macht die Gentherapie keine Ausnahme. Durch genaue Erforschung der molekularen Ursachen sind vielversprechende Ansätze erkennbar geworden, die das Nutzen-Risiko-Profil der nächsten Generationen von Genvektoren deutlich verbessern werden. Für eine Reihe von monogenetischen Erbkrankheiten und die erworbenen Erkrankungen Krebs und HIV-Infektion/AIDS bietet die Gentherapie daher mehr denn je innovative und verfolgenswerte Therapieansätze. Ziel der HIV-Gentherapie ist dabei insbesondere das Einbringen schützender Gene (die zum Beispiel den Viruseintritt verhindern) in Blutstammzellen des Patienten, wobei die erfolgreich behandelten Zellen dann möglichst langfristig HIV-resistente Immunzellen produzieren und so das Immunsystem funktionell erhalten sollen.

Im Gegensatz zur oben dargestellten Methode bei unbehandelt tödlich verlaufenden Krankheiten erfordert die Anwendung von Gentherapie-Vektoren zur Expression von Antigenen als Impfstoff den Einsatz von Vektoren und Verfahren mit sehr geringem Nebenwirkungsrisiko. Auch in diesem Fall muss sich die Nutzen-Risiko-Analyse auf die gegenwärtig eingesetzten Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten beziehen, deren Nebenwirkungsrisiko im Promillebereich oder darunter liegt. Für diese Anwendung kommen daher beispielsweise nicht-virale Vektoren oder vermehrungsunfähige virale Vektoren zum Einsatz, die nur eine vorübergehende und lokale Zellmodifizierung, aber keine chromosomale Integration bewirken. Das Risiko dieser Vektoren wird als sehr gering eingeschätzt, allerdings ist auch die Gentransfer-Effizienz niedriger und die Genexpression nur vorübergehend. In jedem Fall ist vor der klinischen Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln, wie bei anderen Arzneimitteln auch, eine auf den einzelnen Ansatz bezogene verantwortungsvolle Nutzen-Risiko-Analyse vorzunehmen.

Aufgrund der Risiken gentherapeutischer Verfahren mit inserierenden Vektorsystemen sowie der für ihre Entwicklung notwendigen Kostenaufwendungen ist eine Anwendung retroviral modifizierter Zellen am Menschen auf absehbare Zeit nur zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen unter genauer Abwägung des jeweiligen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zulässig. Vektorsysteme, die keine dauerhaften Veränderungen hervorrufen – und die sich demnach von anderen pharmazeutischen Wirkstoffen nicht prinzipiell unterscheiden – sind dagegen nach umfangreichen Sicherheitstests des jeweiligen Vektors und transgenen Produkts auch bei nicht lebensbedrohlichen Erkrankungen einsetzbar. Selbst mit nachgewiesenermaßen sicheren Vektoren ist jedoch eine nicht-medizinisch indizierte leistungsverbessernde Anwendung der Gentherapie, etwa im Leistungssport (Gendoping), aus ethischen und medizinischen Gründen nicht vertretbar.

4 Aktuelle Situation und weiterer Forschungsbedarf

Die Forschung zur Entwicklung einer erfolgreichen Gentherapie ist beispielhaft für andere Bereiche der *translationalen Forschung*, in der Erkenntnisse aus der biomedizinischen Grundlagenforschung direkt in die klinische Anwendung übertragen werden sollen. Dieser Bereich der Medizin steht besonderen Herausforderungen und Schwierigkeiten gegenüber, und sein Erfolg hängt in hohem Maße von einem funktionierenden Dialog zwischen Grundlagenwissenschaft (zum Beispiel zur Vektorentwicklung und Optimierung) und angewandter klinischer Forschung ab. Von besonderer Bedeutung für die erfolgreiche Entwicklung der Gentherapie-Forschung in Deutschland ist das Zusammenwirken von Grundlagenforschern und in der Behandlung der Zielkrankheit erfahrenen Ärzten in einem Team. Wie aus den oben dargestellten Ergebnissen bisheriger klinischer Studien deutlich wird, erfordert die Weiterentwicklung Erfolg versprechender Gentherapie-Ansätze einen iterativen Optimierungsprozess, der, anders als in der bisherigen klinischen Forschung, neue Erkenntnisse aus dem Labor in die Klinik transportiert, dort testet, eine Hypothese erhärtet oder verwirft und anschließend erneute präklinische Optimierungen nach sich zieht. Dies hat selbstverständlich nach strengen ethischen Kriterien zu erfolgen.

In Deutschland ist besonders durch die gezielte Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und die Projektförderung durch die DFG in den letzten zehn Jahren eine substanzielle Zahl erfolgreicher und interdisziplinär arbeitender Gentherapie-Gruppen etabliert worden. Vor allem ist es gelungen, eine Reihe jüngerer Naturwissenschaftler und Mediziner aus den USA nach Deutschland zurückzuholen. Insbesondere auf den Gebieten der Vektorentwicklung und der Genominsertionsanalyse retroviraler Vektoren, aber auch bei der Durchführung klinischer Gentherapie-Studien, haben deutsche Wissenschaftler eine international anerkannte Position errungen. Die Pionierzeit der raschen Erfolge in der Gentherapie-Forschung geht zu Ende. Mehr und mehr ist eine systematische Grundlagenforschung zur Lösung der erkannten Probleme notwendig. Bei entsprechender Förderung sollte die deutsche Forschungstradition der systematischen und detaillierten Analyse eine gute Grundlage bieten, langfristig die erreichte Position zu erhalten und auszubauen. Forschungsbedarf besteht dabei insbesondere in den Bereichen (i) Verbesserung von Effizienz und Sicherheit der Gentransfer-Vektoren, (ii) Optimierung der Spezifität der verwendeten Viren für definierte Zielzellen zum Einsatz in der *in vivo*-Gentherapie, (iii) Untersuchung des Verbleibs genmodifizierter Zellen im Patienten und (iv) Erforschung der molekularen Ursachen von Nebenwirkungen. Neben diesen unmittelbaren Forschungsthemen spielt für die Entwicklung der Gentherapie auch der Aspekt der Vektorproduktion und -tests eine wichtige Rolle, der bei unzureichender Unterstützung limitierend für den weiteren Fortschritt werden könnte.

Bei den ersten klinischen Erfolgen der Gentherapie bei der Behandlung von X-SCID bestanden besondere Voraussetzungen: Die von diesen Patienten entnommenen defekten Knochenmarkzellen erhalten durch den therapeutischen Gentransfer einen Selektionsvorteil, da sie nach Rücktransplantation in den Patienten auf die natürlichen Signale des Körpers ansprechen und sich vermehren können. Durch diese „geheilten“ Zellen wird das Immunsystem regeneriert, und dieser Selektionsvorteil erlaubt auch bei Behandlung einer relativ geringen Zahl von Zellen außerhalb des Organismus (*ex vivo*) einen therapeutischen Erfolg. Analog trat bei der gentherapeutischen Behandlung der CGD anscheinend ein Selektionsvorteil für die *ex vivo* therapierten Zellen durch Insertion des Vektorgenoms in für das Zellwachstum bedeutsame Gene auf. Bei den meisten Erkrankungen erwartet man jedoch keinen Selektionsvorteil für die behandelten Zellen. Darüber hinaus ist – wie oben gesagt – eine weitere Erhöhung der Vektordosis möglicherweise mit erhöhten Komplikationen verbunden. Demzufolge besteht weiterhin Forschungsbedarf bei der Entwicklung effizienter und gleichzeitig sichererer Vektoren sowie bei der Untersuchung des Risikoprofils therapeutisch einzusetzender Gene, zunächst *in vitro* und im Tiermodell und – bei entsprechendem Erfolg – im Rahmen klinischer Studien. Durch ein besseres Verständnis der Faktoren, die zur Vervielfältigung der verwendeten Viren beitragen, können Verbesserungen erzielt werden, wobei mittelfristig eine weitere Optimierung durch Verknüpfung viraler Funktionskomplexe aus verschiedenen Viren sowie in Kombination mit nicht-viralen Systemen erwartet werden kann. So könnte es möglich werden, erwünschte Eigenschaften unterschiedlicher Vektorsysteme miteinander zu verknüpfen und möglicherweise unerwünschte Eigenschaften auszuschalten. Vor dem Hintergrund des sich entwickelnden Gebiets der synthetischen Biologie scheint die synthetische Herstellung eines Gentransfer-Vektors realisierbar.

Neben der Tatsache, dass nur relativ wenige Zellen bei der *ex vivo*-Gentherapie behandelt werden können, besteht der weitere Nachteil darin, dass – mit Ausnahme der Zellen des Blutes – die meisten Körperzellen nicht einfach für die Therapie in Zellkultur entnommen werden können. Daher wird eine Verabreichung des Gentransfer-Vektors im Patienten (*in vivo*) angestrebt. Dabei werden die verabreichten Vektoren in ihrer Konzentration im Blut sehr rasch verdünnt und kommen mit vielen anderen, nicht von der jeweiligen Erkrankung betroffenen Zellarten in Berührung. Um therapeutisch wirksam zu werden und möglichst geringe Nebenwirkungen in anderen Zellen auszulösen, müssen die *in vivo* applizierten Vektoren daher viel spezifischer und viel effektiver beim Eindringen in ihre jeweiligen Zielzellen und in ihrer therapeutischen Wirkung in diesen Zellen sein als beim *ex vivo*-Gentransfer. Die Erhöhung der Spezifität der Vektoren für therapeutisch bedeutsame Zielzellen des Organismus und der Effektivität ihres Eindringens und ihrer Wirkung in diesen Zellen stellt daher ein weiteres zentrales Forschungsthema und eine unabdingbare Voraussetzung für eine breitere klinische Anwendung der Gentherapie dar.

Forschungsbedarf besteht weiterhin bei der Untersuchung der molekularen Ursachen von Nebenwirkungen der Gentherapie. Gerade dieses Thema ist durch das Auftreten von drei Leukämiefällen bei 28 erfolgreich behandelten Patienten mit X-SCID hoch aktuell geworden. Das Risiko von Nebenwirkungen, die durch den weitgehend ungerichteten Einbau des retroviralen Vektorgenoms in das Genom der Wirtszelle verursacht werden kann, war ursprünglich als sehr gering eingeschätzt worden. Durch den zufälligen Einbau kann die Funktion von Genen, die das normale Zellwachstum steuern, gestört werden, was zu ungerichtetem Wachstum und Tumoren führen kann. Trotz erheblicher Fortschritte sind die Ursachen des unerwartet gehäuft auftretens dieser Nebenwirkung bei den X-SCID-Patienten noch nicht völlig geklärt. Die Aufklärung der Ursachen von Nebenwirkungen wird nicht nur zum Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen, sondern auch zu effektiveren und sichereren Gentransfer-Protokollen und Vektoren für die klinische Anwendung führen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine Veränderung der Zellproliferation durch Vektorinsertion möglicherweise häufiger auftritt, diese aber nicht notwendigerweise zu Tumoren führt. Die Erforschung der zugrunde liegenden Ursachen und Bedingungen ist für die weitere Entwicklung dieses Ansatzes der Gentherapie von entscheidender Bedeutung. Neben dem ungerichteten Einbau des Vektors kann auch das verwendete therapeutische Gen selbst bei der Tumorentstehung eine Rolle spielen. Erste Studien diesbezüglich zeigten, dass diese Effekte erst mit einiger Verzögerung auftreten und sich daher in Kurzzeitexperimenten möglicherweise nicht manifestieren. Es gilt daher, langfristige präklinische Beobachtungen durchzuführen und Tiermodelle zu entwickeln, die entsprechende Nebenwirkungen möglichst schnell anzeigen.

Ein zentraler Faktor für die klinische Anwendung der Gentherapie ist die Herstellung der erforderlichen Menge des Gentransfer-Arzneimittels entsprechend den regulatorischen Vorgaben („Good Manufacturing Practice“ bei Herstellung des Prüfartzneimittels (GMP), „Good Laboratory Practice“ bei pharmakologisch-toxikologischen Tests (GLP), „Good Clinical Practice“ bei der klinischen Prüfung (GCP)). Die Entwicklung der Gentherapie liegt derzeit weitgehend in den Händen von akademischen Forschungsgruppen und kleinen Biotechnologie-Unternehmen. Es steht außer Frage, dass universitäre Gruppen in der Regel nicht in der Lage sind, eine Vektorherstellung entsprechend GMP-Vorgaben zu erreichen. In anderen Ländern sind unterschiedliche Wege hinsichtlich der GMP-Produktion von Gentherapie-Vektoren oder genetisch modifizierten Zellen begangen worden. In den USA haben sich universitäre Einrichtungen, Biotechnologiefirmen und das NIH engagiert. Die französische Stiftung „l'Association Française contre les Myopathies“ hat von 1997 bis 2003 ein „Gene Vector Production Network“ etabliert, um die Nutzung und Modifizierung von Gentherapie-Vektoren für Forschungszwecke zu erleichtern. Eine der Ideen war, daraus ein europäisches Netzwerk auch für die GMP-Produktion aufzubauen, was aber nicht verwirklicht wurde. In Großbritannien hat das Department of Health für den Zeitraum 2003 bis 2008 vier Millionen GBP zur Produktion von Gentherapie-Vektoren für Gentherapie-Studien innerhalb des NHS (National Health Systems) bereitgestellt. In Deutschland bestehen derzeit Möglichkeiten zur GMP-gerechten Herstellung von Vektoren für die Gentherapie bei Biotechnologie-Unternehmen, einigen Pharmafirmen sowie am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Grundsätzlich können Vektorproduktion und -tests sowohl über Etablierung gemeinsamer Produktionsstätten im öffentlichen Bereich als auch durch hierauf spezialisierte mittelständige Unternehmen (häufig als Ausgründungen universitärer Gruppen) als Serviceanbieter realisiert werden, wobei in jedem Fall eine ausreichende Finanzierung hierfür erforderlich ist. Diese Kosten können derzeit nur selten durch die Projektförderung der interdisziplinär arbeitenden akademischen Forschungsgruppen von Ärzten und Naturwissenschaftlern getragen werden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Gentherapie nur im Wechselspiel zwischen Forschung und Entwicklung auf der einen und klinischer Prüfung auf der anderen Seite

erfolgreich fortentwickelt werden kann, stellt der Aspekt von Vektorproduktion und -tests einen wichtigen Standortfaktor für dieses Forschungsgebiet dar.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass grundlegende Fortschritte in der erfolgreichen Anwendung der Gentherapie nur auf der Basis intensiver grundlagenorientierter, präklinischer und klinischer Forschung und Prüfung sowie in stetiger Kommunikation dieser Teilbereiche erzielt werden können. Diesem Forschungsbedarf trägt die DFG unter anderem durch die Einrichtung des Schwerpunktprogramms „Mechanismen des Zelleintritts und der Persistenz von Genvektoren“ im Jahr 2005 Rechnung. Das Ziel dieses Schwerpunktprogramms ist die fachübergreifende Untersuchung der biologischen Sicherheit des Eintritts und der Persistenz von viralen und nicht-viralen Gentransfer-Vektoren mit wissenschaftlichem Fokus auf den Zellen des blutbildenden und lymphatischen Systems. Dieser stärker grundlagenorientierte DFG-Schwerpunkt ergänzt sich mit anderen nationalen („Innovative Therapien“ des BMBF) und internationalen (CLINIGEN der EU) Förderinitiativen, die zur klinischen Anwendung überleiten. Da jede dieser Förderinitiativen jeweils nur einen Teil des für die translationale Forschung notwendigen Spektrums der Grundlagen- und der klinischen Forschung abdeckt, ist eine enge Absprache zwischen den verschiedenen Förderorganisationen unabdingbar, um den disziplinübergreifenden Gruppen von Wissenschaftlern und Klinikern ein Förderangebot in der benötigten Breite zu bieten. Das gemeinsam von BMBF und DFG durchgeführte Programm zur Förderung klinischer Studien zeigt, wie eine erfolgreiche Zusammenarbeit in diesem Bereich aussehen kann. Einen alternativen Weg bietet das Programm der Klinischen Forschergruppen der DFG, in denen auf der Basis einer klar umrissenen thematischen Fokussierung klinisch relevante Forschungsfelder in den Kliniken, auch unter Mitarbeit von Grundlagenwissenschaftlern, schwerpunktmäßig verankert werden. Die enge Interaktion zwischen Grundlagenforschern und Klinikern innerhalb eines solchen Verbunds gewährleistet optimale Bedingungen für Erfordernisse der translationalen Forschung. Als Beispiel hierfür sei die Klinische Forschergruppe „Stammzell-Therapie“ an der Medizinischen Hochschule in Hannover genannt, in der auch gentherapeutische Ansätze in die Klinik getragen werden.

5 Rechtliche und ethische Aspekte

Der Keimbahngentransfer ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz wegen des mit ihm verbundenen unabsehbaren Risikopotenzials aus guten Gründen verboten. Auf ihn wird daher im Folgenden nicht näher eingegangen.

Die somatische Gentherapie wirft dagegen im Vergleich zu anderen innovativen Therapien keine grundlegend anderen oder neuen ethischen oder rechtlichen Probleme auf. Vor einer Erstanwendung am Menschen sind die mit ihr verbundenen Risiken tierexperimentell abzuklären. Die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer hat zudem in mehreren Grundsatzentscheidungen von individuellen Heilversuchen mit Gentransfer-Arzneimitteln abgeraten, weil eine Therapieentwicklung rational nur durch Erkenntnisgewinn aufgrund der Anwendung an einer Reihe von Probanden oder Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung möglich erscheint.

Die Herstellung gentechnisch veränderter Organismen im Labor sowie die Errichtung und der Betrieb gentechnischer Anlagen unterliegen der Anmelde- oder Genehmigungspflicht nach den §§ 8ff. des Gentechnikgesetzes (GenTG). Das Gentechnikgesetz erfasst dagegen nicht die Anwendung von gentechnisch veränderten Organismen am Menschen. Auf eine klinische Prüfung ist daher vor allem das Arzneimittelgesetz (AMG), auf die spätere Zulassung die EG Verordnung 726/2004 anzuwenden. Allerdings kann der Behandlungsraum im Rahmen einer klinischen Prüfung eine gentechnische Anlage im Sinne des Gentechnikgesetzes darstellen.

Wie jede andere im Versuchsstadium befindliche Arzneimitteltherapie bedarf die klinische Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln einer freiwilligen und selbst bestimmten Einwilligung der Studienteilnehmer; der Einwilligung muss eine ausreichende Aufklärung vonseiten eines Arztes vorangegangen sein, die insbesondere auch Hinweise auf die Neuartigkeit der Maßnahme und die zu erwartenden beziehungsweise zu befürchtenden Risiken umfassen muss. Vor und bei Durchführung der klinischen Prüfung ist zudem eine Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, in deren Rahmen die Risiken der Arzneimittelanwendung und das Schutzbedürfnis der Zielgruppe (Patienten oder gesunde Probanden) einerseits gegenüber dem möglichen Nutzen für die Zielgruppe und der Bedeutung des Arzneimittels für die Medizin andererseits abzuwägen sind. Diese Abwägung führt beispielsweise dazu, dass Gentransfer-Arzneimittel mit geringem Risiko als vorbeugende Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten an gesunden Probanden angewandt werden, während andere Gentransfer-Arzneimittel zur Therapie letaler Krankheiten wie beispielsweise bestimmter Hirntumoren lediglich an konventionell atherapierten Patienten mit einer Lebenserwartung von nur noch wenigen Monaten erprobt werden.

Mit Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) im Jahr 2004, durch welche die europäische GCP-Direktive (Richtlinie 2001/20/EG) umgesetzt wurde, ist speziell festgelegt, welche Richtlinien und Vorschriften für die Herstellung und Entwicklung bis hin zur Marktzulassung von Gentherapie- oder Gentransfer-Arzneimitteln (beide Begriffe sind weitgehend synonym) anzuwenden sind und den gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis definieren. Nach § 4 Abs. 9 des Arzneimittelgesetzes gehören dieser Arzneimittelgruppe zum einen virale und nicht-virale Gentransfer-Vektoren, Plasmid-DNA und onkolytische Viren für den *in vivo*-Gentransfer, zum anderen *ex vivo* genetisch modifizierte Zellen an.

Zulassungspflicht besteht in der Gentherapie zum einen für industriell oder gewerblich hergestellte Individualrezepturen. Betroffen sind beispielsweise von Unternehmen oder auch Blutbanken hergestellte Gentransfer-Arzneimittel, die nach einem einheitlichen Muster unter Verwendung derselben Genfahre und desselben therapeutischen Gens genetisch modifizierte Zellen enthalten und an Ärzte zur Anwendung im Rahmen der Prävention, Therapie oder *in vivo*-Diagnostik bei einem bestimmten Patienten abgegeben werden sollen. Zulassungspflicht besteht zum anderen für vorab hergestellte Gentransfer-Arzneimittel für die *in vivo*-Verabreichung bei vielen Patienten, wie zum Beispiel virale Vektoren. Die Zulassung kann auf der Basis von Ergebnissen klinischer Prüfungen der Phasen I bis III bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beantragt werden.

Vor Beginn einer klinischen Prüfung sind die positive Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission und die Genehmigung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) notwendig. Ethikkommissionen ziehen, soweit keines ihrer Mitglieder einschlägige Expertise aufweist, bei der Bewertung von Anträgen auf klinische Gentherapie-Prüfung externe Experten zur Beratung hinzu. Die von 1994 bis 2005 übliche Beratung der Ethikkommissionen durch die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer wurde durch einen Beschluss des Vorstands der Bundesärztekammer bis auf Weiteres ausgesetzt.

Durch die 12. AMG-Novelle wurden die Genehmigungs- beziehungsweise Stellungnahmefristen des Paul-Ehrlich-Instituts beziehungsweise der zuständigen Ethikkommission gesetzlich festgelegt, was die Verfahren beschleunigt. Bei der klinischen Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen, zum Beispiel virale Vektoren und bedingt vermehrungsfähige Viren oder Mikro-Organismen beinhalten, umfasst die Genehmigung der klinischen Prüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut auch die erforderliche Freisetzungsgenehmigung. Gleiches gilt für die Zulassung genterapeutischer Arzneimittel durch die EMEA.

Da Gentransfer-Arzneimittel eine neue Klasse von Arzneimitteln darstellen, die einem anhaltenden Entwicklungsprozess unterliegen, können regulatorische Leitfäden in der Regel nur generelle Hinweise geben. Über Studien zum Nachweis von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines gegebenen Gentransfer-Arzneimittels muss zumeist im Einzelfall entschieden werden. Dabei sind kleine Biotechnologie-Unternehmen oder akademische Forschungseinrichtungen häufig mit neuen Fragen konfrontiert. Hier kann der Antragsteller beim Paul-Ehrlich-Institut eine Beratung im Vorfeld der Antragstellung auf klinische Prüfung in Anspruch nehmen. Dabei ist die Geheimhaltung der Daten und die Vertraulichkeit des Inhalts der Beratungsgespräche gesetzlich garantiert.

Seit dem Jahr 2004 wurde eine europäische Datenbank (EudraCT) bei der EMEA installiert, welche den zuständigen Behörden, der Europäischen Kommission und der EMEA die notwendigen Informationen über klinische Prüfungen in allen europäischen Mitgliedstaaten gibt. Dieses Register ist allerdings nicht öffentlich zugänglich. In Deutschland existiert zusätzlich das „Deutsche Register für somatische Gentransferstudien“ (DeReG). Dieses Register wurde 2001 auf Betreiben der Deutschen Gesellschaft für Genterapie (DG-GT) und der Kommission Somatische Genterapie in Freiburg eingerichtet und durch das BMBF gefördert. Es erfasst Informationen, die in keinem anderen derzeit verfügbaren internationalen Studienregister abgefragt werden können. So werden in dem Freiburger Register auch Nebenwirkungen bei einzelnen Patienten aus kleinen Phase-I-Studien registriert. Außerdem kann durch dieses Register die Öffentlichkeit bei Bedarf (auftretende Nebenwirkungen oder Erfolge) schnell und zuverlässig informiert werden. Der Erhalt eines solchen öffentlich zugänglichen Registers erscheint daher sinnvoll, um die Transparenz im Bereich Genterapie zu erhöhen. Die DFG fordert daher weiterhin von Antragstellern, dass vor der Bewilligung von klinischen Forschungsprojekten die Registrierung der Genterapie-Studie im DeReG nachgewiesen wird. Ob das geplante Nationale Studienregister die genannten Aufgaben in analoger Weise erfüllen kann, ist derzeit offen und wird sich erst in der weiteren Umsetzung zeigen.

Während man den genterapiespezifischen rechtlichen Rahmen als ausreichend betrachten kann, gelten die grundsätzlichen regulatorischen und strukturellen Probleme in gleicher Form für die genterapeutische Forschung im klinischen Umfeld, wie sie allgemein für die akademisch betriebene klinische Forschung in Deutschland herrschen. Die Rahmenbedingungen für die klinische Forschung in Deutschland insgesamt günstiger zu gestalten würde daher auch die Situation der im Bereich der klinischen Umsetzung der Genterapie forschenden Wissenschaftler erheblich verbessern. Die hier bestehenden Probleme und auch entsprechende Lösungsvorschläge sind in der DFG-Denkschrift zur Klinischen Forschung aus dem Jahr 1999 sowie in den „Zehn Eckpunkten zur klinischen Forschung“ aus dem Jahr 2004 beschrieben, die in weiten Teilen noch nichts von ihrer Aktualität eingebüßt haben.

6 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Seit der ersten Stellungnahme der DFG zur Gentherapie aus dem Jahr 1995 hat die somatische Gentherapie insbesondere bei monogenetisch bedingten Immunschwächekrankheiten eindeutige therapeutische Erfolge gezeigt. Bei anderen potenziellen Anwendungen befindet sie sich noch in eher frühen Stadien.
- Wie jede medizinische Behandlung beinhaltet auch die Gentherapie Risiken, die genau überwacht und hinsichtlich ihrer molekularen Ursachen aufgeklärt werden müssen. Die klinische Anwendung erfordert eine sorgfältige Abschätzung von Nutzen und Risiken für die jeweiligen Indikationen. Dabei muss die öffentliche Diskussion von Erfolgen und Rückschlägen auch die Prognose der Grunderkrankung und alternative Therapieoptionen berücksichtigen.
- Die Anwendung der Gentherapie ist dem therapeutischen und präventiven Bereich vorbehalten. Eine Anwendung für das Gendoping oder den kosmetischen Bereich wird abgelehnt.
- Die Therapie mit retroviralen Vektoren sollte, solange keine sicheren Viren vorliegen, nur bei Krankheiten ohne alternative therapeutische Option zum Einsatz kommen.
- Die Gentherapie hat weiterhin einen hohen Forschungsbedarf. Dabei sollte Grundlagenforschung in direkter, interdisziplinärer Verknüpfung mit Untersuchungen im Tiermodell und mit klinischen Studien durchgeführt werden. Förderprogramme wie die Klinischen Forschergruppen bieten eine Grundlage hierfür und sollten zunehmend durch Mittel zur Unterstützung translationaler Forschung seitens der Fakultäten ergänzt werden. Darüber hinaus muss die notwendige Finanzierung der aufwändigen Vektorproduktion in geeigneten, nach GMP-Richtlinien genehmigten Anlagen beziehungsweise durch kommerzielle Anbieter gesichert sein.
- Aktueller Forschungsbedarf besteht insbesondere bezüglich der Entwicklung effizienter und sicherer Vektoren für die Anwendung *in vitro* und *in vivo* inklusive erhöhter Spezifität für definierte Zielzellen sowie bezüglich der molekularen Untersuchung der Wirkungen und Nebenwirkungen. Dabei muss auch das Risikoprofil klinisch einzusetzender therapeutischer Gene berücksichtigt werden.
- Die bestehenden rechtlichen Rahmenbedingungen zur Gentherapie sind ausreichend.
- Die Erfassung von Gentransfer-Studien der Phase I und II in einem zentralen Register hat sich bewährt und ist nach wie vor sinnvoll. Die Registrierung sollte auch weiterhin Voraussetzung für eine Förderung durch die DFG sein.

7 Weiterführende Literatur

Baum C, Dullmann J, Li Z, Fehse B, Meyer J, Williams DA, von Kalle C: Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. *Blood*. 2003 Mar 15; 101 (6): 2099-2114. Epub 2003 Jan 2. Review.

Guidance for Industry Gene Therapy Clinical Trials - Observing Participants for Delayed Adverse Events. FDA CBER. www.fda.gov/Cber/gene.htm.

Hallek M, Buening H, Ried MU, Hacker U, Kurzeder C, Wendtner C-M: Grundlagen der Gentherapie. *Internist* 2001; 42: 1306-1313.

Kay MA, Glorioso JC, Naldini L: Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nat Med*. 2001 Jan; 7 (1): 33-40. Review.

von Kalle C, Baum C, Williams DA: Lenti in red: progress in gene therapy for human hemoglobinopathies. *J Clin Invest*. 2004 Oct; 114 (7): 889-891.

Nabel GJ: Genetic, cellular and immune approaches to disease therapy: past and future. *Nat Med*. 2004 Feb; 10 (2): 135-141. Review.

O'Connor TP, Crystal RG: Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. *Nat Rev Genet*. 2006 Apr; 7 (4): 261-176. Review.

Nienhuis AW, Dunbar CE, Sorrentino BP: Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther*. 2006 Jun; 13 (6): 1031-1049. Epub 2006 Apr 19.

DFG-Denkschrift „Klinische Forschung“. 1999.
www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/archiv/denkschrift_klinische_forschung.html

Internetadressen:

Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG)
www.dereg.de

Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V. (DG-GT)
www99.mh-hannover.de/kliniken/zellth/dggt

European Society for Gene Therapy (ESGT)
www.esgt.org

Paul-Ehrlich-Institut
www.pei.de

8 Glossar

AAV-Vektoren: Adeno-assoziierte Viren, die in der Gentherapie eingesetzt werden. Sie sind in der Regel nicht mit humanen Krankheiten assoziiert, bilden stabile Partikel und infizieren auch ruhende Zellen, wo sie sich stabil ins Genom integrieren können. AAV-Partikel haben jedoch nur eine sehr begrenzte Aufnahmekapazität für fremde Gene. Damit sich das AAV vermehren kann, benötigt es ein zweites Virus (so genanntes Helfervirus, meist ein Adeno- oder Parvovirus).

ADA-SCID: Eine angeborene schwere kombinierte Immunerkrankung (SCID, severe combined immunodeficiency), bei der durch einen Gendefekt das Enzym Adenosin-Deaminase (ADA) fehlt. Als Folge kann der Körper ein für die weißen Blutkörperchen giftiges Protein nicht abbauen und die für die Immunabwehr wichtigen T-Lymphozyten reifen im Knochenmark nicht oder nur in zu geringer Zahl heran. Die von dieser Krankheit betroffenen Kinder sind allen Krankheitserregern fast vollkommen schutzlos ausgesetzt und überleben trotz Behandlung und einem Leben unter sterilen Bedingungen nur selten ihre Kindheit.

Adenosin-Deaminase-Mangel: s. ADA-SCID.

Adenovirale Vektoren: Adenoviren sind unter anderem für Erkältungskrankheiten beim Menschen verantwortlich. Replikationsdefekte Vektoren haben eine relativ hohe genetische Aufnahmekapazität, können in höheren Dosierungen jedoch zu starken Immunantworten nach der Verabreichung führen.

AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz). Eine aktuelle Fassung finden Sie unter www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html.

BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung.

CGD: Chronic Granulomatous Disease, s. chronische Granulomatose.

Chromosomale Integration: Fester Einbau viraler oder eingeführter Fremdgene in die Chromosomen des Empfängers.

Chronische Granulomatose: Genetisch bedingte Störung der Sauerstoffradikalbildung von Phagozyten. Durch die gestörte Phagozytenfunktion sind die Patienten stark infektionsanfällig und leiden an entzündlichen Erkrankungen.

DeReG: Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (www.dereg.de). Dieses Register ist öffentlich zugänglich.

DG-GT: Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V.

EMA: European Medicines Agency, Arzneimittelzulassungsbehörde der EU.

EudraCT: EU-weites Register für Klinische Studien der EMA. Dieses Register ist nicht öffentlich zugänglich.

Ex vivo-Gentransfer: Gentransfer-Verfahren, bei dem die Zielzellen, in der Regel des blutbildenden Systems, zunächst aus dem Körper isoliert werden, um dann mit dem Vektor genetisch verändert und gegebenenfalls angereichert zu werden. Anschließend werden diese Zellen wieder dem Körper verabreicht.

GCP: s. Good Clinical Practice.

Genexpression: Umsetzung der genetischen Information, meist in Form von Proteinen, zur Bildung von Zellstrukturen und Signalen.

Genfahre: Andere Bezeichnung für einen (Gen-)Vektor.

GenTG: Gentechnikgesetz. Eine aktuelle Fassung finden Sie unter www.gesetze-im-internet.de/gentg/index.html.

Gentherapie: Heilansatz durch Einbringen von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen.

Gentransfer: Der methodische Vorgang des Einbringens von Genen in Zellen.

GLP: s. Good Laboratory Practice.

GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor. Ein so genanntes Zytokin, welches das Wachstum von Makrophagen anregt und damit eine Immunreaktion gegen bestimmte Formen von Hautkrebs induzieren kann.

GMP: s. Good Manufacturing Practice.

Good Clinical Practice: Internationale Regeln zur Vorbereitung und Durchführung klinischer Studien nach ethischen und praktischen Aspekten auf der Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnis. Weitere Details (Englisch) finden Sie unter www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf.

Good Laboratory Practice: Internationale Regeln und Standards zur Qualitätssicherung der organisatorischen Prozesse und Bedingungen von nicht-klinischen Gesundheits- und Umweltprüfungen. Weitere Details (Englisch) finden Sie unter http://ec.europa.eu/enterprise/chemicals/legislation/glp/index_en.htm.

Good Manufacturing Practice: Internationale Regeln und Standards zur Qualitätssicherung in der Herstellung von medizinischen Produkten und Wirkstoffen. Weitere Details (Englisch) finden Sie unter www.emea.eu.int/Inspections/GMPHome.html.

In vivo-Gentransfer: Im Gegensatz zum *ex vivo*-Gentransfer (s. o.) werden hier die Genvektoren direkt in den Körper des Patienten eingebracht. In Abhängigkeit von der Zellspezifität des benutzten Vektors erfolgt dann die Infektion beziehungsweise der Einbau des Fremdgens mehr oder weniger zielgerichtet in bestimmte Zelltypen.

Keimbahngenttransfer: Gentransfer in Keimzellen (Ei- beziehungsweise Spermazellen oder deren Vorläufer). Veränderungen im Erbgut würden auch auf nachfolgende Generationen vererbt. Der Keimbahntransfer ist in Deutschland gesetzlich verboten.

Klinische Prüfung der Phasen I, II, III und IV: Studien zur Wirksamkeit und Toxizität von Arzneimitteln am Menschen. Diese Prüfungen unterliegen strengen Bestimmungen. In der Phase I wird zunächst an einer kleinen Zahl von gesunden Probanden die Toxizität beziehungsweise Verträglichkeit von neuen Wirkstoffen geprüft. Aufbauend auf den Ergebnissen der Phase I wird in Phase II an einer größeren Zahl von Studienteilnehmern die optimale Dosierung festgestellt. In der Phase III wird die eigentliche Wirkung an einer für eine statistisch valide Auswertung ausreichend großen Zahl von Patienten mit bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt. Hierzu gehört gegebenenfalls der Vergleich mit einem Scheinmedikament ohne wirksame Inhaltsstoffe (Placebo). Erst auf der Basis einer erfolgreichen Phase-III-Studie ist die Zulassung eines neuen Arzneimittels möglich. Danach können die Wirkungen einer neuen Therapie in ihrer zugelassenen Anwendung weiter untersucht beziehungsweise beobachtet werden. Man spricht dann von einer so genannten Phase-IV-Studie.

Monogene Erbkrankheiten: Krankheiten, die durch die Veränderung eines einzelnen Gens hervorgerufen werden.

Onkogen: Gen, das üblicherweise eine Rolle in der Zellzyklusregulation spielt und dessen Aktivierung durch Mutation zur Krebsentwicklung beiträgt oder diese auslöst.

Onkolytische Viren: Viren, die gezielt Tumorzellen infizieren und ausschalten können.

Plasmid-DNA: DNA, die nicht in ein Genom eingebaut ist, sondern als eigenständige, ringförmige Struktur in einer Zelle vorliegt. Diese wird bei der Zellteilung in der Regel nicht verdoppelt und verliert sich so nach mehreren Zellteilungen – es sei denn, die Plasmid-DNA wird dauerhaft in das Genom eingebaut.

Proto-Onkogen: Gen, das durch eine Mutation zu einem Onkogen (s. o.) verändert werden kann.

Retrovirale Vektoren: Genvektoren, die sich von Retroviren ableiten. Retroviren gehören zu den RNA-Viren, ihr RNA-Genom wird allerdings in DNA umgeschrieben und dauerhaft in das Genom einer Zelle eingebaut. Retrovirale Vektoren auf Basis der murinen Leukämieviren infizieren viele verschiedene Zelltypen zum Teil mit sehr hoher Effizienz. Allerdings können sie nicht teilungsaktive Zellen (zum Beispiel Nervenzellen) nicht infizieren. Dies kann jedoch durch Verwendung lentiviraler Vektoren auf Basis des HIV erreicht werden.

Somatische Gentherapie: Anwendung des Gentransfers auf somatische Zellen (s. u.). Genetische Veränderungen werden hierbei nicht an die Nachkommen weitergegeben.

Somatische Zellen: Körperzellen, deren genetische Information nicht an nachfolgende Generationen weitervererbt werden kann. Sie bilden den Großteil der menschlichen Zellen, lediglich Keimzellen (Ei- und Samenzellen) können Erbinformationen auf die nächste Generation übertragen und bilden die so genannte Keimbahn (s. o.).

Therapeutischer Index: Der therapeutische Index (auch therapeutische Breite oder therapeutischer Quotient) eines Arzneimittels beschreibt das Verhältnis seiner therapeutischen zu seiner toxischen Dosis. Je größer der therapeutische Index ist, umso ungefährlicher ist ein Arzneimittel.

T-Zell-Leukämie: Blutkrebs, bei dem die aus der Kontrolle geratene Regulation der Zellvermehrung weißer Blutzellen (T-Zellen) zu einer Überschwemmung von Blut und Lymphsystem mit entarteten Zellen führt.

Vektor: Ein Vehikel, das ein therapeutisches Gen in die Zellen des Patienten trägt. Neben verschiedenen, meist vermehrungsunfähigen Viren kommt Plasmid-DNA (s. o.) in reiner Form oder mit weiteren Reagenzien gemischt als nicht-viraler Vektor zum Einsatz.

X-SCID: Eine angeborene schwere kombinierte Immunerkrankung (SCID, severe combined immunodeficiency). Durch eine Mutation eines Gens für einen gemeinsamen Baustein mehrerer verschiedener Typen von Interleukinrezeptoren können keine Abwehrzellen des Immunsystems gebildet werden, sodass betroffene Patienten, meist Kinder, hochanfällig für Infektionen sind. Das zugrunde liegende Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert, daher die Bezeichnung X-SCID.

9 Mitglieder der Arbeitsgruppe „Gentherapie“, die die vorliegende Stellungnahme verfasst haben

Als Mitglieder der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung:

Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich – Vorsitzender –	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Abteilung Virologie Im Neuenheimer Feld 324 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Claus R. Bartram	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Institut für Humangenetik Im Neuenheimer Feld 366 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Jochen Taupitz	Universität Mannheim Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht Schloss 68131 Mannheim

Als externe Experten:

Prof. Dr. Klaus Cichutek	Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Paul-Ehrlich-Straße 51–59 63225 Langen
Prof. Dr. Charles Coutelle	Imperial College London Faculty of Life Sciences Division of Cell and Molecular Biology Wolfson Biochemistry Building Exhibition Road, South Kensington London SW7 2AY Großbritannien
Prof. Dr. Michael Hallek	Universität zu Köln Klinik I für Innere Medizin Hämatologie und Onkologie Joseph-Stelzmann-Straße 9 50931 Köln
Prof. Dr. Christof von Kalle	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg Im Neuenheimer Feld 350 69120 Heidelberg

10 Mitglieder der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung

Prof. Dr. Jörg Hinrich Hacker – Vorsitzender –	Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg Institut für Molekulare Infektionsbiologie Röntgenring 11 97070 Würzburg
Prof. Dr. Claus R. Bartram	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Institut für Humangenetik Im Neuenheimer Feld 366 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Herwig Brunner	Universität Stuttgart Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik Nobelstraße 12 70569 Stuttgart
Prof. Dr. Bärbel Friedrich	Humboldt-Universität zu Berlin Arbeitsbereich Mikrobiologie Institut für Biologie Unter den Linden 6 10099 Berlin
Prof. Dr. Werner Goebel	Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften (Biozentrum) Am Hubland 97074 Würzburg
Prof. Dr. Klaus-Peter Koller	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH S&MA, General Affairs Valorisation & Innovation, H 831 Industriepark Höchst 65926 Frankfurt
Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Abteilung Virologie Im Neuenheimer Feld 324 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Nikolaus Pfanner	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau Institut für Biochemie und Molekularbiologie Hermann-Herder-Straße 7 79104 Freiburg
Prof. Dr. Renate Renkawitz-Pohl	Philipps-Universität Marburg Fachgebiet Entwicklungsbiologie und Parasitologie Karl-von-Frisch-Straße 8 35043 Marburg
Prof. Dr. Bettina Schöne-Seifert	Westfälische Wilhelms-Universität Münster Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin Von-Esmarch-Straße 62 48149 Münster

Prof. Dr. Uwe Sonnewald	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik Lehrstuhl für Biochemie Staudtstraße 5 91058 Erlangen
Prof. Dr. Jochen Taupitz	Universität Mannheim Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht Schloss 68131 Mannheim
Prof. Dr. Gerd Utermann	Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik Schöpfstraße 41 6020 Innsbruck Österreich
Prof. Dr. Riccardo Wittek	Institut de Biotechnologie Batiment de Biologie Université de Lausanne 1015 Lausanne Schweiz

Zuständiger Programmdirektor der DFG:

Dr. Frank Wissing	Deutsche Forschungsgemeinschaft Kennedyallee 40 53175 Bonn
-------------------	--