

Entwicklung, Risiken und therapeutischer Nutzen der Gentherapie

Perikles Simon

Zentrale Arbeitshypothese

Die Gentherapie besitzt den Charakter einer *kausalen Therapie*, welche erbliche wie erworbene Erkrankungen durch einen Eingriff in unser Genom zu heilen vermag. Hierdurch unterscheidet sich ihr Risiko-/Nutzenpotential in gesellschaftlicher, wirtschaftlicher und wissenschaftlicher Hinsicht maßgeblich von Innovationen im Bereich der konventionellen Pharmakologie.

Aus der Arbeitshypothese abgeleitete Postulate

1. Alle für einen Krankheitsprozess ursächlichen Zellen, inklusive ihrer Vorläuferzellen, müssen von der Gentherapie erfasst werden.
2. Die Zellen müssen genetisch therapiert werden, bevor die Erkrankung sich manifestiert hat.
3. Die kranke Erbinformation muss ersetzt werden.
 1. a) Die Aktivität des eingebrachten Gens muss sich physiologisch regulieren lassen.
 3. b) Das therapeutische Gen muss an der richtigen Stelle in unsere Erbinformation integriert werden.
4. Ein Gen muss als Ganzes in die zu therapierenden Zellen eingebracht werden.
5. Die Vermittlung des Gentransfers sollte möglichst schonend und unter besonderer Beachtung immunologischer Reaktionen des Körpers geschehen.

Die Grenzen der Realisierbarkeit der Postulate

Es wird aufgezeigt, dass technische, theoretische und gesellschaftliche Gegebenheiten die Realisierung und Realisierbarkeit der jeweiligen Punkte sehr stark einschränken. In der Folge verliert die Gentherapie unter anderem den Status einer *kausalen Therapie*.

Fazit

Das Risiko-/ Nutzenpotential der Gentherapie ist nicht höher aber grundsätzlich anders als das von Innovationen im Bereich der klassischen Pharmakologie. Damit die Gentherapie erfolgreich sein kann, müssen von Seiten der Industrie, der öffentlichen Hand und der Grundlagenwissenschaft sehr große Anstrengungen unternommen werden, die genau diesem Umstand Rechenschaft tragen.

Theoretische Ziele und Möglichkeiten der somatischen Gentherapie

Die Gentherapie wird im Allgemeinen als Behandlung einer vererbten oder auch erworbenen Erkrankung durch die Vermittlung von Erbsubstanz (DNA) an Zellen definiert. Die Vorteile, die ein solches Verfahren prinzipiell gegenüber klassischen pharmakologischen Ansätzen beinhalten könnte, sind bereits in den 60er und 70er Jahren von der Wissenschaftsgemeinschaft ausgiebig diskutiert worden.¹ Ein ganz offensichtlicher Vorteil der Gentherapie ist beispielsweise, dass gerade die erblichen Erkrankungen zumindest theoretisch kausal behandelt werden könnten. Durch erhebliche Fortschritte im Bereich der Genomforschung sind heutzutage die Ursachen einer Vielzahl von erblichen Erkrankungen bekannt, welche auf einem mehr oder minder stark ausgeprägten Defekt unserer Erbsubstanz beruhen. Nicht nur Mediziner, sondern auch weite Teile der Normalbevölkerung, werden fast täglich damit konfrontiert, dass Patienten oder Angehörige mit erblichen Erkrankungen nur unzureichend mittels klassischer Pharmakotherapie oder anderer klassischer medizinischer Verfahren behandelt werden können. Oftmals offenbart sich eine große Kluft zwischen den Möglichkeiten, einem Patienten zu erklären, warum er krank ist und den Möglichkeiten ihm zu helfen.

Ein solches Beispiel ist die zystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, deren Häufigkeit regional unterschiedlich ist, aber in Europa in etwa 1 von 2000 Neugeborenen betrifft. Bei den Erkrankten liegt ein genetischer Defekt auf Chromosom 7 vor, der zu einer generalisierten Drüsen-Funktionsstörung des Körpers führt. Die-

se Störung bewirkt letztlich eine schleichende Zerstörung vieler körpereigener Organe, wie Lunge, Bauchspeicheldrüse und Leber. Trotz intensiver Therapie ist die Lebenserwartung stark eingeschränkt, so dass nur etwa 80% der Patienten überhaupt das 19. Lebensjahr erreichen. Der zugrunde liegende Gendefekt umfasst bei vielen Betroffenen nur eine einzige Punktmutation, also den Austausch einer einzigen Base unter den Abermilliarden von Basen, die unser Genom umfasst. Wäre man also in der Lage, diesen Gendefekt zu beheben, wären die Patienten geheilt. Würde sich dieser Gendefekt stabil – also bleibend – beheben lassen, so wäre der Patient durch eine einmalige Intervention für immer geheilt.

Die zystische Fibrose sei hier nur als ein Beispiel aufgeführt. Prinzipiell gilt zu bedenken, dass unsere Erbsubstanz die grundlegende Information für die Gestaltung aller unserer Proteine und somit der kompletten Funktionsebene unseres Körpers enthält. Sollte es, wie im Beispiel der zystischen Fibrose, gelingen, diese Informationsebene unseres Körpers bewusst zu manipulieren und die Informationen ohne Nebenwirkungen in den richtigen Kontext innerhalb der Zellen unseres Körpers zu setzen, so ließe sich die Funktionsebene unseres Körpers zunächst einmal in vielfacher Hinsicht – um nicht zu sagen beliebig – manipulieren. Die Aussage „beliebig“ muss selbstverständlich relativiert werden. Eine Voraussetzung wäre hierfür nämlich, dass wir die Informationsebene unseres Körpers und ihre Ursächlichkeit für eine bestimmte Funktion, welche wir korrigieren wollen, exakt verstehen. Für die Erkrankungen, für die ein solches Verständnis vor-

¹ L. Walters and J.G. Palmer, "The Ethics of Human Gene Therapy", *Oxford University Press*, 1997.

liegt und die deshalb nicht unbedingt erblicher Natur sein müssen, wäre dann allerdings eine gezielte Intervention mittels Gentherapie sehr vielversprechend. Von einem Verständnis der genetischen Grundlagen von komplexen Eigenschaften, wie beispielsweise der Intelligenz, die sich ziemlich wahrscheinlich – wenn überhaupt – erst aus einem komplizierten und interaktiven Zusammenspiel sehr vieler Gene ergibt, sind wir allerdings noch weit entfernt. Durch das mangelnde genetische Verständnis von wesentlichen persönlichkeitsbildenden Merkmalen, sind der Gefahr durch ein genetisches „*Enhancement*“, wie es ethisch immer wieder diskutiert wird, freilich noch deutlich Grenzen gesetzt.

Aus dem Potential der Gentherapie ergibt sich allerdings eine direkte Konkurrenz dieser Technologie zur klassischen Pharmakotherapie und somit ein bedrohliches Szenario für die Pharmaindustrie. Denn wenn die Gentherapie zunächst einmal in der Lage wäre, einen monogenetischen Effekt kausal und bleibend ohne gravierendere Nebenwirkungen zu beheben, so bestünde auch die Gefahr oder das Potential, mittels dieser Technik, eine ganze Reihe von chronischen, nicht erblichen Erkrankungen, wie beispielsweise Altersdiabetes, durch eine einmalige gezielte genetische Manipulation unseres Körpers zu behandeln. Gerade bei Erkrankungen wie Altersdiabetes, aber auch bei der Bluterkrankung und bei Krebs, wo die Ziele einer Korrektur der Funktionsebene des Körpers relativ einfach definiert werden können, würde die Gentherapie die klassische Pharmakotherapie schnell verdrängen.

Stellen Sie sich das Szenario vor, dass Sie einen Bluter, einen Diabetiker oder auch einen Krebskranken nur einmal behandeln und dann zeitlebens nicht mehr behandeln müssen. Die Kosten-

entlastung im Gesundheitssystem wäre sicherlich von enormem Ausmaß. Zwar ist es richtig, dass die Gentherapie eines einzelnen Patienten im Rahmen einer klinischen Studie pro Jahr zur Zeit in etwa 100.000 US-\$ kostet, doch diese Kosten ließen sich bei einem Routineeinsatz ganz erheblich senken und stünden sicherlich in keinem Verhältnis zu den Ausgaben, die im Rahmen einer chronischen Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen anfallen. Die somatische Gentherapie wäre somit eine der wenigen Entwicklungen in der modernen Medizin, die überhaupt das theoretische Potential aufweisen das Gesundheitssystem zu ent- und nicht weiter zu belasten. Bei vielen in der Entwicklung befindlichen Technologien und ganz besonders bei Neuerungen im Bereich der bildgebenden Diagnostik ist hingegen von vornherein absehbar, dass sich durch einen Einsatz der neuen Technologie im Gesundheitssystem die Kosten prinzipiell erhöhen müssen.

Das hier in Kürze aufgezeigte Szenario wurde immer wieder von Spezialisten im Bereich der Gentherapie auch gegenüber der Öffentlichkeit entwickelt. Es spielt dabei gezielt mit den Ängsten der Pharmaindustrie, die sich nicht unvorbereitet von einer neuen revolutionären Therapieform überrollt sehen möchte und weckt die Hoffnungen der öffentlichen Hand, die gerade in den kommenden Jahrzehnten zu massiven Einsparungen im Gesundheitssystem gezwungen sein wird. Wenige Spezialisten haben dies so pointiert zu skizzieren vermocht, wie der Gentherapiepionier French Anderson. Dieser hatte einst von einem „*magic bullet*“ geträumt, das in der Lage wäre „mit heilenden Genen den Blutkreislauf zu betreten“ und direkt auf die Zellen zuzusteuern, die Hilfe benötigen. In einem anderen Szenario beschreibt er, wie er mit 10.000 Proben bewaffnet

nach Afrika geht, um durch „Injektion von Genen die Sichelzellanämie zu heilen“.²

Derartige Visionen werden zur Zeit gerne belächelt und sogar von prominenter Stelle mit ganz anderen Szenarien konterkarikiert. So geschehen durch den Nobelpreisträger James Watson, den Entdecker der DNA-Struktur, der nur meinte „Wenn wir auf den Erfolg der Gentherapie warten, werden wir so lange warten, bis die Sonne erloschen ist.“ Offensichtlich prallen mit den beiden Kommentaren zwei relativ fundamentalistische Einschätzungen zur Gentherapie aufeinander. Man könnte jetzt sagen, dass die Wahrheit in der Mitte liegt. Es gibt aber auch Hinweise, dass beide erfahrene Spezialisten und Wissenschaftler völlig berechtigt Extrempositionen einnehmen und zunächst einmal keine Kompromisse gelten lassen wollen. Wäre es nämlich möglich für nur eine Erkrankung, wie beispielsweise für die oben skizzierte zystische Fibrose, eine kausale Therapie mittels Gentherapie durchzuführen, so wäre in der Tat im Sinne von French Anderson zu vermuten, dass die zugrunde liegende Methodik auf sehr viele, wenn nicht alle Krankheiten, angewandt werden könnte. Andererseits ist es schlüssig anzunehmen, dass beim Auftreten von beispielsweise fundamentalen Problemen bei der Vermittlung von Genen an Zellen im menschlichen Organismus die Gentherapie womöglich nie eine Therapieform darstellen wird, sondern eher ein interessantes theoretisches Konstrukt bleibt.

Es ist wie so oft, wenn man Problemen auf den Grund geht: Entweder man löst sie und dann richtig, oder man kann sie nicht lösen und muss vielmehr befürchten, dass man neue Probleme schafft. Wenn man dagegen Probleme eher an der

Oberfläche bearbeitet, so kann man die unterschiedlichsten Nuancen einer Problembewältigung erreichen. Therapiekonstrukte wie die Gentherapie, aber interessanterweise auch die Stammzelltherapie (also der Gen- oder der Zellersatz), zielen auf die Basis des Problems einer Erkrankung ab. Sie werden prinzipiell funktionieren oder prinzipiell versagen. Dazwischen wird es wenig Schattierungen geben. Wirtschaftlich betrachtet könnte man zu dem Schluss kommen, dass eine Investition in die Entwicklung von neuen Therapieformen wie der Gentherapie und der Stammzelltherapie ein wesentlich höheres Risikopotential birgt, aber auch im günstigsten Fall eine extrem hohe Rendite abwirft. Entsprechend kann man sich vorstellen, dass man vor einer Investition in gerade solche Technologieformen als Gesellschaft und als Unternehmen eine im Vergleich zur klassischen Pharmakologie sicher noch intensiviertere Kosten-Nutzen-Abwägung durchführen sollte.

Vor diesem Hintergrund ist es erstaunlich, dass 1999 auf einmal in der Öffentlichkeit davon die Rede war, dass es bei der somatischen Gentherapie „offensichtliche technische Schwierigkeiten“ gibt, die noch nicht ansatzweise behoben sind. Dieses wohl gemerkt vor dem Hintergrund, dass bereits mehrere hundert große Studien mit mehr als 2000 Patienten zur somatischen Gentherapie durchgeführt wurden. Auf welcher technischen Basis wurden dann diese Studien durchgeführt und warum?

Ich möchte dieses Kapitel damit abschließen zu sagen, dass der mögliche Nutzen einer erfolgreichen Gentherapie sicherlich als sehr hoch anzusehen ist. Eine solche Weiterentwicklung würde sich nicht mit einer gewöhnlichen Neuerung im Bereich der klassischen Pharmakotherapie ver-

² D. Glick, „Urgenic road map“, *Newsweek* 2.10.1989, S. 46

gleichen lassen. Sie würde weit darüber hinausgehen und nicht nur eine Ergänzung zur klassischen Pharmakotherapie in den Fällen darstellen, wo eine solche versagt, sondern sie würde diese sogar teilweise ersetzen und somit verdrängen.

Ein derart hohes Potential sollte allerdings auch Anlass zu einer äußerst kritischen und detaillierten Prüfung der prinzipiell vorhandenen Rahmenbedingungen und Realisierungsmöglichkeiten geben.

Die drei Hauptformen der Gentherapie

Das Prinzip der Gentherapie, durch die Vermittlung von Erbsubstanz Krankheiten zu behandeln, ist griffig und einfach. Wie so oft ist die Konkretisierung entsprechend komplex und facettenreich. Man unterscheidet im wesentlichen drei Hauptformen der Gentherapie.

Die *somatische Gentherapie* stellt den Hauptrepräsentanten der Gentherapieformen dar, zumal bisher alle durchgeführten klinischen Studien unter dem Begriff der somatischen Gentherapie subsumiert werden können. Wie der Name schon andeutet, sollen bei der somatischen Gentherapie ausschließlich die Somazellen des Körpers in Abgrenzung von den sogenannten Keimbahnzellen genetisch modifiziert werden. Das heißt, die genetische Korrektur müsste ohne Beeinflussung der für die Reproduktion des Menschen erheblichen Keimbahnzellen erfolgen. Im Allgemeinen wird sogar angestrebt, dass die genetische Veränderung allein die Zellen erfasst, welche im Rahmen einer zugrunde liegenden Erkrankung betroffen sind. Es gibt zwei wesentliche Untergruppen der somatischen Gentherapie. Mit dem sogenannten *in vivo*-Ansatz versucht man die genetische Manipulation direkt am lebenden Menschen durchzuführen. Die Erbinformation wird hierbei „nackt“ verabreicht (12 % aller klinischen Studien), oder sie wird in Transportvehikel, wie zum Beispiel Viren (72 % der Studien), die zu diesem Zweck entschärft wurden, oder Fettkü-

gelchen (13 % der Studien) verpackt und dem Menschen verabreicht.³ Beim sogenannten *ex vivo*-Ansatz entnimmt man der erkrankten Person Zellen, um sie in der Kulturschale genetisch zu manipulieren. Hiernach gibt man die Zellen dem Patienten zurück.

Die *Keimbahntherapie* erfasst im Gegensatz dazu auch die an der Reproduktion direkt beteiligten Zellen eines Individuums. In der Folge kommt die genetische Veränderung nicht nur im behandelten Organismus, sondern auch über die Vererbung bei seiner Nachkommenschaft zum Tragen. Diese Form der Gentherapie ist in den westlichen Industrienationen gesetzlich untersagt. Die Begründung dieser Regelung stützt sich dabei auf technische, ethische und moralische Argumente, auf die im Kapitel *gesellschaftliche Grenzen der Gentherapie* näher eingegangen wird. In Deutschland ist das Verbot derzeit noch durch das Embryonenschutzgesetz von 1990 und durch die Bioethik-Konvention des Europarates von 1999 gesetzlich geregelt. Ein weltweites Verbot wurde immer wieder thematisiert, ist aber bisher noch nicht erfolgt und wäre ohnehin kaum realisierbar. Ein Nebeneffekt des Verbots der Keimbahntherapie am Menschen ist unter anderem, dass die somatische Gentherapie vor einer Anwendung am Menschen eigentlich nachweisen

3 www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical

müsste, dass die Keimbahn im Rahmen des Eingriffs nicht betroffen sein wird. Diese Maßnahme ist allerdings genauso schwierig einzuhalten wie zu überprüfen.

Bei einem *ex vivo*-Ansatz scheint eine Vermeidung der Affektion von Keimbahnzellen am besten möglich, da die Zellen hier nur in der Kulturschale und unter eindeutigem Ausschluss von Keimbahnzellen genetisch manipuliert werden. Wenn man jetzt noch zusätzlich sicherstellt, dass die manipulierten Zellen keine reproduktionsfähigen Viren generieren, so ist eine Schonung der Keimbahn anzunehmen. Nicht ganz auszuschließen ist fraglos, dass die einmal im Reagenzglas manipulierten Zellen, sobald sie wieder in den menschlichen Körper zurückgegeben wurden, unter besonderen Umständen doch reproduktionsfähige Viren generieren, die neben vielen anderen Zellen des Körpers auch die Keimbahn infizieren. Eine zusätzliche virale Infektion einer gentherapeutisch manipulierten Zelle mit einem normalem teilungsfähigen Virus kann einen solchen Effekt unter Umständen vermitteln.

Bei einer *in vivo* durchgeführten somatischen Gentherapie ist es praktisch nicht möglich auszuschließen, dass auch Keimbahnzellen betroffen sein werden. Im Vorfeld der oben beschriebenen gentherapeutischen Studie in Philadelphia, bei der ein Patient verstarb, wurden sehr weitreichende Tierversuche durchgeführt, um zu zeigen, dass die Keimbahn nicht von der Durchführung der Gentherapie betroffen sein wird. Bei einer Obduktion des Verstorbenen ergab sich jedoch, dass die Hoden des Patienten nicht unerheblich von den für die Vermittlung der Therapie verwendeten Adenovirus Typ 5 infiziert waren. Bei diesem Versuch waren allerdings die Viren als Transportvehikel für die Gene, die in die Leberzellen

vermittelt werden sollten, direkt in den Blutkreislauf gegeben worden. Diese Verabreichungsart findet sich in 19% aller 636 Gentherapiestudien, die durchgeführt wurden oder sich z.T. noch in Durchführung befinden. Bei der hauptsächlich durchgeführten Verabreichungsform, die direkt auf ein zu behandelndes Organ oder Gewebe abzielt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Affektion der Keimbahn sicherlich geringer einzustufen doch auch hier nicht prinzipiell auszuschließen.

Eine weitere Variante der Gentherapie, welche sich in einem rechtlichen Graubereich befindet, ist die sogenannte *in utero* Gentherapie. Hierbei soll ein bei einem Fötus vorliegender Gendefekt intrauterin behoben werden. Da diese Variante der Gentherapie für Mutter und Kind mit erheblichen Folgen verbunden sein könnte, weist das *Recombinant DNA Advisory Committee* (RAC) als oberste Genehmigungsbehörde für Gentherapiestudien der USA darauf hin, dass diese Therapieform auf der Basis der jetzigen Grundlage der wissenschaftlichen Ergebnisse noch nicht bewilligungsfähig ist. Die *in utero* Gentherapie besitzt allerdings gegenüber der somatischen Gentherapie einige Vorteile. Für beide gilt:

1. Man könnte durch eine so frühe therapeutische Intervention den Ausbruch einer Erkrankung von Beginn an verhindern. Man würde also nicht warten müssen, bis sich bereits irreparable Veränderungen womöglich schon vor der Geburt ausprägen haben.
2. Keimbahnzellen scheinen leichter zu einer Aufnahme und auch zu einem stabilen und damit permanenten Einbau fremder DNA in ihr Genom bereit zu sein.
3. Das Immunsystem eines Fötus ist noch nicht ausgebildet. Die volle Ausprägung unseres

Immunsystems liegt ohnehin erst einige Monate nach der Geburt vor. Zwar hat ein Fötus schon im zweiten Trimester einer Schwangerschaft die Möglichkeit, auf intrauterine Infektionen zu reagieren, doch sind diese Reaktionen des Immunsystems vergleichsweise schwach ausgeprägt. Da man sich für die Vermittlung eines Transfers von Erbsubstanz in Zellen meistens immunogener Hilfsmittel wie beispielsweise Viren bedienen muss, wäre die Abstoßungsreaktion auf eine Manipulation nicht voll ausgeprägt.

In den letzten Jahren haben sich aufgrund des Verbotes der Keimbahntherapie die grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten, die sich der *in utero* Gentherapie bedienen, gemehrt. Allerdings werden in Tierversuchen zur *in utero* Gentherapie hauptsächlich sogenannte humanpathogene Virenstämme zur Genvermittlung verwendet – zu meist „harmlose“ Erkältungsviren, die für den Menschen spezifisch sind. Für ein durch *in utero* Gentherapie geheiltes Tier stellt genau dieser Umstand kein Problem dar, da es im Labor und auch in freier Wildbahn nicht durch ein humanpathogenes Virus, wie das für den Menschen spezifische humanpathogene Virus, angegriffen wird. Der *in utero* mit einem modifizierten Erkältungsvirus genterapeutisch behandelte Mensch läuft hingegen im Laufe seines Lebens ständig Gefahr von einem „unentschärften“, natürlichen und vermehrungsfähigen Erkältungsvirus angegriffen zu werden. Sollte sich durch die *in utero* Gentherapie eine Toleranz seines Immunsystems gegen das Erkältungsvirus entwickelt haben, so kann er auch später im Leben den Feind nicht mehr erkennen und kann wie ein schwer immundefizienter Mensch an einer einfachen Erkältung sterben. Der Grund, warum das Immunsystem das

Erkältungsvirus nicht erkennt und bekämpft, ist schlicht und ergreifend der gleiche Grund, der die *in utero* Gentherapie angeblich so vergleichsweise gut funktionieren lässt. Unser Immunsystem ist gegenüber dem Virus tolerant geworden: Es erkennt das Virus nicht als fremd, weil es erst intrauterin überhaupt lernt zwischen fremd und eigen zu unterscheiden. Es lernt somit das Virus als körpereigen zu akzeptieren. Mit der *in utero* Gentherapie umginge man somit das Problem der Immunreaktion und würde gleichzeitig ein neues damit schaffen, welches weit problematischer sein könnte: nämlich die mangelhafte Immunreaktion. Trotzdem werden beim RAC immer wieder Anträge auf Zulassung einer *in utero* Gentherapie auf der Basis von für den Menschen prinzipiell nicht besonders relevanten Tierversuchen gestellt. Es ist nur eine Frage der Zeit, wann der erste Versuch genehmigt wird. Denn, wie wir später sehen werden, waren und sind auch die Tierversuche, die den klinischen Studien in der somatischen Gentherapie zugrunde liegen, aus prinzipiellen Gründen weitestgehend irrelevant und dennoch wurden und werden klinische Studien genehmigt. Ein für die *in utero* Gentherapie relevanter und informativer Versuch wäre die tierexperimentelle Anwendung einer viralen Genfahre, die in ihrer Wildtypform die verwendete Tierspezies regelmäßig befällt. Nachfolgend sollte man das genterapeutisch behandelte Tier mit dem Wildtypvirus konfrontieren, um zu testen, ob es überhaupt überlebt. Wem dieser Versuch zu „grausam“ klingt, da er mit einiger Wahrscheinlichkeit auf ein Negativergebnis abzielt, der sollte sich überlegen, wo denn eigentlich die Unterschiede liegen, zwischen diesem Vorschlag und den bisher erfolgten Vorschlägen für eine *in utero* Gentherapie am Menschen.

Technische und theoretische Grenzen der Gentherapie

Lassen sie uns zunächst einmal davon ausgehen, dass die Gentherapie zu einer **kausalen Therapie** mit all ihren Vorzügen gereicht und dass sie in der Folge das oben skizzierte Potential tatsächlich besitzt. Welche Anforderungen müssten dann an die Gentherapie gestellt werden und warum?

1. *Alle für einen Krankheitsprozess ursächlichen Zellen, inklusive ihrer Vorläuferzellen, müssen von der Gentherapie erreicht werden.*

Viele Zellen unseres Körpers unterliegen einer fortwährenden Erneuerung. So zum Beispiel auch die bei der zystischen Fibrose betroffenen Drüsenzellen der Lunge, welche in etwa alle 120 Tage erneuert werden. Behandelt eine Gentherapie zum Beispiel nicht die Vorläuferzellen, so muss die Therapie zeitlebens und in geregelten Abständen wiederholt werden.

2. *Die Zellen müssen genetisch therapiert werden, bevor die Erkrankung sich manifestiert hat.*

Die durch eine genetische Erkrankung geschädigten Organe können sich womöglich auch nach erfolgter genetischer Therapie nicht wieder erholen. Die Therapie ist eventuell nur effektiv, wenn sie vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen durchgeführt wird.

3. *Die kranke Erbinformation muss ersetzt werden.*

Wird krankhafte Erbinformation nicht durch gesunde ersetzt sondern lediglich ergänzt, indem man zum Beispiel ein zusätzliches gesundes Gen an einer beliebigen Stelle in der

Zelle integriert, so ist in der Zelle sowohl das kranke als auch das gesunde Gen aktiv. In der Folge entsteht sowohl das kranke, wie auch das gesunde Protein. Bei der zystischen Fibrose ist dieses Protein ein defekter Chloridkanal. Eine Zelle, die beides enthält, den defekten und den intakten Chloridkanal, kann man nicht als kausal behandelt betrachten. Im günstigsten Fall kann diese Zelle voll funktionsfähig sein. Im ungünstigsten Fall sind die Ausmaße der Funktionseinschränkung maximal und zumindest mit dem untherapierten Zustand vergleichbar.

- a) *Die Aktivität des eingebrachten Gens muss sich physiologisch regulieren lassen.*

Werden das gesunde therapeutische Gen oder Bestandteile dieses Gens nicht an der Stelle des kranken Gens im Sinne einer Ersetzung eingebaut, so entsteht zusätzlich das Problem, dass dem gesunden Gen seine Regulatoren fehlen. Regulatoren sind zum Beispiel *Promotoren* und *Enhancer*, welche die Aktivität eines Genes im funktionellen Kontext der Zelle steuern. Ein ohne diese Steuerungselemente integriertes Gen für den bei der zystischen Fibrose betroffenen Chloridkanal würde sich nicht mehr gemäß dem eigentlichen Bedarf an Chloridkanälen von der Zelle regulieren lassen. Auch wenn fremde *Promotoren* und *Enhancer* zum Beispiel viralen Ursprungs verwendet werden, ist eine physiologische Regulation des Chloridkanals nicht mehr möglich. In der Folge finden sich in der Zellmembran zu viele oder zu wenige Chlo-

ridkanäle. Beide Sachverhalte bedeuten für die Zelle nicht nur eine funktionelle Einschränkung, sondern sie können diese auch vital bedrohen und stellen zumindest eine zusätzliche metabolische Belastung dar.

- b) *Das therapeutische Gen muss an der richtigen Stelle in unsere Erbinformation integriert werden.*

Selbst wenn ein Gen mit samt seinen regulierenden Sequenzen in gesunder Form in eine Zelle zur Heilung eingebracht wird, wäre es wichtig, dass die eingebrachte DNA sich genau an der Stelle befände, wo sie in unserer Erbinformation hingehört. Dies liegt zum einen daran, dass die Regulation außer von *Promotoren* und *Enhancern* auch von der Lokalisation innerhalb der Erbinformation abhängt. Es gibt beispielsweise „stumme“ Bereiche unseres Genoms, die im Normalzustand der Zelle gar nicht aktiviert werden können.

Zum anderen besteht die Gefahr, dass rein zufällig irgendwo innerhalb unserer DNA eingebrachte gesunde Erbinformation schon vorhandene Gene mehr oder minder stark in ihrer Funktion beeinträchtigt. Wenn Erbinformationen in eine Zelle eingebracht werden, ohne dass sie sich in unsere DNA integrieren, so besitzen sie außer einer mehr oder minder mangelhaften funktionellen Regulation auch eine sehr geringe Überlebensdauer von wenigen Tagen bis Wochen, bis sie von der Zelle abgebaut wird.

4. *Ein Gen muss als Ganzes in die zu therapierenden Zellen eingebracht werden.*

Wird ein Gen nicht vollständig eingebracht, das heißt zum Beispiel auch ohne seine Introns, also jene Sequenzen, die zwar nicht für

das Protein kodieren, die aber innerhalb eines Gens als Einschübe von bislang zum größten Teil unbekannter Funktion vorliegen, so kann sogar dieser Umstand, wie man noch nicht allzu lange weiß, die Funktionalität des Gens beeinflussen.

5. *Die Vermittlung des Gentransfers sollte möglichst schonend und unter besonderer Beachtung immunologischer Reaktionen des Körpers geschehen.*

Wird im Rahmen der Vermittlung von DNA an unsere Zelle auch als Antigen wirksames Fremdmaterial mit in die Zelle eingebracht, so wird dieses in der Regel von der Zelle prozessiert und an ihrer Oberfläche zur Schau getragen. Dieser Vorgang dient dazu, dem körpereigenen Immunsystem zu signalisieren, dass eine Zelle von einem Eindringling heimgesucht wurde. Unser Immunsystem ist bestrebt, solche Zellen aufzuspüren, zu töten und möglichst unmittelbar abzuräumen (zu phagozytieren), damit von solchen Zellen für andere Zellen keine weitere Gefahr ausgehen kann.

Auch als Laie vermag man zu ahnen, dass bereits der erste dieser Punkte schwerlich wirklich realisiert werden kann. Wird hier ganz offensichtlich zu viel gefordert?

Aus den jeweiligen Ausführungen, die sich selbstverständlich beliebig erweitern ließen, wird zumindest ersichtlich, dass der Ausdruck „kausale Therapie“ auf die Gentherapie wohl nur zutrifft, wenn man diese als ein rein geistiges Konstrukt betrachtet. Dennoch wird gerade der Begriff der kausalen Therapie immer wieder in Gutachten verwendet, um das Potential der Gentherapie, wie oben skizziert, vollständig aufzuzeigen. Selbstverständlich kann die Gentherapie teilweise recht weitreichend von den genannten Punkten abwei-

chen und könnte dennoch in der Lage sein, ganz bestimmte Erkrankungen effektiv zu behandeln. Nichtsdestotrotz ergeben sich aus den Rahmenbedingungen, die durch technische Möglichkeiten limitiert sind, Einschränkungen der erreichbaren Ziele einer Gentherapie. Diese Einschränkungen sollen mit Bezugnahme auf die oben genannten Punkte erläutert werden.

Ad 1.

Im Rahmen einer Erkrankung sind häufig viele Milliarden Körperzellen betroffen. Im Falle der zystischen Fibrose zum Beispiel verteilen sich die betroffenen Zellen sogar noch auf unterschiedliche Organe des Körpers. Das effektivste Medium zur Vermittlung von Genen an Zellen stellt momentan das Virus dar. In den meisten laufenden klinischen Studien zur somatischen Gentherapie werden die heilenden Gene deshalb auch mittels Viren nach Möglichkeit an die kranken Zellen vermittelt. Bislang kommen in klinischen Studien lediglich natürlich vorkommende Viren zum Einsatz, welche zuvor im Reagenzglas so gut wie möglich vermehrungsunfähig gemacht werden. Auch entfernt man möglichst weitgehend ihre eigentliche Erbinformation und integriert stattdessen die heilende DNA in die Virus-hülle.

In Abhängigkeit von der äußeren Struktur der Virushülle, die sich teilweise experimentell beeinflussen lässt (Pseudotypisierung von Viren), befällt ein Virus ganz bestimmte Zelltypen. Dies nennt man Tropismus. Die Aggressivität und Effektivität, mit der das Virus eine Zelle zu befallen vermag, nennt man Penetranz. Sowohl Penetranz als auch Tropismus eines Virus gegenüber einer Zelle hängen beispielsweise davon ab, ob die Zelle im Körper oder in der Kulturschale vorliegt. Es ist demnach schwierig, ein für eine Gen-

therapie relevantes Zellkulturexperiment durchzuführen. Penetranz und Tropismus eines Virus sind zusätzlich auch von der Spezies abhängig, die behandelt wird.

Das mit am häufigsten in der Gentherapie eingesetzte Adenovirus Typ 5 besitzt bei Mäusen einen Tropismus für Hepatozyten (Leberzellen). Im Menschen besitzt dieses Virus keinen Tropismus für Hepatozyten, wohl aber einen für körpereigene Fresszellen. Dieser Sachverhalt ist seit mehr als einem Jahrzehnt bekannt. Das zugrunde liegende Tierversuchsexperiment im Fall des in Philadelphia verstorbenen Patienten, bei dem ein Defekt der Hepatozyten behoben werden sollte, wurde mittels Adenovirus Typ 5 in der Maus durchgeführt. In der Maus konnte das Virus mit den Genen die Hepatozyten erreichen, im Menschen waren die Grundvoraussetzungen hierfür gar nicht gegeben. Stattdessen wurden über den ganzen Körper verteilt die körpereigenen Fresszellen vom Virus befallen. Da ein Leberenzym, welches ersetzt werden sollte, für seine effektive Wirksamkeit in Leberzellen vorliegen muss, war dieser Ansatz von vornherein zum Scheitern verurteilt. Es ist bislang nicht üblich, dass man für die Genehmigung einer Gentherapiestudie den Nachweis des viralen Tropismus der verwandten Genfahre im Menschen erbringen muss. Es reicht in der Regel aus, auf einen erfolgreichen Tierversuch verweisen zu können, wie das ja auch in der klassischen Pharmakologie üblich und ausreichend ist. Liest man die wissenschaftlichen Publikationen zu den zugrunde liegenden Tierversuchen, so wird man des öfteren feststellen, dass auch im Tierversuch der Aspekt des viralen Tropismus, aber auch der Aspekt der viralen Penetranz und die Beurteilung, wie viele der zu therapierenden Zellen überhaupt durch das Virus behandelt wurden, nicht erwähnt oder bearbeitet

wurde. Was zählt ist alleine der positive Ausgang des Experiments. Wir können bisher festhalten, dass es sehr schwierig ist, ein für den Menschen relevantes Tiermodell für eine Gentherapie zu finden.

Ein weiteres Problem in der Vermittlung von Genen an Zellen stellt die geringe Effektivität der bislang effektivsten zur Verfügung stehenden Genfähren dar. Ein Beispiel hierfür sind die mit etwa 1 Mrd. US-\$ geförderten Bestrebungen von Novartis gewesen, den bösartigsten Hirntumor (das Glioblastom) mittels Gentherapie zu bekämpfen. Schon im Tiermodell hätte man das feststellen können, was man nach den ersten erfolglosen klinischen Studien am Menschen 1995 schließlich sicher wusste. Das Virus wurde bei Tieren wie bei Menschen direkt in den Tumor gespritzt. Man konnte hierbei feststellen, dass sich lediglich direkt um den Stickkanal herum einige wenige Zellen fanden, die überhaupt ein heilendes Gen erhalten hatten. So gering war bei Milliarden von injizierten Viren die Effektivität. Bei Tieren reichte diese geringe sogenannte Transduktionseffektivität anscheinend aus, um einen vorher implantierten Tumor erfolgreich zu behandeln. Die transduzierten Zellen bekamen ein Gen verabreicht, welches in der Lage war ein harmloses Medikament in ein Gift umzuwandeln. Interessanter Weise war dieser Therapieansatz im Menschen nicht erfolgreich.

Es stellt sich die Frage, ob nicht vielleicht ein ganz anderer Einflussfaktor als das vermittelte Gen, wie beispielsweise die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems durch eine Verabreichung von Virus, den eigentlichen Grund für die erfolgreichen Tierversuche markierte. Zur Beantwortung dieser Frage wäre es natürlich interessant gewesen, den Kontrollgruppen nicht Kochsalzlösung, sondern lediglich eine leere Genfäh-

re und eine Genfähre mit einem unter einem gleichen Promotor stehenden „Nonsens-Gen“ zu verabreichen. Solche zusätzlichen Kontrollgruppen werden auch momentan in der Grundlagenforschung nur sehr vereinzelt eingesetzt.

Ein sehr interessanter Trend hat sich in den letzten Jahren bei der Behandlung von Tumoren mittels Gentherapie durchgesetzt. Inzwischen wird in rund ein Viertel aller laufenden Gentherapie-studien bei malignen Tumoren (342 Studien) durch den Gentransfer darauf abgezielt, die körpereigene Immunabwehr gegen den Tumor zu stärken. In diesen Studien wäre es natürlich ebenfalls wünschenswert zu überprüfen, ob man einen therapeutischen Effekt nicht unter Umständen auch durch Verabreichung eines harmloseren, nicht viralen Antigens erreichen könnte. Wahrscheinlicher als dass dies überprüft wird ist jedoch, dass wir in nicht allzu ferner Zeit von einem erfolgreichen Einsatz der „Gentherapie“ bei malignen Tumoren erfahren werden. Von einer „kausalen“ Therapieform hätten wir uns dann allerdings maximal entfernt.

Es ist unausweichlich, dass sich die Möglichkeiten der Gentherapie durch die Tierversuchsproblematik und die geringe Effektivität des Gentransfers sehr stark einschränken. Es wird jetzt auch klar ersichtlich, dass eine einmal funktionierende Gentherapie keineswegs einen Durchbruch im Sinne eines prinzipiellen Nachweises der Erfolgsmöglichkeiten dieser Methodik darstellt. Vielmehr muss die Anwendbarkeit der Gentherapie von Erkrankung zu Erkrankung möglichst sorgfältig und aufwendig überprüft werden. Es gibt bereits eine besondere Erkrankung, nämlich eine autosomal rezessive schwere kombinierte Immundefizienz (SCID), welche durch die Gentherapie nachweislich erfolgreich behandelt werden konnte. Bei dieser Therapie wurden

Vorläuferzellen von Immunzellen (sog. Stammzellen) aus dem Knochenmark entnommen und in einem *ex vivo*-Ansatz außerhalb des Körpers mittels eines Retrovirus mit einem heilenden Gen versorgt. Außerhalb des Körpers konnten sich diese Zellen bereits 5- bis 8-fach vermehren, und mehrere Millionen von diesen Zellen wurden wieder ins Knochenmark zurückgegeben. Diese produzierten daraufhin gesunde und jetzt immunkompetente weiße Blutkörperchen. Es gibt fünf Hauptgründe, weshalb hier eine Therapie zunächst einmal erfolgreich sein konnte:

1. Es konnten Vorläuferzellen der eigentlich erkrankten Zellen behandelt werden.
2. Die Vorläuferzellen konnten *ex vivo* behandelt werden, was die Effektivität des Gentransfers erhöhte und diese Zellen konnten *in vitro* sogar noch vermehrt werden.
3. Die Zellen waren sowohl leicht zu entnehmen, als auch wieder leicht in den Körper zurückzugeben.
4. Bei diesem Fall war es nicht besonders wichtig alle erkrankten Zellen zu behandeln, um die Erkrankung deutlich zu bessern.
5. Es war bei dieser speziellen Erkrankung nicht besonders wichtig, dass das Gen, welches in die Stammzellen integriert wurde, physiologisch in seiner Aktivität reguliert wird.

Solche günstigen Voraussetzungen liegen bei nicht besonders vielen Erkrankungen vor. Tragischerweise erlitt das Experiment dadurch einen herben Rückschlag, dass bereits nach drei Jahren zwei von elf behandelten Patienten an Blutkrebs aus einem Grund erkrankten, den wir unter den nächsten Punkten erläutern werden.

Ad 2.

Punkt 2 ist im Prinzip selbstevident und trifft auf jegliche Art von Behandlungsformen ebenso wie auf die Gentherapie zu. Will man die Gentherapie als kausale Therapie gelten lassen, so wären hier natürlich besonders hohe Maßstäbe anzulegen. Sicherlich schränkt sich der Kreis der durch Gentherapie eventuell potentiell behandelbaren Erkrankungen durch diesen Punkt weiter ein. Für viele genetische Erkrankungen wäre es ohne Frage notwendig, eine Intervention zu einem sehr frühen Zeitpunkt, wenn nicht sogar in den Keimbahnzellen selber, vorzunehmen. Dies ist jedoch zur Zeit noch gesetzlich untersagt. Die gesellschaftlichen Aspekte werden im folgenden Kapitel deshalb noch einmal genauer beleuchtet.

Ad 3.

Eine gezielte Ersetzung von kranker Erbsubstanz durch gesunde Erbsubstanz ist *in vivo* zur Zeit technisch nicht möglich, und es ist auch noch nicht absehbar, ob sie sich in Zukunft einmal realisieren lassen wird. Mit erheblichem Aufwand ist es in der Zellkulturschale an einzelnen Zellen in speziellen Fällen möglich, Erbsubstanz gezielt zu ersetzen. Zumindest kürzere, den eingebrachten Teil flankierende Abschnitte fremder DNA, müssten dabei allerdings für die Integration der Erbsubstanzabschnitte trotzdem noch in Kauf genommen werden. Ein Einsatz solcher Systeme wäre zunächst nur an Einzelzellen und somit zum Beispiel nur an befruchteten Eizellen im Sinne einer Gentherapie durchführbar. Die Arbeit mit befruchteten Eizellen würde darüber hinaus den Vorteil mit sich bringen, dass man noch im Mehrzellstadium Zellen entnehmen könnte, um diese bezüglich der Güte der durchgeführten Intervention zu kontrollieren, bevor man den Embryo im Mehrzellstadium einer austragenden

Mutter implantiert. Rein technisch betrachtet, böte eine solche Vorgehensweise die Möglichkeit der Berücksichtigung fast aller aufgezählten Punkte, die für die Durchführung einer kausalen Therapie notwendig wären. Zusätzlich beinhaltet diese Vorgehensweise sogar noch einen Absicherungsschritt.

Am im Uterus verweilenden oder auch bereits geborenen Menschen sind wir von der Praxis einer gezielten Ersetzung kranken Erbguts dagegen sehr weit entfernt. Alle bislang klinisch eingesetzten nicht viralen Genvermittlungsverfahren, aber auch die adenoviralen Gentransferverfahren, sind nicht einmal in der Lage, Erbinformation bis in den Zellkern zu transportieren und dort zu integrieren. In der Folge wird die vermittelte Erbsubstanz sehr schnell innerhalb einiger Tage abgebaut. Diese Tatsache schränkt die Anwendungsmöglichkeit der Gentherapie im Bezug auf Erkrankungen weiter ein. Für Erkrankungen, bei denen die wiederholte Gabe der Genfähren und der Gene notwendig wäre, muss man leider damit rechnen, dass das Immunsystem sich, ganz besonders bei viralem Gentransfer, in steigendem Maße gegen die verabreichten therapeutischen Viren oder auch die dem Körper zurückgegebenen manipulierten Zellen zur Wehr setzen wird. Bei Krebserkrankungen allerdings könnte eine kurzfristig wirksame Gentherapie, die lediglich darauf abzielt eine Zelle zu töten, eine ausreichende Intervention darstellen.

Ad 3. a)

Es gibt derzeit im Wesentlichen zwei Verfahren, mit denen Erbsubstanz nicht nur in die Zelle, sondern auch in den Zellkern transportiert und dort ins Genom integriert werden kann. Diese Verfahren werden zum einen durch Viren, besonders durch Retroviren, und zum anderen durch die Transfektion mittels sehr kleiner Fettkügel-

chen repräsentiert. Durch beide Verfahren ist es derzeit allerdings noch nicht möglich, den Ort der Integration der eingebrachten DNA innerhalb des Genoms zielgerichtet zu bestimmen. In der Folge kann die eingebrachte Erbsubstanz nicht physiologisch in ihrer Aktivität reguliert werden. Dieses Problem schränkt den Einsatz der Gentherapie bei Erkrankungen weiter ein.

Teilweise gibt es Ansätze, in denen außer dem eigentlichen Gen auch gleichzeitig zumindest der *Promotor* des Gens mit einer Genfähre in eine erkrankte Zelle eingebracht werden kann. Die Ausbaumöglichkeiten eines solchen Verfahrens sind jedoch durch die sogenannte Verpackungskapazität der Genfähren stark begrenzt. Unter einer Verpackungskapazität versteht man, dass DNA nur bis zu einer bestimmten Länge überhaupt in eine funktionierende Genfähre integriert werden kann. Über 90% unserer Gene besitzen, wenn man ihre genregulierenden Sequenzen hinzurechnet, eine Größe, die auch mit Genfähren größter Verpackungskapazität nicht mehr bewältigt wird. In der Folge muss man bei der Funktionalität eines eingebrachten Gens deutliche Abstriche in Kauf nehmen. Gerade ein Einsatz einer Gentherapie bei einer Erkrankung wie Altersdiabetes würde eine physiologische Regulierung der Genexpression – also des Insulingens – allerdings unbedingt und lebensnotwendig voraussetzen.

Ad 3. b)

Gentherapeutische Verfahren, die bislang in der Lage sind, von außen eingebrachte DNA innerhalb unserer Erbinformation zu integrieren, sind bisher schlecht bis gar nicht daraufhin untersucht worden, an welcher Stelle eine solche Integration in unserem Genom erfolgt. Dieser Punkt mag überraschen, da bereits in den 70er Jahren ange mahnt wurde, dass eine Integration von Erbinformation an einer „unglücklichen“ Stelle innerhalb

unseres Genoms für den Menschen erhebliche Folgen haben kann. Genau aus diesem Grund besitzen sehr viele den Menschen befallende Viren eine sogenannte Onkogene (krebserzeugende) Potenz. Krebs kann immer dann entstehen, wenn in einer Zelle das Gleichgewicht zwischen Proliferation, Leben und Sterben nachhaltig beeinflusst wird. Wird also durch eine von außen erfolgte Integration von Erbinformation ein Gen, das für den Zelltod wichtig ist, ausgeschaltet, so mag das schon reichen, um Krebs hervorzurufen. Im Fall der zunächst erfolgreichen Gentherapie gegen SCID wurde hingegen mit LMO2 ein Gen auf „daueraktiv“ geschaltet, welches für die Proliferation von Zellen eine bedeutende Rolle spielt. In der Folge erkrankten zwei der behandelten Kinder an Leukämie. Selbstverständlich wäre es für die Grundlagenwissenschaft kein wesentliches Problem gewesen, diesen Umstand schon vor der Durchführung der Gentherapie zu untersuchen, zumal der Nachweis dieser Fehlintegration der zugeführten Erbinformation nach dem missglückten Experiment innerhalb weniger Wochen möglich war.

In einem Forschungsumfeld, in dem Negativergebnisse – besonders wenn sie die Arbeit von Kollegen „blockieren“ – einem selber im wissenschaftlichen Fortkommen im Wesentlichen nur schaden können, kann allerdings nicht erwartet werden, dass solche Versuche durchgeführt werden. Falls sie durchgeführt wurden, kann es sein, dass Gutachter sie nicht für publikationswürdig erachten.

Der Industrie ist dieser Umstand hinlänglich bekannt. Wenn sie also bei der Entwicklung einer Therapie, mit der sie finanzielle Interessen verbinden möchte, derartige Experimente nicht selbständig durchführt, nimmt sie Risiken wider

besseren Wissens billigend in Kauf. Dies kann mit erheblichen rechtlichen Konsequenzen verbunden sein.

Im Fall der an der *University of Pennsylvania Philadelphia* durchgeführten Gentherapiestudie war ein solches billigendes Verhalten seitens der Privatuniversität und der am Versuch beteiligten gentechnologischen Firma, für welche die Universität gleichzeitig Hauptaktionär war, durch die betroffenen Angehörigen sehr leicht nachzuweisen. In der Folge wurde ein millionenschwerer außergerichtlicher Vergleich abgeschlossen. Die Entwicklungsmöglichkeiten der Gentherapie und besonders auch die Bereitschaft der Industrie, sich in diesem Bereich unter den gegebenen Risiken zu engagieren, schränken das Potential dieser Therapieform weiter ein.

Ad 4.

Wie wir bereits oben erörtert haben, ist die Vermittlung eines kompletten Gens derzeit von nicht lösbaren technischen Problemen begleitet. Wieder hängt es von der jeweiligen Form der Erkrankung ab, ob und inwiefern eine eingeschränkte Vermittlung von Erbsubstanz einen therapeutischen Nutzen erbringen kann und wie stark dieser Nutzen dann überhaupt noch ausgeprägt ist. Der Spielraum der behandelbaren Erkrankungen schränkt sich somit weiter ein.

Ad 5.

Über 70% der laufenden klinischen Studien verwenden Methoden der Genvermittlung, die immunologische Reaktionen des Körpers hervorrufen müssen. Dieser Umstand hängt damit zusammen, dass Verfahren, welche keine oder besser gesagt weniger ausgeprägte Immunreaktionen hervorrufen, wie beispielsweise die Verabreichung „nackter“ DNA oder auch die Verwendung von Fettkügelchen als Transportvehikel, als

noch uneffektiver betrachtet werden müssen, was ihre Möglichkeiten angeht überhaupt einen Gentransfer zu vermitteln. Im Zusammenspiel mit dem oben erläuterten Penetranz- und Tropismusproblem schränkt der Punkt der sich einstellenden Immunreaktion auf eine erfolgte Gentherapie einen möglichen Behandlungserfolg am nachhaltigsten ein. Es stellt sich eine zentrale Frage, die erst 1999 an die Öffentlichkeit drang, nachdem sich die *Scientific Community* nachhaltig weigerte, der Problematik nachzugehen, oder sie überhaupt zu diskutieren: Welchen Sinn macht es die Toxizität und die Effektivität von humanpathogenen viralen Genfähren in Tieren zu testen und unter welchen Umständen sind solche Teste relevant?

Die meisten Viren sind durch die im Rahmen ihrer Evolution entstandenen Oberflächenstrukturen im hohen Maße speziesspezifisch. Das bedeutet, dass wir eine Erkältung, die unser Hund bekommt, in der Regel nicht bekommen können und umgekehrt. Doch die Spezifität von Viren geht noch weiter und vermag sogar innerhalb einer Spezies zu diskriminieren. Inzwischen ist bekannt, dass es unter der kaukasischen Bevölkerung eine distinkte Population gibt, welche sich zum Beispiel nicht mit dem humanen Immundefizienzvirus infizieren kann. Diese Erkenntnis bedeutet, dass sogar innerhalb einer Spezies Viren eine sehr unterschiedliche pathologische Relevanz einnehmen können. Der Einsatz von viralen Oberflächen im Rahmen einer Gentherapie bedeutet somit, dass auftretende positive und negative Effekte sehr stark speziesspezifisch sein müssen und dass sie darüber hinaus sogar individuell ausgeprägt sein können. Dieser Umstand führt dazu, dass die Gentherapie in keiner Weise bezüglich der Potentialabschätzung mit der klassischen Pharmakologie vergleichbar ist.

Auch in der klassischen Pharmakologie gibt es das Problem, dass Effekte stark speziesspezifisch und sogar individuell ausgeprägt in Erscheinung treten können. Eine Methode wie die Gentherapie, die sich allerdings von vornherein speziesspezifischer Instrumente wie viraler Oberflächen oder speziesspezifischer DNA bedient, ist jedoch klar von der Pharmakologie und Toxikologie klassischer Ausprägung abzugrenzen. Die Bedeutung dieser Schlussfolgerung lässt sich wieder hervorragend an dem Todesfall aus Philadelphia erläutern.

Im Vorfeld der klinischen Studie wurden toxikologische Untersuchungen an Mäusen und Rhesusaffen durchgeführt. Während alle Mäuse, die mit einer Dosis von 10^{13} viralen Partikeln pro Kilogramm behandelt wurden, dieses Experiment unter wochenlanger Beobachtung überlebten und lediglich eine vorübergehende Beeinträchtigung der Leberfunktion erlitten, verstarben alle auf der gleichen Dosisstufe behandelten Rhesusaffen an einem sehr gut protokollierten, dokumentierten und pathologisch begutachteten Multiorganversagen innerhalb weniger Stunden nach Behandlung. Getestet wurde eine Adenovirus Typ 5-Genfähre, welche bei dem Patienten Jesse Gelsinger in einer Dosierung von 6×10^{11} Partikeln pro Kilogramm nach Ablauf eines Tages ein Multiorganversagen herbeiführte. Gelsinger verstarb 1999, die der Bewilligung zugrunde liegenden toxikologischen Daten wurden zwischen 1994 und 1995 erhoben und lagen dem RAC und der FDA (*Food and Drug Administration*) wiederholte Male zur Begutachtung zwischen 1995 und 1997 vor. Ein anderer Patient, der ebenso wie Gelsinger mit der gleichen Dosierung behandelt wurde, zeigte lediglich geringe Symptome, die einer leichten Erkältung glichen. In allen Versuchen wurde – wohlgermerkt – eine entschärfte

Variante eines humanpathogenen Virus verwendet, von welchem nicht bekannt ist, ob es den Rhesusaffen überhaupt befällt. Vor dem Hintergrund einer gewissen toxikologischen Unsicherheit, die sich leider prinzipiell nicht beheben lässt, mutet es merkwürdig an, dass leitende Personen der Deutschen Aufsichtsbehörde für Gentherapie, die Gentherapie nicht prinzipiell als eine gefährliche Methode betrachten wollen. Für eine solche Auffassung gibt es keine wissenschaftlich fundierte Basis.

Allerdings gibt es in diesem Zusammenhang auch deshalb keine wissenschaftlich fundierte Basis, weil in diese Richtung kaum Forschungsinteressen verfolgt werden. Wieder würde es sich hierbei um die sehr wahrscheinliche Generierung von Negativergebnissen handeln, welche unangenehme Folgen für die beteiligten Wissenschaftler mit sich bringen. Nicht einmal die öffentliche Hand interessiert sich für eine biomedizinische Forschung, die „destruktiv“ und nicht konstruktiv ist.

Sehr aufschlussreich waren die Stellungnahmen der zuständigen Begutachtungsgremien (*RAC* und

FDA) zum Tod von Gelsinger. Als entscheidender Punkt wurde angemahnt, dass es in der *Scientific Community* zum damaligen Zeitpunkt noch keine einheitliche Nomenklatur für verabreichte virale Dosen gab.⁴ Die sehr renommierte Fachzeitschrift *Nature Medicine* hob in einem Editorial „Gentherapie – a loss of innocence“ hauptsächlich darauf ab, dass dieser Patient wohl eine zu hohe Dosis bekommen hätte und dass man jetzt Toxizitätsgrenzen nach dem klassischen pharmakologischen Prinzip eruiieren müsste.

In der in Philadelphia durchgeführten Gentherapiestudie befanden sich 17 behandelte Patienten. Der 17. Patient verstarb und eine weitere Patientin erlitt auf einer wesentlich niedrigeren Dosisstufe schwerste Nebenwirkungen, während alle anderen 15 Patienten die Behandlung sehr gut tolerierten. In dieser Tatsache alleine kommt recht offensichtlich zum Ausdruck, dass unabhängig von der Dosis andere Faktoren eine entscheidende Rolle für die Toxizität spielen, welche noch nicht bekannt sind.

Gesellschaftliche Grenzen der Gentherapie

Um es vorweg zu nehmen, den gesellschaftlichen und damit den ethischen und rechtlichen Aspekten der Gentherapie wird im Rahmen meiner Ausführungen ein wesentlich geringeres Augenmerk zukommen, als den technischen. Gesellschaftliche Argumente für oder gegen eine Gentherapie sind entweder kategorischer Natur und/oder entwickeln sich auf einer rein technischen Argumentationsbasis. Kategorische und technische Argumentationen finden sich auch in der Ausformulierung un-

seres Embryonenschutzgesetzes, um dessen Änderung gerade im Rahmen der Stammzellforschung intensiv debattiert wird. Die kategorischen Argumente umfassen das christliche und jüdische Selbstverständnis und eine eher ablehnende Haltung zum sogenannten genetischen „*Enhancement*“.

⁴ P. Smaglik, „Tighter watch urged on adenoviral vectors ... with proposal to report all 'adverse events'." *Nature*, 1999, 16;402(6763):707.

Man wird, objektiv betrachtet, anerkennen müssen, dass derartige kategorische Argumente einem gewissen Zeitgeist unterworfen sind. Für einen in der Genetik ansässigen Wissenschaftler wäre es womöglich denkbar, dass er persönlich sein christliches oder auch jüdisches Selbstverständnis mit einer Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen oder auch an Zellen der Keimbahn in Einklang bringen kann. Auch sind sogenannte *Enhancements*, ob sie nun auf genetischer Ebene oder durch klassische medizinische Interventionen erfolgen, sicherlich sehr facettenreich und keineswegs immer mit gleichen Maßstäben zu bewerten.

Vor diesem Hintergrund kommt rein technisch ausgerichteten Argumentationen ein besonderer Stellenwert zu; zumal diese ja auch bei der „Formung“ kategorischer Standpunkte eine wesentliche Bedeutung besitzen. Stellen Sie sich beispielsweise vor, es entspräche unserem Wissensstand, dass die Anwendung von Substanzen, welche keine Gene sind, in der Regel einen wesentlich schwerwiegenderen Eingriff in unsere Persönlichkeit darstellen, als die Vermittlung von irgendwelchen Genen, die ohnehin relativ unbedeutend sind. Und ferner, dass das Zufügen von ein paar weiteren Genen kaum eine Relevanz besäße, außer dass man hierdurch vielleicht irgendwann einmal ein paar Krankheitssymptome ein bisschen lindern könnte. Bei einer derartigen Informationslage wäre es wohl kaum vorstellbar, dass beispielsweise ein Moraltheologe auf die Idee käme, dass ein genetischer Eingriff gegen ein christliches Selbstverständnis verstoßen könnte. Einen Embryo darf ich vor seiner Einpflanzung in den Uterus ja auch in einer Nährlösung aufbewahren. Hierbei schlussfolgert man nicht, dass dieses Vorgehen einen Eingriff in das Persönlichkeitsrecht des Embryos darstellt. Sicher

wäre es interessant zu erfahren, wie der Gesetzgeber reagiert, wenn beispielsweise wissenschaftlich erwiesen wäre, dass Embryonen, die vor der Implantation in einen Uterus in einer bestimmten Nährlösung gehalten werden, sich zu intelligenteren Menschen entwickelten, als jene, die in einer anderen Nährlösung gehalten werden, oder jene, die natürlich gezeugt wurden. Kurzum, wenn die Nährlösung in der Lage wäre, einen Effekt zu erreichen, den die Gentechnologie vielleicht nie erwirken kann.

Es erscheint auf jeden Fall sinnvoll anzunehmen, dass in dem Maße, wie sich in den nächsten Jahren unser wissenschaftliches Verständnis von der Bedeutung der Gene für unsere Gesamtpersönlichkeit ändern wird, wir auch mit einer Änderung der kategorischen Einstellungen gegenüber genetischen Eingriffen rechnen können. Als die Gesetzgebung zum Embryonenschutzgesetz erfolgte, verbreiteten einige äußerst angesehene Wissenschaftler in der Öffentlichkeit die Vorstellung, dass mit der „Entschlüsselung unseres Genoms“ die Grundlage für eine Heilung der meisten unserer Erkrankungen praktisch unmittelbar gelegt wäre. Den Genen wurde somit eine Transzendenz eingehaucht, die sie womöglich gar nicht besitzen. Inzwischen befindet sich die Grundlagenwissenschaft in der „Postgenom-Era“ und hat mit der Transkriptom- und der Proteomforschung neue Trends gesetzt.⁵

Um deshalb auf die technische Basis zurückzukommen: Wenn wir uns die oben genannten derzeit existenten technischen Grenzen der somatischen Gentherapie betrachten, so fällt auf, dass genau diese Grenzen ethische, moralische und auch rechtliche Verpflichtungen mit sich brin-

5 P. James, „Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics.“ *Q. Rev. Biophys.* 1997, 30(4):279-331.

gen, wenn sie nicht beachtet werden. Es gibt sehr viele Momente, die dafür sprechen, dass die Gentherapie eine Intervention darstellt, die nicht mit einer klassischen pharmakologischen Intervention verglichen werden kann. Wenn dies der Fall ist, so können klassische Kriterien, die bei der Bewertung von konventionellen pharmakologischen Interventionen herangezogen werden, im Fall der Gentherapie nicht in wirklich sinnvoller Weise zu Rate gezogen werden. Eine Heilung mittels eines Pharmakons im Tierversuch bedeutet in der Regel eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine Anwendung der Substanz im Menschen ebenfalls positive Effekte aufweist. Ein erfolgreicher gentherapeutischer Tierversuch kann ohne weiteres bedeuten, dass es dennoch mit annähernd hundertprozentiger Gewissheit ausgeschlossen ist, dass seine Applikation am Menschen erfolgreich ist. Ähnlich verhält es sich mit der Abschätzung der Risiken.

Zudem wird aus den bisherigen offiziellen Stellungnahmen zu Problemfällen in der Gentherapie, durch regulierende Behörden und ihre Stellvertreter, immer wieder ersichtlich, dass die Gentherapie hauptsächlich auf der Basis einer klassischen pharmakologischen Substanzprüfung einer Einschätzung ihres Potentials unterzogen wird und weiterhin werden soll. Althergebrachte Prinzipien, wie „Dosischwellenwerte“ sollen herhalten, wo bereits jeder wissenschaftliche Laie erkennt, dass ganz andere, leider teilweise nur sehr kostenintensiv zu eruiierende Faktoren, wie spezifische immunologische Gegebenheiten, einen für die Toxizität wesentlicheren Faktor ausmachen. Einer dringenden Überarbeitung bedürfte in diesem Zusammenhang der Punkt, dass Tierversuche nur unter sehr exakt zu definierenden Bedingungen überhaupt eine Funktion zur Einschätzung des Potentials der Gentherapie darstel-

len können. Im gleichzeitigen Wissen um die Inkongruenz der klassischen Pharmakotherapie mit der Gentherapie werden dennoch keine Anstrengungen unternommen neue, speziell auf die Gentherapie gerichtete Statuten zu entwickeln, welche zum Beispiel eindeutig festlegen, unter welchen Voraussetzungen des Tropismus, der Penetranz und der Spezifität einer Genfähe ein Tierversuch als relevant und die Zulassung einer klinischen Studie als zulässig im Hinblick auf die Helsinki-Deklaration betrachtet werden kann. Man kann nicht erwarten, dass diese Art der Qualitätsprüfung von wissenschaftlichen Zeitschriften übernommen wird, die völlig andere Interessen verfolgen, um sich innerhalb ihres kompetitiven Markts zu behaupten.

Besonders die öffentliche Hand und die Industrie laufen bei weiterer Durchführung gentherapeutischer Studien ohne eine intensivere Abklärung wichtiger grundlagenwissenschaftlicher Fragen Gefahr, rechtlich belangt zu werden. Allerdings kommt der öffentlichen Hand hierbei zu Gute, dass sie auf dem Boden der Rechtsprechung westlicher Industrienationen nur unter besonderen Gegebenheiten durch Klagen erreicht werden kann.

Ich möchte in diesem Zusammenhang anhand des Falles in Philadelphia noch einmal skizzieren, welche gesellschaftlichen und sozialen Aspekte, zusätzlich zu den oben genannten technischen Problemen, eine erfolgreiche Klage der betroffenen Angehörigen begünstigten. Der sogenannte *Principal Investigator* dieser Studie war Gründer und ein Hauptaktionär der Biotech-Firma *Genovo*, die ein maßgebliches Interesse an der Weiterentwicklung und dem klinischen Einsatz des verwendeten viralen Vektors besaß. In seiner Funktion als Arzt führte er mit dem Patienten und seinen Angehörigen Aufklärungsge-

sprache. Ebenfalls in seiner Funktion als Arzt nahm er zusammen mit einem zweiten, eher klinisch ausgerichteten, *Principal Investigator* sämtliche Versuche an dem Patienten vor. In seiner Funktion als Wissenschaftler wurde er von staatlicher Seite durch Drittmittelgelder in der Entwicklung viraler Vektoren und in der Durchführung klinischer Studien unterstützt. In seiner Funktion als Gutachter beriet er die öffentliche Hand darüber, ob gentherapeutische Studien zugelassen werden können und welche beim Staat beantragten Drittmittelprojekte im Bereich der Gentherapie förderungswürdig erscheinen. Durch regelmäßige öffentliche Stellungnahmen prägte er ein gesellschaftliches Verständnis dieser neuen Therapieform. In seiner Funktion als Gutachter für die bedeutendsten Wissenschaftszeitschriften seiner Fachdisziplin und auch als Herausgeber der damals renommiertesten Fachzeitschrift für Gentherapie „*Human Gene Therapy*“ begutachtete und kontrollierte er, ob zur Veröffentlichung eingereichte wissenschaftliche Arbeiten zur Gentherapie publikationswürdig sind. Als Wissenschaftler und Arzt führte er wichtige Untersu-

chungen an dem Sterbenden und auch an dem verstorbenen Patienten durch, die ein Versagen der Therapie eruieren oder nicht eruieren können. Die komplette Autopsie des Patienten wurde an der University of Philadelphia, Pennsylvania, durchgeführt, die zusammen mit dem *Principal Investigator* Hauptaktionär der oben erwähnten Biotech-Firma war. Auch war schon zum damaligen Zeitpunkt der University of Pennsylvania klar, dass sie Gefahr laufen würde, von den Angehörigen des Verstorbenen verklagt zu werden.

Eine Superposition derart extremer Interessenskonflikte ist sicherlich juristisch betrachtet „problematisch“, wenn auch bei der derzeitigen Lage der Wissenschaftspolitik schwer zu verhindern. In der Politik gibt es im Gegensatz hierzu zumindest noch das Prinzip der Gewaltenteilung. Für die in klinischen Studien behandelten Patienten stellt der Sachverhalt solch weitreichender Machtbefugnisse eines einzelnen *Principal Investigators* einen Punkt dar, über den er, wie über eine „Nebenwirkung“, eigentlich aufgeklärt werden müsste.

Quo Vadis Gentherapie?

Betrachtet man die technischen Voraussetzungen und auch die gesellschaftlichen Gegebenheiten, so muss festgehalten werden, dass das Potential der Gentherapie durch beide Faktoren sehr weitreichend eingeschränkt wird. Generell sind die Voraussetzungen, vereinfacht gesprochen, im Sinne eines generalisierbaren Konzeptes „mittels Genen zu heilen“, technisch nur sehr unzureichend gegeben. Sehr wenige äußerst sorgfältig

ausgewählte Erkrankungen wie beispielsweise SCID kommen tatsächlich für eine Behandlung sinnvoller Weise noch in Frage. Ein Szenario, dass die Gentherapie die klassische Pharmakologie weitreichend ergänzt oder sogar teilweise ersetzt, ist aus jetziger Sicht nicht haltbar. Der Ausblick, dass sie es einmal unter anderen technischen Gegebenheiten vermag, ist zudem äußerst hypothetisch, ja sogar fragwürdig.

Bislang deutet sich an, dass für die Behandlung jeder einzelnen Erkrankung im speziellen wieder neue und womöglich andere technische Probleme beachtet werden müssen, und es ist deshalb nicht ersichtlich, dass man aus der Gentherapie ein auf viele Krankheiten generalisierbares methodisches Behandlungsprinzip ableiten könnte. Genauso wahrscheinlich wäre es, dass man mit Hilfe einer jetzt von mir fiktiv postulierten „Proteintherapie“ oder auch „*Proteotherapy*“ irgendwann einmal ein generalisierbares Konzept zur Behandlung von Krankheiten hätte. Vielleicht wäre es sogar wahrscheinlicher, wenn man bedenkt, dass man ja schon seit Jahren durch einfaches Spritzen von Insulin (einem Protein) Diabetes Mellitus behandeln kann. Bei der zystischen Fibrose wäre es dann unzweifelhaft schwierig, den kranken Chloridkanal in den vielen betroffenen Körperzellen durch einen gesunden an Ort und Stelle in der Zellmembran zu ersetzen. Ein ähnlich geartetes Problem, nur auf genetischer Ebene, kennen wir von der Gentherapie. Aber wer weiß, vielleicht wäre *Proteotherapy* immer noch einfacher und vielversprechender als eine Gentherapie?

Im wirtschaftlichen Sinn betrachtet, ist das Marktpotential der Entwicklung einer funktionierenden Gentherapie entsprechend seiner mangelhaften prinzipiellen Generalisierbarkeit gering. Die Entwicklungskosten sind hoch, und wollte man sich tatsächlich gegen rechtliche Ansprüche seitens unzufriedener Patienten absichern, müsste man einige Unwägbarkeiten regeln. Hat man es dann tatsächlich geschafft, eine Erkrankung gentherapeutisch erfolgreich zu behandeln, so lässt sich hieraus aller Voraussicht nach kein Patent ableiten, dass auch die Behandlung anderer Erkrankungen abdeckt. Technische Neuerungen und die Entwicklung ausgefeilterer Verfahren, von der

Grundlagenforschung bis hin zum klinischen Einsatz, werden die Entwicklung weiterer verbesserter und neuerer Varianten der Gentherapie begleiten und immer wieder eine erneute Patentierung ermöglichen.

Das Szenario der Kostenentlastung des Gesundheitssystems durch die Gentherapie ist vor einem solchen Hintergrund auf gar keinen Fall als wahrscheinlich anzunehmen. Wahrscheinlicher ist es hingegen, dass die nötige Forschung und Entwicklung auch weiterhin in einem erheblichen Umfang Kosten verursachen wird, die nur sehr schwer durch eine spätere Anwendung im klinischen Alltag wieder gedeckt werden können. Gerade die öffentliche Hand wäre aufgerufen, die Verteilung von Ressourcen zur Förderung der Wissenschaft vor diesem Hintergrund zu überdenken. Es wäre in diesem Zusammenhang vor allem sinnvoll zu eruieren, welche grundlagenwissenschaftlichen Voraussetzungen vorhanden sind, um klinische Studien im Sinne eines öffentlichen Interesses zu fördern.

Abschließend sei gesagt, dass die oben gefällte Einschätzung sehr wohl damit kompatibel ist, dass die Gentherapie auch in absehbarer Zeit wieder Erfolge aufweisen wird. Die Behandlung von SCID war bereits äußerst vielversprechend, und es ist womöglich nur noch eine Frage der Zeit, bis eine Genfahre soweit verbessert ist, dass ein ähnliches Verfahren sicherer angewandt werden kann. Dies würde sogar in einem geringen Umfang auf eine Verallgemeinerung des dort entwickelten Prinzips hoffen lassen, dass auch Bluter vielleicht mit einem technisch ähnlichen Verfahren behandelt werden könnten. Allerdings wären hier im Vorfeld noch stärkere Sicherheitsvorkehrungen zu treffen, da für Bluter relativ akzeptable Alternativtherapien im Sinne einer *Pro-*

teotherapy bereits bestehen. Auch ist es nicht unwahrscheinlich, dass irgendwann einmal in einer der zahlreichen Krebsstudien eine Gentherapie tatsächlich eine Verbesserung der Lebensqualität und der Überlebenszeit ermöglicht. Doch davor lassen Sie uns der Gentherapie überhaupt erst

einmal eine Chance geben, indem wir ihr Potential vernünftig charakterisieren. Es ist nicht höher als das Potential, dass die konventionelle Pharmakotherapie birgt. Es ist anders. Und zwar gänzlich anders. Genau dieser Umstand erfordert Konsequenzen.

Der Autor

Dr. med. Perikles Simon ist 1973 in Freiburg geboren. Er absolvierte das Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen. Während seines Studiums forschte er als Stipendiat des „Boehringer-Ingelheim-Fonds“ in den Labors von Prof. Dreyer und Prof. Bennett an der University of Pennsylvania zu Ophthalmologie und Molecular and Cellular Engineering. Dort untersuchte er u.a. Mechanismen/Modelle der De- und Regeneration retinaler Ganglienzellen mittels Gentransfer über Adeno-assoziierte virale Vektoren.

Von Juni 2002 bis März 2003 war er Wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Augenklinik in Tübingen. Seit April 2003 ist er am Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen als wissenschaftlicher Angestellter in der Facharztweiterbildung für Neuropathologie beschäftigt.

Als Autor hat er seit 1999 in Fachzeitschriften und im Wissenschaftsteil der „Süddeutschen Zeitung“ eine Vielzahl vor allem kritischer Artikel zum Thema Gentherapie verfasst, wie z. B.:

- Dettweiler U., Simon P., 1999, Gen-Therapie wird zur Gen-Lotterie. Süddeutsche Zeitung Nr. 265/S.V2/11
- Dettweiler U., Simon P., 1999, Nach tödlicher Gentherapie bleibt alles beim Alten. Süddeutsche Zeitung Nr. 289/S.V2/7
- Simon P., 2001, Die Hülle macht's. Süddeutsche Zeitung Nr. 36/S.V2/9
- Simon P., 2001, Brisante Mischung. Süddeutsche Zeitung Nr. 54/S.V2/15
- Dettweiler U, Simon P., 2001, Points to consider for Ethics Committees in Human Gene Therapy Trials. *Bioethics* 5 (6) 2001 491–500.

Außerdem beteiligt sich Dr. Perikles Simon an der internationalen Ethikdiskussion, z. B. anlässlich des Fifth World Congress of Bioethics im Jahr 2001 mit dem Vortrag „A New Ethics for Human Gene Therapy“.

Einige seiner wissenschaftlichen Publikationen zum Thema sind:

- Simon P, Thanos S, **Combined methods of retrograde staining, layer-separation and viscolastic cell stabilization to isolate retinal ganglion cells in adult rats.** *J Neurosci Methods*. 1998 Sep 1;83(2):113–24.
- Vorwerk CK, Simon P, Gorla M, Katowitz W, Zurakowski D, Levin LA, Dreyer EB, **Pilocarpine toxicity in retinal ganglion cells.** *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Mar;40(3):813–6
- Simon PD, Vorwerk CK, Mansukani SS, Chen SJ, Wilson JM, Zurakowski D, Bennett J, Dreyer EB, **bcl-2 gene therapy exacerbates excitotoxicity.** *Hum Gene Ther*. 1999 Jul 1;10(10):1715–20.
- Dreyer EB, Vorwerk CK, Zurakowski D, Simon PD, Bennett J, **Infection with adeno-associated virus may protect against excitotoxicity.** *Neuroreport*. 1999 Sep 29;10(14):2887–90.
- Simon PD, McConnell J, Zurakowski D, Vorwerk CK, Naskar R, Grosskreutz CL, Dreyer EB, **Thy-1 is critical for normal retinal development.** *Brain Res Dev Brain Res*. 1999 Nov 18;117(2): 219–23.
- Simon P, **Q-Gene: Processing Quantitative Real-Time RT-PCR Data.** *Bioinformatics* 19(11) (2003) 1439–40.
- Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M, Ohngemach S, Williams R.W., **Molecular biology of myopia.** *Clin Exp Optom*. 86(5) (2003) 295–307.