



Biomedizinische Eingriffe am Menschen

Ein Stufenmodell
zur ethischen
Bewertung von Gen-
und Zelltherapie

de Gruyter



Biomedizinische Eingriffe am Menschen

Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung
von Gen- und Zelltherapie

Biomedizinische Eingriffe am Menschen

Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung
von Gen- und Zelltherapie

von

Jörg Hacker, Trutz Rendtorff, Patrick Cramer, Michael Hallek,
Konrad Hilpert, Christian Kupatt, Martin Lohse, Albrecht Müller,
Ulrich Schroth, Friedemann Voigt und Michael Zichy



Walter de Gruyter
Berlin · New York

Das Werk enthält 10 Abbildungen.

Einbandgestaltung unter Verwendung einer Abbildung von Nissim Benvenisty.

ISBN 978-3-11-021306-5

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Copyright 2009 by Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 10785 Berlin.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Printed in Germany.

Gesamtherstellung: Druckhaus „Thomas Müntzer“, Bad Langensalza.
Einbandgestaltung: Martin Zech, Bremen.

Vorwort

Ernst-Ludwig Winnacker*

Zu den angenehmsten Gesprächsterminen meiner Laufbahn gehörten Mitte der 90er Jahre diejenigen mit den Kollegen vom Institut TTN, die sich damals für eine differenzierte Darstellung von Gentechnik in der Öffentlichkeit interessierten und einsetzen wollten. Die Situation in Sachen Gentechnik war Mitte der 90er Jahre vergleichsweise verfahren. Entweder gab man sich für oder gegen Gentechnik. Zwischentöne waren nur selten zu hören.

Erhard Ratz, der damalige Geschäftsführer von TTN, hatte uns zusammengebracht. Peter-Hans Hofschneider und ich selbst waren schon seit Jahren mit einer differenzierten Darstellung von Gentechnik unterwegs. Trutz Rendtorff kam damals die entscheidende Idee, diesen Ansatz in eine strukturierte Form zu gießen, das bekannte Eskalationsmodell. Es hat in der Folge viel zur Versachlichung der Diskussion um Gentechnik beigetragen.

Als die erste Auflage unseres Büchleins 1997 erschien, war „Dolly“ das Klonschaf, gerade publiziert worden, waren menschliche embryonale Stammzellen aber noch Zukunftsmusik. Das sollte sich aber schneller ändern, als erwartet. Schon im folgenden Jahr wurden die ersten Arbeiten hierzu publiziert. Die Debatten über Gentechnik flammten wieder auf, dieses Mal etwas allgemeiner um die „Biomedizin“, womit vor allem Wert oder Unwert des Einsatzes menschlicher Embryonen für die Herstellung von menschlichen embryonalen Stammzellen gemeint waren. Diese öffentliche Auseinandersetzung erreichte ihren Höhepunkt im Frühsommer 2001 mit der Veröffentlichung einer diesbezüglichen Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Gründung des Nationalen Ethikrates. So aufgeregt die Diskussion in den ersten Wochen des Frühsommers war, sie

* Der Autor ist Generalsekretär des Europäischen Forschungsrats in Brüssel und war von 1998 bis 2006 Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

wechselte bald in ruhigeres Fahrwasser, insbesondere als sich der Deutsche Bundestag des Themas annahm. Aus meiner Sicht wehte damals schon fast überall der Geist des Eskalationsmodells, also eine Denkweise, die versucht, Nutzen und Risiken biotechnischer Entwicklungen gegeneinander abzuwägen und jeweils für sich an der Meßlatte der Menschenwürde zu messen, bevor entsprechende Schlussfolgerungen gezogen werden. Ich bin dankbar dafür, dass ich damals bei der Geburtsstunde des Modells dabei sein konnte.

Heute (2009) sind die Themen andere geworden. Selbst die embryonalen Stammzellen sind ein wenig aus der Schusslinie geraten. Man beginnt nämlich der Antwort auf die Frage näher zu kommen, wie Gene in ihrer Wirkung gesteuert werden. Warum ist es so, dass alle Zellen unseres Organismus zwar einen vollständigen Satz von Genen enthalten, diese aber ganz unterschiedlich aktiv sind, je nach Zelltyp? In der Leber dürfen eben keine Haare wachsen. Lässt sich der hoch spezialisierte Zustand einer Leberzelle auf den des Embryos zurückprogrammieren? Der Japaner Shinya Yamanaka hat 2006 zum ersten Mal im Mäusesystem, später auch in menschlichen Zellen, gezeigt, dass adulte Körperzellen in der Tat durch die Aktivierung von nur wenigen Genen in embryonale Stammzellen umgewandelt werden können. Damit würde die Verwendung und Zerstörung menschlicher Embryonen für die Herstellung menschlicher embryonaler Stammzellen obsolet.

Noch ist nicht klar, ob die „induzierten pluripotenten Stammzellen“ den Weg in die Therapie finden werden. Zu wenig wissen wir derzeit noch über Fragen der Steuerung des Zellwachstums, um uns sicher zu sein, dass solche Zellen in einem lebenden Organismus nicht zu Krebszellen werden. Das wird sich ändern. Aus meiner Sicht bestehen mittelfristig keine Zweifel daran, dass zelluläre Therapien in der Medizin einer großen Zukunft entgegensehen. Nichts könnte erfreulicher sein, als dass sich TTN mit dieser neuen Schrift wieder einmal als Vorreiter einer Diskussion erweist, die sich mit breitem Sachverstand und größtmöglicher Umsicht einem hoch aktuellen Thema annimmt. Ich drücke alle Daumen, dass Vernunft und Verantwortung für den Menschen am Ende auch den Einsatz zellulärer Therapien begleiten werden.

Inhalt

Einleitung.....	1
-----------------	---

Teil I: Grundlagen

Wissenschaft und Öffentlichkeit	9
Exkurs: Der Hwang-Skandal	14
Ethische Grundelemente und rechtliche Rahmenbedingungen	18
Grundelemente der ethischen Beurteilung	18
Rechtliche Rahmenbedingungen	23
Naturwissenschaftliche Grundlagen	31
Gentechnik	31
Stammzellen	36

Teil II: Ethisches Stufenmodell

Zur Methode des Stufenmodells	47
Stufe 1: Substitutionstherapie	50
Gentechnisch hergestellte therapeutische Eiweiße (Proteine)	50
Nicht-proliferierender (nicht-lebendiger) Gewebeersatz ...	57
Thesen zu Stufe 1	60
Stufe 2: Therapeutischer Eingriff in das Genom oder den Zellbestand	63
Somatische Gentherapie	64
Zelltherapie mit proliferierenden Zellen	73
Thesen zu Stufe 2	76
Stufe 3: Keimbahntherapie und therapeutisches Klonen	78
Grundsätzliche Erwägungen zum Verhältnis von Forschung und Therapie. Zur Problematik der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen.....	79
Keimbahneingriff in therapeutischer Absicht (Keimbahn- therapie).....	89
Therapeutisches Klonen.....	92
Ethische Abwägungen zur Stufe 3	95
Thesen zu Stufe 3	100
Stufe 4: Enhancement.....	102

Keimbahneingriff in verbessernder Absicht (genomisches Enhancement)	103
Reproduktives Klonen	109
Thesen zu Stufe 4	111
Zusammenfassung	112
English Summary	115
Glossar	123
Verzeichnis der Mitarbeiter	135

Einleitung*

Im Jahre 1997 hat das Institut „Technik-Theologie-Naturwissenschaften“ an der Universität München (TTN) die von einem interdisziplinären Arbeitskreis verfasste Studie „Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung“ veröffentlicht.** Darin wurde ein Stufenmodell entwickelt, das an Fallbeispielen Stufen der gentechnischen Eingriffstiefe darstellt und bewertet. Das Modell geht von medizinisch bewährten und ethisch unproblematischen Beispielen medizinischer Anwendung aus und beschreibt in einem nächsten Schritt medizinisch und ethisch vertretbare Eingriffe, die sich in der Entwicklung befinden oder möglich erscheinen. Es geht dann weiter zu medizinisch wie ethisch umstrittenen, im Prozess der Genforschung gleichwohl vorstellbaren Eingriffen (wie z. B. Eingriffe in die Keimbahn). Es diskutiert schließlich gesteigerte Erwartungen und Befürchtungen im Bezug auf die Genforschung, wie sie sich an von Biologen ins Spiel gebrachte biomedizinische Manipulationen geheftet haben, die, verbunden mit Visionen einer weitreichenden Veränderung der genetischen Disposition des Menschen, die öffentliche Diskussion der Genforschung zeitweise bestimmt haben. Aufgrund dieses stufenweisen Aufsteigens von ethisch unstrittigen zu ethisch unzulässigen Fällen wurde das Stufenmodell damals „Eskalationsmodell“ genannt. Die Zielsetzung des Stufenmodells war, auf dem Wege einer differenzierten Darstellung der Genforschung und ihrer Anwendung in der zeitweise überhitzten, polarisierten Diskussion zu einer „De-Eskalation“ beizutragen.

* Kupatt, Rendtorff, Voigt, Zichy.

** Der vorliegende Text greift auch in Teilen auf diese Studie zurück: Winnacker, Ernst-Ludwig/Rendtorff, Trutz/Hepp, Hermann/Hofschneider, Peter Hans/Korff, Wilhelm, Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung, unter Mitarbeit von Anja Haniel, Nikolaus Knoepfler, Christian Kupatt und Christian Schwarke, 4., vollständig überarbeitete Auflage, München 2002. Vgl. ferner auch die Beiträge in: Hallek, Michael/Winnacker, Ernst-Ludwig (Hg.), Ethische und juristische Aspekte der Genterapie, München 1999.

In dem Jahrzehnt seit der Erstveröffentlichung hat sich der Bereich der medizinischen Eingriffe geändert. Nicht verändert hat sich der grundsätzliche Bedarf an öffentlicher Diskussion. Denn die Wissenschaft ist auf ihrem Weg in Neuland auf einen tragfähigen öffentlichen Konsens angewiesen. Die Öffentlichkeit muss die Möglichkeit haben, auf informierte Weise an den problemhaltigen Entwicklungen der Forschung teilzunehmen.

Zu den neueren Entwicklungen im Bereich der molekularen Medizin zählen insbesondere die zunehmende Anwendungsorientierung auf den Feldern der Gentherapie und der Stammzellbiologie.

Die humanmedizinische Gentechnologie ist in den letzten Jahren aus dem Fokus der gesellschaftlichen Aufmerksamkeit gerückt. Anfängliche Euphorie und Hysterie sind einer unaufgeregten, nüchternen Betrachtung gewichen. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms seit 2000 hat gezeigt, dass der Mensch statt der erwarteten 100.000 wohl weniger als 30.000 Gene hat. Spätestens damals wurde klar, dass auch die Genexpression und die Interdependenzen zwischen den Genen wesentlich komplexer sind als angenommen. Dadurch wurde auch dem gezielten Eingriff in das menschliche Genom, der lange Zeit lebhaft und kontrovers diskutiert wurde, die wissenschaftliche Grundlage entzogen. Darüber hinaus haben in einer Atmosphäre der „unrealistischen Erwartungshaltung“ einige durch Gentherapien verursachte tragische Todesfälle (wie etwa der Tod Jesse Gelsingers 1999) weltweite Bestürzung verursacht und für Ernüchterung gesorgt. Diese Entwicklungen haben auch zu einem dramatischen Einschnitt bei den medizinisch-wissenschaftlichen Aktivitäten im Bereich der Gentherapien geführt.

Inzwischen hat sich eine stärkere Anwendungsorientierung in der Genmedizin durchgesetzt. Wissenschaftliche Konzepte wurden teilweise in die Studien-Medizin überführt. Diskussionen über zukünftige Entwicklungen traten zurück hinter gegenwartsbezogene, praktische Fragen der Anwendung, Verträglichkeit und Nebenwirkungen von Gentherapien. Die nüchterne Abwägung von Nutzen und Risiken, die für alles ärztliche Handeln charakteristisch ist, hat sich so auf dem Feld der medizinischen Nutzung der Gentechnologie etabliert.

Ende der 90er Jahre stellte sich immer deutlicher heraus, dass die in die Genmedizin gesetzten Erwartungen und Hoffnungen nicht so rasch realisierbar sein würden. Mit den humanen Stammzellen eröffnete sich ein neues therapieorientiertes Forschungsgebiet, das neue Erwartungen hinsichtlich einer künftigen Anwendbarkeit weckte. Auslöser sowohl der aktuellen Forschungsdynamik als auch der regen öffentlichen Kontroverse waren die Veröffentlichung von Arbeiten zur Gewinnung und Etablierung von embryonalen Stammzelllinien im Jahre 1998, der Nachweis von gewebespezifischen Stammzellen in vielen Organen und ihre Kultivierung *in vitro*, die Beschreibung der „Pluripotenz“ der embryonalen Stammzellen, d. h. ihrer Fähigkeit, sich in jeden Zelltyp eines Organismus zu differenzieren, und die kürzlich gelungene Reprogrammierung von adulten Zellen (iPS-Zellen). Dies alles ließ den Gewebeeratz von krankheitsgeschwächten und funktionsuntüchtigen Organen durch Stamm- oder Vorläuferzellen (Progenitorzellen) möglich erscheinen.

Die ethische Diskussion dieser Forschungsfelder hat sich nicht auf die tatsächlichen bzw. wahrscheinlichen medizinischen Anwendungen konzentriert. Bei der Gentherapie beherrschte vielmehr der die menschliche Natur verändernde Eingriff in das menschliche Genom die Debatten. Bei den Stammzellen sind es vor allem die ethischen Fragen der Stammzellgewinnung aus menschlichen Embryonen, welche die Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Charakteristisch für diese Fragen ist, dass sie eine Polarisierung zwischen prinzipieller Ablehnung und uneingeschränkter Bejahung befördern – eine Polarisierung, die Gefahr läuft, auf das gesamte Feld der Gen- oder Stammzellbiologie übertragen zu werden. Eine solche Frontbildung wird aber weder der Komplexität und Vielgestaltigkeit der wissenschaftlichen Problematik gerecht noch ist sie einer verantwortlichen ethischen Debatte zuträglich. Zwischen diesen Polen der prinzipiellen Ablehnung und der vorbehaltlosen Bejahung liegt das Feld konkreter Bewertungen und Entscheidungen. Hier ist Aufklärung und problemorientierte Klärung die Voraussetzung für jedwede Verbreiterung wissenschaftlicher Anwendungen.

Die schon praktizierten oder künftig möglichen Anwendungen der Gen- und Stammzelltechnologie werfen Fragen danach auf,

ob derartige Eingriffe am Menschen zu legitimieren sind und nach welchen Kriterien und unter welchen Bedingungen ihre Weiterentwicklung zu fördern ist.

Dazu sollen die folgenden Kriterien und Thesen der ethischen Bewertung gen- und zelltherapeutischer Eingriffe am Menschen einen exemplarischen Beitrag leisten. Exemplarisch heißt: Die Thesen und ihre fallweise Erläuterung und Begründung beschränken sich ausdrücklich auf gen- und stammzellmedizinische Eingriffe am Menschen, also auf neue Behandlungsformen, die aufgrund von Erfolgen der Gen- und Stammzellbiologie bereits praktiziert werden bzw. erwartet werden können. Fragen der genetischen Diagnostik beim Menschen mit all ihren Problemen werden dagegen in diesem Stufenmodell nicht diskutiert. Es werden auch keine allgemeinen bioethischen Fragestellungen verhandelt wie z. B. die gentechnische Veränderung mikrobieller Spezies, von Pflanzen oder Tieren. Vielmehr wird eine medizinethische Betrachtung über Gen- und Zelltherapie durchgeführt, um an ihr die methodischen und inhaltlichen Möglichkeiten der Urteilsfindung bei konkreten Anwendungsproblemen in diesem Feld darzulegen.

Bei einer solchen zunächst rein medizinethischen Betrachtung ist die Frage nach dem Ort der ethischen Urteilsbildung dadurch präzise bestimmt, dass bei gen- und stammzellmedizinischen Eingriffen am Menschen der Arzt als das handelnde und verantwortliche Subjekt den Bezugspunkt für das Verhältnis von wissenschaftlicher Forschung und ihrer praktischen Anwendung darstellt. Therapeutische Eingriffe am Menschen liegen konkret allein in der Kompetenz des ärztlichen Berufs. Die darauf bezogene ethische Diskussion ist deshalb nicht allgemein zu führen, sondern im Bezugsfeld des Ethos des ärztlichen Berufs und seiner spezifischen Teleologie.

Vor diesem Hintergrund bietet die vorliegende Studie eine differenzierte, an konkreten Fällen ärztlichen Handelns exemplarisch bearbeitete ethische Beurteilung der bereits möglichen und denkbaren Anwendungsmöglichkeiten der Gen- und Stammzellmedizin. Zuvor bietet sie eine Diskussion des die ganze Thematik betreffenden Verhältnisses von Öffentlichkeit und Wissenschaft, beschreibt kurz die ethischen Kriterien und die rechtlichen Rah-

menbedingungen, auf die die ethische Beurteilung Bezug nimmt, und führt in die naturwissenschaftlichen Grundlagen der Gentechnik und der Stammzellen ein.

Redaktionsschluss der vorliegenden Studie war der 1. August 2008.