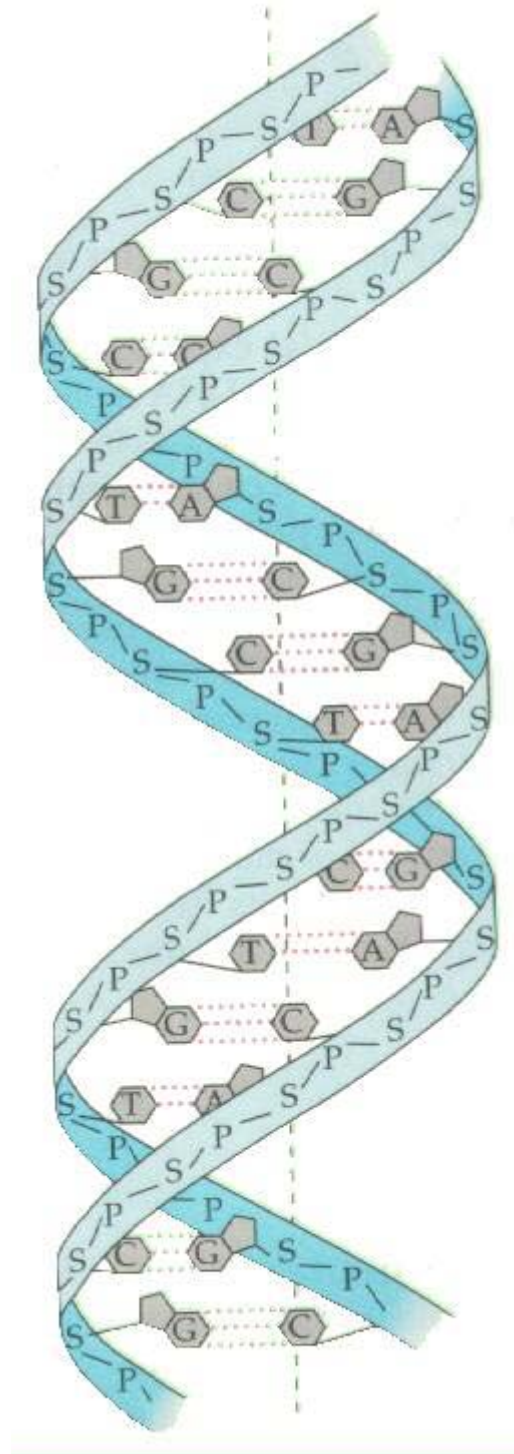


Die Somatische Gentherapie - Technologie und Erwartungen

Verfasserin: Monica Daigl

Betreuer: Dr. O. Käppeli



Semesterarbeit im Rahmen der Vorlesungen Technik & Gesellschaft: Technikfolgenabschätzungen und Risikoanalyse

Zürich, den 11.3.2002

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Vorwort.....	4
1.1 Einleitung und Fragestellung	5
1.2 Methodik.....	5
1.3 Resultate.....	5
2 Grundlagen.....	7
2.1 Somatische Gentherapie versus Keimbahntherapie.....	7
2.2 Die Werkzeuge der somatischen Gentherapie	7
2.3 Probleme im Zusammenhang mit dem Gentransfer	9
2.4 Der erste Erfolg.....	10
2.5 Kandidaten für die somatische Gentherapie	10
3 Jahr 2001: Erwartungserfüllung der 90er Jahre	11
3.1 Die Erwartungen der 90er Jahre.....	11
3.2 Jahr 2001: Was hat die somatische Gentherapie erreicht?.....	13
3.3 Sind die Erwartungen der verschiedenen Gruppen erreicht worden?.....	15
3.4 Diskussion.....	16
4 Berichterstattung in der Neuen Zürcher Zeitung in der Zeitspanne 1993-2001	17
4.1 Politische Ereignisse in der Schweiz zwischen 1993 und 2001	17
4.2 Artikelercheinungen in der NZZ zu den Themen „Gentherapie“ und „Gentechnologie“ 18	
5 Die Zukunft der somatischen Gentherapie.....	21
Glossar	22
Literaturliste.....	24
Ansprechpartner.....	24
Anhang I Tabelle der Gentherapieversuche in der Schweiz.....	25
Anhang II Berichterstattungen zum Thema Gentherapie in der NZZ	27

Vorwort

Beim Besuch einiger Vorlesungen und aus der Lektüre von Zeitungsartikeln hat sich in mir das Interesse für die Genterapie entwickelt. Die somatische Genterapie ist eine Heilmethode, die regelrechte Wunder verspricht. Die Risiken, die mit dieser Technologie verbunden sind, sind jedoch schwierig abzuschätzen und ihr Nutzen muss gegen die Risiken abgewogen werden.

In dieser Arbeit werden zum einen die Grundlagen der somatischen Genterapie, ihre historische Entwicklung und die Versuche in der Schweiz erörtert. Zum anderen wird die Erfüllung der in sie gesetzten Erwartungen evaluiert, sowie das Echo des Themas in der schweizerischen Neue Zürcher Zeitung (NZZ) während der letzten 8 Jahre kurz diskutiert.

Die Thematik ist von sich aus sehr umfassend, so dass eine abdeckende historische Recherche der Erwartungen den Rahmen einer Semesterarbeit sprengen würde. Deshalb musste ich die Erwartungshaltung weitgehend aus der subjektiven Sicht einiger Vertreter der Wissenschaft und der Industrie ableiten. Die Arbeit soll einen Einblick in die Thematik geben und die jeweiligen Positionen der verschiedenen gesellschaftlichen Akteure darstellen.

Ich möchte mich hier bei Prof. Rusconi, Biochemieprofessor an der UNI Fribourg und wissenschaftlicher Direktor des Nationalen Forschungsprogramms 37 über somatische Genterapie für seine wertvolle Hilfe bei der Verfassung dieser Semesterarbeit bedanken.

1.1 Einleitung und Fragestellung

Die Geschichte der hier dargestellten Anwendungsmethode beginnt im Jahre 1990, als Ashanti DeSilva als erstes Kind überhaupt mittels somatischer Gentherapie behandelt wurde. Seitdem folgten hintereinander verschiedene Versuche. Mittlerweile ist der Forschungsstand fortgeschritten und es gibt Versuche in den unterschiedlichsten Bereichen.

Der erste Teil der Arbeit befasst sich mit den Grundlagen somatischer Gentherapie: Was sind die Werkzeuge und welche die möglichen Anwendungsbereiche?

Ein zweiter Teil befasst sich mit den Erwartungen, die damals – also vor über 10 Jahren – in die Gentherapie gesetzt wurden und deren Erfüllung. Die vorliegende Arbeit geht von der Hypothese aus, dass die somatische Gentherapie die in sie gesetzten Erwartungen noch nicht erfüllt hat. Aufgrund der Ausgangshypothese werden die jeweiligen Einsichten von Wissenschaft, Industrie und Öffentlichkeit differenziert analysiert.

Der dritte Teil beinhaltet eine kleine Darstellung der Berichterstattungen zu den Themen „Somatische Gentherapie“ und „Gentechnologie“ in der NZZ von 1993 bis 2001. Anhand dieser Daten werden politische Ereignisse der letzten 10 Jahren erläutert.

1.2 Methodik

Der erste Teil der Arbeit ist das Ergebnis der Lektüre verschiedener Literatur über somatische Gentherapie und deren Geschichte, sowie der vertieften Auseinandersetzung mit dem Stoff mit der Unterstützung von Prof. Rusconi. [a]

Der zweite Teil stellt einen Versuch dar, die Erfüllung der Erwartungen aus den 90er Jahren zu erörtern, also was die verzeichneten Erfolge sind und ob sie den damaligen Erwartungen entsprechen. Dazu werden zuerst die unterschiedlichen Erwartungen erfasst und später einer Evaluation unterstellt. Die Methode der Erfassung der Erwartungen basiert auf dem Interview und/oder Meinungsäusserungen von Vertretern der Gruppen Wissenschaft, Industrie und Öffentlichkeit. Aufgrund von wissenschaftliche Publikationen und nach Aussagen von Prof. Rusconi, habe ich nach Erfolgen geforscht. Eine Ausgangshypothese wird gestellt: Die somatische Gentherapie hat die in sie gesetzten Erwartungen noch nicht erfüllt. Diese kann dann verworfen werden, wenn die Erwartungen der drei Gruppen (Wissenschaft, Industrie und Öffentlichkeit) erfüllt worden sind. Ist dies nicht nachweisbar, so muss die Ausgangshypothese angenommen werden.

Der dritte Teil enthält eine Analyse der Berichterstattung in der NZZ, die unter anderem eine ausschlaggebende Rolle bei der öffentlichen Meinungsbildung spielt. Diese Analyse basiert auf einer Archivrecherche bei der NZZ im Jahresvergleich (von 1993 bis 2001). Darüber hinaus wird versucht, wichtige historische Ereignisse zu den Themen Gentherapie und Gentechnologie in der Schweiz mithilfe der Daten darzustellen.

1.3 Resultate

Bezüglich der Erwartungserfüllung zeichnen sich die Gruppen Wissenschaft und Industrie dadurch aus, dass sie Erfolge in Bereich somatischer Gentherapie anders als die Öffentlichkeit von vorne herein erst zu einem späteren Zeitpunkt realisiert sehen. Die Kategorie Öffentlichkeit setzte damals sehr hohen Erwartungen in die Gentherapie, welche sich bis heute immer noch nicht bewahrheitet haben. Die Ausgangshypothese kann zwar nicht angenommen, aber auch nicht definitiv verworfen werden. Eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Kategorien ist notwendig.

Während es den Wissenschaftlern und der Industrie schon immer klar gewesen zu sein scheint, dass eine neue Technologie nicht von einem Tag zum nächsten voll entfaltet werden kann, rechnete die Öffentlichkeit mit sehr kurzfristigen Erfolgen.

Weiterhin findet bezüglich den Erwartungen von Wissenschaftlern, Industrie und Öffentlichkeit eine ständige Erneuerung und Anpassung auf den neuesten Stand der Technologie statt.

Bei der Untersuchung der Publikationen zwischen 1993 und 2001 in der NZZ hält man fest, dass die schweizerischen innenpolitischen Ereignisse (Genschutzinitiative und Gen-Lex) die Berichterstattung bezüglich der Genterapie kaum beeinflusst haben; ein Anstieg der Berichterstattung ist aber wohl bei Artikeln zu sehen, die ausserhumane Bereiche der Gentechnologie betreffen.

2 Grundlagen

2.1 Somatische Gentherapie versus Keimbahntherapie

Viele erbliche und nichterbliche Krankheiten beruhen auf Defekten in den Erbanlagen (man spricht von Genkrankheiten). Dem Kranken fehlt in diesem Fall ein Gen oder er besitzt ein fehlerhaftes Gen, das fehlerhafte Produkte – Enzyme oder Proteine – produziert. Diese können ihre Funktion entweder gar nicht oder nur schlecht erfüllen. Oder sogar aggressiv werden. Ein Beispiel ist die zystische Fibrose, die sich durch das Fehlen eines Gens auszeichnet, welches für die Produktion eines Transportproteins zuständig ist. Oder der Krebs, bei dem die dysfunktionale Steuerung einiger Gene zur unkontrollierten Proliferation und Trennung der Zellen führt. Ziel der Gentherapie ist es, vererbte und erworbene Genkrankheiten durch Einschleusung von normalen Genen in bestimmte Zielzellen des Körpers nachhaltig zu heilen. Und die Krankheitsursache so an ihren Wurzeln behandeln.

Gentherapie kann im allgemeinen als die Einschleusung eines oder mehrerer Fremdgene in den Organismus mit therapeutischem Nutzen für das Individuum verstanden werden. Bei der Gentherapie kann man zwischen Keimbahn- und somatischer Gentherapie unterscheiden. Die somatische Gentherapie richtet sich auf Körperzellen (somatische Zellen), deren Erbgut nicht an die nächstfolgenden Generationen weitergegeben wird. Ihre Wirkung beschränkt sich damit auf das behandelte Individuum. Bei der Keimbahntherapie werden hingegen Zellen behandelt, die genetische Informationen von einer Generation auf die nächste weitergeben (Keimzellen: Zum Beispiel Ei- und Samenzellen und Zellen im frühen embryonalen Entwicklungsstadium eines Menschen, das heisst bevor sie sich zu somatische Zellen ausdifferenziert haben). Die Reparation wird dann vererbt.

Die Keimbahntherapie stösst in Europa vorwiegend auf Ablehnung und ist laut der Schweizerischen Bundesverfassung in der Eidgenossenschaft ausdrücklich verboten¹. Vor allem ethische Vorbehalte sprechen gegen das Verfahren: Denn durch die Keimbahntherapie würde man über das Schicksal zukünftiger Generationen verfügen, ohne dass sich die Betroffenen zu diesem Eingriff äussern könnten. Darüber hinaus beruht das Verbot auf der kulturell verankerten Vorstellung, wonach menschliches Leben unantastbar ist.

2.2 Die Werkzeuge der somatischen Gentherapie

In der klassischen Medizin verabreicht man dem Patienten ein fertiges Arzneimittel, welches die Substanz enthält, die der Körper nicht produzieren kann. Die Gentherapie hingegen rüstet den Patienten mit der genetischen Information, nach der der Organismus den fehlenden bzw. vorteilhaften Stoff dann selber bilden kann. Die Behandlung mit Genen erfolgt an einzelnen

¹BV Art. 24^{novies} Abs. 2:

Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit menschlichem Keim- und Erbgut. Er sorgt dabei für den Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Familie und lässt sich insbesondere von den folgenden Grundsätzen leiten:

- a. Eingriffe in das Erbgut von menschlichen Keimzellen und Embryonen sind unzulässig.
- b. Nichtmenschliches Keim- und Erbgut darf nicht in menschliches Keimgut eingebracht oder mit ihm verschmolzen werden.
- c. Die Verfahren der Fortpflanzungshilfe dürfen nur angewendet werden, wenn die Unfruchtbarkeit oder die Gefahr der Übertragung einer schweren Krankheit nicht anders behoben werden kann, nicht aber um beim Kind bestimmte Eigenschaften herbeizuführen oder um Forschung zu betreiben. Die Befruchtung menschlicher Eizellen ausserhalb des Körpers der Frau ist nur unter den vom Gesetz festzulegenden Bedingungen erlaubt. Es dürfen nur so viele menschliche Eizellen ausserhalb des Körpers der Frau zu Embryonen entwickelt werden, als ihr sofort eingepflanzt werden können.
- d. Die Embryonenspende und alle Arten von Leihmutterchaften sind unzulässig.
- e. Mit menschlichem Keimgut und mit Erzeugnissen aus Embryonen darf kein Handel getrieben werden.
- f. Das Erbgut einer Person darf nur mit ihrer Zustimmung oder aufgrund gesetzlicher Anordnung untersucht, registriert oder offenbart werden.
- g. Der Zugang einer Person zu den Daten über ihre Abstammung ist zu gewährleisten.

Körperzellen. Die gesunde Erbanlage wird in die Zellen eines bestimmten Organs eingeschleust, wo sie als Vorlage zur Selbstversorgung des Körpers dienen soll.

Die somatische Gentherapie lässt sich als eine Sonderform der Transplantation verstehen. Während in der modernen Transplantationsmedizin ein vollständiges Organ (z.B. ein Herz oder eine Niere) verpflanzt wird, werden bei der Gentherapie einzelne Erbinformationen von einem Spender auf einen Empfänger übertragen.

Um die Zellen mit Genen auszurüsten (Gentransfer) verwenden die Wissenschaftler verschiedene Transportmittel: Biologische, chemische und physikalische, wie man aus der Tabelle 1 entnehmen kann.

Virale Vektoren ²	Nichtvirale Vektoren	Chemische Mitteln ³	Physikalische Methoden
Retroviren	Liposomen	Ionen	Elektroporation ⁵
Adenoviren	Rezeptortargeting ⁴	DEAD-Dextran	Mikroinjektion
Herpesviren			Partikelabschluss ⁶
Adenoassoziierte Viren			„Jet Injektion“
			Direkte Injektion

Tabelle 1: Methoden zum Gentransfer

Die meisten Gentherapien hat man bislang mit sogenannten viralen Vektoren ausgeführt. Das sind verstümmelte, unschädlich gemachte Viren, die das fremde Gen ähnlich wie bei einer natürlichen Infektion in die Zellen einschleusen. Als besonders vorteilhaft haben sich retrovirale Vektoren erwiesen. Diese von Retroviren abgeleiteten „Gentaxis“ liefern ihre kostbare Fracht direkt an eines der zellulären Chromosomen ab. Dort kann das Gen nicht mehr verloren gehen. Gerade die Fähigkeit der Viren, die Zelle zu „infizieren“, macht den Gentransfer mittels viralen Vektoren zu einer sehr effizienten Behandlungsmethode.

Bei den nichtviralen Methoden stellt sich immer das Problem der Effizienz des Gentransfers, die noch nicht so hoch wie bei viralen Vektoren ist. Ein weiteres Problem stellt die Erreichung des Zellkernes dar. Dies erweist sich als problematisch, wenn die Zellen sich nicht teilen, wie es bei den meisten somatischen Zellen der Fall ist. Bei Zellen, die sich teilen, gelangt bei der Zellteilung die DNA passiv in den Kern.

Um Gene in die fehlerhaften Zellen einzuschleusen, gibt es grundsätzlich zwei Methoden: „Ex vivo“ und „in vivo“.

Bei der „ex vivo“-Methode werden die fehlerhaften Zellen vorübergehend aus dem Organismus entfernt, im Reagenzglas mit dem erwünschten Gen ausgestattet und dem Patienten anschliessend

² Viren, die als Vektoren dienen, können entweder DNA- (Adenoviren, Herpesviren, adenoassoziierte Viren) oder RNA- (Retroviren) Viren sein. Das Hauptproblem bei Viren ist, dass der zur Verfügung stehenden Platz beschränkt ist: zum Beispiel findet das Gen der Muskeldystrophie auf keinen Virus Platz und soll in Stücke übertragen werden.

³ Chemische Methoden zielen zur Neutralisation der DNA mittels Ionen oder Polykationen, damit sie die Zellmembran durchdringen kann.

⁴ Die Zellen, sowie die Zellkernen weisen auf der Oberfläche bestimmte Proteinen auf. Somit kann man versuchen Strukturen abzubilden, die spezifisch an der Zelloberfläche oder am Zellkern sich knüpfen und das gewünschte Gen im innen bringen. Diese Methode wird gezielt angewendet bei Zellen, die bestimmte Membrancharakteristika aufweisen.

⁵ Nachdem DNA zugefügt wird, kann mit einem kleinen Elektroschock die Durchlässigkeit der Zelle oder des Zellkernes um ein Faktor 100 gestiegen werden.

⁶ Auf der Oberflächen der Partikeln wird das DNA gelegt und diese werden dann in der Zelle geschossen (z.B. Tungsten oder Gold). Diese Methode wird aber hauptsächlich bei Pflanzen angewendet.

zurückgegeben (z.B. bei Blutzellen oder Hepatozyten). Nach der Behandlung sind sie dann in der Lage, das gewünschte Produkt – z.B. ein Enzym, ein Hormon oder einen anderen hilfreichen Stoff – zu produzieren.

Bei der „in vivo“-Methode wird zwischen zwei Optionen unterschieden wird: Dem lokalen und dem systemischen Gentransfer. Der lokale Gentransfer wird auch „in situ“ Methode genannt: Der Vektor wird in diesem Fall direkt ins betroffenen Gewebe eingespritzt. Bei der Behandlung der zystischen Fibrose ist dies zum Beispiel der Fall. Die zweite Option ist der systemische Gentransfer: Der Vektor wird einfach im Blut eingespritzt, durch den Blutkreislauf kann er die Zielzellen erreichen. Hier muss das Problem der Spezifität gelöst werden, das sich auch bei allen übrigen Arzneimitteln stellt, nämlich wie die Zielzellen erreicht werden können.

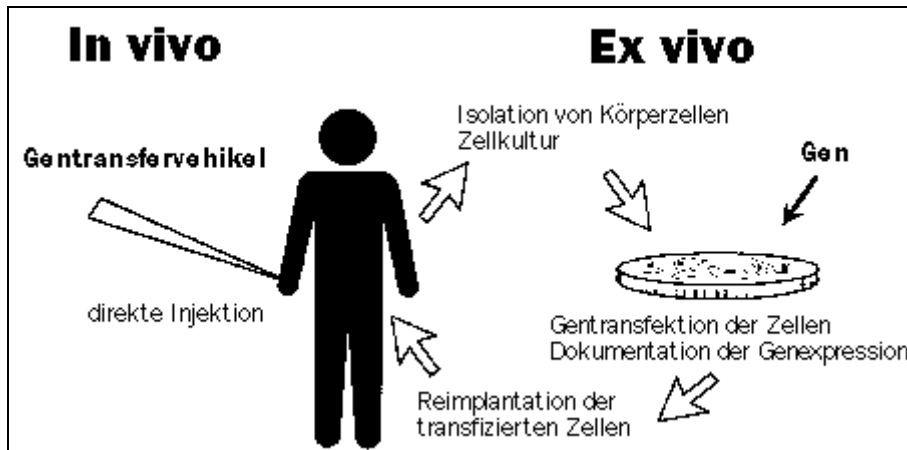


Abbildung 1: Darstellung der in vivo- und ex vivo-Methoden

2.3 Probleme im Zusammenhang mit dem Gentransfer

Die viralen Vektoren werden so gestaltet, dass sie ausreichend sicher sind. Bei denjenigen, die in der klinischen Forschung Anwendung finden, wird darauf geachtet, dass sich keine autonomen Einheiten bilden können, die sich später fortpflanzen. Allerdings könnten sie Probleme in Hinsicht auf die Immunantwort hervorrufen. Wenn das Virus eine Entzündung mit einer Immunantwort hervorruft, wird die Möglichkeit einer zweiten Anwendung der Therapie ausgeschlossen, da Antikörper gegen den Vektor gebildet worden sind. Ein weiteres Problem ist, dass das Virus andere Gene störend beeinflussen könnte. Solange die Zelle dabei zugrunde geht, stellt dies kein grosses Problem dar, wohl aber, wenn Gene aktiviert werden, die das Wachstum der Zelle steuern (z.B. Protoonkogene). In diesem Fall bilden sich pretumorale Zellen, die sich zu Tumoren entwickeln können.

In der klinischen Forschung werden virale Vektoren hauptsächlich bei derart schweren Krankheiten verwendet, bei denen der mögliche Nutzen höher als das Risiko ist. Hier stellen solche Sekundärerscheinungen ein kleineres Übel dar als das Hauptproblem.

Ein wichtiger Aspekt bei den nichtviralen Methoden ist die Toxizität. Denn die Effizienz beim Gentransfer ist bei dieser Methode noch nicht so hoch wie bei der viralen. Daher müssen hier grössere Mengen an chemischen Hilfsmitteln verwendet werden, die sich dann als toxisch erweisen.

Um weitere negative Effekte auszuschliessen, werden in der klinischen Forschung nur GMP (*Good Manufactory Practice*) -zertifizierte Injektionsmaterialien verwendet. Dies soll sicherstellen, dass alle Reagenzien pathogenfrei sind.

2.4 Der erste Erfolg

Die erste bewilligte Gentherapie wurde von amerikanischen Ärzten am 14. September 1990 an einem vierjährigen Mädchen vorgenommen, Ashanti DeSilva⁷. Das Kind litt wegen eines Erbdefektes an einer sehr seltenen angeborenen Immunschwäche: SCID. Ihren Lymphozyten fehlte ein wichtiges Entgiftungsenzym, die Adenosin-Desaminase (ADA), so dass sie laufend zugrunde gingen; was wiederum das Kind gegenüber jedem Pathogen anfällig machte. Kinder, die an dieser Krankheit leiden, entwickeln sehr starke Infektionen: selbst kleinere Krankheiten wie Erkältung und Windpocken können lebensbedrohlich werden. Somit sind die Patienten gezwungen, in der sterilen Atmosphäre ihres Hauses zu leben und müssen häufig mit sehr starken Medikamenten behandelt werden. Sie erreichen nur selten das Erwachsenenalter.

Bei Ashanti DeSilva entnahmen die Ärzte der Patientin Blut. Im Reagenzglas schleusten sie ein gesundes ADA-Gen in die weissen Blutzellen ein und verabreichten dem Kind die gentechnisch veränderten Zellen durch Infusion wieder zurück. Das Ergebnis dieser und einiger anderen Gentherapie-Behandlungen bei jungen Patienten mit derselben Erbkrankheit verlief ermutigend: Während vor der Behandlung schon jede kleine Krankheit für die Kinder lebensbedrohlich war, waren sie nun gegen Infektionen gefeit und konnten sogar eine öffentliche Schule besuchen. Die Gentherapie muss bislang allerdings ein- bis zweimal im Jahr wiederholt werden, da die weissen Blutzellen nur eine begrenzte Lebensdauer besitzen.

2.5 Kandidaten für die somatische Gentherapie

Die Gentherapie verspricht grosse Erfolge bei monogenetischen Defektkrankheiten, also bei Krankheiten, die durch ein einzelnes fehlerhaftes Gen hervorgerufen werden. Solche Erkrankungen sind etwa SCID, zystische Fibrose, Familiäre Hypercholesterolemie, Gaucher Krankheit.

Weiterhin wird Forschung im Bereich Krebs, AIDS, Parkinson, Alzheimer, Arthritis und kardiovaskuläre Krankheiten durchgeführt.⁸

⁷ Die Geschichte der ersten Gentherapie ist im Buch Der Fall Ashanti von Larry Thompson zu finden. [2]

⁸ Für die Definition der Krankheiten vgl. Glossar oder das klinische Wörterbuch. [7]

3 Jahr 2001: Erwartungserfüllung der 90er Jahre

Ausgangshypothese ist, dass die somatische Gentherapie die in sie gesetzten Erwartungen noch nicht ganz erfüllt hat. Es ist sehr schwierig, Quellen zu finden, welche die Erwartungen von Wissenschaft, Industrie und Öffentlichkeit in den frühen 90er Jahren darlegen. Rekonstruiert werden die Erwartungen von Anfang/Mitte der 90er auf der Grundlage von Äusserungen von Prof. Rusconi und ausgehend von fachwissenschaftlichen und zivilgesellschaftlichen Beiträgen aus einem 1997 in London vom britischen *Gene therapy advisory Committee* organisierten Kongress. Nach Errungenschaften der somatischen Gentherapie im Jahre 2001 wurde auf der Grundlage von Stellungnahmen von Prof. Rusconi, sowie durch Literatur- und Internetrecherchen gesucht. Die Gegenüberstellung der Erwartungen aus den 90er und der aktuellen Errungenschaften dient als Grundlage für die abschliessende Diskussion über die Erwartungserfüllung im Jahr 2001.

3.1 Die Erwartungen der 90er Jahre

3.1.1 Wissenschaft

Bei der Analyse der Erwartungen muss man zwischen denen aus dem Anfang und der Mitte der 90er differenzieren. Prof. Rusconi unterstrich den Unterschied in der Haltung der Wissenschaftler in diesen zwei Zeitspannen. Anfang der 90er war eine gewisse Euphorie in einigen wissenschaftlichen Kreisen zu erkennen. Ab 1995 wurde die Haltung aufgrund von einigen Richtigstellungen etwas zurückhaltend. Es wurde klar, dass die Zeit bis zur tatsächlichen klinischen Anwendung nicht kürzer als bei anderen Therapien werden würde.

März 1997 fand in London ein Treffen von Wissenschaftlern über die Gentherapie statt. Ziel war es zu beurteilen, was bis zu diesem Zeitpunkt erreicht worden war und was in den folgenden Jahren zu erwarten sein würde.⁹ Sechseinhalb Jahre nach dem ersten Versuch war die somatische Gentherapie weltweit an mehr als 2000 Patienten erprobt worden. Bei den klinischen Versuchen waren 72% der Krebsforschung gewidmet, 16% konzentrierten sich auf monogenetischen Defektkrankheiten und 11% dienten der AIDS-Forschung. Bei diesem Treffen wurde folgendes gesagt:

[...]In summary the nature of the progress in gene therapy is not unlike that seen in organ transplantation and bone marrow transplantation. For the latter fields, a period of 15-20 years was required before the technology was improved to the point that it was acceptable to use it on a fairly wide scale. It would be unrealistic to suppose that the path for the development of gene therapy would be less rigorous. There is every reason to believe that the basic technology will improve and that the knowledge of disease pathophysiology will improve as well.¹⁰[8]

Somit kann man feststellen, dass nach Ansicht der Wissenschaftler eine Routinisierung der Methode innerhalb von 15-20 Jahren, also bis zum Jahr 2010 stattfinden würde. Diese Prognosen basierten auf Erfahrungen, die mit anderen Therapien gesammelt worden waren.

3.1.2 Industrie

Die Industrie scheint in den 90er keine grosse Erwartungen auf kurzfristige Erfolge gelegt zu haben. Dies zeigt auch die Tatsache, dass Novartis und Roche – die zwei grössten schweizerischen Pharmakonzerne – immer noch keine grosse Investitionen in diesem Bereich gemacht haben. Der Liste aller Versuche in der Schweiz kann man entnehmen, dass sich Novartis bis 2001 nur an der

⁹ Report back on the GTAC Workshop, Gene Therapy. Myth & Reality: Hype & Practicality. [8]

¹⁰ Nelson A. Wivel, Institute for Human Gene Therapy and Department of Molecular and Cellular Engineering, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania.

klinischen Forschung vom Glioblastoma beteiligt hat.¹¹ Hofmann-La Roche arbeitet nicht auf dem Gebiet der Gentherapie.¹²

Einen wichtigen Aspekt in diesem Zusammenhang stellen die Kosten der Forschung dar: Denn die Auslagen sind extrem hoch, wenn nicht gar prohibitiv. Wenn man sich vor Augen hält, dass ein Patent dann nur für 20 Jahre genutzt werden kann – wobei diese Zeitbeschränkung die Versuchsphase schon mitrechnet und nicht erst ab dem Marktzutritt der Medikamente läuft – ist augenscheinlich, dass es für die private Forschung keine grosse Anreize gibt.

Am Treffen in London äusserte sich Professor A. J. Kingsman¹³ über die wirtschaftlichen Erwartungen wie folgt:

The concept of using proteins produced by genetic manipulation as therapeutic agents is as old as the recombinant DNA revolution. However, production of these molecules and their effective delivery has been a constant challenge and barrier to full commercialisation. Gene therapy offers a solution but has its own technical limitations as present. New technologies in the field offer the promise of overcoming these limitations and bringing gene therapy products to the clinic.[8]

Die Haupterwartung der Industrie lag also in der Entwicklung neuer Technologien zur Produktion von Vektoren und deren Transfer in das Innere der Zelle. Solche Errungenschaften waren vor allem vom wirtschaftlichen Gesichtspunkt her durchaus erstrebenswert, denn sie sollten den Marktzugang für neuen Medikamente sicherstellen.

3.1.3 Öffentlichkeit

Beim Londoner Treffen im März 1997 äusserte sich Professor John Durant¹⁴ über die Wahrnehmung der Gentherapie im öffentlichen Diskurs wie folgt:

Genetic technologies are „socially sensitive“, in the sense that they arouse hopes and fears in the minds of many people. The mass media reflect and reinforce these hopes and fears by coverage of new developments that is frequently melodramatic and occasionally sensationalistic. The lecture will review research evidence concerning media coverage and public perceptions of medical genetic technologies such as genetic testing and gene therapy. It will be suggested that the British public is ambivalent about these areas of research and medical practice: there is strong support for attempts to save lives and relieve suffering; but equally, there is strong opposition towards the idea of using genetic technologies for non-medical (eg eugenic) purposes.[8]

Diese Ambivalenz der britischen Öffentlichkeit ist auch sonst generell zu erwarten. Erwartungen der Öffentlichkeit erstrecken sich auf die konkrete Möglichkeit, Menschenleben zu retten und Leidenden zu helfen. Neben diesen positiven Erwartungen sind aber auch Befürchtungen festzustellen, etwa im Zusammenhang mit einer missbräuchlichen Anwendung der Gentherapie (z.B. Eugenik).

Insbesondere die Menschen, die unmittelbar von einer gentherapeutisch heilbaren Krankheit betroffen sind, setzen sehr hohe Erwartungen in die Gentherapie, wie Rosie Barnes¹⁵ beim Treffen in London berichtete:

[...] Families and individuals coping with Cystic Fibrosis have few fears about gene therapy and simply see it as something which can save life and spare suffering. If effective, it would eliminate the lung damage which is responsible for so many deaths and would relieve the heavy burden of

¹¹ Vgl. Anhang I. Glioblastoma Phase II im Jahr 1995 und Glioblastoma Phase III im 1997.

¹² Angabe nach Frau Dr. D.Foernzler, Abteilung Genetics, Hoffman-La Roche Basel.

¹³ Departement of Biochemistry, University of Oxford and Oxford BioMedica plc, Oxford.

¹⁴ Assistant Director (Science Communication), The Science Museum and Professor of Public Understanding of Science, Imperial College, London.

¹⁵ Director, Cystic Fibrosis Trust.

rigorous daily treatment. [...] It is hoped that in time this treatment, currently seen as radical and open to misuse, will be accepted as routine.[8]

In der Öffentlichkeit spielt die Mediendarstellung eine grosse Rolle. Die mediale Berichterstattung ist entscheidend für das Aufkommen einer positiven, erwartungs- und vertrauensvollen oder aber einer eher negativen, misstrauischen Haltung gegenüber den Anwendungsimplicationen jeder neuen Technologie.

Im 1999 trat der Tod von Jesse Gelsinger ein, was natürlich grosse Ängste in der Öffentlichkeit ausgelöst hat und grosse Polemiken eingeleitet hat.¹⁶

3.2 Jahr 2001: Was hat die somatische Gentherapie erreicht?

Bis zum Jahr 2001 wurde die Gentherapie weltweit an 3436 Patienten erprobt. Von den etwa 560 klinischen Protokollen¹⁷ (weltweit bis Februar 2001) handelten 79% von Experimenten aus der Krebsforschung. Denn einerseits ist hier die Verfügbarkeit von Patienten grösser als in anderen medizinischen Bereichen. Und andererseits ist der Nutzen stärker als das zusätzliche Risiko, das die Therapie mit sich bringt. Nur 9% der Protokolle betrafen Erbkrankheiten, da diese ja sehr selten sind und es somit nicht genügend viele Patienten für Forschungszwecke zur Verfügung stehen. 12% forschten Infektionskrankheiten.¹⁸

Von der Gesamtheit aller klinischen Studien sind 86% in der klinischen Phase I, 13% in der klinischen Phase II und erst 9 in der klinischen Phase III.¹⁹ Daraus folgt, dass zur Zeit noch keine Medikamente auf dem Markt verfügbar sind.

Zur Zeit werden 90% der Forschung in den USA betrieben, während die restlichen 10% auf das Konto der EU und des Restes der Welt gehen.

In den letzten Jahren lagen die Schwerpunkte auf der Prüfung des Prinzips mittels einfacher Krankheiten (monogenetischer Krankheiten). Vor allem die Frage nach der Effizienz des Gentransfers wurde intensiv erforscht. Erst kürzlich hat man sich noch zusätzlich der Frage der Spezifität intensiver gewidmet, sowie den Aspekten der Persistenz, Regulation und der Toxizität. (vgl. Kap.5)

¹⁶ Jesse Gelsinger, 18-jährigen aus dem Arizona, war am 17. September 1999 an einer Überreaktion seines Immunsystems gestorben. Vier Tage zuvor waren ihm wegen einer angeborenen Störung seines Leber-Stoffwechsels gentechnisch veränderte Viren gespritzt worden. Trotz der seltenen Stoffwechsel-Störung hatte der junge Mann bis dahin ein fast normales Leben geführt. Er gilt als erste und bisher einzige Mensch, dessen Tod durch eine Gentherapie ausgelöst wurde.

¹⁷ Die Forschung kann eingeteilt werden in Grundlagenforschung, präklinische Forschung und klinische Forschung. Bei der Grundlagenforschung werden Vektoren entworfen und werden Prinzipien und Ideen postuliert. Bei präklinischen Forschung testet man diese Prinzipien an Tieren und bei der klinischen Forschung an Menschen. In den letzten zehn Jahren war die Forschung hauptsächlich präklinisch, jetzt fokussiert man auf die klinische Forschung. Angaben nach Prof. Rusconi [a].

¹⁸ Angaben nach R. Meltersmann, Beitrag beim fünften Treffen des NFP37 [c].

¹⁹ Die klinischen Versuche beinhalten drei Phasen: In Phase I, die etwa zwei Jahre dauert, untersucht man Sekundäreffekte und noch nicht den therapeutischen Effekt. Die Versuche werden an etwa zehn Patienten durchgeführt, wobei man eine Dosis testet, die um ein Prozent kleiner ist als die, die bei den Tierversuchen verwendet worden ist.

Phase II wird erst begonnen, wenn die erste Phase positiv verlaufen ist. Etwa 100 Patienten werden rekrutiert, um die therapeutische Wirkung zu bestimmen, wobei die Dosis verändert wird (dosis escalation). Hier untersucht man, ob das therapeutische Effekt proportional zur Dosis ist. Häufig wird auch eine negative Kontrolle durchgeführt. Diese Phase dauert normalerweise zwei bis drei Jahre. Die Resultate weisen in dieser Phase noch keine statistische Signifikanz auf.

Während Phase III werden 500-1000 Patienten behandelt, die in zwei Klassen unterteilt werden und auf randomisierte Weise behandelt werden; weder der Doktor noch den Patient sollen wissen, welche Behandlung durchgeführt wird, das wird nur am Ende der Studie bekannt. Häufig verläuft diese Phase in verschiedenen Ländern gleichzeitig und kann drei bis vier Jahre dauern; am Ende hat man statistisch aussagekräftige Daten und darf ein Medikament zur Genehmigung der entsprechenden Institution eingereicht werden.

Allen Phasen müssen ganz genaue Protokolle aufweisen und die Patienten sollen ganz gut informiert werden. Die Protokolle müssen vom Biosicherheitskomitee und von ethischen Komitee bewilligt werden, bevor die Versuche durchgeführt werden können (wenn der Versuch in mehreren Ländern durchgeführt wird, muss die Bewilligung in jedem einzelnen Land eingeholt werden). Bis ein Medikament tatsächlich zugelassen ist, vergehen deshalb durchschnittlich 10 bis fünfzehn Jahre; der finanzielle Aufwand beträgt rund hundert Millionen Dollar pro Medikament. Etwa eine Prozedur aus vier schafft das ganze Weg.

3.2.1 Die Meilensteine

Weltweit sind einige Meilensteine in der somatischen Gentherapie zu nennen²⁰:

1990: Erster gentherapeutischer Versuch, ADA Therapie (Anderson und Kollegen, USA)

1998: Gentherapie der Ischämie (Isner und Kollegen, USA)

1999: Gentherapie der Restenose (Dzau und Kollegen, Boston, USA)

2000: Gentherapie des SCID (A. Fischer und Kollegen, Frankreich)
Gentherapie von Hämophilie (Kay, High und Kollegen, USA)
Modelltherapie Parkinson (Aebischer und Kollegen)

3.2.2 Die Versuche in Phase III

Insgesamt gibt es neun klinische Versuche in Phase III, diese sind Versuche, bei welchen man vor zehn Jahren mit der ersten Phase angefangen hatte.

Indication	Trial country	Patients enrolled	Gene	Vector	Administration route
Glioblastoma (III)	Multi-country	251	HSV-TK	Retrovirus	Intratumoral
Refractory Angina Pectoris (II/III)	Multi-country	20	VEGF- A165	Naked / Plasmid DNA	Intramyocardial
Ovarian Cancer (II/III)	UK	-	P53	Adenovirus	-
Melanoma (III)	USA	-	HLA-B7/Beta 2-Microglobulin	Lipofection	Intratumoral
Ovarian Cancer (II/III)	USA	-	P53	Adenovirus	Intraperitoneal
Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck SCCHN (III)	USA	-	P53	Adenovirus	Intratumoral
Squamous cell carcinoma of the head and Neck (III)	USA	-	P53	-	Intratumoral
Non-small Cell Lung Cancer (II/III)	USA	-	P53	Adenovirus	Intratumoral
Cardiovascular Disease/ Coronary Artery Disease (II/III)	USA	-	FGF	Adenovirus	Intracoronary

Tabelle 2: Klinische Versuche zur Zeit in der Phase III²¹

3.2.3 Die Forschung in der Schweiz

In der Schweiz hat im Jahr 1994 der erste gentherapeutische Versuch stattgefunden. Seitdem und bis November 2001 sind 36 klinische Therapie-Anwendungen von der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit bewilligt worden²². Die meisten wurden von der Pharmaindustrie beantragt und durchgeführt. Darunter waren zwei in der klinischen Phase III und

²⁰ Nach Schätzung von Prof. Rusconi [a].

²¹ The Journal of Gene Medicine, www.wiley.co.uk/wileychi/genmed/clinical Interactive Database, September 2001

²² Vgl. Anhang I: Bewilligte Projekte durch die Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit.

die meisten im Bereich der Krebsbehandlung. Die Forschungsvorhaben müssen in der Schweiz vom EFBS, von den kantonalen Ethischen Komitees, vom Eidgenössischen Bundesamt für Gesundheit und vom BUWAL bewilligt werden.²³

Klinische Forschung wird meistens durch die Industrie betrieben. Das akademische Milieu verfügt nicht über die Mittel, die zur Durchführung einer klinischen Studie notwendig sind. In den Universitäten wird daher hauptsächlich Grundlagen- und präklinische Forschung durchgeführt. Der Schweizerische Nationalfonds steckte 1990 80% seiner Fonds in die Grundlagenforschung. Im Jahr 2001 kann die Grundlagenforschung nur noch 50% der Fonds beanspruchen. Heidi Diggelmann²⁴ vertritt die Meinung, dass der Staat noch mehr in die Grundlagenforschung investieren soll.

3.3 Sind die Erwartungen der verschiedenen Gruppen erreicht worden?

3.3.1 Wissenschaft

Prof. Rusconi evaluiert die Erfüllung der Erwartungen der somatischen Gentherapie aufgrund der Grundlage von Vergleichen mit anderen klinischen Studien. Zu rechnen sei es damit, dass jede Studie 12 bis 16 Jahre braucht, bis ein Erfolg klinisch nachgewiesen werden kann. Nach Meinung von Prof. Rusconi hat somit die somatische Gentherapie die in sie gesetzte Erwartung ganz erfüllt, da sie ja bereits vier bis fünf Grosserfolge in ihrer 10-jährigen Existenz zählt. Und was die Unfälle angeht: Nur ein Patient von 3000 ist direkt infolge der Gentherapie gestorben. Ein absoluter Rekord, verglichen mit anderen medizinischen Errungenschaften.

Unter den Wissenschaftlern herrscht die Haltung vor, die Erwartungen aufgrund von Erkenntnissen aus anderen Studien festzulegen. Somit kann man sagen, dass – verglichen mit anderen Behandlungsmethoden – die somatische Gentherapie die Erwartungen ganz erfüllt hat, obwohl sie immer noch keinen vollen Einzug in den medizinischen Alltag eingehalten hat.

3.3.2 Industrien

Zur Zeit sind noch keine Produkte für die somatische Gentherapie auf dem Markt verfügbar. Doch wurden wichtige offene Fragen gelöst und bessere Vektoren entwickelt. Jetzt braucht es Zeit, bis alle drei Phasen der klinischen Studien durchgeführt werden. Auf jeden Fall sollten bald einige Medikamente erfolgreich registriert werden. Man kann also sagen, dass auch die Erwartungen dieser Kategorie erreicht worden sind.

In Hinsicht der Evaluation eines Erfolges oder Misserfolges muss in Auge behalten werden, dass die Medikamente, welche heute auf den Markt kommen, vor 20 Jahren entwickelt wurden. Die Gentherapie ist somit erst auf halbem Weg. Das Nichterscheinen von Medikamenten auf dem Markt stellt selbst dann noch keinen Misserfolg dar.

3.3.3 Öffentlichkeit

Zum einen sind die Erwartungen der Öffentlichkeit bezüglich eventueller Wunder noch nicht erreicht. Es gibt nämlich noch kein Medikament, das die drei Phasen der klinischen Untersuchungen bestanden hat. Die somatische Gentherapie ist zur Zeit noch keine Routine geworden. Andererseits haben sich die Befürchtungen der Öffentlichkeit bis dato nicht realisiert. Hingegen sind Gesetze geschaffen worden, welche die Therapie regeln und die Menschen gegen Missbräuche schützen sollen.

²³ Angaben nach Frau Dorsch-Häsler, Beitrag beim fünften Treffen des NFP 37 [b].

²⁴ Präsidentin des Nationalen Fonds, Beitrag beim fünften Treffen des NFP 37.

3.4 Diskussion

3.4.1 Diskussion der Ausgangshypothese

Die Ausgangshypothese kann hier zwar nicht belegt werden, aber auch nicht definitiv verworfen werden. Denn die anfangs formulierte Vermutung – die somatische Gentherapie habe die in sie gesetzten Erwartungen noch nicht erfüllt – kann für einzelnen Kategorien zutreffen (z.B. die direkten Betroffenen, die zur Kategorie „Öffentlichkeit“ zählen). Für die zwei anderen Kategorien kann man sagen, dass sie ihre Ziele anders definiert hatten. Den Wissenschaftlern ist immer klar gewesen, dass jede neuangewandte Technologie einige Zeit braucht, bis sie zu Routine wird.

3.4.2 Zeitrahmen

Der Zeitaspekt spielt eine grosse Rolle bei der Evaluation der Zielerreichung. Schwierig hat sich erwiesen, die Erwartungen in den frühen 90er Jahren zu erfassen. Die angewandte Methode basierte aus Zeitgründen auf Interviews, was sehr subjektiv sein kann und hauptsächlich die „erarbeiteten Erwartungen“ wiedergeben kann. Besser wäre es gewesen, anhand von Dokumenten aus diesen Jahren die Erwartungen zu evaluieren. Und zum Beispiel eine vertiefte Analyse der Berichterstattung in der Presse vorzunehmen.

3.4.3 Rolle der Kommunikation in der Erwartungsbildung

Betrachtet man die Gründe, weshalb die Gentherapie grosse Hoffnungen bei der Öffentlichkeit geweckt hat, dann fällt eine dysfunktionale Kommunikation seitens der Wissenschaftler besonders auf. In der ersten Hälfte der 90er hatte man noch behauptet, dass man die Gentherapie im Griff hätte. Und zu dem Zeitpunkt waren gerade mal ein paar Neuentdeckungen gemacht worden, die bei einer Krankheit hätten helfen können.

Einige Wissenschaftler machten entschieden zu viele Versprechungen. Zum Teil fand sogar eine aktive Falschinformation der Öffentlichkeit seitens der Wissenschaftler statt, die ja ein wirtschaftliches Interesse verfolgten und hofften den Wert ihrer Firma zu steigern. Andere Wissenschaftler übten auch eine passive Falschinformation aus, ohne sich wirklich bewusst zu sein, welche Auswirkungen diese haben würde.²⁵

Die Medien spielten dann natürlich auch eine wichtige Rolle, indem sie diese falsche Informationen noch weiter, unverhältnismässig aufbauschen.

3.4.4 Unterschiede in den einzelnen Gruppen

Die Gruppen Wissenschaft, Industrie und Öffentlichkeit sind in sich sehr inhomogen. Innerhalb ein- und derselben Kategorie können durchaus unterschiedliche Meinungen und Erwartungen vertreten werden. Selbstverständlich sind die Erwartungen der direkten Betroffenen höher als die der restlichen Bevölkerung.

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Gruppe der Wissenschaftler nicht von der Gruppe der Industrie klar getrennt werden kann. Man könnte höchstens zwischen in der Industrie und im akademischen Milieu tätigen Wissenschaftlern unterscheiden. Denn die zwei Gruppen verfolgen unterschiedliche Ziele. Hinzu kommt, dass auch innerhalb derselben Gruppe es persönliche Einstellungsunterschiede geben kann (welche ja von der Werthaltung der einzelnen Wissenschaftler abhängen).

²⁵ Angaben von Prof. Rusconi [a].

4 Berichterstattung in der Neuen Zürcher Zeitung in der Zeitspanne 1993-2001

Die Medien spielen eine wichtige Rolle als vermittelnder Instanz zwischen Wissenschaft/Technik, Wirtschaft, Politik und Öffentlichkeit. Sie können somit einerseits die Erwartungs- und Befürchtungsbildung der Öffentlichkeit beeinflussen, andererseits diese widerspiegeln.

Während der 90er Jahren fand in der Schweiz, wie auch weltweit, eine grosse gesellschaftliche Debatte über die Gentechnologie statt, wovon die Gentherapie einen speziellen Bereich darstellt. Dieses Kapitel befasst sich mit der Berichterstattung zu den Themen Gentechnologie und Gentherapie in der Zeitspanne 1993-2001 und versucht diese in Verbindung zu den politischen Ereignissen zu stellen. Die Auswahl der Zeitspanne ist exklusiv auf die Datenverfügbarkeit aus dem elektronischen Archiv der NZZ zurückzuführen. Das Ressort „Forschung und Technik“ der NZZ beschäftigte sich jedoch schon anfangs der 70er Jahre mit gentechnologischer Grundlagenforschung. Ausserdem wäre sehr interessant gewesen, die Artikel aus den frühen 90er Jahre in der Analyse mithinzubeziehen.

Nach den Erscheinungen in der NZZ wurde aufgrund von Recherchen im elektronischen Archiv der Neuen Zürcher Zeitung gesucht. Angerufen wurden alle Artikel oder Anzeigen, die das Wort „Gentherapie“ oder „Gentechnologie“ enthielten. Alle Zeitungsressorts wurden berücksichtigt, so dass die Daten nicht nur fachwissenschaftliche Ergebnisberichte, sondern auch öffentliche Debatten, rechtliche Aspekte und sogar Vortragsankündigungen enthalten. All das stellt nämlich ein Mass der Intensität des öffentlich-politischen Diskurses dar. Es war aus technischen Gründen nicht möglich, nur nach Artikeln über „Somatische Gentherapie“ zu suchen. Somit waren Artikel über Keimbahntherapie nicht aus der Suche auszuschliessen.

4.1 Politische Ereignisse in der Schweiz zwischen 1993 und 2001 ²⁶

Die Anwendung der Gentechnologie in humanen Bereich war bereits 1992 mit dem Verfassungsartikel 24novies geregelt worden²⁷. Der Bundesrat hatte 1991 mit der gesetzlichen Regelung der Gentechnologie im ausserhumanen Bereich begonnen: Als Folge der Brandkatastrophe bei Schweizerhalle wurde die Störfallverordnung ausgearbeitet. Als sie 1991 verabschiedet wurde, enthielt sie auch Bestimmungen für biologisches Gefahrenpotenzial und war somit die erste gesetzliche Bestimmung zur Gentechnologie.

In der Bevölkerung hatte jedoch eine Sensibilisierung für die Risiken der Gentechnologie nicht nur für den Menschen, sondern auch für die Umwelt eingesetzt. Am 25. Oktober 1993 wurde die Gen-Schutz-Initiative eingereicht, welche die Schaffung eines neuen Verfassungsartikels (Artikel 24decies) zum Schutz von Leben und Umwelt vor „Genmanipulation“ verlangte. Mit diesem Verfassungsartikel wollten die Initianten die Lücken schliessen, die der Absatz 3 des Verfassungsartikel 24novies ihrer Meinung nach enthielt.

Am 16. Dezember 1997 präsentierte der Bundesrat einen Entwurf für eine Gentechnologiegesetzgebung des Bundsrats – der sogenannte Gen-Lex-Entwurf – was das vorläufige Ende einer sonst überdauernden Geschichte war.

Am 7. Juni 1998 stimmte die Mehrheit der Schweizer und Schweizerinnen gegen die Gen-Schutz-Initiative.

²⁶ Angaben aus dem Buch Gentechnologie im Spannungsfeld von Politik, Medien und Öffentlichkeit, S.44-55 [4].

²⁷ Vgl. Kapitel 2.1.

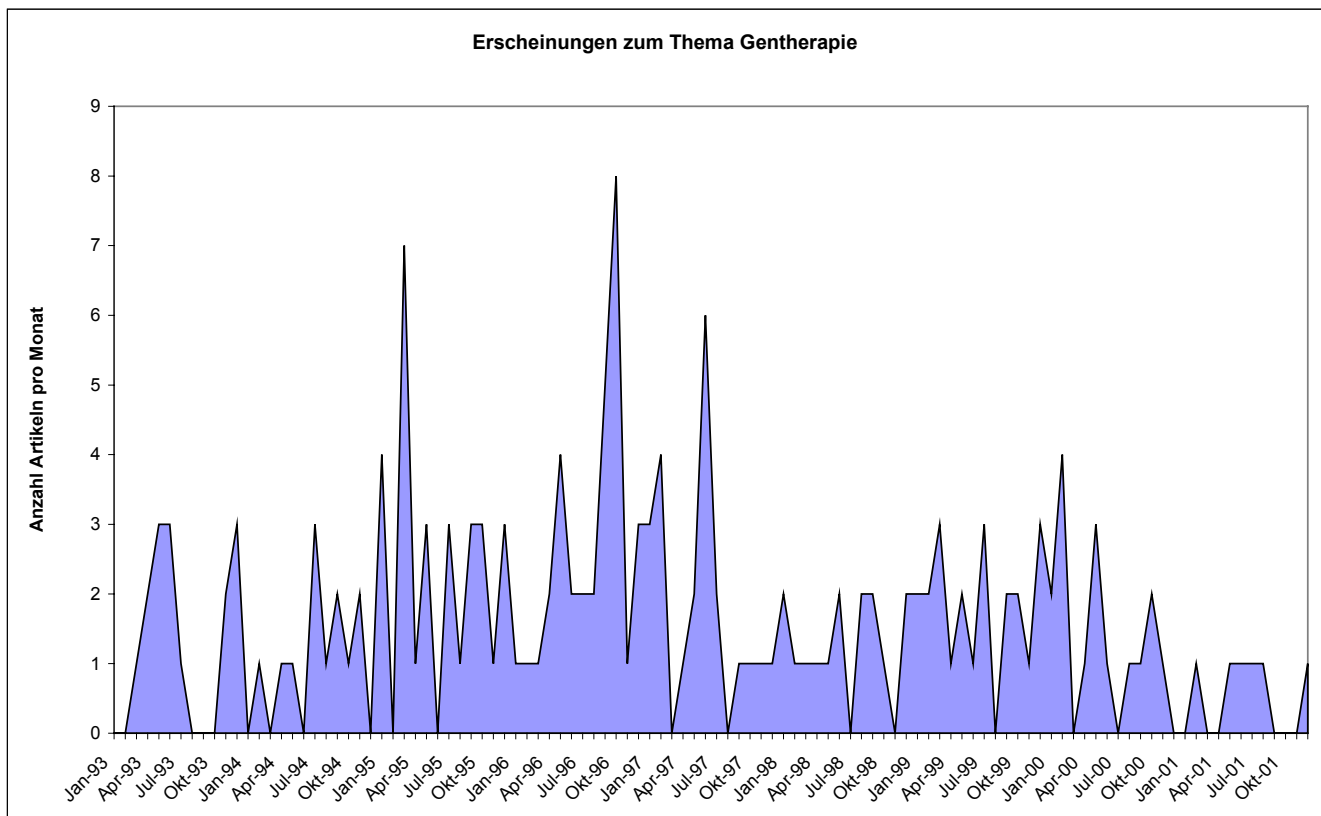
4.2 Artikelerscheinungen in der NZZ zu den Themen „Gentherapie“ und „Gentechnologie“

4.2.1 Berichterstattung zum Thema Gentherapie

In der Graphik 1 ist die Anzahl von einschlägigen Artikeln pro Monat aufgelistet. Es ist ersichtlich, dass die Artikelerscheinungen sich in den Jahren 1995 bis 1997 anhäufen (vgl. auch Graphik 2), wobei die Unterschiede zu den übrigen Jahren ganz klein bleiben. Durchschnittlich werden nur wenige Artikel pro Monat publiziert.

Ab Mitte 1996 erscheinen viele Artikel über die Genschutzinitiative und über die Gen-Lex. Obwohl auch Berichte über wissenschaftliche Ergebnisse zu finden sind, wird hauptsächlich über andere Aspekte der Gentherapie berichtet (rechtliche und philosophische). Dem Anhang II ist eine detailliertere Auflistung der Artikel zum Thema Gentherapie zu entnehmen. Sehr interessant ist, dass es ab Ende 1997 keine grosse Erwähnung der Gentherapie mehr gibt. Womöglich spielt hierbei das nachlassende Interesse der Presse und der Öffentlichkeit nach dem Entwurf der Gen-Lex im Dezember 1997 eine Rolle.

Generell korrelieren die Erscheinungen zum Thema nur schwach mit den politischen Ereignissen. Da die Genschutzinitiative hauptsächlich die ausserhumanen Bereiche der Gentechnologie thematisierte, waren höchst wahrscheinlich die Erscheinungen in der Presse zum Thema Gentherapie auch nicht sonderlich relevant.



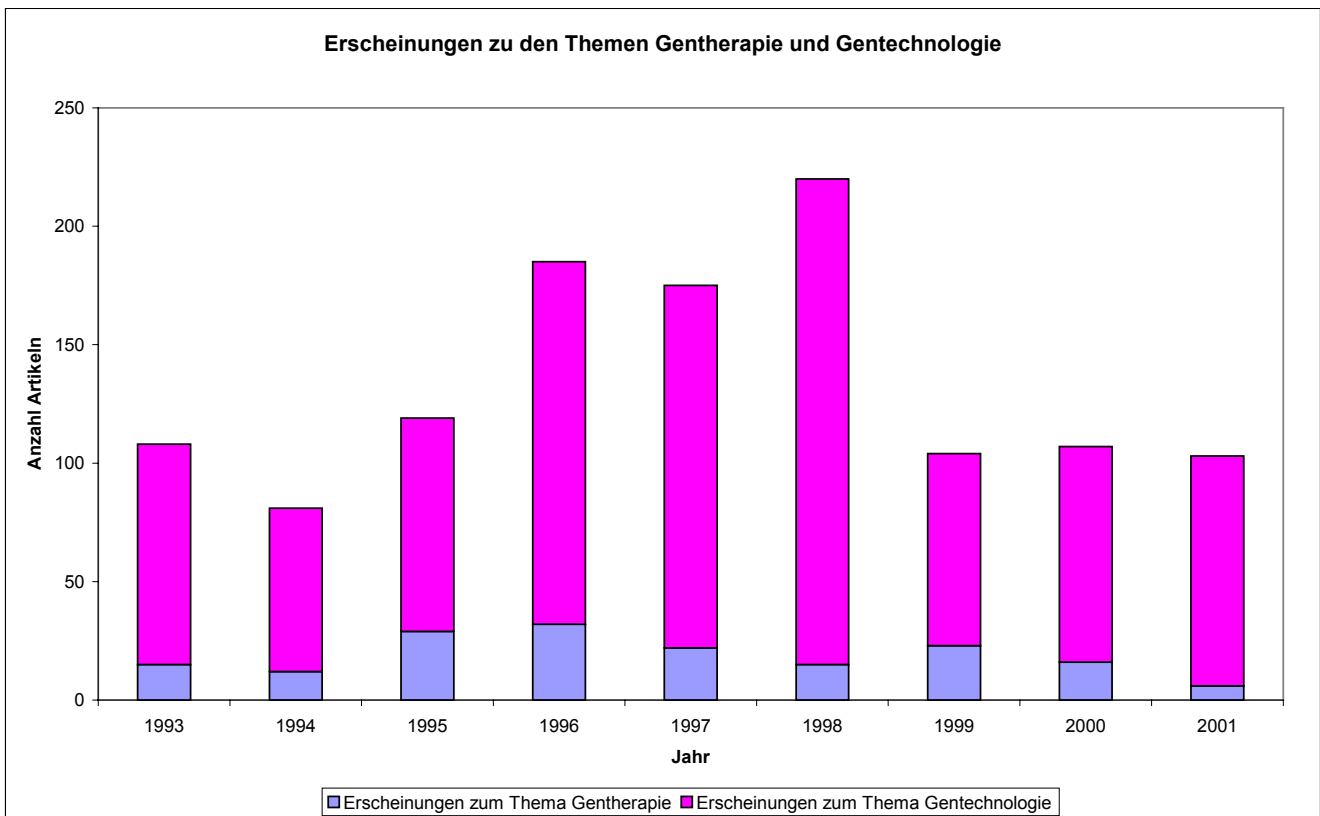
Graphik 1: Erscheinungen zum Thema somatische Gentherapie in der Neuen Zürcher Zeitung in der Zeitspanne 1993-2001 nach Monat dargestellt

Nach Angaben von Professor Rusconi hat 1995 – infolge einiger Erwartungsenttäuschungen – die wissenschaftliche Euphorie nachgelassen. Die grosse Anzahl an Artikeln Mitte 1995 kann sehr wahrscheinlich damit in Verbindung gesetzt werden. Dies wird auch aus Graphik 3 noch ersichtlicher: Mitte 1995 waren die Erscheinungen zum Thema Gentherapie zahlreicher als die zum umfassenderen Thema Gentechnologie.

4.2.2 Artikel zum Thema Gentechnologie

In der Graphik 2 werden die Artikelercheinungen zu den Themen Gentherapie und Gentechnologie separat pro Jahr dargestellt. Stellt man die Anzahl an Erscheinungen zum Thema Gentherapie zu denen zum (umfassenderen) Thema Gentechnologie im Verhältnis, so können zwei Aussagen gemacht werden:

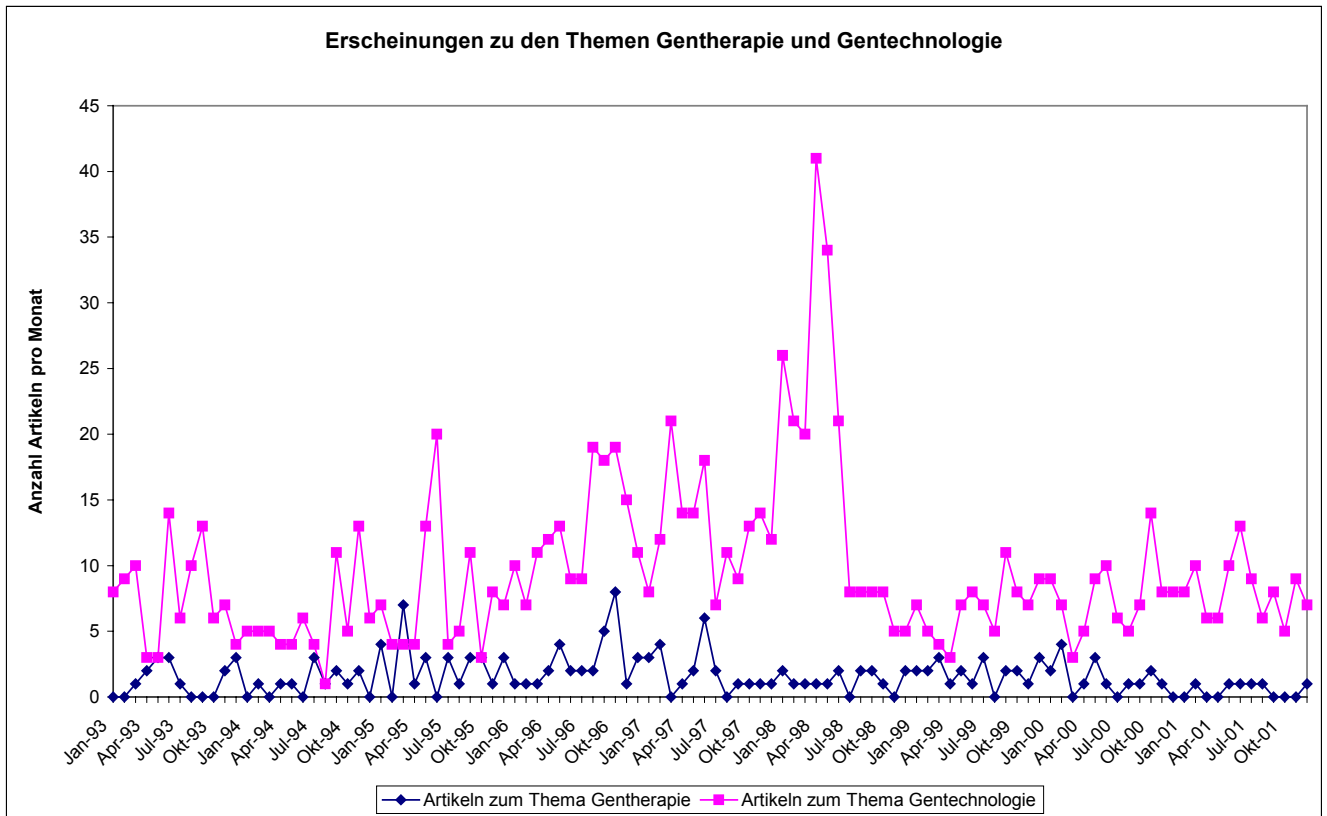
Erstens, dass die Artikel zum Thema Gentherapie nur einen kleineren Bestandteil der Artikel zum generelleren Thema Gentechnologie darstellen. Und zweitens, dass die Anzahl der Berichterstattungen zum Thema Gentechnologie die politischen Ereignisse in der Schweiz besser wiedergibt. Es ist nämlich eine viel grössere Erscheinungshäufigkeit bis im Jahre 1998 festzustellen. Ein Maximum wird im Jahr 1998 erreicht, dem Jahr der Volksabstimmung zur Genschutzinitiative. Ab 1999 halbiert sich dann die Anzahl der Presseerscheinungen.



Graphik 2: Anzahl Erscheinungen zu den Themen Gentherapie und Gentechnologie in der NZZ in die Zeitspanne 1993-2001

Da die Gentherapie mittels Art. 24novies schon im Jahr 1992 geregelt wurde, hängt die Anzahl der in der Presse zu findenden Artikeln im Vergleich zu denen zum Thema „Gentechnologie“ sehr wahrscheinlich weniger von den Entwicklungen im politischen Bereich ab.

Noch genauer zeigt Graphik 3 – im Monatsvergleich – die Wechselwirkungen zwischen den beiden Themen.



Graphik 3: Monatliche Erscheinungen zu den Themen Gentherapie und Gentechnologie in der NZZ

Nach dem Tod von Jesse Gelsinger, der im September 1999 eintraf, gewinnt das Argument Gentherapie ein wenig an Bedeutung gegenüber den anderen Argumenten. Direkt wird Jesse Gelsinger zwischen Ende 1999 und Anfang 2000 in 3 Artikeln erwähnt: am 1.12.1999, am 22.9.2000 und am 7.6.2000.²⁸

Im Februar 2000 fand das interdisziplinäre Symposium über „*Science, Ethics and Society*“ in Asilomar²⁹, Kalifornien, statt. Dort wurden verschiedene Aspekte der Gentechnologie diskutiert, unter anderem die Gentherapie.

²⁸ Vgl. Anhang II.

²⁹ Im 1975 fand das erste Treffen von Molekularbiologen in Asilomar, Kalifornien statt. Ziel war es erstmals über die potentiellen Gefahren der Anwendung gentechnischer Verfahren zu diskutieren. Die ausgerufene Selbstbeschränkung machte Schlagzeilen in der Weltpresse. Der dadurch eingeleitete Prozess von Asilomar führte zu zahlreichen Regelungen und zu einer öffentlichen Vertrauenszunahme in die Wissenschaft. Beim zweiten Treffen im Jahr 2000 wurde diskutiert, was ein solcher Prozess gegenwärtig leisten könnte. Neu dabei war, dass dieser Prozess nicht nur die Interessen der Wissenschaft, sondern auch die der Öffentlichkeit berücksichtigte. Vgl. Auch „Asilomar 2000, Konferenz von 1975 über Sicherheit der Gentechnologie in der Neuaufgabe“, NZZ vom 7.6.2000.

5 Die Zukunft der somatischen Gentherapie

Die Anwendungsmöglichkeiten der somatischen Gentherapie steigen laufend. Die Wissenschaftler hoffen auf den Alltagszugang der Therapie innerhalb 10 Jahren. Der gesellschaftliche Diskurs hat schon lange angefangen. Dies ist eine Besonderheit der Gentherapie. Verglichen mit anderen innovativen Therapien bzw. Methoden, ist sie die erste überhaupt, welche die Möglichkeit bietet, Vor- und Nachteile der Methode ausgiebig zu diskutieren, schon lange bevor sie zu einer breiten tatsächlichen Anwendung kommt.

Am fünften Treffen vom NFP 37 im Oktober 2001 in Fribourg wurde gesagt:

*[...]there is a slow progress, I think there will be a future for GT[...]*³⁰

Damit die somatische Gentherapie zukunftsfähig gemacht werden kann, sollen aber noch die Fragen der Effizienz, Spezifität, Persistenz, Steuerung und Toxizität des Vektors bzw. des eingeschleusten Gens gelöst werden. In den letzten zehn Jahren wurde vor allem der Aspekt der Effizienz des Gentransfers intensiv untersucht. Seit kurzem widmet man sich intensiver auch den anderen Fragen.

Zur Bestimmung der **Effizienz** erhebt man die Anzahl der Zielzellen, die mit dem Gen nach dem Transfer erfolgreich ausgerüstet worden sind. **Spezifität** ist die Möglichkeit, einen Vektor auf bestimmten Zielzellen auszurichten. Während sich dieses Problem nicht bei ex vivo-Methoden stellt, muss es bei den in vivo-Methoden zwingend gelöst werden. Zum Beispiel gibt es noch keine absolute Garantie, dass kein Gentransfer in die Keimbahn des Patienten stattfindet. Die Spezifität kann erreicht werden, indem Vektoren gebildet werden, die Oberflächen besitzen, die ihre Zielzellen den anderen vorziehen. Unter **Persistenz** versteht man die Zeit, die das Gen zur Erfüllung seiner Funktion in der Zelle bleibt. Häufig wird nach einer bestimmten Zeit das Gen ausgelöscht. Weiterhin kann auch sein, dass ein kleines Gen in einen Bereich vom Genom gelangt, wo es nicht abgelesen wird und sich somit nicht entfalten kann. Die Möglichkeit zur eingreifenden **Steuerung** der Genexpression (z.B. mittels Arzneien) ist dann wichtig, wenn das Gen auch Substanzen herstellt, die starke therapeutische Faktoren sind, wie etwa Dopamin und Insulin. Die **Toxizität** hängt von verschiedenen Faktoren ab. Bei einigen Krankheiten z.B. wird sie hervorgerufen von Produkten, die infolge einer Gendeletion nicht mehr hergestellt werden (z.B. Hämophilie). In diesem Fall wird das Produkt vom Körper als fremd erkannt. Hier ist mit einer Abwehrreaktion zu rechnen.

Vor kurzem hat sich eine neue Methode profiliert: die Zelltherapie. Sie könnte die ideale Alternative darstellen. Die Zelltherapie zielt darauf, Stammzellen mittels heterologer oder autologer Transplantation zur Ersetzung eines Organs zu verwenden. Gesunde Stammzellen können zum Beispiel aus dem Organismus entfernt und geklont werden. Oder es können Stammzellen mit Genen ausgerüstet werden, damit sie in der Lage sind, eine bestimmte Funktion ausüben. Durch diese Methoden ist man nicht mehr auf dem Vektor angewiesen, um die Genen in die Zelle einzuschleusen. In letzter Zeit sind sehr viele unterschiedliche Typen von Stammzellen entdeckt worden, darunter sogar solche, die – wenn erst aus dem Rückenmark entfernt und richtig behandelt – zu Neuronen werden können. Zwei wichtige Eigenschaften dieser Zellen sind, dass sie sich ausdifferenzieren und dass sie die zu reparierenden Gewebe auf chemotaktische Weise selbst finden. Das ist ein autologer Reparatursmechanismus. Noch gibt es allerdings einige labortechnische Schwierigkeiten. Zum Beispiel scheint es, dass diese Zellen nicht sehr lange in Kultur gehalten werden können. Ausserdem ist ihre Anzahl im Körper sehr gering. Die Abläufe sind unklar, so dass man noch keine grossen Prognosen wagen kann. Erst in 10 bis 15 Jahren wird man die Mechanismen verstehen, aber das Verfahren ist auf jedem Fall zukunftsfähig.

³⁰ Äusserung von Hr. R. Meltersmann beim fünften Treffen vom NFP 37 [c].

Glossar

ADA: Adenosin-Desaminase

Adenosindesaminasemangel: Autosomal-rezessiv vererbter Stoffwechseldefekt mit Anhäufung von Desoxyadenosin und Desoxy-ATP mit toxischer Lymphozytenschädigung und einem schweren Immundefekt. Die klassische Therapie basiert auf Knochenmarktransplantation aus gesunden Geschwistern oder Eltern.

BV: Bundesverfassung.

Deletion: Verlust eines interstitiellen Chromosomenstücks oder eines DNA-Abschnitts infolge einer Mutation.

EFBS: Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit.

Eugenik: Historische Bezeichnung für die Anwendung der Erkenntnisse der Humangenetik auf Bevölkerungen; durch die Begünstigung der Fortpflanzung „Gesunder“ und die Verhinderung der Fortpflanzung „Kranker“ sollten die Erbanlagen in der Gesamtbevölkerung langfristig verbessert und erblich bedingte Krankheiten vermindert werden. Das eugenische Konzept, das einseitig die frühen humangenetischen Entdeckungen hervorhob und zum Beispiel soziale Faktoren vernachlässigte, wurde in die nationalsozialistische Ideologie übernommen und führte zu Zwangsmassnahmen gegen Bevölkerungsgruppen, denen erbliche Minderwertigkeit zugeschrieben wurde, zu Zwangssterilisationen und diente schliesslich auch als Rechtfertigung für die Vernichtung „lebensunwerten“ Lebens.

Kardiovaskulär: Herz und Gefässe betreffend.

Gaucher Krankheit: Auch Zerebrosidlipidose genannt; autosomal-rezessiv vererbter Mangel an Betaglukosidase, der infolge einer Abbaustörung zur Speicherung von Glukozerebrosiden vor allem in Retikulumzellen mit entsprechenden Organvergrösserung führt.

Glioblastom: Eine Art Hirntumor; maligner neuroektodermaler Tumor, dessen Histogenese wegen einer starken Entdifferenzierung oft nicht mehr bestimmt werden kann; ausgedehnte Nekrosen, Blutungsneigung.

Hämophilie: Auch Bluterkrankheit genannt; erbliche Blutgerinnungsstörung. Die echte Hämophilie ist ein X-chromosomalen-rezessiv erblicher Blutgerinnungsdefekt.

Ischämie: Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr. Folge sind Hypoxie, bei längerem Bestehen Nekrose.

NFP: Nationales Forschungsprogramm.

Parkinson: Syndrom mit überwiegend cholinergem Reaktionen infolge Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra, die auf cholinerge Neurone im Corpus striatum hemmend einwirken; häufigste neurologische Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters; Vorkommen bei ca. 1% der über 60jährigen, besonders bei Männern

Protoonkogene: Geschwulsterzeugende Gene; Gene mit onkogener Potenz, die durch ihre Genprodukte an der Kontrolle normaler Wachstums- und Differenzierungsprozesse beteiligt sind; sie haben frühembryonal besondere Kontrollaufgaben.

Restenose: Infolge eines chirurgischen Eingriff in Rahmen der Venentransplantation (by-pass Operationen) entstandene Krankheit. Wird eine Vene als Arterienersatz verwendet, so verträgt sie den Blutdruck nicht gleich gut. Es bieten sich zwei Anpassungsmöglichkeiten: Entweder wird die äussere Wand verdichtet, so dass sie de facto zu einer Arterie wird. Oder aber wird die innere Wand verdichtet, in diesem Fall kommt es zu einer Restenose, einer postoperationalen Gefässverengung.

SCID: Abkürzung für Severe Combined Immune Deficiency; kombinierter primärer, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-rezessiv erblicher Immundefekt mit Insuffizienz der humoralen und zellvermittelten Immunität infolge eines Defekts der T-Lymphozyten. Manifestation in den ersten Lebensmonaten mit schweren, häufig systemisch verlaufenden Infektionen (z.B. Otitis, Bronchitis, Pneumonie, Diarrhöe und Malabsorption meist infolge einer Rotavirus-Infektion sowie Entwicklungsstörungen, die Kinder fallen durch das Fehlen von Lymphknoten oder Tonsillen, unterentwickeltem Thymus, Lymphopenie bei normaler Anzahl der Granulozyten auf. Pränataldiagnostik bei den meisten Formen möglich. Die meisten Patienten sterben innerhalb des ersten Lebensjahres.

Zystische Fibrose: Auch Mukoviszidose genannt; autosomal-rezessiv erbliche Stoffwechselstörung mit einem genetischen Defekt am Chromosom 7 und generalisierter Dysfunktion exokriner Drüsen; durch vermehrte Produktion und erhöhte Viskosität des Sekrets der mukösen Drüsen (Bronchien, Verdauungstrakt) kann es zu schweren Komplikationen im Bereich der Atemwege, zu intestinaler Maldigestion und Malabsorptionssyndrom sowie durch einen erhöhten Elektrolytgehalt des Sekrets von (Schweiss-)Drüsen zu Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten kommen. Häufigkeit in Europa: ca. 1:2000 Neugeborene

Literaturliste

- [1] Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 29.Mai 1874 (Stand am 1.Oktober 1996)
- [2] L. THOMPSON, Der Fall Ashanti, die Geschichte der ersten Gentherapie, Aus dem Amerikanischen von Malte Heim, Birkhäuser Verlag, Basel, 1995
- [3] V. COTTIER und F. GUERRY, Génie génétique et clonage, Dossier élaboré dans le cadre du Festival Science et Cité, Fribourg, Mai 2001
- [4] H. BONFADELLI, Gentechnologie im Spannungsfeld von Politik, Medien und Öffentlichkeit, IPMZ – Institut für Publizistikwissenschaft und Medienforschung der Universität Zürich, 1999
- [5] B. HOBOM, Gentherapie, Max Plank Gesellschaft Pressenreferat, 1996, München (www.mpiz-koeln.mpg.de/rsaedler/BIOMAX/Biomax1/Biomax1.html)
- [6] Human Gene Therapy, Scope Note 24, National Reference Center for Bioethics Literature, Februar 2000, Washington (www.georgetown.edu/research/nrcbl/scopenotes/sn24.htm)
- [7] PSCHYREMBEL, Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, 1998
- [8] Gene therapy advisory Committee, Report back on the GTAC Workshop Gene Therapy. Myth & Reality: Hype & Practicality, Proceedings and abstracts of the Workshop on 21 March 1997 – Colindale, London (www.doh.gov.uk/genetics/gtac/research.htm und www.doh.gov.uk/genetics/gtac/proceed.htm)
- [9] P.J.MEIER-ABT und K.MÖLLING, Somatische Gentherapie, Magazin der Universität Zürich 1/96
- [10] Somatische Gentherapie: die Krankheit an der Wurzel packen, Kurzfassung der TA-Studie „Gentherapie“, Schweizerischer Wissenschaftsrat, TA 32A/1999

Ansprechpartner

- [a] Prof. S. Rusconi: seit 1994 Biochemieprofessor bei der UNI Fribourg und seit 1996 wissenschaftlichen Direktor des Nationalen Forschungsprogramms 37 „Somatische Gentherapie“. Am 18. Juni 2001 in Fribourg interviewt.



- [b] Fr. Dr. Dorsch-Häsler, SFBS, Beitrag beim fünften Treffen des NFP 37 „*The plausible Future of gene therapy*“, Fribourg, 3-5.10.2001
- [c] Hr. R. Meltersmann, Universitätsklinikum Freiburg im Br. Deutschland, Beitrag beim fünften Treffen des NFP 37 „*The plausible Future of gene therapy*“, Fribourg, 3-5.10.2001
- [d] Fr. Diggelmann, Präsidentin des Schweizerischen Nationalen Fonds, Beitrag beim fünften Treffen des NFP 37 „*The plausible Future of gene therapy*“, Fribourg, 3-5.10.2001

Anhang I Tabelle der Gentherapieversuche in der Schweiz

	Gene of interest	Cell target	Vector	Investigator, Promoter	Location in Switzerland	Status	Number patients planned	Approved/end of trial
ADA-SCID	ADA	CD34 + BMC	RVV	Seger/Valerio	Zürich	A	(a)	
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (b)	CNTF	encaps/BHK cells	TF	Aebischer; Deglon	Lausanne	C	12	3/95-96
Cystic fibrosis	CFTR	nasal mucosa in vivo	adeno5 vector	Suter, Rochat Transgene	Genève	C	6	96-97
Glioblastoma, Phase II	HSV-tk	producers in vivo	RVV	Seiler Yonekawa Novartis	Bern Zürich Int. Multicenter	C		95-96
Superficial solid tumors	IL-2	IT in vivo	ALVAC vector	Lejeune/Liénard Dummer/Burg Pasteur-Mérieux	Lausanne Zürich	C	18	1/96 6/97
HIV (nucleic acid vaccine)	env-rev	muscle	Plasmid	Mölling/Lüthy Apollon, Inc.	Zürich	C	8	1995-1996
Metastatic cancers	IL-2	IT xenocells in vivo	TF	Herrmann; Rochlitz Transgene	Basel	C	10	1995-96
Lung cancer/ Melanoma, Phase I	p53	IT in vivo	adeno type 5 vector	Herrmann/Rochlitz Burg/Dummer Essex Chemie AG	Basel Zürich Int. Multicenter	C	6 6	10/96 1998
Glioblastoma, Phase III	HSV-tk	producers in vivo	RVV	Seiler Yonekawa Novartis	Bern Zürich Int. Multicenter	C	10/ center	3/97- 3/98
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (b)	CNTF	encaps/xeno cells	TF	Aebischer; Déglon	Lausanne	C	5	12/96-98
Superficial solid tumors	GM-CSF	IT in vivo	ALVAC vector	Liénard/Lejeune Burg/Dummer Dietrich Pasteur-Mérieux	Lausanne Zürich Genève	C	12	5/97- 12/97
Recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), Phase II	p53	IT in vivo	Adeno type 5 vector	Stupp Rhône-Poulenc Rorer (Ad5CMV-p53-T202)	Lausanne Int. Multicenter	C	39 total CH: 3	11/97- 01/00
Non-small cell lung cancer; Phase II	p53	IT in vivo	Adeno type 5 vector	Rochlitz/Herrmann Essex Chemie AG (197-076 SCH58500)	Basel Int. Multicenter	C	40 (total)	1997-99
Malignant melanoma, Phase II	IL-2	IT xenocells in vitro	TF	Herrmann/Rochlitz Burg/Dummer Fey Lejeune Cavalli Cerny Transgene	Basel Zürich Bern Lausanne Locarno St. Gallen Int. Multicenter	C	30 (total)	1998-99
Recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), Phase II Biodistribution	p53	IT in vivo	Adeno type 5 vector	Herrmann/Rochlitz/ Wolfensberger Burg/Dummer Fey Lejeune Aventis (Ad5CMV-p53-T207)	Basel St. Gallen Zürich Bern Lausanne Int. Multicenter	C	40 (total)	1998- 2000
Cancer immunotherapy, Phase I	MAGE-1,3 Minigene	s.c. and i.d.	ALVAC	Liénard/Lejeune Dietrich et al. Pasteur-Mérieux (MEL01198)	Lausanne Genève Int. Multicenter	A	25 (total)	1999
Immunotherapy metastasis from solid tumors, Phase I	Interferon γ	IT	Adeno type 5	Liénard/Lejeune Transgene (TG1041.03)	Lausanne	C	0	1999
Immunotherapy Stage I cervical carcinoma Phase I	HPV genes, IL-2	i.m	Modified vaccinia vector	Dietrich et al. Transgene (TG4001.02)	Genève USA	A	9	1999

	Gene of interest	Cell target	Vector	Investigator, Promoter	Location in Switzerland	Status	Number patients planned	Approved/end of trial
Advanced cervical carcinoma, Phase I	HPV genes, IL-2	i.m.	Modified vaccinia vector	Dietrich et al. Transgene (TG4001.03)	Genève USA	A	9	1999
Colorectal cancer metastatic to the liver; Phase II	p53	intrahepatic in vivo	Adeno type 5 vector	Herrmann Rochlitz/ Essex Chemie AG (198-118-07 SCH58500)	Basel Int. Multicenter	C	120 (total)	1999
Critical limb ischemia Phase I/II	VEGF-2	i.m.	plasmid	Baumgartner Vascular Genetics Inc. (VEGF2-PAD-CL 004 and 008)	Bern USA	C	CH: 3	6/99-7/99
Advanced pancreatic adenocarcinoma	Cytochrome P450, prodrug	Human cells Intra-arterial	TF	Friess Bavarian Nordic (CT-PCA-02)	Bern Int. Multicenter	A	Up to 100	6/1999
Critical limb ischemia (Rescue protocol)	VEGF-2	i.m.	plasmid	Baumgartner Vascular Genetics Inc. (VEGF2-PAD-CL 009)	Bern USA	C	CH: 5	8/1999-0100
Critical limb ischemia	VEGF-2	i.m.	Plasmid	Baumgartner Vascular Genetics Inc. (VEGF2-PAD-CL 006 and 010)	Bern USA	C	60 20 (total)	9/1999-2000
Immunotherapy of melanoma	Melanoma-associated antigens	i.m.	Inactivated vaccinia	Marti, Oertli, Spagnoli	Basel	A	20	9/1999
Immunotherapy of cancer	MUC-1/IL-2	i.m.	Modified vaccinia vector	Rochlitz, Herrmann Transgene (TG4010.02)	Basel	C	9	12/1999 2000
Malignant melanoma	IL-12	intratumoral	Plasmid	Burg/Mölling	Zürich	A	9	2000
HIV, Phase III	HIV		ALVAC	Battagay, Perrin, Vernazza, Weber Aventis (P ROB3005 Quest)	Multicenter, Basel, Genève, St. Gallen, Zürich	A	151 (total)	2000
Chronic renal insufficiency	EPO	Encapsulated cells	Transfected cells	Aebischer Modex	Lausanne	C	8	9/2000-7/2001
Malignant melanoma	GM-CSF, B7.2	Ev vivo, intratumoral	AAV	Dummer MediGene (MDG 01.101)	Multicenter: Zürich, Holland France	A	24 (total)	2/2001
Malignant melanoma	Melan A	Intranodal	Plasmid	Kündig CTL Immunotherapies	Zürich	A	30	5/2001
Metastatic melanoma Advanced solid tumor cancers, Phase I	Interleukin 2	Intratumoral	Adenovirus	Rochlitz, Dummer Transgene (TG1024.01)	Basel Bern	A	15	5/2001
Severe peripheral artery occlusive disease (PAOD), Phase I	NV1FGF	i.m.	Plasmid	Baumgartner Aventis (PM105)	Multicenter, Bern	A	18	8/2001
Severe peripheral artery occlusive disease (PAOD), Phase II	NV1FGF	i.m.	Plasmid	Baumgartner, Jaeger, Gallino Aventis (PM205)	Multicenter, Bern, Basel, Bellinzona	A	112	11/2001
Immunotherapy of breast cancer, Phase II	MUC-1/IL-2	s.c.	Modified vaccinia vector	Rochlitz, Aebi, Hess, Transgene (TG4010.04)	Multicenter; Basel, Bern, St. Gallen	A	50	11/01
Immunotherapy of non small cell lung cancer, Phase II	MUC-1/IL-2	s.c.	Modified vaccinia vector	Pless, d'Addario Transgene (TG4010.04)	Multicenter, Basel, St. Gallen	A	66	11/01

IT: Intratumoral

RVV: Retroviral vector

TF: Transfection

i.m.: intramuscular

i.d.: intradermal

S: Suspended

A: Active

C: Closed

s.c.: subcutaneous

(a) so far no patients

(b) different cell lines used

Tabelle 3: Protokolle der Gentherapieversuche angenommen durch die Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit. Quelle EFBS.

Anhang II Berichterstattungen zum Thema Gentherapie in der NZZ

Datum	Ressort	Titel
18/03/93	il	Erste Auswahl neuer Forschungsprogramme
15/04/93	wu	Firmennachricht - Vereinigte Staaten
17/04/93	wv	Japanische Richtlinien für die Gentherapie
05/05/93	ft	Impfung gegen Metastasen
18/05/93	vm	Gentherapie bei Säugling
19/05/93	wv	Gentherapie am zweitem Säugling
08/06/93	vm	9. Welt-Aids-Kongress in Berlin eröffnet
14/06/93	vm	Kleine Schritte in der Aids-Forschung -- Abschluss der IX. Internationalen Tagung in Berlin
16/06/93	tv	Programmübersicht DRS
09/07/93	wk	Vorträge - Freigat - Uni Irchel
08/11/93	uk	Gentherapie am Menschen - Informationsveranstaltung von "Frau und Demokratie"
30/11/93	zh	Sanierungs- und Leistungsziele der Universität - Entwicklungsplan für die Jahre 1996-1999
07/12/93	er	Nationale Forschungsprogramme
08/12/93	ft	Gentherapie für Bluter - Erste Erfolge bei Hunden
28/12/93	il	Preis für Artikel über Gentherapie
05/02/94	fe	100 Jahre Klinisches Wörterbuch
02/04/94	fe	Ein Plädoyer für die Gentechnik
07/05/94	vm	Erster Versuch mit Gentherapie in Deutschland - Behandlung eines Patienten mit Nierenkrebs
13/07/94	ft	Gesunde neue Leber aus Einzelzelle?
23/07/94	il	Immer mehr Forschungen mit Gentech-Organismen
30/07/94	ra	Programmhinweise
03/08/94	ft	Gentechnisch hergestellter Faktor VIII für Bluter
06/09/94	il	Ethische Richtlinien für Gentherapie
07/09/94	tv	Programmübersicht
31/10/94	il	Plädoyer für eine "Universität Schweiz" -- Bundesrätin Ruth Dreifuss am Basler Universitätsforum
09/11/94	ft	Zytokine in der klinischen Anwendung -- Zusatzbehandlung ermöglicht sichere Chemotherapie
21/11/94	il	Für und wider Gentechnik in Lebensmittel -- Informationstagung von "Frau und Demokratie" und BSF
12/01/95	tv	Programmübersicht
13/01/95	wk	Theater - Konzerte - Vorträge - Führungen -Ausstellungen Freitag 13/01 bis Donnerstag 19/01
17/01/95	tv	Programmhinweise
25/01/95	ft	Designer-Protein unterdrückt Krebsgen
01/03/95	ft	Prävention der Restenose durch Gentherapie
08/03/95	ft	Gentherapie bei Krebs -- Genetisches Material als Therapeutikum
28/03/95	wi	Sandoz nimmt Anlauf zu einer neuen Strategie -- Finanzieller Spielraum durch Abgabe der Chemikalien
29/03/95	tg	Roboter als Ärzte -- Spitzentechnik im Dienste der Medizin
29/03/95	tg	Auf dem Weg zu einer "neuen" Pharmazie -- Chancen und Herausforderungen der Biotechnologie
21/04/95	wk	Theater - Konzerte - Vorträge - Führungen -Ausstellungen Freitag 21/04 bis Donnerstag 27/04
03/05/95	ft	Gentherapie für das Hirn
05/05/95	il	Möglichkeiten der Gentherapie -- Vor neuem Zeitalter der Medizin
17/05/95	ft	Krebsbehandlung mit monoklonalen Antikörper -- Von Uwe Zangenmeister-Wittke
11/07/95	wi	Sandoz übernimmt US-Forschungsinstitut -- Ausbau der Position im Bereich der Gentherapie
20/07/95	il	Mehr meldepflichtige Gentechnik-projekte -- Erstmals Gentherapie an Menschen
15/08/95	il	Biochemie-Kongress in Basel
18/09/95	il	Gentechnikbehörde im Konflikt der Interessen -- Erfahrungen der Basler Kontrollstelle für Chemiesicherheit
19/09/95	wi	Firmennachrichten -- Schweiz
29/09/95	il	Gentechnischer Aids-Impfstoff -- Freigabe von vier gentechnologischen Forschungsprojekte durch die SKBS
19/10/95	wi	Firmennachrichten -- Schweiz
21/10/95	zf	Die Bedeutung menschlichen Lebens in der Medizin -- Ethischer Referenzpunkt oder zu gestaltende Materie?
25/10/95	ft	Pränatale Diagnostik und Thalassämie -- Heterogene Gruppe von Krankheiten
30/11/95	zh	Von Tag zu Tag -- Vortrag über Krebsforschung
20/12/95	ft	Die Erforschung des menschlichen Erbguts -- Krankheitsrisiko durch Gendiagnosen abschätzbar
30/12/95	wi	Auf die richtigen Gene kommt es an -- Schwizer "Pharma-Renaissance" an der San Francisco Bay
30/12/95	wi	Flop oder vielversprechend?
31/01/96	vm	Strahlenbehandlung für tiefliegende Tumoren -- Neue Protonentherapie-Anlage am Paul-Scherrer-Institut
28/02/96	ft	Gentherapie am Menschen: die erste Resultate
27/03/96	il	Die gentechnische Zukunft der Medizin -- Bevorstehender Paradigmenwechsel im Gesundheitswesen?
01/04/96	tv	Programmhinweise
01/04/96	tv	Programmübersicht
15/05/96	bü	A wie "Abtreibung" - X wie "Xenografts" -- Eine Enzyklopädie zur Bioethik
22/05/96	ft	Krebsforschung in der Romandie
22/05/96	ft	Viren als Lehrmeister Für wirksamere Therapien
25/05/96	wi	Sandoz-Angebot für Systemix -- Ausbau im Bereich Gentherapie
14/06/96	wk	Theater - Konzerte - Vorträge - Führungen -Ausstellungen Freitag 14/06 bis Donnerstag 20/06
19/06/96	er	Kritik an der Bioethik-Konvention des Europarates -- Gentechnikgegner lancieren Manifest
18/07/96	wi	EU-Plazet für die Fusion von Ciba und Sandoz -- Geringfügige Auflagen bei Flohmitteln und in der Gentherapie
22/07/96	zh	Wie nützlich ist Gentechnologie? -- Informationstag am Institut für Biotechnologie der ETH Zürich
08/08/96	il	Möglichkeiten der Gentechnologie -- Aussichten in Medizin und Welternährung
23/08/96	br	Hoffnung Gentechnologie
13/09/96	il	Appel der Genschutz-Initianten -- Die Argumente der Kritiker der Gentechnologie
17/09/96	br	Genfood und Allergien -- Immunologe Beda Stadler bestreitet in der NZZ vom 23.8.96 vehement
21/09/96	il	Genschutzinitiative -- Patentverbote sind keine Patentrezepte

Datum	Ressort	Titel
04/01/97	zf	Forschungsbedarf der Medizin und ärztliche Praxis
21/01/97	br	"Forschungsbedarf der Medizin und ärztliche Praxis"
22/01/97	wi	Firmennachrichten -- Schweiz
04/02/97	br	Zitieren ist Glückssache -- Nationalrätin Ruth Gonseth beweist - nicht zum erstenmal - keine glückliche Hand
07/02/97	il	Eine Entgegnung -- Der Forschungsbedarf in der Medizin
12/02/97	ft	Der Erdnussallergie auf der Spur
26/02/97	ft	Bedrohliche Durchblutungsstörungen -- Herausforderung für die Kathetertherapie
02/04/97	ft	Angst vor dem Frühlingsbeginn -- Wenn Sonnenstrahlen unetraglich schmerzen
16/05/97	wi	Schlankmacher von Roche -- Zulassung der USA für Xenical
31/05/97	wi	Suchprozesse auf dem globalen Pharmamarkt
05/06/97	tv	Programmhinweise
18/06/97	wi	Novartis trimmt Forschungsportfolio - Akzent auf überproportional starken Wachstumsbereichen
18/06/97	wi	Firmennachrichten -- Schweiz
18/06/97	ft	Gentherapie im Operationssaal - Bessere Langzeitresultate nach koronarer Bypassoperationen?
18/06/97	ft	Aus dem Inhalt - Evolution im Heiltempo
25/06/97	il	Fallbeil für den Forschungsstandort Schweiz - Studie zur Genschutzinitiative zeichnet düsteres Szenario
30/07/97	ft	Aus dem Inhalt - Fortschritte in der Gentherapie
30/07/97	ft	Fortschritte in der Gentherapie - kann sie halten, was sie verspricht?
12/09/87	br	Demokratie und Gentechnologie
08/10/97	ft	Eingriffe an menschlichen Keimbahnzellen - Öffentliche Diskussion über Richtlinien in den USA
21/11/97	zh	Gentherapie in der Dermatologie - Interdisziplinäre Tägung an der Uni
27/12/97	zf	Die Medizin unterwegs ins 21. Jahrhundert
20/01/98	br	Brave New World - Medizin im 21. Jahrhundert
21/01/98	ft	Verlängerte Lebenszeit einer menschlichen Zelle - Injektion einer Telomerase-Untereinheit
20/02/98	wi	Firmen-Neugründungen dank dem Novartis-Fond - Vergabe von Venture-Kapital
25/03/98	ft	Die Kardiologie vor neuen Herausforderungen - steigenden Möglichkeiten und begrenzte Ressourcen
09/04/98	tt	Blick auf den Bildschirm - von zwei Epochen der Medizingeschichte
27/05/98	il	Neue Forschungsprojekte für Gentherapie bewilligt - Sicherheitsprüfungen durch SKBS
10/06/98	ft	Die erfolgreiche Behandlung von Erektionsstörungen - Konkurrenz für die "Potenzpille" Viagra
17/06/98	ft	Mit Bio-Polymeren gegen den Gefässverschluss - "Informationsmoleküle" erhöhen die Heilungschancen
05/08/98	il	Menschliches Empfinden und tierische Interessen - "Tiere sind keine Sache"
14/08/98	il	Versuch zur Verfeinerung der Demokratie - Laiengremien für die Technologiepolitik kommen in Mode
16/09/98	wi	Novartis konsolidiert Gentech-Forschung - Systemix und GTI unter einem Dach
30/09/98	ft	Literatur - Hässliche Fliege
23/10/98	wi	Kurzmeldungen - American Jewish Congress zeichnet Vasella aus
04/12/98	il	Deutscher Preis für Basler Krebsforscher.
09/12/98	ft	The answer is NO - Zum Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1998
23/01/99	zf	Aus dem Inhalt - Von der Reparatur zur Optimierung
23/01/99	zf	Optimierung der menschlichen Natur durch Gentherapie?
17/02/99	il	Noch alles offen bei der Gentherapie - Wissenschaftsrat verlangt Leitplanken
24/02/99	ft	Eingekapselte Zellen gegen epileptische Anfälle - Erste Gentherapie-Versuche bei Ratten
10/03/99	al	Heute in der NZZ
10/03/99	ft	Gentherapie an Ungeborenen? Erste Diskussionen zu einem kontroversen Vorhaben in den USA
31/03/99	ft	Harmloses Altersleiden oder gefährliche Tumorerkrankung?
07/04/99	ra	Programmhinweise
14/05/99	wk	Theater - Konzerte - Vorträge
19/05/99	ft	Neuartige Gen-Taxis - Einfache Verpackung von DANN ohne zusätzliche Helfer-Viren
05/06/99	zf	Zukunft dank Sonderweg?
14/07/99	ft	Gentherapie für verbesserte Krebsbekämpfung - Gegen Chemotherapie resistente Blut-Stammzellen
31/07/99	th	Wenn wirtschaftliche Faktoren zuviel Gewicht erhalten - Kritische Anmerkungen zur Forschungspolitik
31/07/99	th	Literatur zum Thema
01/09/99	ft	Aus dem Inhalt - Aufwind für die Xenotransplantation
01/09/99	ft	Gentherapie der zystischen Fibrose - Viele Ansätze - wenige konkrete Ergebnisse
13/09/99	zh	Teilung der viszeralchirurgie als Preis für den Fortschritt
20/10/99	ft	Marker für die Ursprungszelle aller Blutzellen
20/10/99	ft	Literatur Gen-Ethik
22/11/99	fe	Tun und lassen - Über Grenzen der Machbarkeit im Zeitalter des Klonierens
01/12/99	ft	Aus dem Inhalt - Wassersuche auf dem Mars
01/12/99	ft	Der Gast aus der Wissenschaft - Gentherapie Forscher: verkannte Helden oder Roulettespieler?
08/12/99	ft	Noble Adressen - Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1999
08/01/00	zf	Erkenntnisdrang und Menschenwürde - Experimentelle Krebstherapien als ethische Herausforderung
08/01/00	zf	Umstrittene Gentherapie
02/02/00	ft	Lentiviren und Gentherapie - Gedämpfte Hoffnungen
22/02/00	wi	Eingriff an menschlichen Genen fälschlich patentiert - Europäisches Patentamt räumt Fehler ein
28/02/00	il	ETH Lausanne vor weiterer Entwicklungsphase - Präsidentwechsel und Ausbau der Naturwissenschaften
28/02/00	il	Der Neue EPFL-Präsident im Gespräch
19/04/00	ft	Der Autor - Robert M. Sapolsky wurde 1957 in New York
04/05/00	tv	Programmhinweise
10/05/00	ft	Erfolg für die Gentherapie - Behandlung von zwei Kindern
17/05/00	fe	Menschen machen, Menschen verbessern? Ein Plädoyer für Zurückhaltung
07/06/00	ft	Asilomar 2000 - Konferenz von 1975 über Sicherheit der Gentechnologie in der Neuauflage

Tabelle 4: Artikel erschienen in der NZZ zum Thema Gentherapie in der Zeitspanne 1993-2001

il: Inland vm: vermischte Meldungen ra: radio br: Briefe an die NZZ
wi: Wirtschaft wk: Wochenkalender tg: Technologie/Gesellschaft al: Ausland
ft: Forschung und Technik fe: Feuilleton zh: Stadt und Kanton ZH zf: Zeitfragen