

# Der „kontrollierte individuelle Heilversuch“ als neues Instrument bei der klinischen Erstanwendung risikoreicher Therapieformen – Ethische Analyse einer somatischen Gentherapie für das Wiskott-Aldrich-Syndrom

von Thomas Heinemann, Bert Heinrichs,  
Christoph Klein, Michael Fuchs und Dietmar Hübner

**Abstract:** Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), ein genetisch bedingter Immundefekt mit klinischer Manifestation im Kleinkindalter, wird voraussichtlich in näherer Zukunft erstmals versuchsweise durch eine somatische Gentherapie behandelt werden. Im vorliegenden Beitrag werden die wichtigsten medizinisch-naturwissenschaftlichen Fakten dieses Krankheitsbildes sowie die bisherigen Erfahrungen mit somatischen Gentherapien bei anderen Immunmangelsyndromen ausführlich dargestellt. Sodann erfolgt eine ethische Analyse eines möglichen gentherapeutischen Eingriffs bei WAS-Patienten, bei der die spezifischen Aspekte des Wiskott-Aldrich-Syndroms – insbesondere die fast ausschließliche Betroffenheit von Kindern sowie die unterschiedlich aussichtsreiche Alternativoption einer allogenen Knochenmarktransplantation – wesentliche Aspekte der Beurteilung sind. Im Ergebnis zeigt sich, dass ein gentherapeutischer Eingriff im vorliegenden Fall nicht im Rahmen einer Forschungsstudie, d.h. als Humanexperiment, gerechtfertigt werden kann, sondern allein als individueller Heilversuch. Gleichwohl lassen die besonderen Risiken und die Innovativität eines solchen Eingriffs es notwendig erscheinen, diesen Heilversuch – anders als andere Heilbehandlungen mit bislang ungetroffenen Mitteln – in streng kontrollierter Form durchzuführen. Der neuartige Gedanke eines *kontrollierten individuellen Heilversuchs* zeichnet sich daher für den vorliegenden Fall, und womöglich auch für vergleichbare risikoreiche Behandlungsansätze namentlich im Bereich der Gentherapie, als geeignetes Instrument der Konzeption und Beurteilung ab.

**Keywords:** Somatische Gentherapie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Heilversuch, klinische Studie, Humanexperiment.

Verfahren der somatischen Gentherapie befinden sich gegenwärtig in einem frühen Entwicklungsstadium. Wenngleich über grundlegende Voraussetzungen und Bedingungen für die ethische Rechtfertigung ihrer Anwendung beim Menschen ein weitgehender Konsens erzielt wurde, sind viele ethisch relevante Fragen im Zusammenhang mit der konkreten Anwendung von präklinisch entwickelten und klinisch erprobten gentherapeutischen Protokollen nicht abschließend reflektiert.

In dem vorliegenden Beitrag wird das Spektrum der ethischen Fragen analysiert, die mit einer erstmaligen Durchführung einer somatischen Gentherapie beim *Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)*, einem sich klinisch im Kindesalter manifestierenden primären Immunmangelsyndrom, verbunden sind. Hierzu werden zunächst das Krankheitsbild des WAS und die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen dargestellt sowie ein Protokoll für eine geplante Gentherapie skizziert, das gegenwärtig an der *Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)* entwickelt wird. Auf der Grundlage dieser Darstellungen werden die spezifischen ethischen Fragestellungen und Argumente identifiziert, die für eine erstmalige Anwendung dieses Gentherapie-Protokolls beim Menschen relevant erscheinen.

Die Abwägung der Argumente auf der Grundlage weithin anerkannter ethischer Prinzipien lässt erkennen, dass eine erstmalige Anwendung des Gentransfer-Protokolls beim Menschen in der Form eines als klinische Prüfung durchgeführten Humanexperiments ethisch problematisch ist. Dagegen lässt sich unter den gegenwärtig gegebenen medizinischen und naturwissenschaftlichen Voraussetzungen und Bedingungen die Erstanwendung der Gentherapie für das WAS aus ethischer Perspektive in der Form eines individuellen Heilversuchs rechtfertigen. Diese Charakterisierung schließt einen über den Einzelfall hinausgehenden Erkenntnisgewinn als primäre Zielsetzung aus und fordert als Zweck die medizinische Behandlung von klinisch erkrankten Patienten.<sup>1</sup> Indes besteht das Desiderat, die mit einem Heil-

---

<sup>1</sup> Die Unterscheidung zwischen den beiden Handlungstypen des *Heilversuchs* einerseits und des *Humanexperiments* andererseits wird in dieser Arbeit entlang einer in der ethischen Diskussion gebräuchlichen Trennlinie getroffen: Demzufolge wird im ersten Fall ein bislang unerprobtes Verfahren zum Zweck der Heilung desjenigen Patienten angewendet, an dem der Eingriff erfolgt (insbesondere weil es keine wirksame Therapie für seinen Krankheitszustand gibt), während es im zweiten Fall an einem Probanden angewendet wird mit dem Zweck, einen allgemeinen Erkenntnisgewinn zu erreichen (insbesondere um die künftige Heilung anderer Personen zu ermöglichen). In der juristischen Diskussion stellt sich die Begriffsverwendung uneinheitlicher dar: Hier begegnet man sowohl der obigen Zuordnung (LAUFS 1999, Rn. 7) als auch abweichenden Interpretationen, in denen dem Heilversuch das „Ziel einer Veränderung des ärztlichen Standards“ (HART 1994, 98) oder zumindest ein mehr oder weniger ausgeprägter „Forschungsaspekt[]“ (KOCH 1998, 238) zugesprochen wird. Gelegentlich wird auch der Versuch unternommen, mit dem Begriff des Heilversuchs einen eigenständigen Handlungstyp auszuweisen, der sich nicht allein vom *Humanexperiment* unterscheidet, sondern überdies vom Bereich der *Heilbehandlung* noch einmal kategorial abzugrenzen wäre. In der vorliegenden Arbeit soll der Begriff *Heilversuch* demgegenüber für Handlungen reserviert bleiben, die dem Bereich der Heilbehandlung zugehören und lediglich die Besonderheit des Unerprobtheits aufweisen. Trotz aller unterschiedlichen Begriffsverwendungen ist die hiermit intendierte, an der Absicht des Handelnden orientierte Gegenüberstellung zweier unterschiedlicher Handlungsmuster – eines therapeutischen und eines forschenden – eine bedeutsame Folie für die Diskussion und Abgrenzung experimenteller Handlungen in der Biomedizin geworden, und zwar sowohl für die

versuch verbundenen Risiken für die Patienten zu reduzieren und zu diesem Zweck ähnliche Instrumente zur Anwendung zu bringen, die bei Humanexperimenten für die Sicherheit der Probanden etabliert wurden. Aus beiden Forderungen resultiert der neuartige Handlungstyp eines „kontrollierten individuellen Heilversuchs“, der mit unmittelbaren Konsequenzen für die Durchführung der Gentherapie und die Auswahl der Individuen, denen eine solche Gentherapie angeboten werden kann, verbunden ist.

## 1. Naturwissenschaftlicher und medizinischer Hintergrund für eine Gentherapie des WAS

Die Identifizierung und Analyse der ethischen Fragen, die speziell mit einer Gentherapie des WAS verbunden sind, setzt eine detaillierte Kenntnis der verfügbaren naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschungsergebnisse über das WAS voraus. Der Exposition der ethischen Fragestellung werden daher im Folgenden wichtige Erkenntnisse über die Pathophysiologie und Behandlungsmöglichkeiten des WAS vorangestellt und zudem ein Überblick über andere bereits klinisch angewendete Gentherapie-Protokolle im Kindesalter vermittelt.

### 1.1 Therapeutische Ansätze mittels Gentransfer

Das Konzept der somatischen Gentherapie stützt sich auf die Hypothese, dass die Expression eines bestimmten Gens in entscheidendem Maße zu einem bestimmten Phänotyp beiträgt. Auf dieser Grundlage lässt sich das Ziel verfolgen, im Falle einer Mutation eines körpereigenen Gens und einer dadurch bedingten physiologisch defizienten Funktion des Genprodukts (Protein) ein körperfremdes Gen in Körperzellen einzubringen, das die unzureichende Funktion des körpereigenen Gens zu kompensieren und daher einen pathologischen Phänotyp zu korrigieren vermag.

Als ausschlaggebende Kriterien für die Entwicklung und klinische Anwendung eines Gentherapie-Protokolls zur Behandlung einer auf die Mutation eines

---

deutschsprachige als auch für die internationale Debatte. Gelegentlich wird terminologisch der „individuelle Heilversuch“ vom „Heilversuch“ unterschieden; bei ersterem sind Motiv und Ziel die Behandlung eines individuellen erkrankten Patienten durch eine einzelne versuchsweise Erprobung einer neuartigen medizinischen Behandlungsmethode als *ultima ratio*, während unter letzterem „therapeutische Versuche“ im Rahmen der klinischen Prüfung (Phase II und III) verstanden werden (HART 1994, 95; vgl. auch v. FREIER 2003, 610). Im vorliegenden Artikel wird unter dem Begriff Heilversuch immer der individuelle Heilversuch verstanden.

bestimmten Gens zurückführbaren Erkrankung sind bisher anerkannt, dass (1) Mutationen in diesem Gen je nach Typ und Lokalisation zu gravierenden und lebensbedrohlichen Krankheitssymptomen führen, (2) keine alternative adäquate Therapie zur Verfügung steht, (3) die Erkrankung auf ein singuläres Gen zurückzuführen ist, das zudem vorzugsweise konstitutiv exprimiert wird, möglichst keiner komplizierten Regulation unterliegt und dessen Genprodukt bevorzugt keine sehr präzise quantitative Regulation erfordert, (4) die gentherapeutische Manipulation auf definierte Zellpopulationen beschränkt werden kann und (5) die genetisch therapierten Zellen möglichst einen Selektionsvorteil gegenüber Zellen mit mutierten Genen aufweisen. Eine wesentliche Voraussetzung für den klinischen Erfolg einer somatischen Gentherapie und zugleich eine große technische Herausforderung besteht in dem Erzielen einer ausreichenden und lang andauernden Expression des Fremdgens in definierten Zellpopulationen des Körpers. Die gegenwärtig präklinisch und klinisch erprobten Verfahren verfolgen eine selektive Expression eines Fremdgens in definierten Zellen entweder durch eine Transduktion der Zellen *in vivo* mit zelltyp-spezifischen Viren (z.B. Adenoviren) oder durch Entnahme der gewünschten Zellen aus dem Körper, ihre virale Transduktion *ex vivo* (z.B. mit  $\gamma$ -Retroviren oder Lentiviren) und ihre anschließende Re-Implantation in den Körper. Für letzteres Verfahren erscheinen insbesondere die Stammzellen des blutbildenden Systems gut geeignet, da diese Zellen nach etablierten und standardisierten Verfahren relativ einfach gewonnen und als autologes Stammzelltransplantat dem Patienten durch einfache Infusion einer Zellsuspension in eine Vene re-implantiert werden können.

Die ersten gegenwärtig klinisch erprobten gentherapeutischen Protokolle mit *ex vivo* viral transduzierten hämatopoetischen Stammzellen wurden für Gene entwickelt, deren Genprodukte erhebliche Bedeutung für die physiologische Funktion verschiedener Zelltypen des blutbildenden Systems besitzen. Zu solchen Genen gehört das autosomal lokalisierte Gen der Adenosin-Desaminase (ADA), dessen Mutation zu einer Beeinträchtigung des Purin-Stoffwechsels und dem klinischen Krankheitsbild der ADA-Defizienz (ADA-SCID) führt, einem klinisch bereits im Säuglingsalter auftretenden, sowohl T-Lymphozyten als auch B-Lymphozyten betreffenden schweren primären Immundefizienzsyndrom mit metabolischer Schädigung der roten Blutkörperchen und der Leberzellen.<sup>2</sup> Ebenfalls einem gentherapeutischen Ansatz als zugänglich hat sich ein im Säuglingsalter auftretendes schweres Immundefizienzsyndrom erwiesen, das durch Mutation des auf dem X-Chromosom lokalisierten Gens der  $\gamma_c$ -Untereinheit mehrerer Zytokin-Rezeptoren (Rezeptoren für Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) hervorgerufen wird und durch eine Beeinträchtigung der Differenzierung von T-Lymphozyten und Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sowie durch Fehlen dieser Zellen im Blut charakteri-

---

<sup>2</sup> BORDIGNON et al. 1995; KOHN et al. 1995; HOOGERBRUGGE et al. 1996; AIUTI et al. 2002a ; AIUTI et al. 2002b.

siert ist ( $\gamma_c$ -SCID, SCID-X1, „bubble boy disease“).<sup>3</sup> Nach Einführen entsprechender funktionsfähiger Gene in hämatopoetische Stammzellen der Patienten wurde sowohl bei der ADA-Defizienz als auch bei der  $\gamma_c$ -SCID von klinischen Heilungen bei der Mehrzahl der behandelten Patienten berichtet. Ferner wurde ein Gentherapie-Protokoll für eine bestimmte Form des Krankheitsbildes der chronischen Granulomatose (GCD) entwickelt und klinisch erprobt, das auf einer Mutation in dem X-chromosomal lokalisierten Gen für eine Untereinheit (gp-91) des Enzyms Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphatase (NADPH)-Oxidase (phox) beruht. Diese Mutation führt zu einer Beeinträchtigung der enzymatischen Bildung von Sauerstoff-Superoxiden in phagozytierenden Leukozyten und der Unfähigkeit dieser Zellen, Mikroorganismen zu eliminieren; klinisch tritt sie durch rezidivierende Infektionen mit bakteriellen Erregern und Pilzen sowie durch die Ausbildung entzündlicher Granulome in Erscheinung.<sup>4</sup> Gentherapeutische klinische Studien wurden auch für die Behandlung der Hämophilie A und B durchgeführt, wobei bisher keine wirksamen Serumkonzentrationen des Faktors VIII und nur eine transiente Erhöhung des Faktors XI zu erreichen waren.<sup>5</sup> Die Entwicklung von Gentherapien für Hämoglobinopathien wie die  $\beta$ -Thalassämie oder die Sichelzellanämie<sup>6</sup> sowie zahlreiche andere Erkrankungen, die mit Mutationen in Genen des hämatopoetischen Systems assoziiert sind, befinden sich gegenwärtig im präklinischen Stadium.

Als Kandidat für einen somatischen Gentransfer wird von mehreren Forschergruppen gegenwärtig auch das Gen untersucht, das das Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein (WASP) kodiert (*WASP*-Gen). Ein Fehlen oder eine funktionelle Defizienz des WASP bedingt das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS).

## 1.2 Das Wiskott-Aldrich-Syndrom

Das WAS wurde erstmals im Jahre 1937 von A. Wiskott als klinische Symptomentrias einer Thrombozytopenie, rezidivierender Infektionen und des Auftretens von Hautekzemen beschrieben.<sup>7</sup> Ein X-chromosomaler Vererbungsmodus wurde im Jahre 1954 durch R.A. Aldrich nachgewiesen<sup>8</sup>, infolge dessen fast ausschließlich Jungen von WAS betroffen sind. Mit einer Inzidenz von 1-4 : 1.000.000 Personen stellt das WAS eine sehr seltene Erkrankung dar.<sup>9</sup>

---

<sup>3</sup> CAVAZZANA-CALVO et al., 2000; HACEIN-BEY-ABINA et al. 2002.

<sup>4</sup> GREZ et al. 2000; BECKER et al. 1998; OTT et al. 2002; KUME, DINAUER 2000; OTT et al. 2006.

<sup>5</sup> LOZIER 2004.

<sup>6</sup> PERSONS, TISDALE 2004.

<sup>7</sup> WISKOTT 1937.

<sup>8</sup> ALDRICH, STEINBERG, CAMPBELL 1954.

<sup>9</sup> PERRY et al. 1980.

### 1.2.1 Klinik des WAS

Das *WASP*-Gen ist auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp11.22) lokalisiert und kodiert das 502 Aminosäuren umfassende zytosolische WASP, das ausschließlich in den Zellen des blutbildenden Systems exprimiert wird.<sup>10</sup> Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich Mutationen im *WASP*-Gen in unterschiedlicher klinischer Ausprägung manifestieren können. Als Minimalvariante wird die X-chromosomal vererbte Thrombozytopenie (*X-linked thrombocytopenia*, XLT) angesehen, die durch Punktmutationen im *WASP*-Gen verursacht wird, ohne dass ein klinisch schwerwiegender Funktionsausfall des WAS-Proteins resultiert; durch diese Form des WAS ist die Lebenserwartung nicht wesentlich beeinträchtigt. Das „klassische“ WAS hingegen, das durch einen schwerwiegenden Funktionsausfall des WAS-Proteins gekennzeichnet ist, stellt eine meist bereits im Kindes- bzw. Jugendlichenalter zum Tode führende Erkrankung dar. Patienten mit „klassischem“ WAS weisen einen kombinierten Immundefekt auf, der eine Lymphopenie sowie eine erhebliche Beeinträchtigung der Funktion der T-Zellen und der Antikörperproduktion betrifft.<sup>11</sup> Auch die chemotaktischen Eigenschaften der antigen-präsentierenden dendritischen Zellen sowie der Leukozyten und Makrophagen und ihre Fähigkeit zur Phagozytose können beeinträchtigt sein.<sup>12</sup> Klinisch tritt der Immundefekt durch schwere rezidivierende Infektionen mit bakteriellen, viralen und parasitären Erregern und Pilzen in Erscheinung, die gelegentlich auch zum Spektrum opportunistischer Erreger gehören. Etwa 80% der WAS-Patienten entwickeln Ekzeme unterschiedlichen Schweregrades. Bei 40-72% der Patienten bestehen Autoimmunerkrankungen wie autoimmunhämolytische Anämien, Vaskulitiden, entzündliche Darm-erkrankungen, Arthritis, Glomerulonephritis und eine oftmals therapieresistente Neutropenie mit Nachweis anti-neutrophiler Antikörper.<sup>13</sup> Zudem weisen die Patienten mit „klassischem“ WAS eine Prädisposition für maligne Tumore auf, insbesondere für EBV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome, die bei ca. 10% der Patienten auftreten. Charakteristisch für das WAS ist eine Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ), die bereits in einem frühen Lebensalter zu lebensgefährlichen Blutungen führen kann, sowie eine erheblich verringerte Größe der Thrombozyten (Mikrothrombozytose mit einem Thrombozytenvolumen von  $< 5 \text{ fl}$ ). Etwa 25% aller WAS-Patienten sterben an hämorrhagischen Komplikationen.<sup>14</sup>

### 1.2.2 Pathophysiologische Mechanismen beim WAS

Während die der Thrombozytopenie und Mikrothrombozytose bei WAS zugrunde liegenden Mechanismen bisher nicht hinreichend verstanden sind, lassen sich viele

---

<sup>10</sup> DERRY, OCHS, FRANCKE 1994.

<sup>11</sup> SULLIVAN et al. 1994.

<sup>12</sup> ZICHA et al. 1998; LORENZI et al. 2000.

<sup>13</sup> SULLIVAN et al. 1994; DUPUIS-GIROD et al. 2003; IMAI et al. 2004.

<sup>14</sup> SULLIVAN et al. 1994.

andere klinische Symptome des WAS der zentralen Bedeutung des WASP bei der Organisation und Modulation des Aktin-Skeletts der Zelle zuordnen.<sup>15</sup> Die mechanischen Kräfte für gerichtete Bewegungen der Zelle sowie für eine Modellierung und molekulare Reorganisation ihrer Membranoberfläche werden durch ein Wachstum des Aktin-Zytoskeletts in definierten Bereichen des Zytoplasmas erzeugt, das durch eine Verzweigung und Polymerisierung von Aktin-Filamenten erreicht wird.<sup>16</sup> Ein Wachstum von Aktin-Filamenten ist auch erforderlich für die Prozesse der Exozytose und Endozytose, für den Vesikel- und Proteintransport, für die Signaltransduktion und andere fundamentale Vorgänge bei der Zellaktivierung.<sup>17</sup> Die Modulation des Aktin-Zytoskeletts ist daher von großer Bedeutung für die Motilität und Funktion von phagozytierenden Zellen wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten, für dendritische Zellen, die den naiven B- und T-Lymphozyten in den sekundären lymphoiden Organen Antigene präsentieren, für die adhäsiven Fähigkeiten von Lymphozyten sowie für die Ausbildung der immunologischen Synapse zwischen antigen-präsentierenden Zellen (APC) und T-Lymphozyten.

Für die Migration, Proliferation und Differenzierung einer Zelle ist die Rezeption von und die Antwort auf Signale von anderen Zellen und der extrazellulären Matrix von wesentlicher Bedeutung und erfordert die Ausbildung von adhäsiven Kontakten zu diesen Strukturen. Einen Migrationsstimulus beantworten migratorische Zellen durch eine fokale Aktin-Polymerisierung und durch ein hierdurch bedingtes Ausstrecken von Ausläufern (Lamellipodien oder Filopodien in Migrationsrichtung, die durch Adhäsion an die extrazelluläre Matrix oder durch Bindung an Transmembranrezeptoren benachbarter Zellen, die ihrerseits mit dem Aktin-Zytoskelett verbunden sind, stabilisiert werden.<sup>18</sup> Gleichzeitig erfolgt eine Auflösung der Adhäsionen im gegenüberliegenden Bereich der Zelle und durch eine parallele Kontinuität beider Prozesse eine Migrationsbewegung. Im Unterschied zu Zellen des Bindegewebes, die für die Anhaftung an Proteine der extrazellulären Matrix sogenannte fokale Adhäsionen mit ihrem Aktin-Zytoskelett ausbilden, besitzen wandernde dendritische Zellen und Makrophagen einen speziellen Apparat für die Zelladhäsion, der aus einer Vielzahl sogenannter Podosomen besteht. Podosomen sind aus Bündeln von Aktin-Mikrofilamenten zusammengesetzt und an der Adhäsionsfläche konzentriert; durch ihren raschen Auf- und Abbau entsteht die kontinuierliche Migrationsbewegung der Zelle.

Die Bildung von Podosomen in dendritischen Zellen und Makrophagen ist, im Unterschied zu der Bildung von fokalen Adhäsionen, auf WASP angewiesen. Beim Menschen führt ein Fehlen von WASP in diesen Zelltypen zu einem vollständigen Fehlen von Podosomen und zu einer hierdurch bedingten wesentlichen Beeinträchtigung.

---

<sup>15</sup> THRASHER 2002; BADOUR, ZHANG, SIMINOVITICH 2003; SNAPPER, ROSEN 2003.

<sup>16</sup> THRASHER 2002.

<sup>17</sup> BADOUR, ZHANG, SIMINOVITICH 2003.

<sup>18</sup> CALLE et al. 2004; SNAPPER et al. 2005.

tigung der aktiven Migration der Zellen und ihrer Anhaftung an Oberflächen. Auch die Morphologie der Zellen ist bei WASP-Defizienz durch eine spindelförmige Gestalt, eine fehlende Polarisierung und das Fehlen eines führenden Lamellipodiums charakteristisch verändert. Diese Defizite sind mit stark beeinträchtigten chemotaktischen Fähigkeiten der Zelle assoziiert.<sup>19</sup> Auch die Phagozytosefähigkeit von Leukozyten ist bei WASP-Defizienz eingeschränkt.<sup>20</sup> Durch Untersuchungen an WASP-defizienten Mäusen<sup>21</sup> und an T-Zellen von WAS-Patienten<sup>22</sup> wurde nachgewiesen, dass WASP zudem an der Bildung der immunologischen Synapse beteiligt ist.<sup>23</sup> Die immunologische Synapse wird nach dem Kontakt des T-Zell-Rezeptors mit der antigen-präsentierenden Zelle (APC) im Bereich der Adhäsion zwischen beiden Zellen gebildet und besteht im Wesentlichen aus einer Vielzahl verschiedener Rezeptor-Moleküle, die für die Aktivierung, Proliferation und Differenzierung der T-Zelle (Ko-Stimulation) erforderlich sind. Eine unabdingbare Voraussetzung für die molekulare Reorganisation der Zelloberfläche und die Polarisierung der Zelle bei der Bildung der immunologischen Synapse ist eine Neuordnung des Aktin-Zytoskeletts, das seinerseits auf die Anwesenheit von WASP angewiesen ist. Überdies ist WASP auch an der Aktivierung der Transkription in T-Lymphozyten nach ihrem initialen Kontakt mit der APC beteiligt.<sup>24</sup> Beim WAS können die funktionellen Veränderungen bei Makrophagen, dendritischen Zellen und Leukozyten<sup>25</sup>, ferner eine beeinträchtigte Migration und verminderte adhäsive Fähigkeiten von B-Lymphozyten<sup>26</sup>, überdies eine Störung bei der Reifung von Thymozyten, die wahrscheinlich auf die Schädigung des Aktin-Zytoskeletts zurückzuführen ist<sup>27</sup>, sowie Beeinträchtigungen bei der Ausbildung der immunologischen Synapse erhebliche Auswirkungen auf die Entwicklung und Funktion der Immunzellen und des gesamten Immunsystems haben und viele klinische Symptome, die bei WAS auftreten, erklären.

Die Bedeutung von WASP für das Aktin-Zytoskelett wurde auf molekularer Ebene in einigen Details charakterisiert. WASP besitzt verschiedene Domänen, die mit anderen Proteinen sowie mit Aktin interagieren. Die Polymerisierung von Aktin beginnt mit der Bindung von monomerem Aktin und WASP an den Arp2/3-Komplex, einen aus sieben Proteinen bestehenden Aktivator der Aktin-Polymerisierung, der durch die Bindung von WASP eine Konformationsänderung erfährt und aktiviert wird. Dieser Komplex lagert sich an ein existierendes Aktin-Filament an und

---

<sup>19</sup> CALLE et al. 2004.

<sup>20</sup> LORENZI et al. 2000.

<sup>21</sup> SNAPPER et al. 1998.

<sup>22</sup> BADOUR et al. 2003.

<sup>23</sup> ZHANG et al. 1999.

<sup>24</sup> BADOUR, ZHANG, SIMINOVITCH 2003.

<sup>25</sup> Ibid.

<sup>26</sup> WESTERBERG et al. 2005.

<sup>27</sup> BADOUR, ZHANG, SIMINOVITCH 2003.

bildet den Ausgangspunkt einer Verzweigung und eines neuen Aktin-Filaments.<sup>28</sup> Für eine Bindung an Arp2/3 muss das durch die intramolekulare Interaktion zweier Domänen (C-Sequenz, CRIB) in einem autoinhibierten Zustand vorliegende WASP seinerseits durch GTP-gebundenes aktiviertes Cdc42 aktiviert werden, das durch Bindung an eine der beiden interagierenden WASP-Domänen (CRIB) die Interaktion aufhebt und hierdurch WASP aktiviert.<sup>29</sup> Es wurde gezeigt, dass eine Mutation in der CRIB-Domäne des WASP (L270P) durch Verlust der autoinhibierenden Interaktion mit der C-Sequenz des WASP zu einer Cdc42-unabhängigen konstitutiven Aktivierung von WASP führt, die klinisch als X-chromosomale Form einer schweren kongenitalen Neutropenie (SCN) in Erscheinung tritt.<sup>30</sup> Wenngleich das Gesamtbild der Aktivierung und der verschiedenen Funktionen von WASP gegenwärtig noch unvollständig ist, deuten die bisher vorliegenden Befunde darauf hin, dass WASP durch eine Vielzahl von Signal- und Effektormolekülen reguliert wird und verschiedene molekulare Signale für die Aktivierung und Feinregulierung der Arp2/3-vermittelten Aktin-Polymerisierung integriert.<sup>31</sup> Dabei besitzt WASP im Hinblick auf die Aktin-Polymerisierung die Funktion eines Adaptermoleküls und im Hinblick auf die T-Zell-Aktivierung zudem die Funktion eines Effektormoleküls.<sup>32</sup> Ungeklärt ist derzeit, in welchem Maße jeweils die bei WAS zu beobachtenden Dysfunktionen verschiedener hämatopoetischer Zellpopulationen wie T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen, Granulozyten und dendritischer Zellen zum Phänotyp bei WASP-Defizienz beitragen.

### 1.2.3 Konventionelle Therapie des WAS

Bei der Behandlung des WAS ist eine symptomatische von einer kurativen Therapie zu unterscheiden. Erstere versucht, Symptome zu lindern und Komplikationen vorzubeugen, während letztere auf eine Rekonstitution der beeinträchtigten Funktion, im besten Falle eine vollständige Heilung, abzielt.

Wenngleich durch Entwicklungen der symptomatischen Therapieverfahren eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und eine erhebliche Verlängerung der Lebenserwartung beim WAS erreicht wurden, beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung beim „klassischen“ WAS derzeit 11 Jahre, wobei Patienten in Ausnahmefällen allerdings auch die vierte Lebensdekade erreichen können.<sup>33</sup> Im Vordergrund der symptomatischen Therapie steht die Prävention bzw. Therapie von Blutungen und Infektionen. Eine anhaltende Erhöhung der bei WAS signifikant verringerten Thrombozytenzahl durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen gelingt nur

---

<sup>28</sup> CALLE et al. 2004; BADOUR, ZHANG, SIMINOVITCH 2003; ORANGE et al. 2004.

<sup>29</sup> KIM et al. 2000; CALLE et al. 2004.

<sup>30</sup> DEVRIEND et al. 2001.

<sup>31</sup> BADOUR, ZHANG, SIMINOVITCH 2003.

<sup>32</sup> ORANGE et al. 2004.

<sup>33</sup> Ibid.; SULLIVAN et al. 1994.

in einzelnen Fällen. Durch die operative Entfernung der Milz (Splenektomie), die allerdings mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einhergeht, kann die Thrombozytenzahl mit relativ großer Zuverlässigkeit erhöht und das Blutungsrisiko verringert werden.<sup>34</sup>

Im Hinblick auf die Prophylaxe und Behandlung von Infektionen werden Immunglobuline substituiert sowie Antibiotika verabreicht.<sup>35</sup> Im Falle klinisch relevanter Ekzeme werden steroidale und nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente lokal angewendet und in komplizierten Fällen Antibiotika systemisch verabreicht.<sup>36</sup>

Die Möglichkeit einer kurativen Therapie des WAS besteht in der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Da WASP in sämtlichen kernhaltigen Blutzellen exprimiert wird und bei WAS nur die Zellen des Blutes betroffen sind, stellt die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen eine hoch spezifische Therapieoption dar. WAS ist die erste kongenitale Erkrankung, die durch die Transplantation von allogenum Knochenmark geheilt wurde<sup>37</sup>, und das Verfahren der Stammzelltransplantation ist heute zur Therapie der Wahl für Patienten mit WAS avanciert, sofern geeignete Spender zur Verfügung stehen.

Eine im Jahre 2001 durchgeführte Analyse von 170 Transplantationsverläufen bei WAS hat gezeigt, dass die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Verwendung von hämatopoetischen Stammzellen von HLA-identischen Geschwisterspendern 87%, von Eltern (haploidenten Spendern) 52% und von nicht verwandten Spendern 71% beträgt<sup>38</sup>; diese Zahlen werden durch andere Untersuchungen unterstützt.<sup>39</sup> Werden die beiden Patientengruppen zusammengefasst, bei denen Transplantate von HLA-identischen Geschwisterspendern sowie von nicht verwandten Spendern verwendet werden, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 75% der Patienten erreicht.<sup>40</sup> Zwischen diesen beiden Gruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensrate gefunden, wenn in der Gruppe der Empfänger von Stammzellen nicht verwandter Spender nur junge Patienten (< 5 Jahre) berücksichtigt werden.<sup>41</sup> In der Gruppe der Transplantationen von nicht verwandten Spendern wurde eine relativ hohe Rate von akuter (56%) und chronischer (36%) *graft versus host disease* (GVHD) festgestellt, deren klinische Ausprägung jedoch begrenzt war und die im weiteren Verlauf bei den meisten Kindern vollständig verschwand. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund dieser Daten wird die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen von HLA-identischen Spendern

---

<sup>34</sup> Ibid.; LITZMAN et al. 1996; MULLEN, ANDERSON, BLAESE 1993.

<sup>35</sup> LITZMAN et al. 1996; MULLEN, ANDERSON, BLAESE 1993.

<sup>36</sup> ORANGE et al. 2004.

<sup>37</sup> GOOD et al. 1969.

<sup>38</sup> FILIPOVICH et al. 2001.

<sup>39</sup> SAKATA et al. 2004; OZSAHIN et al. 1996.

<sup>40</sup> FILIPOVICH et al. 2001.

<sup>41</sup> Ibid.

sowie von nicht verwandten Spendern bei Patienten unter 5 Jahren als eine hinreichend erfolgreiche Therapieoption eingeschätzt und von der Mehrzahl der klinischen Zentren, die mit der Behandlung von WAS-Patienten betraut sind, angewendet.<sup>42</sup> Neuere Daten weisen darauf hin, dass dem Alter der Patienten für den Erfolg einer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen möglicherweise eine geringere Rolle zukommt, als bisher angenommen wird.

Das Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation ist generell mit einer signifikanten Rate von unerwünschten Nebenwirkungen und Komplikationen wie Infektionen, toxischen Nebenwirkungen mit Schädigungen von Organen, GVHD u.a. assoziiert. Aufgrund des mit der allogenen Stammzelltransplantation verbundenen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos wird diese Therapie daher nur Patienten mit „klassischem“ WAS angeboten. Zu erwähnen ist, dass die weitaus meisten der in nationalen oder internationalen Spenderregistern aufgenommenen potentiellen Spender hämatopoetischer Stammzellen europäisch-kaukasischer Abstammung sind und dass für Patienten anderer Ethnien eine deutlich verringerte Wahrscheinlichkeit besteht, geeignete Spender zu finden.<sup>43</sup>

Eine alternative Therapieoption bei WAS besteht in der Transplantation von HLA-identischen oder partiell identischen Nabelschnurblut-Stammzellen.<sup>44</sup> Im Vergleich mit Stammzellen aus dem Knochenmark weisen Nabelschnurblut-Stammzellen eine höhere Immuntoleranz und ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer schweren GVHD auf.<sup>45</sup> Allerdings ist die Verwendung von Nabelschnurblut-Stammzellen durch die vergleichsweise geringe Gesamtzahl der zu gewinnenden Stammzellen limitiert und mit einem erhöhten Risiko für ein fehlendes oder zeitlich verzögertes Anwachsen des Transplantats verbunden.<sup>46</sup> Nabelschnurblut-Stammzellen können daher am ehesten bei noch kleinen Kindern verwendet werden, wobei durch dieses Verfahren insbesondere Kinder von ethnischen Minderheiten profitieren könnten.<sup>47</sup> Die bisher vorliegenden Fallzahlen zu der Transplantation von Nabelschnurblut-Stammzellen bei WAS sind allerdings gering, und Langzeitbeobachtungen stehen noch aus.

---

<sup>42</sup> CONLEY et al. 2003; OZSAHIN et al. 1996; FILIPOVICH et al. 2001.

<sup>43</sup> PERKINS, KOLLMAN, HOWE 1994; BEATTY, KOLLMAN, HOWE 1995.

<sup>44</sup> KNUTSEN et al. 2003.

<sup>45</sup> COHEN, NAGLER 2004; HOWS 2001.

<sup>46</sup> COHEN, NAGLER 2004.

<sup>47</sup> KNUTSEN et al. 2003; HOWS 2001.

## 2. Entwicklung einer Gentherapie für das WAS

### 2.1 Ziele und Risiken der Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen bei monogenen Erkrankungen der Hämatopoese

Die Einführung eines funktionsfähigen *WASP*-Gens in hämatopoetische Stammzellen von WAS-Patienten stellt möglicherweise einen kausalen kurativen Therapieansatz dar. Monogenetische Erkrankungen des blutbildenden Systems bieten theoretisch günstige Voraussetzungen für gentherapeutische Ansätze, da sich hämatopoetische Stammzellen in ausreichender Anzahl durch etablierte Verfahren aus dem Knochenmark gewinnen, *ex vivo* mit Viren, in die zuvor das Fremdgen eingeschleust wurde, transduzieren und durch einfache intravenöse Injektion re-implantieren lassen. Zudem ist theoretisch bei Gen-Mutationen in hämatopoetischen Stammzellen, die klinisch durch eine Immundefizienz in Erscheinung treten, nur mit geringer Wahrscheinlichkeit eine immunologisch bedingte Komplikation nach Re-Implantation der mit dem Fremdgen transfizierten autologen Stammzellen zu erwarten.

Bei verschiedenen genetisch bedingten Erkrankungen wurde bisher eine Stammzellgentherapie im Rahmen klinischer Studien erprobt.<sup>48</sup> Insgesamt günstige klinische Ergebnisse zeigten sich z.B. bei zwei primären Immundefekten, der ADA-Defizienz<sup>49</sup> und der  $\gamma_c$ -SCID<sup>50</sup>. Durch die Transplantation von autologen retroviral transduzierten hämatopoetischen Stammzellen wurden bei beiden Krankheitsbildern Heilungen erzielt. Bei der gentherapeutischen Behandlung der  $\gamma_c$ -SCID entwickelte sich allerdings bei drei von elf behandelten Patienten ca. 3 Jahre nach der Re-Implantation genetisch veränderter autologer Stammzellen eine unkontrollierte Proliferation von T-Lymphozyten, die bei zwei Patienten auf die Insertion des verwendeten Retrovirus in die Gensequenz des Onkogens LMO2 zurückgeführt wird.<sup>51</sup> Auch wenn die hierdurch bedingte verstärkte Expression von LMO2 allein für eine Leukämogenese nicht hinreichend ist, wirkte sie bei diesen Patienten offenbar als ein wichtiger leukämogener Kofaktor. Da die beiden jüngsten Kinder des Patientenkollektivs im Alter von einem Monat bzw. drei Monaten betroffen waren, wird vermutet, dass die klonale Proliferation der Lymphozyten mit dem noch jungen Reifungsstadium der Lymphozyten bei Säuglingen in diesem Alter im Zusammenhang steht, in dem möglicherweise noch Gene aktiviert sind, die in Verbindung mit der Expression von LMO2 die leukämogene Proliferation hervorriefen. Ein möglicher Zusammenhang wird auch mit einer Transposition zwischen Chromosom 6 und Chromosom 13 in den Lymphozyten eines der betroffenen Kinder postuliert.

---

<sup>48</sup> KLEIN, BAUM 2004.

<sup>49</sup> AIUTI et al. 2002a.

<sup>50</sup> HACEIN-BEY-ABINA et al. 2002.

<sup>51</sup> HACEIN-BEY-ABINA et al. 2003.

Zudem gibt es Hinweise, dass die Kombination einer verstärkten Expression sowohl des IL-2-Rezeptors durch die Transduktion der Zellen mit der  $\gamma_c$ -Untereinheit des Rezeptors als auch des LMO2 eine hinreichende Voraussetzung für eine Leukämogenese darstellen kann.<sup>52</sup> Bisher sind die molekularen Ursachen für die Entwicklung der lymphoproliferativen Erkrankungen nicht eindeutig geklärt. Wenngleich diese Erkrankungen somit als direkte Folge der Gentherapie anzusehen sind, ist das für die  $\gamma_c$ -SCID-Gentherapie zu errechnende leukämogene Risiko nach weithin geteilter Auffassung nicht ohne weiteres auf gentherapeutische Ansätze mit anderen Genen bzw. anderen viralen Vektoren zu übertragen. Zweifelsohne besteht allerdings ein schwierig zu quantifizierendes Risiko für eine insertionelle Mutagenese und Tumorentstehung durch die Gentherapie. Bei zwei der oben genannten Patienten wurde in der Folge nach kompletter Myeloablation eine Transplantation mit allogenen hämatopoetischen Stammzellen durchgeführt. Während ein Patient verstarb, wies diese Therapie bei dem anderen Patienten einen kurativen Erfolg auf<sup>53</sup> und deutet auf die Möglichkeit hin, die Stammzelltransplantation in dem gegenwärtig frühen und explorativen Stadium der Gentherapie als sekundäres Ersatzverfahren bei Komplikationen nach gentherapeutischen Eingriffen einzusetzen.

## 2.2 Präklinische Untersuchungen zur Gentherapie des WAS

Berichte über spontane Reversionen von Mutationen im *WASP*-Gen *in vivo*, die zu einer Verbesserung der Funktion der T-Lymphozyten und in einigen Fällen zu klinischen Besserungen führten<sup>54</sup>, unterstützen das Konzept des therapeutischen Gentransfers bei WAS. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass der spezifische Proliferationsdefekt in isolierten T-Lymphozyten von WASP-defizienten Patienten durch die Transduktion mit WASP-exprimierenden  $\gamma$ -retroviralen oder lentiviralen Vektoren korrigiert werden kann.<sup>55</sup> Auch in EBV-transformierten B-Lymphozyten wurde nach retroviralem *WASP*-Gentransfer die Rekonstitution eines normalen Glykosilierungsmusters von zellulären Oberflächenmolekülen<sup>56</sup> bzw. eine Normalisierung der Aktin-Polymerisierung<sup>57</sup> nachgewiesen. Überdies führte die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus WASP-defizienten Mäusen, in die durch retrovirale Transduktion *ex vivo* ein intaktes *WASP*-Gen eingeführt worden war, in konditionierte WASP-defiziente Empfängertiere zu einer Rekonstitution der T-Zell-Proliferation sowie zu einer signifikanten klinischen Besserung der bei diesen

---

<sup>52</sup> DAVE, JENKINS, COPELAND 2004.

<sup>53</sup> A. Fischer, persönliche Mitteilung.

<sup>54</sup> ARIGA et al. 1998; ARIGA et al. 2001; WADA et al. 2001; WADA et al. 2003.

<sup>55</sup> DUPRÉ et al. 2004; KLEIN et al. 2003; STROM et al. 2003a; STROM et al. 2003b; WADA et al. 2002.

<sup>56</sup> HUANG et al. 2000.

<sup>57</sup> CANDOTTI et al. 1999.

Tieren charakteristischen Colitis und somit zu einer partiellen Korrektur des WAS-Phänotyps.<sup>58</sup> Es wurde zudem bei der Maus gezeigt, dass WASP-exprimierende Zellen einen selektiven Vorteil in lymphoiden Organen besitzen<sup>59</sup>, wobei gegenwärtig allerdings unklar ist, auf welche hämatopoetischen Zelllinien sich dieser Vorteil bezieht und welcher Mechanismus diesem Phänomen im Detail zugrunde liegt. Ein *in vitro*-Assay oder ein *in vivo*-Modell für die Untersuchung der Auswirkung einer rekonstituierten WASP-Expression auf die Funktion und Morphologie der Thrombozyten existiert nicht.

Toxische Wirkungen durch den *WASP*-Gentransfer wurden weder im Hinblick auf die Differenzierungsfähigkeit noch auf die Lebensfähigkeit reifer myeloider Zellen *in vitro* oder *in vivo* bei der Maus beobachtet. Auch eine Überexpression von WASP in humanen hämatopoetischen Stammzellen gesunder Patienten zeigte keine toxische Wirkung auf die Zellen.<sup>60</sup> Es ist allerdings zu erwähnen, dass in Kenntnis der vielfältigen regulativen Funktionen des WASP bezüglich toxischer Wirkungen auf den Gesamtorganismus des Menschen durch diese Untersuchungen kaum eine Aussage getroffen werden kann.

### 2.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei WAS

Die Indikation für eine gentherapeutische Intervention bei WAS orientiert sich an der Schwere des klinischen Krankheitsbildes bzw. an der Prädiktion des klinischen Phänotyps des Patienten. Verschiedene Mutationsanalysen des *WASP*-Gens mit dem Ziel, Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp zu identifizieren, haben nur schwache Beziehungen zwischen der Lokalisation und dem Typ der Mutation einerseits und der Schwere der klinischen Erkrankung andererseits feststellen können.<sup>61</sup> Es wird daher angenommen, dass bei Mutationen des *WASP*-Gens zusätzlich andere Gene (*modifier genes*) die Variabilität des klinischen Bildes bedingen.<sup>62</sup> Gleichwohl ist ein gänzlich fehlendes WASP, dem meist Nonsense-Mutationen, Deletionen oder Insertionen im *WASP*-Gen zugrunde liegen, eindeutig positiv mit der Schwere der Erkrankung und negativ mit der Überlebenszeit der Patienten korreliert, während bei Missense-Mutationen, die bei ca. 75% der Patienten vorhanden sind, in der Regel WASP nachweisbar und der klinische Verlauf oftmals weniger schwer ist.<sup>63</sup> Das Fehlen von WASP ist korreliert mit einer häufigen Entwicklung

---

<sup>58</sup> KLEIN et al. 2003.

<sup>59</sup> Ibid.; STROM et al. 2003a.

<sup>60</sup> DEWEY et al. 2006.

<sup>61</sup> SCHINDELHAUER et al. 1996; GREER et al. 1996; ZHU et al. 1997; REMOLD-O'DONNELL et al. 1997; LEMAHIEU, GASTIER, FRANCKE 1999; WENGLER et al. 1995; IMAI et al. 2004.

<sup>62</sup> SULLIVAN et al. 1994; JIN et al. 2004.

<sup>63</sup> IMAI et al. 2004; JIN et al. 2004.

von schweren Infektionen, Blutungen, Ekzemen und Neoplasien.<sup>64</sup> Allerdings ist es kaum möglich, ausschließlich anhand einzelner Mutationen des *WASP*-Gens den klinischen Verlauf zuverlässig vorherzusagen. Kinder unter 2 Jahren können auch bei Mutationen, die das gänzliche Fehlen einer Expression von WASP erwarten lassen, zunächst einen nur milden Phänotyp ausbilden, der erst später zum Bild des „klassischen“ WAS aggraviert. Dieser Befund deutet auf eine Dynamik in der Ausbildung der Symptomatik bei WAS hin.<sup>65</sup>

## 2.4 Studien-Protokoll zur Entwicklung einer Gentherapie des WAS

Ein experimentelles Studienprotokoll zur Behandlung von Patienten mit WAS durch retroviralen Gentransfer wird derzeit von C. Klein und Mitarbeitern an der *Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)* erarbeitet. Es sieht folgenden Ablauf vor: Fünf Tage vor der Transplantation werden von den Patienten CD34-positive hämatopoetische Stammzellen gewonnen. Bei Kindern über 5 Jahren ist die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen in der Regel durch Stimulation der Hämatopoese mittels G-CSF (10 µg/kg/d über 2-3 Tage) und nachfolgende Leukapherese möglich. Wenn eine Gewinnung mobilisierter hämatopoetischer Stammzellen aufgrund der Größe und des Körpergewichts der Patienten nicht möglich ist, werden die Stammzellen durch Knochenmarkpunktion gewonnen, wofür eine Intubationsnarkose unter stationären Bedingungen erforderlich ist. Die gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen werden unter Kulturbedingungen durch Zusatz von Zytokinen ins Kulturmedium prästimuliert (Tag 4 und 3 vor Transplantation) und anschließend mit WAS-rekombinanten Retroviren ko-inkubiert (Tag 2 und 1 vor Transplantation). Der retrovirale Vektor stellt ein in der Gentransfertechnologie etabliertes Konstrukt dar, das auf dem Molony Murine Leukemia Virus basiert. Der Vektor enthält die Long Terminal Repeats (LTR) des Myeloproliferative Sarcoma Virus (MPSV), die eine hohe Expression in Zellen des hämatopoetischen Systems sicherstellen, sowie eine modifizierte tRNA-Bindungsstelle für Primer, die der Erhöhung des Virustiters und einem stabilen Expressionsniveau dient.<sup>66</sup> Das Konstrukt enthält ferner die kodierende Sequenz des humanen *WASP*-Gens und kein Markergen. Die rekombinanten Viruspartikel werden in der Verpackungszelllinie PG13 erzeugt und sind nach allen bisher vorliegenden Befunden replikationsinkompetent. In die 5'-LTR des Vektorkonstrukts wurde der Promoter des Cytomegalie-Virus (CMV) inseriert, der zu einer erhöhten Transkription proviraler RNA und zu einem hohen Virustiter in der Verpackungszelllinie führt. Die Funktionalität der generierten Retroviren wird durch Transduktion von hämatopoetischen Stammzellen von WASP-defizienten Mäusen, anschließende Transplantation der Zellen in

<sup>64</sup> IMAI et al. 2004; JIN et al. 2004.

<sup>65</sup> Ibid.

<sup>66</sup> BAUM et al. 1995.

konditionierte Empfängertiere und Analyse der Rekonstitution des Immunsystems anhand der Proliferation von T-Zellen und der Konfiguration der Podosomen in Makrophagen und dendritische Zellen getestet. Zusätzlich werden CD34-positive hämatopoetische Stammzellen von WAS-Patienten transduziert, *in vitro* in Makrophagen/Granulozyten differenziert und die Rekonstitution der Aktin-Polymerisierung anhand der Podosomenkonfiguration analysiert. Das Auftreten von replikationskompetenten Retroviren wird durch PCR-Assays untersucht und die Sterilität der Transplantatzellen mit etablierten mikrobiologischen Untersuchungsverfahren überprüft.

Bei den Patienten wird vor der Transplantation das Knochenmark durch Medikamente teilweise zerstört (partielle Myeloablation, sogenannte Konditionierung). Hierzu erhalten sie an Tag 3 und 2 vor der Transplantation jeweils 4 mg/kg Busulfan. In tierexperimentellen Studien und in klinischen Gentherapiestudien wurde gezeigt, dass eine Reduzierung der hämatopoetischen Zellen und des immunogenen Potentials im Knochenmark eine wesentliche Voraussetzung für das Anwachsen und die Persistenz der transplantierten Zellen darstellt.<sup>67</sup> Eine partielle Konditionierung wird der totalen myeloablativen Konditionierung vorgezogen, um die mit der Konditionierung verbundenen klinischen Risiken zu verringern. Dieses Vorgehen entspricht demjenigen in anderen Gentherapiestudien.<sup>68</sup> Der Wirkstoff Busulfan ist seit vielen Jahren zur Vorbereitung der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen in klinischer Anwendung. Ab dem Zeitpunkt der partiellen Konditionierung erhalten die Patienten eine Infektionsprophylaxe mit einem Breitspektrum-Antibiotikum. Die Transplantation besteht in der intravenösen Applikation der retroviral transduzierten autologen hämatopoetischen Stammzellen unter stationären Bedingungen.

Die Therapieüberwachung nach der Re-Implantation der genetisch veränderten Stammzellen umfasst über einen Zeitraum von vier Wochen wöchentliche Analysen (FACS und PCR) zur Bestimmung des Anteils transgener Zellen im Blut, anschließend über einen Zeitraum von mehreren Monaten Analysen im vierwöchigen Abstand. Hierfür werden jeweils 10 ml venöses Blut von den Patienten benötigt. Im vierwöchigen Abstand wird zudem ein Immunstatus erhoben (FACS-Phänotypisierung, Antikörperbestimmung, Proliferationsuntersuchung, Phagozytose-Assay), für den ebenfalls ca. 10 ml venöses Blut von den Patienten benötigt werden.

---

<sup>67</sup> AIUTI et al. 2002a.

<sup>68</sup> Ibid.

### 3. Exposition der ethischen Fragestellungen und Vorschläge zu einer Lösung

#### 3.1 Identifizierung und Strukturierung der ethischen Fragestellungen

Die Verpflichtung zur medizinischen Hilfe kann als kulturübergreifend verbindlich anerkannte Norm bezeichnet werden. Adäquate medizinische Hilfe bedarf unzweifelhaft der Erforschung von Therapie- und Heilungsformen einschließlich der Entwicklung neuartiger Therapieverfahren, die besonders wünschenswert ist, wenn sie sich auf die Behandlung von schweren, im frühen Lebensalter zum Tode führenden Erkrankungen richtet, für die keine Therapien existieren. Es besteht ein breiter Konsens, dass im Rahmen dieser Verpflichtung auch eine Anwendung von Verfahren der somatischen Gentherapie beim Menschen prinzipiell ethisch gerechtfertigt ist, sofern die Zielsetzung eines *Enhancement* sowie das Ziel bzw. das Risiko einer Keimbahnveränderung ausgeschlossen sind, ferner eine schwere Erkrankung vorliegt oder zu erwarten ist und zudem keine hinreichenden therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Fall der Entwicklung einer Gentherapie für das WAS können diese Bedingungen als erfüllt angesehen werden. Das „klassische“ WAS stellt eine schwere, früh zum Tode führende Erkrankung dar, und wenngleich für das WAS mit der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen prinzipiell eine kurative Therapie zur Verfügung steht, kann diese wegen der Abhängigkeit von geeigneten immunkompatiblen Spendern oder aus medizinischen Gründen auf der Seite des Empfängers bei einem Teil der Erkrankten nicht angewendet werden. Die Stammzelltransplantation ist zudem mit erheblichen Belastungen und insbesondere bei Patienten, für die keine HLA-identischen Spender zur Verfügung stehen, mit beträchtlichen Risiken verbunden. Belastungen und Risiken sind überdies auch auf Seiten der Spender zu berücksichtigen. Mit einer Optimierung der konventionellen Therapie, die sich in einer erheblichen Verlängerung der Lebenserwartung oder der Verbesserung der Lebensqualität der WAS-Patienten niederschlagen wird, ist nicht zu rechnen. Vor diesem Hintergrund erscheinen sowohl die Zielsetzung der Entwicklung neuer kurativer Therapieformen für das WAS als auch die Wahl der somatischen Gentherapie als Mittel aus ethischer Perspektive prinzipiell gerechtfertigt, und ihre Entwicklung erscheint als wünschenswert.

Diese grundsätzliche Beurteilung berücksichtigt indes nicht die speziellen ethischen Fragen, die mit der Entwicklung eines gentherapeutischen Verfahrens für das WAS und der klinischen Erprobung dieser neuen Therapieform verbunden sind. Während die Aussage einer prinzipiellen ethischen Rechtfertigung für die Anwendung der somatischen Gentherapie beim Menschen ein vertretbares Verhältnis von individuellem Nutzen und Risiken bereits voraussetzt, stehen bei einer erstmaligen Anwendung des *WASP*-Gentransfers beim Menschen gerade die Ungewissheiten bezüglich Qualität und Risiken im Zentrum der ethischen Fragestellung. Denn

gegenwärtig ist weder bekannt, ob eine *WASP*-Gentherapie einem Patienten nutzt, noch ist bekannt, ob bzw. inwiefern sie ihm schaden wird. Diese Unsicherheit kann wesentlichen Einfluss auf die Zielsetzung und die Durchführung einer erstmaligen Anwendung des *WASP*-Gentransfers beim Menschen gewinnen.

Eine Strukturierung der ethischen Fragestellungen kann anhand der vier Prinzipien der Selbstbestimmung, der Benefizienz, des Nichtschadens und der Gerechtigkeit vorgenommen werden, die von Tom L. Beauchamp und James F. Childress im Anschluss an den Belmont-Report der US-amerikanischen *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* für die Beurteilung der ethischen Rechtfertigung eines Eingriffs bei Patienten und Probanden ausgearbeitet worden sind.<sup>69</sup> Dieser Ansatz ist in den vergangenen Jahrzehnten einerseits nachdrücklich rezipiert worden, andererseits sowohl in den angelsächsischen Staaten wie auch im kontinentaleuropäischen Raum zum Gegenstand heftiger moralphilosophischer Kritik geworden. Das Prinzipienschema beider Autoren wird nachfolgend allerdings nicht als ein Lösungsansatz aufgegriffen, sondern allein als ein Leitfaden genutzt, mit dessen Hilfe die mit der somatischen Gentherapie für das WAS verbundenen relevanten ethischen Fragen möglichst vollständig aufgefunden und einer ersten Strukturierung unterworfen werden sollen. Dabei betrifft in einer konkreten Anwendung, wie sie hier vorgeschlagen wird, das Selbstbestimmungsprinzip insbesondere die Einwilligung des Patienten/Probanden in den Eingriff (*informed consent*), das Benefizienzprinzip den Individualnutzen, der dem Patienten/Probanden durch den Eingriff entsteht, das Nichtschadensprinzip die Frage nach Risiken und Belastungen durch den Eingriff und das Gerechtigkeitsprinzip die Frage nach der gerechten Verteilung von Lasten und Nutzen. Es ist darauf hinzuweisen, dass unter dem Stichwort der Benefizienz nicht nur der Nutzen für die Probanden bzw. Patienten, sondern auch für andere diskutiert werden könnte, so wie unter dem Nichtschadensprinzip auch Risiken oder entgangene Vorteile für Dritte thematisiert werden könnten; diese Gesichtspunkte sollen hier jedoch im Zusammenhang mit dem Gerechtigkeitsprinzip, d.h. bei der Abwägung von Lasten und Nutzen und ihrer Verteilung auf die Betroffenen, erörtert werden.

### 3.1.1 Prinzip der Selbstbestimmung (*autonomy*)

WAS ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die sich klinisch im Säuglings- bzw. frühen Kindesalter manifestiert und früh behandelt werden muss. Die Patienten sind daher in der Regel nicht oder nur eingeschränkt einwilligungsfähig.

Das entscheidende Kriterium für die Rechtfertigung eines Eingriffs in die physische und psychische Integrität eines Patienten/Probanden stellt seine Einwilligung nach vorheriger umfassender Information über die Ziele, die Durchführung, den erwarteten Nutzen sowie die Risiken und Nebenwirkungen des Eingriffs dar (*informed consent*). Dies betrifft sowohl fremdnützige Eingriffe, z.B. im Zusammen-

---

<sup>69</sup> BEAUCHAMP, CHILDRESS 2001.

hang von Humanexperimenten, als auch primär individualnützige Eingriffe, wie z.B. Heilbehandlungen oder Heilversuche. Willigt ein Patient/Proband in reflektierter Kenntnis aller relevanten Informationen in einer freien Entscheidung in die Durchführung des Eingriffs ein, ist seine Selbstbestimmung gewahrt.

Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten/Probanden kann das Prinzip der Einwilligung nicht – und bei eingeschränkt einwilligungsfähigen Patienten/Probanden nur bedingt – in Anschlag gebracht werden. Auch eine stellvertretende Einwilligung durch gesetzliche Vertreter stellt allein keine durch das Prinzip der Selbstbestimmung gewährleistete ethische Legitimationsgrundlage für einen Eingriff dar. In dieser Situation kann eine ethische Rechtfertigung für den Eingriff in dem individuellen Nutzen bestehen, den der Patient/Proband durch den Eingriff erfährt. Entsprechend kann auch die Einwilligung der gesetzlichen Vertreter zur Durchführung des Eingriffs nur dann legitimierend wirken, wenn sie ihrerseits ausdrücklich auf das Wohl des Patienten/Probanden im Sinne seines Individualnutzens gerichtet ist. Dieser Auffassung tragen z.B. auch die deutschen gesetzlichen Regelungen Rechnung (vgl. § 1627 Satz 1 BGB; § 1901 Abs. 2 BGB).

Im Falle eines fremdnützigen Eingriffs bei nicht einwilligungsfähigen Patienten/Probanden entfallen indes beide Rechtfertigungsmöglichkeiten: Weder kann der Eingriff durch die Einwilligung des Patienten/Probanden noch durch seinen Individualnutzen gerechtfertigt werden. Kontrovers diskutiert wird, inwieweit und mit welchen Argumenten in diesem Fall ein fremdnütziger Eingriff ethisch zu rechtfertigen ist, wenn er erstens der Klärung hochrangiger Fragestellungen dient und zweitens mit nur minimalem Risiko und minimaler Belastung für den Patienten bzw. Probanden verbunden ist.<sup>70</sup> In manchen Ländern, etwa den USA, ist fremdnützige Forschung mit Kindern auf dieser Begründungsbasis prinzipiell erlaubt.<sup>71</sup>

Der hohe ethische Stellenwert, der dem Selbstbestimmungsprinzip zugewiesen wird, äußert sich in der Forderung nach einer weitestmöglichen Partizipation von nur eingeschränkt einwilligungsfähigen Patienten/Probanden am Entscheidungsprozess. Eine Zustimmung (*assent*) durch Minderjährige fordert, sofern das Kind seine Zustimmung erteilen kann, etwa die Helsinki-Deklaration.<sup>72</sup> Auch die *EU-Richtlinie 2001/20/EG* über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln fordert in Art. 4 die Aufklärung des Minderjährigen über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen sowie die obligate Beachtung seines ausdrücklichen Wunsches nach Nichtteilnahme an einer klinischen Prüfung oder ihrer Beendigung.<sup>73</sup> Der Partizipationsgedanke

---

<sup>70</sup> KOPELMAN 2000; DAHL, WIESEMANN 2001; MAIO 2002; HARRIS, HOLM 2003; MICHALL 2004; HONNEFELDER, FUCHS 1998; TAUPITZ 1999.

<sup>71</sup> Vgl. 45 CFR 46.406 und 46.407.

<sup>72</sup> WMA 2000, vgl. § 25.

<sup>73</sup> *Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der*

spiegelt sich auch in den deutschen gesetzlichen Regelungen wider. So werden in § 40 Abs. 4 Nr. 3 des deutschen *Arzneimittelgesetzes* (AMG) in der Fassung vom 12. Dezember 2005 die Aufklärung eines Minderjährigen über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen einer klinischen Prüfung, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist, und ferner seine Zustimmung gefordert, wenn er in der Lage ist, „Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten“.<sup>74</sup>

Ein wesentliches Element der freien informierten Einwilligung ist die jederzeitige Widerrufbarkeit durch den Patienten/Probanden. Diesbezüglich ist zu unterscheiden zwischen Eingriffen, die einmalig durchgeführt werden und von kurzer Dauer sind, und solchen, die eine mehrmalige bzw. langandauernde Intervention erfordern und daher einen Abbruch ermöglichen. Einmalige und kurzdauernde Eingriffe lassen ihrer Natur nach einen Widerruf häufig nicht zu. Ferner ist zu unterscheiden zwischen Eingriffen, deren Auswirkungen entweder spontan oder durch Intervention reversibel sind, und solchen, die irreversibel sind. Insbesondere einmalige und kurzzeitige Eingriffe, deren Auswirkung zudem irreversibel oder nur durch risikoreiche Interventionen rückgängig zu machen sind, stellen besondere Anforderungen an die Aufklärung des Patienten/Probanden und seine Einwilligung bzw. Zustimmung zu dem Eingriff. Für eine Gentherapie des WAS ist festzustellen, dass es sich um einen einmaligen und in seinen Auswirkungen kaum reversiblen Eingriff handelt, sieht man einmal ab von der Möglichkeit einer kompletten Myeloablation und Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen, die mit erheblichen Belastungen und Risiken für den Betroffenen verbunden ist.

Im forschungsethischen Diskurs wird im Zusammenhang mit einer am Wohl des nicht oder nur eingeschränkt einwilligungsfähigen Patienten/Probanden ausgerichteten Einwilligung der gesetzlichen Vertreter in einen Eingriff gelegentlich das Argument eines mutmaßlichen altruistischen Motivs des Patienten/Probanden als Rechtfertigung für seine Einbeziehung in fremdnützige Forschung herangezogen. Das Argument besagt, dass eine Missachtung des mutmaßlichen altruistischen Motivs des Patienten/Probanden seinem Wohle, in einem nicht auf persönlichen Nutzen reduzierten Sinne, entgegensteht.<sup>75</sup> Eine solche Begründung ist allerdings bereits bei Eingriffen mit minimalen Risiken und minimalen Belastungen umstritten, und auch Vertreter dieses Arguments erkennen in der Regel an, dass Eingriffe mit hohen Risiken und Unsicherheiten auf der Grundlage dieses Arguments nicht zu

---

*guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln*, Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 121, 34-44.

<sup>74</sup> *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln* (*Arzneimittelgesetz* – AMG) vom 24. August 1976, Bundesgesetzblatt I, 2445, neugefasst durch Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998, Bundesgesetzblatt I, 3586, in der Fassung vom 12. Dezember 2005, Bundesgesetzblatt I, 3394; vgl. dazu BUNDESGERICHTSHOF (BGH) (1954): *Urteil vom 10. Juli 1954*, Az. VI ZR 45/54, in: *Neue Juristische Wochenschrift* 9 (1956), 1106-1108.

<sup>75</sup> MCCORMICK 1976; HARRIS, HOLM 2003.

rechtfertigen sind. Die Annahme einer altruistisch motivierten Einwilligung des Patienten/Probanden kann daher in Anbetracht der mit der *WASP*-Gentherapie verfolgten Eingriffstiefe in die physische Integrität und den damit verbundenen, einen tödlichen Ausgang einschließenden Unsicherheiten und Risiken offensichtlich keine hinreichende ethische Legitimationsgrundlage für den Eingriff darstellen.

Vor dem Hintergrund dieses Arguments ist allerdings zu fragen, inwieweit ein reflektiertes und als gesichert anzusehendes altruistisches Motiv, wie es bei erwachsenen gesunden Probanden unter den Bedingungen des *informed consent* anzunehmen ist, eine der Evaluation der Sicherheit des Verfahrens dienende initiale Anwendung der *WASP*-Gentherapie im Sinne einer Studie der klinischen Phase I rechtfertigen könnte. In diesem Fall wäre die Durchführung der *WASP*-Gentherapie als ein Humanexperiment zu charakterisieren, und bei dieser Entscheidung wird daher die Pflicht des Forschers den Ausschlag geben, nach dem Nichtschadensprinzip die zugemuteten Risiken und Belastungen auf ein vertretbares Maß zu begrenzen. In Anbetracht der mit der *WASP*-Gentherapie verbundenen Unsicherheiten und Risiken und der möglicherweise lebenslangen Irreversibilität der Transplantation gentechnisch veränderter hämatopoetischer Stammzellen, die gezielt allenfalls durch eine ihrerseits mit hohen Risiken verbundene komplette Myeloablation mit anschließender Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen rückgängig zu machen ist, muss eine Anwendung des Verfahrens bei gesunden Probanden aus ethischer Perspektive als äußerst problematisch angesehen werden. Darüber hinaus würde eine solche Studie an Probanden zwar zu einer Einschätzung des mit der *WASP*-Gentherapie verbundenen Risikos beitragen und die diesbezüglich bestehende Unsicherheit reduzieren, jedoch könnten die Ergebnisse das in Verbindung mit der Nichteinwilligungsfähigkeit der *WASP*-Patienten spezielle ethisch relevante Problem der Unsicherheit über den Nutzen nicht grundsätzlich aufheben, da eine Studie der Phase I naturgemäß wegen des gesunden Phänotyps der Probanden nicht geeignet wäre, eine therapeutische Wirksamkeit der *WASP*-Gentherapie aufzuzeigen. Die therapeutische Wirksamkeit kann nur durch einen Gentransfer bei erkrankten Patienten geklärt werden.

Diese Überlegungen lassen erkennen, dass sich unter dem Gesichtspunkt der Selbstbestimmung die Durchführung einer *WASP*-Gentherapie ethisch kaum primär in Form einer klinischen Prüfung rechtfertigen lässt. Voraussichtlich wird von keinem der Patienten/Probanden aufgrund ihres kindlichen bzw. jugendlichen Alters eine vollumfängliche Einwilligung im Sinne eines *informed consent* zu erhalten und nur in einigen Fällen die Einholung einer Zustimmung von Minderjährigen (*assent*) möglich sein. Daher werden die gesetzlichen Vertreter die rechtsgültige Einwilligung erteilen und dabei das Wohl des Kindes beachten müssen. Zudem sind das Risiko der Gentherapie und die zu gewärtigenden Belastungen für die Betroffenen deutlich mehr als minimal, und ihre Inkaufnahme lässt sich daher auch nicht durch die sicherlich gegebene Hocharrangigkeit des Forschungszieles rechtfertigen. Bei einer am Wohle des Kindes orientierten Einwilligung der gesetzlichen Vertreter ist zu fordern, dass der Eingriff begründbar und vorhersehbar mit einem individuellen Nutzen für den Patienten/Probanden verbunden sein muss. Dementspre-

chend ist auf der Grundlage des Prinzips der Selbstbestimmung der genterapeutische Eingriff in erster Linie durch den Individualnutzen für den Patienten/Probanden, nicht jedoch durch einen über den Einzelfall hinausgehenden Erkenntnisgewinn ethisch zu rechtfertigen. Dies bedeutet, dass sich in der Situation einer fehlenden oder eingeschränkten Einwilligungsfähigkeit die ethische Legitimation für den Eingriff entscheidend auf die Perspektive einer Heilung durch den Eingriff stützt und das Forschungsinteresse gegenüber diesem ärztlichen Interesse an der Heilung des Patienten zurückzustehen hat. Diese Folgerung besitzt auch vor dem Hintergrund Gültigkeit, dass hinsichtlich eines objektiv vorhersagbaren Nutzens einer *WASP*-Gentherapie Ungewissheit besteht; die Frage nach dem individuellen Nutzen des Eingriffs erfordert daher eine individualspezifische Klärung.

### 3.1.2 Prinzip der Benefizienz (*beneficence*)

Die Frage nach dem möglichen individuellen Nutzen des Eingriffs lässt sich untersuchen im Verhältnis zu (1) der Schwere der zu therapierenden Grunderkrankung, (2) den theoretischen Erfolgsaussichten der *WASP*-Gentherapie sowie (3) der Verfügbarkeit und dem Nutzen der Alternativbehandlung einer Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen sowie den damit verbundenen Belastungen und Risiken.

(1) Das „klassische“ WAS führt ohne medizinische Intervention in der Regel im Kindesalter bzw. in der Jugend zum Tode. Vor diesem Hintergrund besteht ein dringender individualtherapeutischer Handlungsbedarf, der die Entwicklung und Erprobung innovativer therapeutischer Verfahren einschließt. Wenngleich bei WAS eine eindeutige Korrelation zwischen dem Genotyp und der Schwere des Phänotyps bisher nicht nachweisbar ist, wurde gezeigt, dass das Fehlen von WASP mit der Schwere der klinischen Ausprägung des WAS signifikant positiv korreliert. Dabei weisen Patienten in einem Lebensalter unter 2 Jahren oftmals auch bei Fehlen von WASP zunächst noch einen klinisch relativ moderaten Phänotyp auf, der sich dann in der Folge zu einem schweren klinischen Bild des WAS entwickelt. Bei WAS-Patienten nimmt die Wahrscheinlichkeit lebensgefährlicher Komplikationen durch Blutung, Infektion oder Tumorentstehung mit steigendem Lebensalter zu. Auf der Grundlage dieser Zusammenhänge ist zu folgern, dass der Individualnutzen durch eine *WASP*-Gentherapie relativ am größten ist bei älteren Patienten, bei denen keine Expression von WASP nachweisbar ist, sowie bei allen Patienten, die bereits eine lebensgefährliche Komplikation erlitten haben und damit ein schweres klinisches Krankheitsbild aufweisen.

(2) Die Erfolgsaussichten der *WASP*-Gentherapie lassen sich gegenwärtig nur abschätzen (a) durch Analogiebildung mit anderen, bereits durchgeführten genterapeutischen Verfahren, die retroviral transduzierte hämatopoetische Stammzellen verwenden, (b) durch die Ergebnisse eines *WASP*-Gentransfers bei *WASP*-defizienten Mäusen sowie (c) auf der Grundlage der Ergebnisse der *in vitro* durchgeführten präklinischen Untersuchungen über die Transduktion von hämatopoetischen Stammzellen von WAS-Patienten mit retroviralen *WASP*-Transgenen.

Die Aussagekraft einer Analogiebildung zu anderen Gentherapie-Protokollen kann sich kaum auf den klinischen Erfolg einer *WASP*-Gentherapie beziehen, da bei WAS im Vergleich zu anderen Erkrankungen, für die Gentherapie-Protokolle entwickelt wurden, eine gänzlich unterschiedliche Pathophysiologie zugrunde liegt, zudem im Unterschied zu anderen Protokollen als Ziel der Therapie speziell das *WASP*-Gen in den Blick genommen wird und überdies neu entwickelte spezifische virale Vektorkonstrukte verwendet werden. Eine Analogiebildung scheint eher in Bezug auf eine Abschätzung derjenigen Risiken gerechtfertigt zu sein, die allgemein mit einer Gentherapie mit retroviral transduzierten hämatopoetischen Stammzellen verbunden sind. So kann eine *WASP*-Gentherapie auf bereits in anderen Gentransfer-Studien gewonnene Erfahrungen und etablierte Sicherheitsstandards zurückgreifen, z.B. hinsichtlich der erforderlichen präklinischen Experimente *in vitro*, bei dem Design und der Produktion der retroviralen Vektoren oder der Technik der Transduktion der hämatopoetischen Stammzellen. Die Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann zum möglichen Erfolg einer *WASP*-Gentherapie beitragen.

Die Untersuchungen eines *WASP*-Gentransfers bei der WASP-defizienten Maus *in vivo* zeigen eine Rekonstitution der Funktion einiger, aber nicht aller hämatogenen murinen Zelllinien. Zudem kann durch Untersuchungen bei der WASP-defizienten Maus keine Aussage über eine Rekonstitution der Thrombozyten *in vivo* getroffen werden, da der Phänotyp dieser Tiere nur teilweise demjenigen des humanen WAS entspricht. Bei der Maus kann überdies eine Langzeitwirkung der Therapie kaum beurteilt werden. Da somit der Modellcharakter der WASP-defizienten Maus für das humane WAS limitiert und eine Extrapolation der an Nagetieren gewonnenen Ergebnisse auf den humanen Organismus zudem grundsätzlich problematisch ist, lassen diese Untersuchungen offenbar nur stark eingeschränkte Vorhersagen über einen klinischen Erfolg der *WASP*-Gentherapie beim Menschen zu.

Die *in vitro* durchgeführten präklinischen Untersuchungen beziehen sich insbesondere auf die Effizienz der Transduktion von hämatopoetischen Stammzellen von WAS-Patienten sowie auf den Nachweis einer Rekonstitution der WASP-Expression in diesen Zellen und die Rekonstitution einer Formierung von Podosomen in phagozytierenden Zellen. Ferner kann eine mögliche zelltoxische Wirkung des *WASP*-Gentransfers untersucht werden. Diese Untersuchungen besitzen Bedeutung für die Beurteilung einer therapeutischen Wirksamkeit der Gentherapie auf der Ebene von einzelnen Zellen bzw. Zelltypen, lassen jedoch kaum Aussagen über Nutzen und Risiken in Bezug auf den Gesamtorganismus zu. Zudem existieren keine *in vitro*-Assays, mit denen eine Wirkung des *WASP*-Gentransfers auf die beim WAS typische und für eine große Zahl von klinischen Komplikationen verantwortliche Thrombozytopenie untersucht werden kann. Ein mögliches Problem der präklinischen *in vitro*-Studien speziell für eine *WASP*-Gentherapie kann sich überdies durch die Schwierigkeit ergeben, angesichts der geringen Inzidenz von WAS einen für eine statistisch gesicherte Aussage erforderlichen Stichprobenumfang zu erreichen. So wäre z.B. für einen statistisch repräsentativen Nachweis, dass durch *WASP*-Gentransfer der gewünschte Effekt in den Zellen von Patienten mit „klassischem“ WAS im gleichen Prozentsatz auftritt, in dem eine Heilung bei WAS-Pati-

enten durch die alternative Behandlungsmethode der allogenen Stammzelltransplantation zu erwarten ist, die erforderliche Fallzahl wahrscheinlich nur durch eine internationale Kooperation von klinischen Zentren und Forschergruppen zu erreichen, die sich schwerpunktmäßig mit dem Krankheitsbild des WAS beschäftigen. Wenngleich eine solche Kooperation aus ethischer Perspektive wünschenswert ist, scheint ihre Umsetzung nicht zuletzt wegen des kompetitiven Charakters von Forschung wenig realistisch zu sein.

(3) Der Nutzen einer *WASP*-Gentherapie ist zudem gegen den Nutzen der potentiell kurativen Behandlungsmethode einer Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen abzuwägen. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen von HLA-identischen Geschwister Spendern bei WAS wird mit 87% angegeben; etwas weniger günstige Ergebnisse von 71% ergeben sich bei nicht verwandten Spendern, wohingegen die Transplantation von Stammzellen haploidenter Spender prognostisch ungünstig ist und nicht empfohlen wird.<sup>76</sup> Im Hinblick auf die Therapieoption der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen lassen diese Ergebnisse Unterscheidungen treffen zwischen WAS-Patienten mit einem HLA-identischen Spender und solchen, für die kein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht. Bei der Erfolgsrate der Transplantation allogener Stammzellen bei WAS spielt zudem wahrscheinlich das Alter der Patienten eine Rolle; so werden bei bis zu 2 Jahre alten Kindern allgemein bessere Ergebnisse als bei älteren Kindern erzielt. Im Gesamtkollektiv zeigte überdies die Transplantation von Stammzellen nicht verwandter Spender bei Patienten unter 5 Jahren im Hinblick auf die Überlebensrate keine statistisch signifikanten Unterschiede zu der Transplantation von Stammzellen HLA-identischer Spender.<sup>77</sup> Allerdings muss bei der Interpretation dieser Daten berücksichtigt werden, dass die Transplantationsmedizin kontinuierlich Fortschritte macht; neuere Daten weisen darauf hin, dass die Rolle des Alters bei kindlichen Patienten für die Erfolgsrate der allogenen Stammzelltransplantation überschätzt wurde und heute auch bei älteren Patienten befriedigende Ergebnisse erzielt werden. Während die Therapieoption der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit HLA-identischen Spendern und bei – tendenziell jungen – Patienten mit nicht verwandten Spendern Anlass zur Zurückhaltung bei der Anwendung einer innovativen, in ihrem Risikoprofil ungewissen *WASP*-Gentherapie geben kann, erscheint für Patienten, für die kein Spender gefunden werden kann und die einer höheren Altersgruppe angehören, die Anwendung einer alternativen Therapie unter dem Aspekt des Individualnutzens eher erwägenswert bzw. sogar dringlich.

Die Überlegungen zeigen, dass sich der Individualnutzen der *WASP*-Gentherapie bei der Erstanwendung auf der Grundlage der gegenwärtig vorliegenden präklinischen Daten kaum hinreichend abschätzen lässt. Die Unsicherheit betrifft sowohl die Frage, ob ein therapeutischer Nutzen zu erzielen ist, als auch die Frage, welcher

---

<sup>76</sup> FILIPOVICH et al. 2001.

<sup>77</sup> Ibid.

Art dieser therapeutische Nutzen ist und wie lange dieser anhalten wird. Wenn unterstellt wird, dass die *WASP*-Gentherapie mit einem klinischen Nutzen für die Patienten verbunden ist, lässt sich dieser im vorliegenden Falle am ehesten durch eine Relation ausdrücken, nach der der *WASP*-Gentherapie ein umso höherer Individualnutzen zukommt, je schwerer der Patient klinisch erkrankt ist, je älter – wegen der mit zunehmendem Alter zu erwartenden Komplikationen der WAS-Erkrankung sowie eines altersabhängig höheren Risikos der Alternativtherapie der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen – er ist und je weniger für ihn die Alternativbehandlung der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen in Frage kommt bzw. je höher die Risiken sind, die für ihn mit einer allogenen Stammzelltransplantation verbunden sind.

### 3.1.3 Prinzip des Nichtschadens (*non-maleficence*)

Das Prinzip des Nichtschadens richtet sich auf die Beurteilung und Abwägung der mit der *WASP*-Gentherapie verbundenen Belastungen und Risiken. Gegen dieses Anliegen des Nichtschadensprinzips lässt sich das Benefizienzprinzip in erster Näherung nicht eindeutig abgrenzen. Denn ein nicht eintretender Nutzen einer Behandlung kann, insbesondere wenn die Behandlung mit Belastungen für den Patienten/Probanden verbunden ist, als ein Schaden für den Patienten/Probanden aufgefasst werden, und umgekehrt lässt sich eine ausbleibende Schädigung bei einer erfolgreichen Behandlung als ein Nutzen für den Patienten definieren. Auf dieser Grundlage wird verschiedentlich das Nichtschadensprinzip als eine bloß negative Ausdrucksweise des Benefizienzprinzips angesehen.<sup>78</sup> Im Gegensatz hierzu wird nachfolgend das Nichtschadensprinzip als ein eigenständiges Handlungsprinzip aufgefasst, und die sich aus diesem Prinzip ergebenden ethischen Fragen der *WASP*-Gentherapie werden unabhängig von dem den Individualnutzen betrachtenden Benefizienzprinzip unter den Aspekten der Belastung und des Risikos analysiert.

Während die mit dem *WASP*-Gentransfer verbundene Belastung durch die Gewinnung autologer hämatopoetischer Stammzellen, partielle Konditionierung und Re-Implantation der genetisch modifizierten Stammzellen für den Patienten/Probanden in der Regel gut einzuschätzen und als erheblich zu beurteilen ist, ist das Risikoprofil des Eingriffs – wie bei innovativen Forschungsvorhaben häufig – nicht genau bekannt. In der Entscheidungstheorie werden mit den Begriffen des Risikos und der Unsicherheit zwei Arten der Ungewissheit über den Ausgang einer Entscheidungssituation unterschieden.<sup>79</sup> Handeln unter *Risiko* bezeichnet eine Situation, in der dem Entscheidungsträger die Wahrscheinlichkeiten der verschiedenen möglichen Ausgänge einer Handlungsoption z.B. aufgrund statistischer Ergebnisse bekannt sind, während Handeln unter *Unsicherheit* sich dadurch auszeichnet, dass er keine Kenntnis über die Wahrscheinlichkeiten besitzt. Den Begriffen des Risikos

<sup>78</sup> NATIONAL COMMISSION 1978; BEAUCHAMP, CHILDRESS 2001, 114 ff.

<sup>79</sup> HÜBNER 2001, 94.

und der Unsicherheit liegen somit verschiedene Ungewissheitskonzepte zugrunde. Risiko hebt auf ein Konzept reeller Stochastizität ab, das die objektive Unbestimmtheit natürlicher Prozesse und damit ihr Risikopotential kennzeichnet, während Unsicherheit ein Konzept virtueller Einschätzung aufgrund der subjektiven Unkenntnis des Entscheiders bezeichnet. Allerdings bildet die strikte Dichotomie von Risiko und Unsicherheit die Natur der meisten Entscheidungssituationen nur unzureichend ab. In den meisten Entscheidungssituationen sind vielmehr beide Anteile enthalten, und zwar in Form einer Stufung, bei der subjektive Unsicherheiten gerade dahingehend bestehen, welche objektiven Risiken die fragliche Situation birgt.<sup>80</sup> Namentlich naturwissenschaftliche oder medizinische Ungewissheiten weisen vielfach diesen gestuften Charakter auf, dass subjektive Unkenntnisse darüber herrschen, in welchen objektiven Zufallsgrenzen sich ein fraglicher Prozess bewegt. Offenbar ist eine solche Konstellation auch für viele Fragen im Zusammenhang mit der *WASP*-Gentherapie charakteristisch, und zwar mit einer noch erheblichen Unsicherheit über die bestehenden Zusammenhänge, die ihrerseits aber ebenfalls mit intrinsischen Stochastizitäten behaftet sein mögen.

Im Zusammenhang mit dem Gentransfer in hämatopoetische Stammzellen werden sechs Bereiche genannt, die Unsicherheiten bzw. Risiken bergen<sup>81</sup>:

(1) Die Kultivierung hämatopoetischer Stammzellen *in vitro* ist mit der Möglichkeit einer Veränderung der Zellen, etwa mit einem Verlust ihrer Stammzeleigenschaften oder ihrer Fähigkeit zur spezifischen Besiedlung des Knochenmarks, sowie mit dem Risiko einer mikrobiellen Kontamination verbunden. Vor dem Hintergrund der bisherigen umfangreichen Erfahrungen mit *ex vivo* kultivierten hämatopoetischen Stammzellen des Menschen kann dieses Risiko allerdings als gering beurteilt werden.

(2) Bei der Produktion des retroviralen Vektors ist insbesondere die Möglichkeit einer Rekombination zu replikationskompetenten potentiell onkogenen Retroviren zu beachten. Hierdurch könnten Tumorerkrankungen induziert und zudem das replikationskompetente Retrovirus auch auf andere Körperzellen übertragen werden. Dieses Risiko wird aufgrund der Verfügbarkeit neuer Verpackungszelllinien, des Designs des retroviralen Vektors sowie fortlaufender Tests auf das Vorliegen von replikationskompetenten Partikeln als gering angesehen. Ein weiteres Risikopotential besteht in der relativ hohen Fehlerrate bei der reversen Transkription der retroviralen genomischen RNA mit der Folge von Mutationen im Transgen. Bestimmte Punktmutationen im *WASP*-Gen können zu der Expression eines funktionell eingeschränkt oder nicht aktiven *WASP* oder zu einer fehlenden *WASP*-Expression führen, die den Erfolg der Gentherapie bei *WASP*-Patienten in Frage stellen können, während andere Mutationen eine konstitutionell aktive Konformation des *WASP* bedingen, die mit der Entwicklung einer kongenitalen Neutropenie assoziiert ist und daher für *WASP*-Patienten das Risiko einer neuen Erkrankung ber-

<sup>80</sup> Ibid., 188; FISHBURN 1988; NIDA-RÜMELIN 1996; RESCHER 1983.

<sup>81</sup> BAUM et al. 2003.

gen.<sup>82</sup> Die statistische Wahrscheinlichkeit für eine Mutation des *WASP*-Transgens ist zwar gering, jedoch vorhanden.

(3) Bei retroviralem Gentransfer besteht prinzipiell die Gefahr der insertionellen Mutagenese, da Retroviren ohne Sequenzspezifität in das Genom integrieren. Damit besteht die Möglichkeit der Integration in onkogene genomische DNA-Sequenzen mit der Folge einer unkontrollierten Expression onkogener Faktoren. Dieser Mechanismus war anscheinend auslösend für die klonale Proliferation von T-Lymphozyten, die sich bei drei Patienten nach einem Gentransfer der  $\gamma_c$ -Untereinheit des IL-2-Rezeptors bei  $\gamma_c$ -SCID entwickelt hat.<sup>83</sup> Unterdessen wurde eine Korrelation zwischen einerseits der Anzahl der genomischen Insertionen der retroviralen Gene pro Zelle, die ihrerseits von der Anzahl der in die Zelle gelangten Viruspartikel abhängt, und andererseits der Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation erkannt. Das Risiko kann durch die Limitierung der Infektionsdosis auf wenige (1-3) Vektorpartikel pro Zielzelle reduziert werden.

(4) Unsicherheit besteht über das Ausmaß und die Qualität der Interferenz des exprimierten transgenen *WASP* mit Signalmechanismen in der Zelle. Da die Transkription des Transgens nicht durch die endogenen Promotoren und Enhancer, sondern durch retrovirale Sequenzen gesteuert wird, unterliegt das durch die Transkription bedingte Expressionsniveau nicht der physiologischen Kontrolle. Da das *WASP* ein Zielprotein für eine Vielzahl von regulatorischen Mechanismen darstellt und selbst in die Signaltransduktion involviert ist, muss in Erwägung gezogen werden, dass eine konstitutiv verstärkte Expression des *WASP*-Transgens Auswirkungen auf den Zellstoffwechsel und die Interaktion zwischen Zellen besitzen kann. Die Überexpression von *WASP* in hämatopoetischen Stammzellen gesunder Probanden *in vitro* zeigt keinen unmittelbaren zelltoxischen Effekt<sup>84</sup>, jedoch sind ein Langzeiteffekt und eine Auswirkung im Systemzusammenhang des Organismus durch diese Untersuchungen nicht auszuschließen.

(5) Unsicherheiten bestehen auch im Zusammenhang mit der Selektion genetisch modifizierter Zellen. Da sich das hämatopoetische System nicht nur durch die reimplantierten genetisch veränderten Zellen regeneriert, eine gewisse Anzahl solcher Zellen für den Erfolg der Gentherapie jedoch notwendig ist, müsste diesem quantitativen Problem durch eine sekundäre Amplifizierung der transduzierten Zellen *in vitro* begegnet werden, für die sich geeignete Methoden allerdings gegenwärtig noch in der Entwicklungsphase befinden. Dieses Problem kann in den Hintergrund treten, wenn ein intrinsischer Selektionsvorteil für die genetisch veränderten Zellen im Organismus besteht. Verschiedene Ergebnisse deuten darauf hin, dass einige *WASP*-produzierende Zelltypen einen Selektionsvorteil gegenüber *WASP*-defizienten Zellen besitzen. Ob sich dieser Selektionsvorteil im Zusammenhang des Gesamtorganismus realisieren kann und ob er sich auf alle betroffenen Zelltypen

---

<sup>82</sup> DEVRIENT et al. 2001.

<sup>83</sup> HACEIN-BEY-ABINA et al. 2003.

<sup>84</sup> DEWEY et al. 2006.

bezieht, ist jedoch unsicher. Der Selektionsvorteil von WASP-exprimierenden Zellen kann sich allerdings im Falle einer onkogenen Mutation auch in einem selektiven Vorteil der genetisch modifizierten Tumorzellen niederschlagen. Es bleibt gegenwärtig ungewiss, wie sich ein möglicher Selektionsvorteil auf das Risikoprofil bei einer malignen Transformation von genetisch modifizierten Zellen auswirken wird.

(6) Grundsätzlich besteht die Möglichkeit einer Immunantwort gegen die durch die Gentherapie in den Organismus eingeführten neuen Antigene, die sich sowohl auf die viralen Proteine, als auch auf das von dem Transgen exprimierte WASP beziehen kann. Der Tod des Patienten Jesse Gelsinger in Philadelphia, USA, nach Gentherapie einer klinisch milde verlaufenden Form der Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Defizienz wurde u.a. mit einer akuten Immunreaktion gegen virale Proteine und nachfolgender Komplementaktivierung in Verbindung gebracht.<sup>85</sup> Im vorliegenden Fall der *WASP*-Gentherapie wird dem Risiko einer Immunreaktion durch die Integration nur der Gensequenz des *WASP*-Gens in den retroviralen Vektor ohne zusätzliche Gensequenzen für Markerproteine Rechnung getragen. Das Risiko einer Immunreaktion wird bei WAS als gering angesehen, da bei WAS-Patienten aufgrund der Grunderkrankung bereits eine Immundefizienz vorliegt, ferner wenig immunogene Vektoren zum Einsatz kommen und überdies zu erwarten ist, dass nach der Stammzelltransplantation auch eine negative Selektion möglicher WASP-reaktiver T-Zellen im Thymus stattfindet.

Weitere Risiken beziehen sich auf die bei den Patienten vor der *WASP*-Gentherapie durchzuführende partielle myeloablative Konditionierung mit Busulfan, bei der Infektionen, eine sekundäre Tumorentstehung und eine Lungenfibrose auftreten können, wobei die beiden letztgenannten Risiken unter den vorgesehenen Dosierungen allerdings gering sind.

Unter dem Prinzip des Nichtschadens müssen auch die Handlungsoptionen der *WASP*-Gentherapie und der Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen gegeneinander abgewogen werden. Allerdings ist eine vergleichende Abwägung der Risiken beider Verfahren aufgrund der Unsicherheiten über das Risikoprofil der *WASP*-Gentherapie kaum möglich. Grundsätzlich steht mit der Möglichkeit der Transplantation von allogenen hämatopoetischen Stammzellen für viele WAS-Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, auch wenn diese selbst mit Risiken verbunden ist. Die Handlungsoption der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen kann allerdings nicht nur als eine Alternative zur Gentherapie, sondern auch als eine in zeitlicher Sukzession zur Gentherapie durchzuführende Behandlungsform aufgefasst werden. Das spezifische Gesamtrisiko der *WASP*-Gentherapie für Patienten/Probanden und die mit diesem Verfahren verbundenen Unsicherheiten lassen sich theoretisch durch die Möglichkeit einer nachfolgenden Transplantation allogener Stammzellen reduzieren. So ließe sich etwa im Falle der Entwicklung einer hämatoproliferativen Erkrankung nach *WASP*-Gentherapie eine in kurativer Absicht durchgeführte totale Myeloablation und anschließend eine

---

<sup>85</sup> BOSTANCI 2002; CICHON et al. 2001.

Transplantation mit allogenen hämatopoetischen Stammzellen durchführen, durch die neben der Repopulation des Knochenmarks auch das WAS behandelt würde. Dieses Vorgehen wurde bei zwei der oben erwähnten Patienten gewählt, bei denen sich nach Gentherapie der  $\gamma_c$ -SCID eine lymphoproliferative Erkrankung entwickelte. Diese Möglichkeit wirft die Frage auf, ob auf der Grundlage des Nichtschadensprinzips wegen der mit der *WASP*-Gentherapie verbundenen Risiken und Unsicherheiten die Verfügbarkeit eines Stammzellspenders noch vor der Durchführung der Gentherapie zu fordern ist, durch dessen Zellen die Reversion eines ungünstigen Ergebnisses der Gentherapie ermöglicht wird. Auf der Grundlage des Prinzips des Nichtschadens wäre die *WASP*-Gentherapie zumindest im Rahmen einer erstmaligen Anwendung demnach nur solchen Patienten anzubieten, für die ein HLA-kompatibler oder nicht verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht und die – als nachgeordnetes Kriterium – ein für einen Transplantationserfolg günstiges Lebensalter aufweisen.

Im Zusammenhang mit dem Unsicherheitsprofil der *WASP*-Gentherapie ist überdies die Frage zu beurteilen, inwieweit es als ein gesondertes Problem zu betrachten ist, dass die an menschlichen Zellen zu gewinnenden präklinischen Daten über die Wirkung und die Sicherheit des Gentransfers aufgrund der geringen Zahl von WAS-Patienten wahrscheinlich keine statistische Aussagekraft erlangen werden. Die Gewinnung einer statistisch repräsentativen Anzahl von Patienten durch eine einzelne Forschergruppe würde wahrscheinlich eine lange Wartezeit vor dem Eintritt der *WASP*-Gentherapie in die klinische Phase bedingen. Diesbezüglich ist abzuwägen zwischen einerseits der Forderung, potentiell lebensgefährlich erkrankten Patienten so bald wie möglich eine Therapie anzubieten, und andererseits der Forderung nach der therapeutischen Sicherheit des Verfahrens. In ähnlicher Weise ergibt sich die Frage, inwieweit es zu rechtfertigen ist, angesichts bereits bestehender Konzepte für eine Verbesserung der Sicherheit zukünftiger viraler Vektoren einen *WASP*-Gentransfer mit den gegenwärtig verfügbaren Vektor-konstrukten durchzuführen. Beide Fragestellungen können aus ethischer Perspektive die Forderung nach einer verstärkten internationalen Zusammenarbeit von Forschergruppen und nach einem Austausch von Materialien und Daten begründen, da es kaum zu rechtfertigen ist, wenn der oftmals stark kompetitive Charakter von Forschung einen effektiven Probandenschutz verhindert.

### 3.1.4 Das Prinzip der Gerechtigkeit (*justice*)

Das Gerechtigkeitsprinzip nimmt die Ansprüche mehrerer Parteien in den Blick und stellt mit dem Bemühen um eine gerechte Verteilung von Nutzen und Lasten den zu beurteilenden Sachverhalt in einen überindividuellen Rahmen.

So kann das Gerechtigkeitsprinzip etwa die Lasten, die Patienten/Probanden durch die Anwendung der *WASP*-Gentherapie zu tragen haben, in ein Abwägungsverhältnis stellen mit dem Fremdnutzen, der mit der Durchführung der *WASP*-Gentherapie verbunden ist. Ein Fremdnutzen durch die Entwicklung der *WASP*-Gentherapie kann sowohl in Bezug auf zukünftige WAS-Patienten als auch mit

Blick auf den Modellcharakter angenommen werden, den die *WASP*-Gentherapie für die Entwicklung von gentherapeutischen Protokollen für andere Erkrankungen besitzen kann. Insbesondere unter diesem letzteren Aspekt ist abzuwägen, ob die Durchführbarkeit und die Risiken von gentherapeutischen Interventionen mit retroviral veränderten hämatopoetischen Stammzellen im Sinne einer gerechten Lastenverteilung zunächst bei solchen Erkrankungen untersucht werden sollten, die einwilligungsfähige Erwachsene betreffen.

Während diese Fragestellungen von einer Last des Patienten/Probanden und einem Nutzen für andere ausgehen, kann dieses Verhältnis unter ökonomischen Gesichtspunkten auch in einer umgekehrten Rollenverteilung betrachtet werden. So ist zu fragen, inwieweit der notwendige Einsatz von erheblichen gesellschaftlichen Ressourcen und die damit verbundene unfreiwillige finanzielle Beteiligung von Steuerzahlern an einer für sie selbst nicht nutzbringenden Entwicklung der *WASP*-Gentherapie, die zudem wegen der Seltenheit des WAS nur sehr wenigen Patienten unmittelbar nutzen kann, zu rechtfertigen ist; diesbezüglich ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Durchführung einer *WASP*-Gentherapie, sofern sie als Therapieverfahren zu standardisieren ist, im Vergleich mit einer allogenen Stammzelltransplantation voraussichtlich mit geringeren Kosten verbunden sein wird. Ferner ergibt sich die Frage, inwieweit die Kostenübernahme durch die Gesellschaft einen Anspruch der Gesellschaft gegenüber den Patienten begründen kann, die mit der Rolle als Proband in einem Humanexperiment verbundenen Lasten zu übernehmen; diese Frage gewinnt ihre Bedeutung vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Praxis, die Implementierung innovativer Therapien in der Regel im Rahmen von klinischen Forschungsstudien zu finanzieren.

Unter Gerechtigkeitsaspekten ist zudem zu fragen, ob WAS-Patienten aus bestimmten ethnischen Minderheiten, in denen aus biologischen oder organisatorischen Gründen die Rekrutierung eines Spenders mit kompatiblen hämatopoetischen Stammzellen sehr unwahrscheinlich ist, bevorzugt eine Gentherapie angeboten werden soll.

Schließlich ist unter Gerechtigkeitserwägungen zu fragen, inwieweit diejenigen WAS-Patienten, die bisher durch Spende hämatopoetischer Stammzellen die präklinischen Untersuchungen ermöglicht haben, bei der klinischen Phase der Gentherapie bevorzugt berücksichtigt werden sollen. So könnte argumentiert werden, dass diese Patienten bisher die Lasten für die Entwicklung des gentherapeutischen Verfahrens getragen und daher einen besonderen Anspruch auf den Nutzen der Therapie haben. Andererseits könnte eingewendet werden, dass diese Patienten dann zusätzlich zu den Lasten der Stammzellspende auch die mit der klinischen Erprobung des Verfahrens verbundenen Risiken und Unsicherheiten zu tragen hätten. Eine Forderung nach einer bevorzugten Berücksichtigung derjenigen Patienten, die die Lasten in der präklinischen Entwicklungsphase getragen haben, hat zudem die Folgen für das Wohl des kindlichen nicht einwilligungsfähigen Patienten bei der Einwilligung der gesetzlichen Vertreter im Blick zu halten, da die gesetzlichen Vertreter einer Teilnahme des Kindes an präklinischen Studien in Zukunft unter dem Kalkül einer hiermit verbundenen Teilnahmeberechtigung an einer möglichen klini-

schen Anwendung zustimmen könnten; dieses Problem könnte quantitativ insbesondere Bedeutung bei einer Rekrutierung von Patienten/Probanden für präklinische Studien in solchen Ländern gewinnen, deren Gesundheitssystem oder deren ökonomische Situation die Behandlung des WAS mit den etablierten Verfahren nicht erlaubt.

### 3.2 Übergeordnete Prinzipien

Die bisherige Darstellung lässt erkennen, dass die vier Prinzipien der Selbstbestimmung, der Benefizienz, des Nichtschadens und der Gerechtigkeit eine hilfreiche Matrix darstellen, um die mit der *WASP*-Gentherapie verbundenen spezifischen ethischen Fragestellungen und Argumente zu benennen und zu strukturieren. Es wird aber auch erkennbar, dass auf der Grundlage der vier Prinzipien eine evidente Lösung dieser Fragen nicht zu erreichen ist. So kann das Prinzip der Selbstbestimmung aufgrund des jungen Alters der für eine *WASP*-Gentherapie in Frage kommenden Patienten/Probanden, das eine informierte Einwilligung (*informed consent*) nicht – oder im Falle der Einholung einer Zustimmung (*assent*) nur stark eingeschränkt – erlaubt, keine angemessene Beachtung finden. Eine Beurteilung nach dem Prinzip der Gerechtigkeit hat eine Entscheidung über die jeweils anzuwendende Gerechtigkeitstheorie zur Voraussetzung und ist zudem mit dem Problem behaftet, dass angesichts der mit der *WASP*-Gentherapie verbundenen Unsicherheiten eine gerechte Verteilung von Nutzen und Lasten kaum zu beurteilen ist. Besonders eklatant stellt sich im Falle der *WASP*-Gentherapie die mangelnde Beurteilbarkeit nach den Prinzipien der Benefizienz und des Nichtschadens dar. Wie dargelegt, machen verschiedene Autoren geltend, dass das Benefizienzprinzip und das Nichtschadensprinzip die positive bzw. negative Aussageform eines identischen Aussageinhalts darstellen und aufgrund dieser Reziprozität entweder nur das Benefizienz- oder nur das Nichtschadensprinzip Beachtung finden muss.<sup>86</sup> Demgegenüber wird am Beispiel der somatischen Gentherapie des WAS evident, dass eine Beurteilung unter der Bedingung der Unsicherheit je nach Wahl des Benefizienz- oder des Nichtschadensprinzips zu geradezu entgegengesetzten Handlungsempfehlungen führen kann. Denn während nach dem Benefizienzprinzip der Individualnutzen einer somatischen Gentherapie des WAS umso höher zu bewerten ist, je weniger für den Patienten die Alternativbehandlung der allogenen Stammzelltransplantation in Frage kommt und – vor dem Hintergrund der im Laufe der Zeit zu erwartenden lebensbedrohlichen klinischen Komplikationen bei WAS – je weiter fortgeschritten sein Lebensalter ist, ist nach dem Nichtschadensprinzip zu fordern, dass als Voraussetzung für eine Gentherapie ein geeigneter Spender für allogene hämatopoetische Stammzellen zur Verfügung steht und der Patient – als allerdings nachgeordnetes Kriterium – ein möglichst junges Alter aufweist, um den Therapie-

---

<sup>86</sup> NATIONAL COMMISSION 1978; BEAUCHAMP, CHILDRESS 2001, 114 ff.

erfolg einer eventuell notwendig werdenden allogenen Stammzelltransplantation zu begünstigen.

Die Schwierigkeit einer ethischen Entscheidungsfindung anhand der vier Prinzipien macht es erforderlich, ein übergeordnetes Entscheidungsprinzip zu finden. Ein im internationalen medizin- und forschungsethischen Diskurs prominentes Prinzip, das die Entscheidungsgrundlage für die einschlägigen Kodizes und für zahlreiche rechtliche Regelungen bildet, stellt das Verbot der Instrumentalisierung eines Menschen „bloß“ für die Zwecke Anderer dar, das sich als kategorisches ethisches Prinzip aus der von Immanuel Kant ausformulierten Idee von der Würde des als ein „Zweck an sich selbst“ aufgefassten Menschen ableitet.<sup>87</sup> Das Prinzip erhebt die praktische Forderung, dass ein Individuum niemals ausschließlich als Zweck für die Interessen der Gesellschaft, der Forscher oder anderer Individuen angesehen und in diesem Sinne benutzt, d.h. zu einem bloßen Mittel in der zwischenmenschlichen Interaktion werden darf. Insbesondere begründet das Prinzip das grundsätzliche Verbot, zu fremden Zwecken gegen die freiheitliche Selbstbestimmung eines Individuums zu verstoßen sowie in die psychische und physische Integrität eines Individuums einzugreifen (es sei denn, dies ist zur Gefahrenabwehr für andere zwingend erforderlich und der Eingriff stellt sich im Rahmen einer Güterabwägung als akzeptabel dar). Während bei Einwilligungsfähigen das Prinzip der Selbstbestimmung Vorrang besitzt und auf der Grundlage einer freien und informierten Einwilligung auch risikoreiche Handlungen – wie etwa die Teilnahme an einem Humanexperiment – in gewissen Grenzen als ethisch legitim gelten können, kann im Falle einer nicht ausübenden Selbstbestimmung nur der Individualnutzen des Individuums als Entscheidungskriterium für stellvertretende Entscheidungsträger Relevanz besitzen.

Bei nicht oder nur eingeschränkt einwilligungsfähigen Individuen erweist es sich vor diesem prinzipientheoretischen Hintergrund als eine wichtige Unterscheidung, ob die Durchführung der *WASP*-Gentherapie in erster Linie dem – fremdnützigen – wissenschaftlichen Interesse dient und daher den Charakter eines *Humanexperiments* besitzt oder ob der *WASP*-Gentransfer primär unter einer therapeutischen Intention, d.h. zum Zwecke des therapeutischen Nutzens des individuellen Patienten durchgeführt wird und somit als ein individueller *Heilversuch* zu charakterisieren ist. Unter dem Aspekt eines Humanexperiments kann das Primärziel einer Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie nicht in dem individuellen Nutzen der Teilnehmer bestehen, sondern dient in erster Linie einem Nachweis von Regularitäten und dadurch einem – ethisch zweifelsohne wünschenswerten – Erkenntnisgewinn. Dies ist auch dann der Fall, wenn die zu prüfende Forschungshypothese die Wirksamkeit oder Sicherheit der Therapie betrifft und daher als klinische Forschung bzw. klinische Prüfung zu bezeichnen ist.<sup>88</sup> Im Rahmen der mit einer klinischen Prüfung verbundenen Intentionen kann der direkte oder indirekte Nutzen für die individuellen Patienten ein Sekundärziel darstellen, das eine zusätzliche starke ethische

<sup>87</sup> KANT 1785, AA IV, 428 f.

<sup>88</sup> CICHUTEK et al. 2001.

Rechtfertigung für die Durchführung der Forschungsstudie liefert. Jedoch nimmt die Rechtfertigungskraft eines Individualnutzens für die Studienteilnehmer in dem Maße ab, in dem die Unsicherheit über das Eintreten eines Nutzens diesen als bloß potentiellen Nutzen erweist und Unsicherheiten über ein mutmaßlich hohes potentielles Risiko für eine Schädigung, insbesondere wenn diese irreversibel ist, den potentiellen Nutzen relativiert. Bei dieser Konstellation, die auch eine erstmalige Anwendung des *WASP*-Gentransfers beim Menschen kennzeichnet, kann sich eine unstrittige ethische Rechtfertigung für den Eingriff lediglich auf das Interesse an einem hochrangigen Erkenntnisgewinn stützen, das jedoch im Falle einer fehlenden oder eingeschränkten Einwilligungsfähigkeit auf der Grundlage des Instrumentalisierungsverbots hinter dem Schutz des Patienten/Probanden zurückzustehen hat.

Sofern daher die präklinische Forschung für eine Einschätzung von Nutzen und Risiken einer *WASP*-Gentherapie keine hinreichenden Ergebnisse liefern kann und die Abwägung unter erheblicher Unsicherheit steht, bietet sich nur eine schwache Grundlage für eine ethische Rechtfertigung einer Anwendung des *WASP*-Gentransfers beim Menschen in Form eines Humanexperiments. Weder kann die Konstatierung eines potentiellen Nutzens bereits als Chiffre für eine ethische Rechtfertigung von Forschung dienen, noch kann die Anwendung der Gentherapie durch eine als logisch zwingend erachtete wissenschaftliche Theorie im Sinne eines Ersatzes inadäquater durch adäquate Genfunktion gerechtfertigt werden. Zu betonen ist, dass sich die Unsicherheit über Nutzen und Risiken insbesondere auf eine *erstmalige* Anwendung der *WASP*-Gentherapie bezieht, da zu erwarten ist, dass mit zunehmender klinischer Erfahrung mit dem *WASP*-Gentransfer beim Menschen rasch eine hinreichend sichere Entscheidungsgrundlage geschaffen werden wird. Allerdings ist nicht zu erkennen, wie die mit einer Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie verbundene Unsicherheit hinsichtlich Nutzen und Risiken im Vorfeld entscheidend reduziert und dadurch die Durchführung des Gentransfers als Humanexperiment gerechtfertigt werden könnte. Eine Studie der klinischen Phase I an gesunden erwachsenen Probanden kann einen möglichen klinischen Nutzen der *WASP*-Gentherapie nicht aufzeigen und verbietet sich aufgrund der hohen Risiken für die Probanden aus ethischen Gründen. Die Möglichkeit, einen im Rahmen einer Studie an WAS-Patienten durchgeführten Gentransfer an die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders für allogene hämatopoetische Stammzellen zu binden, würde das Gesamtrisiko des gentherapeutischen Eingriffs, nicht jedoch die Unsicherheit hinsichtlich des Nutzens und die erhebliche prozedurale Belastung für den Patienten/Probanden reduzieren; überdies wäre zu fragen, inwieweit bei bereits gegebener Behandlungsalternative ein mit erheblichen Unsicherheiten und Risiken verbundener gentherapeutischer Eingriff dem Wohl des Patienten/Probanden entgegenkäme. Als Humanexperiment würde eine Erstanwendung des *WASP*-Gentransfers zudem die Frage aufwerfen, ob bzw. inwiefern die Untersuchung bestimmter wichtiger Aspekte des WAS, wie z.B. die beim WAS regelmäßig auftretende und zu lebensgefährlichen Komplikationen führende Thrombozytopenie, zu der keinerlei präklinische Daten vorliegen, als Gegenstand einer klinischen Prüfung ethisch zu rechtfertigen ist. Ferner wäre unter dem bei einem Humanexperiment dominierenden

Aspekt der Sicherheit für die Probanden ein *WASP*-Gentransfer ethisch als problematisch zu bewerten, wenn Vektorkonstrukte verwendet würden, für deren Verbesserung bereits akzeptierte und umsetzungsfähige theoretische Konzepte vorliegen; angesichts der raschen Entwicklung in der Vektortechnologie wäre eine solche Entscheidungssituation mittelfristig wahrscheinlich als andauernder Zustand zu antizipieren.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen ist eine erstmalige Anwendung des *WASP*-Gentransfers unter den gegebenen Umständen vornehmlich durch den Individualnutzen für den Patienten ethisch zu rechtfertigen. Da indes der Nutzen des gentherapeutischen Eingriffs ungewiss ist, kann eine Anwendung des Verfahrens nur als *ultima ratio* gerechtfertigt werden, wenn ein möglicher, durch eine plausible Hypothese theoretisch begründbarer Individualnutzen des Gentransfers für den Patienten aufgrund eines schweren klinischen Krankheitsbildes und aufgrund des Fehlens alternativer Behandlungsmöglichkeiten gegenüber den Risiken in den Vordergrund tritt. Diese Situation kennzeichnet den individuellen Heilversuch.<sup>89</sup> Beim individuellen Heilversuch tritt das Nichtschadensprinzip, das ein leitendes ethisches Kriterium bei der Durchführung eines Humanexperiments darstellt und die bei den Probanden anzuwendenden Sicherheitsstandards definiert, gegenüber dem Benefizienzprinzip zurück. Entsprechend seinem Charakter als *ultima ratio* orientiert sich der individuelle Heilversuch an einem theoretisch abschätzbaren Risiko der geplanten Behandlung und nimmt die diesbezüglichen Unsicherheiten in Kauf.

Stellt der individuelle Heilversuch – im Gegensatz zum Humanexperiment – eine prinzipientheoretisch plausible und ethisch begründbare Rechtfertigung für eine Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie dar, so ist indes nicht zu übersehen, dass eine Charakterisierung als Heilversuch auch ethisch unbefriedigende Konsequenzen impliziert. Denn ein Heilversuch fordert eine Reduzierung der Risiken allenfalls in Relation zur klinischen Prognose, nicht aber durch Rückgriff auf etablierte Sicherheitsstandards und Sicherheitsprozeduren, wie sie für klinische Prüfungen verbindlich sind. Der individuelle Heilversuch rechtfertigt sich aus dem Gedanken, dass er das letzte Mittel für eine mögliche Heilung eines individuellen Patienten ist, nachdem andere etablierte Behandlungsmöglichkeiten versagt haben oder nicht zur Verfügung stehen und somit keine andere Chance auf Heilung besteht; diese Situation rechtfertigt eine andere Risiko-Nutzen-Relation, als sie für klinische Prüfungen gilt (§ 41 AMG).<sup>90</sup>

### 3.3 Vorschlag für eine Lösung

Angesichts großer Unsicherheiten und hoher Risiken, wie sie insbesondere für die erstmalige Anwendung von Gentherapie-Protokollen kennzeichnend sind, besteht

---

<sup>89</sup> BENDER 2005, 512.

<sup>90</sup> Ibid., 515.

ein ethisch begründetes Desiderat, auch Heilversuche, insbesondere wenn sie bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durchgeführt werden, bestimmten Sicherheitsstandards zu unterwerfen. Dieser ethischen Forderung nach Sicherheit bei innovativen Therapieformen tragen in Deutschland etwa die Entscheidungen der *Kommission Somatische Gentherapie (KSG)* der Bundesärztekammer Rechnung, Gentherapie-Protokolle fast ausschließlich im Rahmen von Forschungsstudien durchzuführen.<sup>91</sup> Wie die bisher angestellten Überlegungen für eine Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie jedoch zeigen, kann eine konsequente Umsetzung dieser Empfehlung auf erhebliche ethische Schwierigkeiten stoßen. Insbesondere bei einer erstmaligen Anwendung von Gentherapie-Protokollen bei nicht einwilligungsfähigen Patienten unter der Bedingung weitgehender Unsicherheit über Nutzen und Risiken des Eingriffs erscheint es äußerst problematisch, eine angemessene Beachtung des Nichtschadensprinzips mit der Durchführung eines Humanexperiments zu erzwingen, auch wenn gegenwärtig nur die Durchführungsbestimmungen für ein Humanexperiment die Einhaltung hoher Sicherheitsstandards und etablierter Sicherheitsprozeduren gewährleisten. Überdies erscheint es ethisch als problematisch, risikoreiche und hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen ungewisse innovative Therapieformen bei nicht einwilligungsfähigen Patienten aufgrund einer auf andere Weise nicht gewährleisteten Therapiefinanzierung in der Form eines Humanexperiments durchzuführen; die Krankenkassen in Deutschland lehnen eine finanzielle Beteiligung an Heilversuchen in der Regel ab, und für die Einrichtungen der Forschungsförderung gehört die Finanzierung von Heilversuchen nicht zum Aufgabenspektrum.

Vor dem Hintergrund dieser Probleme ist aus prinzipientheoretischen Erwägungen für die Anwendung innovativer Therapieformen unter den genannten Bedingungen die Implementierung des neuartigen Instruments eines „kontrollierten individuellen Heilversuchs“ zu fordern, das dem Individualnutzen des Patienten im Sinne eines Heilversuchs obersten Primat einräumt, zugleich jedoch im Sinne einer Risikoreduzierung die Durchführung der Behandlung an die verbindliche Beachtung von ähnlichen Sicherheitsstandards knüpft, wie sie im Rahmen von Humanexperimenten etabliert sind. Solche Sicherheitsstandards können etwa beinhalten: (1) die Durchführung möglichst weitreichender präklinischer Studien, deren Ergebnisse den experimentellen Behandlungsansatz als plausibel erscheinen lassen; (2) eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung auf der Grundlage einer genauen und aktuellen Kenntnis der Pathophysiologie und der Prognose des Krankheitsbildes im Allgemeinen sowie der individuellen Anamnese, der Symptome und der Prognose des zu behandelnden Patienten unter Berücksichtigung möglicher verfügbarer alternativer Behandlungsformen; (3) die Definition des Umfangs der Behandlung im Rahmen des individuellen Heilversuchs; (4) die Sicherstellung der Qualifikation des behandelnden Arztes für die Durchführung der Behandlung und eine anschließende kompetente Betreuung des Patienten; (5) die Sicherstellung der geeigneten Ausstat-

---

<sup>91</sup> CICHUTEK et al. 2001.

tion der Institution, in der die Behandlung und die anschließende Betreuung des Patienten durchgeführt wird; (6) wenn möglich die Einholung einer Zustimmung (*assent*) des Patienten; sowie (7) eine umfangreiche Dokumentation über die Indikationsstellung, die Behandlung und den klinischen Verlauf bei dem Patienten. Nicht zuletzt sollte (8) der kontrollierte Heilversuch sowie die mögliche Auswertung von individuellen Patientendaten dem Votum einer Ethikkommission unterstellt werden, wobei der Kompetenzrahmen der etablierten örtlichen und übergeordneten Ethikkommissionen diesbezüglich zu erweitern wäre. Überdies müssten (9) geeignete Instrumente entwickelt werden, die es erlauben, „kontrollierte individuelle Heilversuche“ auf einer gesicherten Finanzierungsbasis durchzuführen.

Die Implementierung eines solchen Instruments stellt nicht notwendig einen Eingriff in das Arzt-Patient-Verhältnis oder den Grundsatz der Therapiefreiheit dar, sondern kann als eine Selbstverpflichtung des Arztes aufgefasst werden, die Behandlung nicht einwilligungsfähiger Patienten im Falle erheblicher Unsicherheiten bezüglich Nutzen und Risiken kontrollierten Bedingungen zu unterwerfen. Wie dargelegt, stellt ein „kontrollierter Heilversuch“ nicht etwa eine terminologische Umbenennung bei unveränderter Herangehensweise im Sinne einer klinischen Prüfung dar, sondern einen prinzipientheoretischen Perspektivenwechsel, der mit praktischen Konsequenzen verbunden ist.

So steht – erstens – bei einer Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie als Heilversuch der individuelle Nutzen des Gentransfers für den Patienten im Vordergrund, während die systematische Erforschung der Sicherheit und Effektivität des Verfahrens sekundäre Bedeutung besitzt und möglichen nachfolgenden klinischen Prüfungen im Sinne einer Prüfung der klinischen Phase I/II vorbehalten bleibt. Das Primärziel einer Heilung wird bei der Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie unmittelbare Auswirkung auf die Auswahl der in eine initiale Anwendung des Gentransfers einzubeziehenden Patienten haben, da die Durchführung eines *WASP*-Gentransfers als Heilversuch bei einem Patienten nur zu rechtfertigen ist, wenn die Schwere seiner Erkrankung eine Behandlung dringend erforderlich macht und die alternative Behandlungsmöglichkeit einer Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen für ihn nicht zur Verfügung steht. Demzufolge scheint es gerechtfertigt, in eine initiale Anwendung der *WASP*-Gentherapie einzubeziehen: (1) alle volljährigen einwilligungsfähigen *WASP*-Patienten nach *informed consent*; (2) alle Patienten mit lebensgefährlichen Komplikationen ohne absehbare Möglichkeit einer Stammzelltransplantation, da sich diese Patienten einem Heilversuch als *ultima ratio* unterziehen; und (3) ältere *WASP*-negative Patienten ohne absehbare Möglichkeit einer Stammzelltransplantation, da die Prognose dieser Patienten zweifellos ungünstig ist und gegen die Risiken bzw. die Möglichkeit eines Individualnutzens einer *WASP*-Gentherapie abgewogen werden kann. Nicht einzubeziehen wären hingegen: (1) junge Patienten ohne verfügbaren Stammzellspender, die aktuell keine schwere klinische Ausprägung des *WASP* aufweisen und bei denen prinzipiell eine Stammzelltransplantation durchführbar ist, da für diese Patienten die Notwendigkeit einer zeitnahen risikobehafteten Behandlung mittels *WASP*-Gentherapie als *ultima ratio* nicht gegeben ist und ferner die Chance besteht, rechtzeitig einen geeigneten Spen-

der für eine Stammzelltransplantation zu finden; sowie (2) junge Patienten mit verfügbarem Stammzellspender, da diesen Patienten die etablierte Therapieform der Stammzelltransplantation zur Verfügung steht. Einer individuellen Abwägung bliebe die Entscheidung überlassen, ältere Patienten, für die ein Stammzellspender zur Verfügung steht, mit der *WASP*-Gentherapie zu behandeln, sofern empirisch nachzuweisen ist, dass die Risiken der allogenen Stammzelltransplantation bei diesen Patienten gegenüber jungen Patienten deutlich erhöht sind; neuere Daten lassen eine solche Korrelation allerdings nicht mehr eindeutig erkennen.

Aufgrund der Charakterisierung des Eingriffs als Heilversuch kann – zweitens – eine Rekrutierung der Patienten nicht durch eine aktive Suche oder einen Aufruf zur Beteiligung an der klinischen Prüfung einer innovativen Therapie erfolgen, sondern ist an ein Arzt-Patient-Verhältnis und ein individuelles Angebot für einen Behandlungsversuch gebunden, das der Arzt aufgrund seiner Ausbildung und seines Könnens unterbreitet. Dieses ist vor allem von Bedeutung, weil die Behandlung nicht etabliert ist und prinzipielle Unsicherheiten und Risiken sowohl hinsichtlich ihres Erfolgs als auch hinsichtlich erheblicher unerwünschter Nebenwirkungen bestehen.

Für eine erstmalige Anwendung der *WASP*-Gentherapie als Heilversuch ist – drittens – die mit der in Deutschland geltenden Praxis kontrastierende<sup>92</sup> Konsequenz verbunden, dass eine Einbringung von Forschungsaspekten allenfalls als nachgeordnetes Ziel zu rechtfertigen ist und nur in Form einer Auswertung einer Serie von individuellen Heilversuchen *ex post* erfolgen kann, zu der die Patienten bzw. die gesetzlichen Vertreter ihre gesonderte Einwilligung erteilen müssen. Denn im Rahmen individueller Heilversuche werden individuelle Daten erhoben, die – etwa durch die Prüfung der Wirksamkeit der Therapie oder die Ermöglichung einer genaueren Risikoeinschätzung – für die Behandlung zukünftiger *WASP*-Patienten, aber auch modellhaft für die Konzipierung und Durchführung anderer Gentherapien Bedeutung haben und dementsprechend über den Individualnutzen für den behandelten Patienten hinaus immer auch einen möglichen Nutzen für andere besitzen; die Verwendung individueller Daten für solche Zwecke erfordert – unabhängig von der Durchführung der *WASP*-Gentherapie – die Einwilligung des Patienten oder der gesetzlichen Vertreter. Dabei ist die nachträgliche Auswertung einer Serie von individuellen Heilversuchen grundsätzlich zu unterscheiden von forschungsmotivierten Handlungstypen wie dem „therapeutischen Versuch“ (§ 41 AMG), bei dem der Arzt neben der Heilung auch den Erkenntnisgewinn intendiert, oder der „Erprobung von Therapiekonzepten“, „Anwendungsbeobachtungen“, „Pilotstudien“ oder einer prospektiv geplanten „Vielzahl von Heilversuchen“<sup>93</sup>, da das Handeln des Arztes, auch wenn bei ihm Forschungsinteressen bestehen sollten, im vorliegenden Fall der *WASP*-Gentherapie ausschließlich durch das individuelle Wohl des Patienten legitimiert ist. Denn individuelle Heilversuche dienen nur dem Zweck der Heilung und schließen Experimente am Kranken aus.

---

<sup>92</sup> Ibid.

<sup>93</sup> BENDER 2005, 513.

Der mit dem individuellen Heilversuch verbundene Charakter der *ultima ratio* kann überdies bei Entscheidungen, die das Gerechtigkeitsprinzip betreffen, wegweisend sein. So wäre etwa die Frage, ob solchen WAS-Patienten bevorzugt die Möglichkeit einer *WASP*-Gentherapie anzubieten ist, für die aufgrund der Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit nur eine vergleichsweise geringe Chance für eine erfolgreiche Suche nach einem geeigneten Spender für allogene hämatopoetische Stammzellen besteht, ohne Unterschied zu anderen WAS-Patienten ausschließlich anhand der Schwere der klinischen Erkrankung und der Verfügbarkeit von Behandlungsalternativen zu entscheiden. In gleicher Weise käme dieses Entscheidungskriterium bei WAS-Patienten zum Tragen, die die präklinischen Untersuchungen durch Spende ihrer Knochenmarkstammzellen ermöglicht haben. Darüber hinaus kann die durch einen schweren klinischen Verlauf entstehende Dringlichkeit für eine Therapie rechtfertigen, dass der Arzt nicht die Umsetzung bereits erarbeiteter Konzepte für eine Verbesserung der Sicherheit der für die *WASP*-Gentherapie verwendeten viralen Vektoren abwartet, sondern den Heilversuch unverzüglich, d.h. mit den aktuell vorhandenen Vektorkonstrukten unternimmt. Schließlich kann der Primat der medizinischen Behandlung von erkrankten Menschen eine enge internationale Kollaboration der verschiedenen Forschergruppen, die an der grundlagenwissenschaftlichen Forschung des WAS und an der Entwicklung von gentherapeutischen Verfahren arbeiten, in Bezug auf einen Austausch von Daten, Erfahrungen und Ergebnissen über die klinische Entwicklung und Anwendung von *WASP*-Gentransfer-Protokollen ethisch begründen.

Die hier dargelegten prinzipientheoretischen Überlegungen und die daraus abzuleitenden Konsequenzen bilden sich in der gegenwärtigen Forschungspraxis kaum ab. Es ist zu betonen, dass sich diese Überlegungen ausdrücklich auf eine erstmalige Anwendung innovativer Therapieverfahren wie die *WASP*-Gentherapie beim Menschen beziehen, die durch eine Nichteinwilligungsfähigkeit der Patienten charakterisiert sind und infolge der inadäquaten Basis präklinischer Daten unter der Bedingung einer weitgehenden Unsicherheit bezüglich des zu erwartenden Nutzens und der zu erwartenden Risiken stehen. Die kumulativen Ergebnisse einer Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie als Heilversuch bei wenigen Patienten können diesbezüglich eine neue Ausgangsbasis schaffen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Beurteilung erlaubt, ob und unter welchen Voraussetzungen zu späteren Zeitpunkten auch die Durchführung von Humanexperimenten (klinische Prüfung) zu rechtfertigen sein wird. Unter den Bedingungen, wie sie gegenwärtig für einen *WASP*-Gentransfer bestehen, lassen sich indes prinzipielle ethische Gründe anführen, die einer Erstanwendung der *WASP*-Gentherapie im Rahmen eines Humanexperiments entgegenstehen. Unter den gegebenen Bedingungen ist eine Anwendung beim Menschen nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs zu rechtfertigen, wobei es ethisch wünschenswert ist, die mit dem Gentransfer verbundenen Risiken durch die Implementierung von Sicherheitsstandards, die den für Humanexperimente verbindlichen Standards ähneln, im Sinne eines „kontrollierten individuellen Heilversuchs“ zu verringern.

## Literatur

- AIUTI, A., SLAVIN, S., AKER, M., FICARA, F., DEOLA, S., MORTELLARO, A., MORECKI, S., ANDOLFI, G., TABUCCHI, A., CARLUCCI, F., MARINELLO, E., CATTANEO, F., VAI, S., SERVIDA, P., MINIERO, R., RONCAROLO, M.G., BORDIGNON, C. (2002a): *Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning*, in: *Science* 296 (5577), 2410-2413.
- AIUTI, A., VAI, S., MORTELLARO, A., CASORATI, G., FICARA, F., ANDOLFI, G., FERRARI, G., TABUCCHI, A., CARLUCCI, F., OCHS, H.D., NOTARANGELO, L.D., RONCAROLO, M.G., BORDIGNON, C. (2002b): *Immune reconstitution in ADA-SCID after PBL gene therapy and discontinuation of enzyme replacement*, in: *Nature Medicine* 8 (5), 423-425.
- ALDRICH, R.A., STEINBERG, A.G., CAMPBELL, D.C. (1954): *Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea*, in: *Pediatrics* 13, 133-139.
- ARIGA, T., KONDOH, T., YAMAGUCHI, K., YAMADA, M., SASAKI, S., NELSON, D.L., IKEDA, H., KOBAYASHI, K., MORIUCHI, H., SAKIYAMA, Y. (2001): *Spontaneous in vivo reversion of an inherited mutation in the Wiskott-Aldrich syndrome*, in: *Journal of Immunology* 166 (8), 5245-5249.
- ARIGA, T., YAMADA, M., SAKIYAMA, Y., TATSUZAWA, O. (1998): *A case of Wiskott-Aldrich syndrome with dual mutations in exon 10 of the WASP gene: an additional de novo one-base insertion, which restores frame shift due to an inherent one-base deletion, detected in the major population of the patient's peripheral blood lymphocytes*, in: *Blood* 92 (2), 699-701.
- BADOUR, K., ZHANG, J., SHI, F., MCGAVIN, M.K., RAMPERSAD, V., HARDY, L.A., FIELD, D., SIMINOVITCH, K.A. (2003): *The Wiskott-Aldrich syndrome protein acts downstream of CD2 and the CD2AP and PSTPIP1 adaptors to promote formation of the immunological synapse*, in: *Immunity* 18 (1), 141-154.
- BADOUR, K., ZHANG, J., SIMINOVITCH, K.A. (2003): *The Wiskott-Aldrich syndrome protein: forging the link between actin and cell activation*, in: *Immunological Reviews* 192, 98-112.
- BAUM, C., DULLMANN, J., LI, Z., FEHSE, B., MEYER, J., WILLIAMS, D.A., VON KALLE, C. (2003): *Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells*, in: *Blood* 101 (6), 2099-2114.
- BAUM, C., HEGEWISCH-BECKER, S., ECKERT, H.G., STOCKING, C., OSTERTAG, W. (1995): *Novel retroviral vectors for efficient expression of the multidrug resistance (mdr-1) gene in early hematopoietic cells*, in: *Journal of Virology* 69 (12), 7541-7547.
- BEATTY, P.G., KOLLMAN, C., HOWE, C.W. (1995): *Unrelated-donor marrow transplants: the experience of the National Marrow Donor Program*, in: *Clinical Transplantation* 1995, 271-277.

- BEAUCHAMP, T.L., CHILDRESS, J.F. (2001): *Principles of Biomedical Ethics*, 5th ed., Oxford.
- BECKER, S., WASSER, S., HAUSES, M., HOSSLE, J.P., OTT, M.G., DINAUER, M.C., GANSER, A., HOELZER, D., SEGER, R., GREZ, M. (1998): *Correction of respiratory burst activity in X-linked chronic granulomatous cells to therapeutically relevant levels after gene transfer into bone marrow CD34+ cells*, in: *Human Gene Therapy* 9 (11), 1561-1570.
- BENDER, D. (2005): *Heilversuch oder klinische Prüfung?*, in: *Medizinrecht* 9, 511-516.
- BORDIGNON, C., NOTARANGELO, L.D., NOBILI, N., FERRARI, G., CASORATI, G., PANINA, P., MAZZOLARI, E., MAGGIONI, D., ROSSI, C., SERVIDA, P., UGAZIO, A.G., MAVILIO, F. (1995): *Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients*, in: *Science* 270 (5235), 470-475.
- BOSTANCI, A. (2002): *Blood test flags agent in death of Penn subject*, in: *Science* 295 (555), 604-605.
- CALLE, Y., CHOU, H.C., THRASHER, A.J., JONES, G.E. (2004): *Wiskott-Aldrich syndrome protein and the cytoskeletal dynamics of dendritic cells*, in: *Journal of Pathology* 204 (4), 460-469.
- CANDOTTI, F., FACCHETTI, F., BLANZUOLI, L., STEWART, D.M., NELSON, D.L., BLAESE, R.M. (1999): *Retrovirus-mediated WASP gene transfer corrects defective actin polymerization in B cell lines from Wiskott-Aldrich syndrome patients carrying 'null' mutations*, in: *Gene Therapy* 6 (6), 1170-1174.
- CAVAZZANA-CALVO, M., HACEIN-BEY, S., DE SAINT BASILE, G., GROSS, F., YVON, E., NUSBAUM, P., SELZ, F., HUE, C., CERTAIN, S., CASANOVA, J.L., BOUSSO, P., DEIST, F.L., FISCHER, A. (2000): *Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease*, in: *Science* 288 (5466), 669-672.
- CICHON, G., BOECKH-HERWIG, S., SCHMIDT, H.H., WEHNES, E., MÜLLER, T., PRING-AKERBLUM, P., BURGER, R. (2001): *Complement activation by recombinant adenoviruses*, in: *Gene Therapy* 8, 1794-1800.
- CICHUTEK, K., SCHWEIZER, M., FLORY, E., BUCHHOLZ, C.J. (2001): *Regulatorische Aspekte der Anwendung von Gentransfer-Arzneimitteln in der Humanmedizin*, in: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 44, 1083-1089.
- COHEN, Y., NAGLER, A. (2004): *Umbilical cord blood transplantation – how, when and for whom?*, in: *Blood Reviews* 18 (3), 167-179.
- CONLEY, M.E., SARAGOSSI, D., NOTARANGELO, L., ETZIONI, A., CASANOVA, J.L. (2003): *An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome*, in: *Clinical Immunology* 109 (3), 272-277.
- DAHL, M., WIESEMANN, C. (2001): *Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven*, in: *Ethik in der Medizin* 13(1/2), 87-110.

- DAVE, U.P., JENKINS, N.A., COPELAND, N.G. (2004): *Gene therapy insertional mutagenesis insights*, in: *Science* 303 (5656), 333.
- DERRY, J.M., OCHS, H.D., FRANCKE, U. (1994): *Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome*, in: *Cell* 78 (4), 635-644 (erratum in: *Cell* 79 (5), 922).
- DEVRIENDT, K., KIM, A.S., MATHIJS, G., FRINTS, S.G., SCHWARTZ, M., VAN DEN OORD, J.J., VERHOEF, G.E., BOOGAERTS, M.A., FRYNS, J.P., YOU, D., ROSEN, M.K., VANDENBERGHE, P. (2001): *Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia*, in: *Nature Genetics* 27 (3), 313-317.
- DEWEY, R.A., AVEDILLO-DIEZ, I., BALLMAIER, M., FILIPOVICH, A., GREIL, J., GÜNGÖR, T., HAPPEL, C.M., MASCHAN, A., NOYAN, F., PANNICKE, U., SCHWARZ, K., SNAPPER, S.B., WELTE, K., KLEIN, C. (2006): *Retroviral WASP gene transfer into human hematopoietic stem cells reconstitutes the actin cytoskeleton in myeloid progeny cells differentiated in vitro*, in: *Experimental Hematology* (in press).
- DUPRÉ, L., TRIFARI, S., FOLLENZI, A., MARANGONI, F., LAIN DE LERA, T., BERNAD, A., MARTINO, S., TSUCHIYA, S., BORDIGNON, C., NALDINI, L., AIUTI, A., RONCAROLO, M.G. (2004): *Lentiviral vector-mediated gene transfer in T cells from Wiskott-Aldrich syndrome patients leads to functional correction*, in: *Molecular Therapy* 10 (5), 903-915.
- DUPUIS-GIROD, S., MEDIONI, J., HADDAD, E., QUARTIER, P., CAVAZZANA-CALVO, M., LE DEIST, F., DE SAINT BASILE, G., DELAUNAY, J., SCHWARZ, K., CASANOVA, J.L., BLANCHE, S., FISCHER, A. (2003): *Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients*, in: *Pediatrics* 111 (5), e622-e627.
- FILIPOVICH, A.H., STONE, J.V., TOMANY, S.C., IRELAND, M., KOLLMAN, C., PELZ, C.J., CASPER, J.T., COWAN, M.J., EDWARDS, J.R., FASTH, A., GALE, R.P., JUNKER, A., KAMANI, N.R., LOECHELT, B.J., PIETRYGA, D.W., RINGDEN, O., VOWELS, M., HEGLAND, J., WILLIAMS, A.V., KLEIN, J.P., SOBOCINSKI, K.A., ROWLINGS, P.A., HOROWITZ, M.M. (2001): *Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program*, in: *Blood* 97 (6), 1598-1603.
- FISHBURN, P.C. (1988): *Normative Theories of Decision Making under Risk and under Uncertainty*, in: BELL, D.E., RAIFFA, H., TVERSKY, A. (eds.): *Decision Making. Descriptive, Normative, and Prescriptive Interactions*, Cambridge, 78-98.
- V. FREIER, F. (2003): *Kindes- und Patientenwohl in der Arzneimittelforschung am Menschen – Anmerkungen zur geplanten Novellierung des AMG*, in: *Medizinrecht* 21 (11), 610-617.
- GOOD, R.A., GATTI, R.A., HONG, R., MEUWISSEN, H.J. (1969): *Graft treatment of immunological deficiency*, in: *Lancet* 1 (7606), 1162.
- GREER, W.L., SHEHABELDIN, A., SCHULMAN, J., JUNKER, A., SIMINOVITCH, K.A. (1996): *Identification of WASP mutations, mutation hotspots and genotype-phenotype dis-*

- parities in 24 patients with the Wiskott-Aldrich syndrome*, in: *Human Genetics* 98 (6), 685-690.
- GREZ, M., BECKER, S., SAULNIER, S., KNOSS, H., OTT, M.G., MAURER, A., DINAUER, M.C., HOELZER, D., SEGER, R., HOSSLE, J.P. (2000): *Gene therapy of chronic granulomatous disease*, in: *Bone Marrow Transplantation* 25 (Suppl. 2), S99-S104.
- HACEIN-BEY-ABINA, S., LE DEIST, F., CARLIER, F., BOUNEAUD, C., HUE, C., DE VILLARTAY, J.P., THRASHER, A.J., WULFFRAAT, N., SORENSEN, R., DUPUIS-GIROD, S., FISCHER, A., DAVIES, E.G., KUIS, W., LEIVA, L., CAVAZZANA-CALVO, M. (2002): *Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy*, in: *New England Journal of Medicine* 346 (16), 1185-1193.
- HACEIN-BEY-ABINA, S., VON KALLE, C., SCHMIDT, M., MCCORMACK, M.P., WULFFRAAT, N., LEBOULCH, P., LIM, A., OSBORNE, C.S., PAWLIUK, R., MORILLON, E., SORENSEN, R., FORSTER, A., FRASER, P., COHEN, J.I., DE SAINT BASILE, G., ALEXANDER, I., WINTERGERST, U., FREBOURG, T., AURIAS, A., STOPPALYONNET, D., ROMANA, S., RADFORD-WEISS, I., GROSS, F., VALENSI, F., DELABESSE, E., MACINTYRE, E., SIGAUX, F., SOULIER, J., LEIVA, L.E., WISSLER, M., PRINZ, C., RABBITTS, T.H., LE DEIST, F., FISCHER, A., CAVAZZANA-CALVO, M. (2003): *LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1*, in: *Science* 302 (5644), 415-419 (erratum in: *Science* 302 (5645), 568).
- HARRIS, J., HOLM, S. (2003): *Should we Presume Moral Turpitude in Our Children? – Small Children and Consent to Medical Research*, in: *Theoretical Medicine* 24, 121-129.
- HART, D. (1994): *Heilversuch, Entwicklung therapeutischer Strategien, klinische Prüfung und Humanexperiment. Grundsätze ihrer Arzneimittel-, Arzthaftungs- und berufsrechtlichen Beurteilung*, in: *Medizinrecht* 12 (3), 94-105.
- HONNEFELDER, L., FUCHS, M. (1998): *Art. Bioethikkonvention*, in: KORFF, W., BECK, L., MIKAT, P. (Hg.): *Lexikon der Bioethik*, Bd. 1, Gütersloh, 374-379.
- HOOGERBRUGGE, P.M., VAN BEUSECHEM, V.W., FISCHER, A., DEBREE, M., LE DEIST, F., PERIGNON, J.L., MORGAN, G., GASPAR, B., FAIRBANKS, L.D., SKEOCH, C.H., MOSELEY, A., HARVEY, M., LEVINSKY, R.J., VALERIO, D. (1996): *Bone marrow gene transfer in three patients with adenosine deaminase deficiency*, in: *Gene Therapy* 3 (2), 179-183.
- HOWS, J.M. (2001): *Status of umbilical cord blood transplantation in the year 2001*, in: *Journal of Clinical Pathology* 54, 428-434.
- HUANG, M.M., TSUBOI, S., WONG, A., YU, X.J., OH-EDA, M., DERRY, J.M., FRANKCKE, U., FUKUDA, M., WEINBERG, K.I., KOHN, D.B. (2000): *Expression of human Wiskott-Aldrich syndrome protein in patients' cells leads to partial correction of a phenotypic abnormality of cell surface glycoproteins*, in: *Gene Therapy* 7 (4), 314-320.
- HÜBNER, D. (2001): *Entscheidung und Geschichte. Rationale Prinzipien, narrative Strukturen und ein Streit in der Ökologischen Ethik*, Freiburg i.Br., München.

- IMAI, K., MORIO, T., ZHU, Y., JIN, Y., ITOH, S., KAJIWARA, M., YATA, J., MIZUTANI, S., OCHS, H.D., NONOYAMA, S. (2004): *Clinical course of patients with WASP gene mutations*, in: Blood 103 (2), 456-464.
- JIN, Y., MAZZA, C., CHRISTIE, J.R., GILIANI, S., FIORINI, M., MELLA, P., GANDELLINI, F., STEWART, D.M., ZHU, Q., NELSON, D.L., NOTARANGELO, L.D., OCHS, H.D. (2004): *Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hot-spots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation*, in: Blood 104 (13), 4010-4019.
- KANT, I. (1785): *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*, hg. von VORLÄNDER, K., Hamburg 1965.
- KIM, A.S., KAKALIS, L.T., ABDUL-MANAN, N., LIU, G.A., ROSEN, M.K. (2000): *Autoinhibition and activation mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome protein*, in: Nature 404 (6774), 151-158.
- KLEIN, C., BAUM, C. (2004): *Gene therapy for inherited disorders of haematopoietic cells*, in: The Hematology Journal 5 (2), 103-111.
- KLEIN, C., NGUYEN, D., LIU, C.H., MIZOGUCHI, A., BHAN, A.K., MIKI, H., TAKENAWA, T., ROSEN, F.S., ALT, F.W., MULLIGAN, R.C., SNAPPER, S.B. (2003): *Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T-cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice*, in: Blood 101 (6), 2159-2166.
- KNUTSEN, A.P., STEFFEN, M., WASSMER, K., WALL, D.A. (2003): *Umbilical cord blood transplantation in Wiskott Aldrich syndrome*, in: Journal of Pediatrics 142 (5), 519-523.
- KOCH, H.-G. (1998): *Art. Humanexperiment / Heilversuch / Heilbehandlung, 1. Rechtlich*, in: KORFF, W., BECK, L., MIKAT, P. (Hg.): Lexikon der Bioethik, Bd. 2, Gütersloh, 238-243.
- KOHN, D.B., WEINBERG, K.I., NOLTA, J.A., HEISS, L.N., LENARSKY, C., CROOKS, G.M., HANLEY, M.E., ANNETT, G., BROOKS, J.S., EL-KHOUREIY, A. (1995): *Engraftment of gene-modified umbilical cord blood cells in neonates with adenosine deaminase deficiency*, in: Nature Medicine 1 (10), 1017-1023.
- KOPELMAN, L.M. (2000): *Children as Research Subjects: A Dilemma*, in: Journal of Medicine and Philosophy 25 (6), 745-764.
- KUME, A., DINAUER, M.C. (2000): *Gene therapy for chronic granulomatous disease*, in: Journal of Laboratory and Clinical Medicine 135 (2), 122-128.
- LAUFS, A. (1999): *Heilversuch und klinisches Experiment*, in: LAUFS, A., UHLENBRUCK, W., GENZEL, H., KERN, B.-R., KRAUSKOPF, D., SCHLUND, G.H., ULSENHEIMER, K. (Hg.): Handbuch des Arztrechts, 2. Aufl., München, 1017-1037.
- LEMAHIEU, V., GASTIER, J.M., FRANCKE, U. (1999): *Novel mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein gene and their effects on transcriptional, translational, and clinical phenotypes*, in: Hum Mutatation 14 (1), 54-66.

- LITZMAN, J., JONES, A., HANN, I., CHAPEL, H., STROBEL, S., MORGAN, G. (1996): *Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome*, in: *Archives of Disease in Childhood* 75 (5), 436-439.
- LORENZI, R., BRICKELL, P.M., KATZ, D.R., KINNON, C., THRASHER, A.J. (2000): *Wiskott-Aldrich syndrome protein is necessary for efficient IgG-mediated phagocytosis*, in: *Blood* 95 (9), 2943-2946.
- LOZIER, J. (2004): *Gene therapy of the hemophilias*, in: *Seminars in Hematology* 41 (4), 287-296.
- MAIO, G. (2002): *Ethik in der Forschung am Menschen. Ur-Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit*, Stuttgart-Bad Cannstatt.
- MCCORMICK, R.A. (1976): *Experimentation in Children: Sharing in Sociality. A Reply to Paul Ramsey*, in: *Hastings Center Report* 6 (6), 41-46.
- MICHALL, N. (2004): *Forschung an Minderjährigen. Verfassungsrechtliche Grenzen*, Berlin.
- MULLEN, C.A., ANDERSON, K.D., BLAESE, R.M. (1993): *Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich syndrome: long-term follow-up of 62 cases*, in: *Blood* 82 (10), 2961-2966.
- NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH (1978): *The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, Washington (D.C.) (repr. in: REICH, W.T. (ed.): *Encyclopedia of Bioethics*, rev. ed., Vol. 5, New York 1995, 2767-2773).
- NIDA-RÜMELIN, J. (1996): *Ethik des Risikos*, in: NIDA-RÜMELIN, J. (Hg.): *Ange wandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch*, Stuttgart, 806-830.
- ORANGE, J.S., STONE, K.D., TURVEY, S.E., KRZEWSKI, K. (2004): *The Wiskott-Aldrich syndrome*, in: *Cellular and Molecular Life Sciences* 61 (18), 2361-2385.
- OTT, M.G., MERGET-MILLITZER, H., OTTMANN, O.G., MARTIN, H., BRUGGENOLTE, N., BIALEK, H., SEGER, R., HOSSLE, J.P., HOELZER, D., GREZ, M. (2002): *Mobilization and transduction of CD34(+) peripheral blood stem cells in patients with X-linked chronic granulomatous disease*, in: *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research* 11 (4), 683-694.
- OTT, M.G., SCHMIDT, M., SCHWARZWAELDER, K., STEIN, S., SILER, U., KOEHL, U., GLIMM, H., KUHLCHE, K., SCHILZ, A., KUNKEL, H., NAUNDORF, S., BRINKMANN, A., DEICHMANN, A., FISCHER, M., BALL, C., PILZ, I., DUNBAR, C., DU, Y., JENKINS, N.A., COPELAND, N.G., LUTHI, U., HASSAN, M., THRASHER, A.J., HOELZER, D., VON KALLE, C., SEGER, R., GREZ, M. (2006): *Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1*, in: *Nature Medicine* 12 (4), 401-409.

- OZSAHIN, H., LE DEIST, F., BENKERROU, M., CAVAZZANA-CALVO, M., GOMEZ, L., GRISCELLI, C., BLANCHE, S., FISCHER, A. (1996): *Bone marrow transplantation in 26 patients with Wiskott-Aldrich syndrome from a single center*, in: *Journal of Pediatrics* 129 (2), 238-244.
- PERKINS, H.A., KOLLMAN, C., HOWE, C.W. (1994): *Unrelated-donor marrow transplants: the experience of the National Marrow Donor Program*, in: *Clinical Transplantation* 1994, 295-301.
- PERRY, G.S. 3RD, SPECTOR, B.D., SCHUMAN, L.M., MANDEL, J.S., ANDERSON, V.E., MCHUGH, R.B., HANSON, M.R., FAHLSTROM, S.M., KRIVIT, W., KERSEY, J.H. (1980): *The Wiskott-Aldrich syndrome in the United States and Canada (1892-1979)*, in: *Journal of Pediatrics* 97 (1), 72-78.
- PERSONS, D.A., TISDALE, J.F. (2004): *Gene therapy for the hemoglobin disorders*, in: *Seminars in Hematology* 41 (4), 279-286.
- REMOLD-O'DONNELL, E., COOLEY, J., SHCHERBINA, A., HAGEMANN, T.L., KWAN, S.P., KENNEY, D.M., ROSEN, F.S. (1997): *Variable expression of WASP in B cell lines of Wiskott-Aldrich syndrome patients*, in: *Journal of Immunology* 158 (9), 4021-4025.
- RESCHER, N. (1983): *Risk. A Philosophical Introduction to the Theory of Risk Evaluation and Management*, Lamham, New York, London.
- SAKATA, N., KAWA, K., KATO, K., YABE, H., YABE, M., NAGASAWA, M., MUGISHIMA, H., KIGASAWA, H., TSUCHIDA, M., AKIYAMA, Y., MORISIMA, Y., KODERA, Y., KATO, S. (2004): *Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease: an update of the experience of the Japan Marrow Donor Program*, in: *International Journal of Hematology* 80 (2), 174-182.
- SCHINDELHAUER, D., WEISS, M., HELLEBRAND, H., GOLLA, A., HERGERSBERG, M., SEGER, R., BELOHRADSKY, B.H., MEINDL, A. (1996): *Wiskott-Aldrich syndrome: no strict genotype-phenotype correlations but clustering of missense mutations in the amino-terminal part of the WASP gene product*, in: *Human Genetics* 98 (1), 68-76.
- SNAPPER, S.B., MEELU, P., NGUYEN, D., STOCKTON, B.M., BOZZA, P., ALT, F.W., ROSEN, F.S., VON ANDRIAN, U.H., KLEIN, C. (2005): *WASP deficiency leads to global defects of directed leukocyte migration in vitro and in vivo*, in: *Journal of Leukocyte Biology* 77 (6), 993-998.
- SNAPPER, S.B., ROSEN, F.S. (2003): *A family of WASPs*, in: *New England Journal of Medicine* 348 (4), 350-351.
- SNAPPER, S.B., ROSEN, F.S., MIZOGUCHI, E., COHEN, P., KHAN, W., LIU, C.H., HAGEMANN, T.L., KWAN, S.P., FERRINI, R., DAVIDSON, L., BHAN, A.K., ALT, F.W. (1998): *Wiskott-Aldrich syndrome protein-deficient mice reveal a role for WASP in T but not B cell activation*, in: *Immunity* 9 (1), 81-91.
- STROM, T.S., GABBARD, W., KELLY, P.F., CUNNINGHAM, J.M., NIENHUIS, A.W. (2003a): *Functional correction of T cells derived from patients with the Wiskott-Aldrich syn-*

- drome (WAS) by transduction with an oncoretroviral vector encoding the WAS protein*, in: Gene Therapy 10 (9), 803-809.
- STROM, T.S., TURNER, S.J., ANDREANSKY, S., LIU, H., DOHERTY, P.C., SRIVASTAVA, D.K., CUNNINGHAM, J.M., NIENHUIS, A.W. (2003b): *Defects in T-cell-mediated immunity to influenza virus in murine Wiskott-Aldrich syndrome are corrected by oncoretroviral vector-mediated gene transfer into repopulating hematopoietic cells*, in: Blood 102 (9), 3108-3116.
- SULLIVAN, K.E., MULLEN, C.A., BLAESE, R.M., WINKELSTEIN, J.A. (1994): *A multi-institutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome*, in: Journal of Pediatrics 125 (6), 876-885.
- TAUPITZ, J. (1999): *Internationale Regeln zur medizinischen Forschung an Minderjährigen*, in: FEGERT, J.M., HÄSSLER, F., ROTHÄRMEL, S. (Hg.): *Atypische Neuroleptika in der Jugendpsychiatrie*, Stuttgart, 47-67.
- THRASHER, A.J. (2002): *WASP in immune-system organization and function*, in: Nature Review Immunology 2 (9), 635-646.
- WADA, T., JAGADEESH, G.J., NELSON, D.L., CANDOTTI, F. (2002): *Retrovirus-mediated WASP gene transfer corrects Wiskott-Aldrich syndrome T-cell dysfunction*, in: Human Gene Therapy 13 (9), 1039-1046.
- WADA, T., KONNO, A., SCHURMAN, S.H., GARABEDIAN, E.K., ANDERSON, S.M., KIRBY, M., NELSON, D.L., CANDOTTI, F. (2003): *Second-site mutation in the Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) protein gene causes somatic mosaicism in two WAS siblings*, in: Journal of Clinical Investigation 111 (9), 1389-1397.
- WADA, T., SCHURMAN, S.H., OTSU, M., GARABEDIAN, E.K., OCHS, H.D., NELSON, D.L., CANDOTTI, F. (2001): *Somatic mosaicism in Wiskott-Aldrich syndrome suggests in vivo reversion by a DNA slippage mechanism*, in: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98 (15), 8697-8702.
- WENGLER, G.S., NOTARANGELO, L.D., BERARDELLI, S., POLLONNI, G., MELLA, P., FASTH, A., UGAZIO, A.G., PAROLINI, O. (1995): *High prevalence of nonsense, frame shift, and splice-site mutations in 16 patients with full-blown Wiskott-Aldrich syndrome*, in: Blood 86 (10), 3648-3654.
- WESTERBERG, L., LARSSON, M., HARDY, S.J., FERNANDEZ, C., THRASHER, A.J., SEVERINSON, E. (2005): *Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing, and a delayed humoral immune response*, in: Blood 105 (3), 1144-1152.
- WISKOTT, A. (1937): *Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii?*, in: Monatsschrift Kinderheilkunde 68, 212-216.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA) (2000): *Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in: Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, Bd. 7 (2002), 339-342.

- ZHANG, J., SHEHABELDIN, A., DA CRUZ, L.A., BUTLER, J., SOMANI, A.K., MCGAVIN, M., KOZIERADZKI, I., DOS SANTOS, A.O., NAGY, A., GRINSTEIN, S., PENNINGER, J.M., SIMINOVITCH, K.A. (1999): *Antigen receptor-induced activation and cytoskeletal rearrangement are impaired in Wiskott-Aldrich syndrome protein-deficient lymphocytes*, in: Journal of Experimental Medicine 190 (9), 1329-1342.
- ZHU, Q., WATANABE, C., LIU, T., HOLLENBAUGH, D., BLAESE, R.M., KANNER, S.B., ARUFFO, A., OCHS, H.D. (1997): *Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype*, in: Blood 90 (7), 2680-2689.
- ZICHA, D., ALLEN, W.E., BRICKELL, P.M., KINNON, C., DUNN, G.A., JONES, G.E., THRASHER, A.J. (1998): *Chemotaxis of macrophages is abolished in the Wiskott-Aldrich syndrome*, in: British Journal of Haematology 101 (4), 659-665.