



Genforschung als kulturverändernde Kraft

Klaus Tanner

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2011/2012“



Das Jahr als Fellow war geprägt durch den Aufbau des Marsilius-Projekts zur „Totalsequenzierung des menschlichen Genoms“. 2010 hatte der Dekan der medizinischen Fakultät Claus M. Bartram die Initiative für die Entwicklung des Projekts ergriffen. Im Rahmen des „Interdisziplinären Forums für Biomedizin und Kulturwissenschaften“ wurde ein Antrag an das Marsilius-Kolleg erarbeitet, der im Dezember 2010 bewilligt wurde. Schnell zeigte sich im neuen Marsilius-Projekt die Differenz zwischen Projektideen und den Möglichkeiten der Realisierung. Von interdisziplinärer Arbeit ist heute im Rahmen von Förderinitiativen wie der Exzellenzinitiative viel und gerne die Rede. De facto sind die Universitäten mit guten Gründen überwiegend in Form von einzelnen Fächern und ihren Ausbildungstraditionen organisiert. Das führt an vielen Stellen zu Spannungen zwischen der jeweils hochspezialisierten Fachkultur und der Anforderung, Aufmerksamkeit und Zeit in die Wahrnehmung anderer Fächer, ihrer Problemdefinitionen und ihrer methodischen Zugänge zu „investieren“. Carl Friedrich von Weizsäcker, ein prononcierter Verfechter interdisziplinärer Arbeit schon in den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts, hatte einmal in einer Diskussion bei der Schaffung eines interdisziplinär arbeitenden Instituts warnend angemerkt: Für junge Wissenschaftler vor allem in den Naturwissenschaften könne ein zu großes Engagement jenseits der Fachgrenzen schnell zu einem Karrierehindernis werden. So gern auf Podien heute das Lied der Notwendigkeit interdisziplinärer Arbeit angestimmt wird, so ist doch häufig aufgrund der dicht gepackten Ausbildungspläne von Molekularbiologen, Medizinern oder Bioinformatikern „kein Platz“ für die Vermittlung ethischer und rechtlicher Grundlagenkenntnisse. Spiegelbildlich dazu gilt für die Geistes- und Kulturwissenschaften: Grundlagenkenntnisse über naturwissenschaftliche Forschung und neue technische Entwicklungen kommen bestenfalls am Rande vor. Auch hier erfolgen Qualifikation und Ausweis des eigenen Könnens hochspezialisiert, etwa in den einzelnen Fachgebieten der Sozialwissenschaften, der Theologie, Rechtswissenschaft oder der Ökonomie.

Diese Gesamtlage schlug sich in der Anlage wie im Anlauf des Marsilius-Projekts nieder. Drei Nachwuchswissenschaftler aus den Fächern Ethik/Theologie, Rechtswissenschaft und Ökonomie sollten den Unterbau für die Arbeit schaffen. Keine Stelle wurde im Bereich Medizin/Naturwissenschaften beantragt, da für die

Genforschung als kulturverän- dernde Kraft

Klaus Tanner

„die guten Leute“ in solchen Fächern diese interdisziplinäre Arbeit nicht attraktiv sei. Ausgeglichen wird diese Asymmetrie durch ein hohes Engagement der Projektleiter aus der Medizin und Naturwissenschaften und die Änderung der Organisationsform des Projekts. Auch bei Philosophen und Theologen ist die Bereitschaft nicht immer sehr groß, sich das nötige Detailwissen über ein naturwissenschaftliches Forschungsfeld anzueignen, bevor ethisch „geurteilt“ wird. Die etablierten Qualifikationswege fördern auch hier nicht die Bereitschaft sich so zeitintensiv auf ein komplexes biowissenschaftliches Arbeitsfeld einzulassen. Anders als im Antrag vorgesehen, musste eine Stelle für die Projektkoordination geschaffen werden, da schnell deutlich wurde, wie hoch der Zeitaufwand für Terminabsprachen und das „Holen“ von Informationen von den Projektleitern aus Medizin und Biowissenschaften ist. Frau Schwarzkopf, die schon im Interdisziplinären Forum für Biomedizin und Kulturwissenschaft tätig gewesen war, konnte für diese Arbeit gewonnen werden. Nicht einfach war es auch eine Bereitschaft zur Mitarbeit im Projekt im Bereich der Gesundheitsökonomie zu wecken. Der Fokussierung des Projekts auf die Implementierung einer neuen noch nicht klinisch validierten Technologie liegt nicht im Mainstream der Nutzen-Kosten-Analysen von Ökonomen. Schließlich konnte Herr von der Schulenburg von der Leibniz Universität Hannover als Projektleiter gewonnen werden.

Hintergrund für das neue Marsilius-Projekt waren die Entwicklungsschübe in der Verbesserung von Sequenzieretechniken. Knapp 10 Jahre nach dem Abschluss des Humangenomforschungsprojekts, das ca. 2,3 Milliarden US-Dollar gekostet hat, zeichnete sich ab, dass durch die Steigerung der Geschwindigkeit und die Verbilligung der computerbasierten Analysen ein breiterer Einsatz in der klinischen Diagnostik möglich werden würde.

Werbewirksam gebündelt wurde dieser Trend im beschönigenden Slogan vom sogenannten „1000 Dollar Genom“. Beschönigend ist dieser Slogan deshalb, weil weder die Vorlauf- und Investitionskosten in dieser Summe für eine Sequenzierung der 3 Milliarden Basenpaare eines menschlichen Genoms, noch die Kosten für die Datenspeicherung und -sicherung sowie für die Analysen der Datenflut berücksichtigt sind. Was diese Diagnostik im klinischen Einsatz verglichen mit der klassischen Pathologie zu leisten vermag, ist ebenfalls keineswegs klar. Erhofft wird sich von der neuen Methode eine bessere Subklassifikation von Tumoren und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten durch die zielgerichtete

Anwendung von Wirkstoffen, aber auch die Verbesserung der Prädiktion von Erkrankungen. In einem zweiten Schlagwort „Personalisierte Medizin“ wurde diese Anwendungsdimension ebenfalls öffentlichkeitswirksam gebündelt.

Deutschland war zunächst durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)- geförderte Deutsche Humangenomprojekt (DHGB 1995 – 2004) und ab 2001 durch das Nationale Genomforschungsnetzwerk (NGFN) mit jährlich im Durchschnitt mehr als 20 Millionen Euro bereitgestellten Fördermitteln an der Humangenomforschung beteiligt. Schon in der NGFN-Förderung wurde in ca. 130 Projekten ein deutlicher Schwerpunkt auf die klinische Relevanz der Genomforschung gelegt unter dem Stichwort „anwendungsorientierte Grundlagenforschung“.

Was auf dem Feld der Genomik jeweils nicht gedeckte Versprechen und was realistische Zukunftsperspektiven sind, ist keineswegs einfach auszumachen. Harald Varmus stellte 2010 fest: „Now, after the first decade of a postgenome world, only a handful of major changes – some genespecific treatments for a few cancers, some novel therapies for a few mendelian traits, and some strong genetic markers for assessing drug responsiveness, risk of disease, or risk of disease progression – have entered routine medical practice. And most of these can be traced to discoveries that preceded the unveiling of the human genome. Still, genomics and related disciplines are more closely aligned with modern science than with modern medicine.“¹

Andere Autoren warnten in Science 2011 vor „inflated expectations for genomics research“ und „exaggerated claims“.²

So sehr Vorsicht angebracht ist gegenüber überzogenen Erwartungen, so schwer wiegt andererseits aber auch die Tatsache, dass die Therapiemöglichkeiten bei Tumor- oder neuro-degenerativen Erkrankungen noch immer wenig zufriedenstellend sind und eine Verbesserung von Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten für die zunehmende Zahl von Erkrankten ein Desiderat ist. Tatsache ist auch, dass für die Heidelberger Forschungseinrichtungen das Ziel ausgegeben worden ist, in 5 Jahren das Gewebe jedes Krebspatienten zu sequenzieren. Viele Patienten im Neuenheimer Feld werden sich deshalb mit der neuen Diagnostik auseinandersetzen müssen.



Bei aller Revolutionsmetaphorik, die auch im Hinblick auf die Genomforschung gerne verwendet wird, zeigt sich an der Tatsache, dass nun seit mehr als 20 Jahren die Revolution immer wieder ausgerufen wird: Die Grundlagenforschung geht den langsamen und mühsamen Weg der Detailforschung. Deutlich geworden ist dabei, dass die Genregulation noch komplexer ist als erwartet. Schon ist ein neues Großprojekt auf den Weg gebracht worden, „International Human Epigenome Consortiums (IHEC), das ausgewählte epigenetische Mechanismen der Regulierung erforschen soll. Der genetische Code allein sagt zu wenig aus darüber, welche „Produkte“ in der Zelle hergestellt werden. Ein Gen kann die Bildung verschiedener Proteine steuern; von der Gensequenz kann in den allerwenigsten Fällen direkt auf eine phänotypische Ausprägung, z. B. den Ausbruch einer Krankheit bei einem Individuum geschlossen werden. So hat etwa die Bedeutung von Methylierungsmustern für die Genexpression zunehmend an Gewicht gewonnen.

Begleitet ist die kostenintensive Großforschung in internationalen Verbänden von der Versuchung zur therapeutischen Überlegitimation. Diese Versuchung dürfte ihre Gründe vor allem in der Art der Forschungsfinanzierung haben. Wer private Kapitalgeber oder Mitarbeiter in Ministerien motivieren will, macht das am besten durch medizinische Anwendungsversprechen.

Damit aus der Fülle der durch die Genomanalyse gewonnenen Daten diejenigen Informationen gewonnen werden können, die von klinischer Relevanz sind, ist es nötig die „klassischen“ Informationen über einen individuellen Patienten, wie sie in der Krankenakte dokumentiert sind, zu verknüpfen mit den genomischen Daten, die in der Mehrzahl der Fälle probabilistisch sind, d. h. eine Wahrscheinlichkeit über die Koppelung zwischen einer genetischen Veränderung und der Erkrankung eines Individuums angeben. So entsteht ein äußerst dichtes Bild eines individuellen Patienten (Stichwort „genetische Transparenz“).

Die Molekularbiologie ist zu einer datengetriebenen Informationswissenschaft geworden. Bereits 2005 wurden in einem Zeitschriftenbeitrag mehr als 700 molekularbiologische Schlüsseldatenbanken aufgelistet, die in der Genomforschung eine Rolle spielen. Dieser anderen „neuen Unübersichtlichkeit“ wurde versucht gegenzusteuern durch „Metadatenbanken“, mit denen die ständig wachsende Datenflut bewältigbar gemacht werden soll. Seit 1985 etablierte sich die Bioinformatik als neues interdisziplinäres Fach u. a. auch im DKFZ in Heidelberg, wiederum gefördert durch das BMBF.

Im Rahmen dieser Transformation der Biologie zu einer Informationswissenschaft vollzieht sich die „Transsubstantiation“ des Patienten in weltweit via Internet verfügbare Datensätze. IT-Health-Management ist zu einem eigenen großen Geschäftsfeld geworden. Diese Entwicklung hat die Grenzen zwischen „privat“ und „öffentlich“, „Verschwiegenheit“ und grenzenlosem Verfügen über Informationen porös werden lassen. Das alte Modell der Sicherung von Probanden/Patientenautonomie durch möglichst umfassende Aufklärung und „informed consent“ kann bei diesem neuen Zugriff schon allein deshalb nicht mehr funktionieren, da niemand aufklären kann über eine Forschung für die das gilt, was Hank Greely, Direktor am „Center for Law and Biosciences“ in Stanford, im Rahmen einer Anhörung der Bioethik-Kommission des amerikanischen Präsidenten im Februar 2011 so formuliert hat: Das einmal sequenzierte Genom von Patienten „won't change but our interpretation of their genome will change every week“. Unter solchen Bedingungen kann die Idee der Patientenautonomie und ihre Realisierung in Gestalt der „informierten Zustimmung“ schnell zur ethischen Fiktion werden. Wie „tief“ die Aufklärung sein muss oder sein kann, etwa über die Weiterleitung von Daten und Proben, ist umstritten. Das Spektrum der Positionen reicht vom Blanko-Check für die Forschung bis zu einer feinzisierten Patienteninformation, die praktisch weder vom Arzt sinnvoll gehandhabt noch vom Patienten sinnvoll verarbeitet werden kann.

Die Balance zu finden zwischen wirksamen Schutzmechanismen für die Person und der Ermöglichung einer möglichst frei über Daten verfügen wollenden Forschung ist eine zentrale ethische und rechtliche Herausforderung, die im Mittelpunkt des Marsilius-Projekts steht. Die mit der experimentellen Einführung des „deep sequencing“ verbundenen rechtlichen, ethischen und ökonomischen Herausforderungen werden im Marsilius-Projekt anwendungsnah analysiert, um Möglichkeiten eines verantwortlichen Umgangs im Heidelberger Kon-

text zu entwickeln. Als Grundkonsens für die Arbeit in der Projektgruppe können dabei folgende vier Eckpunkte gelten:

- Ausgangspunkt der Arbeit sollen nicht die Missbrauchspotenziale sein, sondern die Vision einer guten (Heidelberger) Praxis. Die Chancen und das positive Potenzial der neuen Technologien soll ausgelotet werden.
- Den ethischen und rechtlichen Fußpunkt soll der Schutz des Patienten als „Person“ bilden. Nicht abstrakte Autonomievorstellungen, in denen eine Fixierung auf einen einmaligen Akt der Zustimmung/Unterschrift erfolgt und in denen die Realität des Alltags in Klinik und Forschung nicht mehr abbildbar ist, sollen grundlegend sein, sondern die dem Gebot zum Schutz der menschlichen Würde zugrundeliegenden Intentionen auf Schutz der Integrität der Person im Verlauf ihrer Lebensgeschichte.
- Zu schützen sind auch die beteiligten Wissenschaftler. Das kann nur geschehen, wenn entsprechende Rechte und Pflichten klar formuliert sind. Insbesondere gilt es dabei zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Berufsgruppen im „clinical sequencing“ zusammenarbeiten. Während die beteiligten Mediziner durch ihr ärztliches Standesethos einen formulierten Rahmen ethischer Bindung und entsprechender Rechte und Pflichten haben, gibt es nichts Vergleichbares für die nichtmedizinischen Berufsgruppen.
- Die gesamte Handlungskette, in die sich ein Patient hinein begibt, muss vertrauensvoll und verlässlich sein. Es geht um die Gestaltung von Prozessen, die Verlässlichkeit und konkrete Verantwortungszuschreibung sichern.

Die hohe Dynamik des Forschungsfeldes schlug schnell direkt auf die Projektarbeit durch.

Zu Projektbeginn war nicht abzusehen, dass schon im Verlauf des Jahres 2011 das sogenannte „clinical sequencing“ wie ein Welle auch in die Kliniken und Forschungseinrichtungen ins Neuenheimer Feld rollen würde. Ein Mitauslöser dürfte dabei die Ankündigung der National Human Genome Research Institute (NHGRI) in den USA vom 6. Dezember 2011 gewesen sein, 416 Millionen US Dollar zur Verfügung zu stellen „to accelerate the use of genome sequence information in the medical care of patients“. Diese Beschleunigung war auch im Neuenheimer Feld zu erleben. Das „deep-sequencing“ wird zunehmend stärker in der Klinik eingesetzt, ohne dass geklärt ist, welche klinische Relevanz die

neuen diagnostischen Möglichkeiten in der Breite haben werden und wie tragfähig die etablierten Sicherungen zum Schutz der Patienten, ihrer Proben und Daten, aber auch der beteiligten Wissenschaftler angesichts der neuen Herausforderungen sind. Es handelt sich um eine Art „experimenteller Diagnostik“, in der die Grenzen zwischen den jeweils rechtlich unterschiedlich strukturierten Feldern von Forschung und klinischer Anwendung verfließen, mit allen daraus resultierenden Potenzialen der Verunsicherung für alle Beteiligten.

Mit Recht wurde in dieser Situation von den im internationalen wissenschaftlichen Konkurrenzkampf stehenden Forschern betont: Wir können nicht warten bis die Ethiker und Juristen die Probleme diskutiert haben und Regelungen für den Umgang mit dieser Technologie gemeinsam mit den Medizinerinnen und Naturwissenschaftlern gefunden werden. Es wäre zu beschönigend, hier wieder einmal das Bild des Fluges der Eule der Minerva herbei zu zitieren. Alle Anstrengungen zur vorlaufenden Technologiefolgenabschätzung konnten bis jetzt nicht wiederlegen, dass die wissenschaftliche Entwicklung schwer prognostizierbar und die ethische und rechtliche Reflexion deswegen überwiegend „nachlaufend“ ist.

Forschung wie die Genomsequenzierung geschieht heute in Prozessen industriemäßig betriebener Großforschung in weltweit kooperierenden Projektverbänden. So analysieren etwa im „International Cancer Genome Consortium“ 39 Projektgruppen im Kontext von 13 unterschiedlichen Rechtssystemen 18.000 Genome von Tumoren.

Auch das Akteursgeflecht vor Ort ist komplex bei solcher „big science“. Mediziner aus unterschiedlichen Fachgebieten, Molekularbiologen, und Bioinformatiker in verschiedenen Einrichtungen wie dem DKFZ, dem NCT, der medizinischen Fakultät oder dem EMBL, Einrichtungen mit jeweils unterschiedlichen Organisationsformen, Finanzierungswegen und institutionellen Interessen, kooperieren eng und keineswegs konfliktfrei. In solchen langen Handlungsketten steigt die Wahrscheinlichkeit zur Diffusion von Verantwortung.

Deshalb war es ein Arbeitsschritt mit grundlegender Funktion, diese Handlungskette vor Ort erst einmal möglichst genau zu erfassen. Nur dann lassen sich auch spezifische Verantwortlichkeiten mit ihren rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen identifizieren.

Geleitet war dieses hermeneutische Vorgehen von der Überzeugung, dass entscheidende Weichen für die Urteilsbildung und Handlungsorientierung und damit für die normative Dimension schon gestellt werden auf der Ebene der Deskription.

Damit solch eine genaue Erfassung der Handlungsketten möglich wurde, war die Bereitschaft aller Akteure sehr wichtig, Zeit und Bereitschaft zur Auskunft zur Verfügung zu stellen, um zu einer „dichten Beschreibung“ (Cliffort Geertz) des Handlungszusammenhanges zu kommen – in hochkompetitiven Spitzenforschungskontexten für Naturwissenschaftler und Mediziner mit immer knappem Zeitbudget keine Selbstverständlichkeit.

Die Humangenomforschung als weltweites Netzwerk war von Anbeginn an begleitet von Forschungen zu den „ethical legal and social implications of genomics“ (ELSI). Bei aller berechtigten Kritik, die an dieser Art von „ELSI-Begleitforschung“ formuliert wurde, etwa von Sheila Jasanoff³, ist doch ein positiver Effekt unbestreitbar: Die ELSI-Förderung ermöglichte weltweit den Aufbau von Zentren, in denen Kompetenz für solche Forschung gebündelt werden konnte. So wurden etwa vom BMBF bereits von 1997 – 2005 16 Millionen Euro für die ELSI-Forschung zur Verfügung gestellt. Mit diesen Mittel anschubfinanziert wurde auch ab 1998 der Aufbau des Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften an der Universität Bonn (www.drze.de). Eine Schlüsselrolle spielte dabei der katholische Theologe und Philosoph Ludger Honnefelder. In einer Vielzahl von Einrichtungen wird heute an den Fragen der kulturellen Transformationskraft der Humangenomforschung, ihrer Wechselwirkung mit jeweiligen Wissenskulturen und Rationalitätsverständnissen, den normativen Fragen des menschenwürdigen Umgangs mit den neuen technischen Möglichkeiten gearbeitet.

Heidelberg ist ein Spitzenforschungsstandort in Medizin und Naturwissenschaften, aber dieser Stärke korrespondiert eine Schwäche im Hinblick auf die institutionalisierte interdisziplinäre Bearbeitung der kulturellen, ethischen, rechtlichen und ökonomischen Dimensionen der modernen Medizin und Humangenomforschung wie sie an anderen Forschungsstandorten lange etabliert ist. Das Marsilius-Kolleg ermöglichte mit der Projektfinanzierung erste Schritte, um dieses Heidelberger Defizit auszugleichen, aber eine stabile Lösung wird andere Organisationsformen brauchen als die Projektfinanzierung, um langfristig ein „standing“ als Akteur auf diesem Feld aufzubauen und zu sichern.

Für die Anlaufphase des Marsilius-Projekts bedeutete diese Ausgangslage zunächst: Es konnte auf wenig zurückgriffen werden an Vorarbeit und Strukturen und viel Arbeit war erst einmal nötig um vorhandene Diskussionslagen zu sichten, wichtige internationale Akteure zu identifizieren und eine besser strukturierte Kommunikation in Heidelberg auf den Weg zu bringen. Das Fundament der Arbeit sind die Treffen der Projektleiter, denen es gelingen muss, Termine zu finden, bei denen eine relevante Mehrheit präsent sein kann. Schwierigkeiten und Chancen dieser Projektarbeit sind dabei so etwas wie die zwei Seiten einer Münze: Jeder der Beteiligten muss sich auf die Beschreibungssprachen der anderen einlassen, selbst auf die Gefahr hin, dass er schnell als Dilettant erscheint. Etabliert sind Beschreibungssprachen, die stark dominiert sind von den naturwissenschaftlichen Modellen. Daneben existiert die Sprache der Juristen, wenn es um das Arzthaftungsrecht oder Patientenrechte geht. Die Sprache der Ökonomie wird zunehmend wichtiger, in der der Patient entweder als „Kunde“ oder als „Kostenfaktor“ oder als Bündelungspunkt abrechenbarer Diagnosen und Therapien erscheint. Solche Sprachmuster sind die Oberfläche unterschiedlicher Einteilungs- und Bewertungssysteme. Aus ethischer Perspektive ist es wichtig, den Patienten nicht nur als Datensatz, als Inhaber von Rechten oder als Abrechnungsgröße zu sehen, sondern als „Person“ – so Paul Ramsey einer der Gründungsväter der neueren Bioethik in seinem Buch „The Patient as Person. Exploration in Medical Ethics“ (1969). Im Einlassen auf die anderen Beschreibungssprachen liegt die Chance zu einer Perspektivenerweiterung, die einen sachgerechten und lebensdienlichen Umgang mit den neuen technischen Handlungsmöglichkeiten eröffnen kann. Die Konzeption des Marsilius-Kollegs hatte einen Boden geschaffen für solche produktiven Verständigungsprozesse.

¹ Harald Varmus: *Ten Years On – The Human Genome and Medicine*, in: *New England Journal of Medicine* 362 (2010), S. 2028.

² James P. Evans, Eric M. Meslin, Theresa M. Marteau und Timothy Caulfield: *Deflating the Genomic Bubble*, in: *Science* 331 (2011), S. 861 f.

³ Sheila Jasanoff: *Designs on Nature*, Princeton University Press 2005.