

Monika Feuchtner

Genomeditierung: Aktuelle Entwicklungen und ethische Überlegungen

Genome Editing: Current Developments and Ethical Reflections

Kaum eine andere Technik der Molekularbiologie hat in kurzer Zeit soviel Aufsehen erregt wie die Genschere CRISPR/Cas9. Sie hat das Potenzial dazu, die Gentechnologie zu revolutionieren: CRISPR/Cas9 ist billig, einfach zu handhaben und verspricht das Erbgut von Pflanzen, Tieren und Menschen präzise zu verändern.

Durch die mit einer „Hochpräzisions-Schere“ verglichene Technik der Genomeditierung können einzelne Gene oder kleinste DNA-Bausteine mit Hilfe von Enzymen eingefügt, verändert oder ausgeschaltet werden. Das gilt auch für die menschliche Keimbahn. Damit rücken medizinische Eingriffe in den Bereich des Möglichen, die nicht allein einen einzelnen Menschen, sondern auch dessen Nachkommen über Generationen betreffen. Diese rasanten Entwicklungen schüren Hoffnungen, werfen aber auch zahlreiche ethische, rechtliche und gesellschaftspolitische Fragen auf.

Was ist Genomeditierung?

Genomeditierung, auch Genome Editing, oder Genchirurgie genannt, ist die genetische Veränderung des Genoms von Pflanzen, Tieren und Menschen. Man spricht von weißer Gentechnik bei Mikroorganismen, von grüner Gentechnik bei Pflanzen, von roter Gentechnik, auch von Gentherapie beim Menschen und von transgenen Tieren.¹ Genomeditierung kann auch nach Art der zu verändernden Zielzellen unterscheiden werden. Bei der *somatischen Therapie* werden die somatischen Zellen eines Organismus – Körperzellen, aus denen keine Geschlechtszellen hervorgehen können – verändert. Dies sind z. B. Zellen des blutbildenden Systems, Leberzellen, Hautzellen, Skelettmuskel- und Herzmuskelzellen. Bei der *Keimbahninterven-*

tion sind ausschließlich die Keimzellen/Gameten, d. h. Eizellen oder Samenzellen und auch die Zellen des frühen Embryos das Ziel, womit gentechnische Eingriffe an die nächsten Generationen weitergegeben werden.² Die Genomeditierung als gentherapeutische Anwendung soll bei somatischer Therapie Krankheiten des jeweiligen Individuums heilen. Bei Eingriffen in die Keimbahn sollen Erbkrankheiten eliminiert und damit eine Vererbung an Nachkommen verhindert werden.

CRISPR/ Cas9: Das Erfolgsinstrument der Genomeditierung

Die Genschere CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) wurde von Jennifer Doudna, Biochemikerin und Molekularbiologin am *Howard Hughes Medical Institute* an der *University of California*, und Emmanuelle Charpentier, Biochemikerin, Mikrobiologin und Genetikerin, damals am *Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden* an der *Umeå University*, im Jahr 2012 entdeckt. Bei der Erforschung der Immunabwehr von Bakterien gegenüber Viren stießen die Wissenschaftlerinnen auf den Wirkmechanismus von CRISPR-Cas9.³ Das Grundprinzip folgt vergleichbaren Genschern: Im ersten Schritt steuert ein modifiziertes natürliches oder ein künstlich hergestelltes Enzym eine vorgegebene Stelle im Erbgut an und teilt den DNA-Strang. Dieser Bruch wird durch die Reparaturmechanismen der Zelle automatisch repariert.

Bei CRISPR/Cas9 geleitet ein Leit-RNA-Molekül (CRISPR) das Enzym Cas9 an eine bestimmte Stelle der DNA, wo das Enzym den Schnitt vornimmt.

George Church⁴ (*Harvard Medical School* in Boston) und Feng Zhang⁵ (*Broad-Institute* in Cam-

bridge) griffen unabhängig voneinander mit ihren Teams die Technik von CRISPR/Cas9 auf und wendeten sie unter anderem auch an menschlichen Zellen mit Zellkern an. Seit damals streiten die *University of California* und das *Broad-Institute* um die Patente für CRISPR/Cas9. Im Februar 2017 entschied das *U.S. Patent Trial and Appeal Board* zugunsten des *Broad-Instituts*, während im Jänner 2018 das Europäische Patentamt der *University of California* im Streit um das geistige Eigentum an CRISPR/Cas9 Recht gab. Dass es hier um viel Geld geht, liegt auf der Hand.⁶

CRISPR/Cas9 als neues Instrument zur Genomeditierung ist im Vergleich zu den älteren Methoden wie den Zinkfinger-Nukleasen, TALEN und Meganukleasen aus mehreren Gründen revolutionär: Es ist einfacher und in kürzerer Zeit herzustellen, ist dabei wesentlich billiger, und man kann damit das Erbgut gleichzeitig an mehreren Stellen schneiden. Klar ist noch nicht, ob die neue Genschere auch präziser ist als die älteren Instrumente.⁷ Eine aktuelle Studie zeigt, dass CRISPR/Cas9 noch nicht komplett ausgereift ist. Demnach kommt es in der Anwendung des Instruments immer wieder zu sogenannten Off-Target-Effekten, die schon länger bekannt sind. Die Reparatur fehlerhafter Gene kann zu Veränderungen bei gesunden Genen führen, was wiederum (andere) Krankheiten auslöst.⁸ Wird CRISPR/Cas9 zur genetischen Veränderung von Embryonen verwendet, kann es dabei zur Mosaikbildung kommen, sodass manche Gene wie gewünscht verändert werden, manche jedoch nicht.⁹

Forschung mit CRISPR/Cas9

Die günstigere Herstellung von CRISPR/Cas9 hat für eine Beschleunigung der Grundlagenforschung gesorgt.

Forschung mit CRISPR/Cas9 in Tierversuchen

Die Genschere kam im Tierversuch schon mehrmals erfolgreich zum Einsatz. Im Jänner 2017 haben US-Forscher den für septische Granulomatose verantwortlichen Gendefekt, der

bei Kindern zu einer angeborenen Immunschwäche führt, bei Mäusen erfolgreich behoben. Dabei sind keine Off-Target-Effekte aufgetreten. Weitere Studien an Mäusen sind geplant sowie langfristig eine klinische Studie.¹⁰ Forscher an der *University of Chicago* berichteten im August 2017 in *Cell Stem Cell* von einem neuen Ansatz in der Gentherapie, bei dem mittels genetisch veränderter Hauttransplantate Krankheiten behandelt werden sollen. Sie pflanzten mit der CRISPR/Cas9-Methode Gene zur Hormonproduktion in Hauttransplantate ein und konnten damit bei Mäusen einen Typ-2 Diabetes behandeln und Fettleibigkeit reduzieren.¹¹ Eine Forschergruppe um David V. Schaffer an der *University of California* in Berkeley publizierte im Dezember 2017 in *Science Advances* über eine im Mausmodell durchgeführte erfolgreiche Entfernung eines mutierten Gens mittels CRISPR/Cas9, das ursächlich für die familiäre Form der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist, wobei keine signifikanten Off-Target-Effekte festzustellen waren. Klinische Studien waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht vorgesehen.¹² Weiters gelang Zheng-Yi Chen und David R. Liu von der *Harvard University* samt Team ein Versuch bei Beethoven-Mäusen, die durch eine gezielt herbeigeführte Punktmutation eine Anlage für die Entwicklung von Taubheit haben. Durch die Injektion von CRISPR/Cas9 in den Ductus cochlearis des Innenohrs konnte die Entwicklung dieser autosomal-dominant vererbten Taubheit verhindert werden. Für eine Verwendung im klinischen Bereich muss diese Methode noch weiter entwickelt werden.¹³

Klinische Studien mit CRISPR/Cas9

Die ersten klinischen Studien mit CRISPR/Cas9 wurden 2016 zugelassen. In den meisten Therapieansätzen, die zur Zeit in klinischen Studien geprüft werden, kommen jedoch noch Zinkfingernukleasen zum Einsatz, an denen schon mehr als 20 Jahre geforscht wird. Als Beispiel kann hier eine HIV-Therapie mit Hilfe von T-Zellen genannt werden.¹⁴

Embryonenverbrauchende Forschung mit CRISPR/Cas9

2015 wurden erstmals Experimente bei menschlichen Embryonen mit CRISPR/Cas9 durchgeführt. Forscher um Junjiu Huang von der chinesischen *Sun Yat-sen Universität Guangzhou* publizierten in einer Studie in *Protein&Cell* die Ergebnisse eines Experiments an menschlichen Embryonen.¹⁵ Ziel war es, in den Embryonen durch gezielte Genveränderungen ein krankhaft mutiertes HBB-Gen (Thalassämie) zu ersetzen. Es wurden 86 Embryonen verwendet, die in einer Fruchtbarkeitsklinik als nicht überlebensfähig aussortiert worden waren. 54 davon teilten sich nach der Prozedur. Diese Embryonen wurden genetisch getestet: Nur bei 28 wurde der angepeilte Genschnitt nachgewiesen, allerdings auch nur in wenigen Zellen.¹⁶ Es kam auch zu vielen nicht beabsichtigten Off-Target-Effekten. „Wenn man die Methode an einem überlebensfähigen Embryo anwenden möchte, braucht man eine Erfolgsrate von fast 100 Prozent“, erklärt Huang in *Nature*.¹⁷ Die Embryonen wurden anschließend vernichtet.

Die Entwicklungsbiologin Kathy Niakan am Londoner *Francis Crick Institute* erhielt im Februar 2016 von der *Human Fertilisation and Embryology Authority* die Erlaubnis, das Genom von gesunden Embryonen für Forschungszwecke zu verändern. Dies war die weltweit erste derartige Genehmigung einer nationalen Regulierungsbehörde.¹⁸ Niakan und ihr Team gewannen Erkenntnisse über die Funktion eines Schlüsseligens in den ersten Tagen der Embryogenese. Die 58 verwendeten Embryonen wurden schließlich ebenfalls vernichtet.¹⁹

Im Mai 2016 veröffentlichten chinesische Forscher der *Medizinischen Universität Guangzhou* die Ergebnisse zweier neuerlicher Experimente, bei denen das Erbgut menschlicher Embryonen verändert werden sollte. Sie verwendeten insgesamt 213 Embryonen, wobei mittels CRISPR/Cas9 eine Variante des Gens *CCR5* in das Erbgut von 26 Embryonen eingeschleust wurde, welches vor einer HIV-Infektion schützen sollte.²⁰ Das Verfahren glückte ledig-

lich bei vier Embryonen, das Transfergen wanderte nicht an die gewünschten Stellen im Genom.

Der US-russische Biologe Shoukhrat Mitalipov und sein Team an der *Oregon Health & Science University* veröffentlichten im August 2017 Forschungsergebnisse in *Nature*, wonach es ihnen erstmals gelungen war, eine Genmanipulation an menschlichen Embryonen ohne weitere unerwünschte Mutationen durchzuführen. Dazu stellten sie mit Samenzellen, die Krankheitsträger waren, eigene Embryonen mit einer erblichen Herzschwäche (hypertrophe Kardiomyopathie, HCM) her, die das verantwortliche Gen *MYBPC3* trugen. Mittels CRISPR/Cas9 konnten sie das Gen entfernen und durch einen fehlerfreien DNA-Abschnitt ersetzen, wobei keine unerwünschten Off-Target-Effekte auftraten. Mitalipov berichtete, dass die Mutationsrate bei den Embryonen mit HCM von 50 auf 27,6 Prozent, aber nicht auf Null Prozent gesenkt werden konnte (50 Prozent der Kinder sind nicht Träger der Krankheit). Für eine klinische Anwendung wäre trotz Genomeditierung noch eine Präimplantationsdiagnostik notwendig, um nur die gesunden Embryonen auszuwählen.²¹

Andere US-Forscher äußerten sich kritisch zu diesen Forschungsergebnissen: Dieter Egli von der *Columbia University* und Kollegen zweifelten daran, dass die Genmanipulation tatsächlich gelungen sei. Sie betonten, dass die Tatsache, wonach Mitalipov und sein Team das krankheitsverursachende Gen nicht mehr finden konnten, kein direkter Beweis für eine Korrektur sei.²²

Gentherapeutische Anwendungen

Der Weg zu gentherapeutischen Anwendungen bleibt steinig. Bereits in den 1990er Jahren wurden große Hoffnungen geschürt. Trotz zahlreicher Rückschläge existieren heute eine Hand voll zugelassene gentherapeutische Arzneimittel, die der *somatischen Gentherapie* zuzuordnen sind, wie der *Deutsche Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.* berichtet. Im Oktober 2012 hat die Europäische Kommission ein Gentherapeutikum

gegen Lipoproteinlipase-Mangel erst zugelassen, das Ende 2014 tatsächlich eingeführt wurde. Die Zulassung wurde jedoch aus wirtschaftlichen Überlegungen nicht verlängert. 2015 wurde in der EU und in den USA durch die FDA (*Food and Drug Administration*) ein gentherapeutisches Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Melanome zugelassen (Wirkstoff ist ein sog. onkolytisches Virus). 2016 ließ die EU ein drittes Gentherapeutikum zu, mit dem ein schwerer Immundefekt bei Kindern behandelt werden kann, welcher das Fehlen des Enzyms Adenosin-Desaminase für die Produktion weißer Blutkörperchen zur Folge hat. 2017 wurden von der FDA drei Gentherapeutika zugelassen, zwei Arzneimittel sind CAR-T-Zellen zur Behandlung von Krebs (genetisch modifizierte körpereigene Abwehrzellen, die das Immunsystem zur Bekämpfung der Tumore aktivieren). Das dritte Arzneimittel dient zur Behandlung der Leberschen Kongenitalen Amaurose, einer erblichen Augenerkrankung. Eines der Arzneimittel mit CAR-T-Zellen – Tisagenlecleucel von Novartis – wurde im August 2018 von der Europäischen Kommission zugelassen, für die anderen beiden Medikamente läuft das europäische Zulassungsverfahren noch.²³

Im Gegensatz dazu steckt die Keimbahntherapie noch in der Grundlagenforschung, an eine klinische Anwendung am Menschen ist vorerst nicht zu denken, u. a. auch wegen der nicht ausreichenden Methodensicherheit. CRISPR/Cas9 wird die Forschung für Keimbahntherapie rasch vorantreiben. Das erste Anwendungsgebiet soll in der Heilung monogenetischer Krankheiten wie Zystische Fibrose, Chorea Huntington u. a. liegen und später auch auf polygenetische Krankheiten wie Diabetes, Herzerkrankungen, Schizophrenie u. a. ausgeweitet werden. Laut Emmanuelle Charpentier werde es allerdings noch einige Jahre dauern, bis tatsächlich gewisse Krankheiten bekämpft werden können. „Derzeit ist das wirklich nur eine Technologie, die monogenetische Krankheiten heilen kann.“²⁴

Ethische Aspekte der Genomeditierung

In der ethischen Beurteilung der Genomeditierung ist zwischen *somatischer Gentherapie* und *Keimbahnintervention* zu unterscheiden.

Somatische Gentherapie

Das Ziel somatischer Gentherapie, die Heilung genetisch bedingter Krankheiten, ist in jedem Fall positiv zu bewerten. Bei der Abwägung einer somatischen Gentherapie kommen die gleichen Bewertungskriterien wie bei einer Substitutionstherapie zur Anwendung. Für den Philosophen Günther Pöltner ist die somatische Gentherapie ethisch vertretbar, wenn folgende drei Bedingungen gegeben sind: (1) ein hoher Krankheitswert des genetischen Defekts, (2) keine effektiven Alternativen und (3) das Risiko ist angesichts des zu erwartenden Nutzens für den Patienten zu verantworten (das Behandlungsrisiko muss kleiner als das Verzichtsrisiko sein).²⁵ Sollte in Zukunft eine Keimbahntherapie am Erwachsenen zur Verhinderung der Weitergabe einer Erbkrankheit möglich sein, wäre sie ethisch vertretbar, wenn die obigen drei Bedingungen vorliegen.

Keimbahnintervention

Noch bevor die einzelnen Zielsetzungen einer Keimbahnintervention auf ihre ethische Rechtfertigung hin betrachtet werden können, ergeben sich grundlegendere Fragen.

Grundlegende ethische Fragen der Keimbahnintervention

Die *Grundlagenforschung* für eine Keimbahnintervention ist ohne den *Verbrauch menschlicher Embryonen* nicht möglich. Die Bioethikerin Susanne Kummer betont: „Der Embryo ist kein Heilmittel. Die Würde des Menschen in allen seinen Entwicklungsphasen verbietet es, ihn für Experimente zu verzwecken.“²⁶ Befürworter einer Keimbahnmanipulation merken diesbezüglich an, dass in der Forschung nur „verwaiste“ Embryonen Verwendung finden, die nicht mehr für eine künstliche Befruch-

tung gebraucht werden. Ethisch unwidersprochen bleibt aus dieser Perspektive, dass bereits die Herstellung sog. ‚übriggebliebener‘ Embryonen eine grobe Verletzung der Menschenwürde darstellen, die weder durch Embryonen-Adoption noch durch eine nachträgliche Ver zweckung der Embryonen für Forschungsvorhaben gerechtfertigt werden kann.²⁷

Ein weiterer ethisch fragwürdiger Aspekt der Grundlagenforschung ist die Manipulation eines gesunden Embryos, in den für Forschungszwecke absichtlich ein Krankheitsgen eingeschleust wird, was der Verstümmelung eines Menschen (Designerbaby im negativen Sinn) gleichkommt.

Derzeit ist die genetische Veränderung der Keimbahn ethisch nicht zu rechtfertigen, weil die *Methodensicherheit* nicht gewährleistet werden kann. Sowohl bei älteren Genschern als auch bei CRISPR/Cas9 können die schon erwähnten *Off-Target-Effekte* auftreten.²⁸ Diese Kollateralschäden würden an die Nachkommen vererbt werden.

Für die Durchführung einer Keimbahnintervention sind die Verfahren der *In-vitro-Fertilisation (IVF)* und *Präimplantationsdiagnostik (PID)* notwendig. Mittels IVF werden mehrere menschliche Eizellen mit Samenzellen extrakorporal befruchtet. Dann wird der geplante Genschnitt vorgenommen und im Zuge einer PID der Erfolg des Eingriffs am Embryo kontrolliert. Schließlich wird der erzeugte und genetisch veränderte Embryo in den Uterus der Mutter eingepflanzt. Das ethische Grundproblem der IVF liegt in der Tatsache begründet, dass ein Kind nicht durch die personale Vereinigung von Mann und Frau gezeugt wird, sondern im Labor durch technisches Handeln ‚hergestellt‘ wird. Damit wird der Embryo verfügbar, woraus weitere ethische Probleme folgen: Herstellen von sog. überzähligen Embryonen, Einfrieren von Embryonen, Selektion durch PID usw.²⁹

Abwägung der Zielsetzungen der Keimbahnintervention

Die Keimbahnintervention folgt verschiedenen Zielsetzungen. Ein erstes Ziel der Keimbahninter-

vention ist die *Verhinderung der Entstehung von Erbkrankheiten*. Dieses Ziel wäre grundsätzlich zu befürworten, aber aufgrund der zuvor beschriebenen ethisch unzulässigen Methoden, die ihrerseits eine Voraussetzung der Keimbahntherapie bilden, muss diese jedoch abgelehnt werden.

Ein zweites Ziel der Keimbahnintervention ist die *eugenische Verbesserung des Genoms* (Enhancement). Hier besteht weitgehende Einigkeit, dass diese kategorisch abzulehnen ist. Welche Gene wären erwünscht, welche nicht? Wer bestimmt, welche Gene wünschenswert sind? Eine solche Definition würde den Weg für das Entstehen einer genetischen Zweiklassengesellschaft bahnen. Der Schritt von der Keimbahntherapie am Embryo hin zu einer eugenischen Verbesserung des Genoms ist klein. Die Erkenntnisse aus der Erforschung der frühen Embryogenese – bei der Embryonen vernichtet werden – liefert hierzu Erkenntnisse.³⁰ Der Philosoph Julian Savulescu hat bereits 2001 in *Bioethics* erklärt, dass im Zuge einer IVF die „besten“ Kinder ausgewählt werden sollen. Er sprach sich auch für eine Selektion nach Intelligenz oder Geschlecht aus.³¹

Als drittes Ziel der Keimbahnintervention wird die *Perfektionierung der In-vitro-Fertilisation* genannt. Einerseits geht es dabei um die Verbesserung der Baby-Take-Home-Rate, andererseits um die Perfektionierung des „Ergebnisses“, also des Kindes.³²

Nationale und internationale Regelungen sowie aktuelle Entwicklungen

Einige Staaten und auch internationale Organisationen wollen die genetische Veränderung der menschlichen Keimbahn komplett verbieten. Motoko Araki und Tetsuya Ishii von der *Hokkaido University* analysierten 2014 die diesbezügliche Gesetzgebung in 39 Staaten. In 25 Staaten war der Eingriff in die menschliche Keimbahn per Gesetz verboten (z. B. Kanada, Mexiko, Brasilien, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Österreich, Australien, Neuseeland), in vier Staaten gab es ein Verbot per Richtlinie (z. B., China, Indien, Japan), in den USA existieren restriktive Regelungen der

FDA und der *National Institutes of Health/Department of Health and Human Services* und in neun Staaten war die Regelung unklar (z. B. Russland, Island, Südafrika, Chile, Argentinien).³³

Der Europarat hat sich dem Thema der genetischen Veränderung des menschlichen Genoms im *Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin* gewidmet. In Artikel 13 heißt es: „Eine Intervention, die auf die Veränderung des menschlichen Genoms gerichtet ist, darf nur zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken und nur dann vorgenommen werden, wenn sie nicht darauf abzielt, eine Veränderung des Genoms von Nachkommen herbeizuführen.“ Das Übereinkommen wurde 1997 verabschiedet, ist 1999 in Kraft getreten und wurde bisher von 29 Staaten ratifiziert, wobei Österreich, Deutschland und Großbritannien nicht dazu zählen.³⁴

Auf internationaler Ebene hat die UNESCO (Organisation der Vereinten Nationen für Bildung, Wissenschaft und Kultur) 1997 die *Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte* verabschiedet.³⁵ Artikel 5 lit. a. der Erklärung besagt: „Forschung, Behandlung und Diagnose, die das Genom eines Menschen betreffen, dürfen nur nach vorheriger strenger Abwägung des damit verbundenen möglichen Risikos und Nutzens und im Einklang mit allen sonstigen Anforderungen innerstaatlichen Rechts durchgeführt werden.“ Die Frage der Keimbahnintervention wird in diesem Dokument nicht behandelt. 2005 folgte die *Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte*, deren Artikel 16 besagt: „Die Auswirkung der Lebenswissenschaften auf künftige Generationen einschließlich ihrer genetischen Konstitution soll gebührend berücksichtigt werden.“³⁶ 2015 forderte das *internationale Bioethik-Komitee* der UNESCO ein Moratorium im Hinblick auf Keimbahninterventionen aufgrund der schnell voranschreitenden Forschung auf dem Gebiet der Genomeditierung.³⁷

Der gesetzlichen Regulierung steht die „Selbstregulierung“ der Wissenschaft gegenüber. Im Dezember 2015 fand der *International Summit on Human*

Gene Editing in Washington unter der Schirmherrschaft der *National Academy of Sciences and the National Academy of Medicine* statt. Das 12-köpfige Komitee betonte, es sei „unverantwortlich“, zum jetzigen Zeitpunkt Keimbahninterventionen bei Menschen in der klinischen Praxis vorzunehmen.

Dazu müssten die Risiken des Verfahrens erst besser verstanden werden. Dennoch halten die Unterzeichner fest, dass eine intensive Grundlagen- und vorklinische Forschung vorangetrieben werden sollte und dazu auch Experimente mit menschlichen Embryonen im Frühstadium möglich sein müssten. Allerdings sollten die mit der Genomeditierung modifizierten Zellen (noch) nicht dazu genutzt werden, um eine „Schwangerschaft zu etablieren“.³⁸

Bedauerlicherweise ist eine zunehmende Aufweichung des Embryonenschutzes festzustellen: Die *U. S. National Academy of Sciences* (NAS) und die *National Academy of Medicine* haben 2017 empfohlen, klinische Versuche am Embryo zu erlauben, bei dem die DNA gentechnisch verändert wird. Eine Expertengruppe der deutschen *Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina* empfahl im gleichen Jahr, dass für „hochrangige Forschungsziele“ sog. „frühe Embryonen“, die „keine faktische Entwicklungschance“ hätten, vernichtet werden dürfen.³⁹

Der britische *Nuffield Council on Bioethics* kommt in seinem jüngsten 2018 vorgelegten Bericht über Genomeditierung und menschliche Fortpflanzung⁴⁰ zum Schluss, generationenübergreifende Genomeditierung bei Embryonen sei „moralisch zulässig“, sofern sie sicher sei. Sicherheit bedeutet, dass das Kindeswohl nicht gefährdet sein dürfe. Dazu können auch inakzeptable Risiken des Eingriffs oder die Zerrüttung der Beziehung zu den Eltern aufgrund der Art der genetischen Veränderung zählen. Weiters betont das unabhängige Bioethikinstitut, es gäbe keinen Grund, die Genomeditierung der Keimbahn des Menschen grundsätzlich zu verbieten, sofern die Experimente nicht leichtsinnig und mit dem Kindeswohl vereinbar sind, sie nicht die Gesellschaft spalten und ein gesellschaftlicher Diskurs stattgefunden hat. Um sich keiner

weiteren Kritik auszusetzen, hat sich der *Nuffield Council* vom Konzept der menschlichen Würde vorsorglich verabschiedet, indem er festhält, dass dieses Konzept in diesem Kontext nicht hilfreich sei.⁴¹

Es ist anzunehmen, dass diese Stellungnahme für die weitere Entwicklung der britischen Gesetzgebung im Bereich der Bioethik richtungweisend sein wird. Der *Nuffield Council on Bioethics* ist zwar grundsätzlich nur Berater der britischen Regierung, aber in der Vergangenheit führten einige seiner Stellungnahmen zu Gesetzen in Großbritannien. Auch in anderen Staaten könnte dadurch die Diskussion neu entfacht werden.

Referenzen

- 1 Science Media Center Germany, *CRISPR-Cas9 als revolutionäre Methode des Genome Editing*, 26.4.2016, S. 2.
- 2 Pöltner G., *Grundkurs Medizin-Ethik*, 2. Auflage, Facultas, Wien (2006), S. 160-161.
- 3 Jinek M., Chylinski J., Fonfara I., Hauer M., Doudna J. A., Charpentier E., *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*, *Science* (2012); 337(6096): 816-821.
- 4 Mali P. et al., *RNA-guided human genome engineering via Cas9*, *Science* (2013); 339(6121): 823-826.
- 5 Cong L., *Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems*, *Science* (2013); 339(6121): 819-823.
- 6 vgl. Cohen J., *How the battle lines over CRISPR were drawn*, *Science*, 15.2.2017; Servick K., *Broad Institute takes a hit in European CRISPR patent struggle*, *Science*, 18.1.2018.
- 7 Science Media Center Germany, siehe Ref. 1.
- 8 Kosicki M. et al., *Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements*, *Nature Biotechnology* (2018); 36: 765-771; *Off-Target-Effekte: Genschere CRISPR-Cas9 schneidet ungenau*, *Deutsches Ärzteblatt*, 18.7.2018.
- 9 Mianné J. et al., *Analysing the outcome of CRISPR-aided genome editing in embryos: Screening, genotyping and quality control*, *Methods* (2017); 121-122: 68-76; Tu Z. et al., *Promoting Cas9 degradation reduces mosaic mutations in non-human primate embryos*, *Scientific Reports* (2017); 7: 42081.
- 10 De Ravin S. S. et al., *CRISPR-Cas9 gene repair of hematopoietic stem cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease*, *Science Translational Medicine* (2017); 9(372), eaah3480
DOI: 10.1126/scitranslmed.aah3480, *Septische Granulomatose: Gendefekt erfolgreich mit CRISPR/Cas9 repariert*, *Deutsches Ärzteblatt*, 13.1.2017.
- 11 Yue J. et al., *Engineered Epidermal Progenitor Cells Can Correct Diet-Induced Obesity and Diabetes*, *Cell Stem Cell* (2017); 21(2): p256-263.e4; University of Chicago Medical Center, *Gene therapy via skin could treat many diseases, even obesity. Using CRISPR and skin grafts, researchers boost insulin levels to reduce weight*, Press Release, 3.8.2017, https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-08/uocm-gtvo72717.php; *CRISPR/Cas9: Genmodifizierte Hauttransplantate könnten Diabetes, Adipositas und andere Krankheiten behandeln*, *Deutsches Ärzteblatt*, 8.8.2017.
- 12 Gaj T. et al., *In vivo genome editing improves motor function and extends survival in a mouse model of ALS*, *Science Advances* (2017); 3(12): eaar3952; *Genomeditor lindert amyotrophe Lateralsklerose im Tiermodell*, *Deutsches Ärzteblatt*, 22.12.2017.
- 13 Gao X. et al., *Treatment of autosomal dominant hearing loss by in vivo delivery of genome editing agents*, *Nature* (2018); 553: 217-221; *Genom-Editor verhindert Taubheit bei Beethoven-Mäusen*, *Deutsches Ärzteblatt*, 21.12.2017.
- 14 Dettmer V. et al., *Genom-Editierung – neue Wege im klinischen Alltag*, *BIOspektrum* (2017); 23(2): 155-158.
- 15 Liang P. et al., *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygote*, *Protein & Cell* (2015); 6(5): 363-372.
- 16 Vgl. *Der Gen-Embryo ist da. Wo da?*, *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 25.4.2015.
- 17 Cyranoski D., Reardon S., *Chinese scientists genetically modify human embryos*, *Nature*, 22.4.2015; vgl. *Studie: Umstrittene Manipulation des menschlichen Embryos provoziert Protest*, *Bioethik aktuell*, IMABE, Mai 2015.
- 18 *UK scientists gain licence to edit genes in human embryos*, *Nature*, 1.2.2016.
- 19 Fogarty N. M. E. et al., *Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis*, *Nature* (2017); 550: 67-73; *Genom-Editor CRISPR klärt Genfunktion bei menschlichen Embryonen*, *Deutsches Ärzteblatt*, 21.9.2018.
- 20 Kang X. et al., *Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing*, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, (2016); 33(5): 581-588; *Genom-Editing: Wissenschaft baut am krankheitsresistenten Menschen*, *Bioethik aktuell*, IMABE, März 2017.
- 21 Ma H. et al., *Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos*, *Nature* (2017); 548: 413-419.
- 22 Egli D. et al., *Inter-homologue repair in fertilized human eggs?* *Nature* (2018); 560: E5-E7; *Genschere: Forscher zweifeln an erfolgreicher Genmanipulation von Embryo-*

- nen, Bioethik aktuell, IMABE, September 2017.
- 23 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., *vfa-Positionspapier Somatische Gentherapie*, Jänner 2018, <https://www.vfa.de/embed/pos-somatische-gentherapie.pdf>, S. 6; *Erstmals CAR-T-Zellen in Europa zugelassen*, Deutsches Ärzteblatt, 28.8.2018.
- 24 *CRISPR/Cas9: Große Chancen, kaum kalkulierbare Risiken*, Deutsches Ärzteblatt, 4.1.2017.
- 25 Pöltner G., siehe Ref. 2, S. 162-163.
- 26 *Genom-Editierung: Wissenschaft baut am krankheitsresistenten Menschen*, Bioethik aktuell, IMABE, März 2017
- 27 Vgl. S. Kummer in *Genome Editing: Embryonenschutz wird weiter ausgehöhlt*, Bioethik aktuell, IMABE, April 2017.
- 28 Yee J.-K., *Off-target effects of engineered nucleases*, *The FEBS Journal* (2016); 283: 3239-3248
- 29 Vgl. Kummer S., *Leben aus dem Labor. 40 Jahre Reproduktionsmedizin - eine Übersicht*, *Imago Hominis* (2017); 24(1): 015-034
- 30 Fogarty N. M. E. et al., siehe Ref. 20.
- 31 Savulescu J., *Procreative beneficence: why we should select the best children*, *Bioethics* (2001); 15(5-6): 413-426.
- 32 vgl. Kummer S., siehe Ref. 29.
- 33 Araki M., Ishii T., *International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization*, *Reproductive Biology and Endocrinology* (2014); 12: 108.
- 34 Europarat, *Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin*, 4.4.1997, <https://rm.coe.int/168007d002>; *Unterschriften und Ratifikationsstand des Vertrags 164 (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin)*, Stand: 22.8.2018, <https://www.coe.int/de/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164/signatures>.
- 35 UNESCO, *Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte*, 11.11.1997, Paris.
- 36 UNESCO, *Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte*, 19.10.2005.
- 37 UNESCO Press, *UNESCO panel of experts calls for ban on "editing" of human DNA to avoid unethical tampering with hereditary traits*, 5.10.2015; UNESCO/International Bioethics Committee (IBC), *Report of the IBC on Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, 2.10.2015.
- 38 The National Academies of Sciences Engineering Medicine, *On Human Gene Editing: International Summit Statement*, 3.12.2015, <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>.
- 39 Kaiser J., *U.S. panel gives yellow light to human embryo editing*, *Science*, 14.2.2017; Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften), *Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen*, Diskussion Nr. 10, März 2017, http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017-Diskussionspapier_GenomeEditing.pdf.
- 40 Nuffield Council on Bioethics, *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*, Juli 2018, <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-and-human-reproduction-FINAL-web-site.pdf>.
- 41 ebd., S. 58, 95-97, 158; *UK bioethics thinktank endorses germline modification*, *Bioedge*, 21.7.2018.

Letzter Zugriff auf sämtliche Internetseiten am 3.9.2018.

Mag. Monika Feuchtner
IMABE
Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien
feuchtner@imabe.org