



Stellungnahme zu den wissenschaftlichen und translationalen Auswirkungen der Genom-Editierung und daraus resultierenden ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Fragen

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

CRISPR-Cas hat den Fortschritt bei Methoden zur Genom-Editierung beflügelt

Die Genom-Editierung, eine Reihe von Techniken zur direkten und effizienten Modifikation der DNA an bestimmten chromosomalen Stellen, ermöglicht gezielte Veränderungen am Genom lebender Zellen oder Organismen. Bis vor kurzem war die Genom-Editierung umständlich und wurde daher nur selten angewandt. Die auf CRISPR-Cas basierende Technologie hat die Genom-Editierung erheblich vereinfacht, nicht nur für Forschungszwecke, sondern auch für die medizinische Therapie und Pflanzenzucht sowie für weitere Anwendungen.¹ Darüber

hinaus hat sich CRISPR-Cas als sehr vielseitige Plattform für präzise Veränderungen von Genomaktivitäten erwiesen, die keine permanenten Veränderungen an der DNS selbst erfordern, wie z.B. gezielte Veränderungen der Genexpression ohne DNS-Sequenzmodifikationen.² Die Genom-Editierung bietet ein enormes Potenzial sowohl für das Verständnis biologischer Prinzipien als auch für die Verbesserung der Gesundheit von Mensch, Tier und Pflanze. Diese Technologie hat sich in den verschiedenen Bereichen der Biowissenschaften schnell durchgesetzt.

Wissenschaftliche und translationale Auswirkungen der Genom-Editierung

Beispiele aktueller und potenzieller Anwendungen der Genom-Editierung sind:

- Gewünschte genetische Veränderungen können innerhalb einer einzigen Generation in einen bestimmten genetischen Hintergrund eingebracht werden, was die Herstellung neuer Tier- oder Pflanzenmodelle für die Grundlagenforschung sowie die Erzeugung neuer Krankheitsmodelle für die Arzneimittelentwicklung und -prüfung erheblich beschleunigt. Bereits wenige Jahre nach ihrer Entdeckung hat die CRISPR-Cas-Technologie viele wichtige wissenschaftliche Fortschritte in verschiedenen Bereichen ermöglicht. Darüber hinaus erlaubt die relative Einfachheit der CRISPR-Cas-Methoden, dass die Technologie auch für kleine oder bescheiden ausgestattete Labors überall auf der Welt zugänglich ist.
- Menschliche, patienteneigene Stammzellen können durch Genom-Editierung modifiziert werden, um Krankheitsmodelle in Zellen oder organähnlichen Strukturen (Organoiden) in der Petrischale (*in vitro*) zu erzeugen, um die Humanpathologie zu untersuchen und neue Therapeutika zu entwickeln (z.B. Darmkrebs, Mukoviszidose, Kardiomyopathie und Hirnfehlbildungen).
- Neue Therapien für Erbkrankheiten wie Sichelzellanämie, Beta-Thalassämie, Formen der Muskeldystrophie und für Infektionskrankheiten wie AIDS sind bereits in der Entwicklung.
- Nutzpflanzen mit für den Verbraucher interessanten Merkmalen, wie z.B. reduziertem Glutengehalt, befinden sich bereits jenseits der Proof-of-Principle-Phase.
- Die Einbringung mehrerer Mutationen, welche die Abstößungsreaktion überwinden, in Tieren wie beispielsweise Schweinen, kann dazu führen, dass sie als Organspender für menschliche Patienten geeignet sind.

¹ Doudna JA, Charpentier, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346: 1258096 (2014). DOI: 10.1126/science.1258096

² Dominguez, A. A., Lim, W. A. & Qi, L. S. Beyond editing: repurposing CRISPR-Cas9 for precision genome regulation and interrogation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 17, 5–15 (2016).



Zu den potenziellen Vorteilen der Genom-Editierung mit CRISPR-Cas gehören also die Beschleunigung der Grundlagenforschung, neue Ansätze zur transgenfreien Züchtung von Nutzpflanzen und die schnellere Entwicklung neuer Therapien

und Heilmethoden für genetische Krankheiten. Darüber hinaus gibt es sehr umstrittene Anwendungen, wie die Modifikation der menschlichen Keimbahn und die Vernichtung oder Veränderung von Insektenpopulationen.

Ethische und rechtliche Fragen der Genom-Editierung

Die einfache Handhabung der CRISPR-Cas-Methoden macht Diskussionen über ihre ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Auswirkungen unvermeidlich. Einige der möglichen umsetzbaren Anwendungen sind zweifellos eine Herausforderung für bestehende Normensysteme. Beispiele von besonderer Bedeutung sind i) die Freisetzung von genom-editierten Pflanzen und Tieren, die für die ökologische Forschung und Landwirtschaft relevant sind, ii) die Genom-Editierung beim Menschen und iii) Gene Drive bei Insekten.

i) Biologen erkennen zunehmend, dass ein echtes Verständnis genetischer Effekte voraussetzt, dass ihre Forschungsobjekte unter natürlichen Bedingungen im Freien untersucht werden. Eine naheliegende Frage ist daher die rechtliche Einordnung von genom-editierten Pflanzen und Tieren, welche die Wissenschaftler im Freien anbauen oder aufziehen wollen. Diese Frage steht in engem Zusammenhang mit derjenigen nach genom-editierten Nutzpflanzen und Tieren in der Landwirtschaft.

Da das europäische Gentechnik-Gesetz von 2001 (Richtlinie 2001/18/EG)³ keine transgenfreie Genom-Editierung vorsah, wurde der Europäische Gerichtshof (EuGH) mit der Auslegung des Gesetzes beauftragt. Der EuGH entschied, dass genom-editierte Organismen nicht von der Ausnahmeregelung profitieren können, die für gentechnisch veränderte Organismen (GVO) gilt, welche durch konventionelle Mutageneseverfahren unter Einsatz chemischer Stoffe oder ionisierender Strahlen erzeugt werden. Der EuGH stützte sein Urteil auf die Richtlinie von 2001, die derart mutagenisierte Organismen freistellte, da die jahrzehntelange Erfahrung zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Richtlinie bewiesen hatte, dass solche Organismen keine besonderen Risiken darstellten. Während das EuGH-Urteil auf der Richtlinie von 2001 und dem Vorsorgeprinzip basiert, ist es für Wissenschaftler schwer nachvollziehbar, warum die Regulierung unterscheiden sollte, ob kleine Mutationen wie Punktmutationen, Deletionen oder Insertionen (Entfernen oder Einschleiben von Basenpaaren) das Ergebnis spontaner Fehler bei der DNS-Replikation oder ob sie das Ergebnis von CRISPR-Cas-basiertem Engineering sind.

Solche spontanen Mutationen kommen auf natürliche Weise in jeder Generation von frisch gekeimten Pflanzen oder neu geborenen Tieren vor. Wie diese gegensätzlichen Ansichten zeigen, gibt es gute Gründe zu argumentieren, dass die Richtlinie 2001/18 eine Überarbeitung und Aktualisierung erfordert, um den großen Fortschritten der Gentechnologie, insbesondere im Bereich der gezielten Mutagenese, Rechnung zu tragen.

Viele Wissenschaftler sind über die jüngste Entscheidung des EuGH besorgt, da sie Feldstudien und Nutzpflanzenzüchtungen, die die Vorteile der Genom-Editierung nutzen, in Deutschland praktisch unmöglich macht. Viele MPG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler fordern nachdrücklich einen europäischen politischen Prozess mit dem Ziel einer aktualisierten Gentechnik-Gesetzgebung, welche mit dem Fortschritt in der Gentechnologie und Innovation in Europa vereinbar ist und dabei bei Anwendungen der Genom-Editierung zwischen denjenigen unterscheidet, die die natürlichen Mutagenesevorgänge nachahmen, und solchen, die mehr Kontrolle erfordern. In jedem Fall sollte Transparenz das Leitprinzip sein im Hinblick auf genetische Veränderungen, die durch Genom-Editierung in Organismen eingebracht wurden.

ii) Für die Behandlung einer Reihe von Krankheiten des Menschen bietet die Genom-Editierung in Körperzellen - allen Zellen außer den Keimzellen, die Gameten entstehen lassen, wie z.B. Ei- und Samenzellen - ein enormes Potenzial. Beispiele dafür sind die Behandlung von erblichen Gendefekten, von Krebs, der auf somatische Mutationen zurückzuführen ist, und von bestimmten Infektionskrankheiten wie HIV, die mit CRISPR-Cas-Methoden behandelt werden können. Klinische Studien hierzu sind bereits im Gange. Es gibt keine neuen ethischen oder rechtlichen Fragen zur somatischen Gen-Editierung jenseits der konventionellen Gentherapie bei Erwachsenen.

³ Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms.



Die Genom-Editierung in menschlichen Embryonen wurde bereits versucht.⁴ Insbesondere He Jiankui in China hat verkündet, in mindestens zwei oder drei Embryonen von inzwischen Neugeborenen ein HIV-Suszeptibilitätsgen modifiziert zu haben, was eine große Debatte über die Ethik der erblichen Genveränderungen in der Öffentlichkeit, bei Ethikräten, Regierungsbehörden und Wissenschaftlern auslöste.⁵ In Deutschland ist das Gesetz sehr klar: Eingriffe in die menschliche Keimbahn oder die Verwendung menschlicher Embryonen für die wissenschaftliche Forschung sind strafrechtlich verboten. Dies gilt ebenso in 13 weiteren europäischen Ländern. Eine solche Gesetzgebung ist jedoch nicht weltweit gültig. In weiten Teilen der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft besteht Einigkeit darüber, dass die klinische Anwendung der Genom-Editierung in menschlichen Embryonen nach dem derzeitigen Stand der Technik, dem Fehlen klinischer Indikationen und der Unsicherheit über die ethische Zulässigkeit einer solchen klinischen Verwendung unverantwortlich bleibt.⁶ Gleichzeitig gehen die Meinungen über zukünftige Therapien für genetische Krankheiten durch erbliche Gen-Editierung in verschiedenen Kulturen und innerhalb derselben sehr stark auseinander.

In Übereinstimmung mit der überwiegenden Mehrheit ihrer Kolleginnen und Kollegen sehen die MPG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler derzeit keine Rechtfertigung für die Genom-Editierung in der menschlichen Keimbahn, da Sicherheitsfragen und ethische Bedenken nicht gelöst sind. Darüber hinaus gibt es bereits bedeutend sicherere Alternativen (z.B. Präimplantationsdiagnostik). Damit die Keimbahn-Editierung des Menschen umgesetzt werden kann, müssten erst sehr schwierige ethische Konflikte gelöst werden, einschließlich der Abwägung zwischen potenziellem Patientennutzen und möglichem Schaden durch Off-Target-Effekte, also unerwünschten Effekten in nachfolgenden Generationen. Eine weitere Komplikation besteht darin, die Grenze zwischen der Heilung einer Krankheit und der Verbesserung kognitiver oder anderer Merkmale zu ziehen, was äußerst schwierige ethische Fragen

aufwirft. Solange es keinen klaren Weg zur Lösung solcher Probleme gibt, sollte die Genom-Editierung in der menschlichen Keimbahn in der Max-Planck-Gesellschaft nicht betrieben werden.

iii) CRISPR-Cas-Methoden können auf wilde Tierarten, etwa Insekten, mit der Zielsetzung angewendet werden, ganze Populationen zu verändern oder zu vernichten, insbesondere in Kombination mit der Gene-Drive-Technologie. Die Kombination von beidem kann potenziell eine erhöhte Vererbungshäufigkeit ermöglichen, die innerhalb weniger Generationen dazu führen kann, dass eine ganze Population von Individuen mit einem gezielt veränderten Gen übernommen wird. Solche Gene könnten die Insekten daran hindern, Krankheiten wie Malaria zu übertragen, oder sie könnten aufgrund von Sterilität zur Ausrottung der Population führen. Die Anwendung der Technik führt zu ethischen und rechtlichen Problemen, auf die reagiert werden muss, einschließlich der Bewertung des potenziellen Nutzens und möglicher Schäden durch Off-Target-Effekte, grenzüberschreitende Effekte und der Notwendigkeit einer informierten Einwilligung der gegebenenfalls betroffenen Personen und Gruppen.⁷

In Europa würden die Erforschung und Freisetzung solcher modifizierter Insektenvektoren unter die EU-Richtlinie 2001/18 fallen, welche die Freisetzung genetisch veränderter Organismen regelt, während international in vielen Ländern das Cartagena-Protokoll zum Tragen kommt.⁸ Da jedoch nicht alle Probleme durch diese Regelungen gelöst werden und es Staaten gibt, in denen keine von beiden gilt, halten es die MPG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler für notwendig, dieses Forschungsgebiet zu beobachten. Die MPG beabsichtigt, eine aktive Beratungsfunktion im In- und Ausland in Bezug auf Chancen und Risiken dieser Technologie zu übernehmen, da sie von der Notwendigkeit überzeugt ist, universelle ethische und rechtliche Standards in Bezug auf Gene Drives zu entwickeln.

⁴ Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J, Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J. CRISPR-Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein Cell* 6: 363-372 (2015).

⁵ Dennis Normile, *Science*, 29 November 2018: Organizers of gene-editing meeting blast Chinese study but call for ‚pathway‘ to human trials. Deutscher Ethikrat, Pressemeldung 26 November 2018; Anwendung von Keimbahneingriffen derzeit ethisch nicht vertretbar. Christiane Nüsslein-Volhard, FAZ, 8. Dezember 2018: Grenzen der Menschheit.

⁶ <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b>. On Human Genome Editing II. Statement by the Organizing Committee of the Second International Summit on Human Genome Editing. November 29, 2018. ⁷ Cf UN Doc. CBD/COP/14/L.31, 28 November 2018.

⁸ <https://bch.cbd.int/protocol/text/>



Verantwortungsbewusste Forschung der MPG unter besonderer Berücksichtigung der transformativen Kraft der Genom-Editierung

Die MPG steht für freie und verantwortungsbewusste Forschung⁹ und fordert ihre Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf, sich mit den ethischen Gesichtspunkten von Versuchen in Verbindung mit der Genom-Editierung auseinanderzusetzen. Sie bietet ihnen bei schwierigen ethischen Entscheidungen Unterstützung durch ihre institutionellen Einrichtungen (z.B. den Ethikrat).

Als entscheidender Beitrag zum Vertrauen der Öffentlichkeit in die Wissenschaft verpflichtet sich die MPG zu einer offenen und transparenten Kommunikation ihrer Forschung auf dem Gebiet der Genom-Editierung, einschließlich der entsprechenden Verfahren und Ziele. Neue Erkenntnisse zur Bewertung und Minimierung der Risiken von Technologien der Genom-Editierung, die im Rahmen der Grundlagenforschung der MPG gewonnen wurden, werden daher ebenso öffentlich zugänglich gemacht, wie dies bei anderen Forschungsarbeiten in der MPG der Fall ist. Als Beitrag zum Diskurs über Optionen und Entscheidungen zu Fragen von gesellschaftlichem Interesse und der Zukunft der Menschheit wird die MPG die politischen Entscheidungsträger weiterhin über die Genom-Editierung informieren und an öffentlichen Debatten teilnehmen. In diesem Prozess müssen Risiken und Nutzen bewertet und abgewogen werden. Die Menschenrechte dürfen dabei nicht verletzt werden. Die MPG setzt sich dafür ein, dass die Fortschritte in den Technologien zur Genom-Editierung und die daraus resultierenden Anwendungen (z.B. Therapien bei Krankheiten) für alle zugänglich sind. In diesem Zusammenhang werden wir sicherstellen, dass die Lizenzerteilungen mit der Forschungsfreiheit harmonisieren. Die MPG wird kritische Forschungsfelder wie Gene Drive in Wildpopulationen von Insekten beobachten und nach Möglichkeit eine aktive beratende Funktion in Deutschland und international zu Chancen, Risiken und Auswirkungen auf die Menschenrechte der jeweiligen Technologie übernehmen.

Im Bereich Genom-Editierung bei Pflanzen und Tieren fordert die MPG die Politik auf, neue und überarbeitete Normen zu verabschieden, die dem Unterschied zwischen konventioneller Gentechnik mit rekombinanter DNS-Technologie und der transgenfreien Genom-Editierung Rechnung tragen.

Im Bereich der Genom-Editierung beim Menschen bekräftigt die MPG ihr Engagement, Diskussionen über deren Einsatz zu führen, insbesondere wenn es darum geht, erbliche genetische Veränderungen zu bewirken. Die MPG stellt unmissverständlich fest, dass die Wissenschaft bei weitem nicht fortgeschritten genug ist, um sicher zur Keimbahntherapie überzugehen. Die MPG sieht die Notwendigkeit der Diskussion, wo ethische rote Linien zu ziehen sind und welches Bild wir in Zukunft vom Menschen haben. Sowohl aufgrund der ethischen Herausforderungen als auch unseres noch begrenzten Wissens über die Komplexität der Humanbiologie in Gesundheit und Krankheit kann derzeit nicht beantwortet werden, ob es möglich ist, den Menschen durch Keimbahnmodifikation, insbesondere durch die Einbringung vorteilhafter Merkmale, zu „verbessern“. Darüber hinaus werden die ethischen Standpunkte über Rechte und Werte von Menschen zwischen Individuen, Religionen und Kulturen unterschiedlich sein. Es muss auch in Zukunft Raum für eine Vielzahl von Antworten geben, ohne die Fairness beim Einsatz der Technologie von Genom-Editierung und entsprechenden Therapien in Frage zu stellen.

In Zusammenarbeit mit den politischen Entscheidungsträgern sollte die MPG internationale Normen für den verantwortungsvollen Umgang mit der Editierung menschlicher Keimbahnen mitgestalten.

Vorgehensweise in dieser Fragestellung

Im Jahr 2017 bat der Präsident der MPG den MPG-Ethikrat um Informationen und Expertenrat zu ethischen Fragen im Zusammenhang mit der Forschung, die Genom-Editierung mit CRISPR-Cas9-Methoden einsetzt. Ziel war es, eine Diskussion zu initiieren, die Öffentlichkeit zu informieren, am öffentlichen Diskurs teilzunehmen, Forderungen an die politischen Entscheidungsträger zu formulieren und die Forschungsfreiheit unter Beachtung rechtlicher und ethischer Einschränkungen zu gewährleisten.

Um den Präsidenten zu informieren, nahm 2017 eine Arbeitsgruppe des Ethikrates Beratungen auf und verfasste eine Erklärung, die ein breites Spektrum von Standpunkten abdeckte, welche für Genom-Editierung in der Grundlagenforschung sowie deren ethische, rechtliche und gesellschaftliche Auswirkungen relevant sind. Die Arbeitsgruppe berücksichtigte und diskutierte Stellungnahmen anderer Organisationen.¹⁰ Diese Stellungnahmen spiegeln einen intensiven Diskurs über die Auswirkungen der Genom-Editierung innerhalb der wissen-

⁹ Guidelines and Rules of the Max Planck Society on a Responsible Approach to Freedom of Research and Risks (Max-Planck-Gesellschaft, Hrsg., Mai 2017)

¹⁰ E.g. <https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>
<http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing/ethical-review-published-september-2016>
<https://www.gene-drives.com/gene-drives.pdf>



schaftlichen Gemeinschaft wider, der im Jahr 2015 begann und kürzlich mit dem 2. Internationalen Gipfel zur Human-genom-Editierung in Hongkong (November 2018) seinen Höhepunkt fand. In einer kürzlich in *Nature*¹¹ erschienenen Veröffentlichung hat eine prominente Gruppe von 18 Wissenschaftlern und Bioethikern ein weltweites Moratorium für die Einbringung erblicher Veränderungen in die DNS (menschliche DNS in Spermien, Eiern oder Embryonen) gefordert, um gentechnisch veränderte Nachkommen zu erzeugen. Wir haben diese Initiative zur Kenntnis genommen, werden sie aber hier nicht kommentieren, da sie nach Abschluss der Beratungen unserer Arbeitsgruppe entstanden ist. Wir halten weitere Diskussionen über die erbliche Editierung des menschlichen Genoms für notwendig.¹²

In dieser Stellungnahme werden die Kernpunkte des resultierenden Dokuments¹³ zusammengefasst und Themen beleuchtet, die in naher Zukunft innerhalb der MPG und/oder von politischen Entscheidungsträgern behandelt werden sollten. Diese Zusammenfassung ist ein erster Beitrag der

MPG zu einem Diskurs innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft und darüber hinaus, der die Diskussion über eine Reihe von für die MPG-Forschung relevanten Themen anregen soll. Die rasanten wissenschaftlichen Entwicklungen auf der Grundlage von CRISPR-Cas und anderen Werkzeugen zur Genom-Editierung sowie deren Einsatzmöglichkeiten werden weiterhin neue Fragen aufwerfen, die in der wissenschaftlichen Gemeinschaft und der breiten Öffentlichkeit diskutiert werden müssen. Als eine Organisation, die an der Spitze der Grundlagenforschung in den Biowissenschaften und der Biomedizin steht, wollen wir weiterhin unsere Standpunkte in diese Diskussionen einbringen.¹⁴

¹¹ Lander E, Baylis F, Zhang F, Charpentier E. et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature* 567: 165-168 (2019).

¹² http://www.nationalacademies.org/gene-editing/2nd_summit/

¹³ Statement (or Discussion paper) on Genome Editing by the Ethics Council of the MPG, 2018

¹⁴ The presented paper reflects the status of January 2019.