

Bericht

des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung

Technikfolgenabschätzung (TA)

Genome Editing am Menschen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Vorwort des Ausschusses	4
Zusammenfassung	7
1 Einleitung	27
2 Die wissenschaftlich-medizinischen Ziele: der Stand von Forschung und Entwicklung	31
2.1 Biomedizinische Grundlagen- und präklinische Forschung	34
2.2 Somatische Gentherapie – Potenziale, Herausforderungen und mögliche Rolle des Genome Editings.....	36
2.2.1 Bisherige Gentherapieansätze (ohne Genome Editing)	38
2.2.2 Herausforderungen bisheriger somatischer Gentherapieansätze	40
2.2.3 Möglichkeiten für weiter entwickelte und neue Therapieansätze durch Genome Editing	41
2.2.4 Herausforderungen und mögliche Limitationen somatischer Genome-Editing-Therapien	43
2.3 Potenzielle Anwendungen des Genome Editings bei frühen Embryonen und Keimbahnzellen.....	46
2.3.1 Mögliche Anwendungsfelder für medizinische Keimbahneingriffe und bisherige Versuche	47

	Seite
2.3.2	Herausforderungen und mögliche Lösungen 50
2.3.3	Genome Editing und In-vitro-Gametogenese: neue Möglichkeiten durch konvergierende Technologien 53
2.3.4	Medizinisch nicht indizierte Anwendungen des Genome Editings bei frühen Embryonen oder Keimbahnzellen? 54
2.4	Fazit 56
3	Die ethische Debatte in Fachkreisen und der Öffentlichkeit 61
3.1	Forschungsethische Fragestellungen zu Keimbahneingriffen 62
3.2	Ethische Argumente zu medizinisch indizierten Keimbahneingriffen 66
3.2.1	Positionen, die sich auf die Auswirkungen auf einzelne Menschen beziehen 68
3.2.2	Positionen, die sich auf gesellschaftliche Auswirkungen beziehen 74
3.3	Ethische Aspekte medizinisch nicht indizierter Keimbahneingriffe 76
3.4	Argumentationen, die Aspekte der Erforschung und der Anwendung von Keimbahneingriffen verbinden 77
3.5	Fazit 80
4	Einbeziehung gesellschaftlicher Interessengruppen und Rolle der breiteren Öffentlichkeit 85
4.1	Warum und in welcher Form sollte die Öffentlichkeit einbezogen werden? 85
4.2	Bisherige Aktivitäten auf internationaler Ebene 89
4.3	Aktivitäten zur Einbeziehung von Interessengruppen sowie der Öffentlichkeit in Deutschland 99
4.3.1	Ethische und wissenschaftliche Expertengremien 99
4.3.2	Förderung von Forschung und Diskursaktivitäten zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten 102
4.3.3	Rolle der Zivilgesellschaft in der Debatte 105
4.4	Rezeption des Themas Genome Editing am Menschen in der medialen Berichterstattung und der Bevölkerung 107
4.5	Fazit 110
5	Die rechtliche Lage in Deutschland und international 113
5.1	Regelungen zur somatischen Gentherapie 113

	Seite
5.2	Regulierung von Keimbahneingriffen durch das ESchG..... 116
5.2.1	Entstehung des ESchG..... 116
5.2.2	Was verbietet bzw. was erlaubt das ESchG? 118
5.2.3	Potenzielle Regelungslücken 119
5.2.4	Weitere mögliche Konfliktbereiche im Recht 122
5.3	Verfassungsrechtliche Rahmenbedingungen der Regulierung von Keimbahneingriffen 124
5.4	Zur internationalen Rechtslage 127
5.4.1	Internationale Abkommen und Vereinbarungen..... 130
5.4.2	Vorschläge in Bezug auf internationale Regelungen..... 132
5.5	Fazit 135
6	Herausforderungen und Handlungsfelder 139
6.1	Somatische Gentherapie: neue Perspektiven und Herausforderungen durch Genome Editing 140
6.1.1	Gesundheitspolitik: Chancen und Herausforderungen durch das Hochpreisprodukt Gentherapie..... 140
6.1.2	Forschungs- und Innovationspolitik: Förderungs-und Finanzierungsoptionen..... 147
6.1.3	Fazit 151
6.2	Regulierung von Keimbahneingriffen 152
6.2.1	Regulierungsfragen in Deutschland: Verhinderung oder Ermöglichung von Embryonenforschung und Keimbahneingriffen in der Zukunft 153
6.2.2	Regulierungsfragen und -optionen international..... 164
6.2.3	Fazit 170
7	Literatur 173
7.1	In Auftrag gegebene Gutachten 173
7.2	Weitere Literatur..... 173
8	Anhang 211
8.1	Abbildungen..... 211
8.2	Kästen 212
8.3	Abkürzungen..... 213
8.4	Glossar 215

Vorwort des Ausschusses

Eine Aufgabe des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung ist es, besonders vielversprechende, möglicherweise disruptive wissenschaftlich-technische Entwicklungen zu identifizieren und hinsichtlich der Förderung ihrer Anwendungspotenziale sowie möglicherweise notwendiger Regulierung zu prüfen. Bei der jüngsten Generation gentechnischer Verfahren, dem sogenannten Genome Editing, handelt es sich um eine solche innovative Methode der Biowissenschaften mit vielfältigen Nutzungsperspektiven in Medizin, Landwirtschaft und bei der industriellen Verarbeitung nachwachsender Rohstoffe.

Anwendungen am Menschen wecken einerseits besondere Hoffnungen auf neuartige Therapiemöglichkeiten, andererseits erscheinen die medizinischen Risiken schwer abschätzbar, und es werden fundamentale ethische Bedenken gegenüber vererbaren Eingriffen in das menschliche Genom, sogenannten Keimbahninterventionen, formuliert. Daher hat sich zu den Chancen und Risiken des Genome Editings in der Medizin in den vergangenen Jahren eine intensive wissenschaftliche und in gewissem Umfang auch breitere öffentliche Debatte entwickelt.

Um eine ausgewogene Informationsbasis für die weitere Befassung des Deutschen Bundestages mit diesem wichtigen Zukunftsthema zu erhalten, hat der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) mit einer Analyse und Aufarbeitung des naturwissenschaftlich-medizinischen Sachstands, der fachwissenschaftlichen ethischen und rechtlichen sowie der gesellschaftlichen und politischen Debatte zu den Anwendungen von Genome-Editing-Verfahren am Menschen beauftragt.

Der vorliegende Monitoringbericht bietet einen Überblick über die aktuellen wissenschaftlich-technischen Möglichkeiten und Ziele und beschreibt ausführlich den Stand der Erforschung und Nutzung des Genom Editings insbesondere im Bereich der somatischen Gentherapie. Er dokumentiert und diskutiert zentrale ethische Positionen und Argumente zu Keimbahneingriffen sowie die Rolle gesellschaftlicher Interessengruppen und der breiteren Öffentlichkeit im entsprechenden Diskurs. Auch die rechtliche Lage und mögliche Regelungserfordernisse in Deutschland und international werden detailliert dargestellt.

Der Deutsche Bundestag erhält mit dem Bericht des TAB eine aktuelle und fundierte Informationsgrundlage zu diesem wichtigen Themenfeld der Forschungs-, Innovations- und Gesundheitspolitik.

Berlin, den 21. Februar 2022

Kai Gehring

Vorsitzender

Dr. Holger Becker

Berichterstatter

Lars Rohwer

Berichterstatter

Laura Kraft

Berichterstatterin

Prof. Dr. Stephan Seiter

Berichterstatter

Prof. Dr.-Ing. habil.

Michael Kaufmann

Berichterstatter

Ralph Lenkert

Berichterstatter

Steffen Albrecht
Harald König
Arnold Sauter

**Genome Editing
am Menschen**

Endbericht zum Monitoring

TAB-Arbeitsbericht Nr. 191

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) berät das Parlament und seine Ausschüsse in Fragen des wissenschaftlich-technischen Wandels. Das TAB wird seit 1990 vom Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) betrieben. Hierbei kooperiert es seit September 2013 mit dem IZT – Institut für Zukunftsstudien und Technologiebewertung gGmbH sowie der VDI/VDE Innovation + Technik GmbH.

Zusammenfassung

Die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der jüngsten Generation gentechnischer Verfahren, des sogenannten Genome Editings, beflügeln seit einigen Jahren die Forschung, in der Gesellschaft, Wissenschaft und Politik wecken sie zum Teil Hoffnungen, aber auch Befürchtungen. Die Debatte fällt je nach Anwendungsbereich sehr unterschiedlich aus. Hinsichtlich der Nutzung in der Pflanzen- und Tierzucht kann im Großen und Ganzen bislang keine substantielle Änderung der seit nunmehr Jahrzehnten geführten kontroversen Debatte über die Erwünschtheit gentechnisch veränderter Produkte beobachtet werden. Dagegen hat sich hinsichtlich einer Anwendung am Menschen insbesondere für vererbare Eingriffe in das menschliche Genom, sogenannte Keimbahninterventionen, eine intensive wissenschaftliche und in gewissem Umfang auch öffentliche Auseinandersetzung entwickelt. Dabei werden grundsätzliche biomedizinische und moralische Einwände gegenüber solchen generationenübergreifenden Genomveränderungen hervorgebracht. In der Diskussion um Anwendungsmöglichkeiten der auf Körperzellen gerichteten und nicht die Vererbung beeinflussenden somatischen Gentherapie durch Genome-Editing-Verfahren wiederum spielen fundamentale Bedenken kaum eine Rolle. Hier stehen – neben den in allen Anwendungsbereichen relevanten Sicherheitsaspekten – ganz überwiegend die Hoffnungen von Forschenden und Betroffenen auf eine Verbesserung und Erweiterung gentherapeutischer Möglichkeiten im Vordergrund.

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) wurde im Frühjahr 2017 vom Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung mit einer Sachstandserhebung sowohl zur Keimbahntherapie als auch zur somatischen Gentherapie mithilfe von Genome-Editing-Verfahren beauftragt, um dem Deutschen Bundestag eine fundierte Informationsgrundlage zu den Potenzialen und Herausforderungen bieten zu können. Da sich die beiden Anwendungsbereiche stark hinsichtlich naturwissenschaftlich-technischer, medizinischer, bioethischer und rechtlicher Aspekte unterscheiden, wurden zwei verschiedene Herangehensweisen und Schwerpunkte gewählt: Während bei der Keimbahnintervention vertieft ethische und rechtliche Aspekte, die in der Fachwissenschaft und in der Öffentlichkeit diskutiert werden, untersucht wurden, wurde bei der somatischen Gentherapie vor allem der naturwissenschaftlich-medizinische Sachstand erhoben.

Handlungsbedarf und -möglichkeiten: ein Fazit vorab

Neue, im Vergleich zu den bisherigen Methoden präzisere, einfachere und universeller anwendbare Genome-Editing-Verfahren haben eine Vielzahl von Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zur Verbesserung existierender und zur Entwicklung neuer (somatischer) gen- und zellbasierter Therapieansätze angestoßen. Erste solche Therapieansätze werden klinisch erprobt. Hier bestehen in den kommenden Jahren konkrete forschungs- und innovationspolitische Handlungsmöglichkeiten im Sinne einer Unterstützung von Forschung und Entwicklung durch die öffentliche Hand (in Bezug auf Grundlagen- wie auch anwendungsorientierte Forschung). In gesundheitspolitischer Hinsicht müssen für die wohl auch weiterhin meist hohen Kosten zukünftiger zugelassener Verfahren bestehende Finanzierungsmodelle etwa der Krankenkassen durch neue Ansätze ergänzt werden.

Insgesamt steht allerdings der zukünftige Umgang mit den Möglichkeiten von Keimbahneingriffen stärker im Zentrum der politischen und gesellschaftlichen Aufmerksamkeit. Dies ist einerseits verständlich, weil die damit verbundenen ethischen Fragen besonders weitreichend und schwierig zu beantworten sind. Ande-

rerseits erscheint diese Schwerpunktsetzung nicht unbedingt angemessen, denn die Zahl von Anwendungsszenarien für Keimbahneingriffe (insbesondere für solche ohne medizinische Alternativoptionen) ist noch sehr begrenzt und die Möglichkeit ihrer wissenschaftlichen wie politischen Realisierung äußerst ungewiss.

Bei denjenigen Vertreter/innen aus Wissenschaft, Gesellschaft und Politik, die sich (bisher) an der Debatte beteiligt haben, sieht eine Mehrzahl die Durchführung von Keimbahneingriffen (d. h. klinischen Studien am Menschen) derzeit und so lange als unvertretbar an, bis Probleme der Sicherheit gelöst sind und in einer breiten öffentlichen Debatte mögliche akzeptable Anwendungen identifiziert wurden.

Die weitere Förderung der gesamtgesellschaftlichen Meinungsbildung – auf nationaler und internationaler Ebene – ist unterstützungswert, sollte aber nicht mit zu großen Erwartungen überfrachtet werden. Der Ertrag und die Wirkung von partizipativen Verfahren bleiben limitiert, solange nur hypothetische Szenarien, aber keine konkreten, belastbaren (zumindest präklinischen) Erkenntnisse zu den Erfolgsraten und möglichen Nebenwirkungen von spezifischen Keimbahneingriffen zugrunde gelegt werden können, was auf absehbare Zeit nicht der Fall sein dürfte.

Forschung zu Keimbahneingriffen in Deutschland ist durch das Verbot entsprechender Experimente im Embryonenschutzgesetz ausgeschlossen. Falls eine solche Forschung in Deutschland ermöglicht und gefördert werden sollte, müsste das Verbot entsprechender Experimente im Embryonenschutzgesetz aufgehoben werden.

Wie der Deutsche Ethikrat schon 2017 forderte, besteht insbesondere auf der internationalen Ebene Handlungsbedarf. National und international herrscht anscheinend eine breite Übereinstimmung, dass Keimbahneingriffe gegenwärtig nicht verantwortbar sind. Die anstehende Aufgabe könnte vor allem darin bestehen, durch internationale Vereinbarungen – auf verschiedenen Ebenen – zu gewährleisten, dass die Forschung zu solchen Eingriffen durch kompetente Institutionen überwacht wird und in den Ländern, in denen entsprechende Forschung erlaubt ist, bis zur Erfüllung der zuvor genannten Voraussetzungen und der Klärung ethischer Grundfragen keine klinischen Versuche (also Versuche an Menschen) durchgeführt werden.

Die wissenschaftlich-medizinischen Ziele: Stand von Forschung und Entwicklung (Kap. 2)

Genome-Editing-Methoden werden insbesondere seit dem Aufkommen des CRISPR-Cas-Systems (Glossar, Kap. 8.4) 2012 in der biologischen und biomedizinischen Grundlagenforschung breit genutzt. Mit ihnen ist es möglich, einfacher und schneller im Vergleich zu bisherigen Methoden Veränderungen im Genom verschiedener Zelltypen, einschließlich Keimzellen und befruchteter Eizellen, vorzunehmen. In einer wachsenden Zahl von Studien konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass mittels Genome-Editing somatische gen- und zellbasierte Therapien verbessert bzw. neue Therapieansätze entwickelt werden können (Abb. Z.1). Erstmals erscheinen auch Keimbahnveränderungen beim Menschen grundsätzlich technisch möglich. Solche gezielten Veränderungen waren aufgrund der Beschränkungen der älteren gentechnischen Verfahren bisher nur bei bestimmten Modellorganismen, wie Mäusen oder Ratten, durchführbar.

Genome Editing in biomedizinischer Grundlagen- und präklinischer Forschung

Mithilfe von CRISPR-Cas-Werkzeugen lassen sich in verschiedensten menschlichen Zellen einzelne Gene relativ einfach ausschalten. In der Grundlagenforschung wird dieses Vorgehen angewandt, um – gewissermaßen durch

Versuch und Irrtum – die Rolle von Genen und ihren Produkten in zellulären und medizinisch relevanten Prozessen zu untersuchen. Im Rahmen präklinischer Forschung können hierdurch, so die Erwartung der Forschenden, u. a. neue Zielmoleküle für Medikamente identifiziert werden.

Abb. Z.1 Mögliche Anwendungsfelder von somatischen Gentherapien und Keimbahninterventionen mittels Genome Editing



Eigene Darstellung

Des Weiteren können Modelle (Zellen, Gewebe, ganze Organismen) zur Erforschung von Krankheiten in Tieren und menschlichen Zellen differenzierter als bislang hergestellt werden. Dafür werden z. B. induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen, d. h. Stammzellen, die durch Reprogrammierung aus ausgereiften Körperzellen hergestellt wurden und die viele unterschiedliche Gewebetypen bilden können) und organähnliche Systeme (Organoid) genutzt – als Krankheitsmodelle in der Petrischale im Gegensatz zur Forschung an Lebewesen. Schließlich konnten Erkenntnisse über die embryonale Entwicklung gewonnen werden, indem Funktionsanalysen von Genen in frühen menschlichen Embryonen *in vitro* (in kontrollierter Laborumgebung, d. h. ohne die Embryonen zur Erzielung einer Schwangerschaft in den Uterus zu transferieren) durchgeführt wurden. Mit diesen Erkenntnissen verbindet sich die Hoffnung, beispielsweise die bisher weitgehend unbekannt Ursachen der Infertilität als Folge von frühen embryonalen Arretierungen, bei denen die Entwicklung des Embryos stoppt, zu verstehen und so perspektivisch die In-vitro-Fertilisation (IVF) verbessern zu können. Dies würde aber eine Aussonderung oder genetische Veränderung der betroffenen Embryonen voraussetzen.

Einsatz von Genome Editing bei der somatischen Gentherapie

Insbesondere in den letzten 5 bis 10 Jahren wurden verschiedene klinische Studien zu konventionellen gen- und zellbasierten Therapieansätzen, die auf dem Einbringen zusätzlicher Gene basieren, erfolgreich durchgeführt und einige entsprechende Therapien für monogene Erbkrankheiten und Krebsarten zugelassen, darunter schwere Immunstörungen, angeborene Formen von Blindheit, spinale Muskelatrophie oder β -Thalassämie sowie bestimmte Leukämieformen. Trotz der zunehmenden Erfolge und erster Zulassungen verbleibt eine Reihe von technischen Beschränkungen sowie medizinischen Risiken für diese Therapieverfahren. Dazu gehören insbesondere Probleme beim In-vivo-Gene-Delivery (d. h. beim Gentransfer in Zielzellen im Körper der Behandelten), das Risiko der Insertionsmutagenese (einer möglicherweise gravierenden Mutation infolge des nicht zielgenauen Einbaus von Genabschnitten) sowie mögliche Nebenwirkungen durch Immunreaktionen.

Einige dieser Probleme können zum Teil durch Genome-Editing-Verfahren angegangen werden. Beispielsweise sollte durch den zielgenaueren Einbau von Genen an bestimmten Stellen des Genoms das Risiko der Insertionsmutagenese reduziert werden. Darüber hinaus kann Genome Editing Therapien für mit bisherigen additiven Gentherapieansätzen nicht behandelbare Krankheiten (wie die Huntington-Krankheit) ermöglichen, bei denen die vorhandene Gensequenz verändert (editiert) werden muss. Zu einigen solchen Anwendungen wurden bereits klinische Studien begonnen.

Herausforderungen

Mit Genome-Editing-Ansätzen sind auch neue Herausforderungen verbunden. Dazu gehören vor allem die Folgen nicht beabsichtigter Veränderungen an anderen Stellen des Genoms als der eigentlichen Zielsequenz (Off-Target-Effekte), unbeabsichtigte Schäden am Zielort (»on target«) oder Immunreaktionen gegen die (aus Bakterien stammenden) Editingwerkzeuge. Insbesondere zur Detektion und Vermeidung (bzw. Reduktion) von möglichen Off-Target-Effekten wurde eine Reihe von Maßnahmen (wie neue Detektionsmethoden und modifizierte Gene-Editing-Werkzeuge) entwickelt. Da die Relevanz von Off-Target- oder unerwarteten On-Target-Effekten u. a. abhängig von dem zu verändernden Gen sowie der Zielzelle und dem Zielgewebe ist, müssen sie im Rahmen einer Sicherheitseinschätzung für jede Anwendung individuell und spezifisch untersucht und beurteilt werden.

Die Hauptherausforderung der somatischen Gentherapie bleibt jedoch auch beim Einsatz von Genome-Editing-Verfahren auf absehbare Zeit bestehen, nämlich der relativ ineffiziente und nur teilweise gewebespezifische Gentransfer bei einer direkten Behandlung mit In-vivo-Verfahren. Dadurch können insbesondere Erbkrankheiten derzeit nicht oder nicht effizient mit somatischen Gentherapieansätzen – mit oder ohne Genome Editing – behandelt werden, bei denen Schäden in mehreren und zum Teil mit den Genome-Editing-Werkzeugen nur schwer zu

erreichenden Organen hervorgerufen werden (wie bei der Mukoviszidose oder bei muskulären Dystrophien). Auch Krankheiten, bei denen eine Genmutation bereits sehr früh (z. B. schon im Uterus oder zum Zeitpunkt der Geburt) zu schweren oder irreversiblen Schäden führt, wie bestimmte Stoffwechselerkrankungen, sind so derzeit nicht effizient zu behandeln. In diesen Fällen besteht eine prinzipiell mögliche, bisher aber als zu risikoreich angesehene Option in einer somatischen Gentherapie schon im Uterus. Alternativ könnten solche Krankheiten verhindert werden, indem mittels des bereits etablierten Verfahrens der Präimplantationsdiagnostik (PID) oder aber eines theoretisch möglichen Keimbahneingriffs mittels Genome Editing bereits vor der Entstehung eines Fötus eingegriffen wird.

Genome Editing für Eingriffe in Keimbahnzellen

Durch (gezielte) Eingriffe in die DNA-Sequenz bereits vor oder bei der IVF – d. h. durch Eingriffe in Keimzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) oder in befruchteten Eizellen – kann die genetische Information *aller* Zellen des entstehenden Organismus, einschließlich seiner Keim(bahn)zellen, beeinflusst und somit eine vererbare, generationenübergreifende Veränderung des Genoms hervorgerufen werden.

Der Nachweis der prinzipiellen Durchführbarkeit solcher Eingriffe (»proof of principle«) ist seit 2015 in China, den USA und Großbritannien in verschiedenen Experimenten zum Genome Editing an frühen (einzelligen) menschlichen Embryonen in vitro (insbesondere zur Korrektur krankheitsrelevanter Mutationen) erbracht und durch Publikationen dokumentiert. Darüber hinaus wurden von dem chinesischen Forscher He Jiankui Ende November 2018 erste Daten von Experimenten präsentiert, nach denen geneditierte Embryonen zur Herbeiführung von Schwangerschaften transferiert wurden und daraus eine Geburt von mindestens einem Zwillingsspaar resultierte. Inwiefern diese Genveränderungen – die unter Missachtung einer Richtlinie, die solche Versuche in China verbietet, durchgeführt wurden – erfolgreich einer Resistenz gegen die Infektion durch das Humane Immundefizienz-Virus (HI-Virus bzw. HIV) bewirkten und welche Auswirkungen die Eingriffe hatten, ist unklar. Eine unabhängige wissenschaftliche Aufarbeitung und eine Veröffentlichung der Versuchsergebnisse sind noch nicht erfolgt.

Mögliche Indikationen für Keimbahneingriffe mithilfe von Genome Editing

Die bisherigen Ergebnisse (vor allem zur Editierungseffizienz und zu Off-Target-Mutationen) der veröffentlichten In-vitro-Experimente mit Embryonen sowie das unzureichende Wissen über das Zusammenspiel der menschlichen Gene lassen zunächst nur Anwendungen, bei denen ein einzelnes Gen verändert oder korrigiert werden müsste, überhaupt technisch realisierbar erscheinen. Hierzu gehören:

- › die Verhinderung der Weitergabe monogener Erbkrankheiten bei Paaren, die nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht Kinder ohne diese Erbkrankheit zeugen können und bei denen keine oder zu wenig Embryonen ohne Gendefekt entstehen würden, die mittels Präimplantationsdiagnostik ausgewählt werden könnten;
- › sehr ähnlich dazu die präventive Veränderung (Korrektur) von Genvarianten, die mit einem sehr hohen Krankheitsrisiko verbunden sind (wie bestimmte Mutationen in den BRCA1- oder BRCA2-[Breast-Cancer-]Genen, die Brust- und Eierstockkrebs auslösen können), sofern (wie im seltenen Fall der homozygoten Vererbung bei BRCA) Embryonen ohne solche Mutationen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht entstehen können (siehe vorherigen Spiegelstrich);
- › Ansätze zur Beseitigung früher Arretierungen von Embryonen (deren Zellen sich aufgrund einzelner Gendefekte nach der IVF nicht mehr vermehren) in Eizellvorläuferzellen oder befruchteten Eizellen, vorausgesetzt, die Ursachen lassen sich auf einzelne Gene zurückführen.

Obwohl Konstellationen von Paaren, für deren Nachkommen das Risiko einer schweren Erbkrankheit besteht und die keine oder (für eine Selektion durch PID) zu wenige gesunde Embryonen (d. h. ohne Gendefekt) zeugen können, bislang sehr selten sind, könnten diese Konstellationen bei manchen Erbkrankheiten, wie Mukoviszidose, aufgrund zunehmend besserer Behandlungsmöglichkeiten (und damit einer höheren Überlebensrate bzw. Lebenserwartung von Betroffenen) zukünftig häufiger werden. Auch Ansätze, von denen man sich erhofft, durch frühe embryonale Arretierung verursachte Kinderlosigkeit behandeln und IVF-Zyklen verbessern zu können, könnten mit dem wohl weiter zunehmenden Bedarf an IVF-Behandlungen an Bedeutung gewinnen.

Wissenschaftlich und ethisch umstritten: Keimbahneingriffe für Prävention oder Enhancement

Die Generierung einer Resistenz gegen HIV oder andere schwere Infektionskrankheiten durch die Einführung gezielter genetischer Veränderungen bzw. die Nachahmung einer natürlich vorkommenden Mutation (wie in den zuvor genannten, entgegen den Richtlinien durchgeführten klinischen Keimbahnversuchen am Menschen in China) dürfte hingegen zukünftig kaum ein anerkanntes Anwendungsziel werden. Dafür ist zu umstritten, inwiefern eine medizinische Indikation vorliegt, und es ist zu wenig bekannt, welche unerwünschten und unvorhergesehenen Effekte ein solcher Eingriff hätte. Fehlendes Wissen bezüglich der Wirkung von Genvarianten und deren Zusammenspiel macht auch ein genetisches Enhancement (also eine genetische Verbesserung im Sinn einer medizinisch nicht indizierten Optimierung bestimmter Merkmale), insbesondere eine gezielte Verbesserung komplexer Merkmale wie kognitiver Fähigkeiten, die von zahlreichen Genen bestimmt werden, aus wissenschaftlicher Sicht eher zu einer Zukunftsvision als zu einer in absehbarer Zeit realistischen Möglichkeit.

Offene Sicherheitsfragen und die Notwendigkeit zur Überprüfung der Eingriffe durch PID bleiben auf absehbare Zeit bestehen

Durch verschiedene Ansätze (wie z. B. eine Modifikation der Genome-Editing-Werkzeuge oder die Optimierung des Zeitpunktes des Einbringens der Werkzeuge) ist zwar zu erwarten, dass Eingriffe in die Keimbahn mittels Genome Editing weiter verbessert werden können. Auf Grundlage der bisherigen In-vitro-Experimente mit Embryonen sowie von Tierexperimenten lässt sich jedoch nicht absehen, ob und wann wichtige technische Probleme bezüglich der Sicherheit gelöst sein werden. Insbesondere Off- und ungewollte On-Target-Veränderungen sowie Mosaikbildungen (bei denen sich in einem Organismus Zellen mit unterschiedlicher genetischer Information bilden) bedeuten weiterhin Gesundheitsrisiken für mögliche genomeditierte Kinder sowie nachfolgende Generationen.

Es gibt zwar Überlegungen, dass sich durch Keimbahneingriffe die Embryonenselektion und -zerstörung im Rahmen der PID vermeiden lassen könnten. Eine Verwendung genomeditierter Embryonen ohne vorherige Überprüfung durch PID im Rahmen einer künstlichen Befruchtung ist aber unrealistisch, da sich das Risiko von unerwünschten Genomveränderungen nicht komplett ausräumen lässt. Insofern bestünde nach wie vor die Notwendigkeit, Embryonen zu testen und ggf. zu verwerfen. Vermeiden ließe sich dies nur, falls technische Fortschritte bei der Herstellung von Keimzellen in vitro es zukünftig erlauben würden, Genome Editing in so erhaltenen Keimzellvorläuferzellen durchzuführen, um daraus entsprechend genetisch veränderte Keimzellpopulationen zu erhalten: Hierdurch könnte sowohl ein sensitives Monitoring für unbeabsichtigte genetische Veränderungen bereits vor der Befruchtung durchgeführt werden als auch Mosaikembryonen vermieden werden.

Um zu untersuchen, ob bzw. inwieweit die Keimbahneingriffe selbst oder aber möglicherweise entstandene (nicht intendierte) und nicht vorab detektierte Veränderungen in den folgenden Generationen zu schädlichen Effekten führen, wäre ein Monitoring über mehrere Generationen hinweg notwendig. Wie ein solches langfristiges Vorhaben durchgeführt werden könnte, ist angesichts dessen, dass die zu überwachenden Betroffenen noch gar

nicht geboren sind und daher ihre Zustimmung nicht geben können, aber auch angesichts der (wegen der Seltenheit der Fälle, in denen Keimbahneingriffe überhaupt infrage kämen oder zugelassen werden könnten) voraussichtlich geringen Zahl von potenziell entsprechend Behandelten bislang unklar.

Zentrale Positionen und Argumente der ethischen Debatte zu Keimbahneingriffen (Kap. 3)

Die ethische Debatte über gentechnische Eingriffe beim Menschen wurde bereits in den 1980er Jahren intensiv geführt, als sich diese Möglichkeit erstmals als grundsätzlich realisierbar abzeichnete. Mit den ersten klinischen Studien zur Anwendung von Genome Editing in der somatischen Gentherapie sowie Experimenten zu Keimbahneingriffen beim Menschen wurden frühere Argumente erneut aufgegriffen und auf ihre Gültigkeit geprüft, außerdem wurden neue Perspektiven vor dem Hintergrund eines veränderten (global)gesellschaftlichen Umfelds formuliert. Heute wie damals liegt der Schwerpunkt der Debatte auf Fragen zu Keimbahneingriffen, da die somatische Gentherapie keine im Vergleich zu anderen innovativen Therapien grundsätzlich neuen ethischen Aspekte berührt. Eingriffe in die menschliche Keimbahn gelten ethisch als strittiger und komplexer, weil sie lebenslange, vererbare und potenziell unwiderrufliche Auswirkungen haben. Entsprechend können sich fehlerhafte Eingriffe ungleich gravierender auswirken, und die Auswirkungen lassen sich möglicherweise erst nach sehr langer Zeit bzw. bei nachfolgenden Generationen feststellen. Zudem sind bei der ethischen Bewertung die – angenommenen, prospektiven – Interessen von Personen zu berücksichtigen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs noch nicht geboren sind.

Forschungsethische Fragestellungen

Ethische Fragen stellen sich bereits bei der Grundlagen- und präklinischen Forschung zu Keimbahneingriffen. In Bezug auf Tierversuche sowie den Umgang mit menschlichen Gewebespenden ergeben sich dabei keine grundsätzlich neuen Problemlagen. Die Forschung an menschlichen Embryonen ist durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG)¹ von 1990 verboten, dies betrifft auch eine Beteiligung deutscher Forschender an der Grundlagenforschung zur Embryonalentwicklung und zu Keimbahneingriffen unter Verwendung menschlicher Embryonen. Einige Wissenschaftler/innen haben vor dem Hintergrund möglicher Anwendungen von Genome Editing am Menschen gefordert, erneut eine Debatte über die Begründung und die Reichweite des Verbots zu führen. Zur Schutzwürdigkeit von Embryonen gibt es sehr unterschiedliche ethische Positionen, die von einem kategorischen Eingriffsverbot ab der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle über Abstufungen je nach Entwicklungsstand des Embryos bis hin zur grundsätzlichen Einschränkung des Schutzes bis zum Zeitpunkt der Geburt reichen. Ausschlaggebend dafür ist unter anderem die unterschiedliche Bewertung der SKIP-Argumente, die den besonderen Status von Embryonen aus der Zugehörigkeit zur Spezies Mensch (S), der Kontinuität der Entwicklung bis hin zum erwachsenen Menschen (K), der Identität des Organismus (I) sowie dem Potenzial (P) bereits des einzelligen Embryos, sich zu einem erwachsenen Menschen zu entwickeln, herleiten. Über den grundsätzlichen Wert und die prinzipielle Schutzwürdigkeit des menschlichen Lebens hinaus besteht in der gesellschaftlichen wie fachlichen Debatte kein Konsens und es ist nicht zu erwarten, dass sich ein solcher in absehbarer Zukunft einstellt.

Sofern eine eingeschränkte Schutzwürdigkeit des Embryos angenommen wird, sind die ethischen Konflikte durch Forschung an sogenannten überzähligen oder auch an (nach Stand des Wissens) nicht lebensfähigen Embryonen geringer. Allerdings können allein mit Experimenten an solchen Embryonen nicht alle aktuell verfolgten Ziele der Grundlagen- und präklinischen Forschung erreicht werden. Einigkeit besteht unter den Forschenden

¹ Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG)

darüber, dass Tierversuche oder die Forschung an Modellorganismen nicht genügen, um das für eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen nötige Wissen zu generieren. Dies ist letztlich nur möglich, wenn solchermaßen veränderte Embryonen in eine Gebärmutter eingepflanzt und zur Geburt gebracht werden.

Ethische Argumente zu medizinisch indizierten Keimbahneingriffen

Von einer (klinischen) Anwendung von Keimbahneingriffen wurde bisher nur in dem bereits erwähnten Fall im Herbst 2018 aus China berichtet. Der Fall löste weltweit Unverständnis und Empörung aus, weil dabei mehrere ethische Grundsätze verletzt worden waren. So wurde dem Forschungsteam u. a. vorgeworfen, dass es zur Vermeidung von HIV-Infektionen bewährte und weniger riskante medizinische Möglichkeiten gibt und dass das Wissen über die Auswirkungen des Eingriffs, der eine auch natürlich vorkommende Mutation des Gens CCR5 bewirken sollte, unzureichend ist. Ferner wurde kritisiert, dass die Beteiligten nicht angemessen über die Konsequenzen der Behandlung aufgeklärt und dass die Versuche nicht mit der gebotenen Transparenz gegenüber den Behörden sowie der Scientific Community durchgeführt worden waren.

Die ethische Debatte über eine mögliche klinische Anwendung von Keimbahneingriffen wurde durch diesen Fall noch einmal intensiviert. Während grundsätzlich Einigkeit darüber herrscht, dass die Eingriffe beim gegenwärtigen Stand des Wissens und der Technik nicht zu rechtfertigen sind, reicht das Spektrum der prinzipiellen Haltungen zu Keimbahneingriffen von kategorischer Ablehnung bis zu einer grundsätzlichen Offenheit.

Argumente in Bezug auf Auswirkungen auf Einzelne

In Bezug auf einzelne Menschen steht insbesondere das Wohlergehen der von den Eingriffen betroffenen möglichen zukünftigen Kinder im Vordergrund. Gesundheitliche Schäden können gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden. Allerdings könnten weitere wissenschaftliche und medizinische Fortschritte zukünftig dazu führen, dass sich solche Risiken verringern und so in der Abwägung gegen den möglichen Nutzen weniger stark ins Gewicht fallen. Auch dann bleiben allerdings die möglichen Alternativen zu berücksichtigen: Sofern Paare nicht ganz auf Kinder verzichten möchten, sind eine Samenspende, eine Adoption oder eine sogenannte Embryonenadoption denkbar. In den allermeisten Fällen stellt zudem eine PID eine weniger riskante Alternative zu einem Keimbahneingriff dar, die allerdings selbst ethische Probleme aufwirft. Unter dem Aspekt der Schadensvermeidung sind zudem die gesundheitlichen Auswirkungen eines Keimbahneingriffs und der damit verbundenen Behandlungsschritte für die Frau sowie mögliche Risiken der notwendigen IVF-Behandlung für die gezeugten Kinder zu berücksichtigen.

Analog zur forschungsethischen Debatte geht es außerdem um die Frage, inwiefern eine gezielte Veränderung des Genoms eines Embryos mit dessen Schutz vereinbar ist. Dabei wird auf der einen Seite mit Blick auf den noch nicht geborenen Menschen argumentiert, dass ungerechtfertigt in dessen Autonomie eingegriffen wird. Auf der anderen Seite wird darauf hingewiesen, dass die Entfaltung der Autonomie durch die Behandlung überhaupt erst ermöglicht wird. Umstritten ist auch, inwiefern Eltern stellvertretend für ihre noch nicht geborenen Kinder in Eingriffe in deren Genom einwilligen dürfen und ab wann das verfügbare Wissen überhaupt die Voraussetzungen für eine informierte Einwilligung bieten kann. Die im Zuge der Behandlung und eines danach durchzuführenden Monitorings erlangten genetischen Informationen berühren zudem möglicherweise – wie in der genetischen Diagnostik typischerweise zu beobachten – die Persönlichkeitsrechte sowohl der Eltern als auch der zukünftigen Kinder. Grundsätzlich kommt dem Wunsch nach einem Kind als Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts ein hoher Wert zu. Die Möglichkeit der Prävention einer schwerwiegenden Erbkrankheit ist gegenüber anderen Rechten (u. a. des Kindes und seiner Nachkommen) unter Berücksichtigung bestehender Alternativen und der jeweiligen Risiken abzuwägen.

Mögliche Auswirkungen auf die Gesellschaft insgesamt

Befürchtungen eugenischer Tendenzen im Sinn von intentional auf eine Verbesserung des menschlichen Genpools ausgerichteten Ambitionen erscheinen zwar unbegründet. Allerdings wird in Bezug auf mögliche gesellschaftliche Auswirkungen von Keimbahneingriffen auf die Gefahr einer sogenannten liberalen Eugenik verwiesen, bei der sich eine eugenische Wirkung unkoordiniert durch das Zusammenwirken (vermeintlich) individueller Entscheidungen in Reaktion auf gesellschaftliche Einstellungen und Erwartungshaltungen ergibt. Eine weitere Befürchtung bezieht sich darauf, dass Keimbahneingriffe das Selbstverständnis von Menschen als »Autoren des eigenen Lebens« (Jürgen Habermas) untergraben und dadurch die Autonomie als Grundvoraussetzung wechselseitiger Achtung infrage stellen könnten.

Naheliegender ist die Möglichkeit, dass durch die explizite Entscheidung gegen Kinder mit bestimmten genetischen Eigenschaften sich andere Personen, die solche Eigenschaften aufweisen, diskriminiert fühlen und auf sie gesellschaftlicher Druck ausgeübt wird. Ein weiterer gesamtgesellschaftlicher Aspekt ist die Frage der Zugangsgerechtigkeit zu zukünftig möglichen Keimbahneingriffen, die allerdings noch weitgehend hypothetisch erscheint. Doch bereits jetzt stellt die Allokation von Forschungsmitteln angesichts der zu erwartenden hohen Kosten der Entwicklung von Keimbahninterventionen und der voraussichtlich geringen Zahl von Betroffenen eine spezifische Herausforderung dar.

Medizinisch nicht indizierte Anwendungen von Keimbahneingriffen

Im Fall von medizinisch nicht indizierten Anwendungen von Keimbahneingriffen, also dem genetischen Enhancement, stellen sich die genannten Fragen in verschärfter Form, denn der Wunsch, seine Kinder genetisch zu verbessern, wiegt in der ethischen Abwägung gemeinhin deutlich weniger als der Wunsch, ihnen körperliches Leid zu ersparen. Daher wird das Enhancement in den meisten Stellungnahmen deutlich kritischer beurteilt als der medizinisch indizierte Einsatz und abgelehnt. Manche Stellungnahmen, wie die des britischen Nuffield Council on Bioethics, sehen allerdings die Unterscheidung zwischen Therapie und Enhancement als nachrangig an und fordern vielmehr, bei jedem Eingriff die Rechtfertigung im Einzelnen zu prüfen. Aufgrund der ungeklärten wissenschaftlichen Fragen und des nicht im Rahmen der üblichen regulatorischen Praxis feststellbaren Nutzens erscheinen Keimbahneingriffe zu Zwecken von Enhancement auf absehbare Zeit als unrealistisch.

Argumente zum Zusammenhang von Erforschung und Anwendung

Bei Argumenten wie dem Dambruchargument werden Erforschung und Anwendung von Keimbahneingriffen in einen zwangsläufigen Zusammenhang gestellt: Demzufolge ebnet bereits die Grundlagenforschung den Weg für eine spätere, als nicht wünschenswert angesehene klinische Anwendung von Keimbahneingriffen, wobei sich die Entwicklung ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr aufhalten lässt. Teils wird auch aus strategischen Gründen für ein Verbot von klinischen Keimbahneingriffen plädiert, mit dem Argument, dass durch solche Anwendungen das Genome Editing am Menschen insgesamt in ein zweifelhaftes Licht gerückt und dadurch die Entwicklung der medizinisch wünschenswerten und erfolgversprechenden somatischen Gentherapie behindert werden könnte. Vor allem aber wird auf ein grundlegendes Dilemma verwiesen, mit dem bereits das Verbot von Keimbahneingriffen im ESchG begründet wurde: Für eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen müssten Sicherheitsfragen geklärt sein, die sich jedoch nur durch die Anwendung am Menschen beantworten lassen, da Erkenntnisse aus Tierversuchen oder aus Versuchen an Embryonen in vitro sich nur bedingt auf die Anwendung am Menschen übertragen lassen bzw. keine Aussagen über mögliche Effekte z. B. in späteren Entwicklungsstadien oder bei geborenen Kindern zulassen. Im Vergleich zu bisherigen experimentellen Therapien wird dieses

Dilemma u. a. durch die Möglichkeit, dass schädliche Effekte erst in nachfolgenden Generationen auftreten könnten, weiter verschärft. Ob klinische Versuche von Keimbahneingriffen unter diesen Umständen überhaupt zugelassen werden können, dürfte international unterschiedlich beurteilt werden. Somit stellt sich perspektivisch die Frage, wie mit Erkenntnissen umgegangen werden soll, die – beispielsweise in anderen Ländern – ungeachtet solcher Bedenken möglicherweise in Zukunft gewonnen werden. Bislang existieren auch in anderen Ländern noch keine Studienprotokolle zur Durchführung klinischer Versuche zu Keimbahneingriffen am Menschen.

Zur Rolle von gesellschaftlichen Interessengruppen und der breiteren Öffentlichkeit im Diskurs über Genome Editing (Kap. 4)

Angesichts der hohen gesellschaftlichen Relevanz und der möglicherweise weitreichenden Auswirkungen von Genome-Editing-Verfahren am Menschen wird in den meisten bisherigen Stellungnahmen die Forderung nach einer breiten gesellschaftlichen Debatte über entsprechende Anwendungen laut, insbesondere über Anwendungen an Keimbahnzellen. Die Einbeziehung von Akteuren über den Kreis der Wissenschaft hinaus soll dazu beitragen, möglichst vielfältiges Wissen und verschiedene Perspektiven in den Meinungsbildungsprozess einzubeziehen. Insbesondere Patient/innen bzw. ihre Interessenvertretungen sowie andere zivilgesellschaftliche Organisationen, aber auch religiöse Gemeinschaften und die häufig nicht näher bestimmte allgemeine Öffentlichkeit sollen in der Debatte vertreten sein. Während den gewählten politischen Vertreter/innen (auf internationaler Ebene den Vereinten Nationen bzw. der Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization – WHO]) die Rolle zugesprochen wird, regulatorische Entscheidungen vorzubereiten und zu treffen, soll die Förderung zivilgesellschaftlicher Aktivitäten und speziell von Beteiligungsverfahren dabei helfen, die Wissensbasis für diese Entscheidungen zu erweitern. In einigen Stellungnahmen wird die Schaffung unabhängiger Organisationen zur Beobachtung sowie zur Anregung der gesellschaftlichen Debatte vorgeschlagen. Die Einrichtung einer WHO-Kommission zum Genome Editing am Menschen sowie die Gründung der Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing (ARRIGE/Verein für verantwortungsvolle Forschung und Innovation zum Genome Editing) können als erste Schritte in diese Richtung verstanden werden.

Aktivitäten in anderen Ländern und auf internationaler Ebene

Wie bei vielen ethisch heiklen biomedizinischen Entwicklungen der vergangenen Jahre wurden bislang vor allem in Großbritannien gezielt Aktivitäten zur Einbindung gesellschaftlicher Gruppen organisiert. Der Nuffield Council on Bioethics erhob mithilfe mehrerer Konsultationen Perspektiven und Einstellungen der Bevölkerung, außerdem führten verschiedene Organisationen Onlinebefragungen unter Betroffenen genetischer Erkrankungen sowie der allgemeinen Bevölkerung durch. Zudem wurden durch mehrere Stiftungen sowie die Royal Society Dialogprojekte mit Betroffenen, Angehörigen und medizinischem Personal sowie verschiedenen, aus der allgemeinen Bevölkerung rekrutierten Gruppen durchgeführt. Ein weiteres Beispiel für die Beteiligung gesellschaftlicher Gruppen sind die französischen Generalstände im Jahr 2018, ein breitangelegter Diskussionsprozess, der im Rahmen der Novellierung des französischen Bioethikgesetzes verpflichtend vorgesehen ist. In diesem Zusammenhang wurden sowohl Veranstaltungen an mehreren Orten durchgeführt als auch eine Onlineplattform zum Austausch genutzt. Das Thema Genome Editing kam jedoch nur am Rande zur Sprache.

Im Gegensatz zu diesen Aktivitäten folgt die Mehrzahl der bisherigen Veranstaltungen auf internationaler Ebene dem Muster von Expertendiskussionen, bei denen die Perspektiven medizinischer oder ethischer Fachleute im Vordergrund stehen. Vielbeachtete Impulse gingen von der Initiative der US-amerikanischen National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NAS) aus, die (zum Teil mit weiteren Partnerorganisationen) u. a.

zwei Gipfeltreffen veranstalteten sowie einen Bericht zum Genome Editing am Menschen veröffentlichten. Ebenfalls große Aufmerksamkeit erregten der Bericht des Nuffield Council on Bioethics sowie die Aktivitäten des Deutschen Ethikrates zu Keimbahneingriffen. Eine unmittelbare Anbindung an politische Entscheidungsprozesse, sei es auf nationaler oder internationaler Ebene (z. B. die turnusmäßige Revision des Bioethikgesetzes in Frankreich oder die regelmäßig notwendige Erneuerung des haushaltsrechtlichen Sperrvermerks gegen die Zulassung klinischer Keimbahneingriffe in den USA), war nur bei einem kleinen Teil der Aktivitäten gegeben.

Aktivitäten und öffentlicher Diskussionsstand in Deutschland

Staatliche sowie wissenschaftliche Akteure in Deutschland sind vielfach in die internationalen Aktivitäten involviert, haben aber auch spezifisch den nationalen Diskurs angeregt. Ethische Expertengremien, wissenschaftliche Akademien und Forschungsorganisationen haben bereits früh Stellungnahmen zum Genome Editing veröffentlicht und zum Teil auch Dialoge organisiert. Auch der Deutsche Bundestag hat sich mehrfach mit den grundsätzlichen Fragen von Recht und Ethik in der modernen Medizin auseinandergesetzt.² Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert – neben interdisziplinären Forschungsverbänden sowie Klausurwochen zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten von Genome Editing – Diskursprojekte zu bioethischen Fragen, bei denen besonders Schüler/innen, aber auch die Presse und die allgemeine Bevölkerung als Zielgruppe adressiert werden. In diesem Rahmen sowie durch Aktivitäten des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) wurden mittlerweile zwei Bürgergutachten nach dem Modell von Konsensuskonferenzen erstellt, die differenzierte Positionen in Bezug auf Genome Editing und speziell Anwendungen am Menschen bzw. der menschlichen Keimbahn zeigen.

Auffällig (besonders im Vergleich zur Diskussion über Gentechnik im Agrarbereich) ist, dass sich zivilgesellschaftliche Akteure bisher nur in geringem Maß an der Debatte beteiligen. Auch in der deutschen Bevölkerung findet das Thema Genome Editing nur wenig Resonanz: Laut einer Repräsentativbefragung des BfR (2020) vom Februar 2020 haben bislang nur 14% der Befragten überhaupt etwas von Genome Editing gehört. In der medialen Berichterstattung ist das Thema jedoch durchaus präsent, eine Auswertung der überregionalen Printmedien zeigt eine seit 2013 steigende Intensität. Noch wenig untersucht sind die Einstellungen der deutschen Bevölkerung zum Genome Editing am Menschen. Im internationalen Vergleich zeigt sich die Tendenz, dass Anwendungen, die der Verbesserung menschlicher Eigenschaften dienen sollen, besonders deutlich abgelehnt werden. Medizinische Anwendungen an Ungeborenen werden in Deutschland neutral und damit etwas kritischer als in einigen anderen Ländern bewertet. Die somatische Genterapie an Erwachsenen erfährt dagegen – wie auch in anderen Ländern – vergleichsweise breite Akzeptanz.

Die rechtliche Lage in Deutschland und international (Kap. 5)

In Deutschland sind Eingriffe in das menschliche Genom mittels Genome Editing durch eine Reihe von Gesetzen geregelt. Eingriffe in somatische Zellen werden dabei rechtlich fundamental anders behandelt als gezielte genetische Veränderungen von Keimbahnzellen, für die im ESchG explizite Regelungen formuliert wurden.

2 So z. B. in der Enquete-Kommission 2002 (Enquete-Kommission 2001 u. 2002).

Regelungen zur somatischen Gentherapie

Für die somatische Gentherapie gelten insbesondere Regelungen des Straf- und des Arzneimittelrechts. Als Gentherapeutika fallen entsprechende Anwendungen unter die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007³ und unterliegen einer zentralen Zulassungspflicht durch die European Medicines Agency (EMA). Voraussetzung für eine Zulassung sind (prä)klinische Studien, die sicherstellen sollen, dass das Leben, die Gesundheit und die Selbstbestimmung der Patient/innen geschützt werden. Die Studien selbst unterliegen wiederum dem Arzneimittelgesetz (AMG)⁴ und den darin verankerten Vorgaben guter klinischer Praxis. Zudem sind internationale Normen der medizinischen Forschung zu beachten, wie sie etwa in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vereinbart wurden. Dies bedeutet etwa die Genehmigung des geplanten Vorgehens durch eine Ethikkommission und bestimmte Anforderungen für die Aufklärung und das Einholen einer informierten Einwilligung der Versuchspersonen.

Für die Herstellung von Arzneimitteln mittels gentechnologischer Verfahren und ggf. für die Forschung an Gentherapien in der präklinischen Phase haben zudem das Gentechnikgesetz⁵ sowie die Regeln guter Herstellungspraxis Gültigkeit. Arzneimittel für neuartige Therapien können zwar unter bestimmten Bedingungen von der zentralen Zulassungspflicht und von weiteren Regelungen des AMG ausgenommen sein. Allerdings müssen auch in diesem Fall für die Herstellung die entsprechenden Vorschriften beachtet und eine behördliche Erlaubnis eingeholt werden.

Regulierung von Keimbahneingriffen durch das ESchG

Auf genetische Eingriffe in die menschliche Keimbahn findet das 1991 in Kraft getretene ESchG, insbesondere § 5 (Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen), Anwendung. Das ESchG verbietet als Strafgesetz sowohl die Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen als auch die Verwendung von Keimzellen mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung. Bereits der Versuch ist strafbar. Auf den mit einem Eingriff verbundenen Zweck (z. B. Therapie oder Enhancement) kommt es nicht an. Unabsichtliche Veränderungen des Genoms von Keimbahnzellen, wie sie u. a. bei Impfungen und Strahlenbehandlungen auftreten können, sowie künstliche genetische Veränderungen von Keimzellen in vitro (z. B. zu Forschungszwecken), wenn dabei eine Verwendung zur Befruchtung ausgeschlossen ist, sind von dem Verbot ausgenommen.

Das Gesetz beruht wesentlich auf Begründungen, die in den 1980er Jahren entwickelt und später im Zuge des Gesetzgebungsverfahrens aufgegriffen wurden. Als Hauptaspekt wurde das Risiko genannt, unerwünschte genetische Veränderungen zu erzeugen und dadurch das Leben bzw. die Gesundheit der aus den behandelten Embryonen entstehenden Menschen zu gefährden. Bereits die Erforschung von Keimbahneingriffen durch klinische Versuche wurde aus diesem Grund abgelehnt. Außerdem bestand die Sorge vor der Gefahr des Missbrauchs zu Zwecken von Menschenzüchtung.

Potenzielle Regelungslücken

Aufgrund neuer Entwicklungen der naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschung haben sich Möglichkeiten ergeben, die bei der Verabschiedung des ESchG im Jahr 1990 allenfalls theoretisch vorstellbar waren. Weil diese nicht explizit im Gesetz erwähnt sind, wird diskutiert, ob sich aufgrund der verfassungsrechtlich gebotenen Wortlautgrenze für die Auslegung von Strafnormen Regelungslücken ergeben, für die eine Strafbarkeit nicht gegeben ist. Für alle gegenwärtig durchgeführten Vorhaben zur Erforschung von Keimbahneingriffen erfüllt das

3 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

4 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

5 Gesetz zur Regelung der Gentechnik (Gentechnikgesetz – GenTG)

ESchG seinen Zweck, d. h., das Verbot von Keimbahneingriffen und der Forschung an menschlichen Embryonen greift. Die Diskussion betrifft zwei Ansätze, die mögliche Regelungslücken des ESchG aufzeigen könnten:

- › *Verfahren des Zellkerntransfers* werden beispielsweise bei der Mitochondrienersatztherapie angewendet, zudem ist die Schaffung von hybriden Mensch-Tier-Zellen denkbar. Beim Spindeltransfer wird in die entkernte Zellhülle einer gespendeten Eizelle der Zellkern einer anderen Eizelle eingesetzt. Die mitochondriale Erbsubstanz und das Genom des Zellkerns der resultierenden Eizelle stammen aus zwei unterschiedlichen Quellen. Hier gibt es Auffassungen, dass ein Spindeltransfer vom ESchG nicht erfasst wird. Dabei kommt es darauf an, ob der Begriff der Veränderung einen kompletten Austausch erfasst und ob die entkernte Eizelle der Spenderin noch als Zelle im Sinne (und Wortlaut) des Gesetzes anzusehen ist.
- › Durch Reprogrammierung lassen sich *somatische Zellen in iPS-Zellen umwandeln*, die wiederum zu ganz unterschiedlichen Zellen, einschließlich Keimzellen bzw. deren Vorläuferzellen, differenziert werden können. Da das ESchG nur die künstliche Veränderung der Erbinformation von Keim(bahn)zellen verbietet, wäre es auf diesem Weg möglich, genetische Veränderungen legal an somatischen Zellen vorzunehmen und diese erst danach – ebenfalls legal – in Keimzellen bzw. deren Vorläuferzellen umzuwandeln. Allerdings ist auch diese Position juristisch strittig.

Der Spindeltransfer für eine Mitochondrienersatztherapie wurde zwar in wenigen Fällen (z. B. in Mexiko) bereits klinisch angewendet, betrifft jedoch lediglich das (nur wenige Gene umfassende) mitochondriale Genom und erlaubt keine gezielten genetischen Veränderungen. Ansätze zur gezielten Keimbahnveränderung über den Weg der Veränderung von iPS-Zellen sind bisher nur in Tiermodellen getestet bzw. möglich. Es erscheint somit unwahrscheinlich, dass in Deutschland in absehbarer Zeit gezielt Experimente unter Ausnutzung der Regelungslücken durchgeführt werden, da das ESchG die hierfür erforderliche verbrauchende Embryonenforschung sowie Keimbahneingriffe klar als verboten ausweist. In Bezug auf gentherapeutische klinische Versuche, bei denen die Keimbahn der Teilnehmenden verändert wird, gilt zudem das Verbot durch die Richtlinie 2001/20/EG⁶ über klinische Prüfungen.

Weitere mögliche Konfliktbereiche im Recht

Neben möglichen Regelungslücken kann auch die Durchsetzung des Verbots von Keimbahneingriffen Schwierigkeiten aufwerfen. So hat sich beispielsweise im Bereich der Stammzellmedizin gezeigt, dass die Kontrolle der – dezentral, d. h. in einzelnen Arztpraxen, möglichen – Behandlungen durch die Behörden in Deutschland wie auch in anderen Ländern Probleme aufwirft, weil sie nicht den gleichen Anforderungen unterliegen wie Behandlungen mit (industriell hergestellten) Arzneimitteln. In Bezug auf fortpflanzungsmedizinische Behandlungen wiederum bestehen national sehr unterschiedliche Regelungen. Diese können Betroffene mit Interesse an einem bestimmten Eingriff dazu motivieren, auf Länder auszuweichen, in denen dieser nicht verboten ist. Dabei ist kaum zu gewährleisten, dass die Informationen über die Behandlung ausreichend und korrekt sind. Zudem können sich juristische und medizinische Folgeprobleme einer Durchführung im Ausland ergeben, wie sich bei Leihmutterchaften gezeigt hat. Bei Keimbahneingriffen könnten Schadensersatzregelungen und die medizinische Weiterbehandlung im Heimatland Komplikationen nach sich ziehen, wenn es zu unerwünschten Auswirkungen kommt.

Verfassungsrechtliche Rahmenbedingungen der Regulierung von Keimbahneingriffen

Das Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland (GG) setzt der rechtlichen Regulierung von Keimbahneingriffen einen weit gesteckten Rahmen. Grundsätzlich besitzt der Deutsche Bundestag die Gesetzgebungskompetenz

6 Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln

auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin. Ausgangspunkt einer verfassungsgemäßen Regulierung ist der (absolute) Status der Menschenwürde. Darüber hinaus sind weitere Grundrechte wie der Schutz von Leben und der körperlichen Unversehrtheit, das Recht auf freie Entfaltung der Persönlichkeit sowie die Wissenschafts- und Berufsfreiheit von Bedeutung. Der Begriff der Menschenwürde spielt mit Blick auf Keimbahneingriffe eine zentrale Rolle. Einigkeit besteht darüber, dass eine Instrumentalisierung menschlichen Lebens ausgeschlossen sein muss. In Bezug auf die Implikationen des Würdebegriffs und darauf, inwiefern sich Keimbahneingriffe auf die Menschenwürde auswirken, bestehen jedoch ganz unterschiedliche Auffassungen. Bei Eingriffen in das Genom von Embryonen unterscheiden sich die Vorstellungen bezüglich des Status des Embryos und der Reichweite des Würdebegriffs stark.

Im Gegensatz zur menschlichen Würde können die weiteren rechtlichen Schutzgüter grundsätzlich gegeneinander abgewogen werden – wenn auch nicht unbedingt gleichberechtigt (z. B. ist das Recht auf Leben nach Art. 2 Abs. 2 GG nicht abwägbar mit der Wissenschaftsfreiheit aus Art. 5 Abs. 3 GG). Auch dabei wird die Frage, ob ein Eingriff in die Keimbahn sich positiv oder negativ auf die unterschiedlichen Aspekte, wie etwa die Gesundheit oder die Autonomie, auswirkt, je nach Standpunkt konträr beantwortet. Mit Blick auf die körperliche Unversehrtheit beispielsweise kann einerseits auf die Risiken des Eingriffs verwiesen werden, andererseits auf die negativen gesundheitlichen Konsequenzen, die ein Unterlassen eines Eingriffs hätte. Zudem ist jeweils zu bewerten, ob bzw. inwiefern einem Embryo bereits die entsprechenden Rechte als Trägersubjekt zugeschrieben werden können. Eine grundlegende Schwierigkeit der Debatte über diese Fragen besteht darin, dass sich die Auswirkungen möglicher Keimbahneingriffe bislang nicht realistisch abschätzen lassen.

Zur internationalen Rechtslage

Analysen zum Stand der Regulierung von Keimbahneingriffen in 39 Ländern zeigen, dass in den meisten Ländern Keimbahneingriffe verboten sind. Ein solches Verbot ist allerdings nicht immer gesetzlich fundiert und in vielen Ländern nicht eindeutig formuliert. In China beispielsweise, wo es offenbar zum bisher einzigen Fall einer klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen kam, existierten bis 2018 nur Richtlinien, die zudem schwer zu überwachen waren. Ein gesetzliches Verbot wurde erst nach dem Bekanntwerden der Versuche angestoßen. In den USA, einem weiteren Land mit fortgeschrittener Forschung zum Genome Editing am Menschen, werden präklinische Versuche an Embryonen nicht mit öffentlichen Mitteln finanziert, sind aber sonst zulässig. Klinische Studien zu Keimbahneingriffen sind aufgrund einer Budgetauflage für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) derzeit grundsätzlich nicht genehmigungsfähig. Diese Auflage muss allerdings regelmäßig durch das Parlament bestätigt werden. In Großbritannien werden fortpflanzungsmedizinische Behandlungen durch die eigenständige Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) kontrolliert. Die Verwendung von genetisch veränderten Embryonen zu Fortpflanzungszwecken ist gesetzlich verboten. Für die Zulassung von Studien wie von neuen Behandlungen ist ein geregeltes Verfahren, zum Teil unter Einbeziehung der Öffentlichkeit und ggf. des Parlaments, vorgesehen.

In mehreren internationalen multilateralen Abkommen, die auf der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte der Vereinten Nationen aufbauen, werden Keimbahneingriffe aus menschenrechtlicher Perspektive behandelt. Meist beinhalten sie keine expliziten und eindeutigen Regelungen, sondern lassen Raum für Interpretation bzw. legen nur Rahmenbedingungen möglicher Maßnahmen fest. Eine Ausnahme stellt die Oviedo-Konvention⁷ des Europarats von 1997 dar, die für die Unterzeichnerstaaten rechtlich verbindlich ist und ein vergleichsweise explizites Verbot für gezielte Eingriffe zur Veränderung des Genoms von Nachkommen formuliert. Sie wurde

7 Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin

bisher von 29 der 47 Europaratsstaaten ratifiziert – Deutschland gehört allerdings nicht zu den Unterzeichnerstaaten, da es Kritik an den Regelungen zur fremdnützigen Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen gab und der Schutz von Embryonen als zu liberal empfunden wurde.

Vorschläge für künftige internationale Regelungen

In den letzten Jahren wurde die Debatte über eine internationale Regulierung von Keimbahneingriffen intensiv geführt. Ein international abgestimmtes Vorgehen wird grundsätzlich als wünschenswert angesehen, weil dem Genome Editing am Menschen aufgrund seiner potenziell weitreichenden Auswirkungen eine globale Bedeutung beigemessen wird und weil nicht alle Länder über entsprechende eigene Regulierungssysteme verfügen. Eine häufig vorgebrachte Forderung nach einem globalen Moratorium der (klinischen) Forschung zu Keimbahneingriffen beim Menschen wird u. a. damit begründet, dass Zeit für die Klärung grundsätzlicher medizinischer wie ethischer Fragen und für die Entwicklung von Richtlinien gewonnen werden soll. Moratoriumsforderungen bleiben allerdings häufig vage und sind zudem umstritten. Kritik daran wird etwa damit begründet, dass ein internationales Verbot angesichts der weltweit sehr unterschiedlichen Haltungen in bioethischen Fragen unrealistisch sei. Stattdessen soll eine verstärkte internationale Kooperation erlauben, Kriterien für die Bewertung der Risiken von Keimbahneingriffen und Standards für Forschung und Anwendung zu entwickeln. Außerdem lasse sich so Transparenz über den Entwicklungsstand der Forschung herstellen.

Übergreifend wird darüber hinaus eine internationale öffentliche Debatte gefordert, in der die unterschiedlichen Positionen zu Keimbahneingriffen artikuliert und die Bedingungen diskutiert werden können, unter denen Keimbahneingriffe erforscht und ggf. angewendet werden sollten. Als institutioneller Rahmen sowohl für die Debatte als auch für weitergehende Aktivitäten wurden insbesondere die Vereinten Nationen sowie die WHO vorgeschlagen. Bei der WHO wurde eine Arbeitsgruppe von Fachleuten eingerichtet, die sich mit globalen Standards für die Governance und Überwachung des Genome Editings am Menschen beschäftigt. Wichtige Impulse kamen außerdem von mehreren Wissenschaftsorganisationen unter Leitung der NAS und der NAM, die zwei internationale Konferenzen veranstalteten und eine eigene Kommission eingerichtet haben.

Herausforderungen und Handlungsfelder (Kap. 6)

Bei der Nutzung des Genome Editings in der somatischen Gentherapie resultieren Herausforderungen vor allem aus den zu erwartenden hohen Kosten, die mit der Erforschung, Entwicklung und Anwendung (bei teils sehr kleinen Patientenzahlen) verbunden sind. Handlungsperspektiven in Form von Förderungs- und Finanzierungsoptionen ergeben sich hier sowohl für die Gesundheits- als auch für die Forschungs- und Innovationspolitik. Mit Blick auf Keimbahninterventionen stellen sich hingegen in erster Linie Regulierungsfragen. Dies betrifft in Deutschland hauptsächlich die Zulässigkeit von Embryonenforschung und Keimbahneingriffen sowie die Funktionen und Aufgaben von Parlament, Wissenschaft und Gesellschaft bei der Entscheidung über das weitere Vorgehen; entsprechende Regulierungsdebatten und -optionen zeichnen sich auch international ab.

Somatische Gentherapie: gesundheits- und forschungspolitische Handlungsmöglichkeiten

Derzeit sind kaum belastbare Prognosen dazu möglich, inwieweit auf Genome Editing basierende Therapieansätze bisherige konventionelle Gentherapien tatsächlich ersetzen können. Die Wirksamkeit, der (Zusatz-)Nutzen und die Sicherheit dieser Ansätze könnten dabei eine weitaus wichtigere Rolle spielen als eventuelle Kostenvorteile. Gleichzeitig wird wahrscheinlich in den kommenden Jahren mit Genome Editing eine Reihe von Therapien für Krankheiten entwickelt, die mit bisherigen Gentherapieansätzen nicht oder nicht effizient genug behandelt werden können. Außerdem scheinen vorhaltbare und damit breiter und schneller verfügbare (»off the shelf«)

Krebsimmuntherapien (z. B. CAR-T-Zelltherapien) möglich. Allerdings werden die derzeit sehr hochpreisigen gen- und zellbasierten Therapien durch Genome-Editing-Ansätze wohl nicht generell kostengünstiger werden, da wichtige Faktoren (hoher Forschungs- und Entwicklungsaufwand, kleine Zahl von Betroffenen, teure virale Gentransfervektoren und sehr hohe Risiken für Investitionen) weiterhin preisbestimmend sein dürften und sich die Preisgestaltung in der Regel auch an den bestehenden Therapiealternativen orientiert.

Mit Blick auf die Regulierung, d. h. vor allem die Zulassungsverfahren, resultieren aus der Nutzung von Genome Editing keine erkennbaren spezifischen Herausforderungen gegenüber bisherigen somatischen Gentherapieverfahren. Falls es allerdings infolge einfach anwendbarer und zugänglicher Herstellungsverfahren zu einer starken Zunahme von (Ex-vivo-)Gentherapieansätzen in ärztlicher Eigenherstellung kommen sollte – für die weniger strenge Prüfungsanforderungen gelten –, könnte es notwendig werden, Anpassungen der Ausnahmeregelungen zu prüfen.

Gesundheitspolitische Handlungsoptionen

In gesundheitspolitischer Hinsicht sind die voraussichtlich hohen Kosten von neuen gen- und zellbasierten Therapien für monogene Erkrankungen der Notwendigkeit für meist kostenintensive lebenslange medikamentöse Behandlungen gegenüberzustellen. Durch die Erwartung, nur einmalig statt dauerhaft behandeln zu müssen, könnten solche Therapien (mit oder ohne Genome Editing) auf längere Sicht zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem führen, sowohl im Einzelfall als auch insgesamt.

Damit solche Therapiemöglichkeiten für alle Patient/innen zugänglich werden, müssen neue Finanzierungs- und Erstattungsmodelle der Notwendigkeit gerecht werden, dass die hohen Forschungs- und Entwicklungskosten von Gentherapien trotz des nur einmaligen Verkaufs des Medikaments und einer oft relativ kleinen Zahl von Behandlungsfällen erwirtschaftet werden müssen. Zugleich müssen die Probleme der Krankenversicherungen berücksichtigt werden, die sich u. a. angesichts hoher Vorauszahlungen bei (noch) unklaren Langzeittherapieeffekten und der Unsicherheit, von den späteren Kosteneinsparungen tatsächlich zu profitieren, ergeben. Hierbei könnten insbesondere unterschiedliche Formen erfolgsabhängiger Erstattungsmodelle mit Teilzahlungen und Rückzahlungsoptionen durch die pharmazeutischen Unternehmen eine wichtige Rolle spielen. Von zentraler Bedeutung wären Rahmenbedingungen, die zu mehr und günstigeren Medikamenten führen. Voraussetzung dafür ist ein besseres Verständnis davon, wie Innovationsanreize für die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (zu denen monogene Erbkrankheiten gehören) und die Förderung von (mehr) Wettbewerb zwischen Unternehmen bzw. die Vermeidung von Marktmonopolen zusammenhängen.

Forschungspolitische Handlungsoptionen

In ähnlicher Weise könnten zur weiteren Entwicklung und Nutzung der gentherapeutischen Möglichkeiten, der Erkennung bzw. Reduzierung möglicher Risiken und somit der erfolgreichen Etablierung neuer Therapien neue Förder- bzw. Anreizinstrumente für ressourcenintensive Grundlagen- und translationale sowie klinische Forschung geschaffen und versuchsweise eingesetzt werden.

Die Entwicklung gen- und zellbasierter Therapien ist für Unternehmen insbesondere bei verschiedenen Krebsarten attraktiv geworden. Hier könnte die Förderung öffentlich-privater Partnerschaften und entsprechend ausgerichteter Investitionsmöglichkeiten die Vernachlässigung von Forschung an seltenen Krebsarten (z. B. bei Kindern) vermeiden helfen. Im Gegensatz zu den meist lukrativen Therapien für Krebs ist es sehr viel unsicherer, ob auch Gentherapien für viele der sehr seltenen monogenen Erkrankungen, bei denen die Investitionsrisiken sehr viel größer sein können, zukünftig in größerer Zahl zur Marktreife gebracht werden können. Deshalb könnte es sinnvoll sein, zusätzlich zu den regulatorischen Vorteilen für Orphanmedikamente (Medikamente für lebensbedrohliche bzw. chronische Erkrankungen, von denen EU-weit weniger als 5 von 10.000 Menschen betroffen sind) neue Anreize bzw. Investitionsmodelle zu erproben, die den sehr großen Herausforderungen

und Finanzierungsrisiken Rechnung tragen. Hierzu könnten (an bestimmte Bedingungen geknüpfte) Steuervorteile für entsprechende FuE-Investitionen sowie Mega-Fonds-Modelle, die die gleichzeitige Finanzierung sehr vieler, teurer und risikoreicher (aber ggf. hochprofitabler) Vorhaben ermöglichen und dadurch das Investitionsrisiko insgesamt senken, einen wichtigen Beitrag leisten.

Im öffentlichen Bereich könnte zur Ausweitung der nötigen Grundlagen- und translationalen Forschung ein umfangreiches Förderprogramm des Bundes mit dem Schwerpunkt Genome-Editing-Forschung in translationaler biomedizinischer Forschung mit klinischen Studien an universitären Einrichtungen wichtige Unterstützung leisten. Die Bedingungen eines solchen Programms müssten der unübersichtlichen Patentlage gerecht werden, die insbesondere den üblicherweise geforderten Nachweis der Handlungsfreiheit in Bezug auf Schutzrechte erschweren. In Betracht gezogen werden könnten jedoch auch unkonventionelle Ansätze zur Finanzierung öffentlicher translationaler Projekte, wie Crowdfunding-Initiativen oder öffentlich-private Mega-Fonds-Modelle.

Keimbahneingriffe: Regulierungsfragen national und international

Eine Anwendung des Genome Editings an menschlichen Keimbahnzellen zur Erzeugung genetisch veränderter Kinder ist zumindest in einem bzw. zwei Fällen offenbar bereits erfolgt. Auch wenn eine verbreitete klinische Nutzung aufgrund der ungeklärten Sicherheitsfragen in näherer Zukunft nicht erwartet wird, stellen sich angesichts der laufenden Forschung an Embryonen Regulierungsfragen, die in Fachkreisen intensiv diskutiert werden.

National: Kein drängender Handlungsbedarf erkennbar – Förderung der gesamtgesellschaftlichen Meinungsbildung wünschenswert

In Deutschland gibt es insbesondere zwei denkbare Begründungen für Forderungen, das bestehende strafrechtliche Verbot von Keimbahneingriffen zu ändern:

Erstens entstehen möglicherweise durch neue medizinische Verfahren wie den Zellkerntransfer sowie die zukünftig auch beim Menschen möglich erscheinende Herstellung von Keimzellen aus iPS-Zellen Regelungslücken im ESchG. Diese haben jedoch bislang keine erkennbare praktische Relevanz und könnten voraussichtlich schnell geschlossen werden, sodass sich daraus kein akuter Handlungsbedarf ergibt.

Zweitens könnten weitere Fortschritte bei den Genome-Editing-Techniken eine wesentliche der bisherigen Begründungen des Verbots von verbrauchender Embryonenforschung und Keimbahneingriffen zukünftig infrage stellen. Es stellt sich allerdings die Frage, welche Entwicklungs- und Anwendungsperspektiven beim gegenwärtigen Stand der Forschung und angesichts der möglichen medizinischen Risiken diesbezügliche Gesetzesänderungen ggf. rechtfertigen. In den hauptsächlich als Anwendung möglicher Keimbahneingriffe thematisierten Fällen, nämlich zur Verhinderung monogener Erkrankungen, bestehen alternative Handlungsoptionen, deren Risiken viel besser erforscht sind. Und bezüglich der meisten der ansonsten diskutierten Anwendungsszenarien dürfte das Wissen über die möglichen (Aus-)Wirkungen auf absehbare Zeit zu begrenzt bleiben:

Die Entstehung von Nachkommen mit den monogenen Erkrankungen von Elternteilen oder mit Mutationen, die z. B. mit einer sehr hohen Eintrittswahrscheinlichkeit von Krebs verbunden sind, könnte beispielsweise in den allermeisten Konstellationen durch eine PID verhindert werden. Nur sehr selten bietet diese keine oder wenig Erfolgsaussichten, zudem kann alternativ auf eine genetische Elternschaft (durch Samenspende oder Adoption) verzichtet werden.

Bei multigenbedingten oder multifaktoriellen Erkrankungen ist zum einen das Wissen über die Ursachen sowie über die genetischen Interaktionen unvollständig oder (noch) gar nicht verfügbar; zum anderen sind die technischen Verfahren, gleichzeitig an mehreren Stellen ins Genom einzugreifen, noch nicht ausgereift, sodass diese wohl auf absehbare Zeit keine realistische Anwendungsperspektive darstellen.

Dem genetischen Enhancement wurde im vorliegenden Bericht wenig Platz eingeräumt, weil auch hier die Wissensgrundlage gezielte genetische Veränderungen (insbesondere zur Modifikation komplexer Merkmale) kaum zulässt, ein medizinischer Nutzen nicht gegeben ist (und damit die Grundlage einer regulatorischen Nutzen-Risiko-Abwägung fehlt) und darüber hinaus das Ziel, Menschen genetisch zu verbessern, von vielen Fachgremien ethisch als fragwürdig bewertet bzw. abgelehnt wird. Eine gesellschaftlich und politisch mehrheitsfähige Begründung für die Zulassung der Erforschung von Keimbahneingriffen dürfte sich aus der Zielstellung Enhancement auf absehbare Zeit nicht ableiten lassen.

Weil den meisten an der bisherigen Debatte Beteiligten bewusst ist, dass die Erforschung, die Entwicklung und eine mögliche zukünftige Anwendung von Keimbahninterventionen ethisch heikle, gesellschaftliche Grundwerte betreffende Abwägungen und Entscheidungen voraussetzt, wird eine Beteiligung möglichst weiter Teile der Öffentlichkeit an der Debatte befürwortet. In Deutschland ging gerade umstrittenen bioethischen Abstimmungen, die im Deutschen Bundestag im Rahmen des parlamentarischen Verfahrens (u. a. Anhörungen und Debatten, zum Teil auch Enquete-Kommissionen zu Stammzellforschung, PID, Gendiagnostik und Organspende) durchgeführt wurden, meist eine breite (zivil)gesellschaftliche Debatte voraus. Zu den durch Keimbahneingriffe aufgeworfenen Fragen ist diese noch kaum in Gang gekommen. Lediglich vereinzelt (z. B. im Rahmen von ELSA-Projekten des BMBF [zur Untersuchung der ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte neuer Technologien]) werden gezielt partizipative Methoden zur Einbindung von Bürger/innen eingesetzt.

In einigen anderen Ländern – insbesondere im Vereinigten Königreich und zu bioethischen Fragen auch in Frankreich – werden Verfahren der Bürgerbeteiligung systematischer als bislang in Deutschland durchgeführt. Die Legitimation, Repräsentativität, Verbindlichkeit und Wirkung der Diskussionen und Konsultationen werden teils durch spezielle behördliche Verfahren, teils durch spezialisierte behördliche wie zivilgesellschaftliche Organisationen sichergestellt bzw. zu erreichen versucht.

Der Ertrag und die Wirkung einer partizipativen Meinungsbildung in Bezug auf einzelne Anwendungen dürften allerdings nach Einschätzung des TAB so lange stark limitiert bleiben, wie nur hypothetische Szenarien, aber keine konkreten, belastbaren Aussagen bzw. Erkenntnisse zu den Erfolgsaussichten und möglichen Nebenwirkungen von spezifischen Keimbahneingriffen zugrunde gelegt werden können.

International: Verhinderung unregulierter Vorstöße durch möglichst weitreichende Absprachen und Vereinbarungen

Die globale Bedeutung und die potenziell weitreichenden Auswirkungen der Technologie sowie eine unzureichende Regulierung in einigen Ländern lassen eine Kooperation auf internationaler Ebene ratsam erscheinen. Bereits früh wurden Regulierungsfragen nicht nur in nationalen Kontexten diskutiert. Vielfach wird auch international eine stärkere Einbeziehung der Öffentlichkeit in die Debatte gefordert. Dabei bestehen die gleichen grundsätzlichen Schwierigkeiten wie auf nationaler Ebene.

Die Vorschläge für eine internationale Regulierung von Keimbahneingriffen reichen von Absprachen bezüglich der Rahmenbedingungen der Erforschung und Anwendung von Keimbahneingriffen bis zur Einführung global übergreifender Regeln bzw. Moratorien. Es ist angesichts beträchtlicher Unterschiede in der Bewertung und der daraus resultierenden Praxis fortpflanzungsmedizinischer Behandlungen fraglich, ob verbindliche transnationale Vereinbarungen innerhalb eines absehbaren Zeitraums erzielt werden können, zumal entsprechende Forderungen bisher nur selten konkret ausformuliert wurden. Die Forderung nach einem Moratorium ist zwar populär und wurde nach Bekanntwerden der klinischen Anwendung in China 2018 erneut vermehrt erhoben. Mit einem solchen Aufschub könnte ein Signal gegen voreilige Anwendungen gesetzt und Zeit für umfassendere Diskussionen gewonnen werden. Doch es wird eingewandt, dass ein Moratorium, selbst wenn eine internationale Einigung erzielt werden könnte, kaum zu kontrollieren wäre und zudem auch die als sinnvoll angesehene Risikoforschung unterbinden könnte.

Da aber ein international abgestimmtes Vorgehen grundsätzlich wünschenswert erscheint, fokussieren internationale Aktivitäten – insbesondere die von der WHO und mehreren wissenschaftlichen Akademien eingerichteten Sachverständigengremien – auf die Sammlung von Informationen zur Schaffung von Transparenz über aktuelle Entwicklungen und Forschungsarbeiten, auf den Austausch mit möglichst unterschiedlichen Interessensgruppen über ethische, gesellschaftliche und wissenschaftliche Perspektiven sowie auf die Entwicklung wissenschaftlicher Standards für die klinische Forschung bzw. die Umsetzung in Therapien. Seit längerer Zeit befassen sich auch die Bioethikkommissionen der United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO/Organisation der Vereinten Nationen für Bildung, Wissenschaft und Kultur) und des Europarats mit der Regulierung von Keimbahneingriffen im internationalen Kontext. Als Ansatz zu einer nicht gesetzlichen Regulierung (etwa durch von anerkannten Organisationen wie der WHO empfohlene Standards) wird nicht zuletzt das dezentrale, vernetzte Zusammenwirken ganz unterschiedlicher, auch nicht staatlicher Akteure vorgeschlagen, nicht zuletzt mit Blick auf Maßnahmen zur Anregung der gesellschaftlichen Debatte zur Diskussion.

Konkret könnte die politische Aufgabe der kommenden Jahre darin bestehen, international zu gewährleisten, dass die Forschung zu Keimbahneingriffen durch kompetente Institutionen überwacht wird und dass Versuche an Menschen vorerst unterbleiben. Wichtig wären hierfür eine internationale Debatte über die Bedingungen, unter denen Keimbahneingriffe möglicherweise zulässig sein könnten, sowie die Ausarbeitung von Vereinbarungen etwa zur systematischen Informationszusammenführung und für den kontinuierlichen Austausch, zu Förder- oder Publikationsbedingungen, zu Zulassungsaufgaben für klinische Prüfungen sowie zur Rolle internationaler Beobachtungsgremien.

Auch wenn die möglichen Handlungsoptionen auf der internationalen Ebene weitreichend sind, bleiben die Einflussmöglichkeiten für ein einzelnes Land wie Deutschland dabei eng begrenzt. Allerdings stellt ein sichtbares Engagement zur Stärkung des internationalen Diskurses eine Option dar, die verfolgenswert erscheint, zudem könnte Deutschland wichtige Beiträge zur Aushandlung internationaler Vereinbarungen leisten.

1 Einleitung

Thematischer Hintergrund

Die jüngste Generation gentechnischer Verfahren, das sogenannte Genome Editing, und darunter insbesondere Methoden, die auf dem einfach, kostengünstig und vielfältig anwendbaren CRISPR-Cas-System⁸ beruhen, hat seit einigen Jahren einen Forschungsboom sowohl in der Pflanzen- und Tierzucht als auch in der Humanmedizin ausgelöst. Viele Forschende erwarten durch die nun möglich werdende gezielte Modifikation endogener, zelleigener, Gene eine Erweiterung genbasierter Therapiemöglichkeiten, die neben der somatischen (d. h. auf Körperzellen gerichteten und nicht die Vererbung beeinflussenden) Gentherapie prinzipiell auch Keimbahninterventionen (d. h. einen dauerhaften, generationenübergreifenden Eingriff in das menschliche Genom) umfassen.

Berichte über Versuche chinesischer Forschender an nicht entwicklungsfähigen frühen einzelligen menschlichen Embryonen lösten ab Anfang 2015 eine intensive wissenschaftliche und ethische, in gewissem Umfang auch politische und öffentliche Debatte aus, die durch weitere Versuche an Embryonen, u. a. in Großbritannien und den USA, befeuert wurde. Argumente und Bedenken der bereits Ende der 1990er Jahre geführten Debatte über die – damals theoretische – Möglichkeit von Keimbahneingriffen wurden erneut aufgegriffen und mit Blick auf die sich abzeichnenden Möglichkeiten diskutiert und durch neue Sichtweisen ergänzt.

In Deutschland legten im Sommer 2015 zuerst die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Reich 2015) und danach gemeinsam die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V., die acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, die Akademienunion sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (Leopoldina et al. 2015) Stellungnahmen zu einer ersten Bewertung und zum weiteren Umgang mit Genome Editing beim Menschen vor und sprachen sich für ein internationales Moratorium für Keimbahninterventionen aus. Ein generelles Forschungsmoratorium wurde nicht gefordert, sondern vielmehr die weitere Abklärung möglicher Chancen und Risiken des Verfahrens sowie eine gesellschaftliche Debatte über die ethischen und rechtlichen Aspekte von Keimbahneingriffen. Diese Debatte wurde daraufhin vom Deutschen Ethikrat in einer Reihe von Veranstaltungen vorangetrieben, teils gemeinsam mit der Leopoldina und/oder der DFG, teils in Sitzungen mit Ethikräten anderer Staaten, darunter dem britischen Nuffield Council on Bioethics, der bereits Ende 2014 ein besonders umfangreiches Arbeitsprogramm zum Genome Editing begonnen hatte.

Im Februar 2017 veröffentlichten die National Academy of Sciences (NAS) und die National Academy of Medicine (NAM) einen ausführlichen »Consensus Report« (NAS 2017). Darin wurden Kriterien für eine mögliche Zulässigkeit von klinischen Versuchen für Keimbahnveränderungen definiert, zugleich wurde festgestellt, dass die Kriterien bis dato nicht erfüllt waren. Eingriffe in das menschliche Genom zu Zwecken einer medizinisch nicht indizierten Optimierung, also für ein sogenanntes Enhancement, wurden explizit abgelehnt. Im März 2017 veröffentlichte der European Academies' Science Advisory Council (EASAC 2017b) mit Geschäftsstelle an der Leopoldina einen Bericht zu allen Anwendungsbereichen von Genome Editing. Mit den Empfehlungen zum Humanbereich wird die Notwendigkeit weiterer Forschung unter Beachtung geltender rechtlicher und ethischer Regeln und Prozeduren betont. Zur klinischen Anwendung von Keimbahninterventionen heißt es in der begleitenden

8 Bei CRISPR-Cas handelt es sich um ein ursprünglich in Bakterien in verschiedenen Variationen vorkommendes Abwehrsystem gegen Viren. Die Entdeckung seiner Funktionsweise ermöglichte es, das System für die gezielte Veränderung von Erbgut in Zellen zu adaptieren; die Forscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna erhielten dafür 2020 den Nobelpreis für Chemie (weiteres zu CRISPR-Cas im Glossar, Kap. 8.4).

Pressemitteilung (EASAC 2017a): »Eine klinische Anwendung von Keimbahnveränderungen (die vererbbar wären) wirft schwierige Fragen auf, und es wäre unverantwortlich, damit fortzufahren, bevor die relevanten wissenschaftlichen, ethischen, sicherheits- und effizienzbezogenen Fragen geklärt sind und ein breiter gesellschaftlicher Konsens besteht.«⁹

Ebenfalls im März 2017 gab die Leopoldina (Bonas et al. 2017) ein Diskussionspapier heraus, in welchem sich die Autor/innen für den »Einsatz von genome editing zur Erforschung der menschlichen Embryonalentwicklung«, die »Erforschung von Keimbahntherapien und -effekten« sowie die »Verwendung von Embryonen für Forschungszwecke« aussprachen, wofür eine Änderung der Rechtslage notwendig wäre. Ein genetisches Enhancement wurde auch von Bonas et al. (2017) abgelehnt.

Darüber hinaus wurden seit Herbst 2016 in Deutschland in mehreren vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten interdisziplinären Forschungsprojekten ethische, rechtliche und soziale Aspekte moderner Verfahren der Genom-Editierung und deren möglicher Anwendungen untersucht, wobei in gut der Hälfte humanmedizinische Aspekte thematisiert wurden.¹⁰ Auch mehrere Diskursprojekte zum Genome Editing wurden durch das BMBF gefördert.¹¹

Zielsetzung und Vorgehensweise

Ziel der Beauftragung des TAB durch den Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung, die im Frühjahr 2017 erfolgte, war eine Sachstandserhebung sowohl zur Keimbahntherapie als auch zur somatischen Gentherapie mithilfe von Genome-Editing-Verfahren, um dem 19. Deutschen Bundestag eine fundierte Informationsgrundlage für die weitere Diskussion dieser bioethisch zentralen Anwendungsbereiche bieten zu können.

Da sich die beiden Anwendungsbereiche stark hinsichtlich naturwissenschaftlich-technischer, medizinischer, bioethischer und rechtlich relevanter Aspekte unterscheiden, wurden zwei verschiedene Herangehensweisen und Schwerpunkte gewählt: Während bei der Keimbahntherapie ethische und rechtliche Diskurse, die in der Fachwissenschaft und in der Öffentlichkeit geführt worden waren, ausgewertet wurden, wurde bei der somatischen Gentherapie vor allem der naturwissenschaftlich-medizinische Sachstand erhoben.

Bei der Keimbahntherapie stellen sich insbesondere Fragen nach der medizinischen Begründbarkeit, den potenziellen Risiken und der ethischen Vertretbarkeit, der Notwendigkeit einer Überprüfung und Revision der rechtlichen Vorgaben in Deutschland und von Regulierungsmöglichkeiten auf internationaler Ebene. Um die laufende ethische und rechtliche, fachwissenschaftliche und öffentliche Debatte nachzuzeichnen und zu analysieren, wurden die folgenden beiden Gutachten vergeben:

- › Keimbahntherapie: ethische und rechtliche Diskursanalyse – zwischen Anwendungsszenarien und dauerhaftem Verbot. Prof. Dr. Ulrich M. Gassner, Janet Opper, Vasilija Rolfes, Prof. Dr. Heiner Fangerau; Augsburg
- › Ethische und rechtliche Aspekte der Keimbahnintervention durch Genom-Editierung: Zwischen Anwendungsszenarien und dauerhaftem Verbot. Dr. Robert Ranisch, Prof. Dr. Tanja Henking; Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen

Zu den Anwendungsperspektiven, den damit verbundenen Sicherheitsfragen und dem hieraus resultierenden Forschungsbedarf des Genome Editings bei der somatischen Gentherapie wurde das folgende Gutachten vergeben:

9 Übersetzung TAB, im Original: »Clinical use of germline interventions (that would be heritable) poses difficult issues and it would be irresponsible to proceed until and unless the relevant scientific, ethical, safety and efficacy issues have been resolved and there is broad societal consensus.«

10 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/forschungsprojekte-zu-elsa-der-genom-editierung-9607.php (19.3.2021)

11 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/diskurse-7009.php (19.3.2021)

- › Genome Editing in der somatischen Gentherapie: Risiko-Nutzen-Abwägung, Machbarkeit und aktuelle Implikationen, Dr. Ulrike Abramowski-Mock, Dr. Lilian Marx-Stölting, Prof. Dr. Boris Fehse; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Im April 2018 wurden in einem nicht öffentlichen Fachgespräch mit Bundestagsabgeordneten, Mitarbeiter/innen und Fraktionsreferent/innen, geladenen Fachleuten und Stakeholdern Ergebnisse der Gutachten und eine erste Auswertung des TAB zur Diskussion gestellt. Angesichts des gesellschaftlichen und politischen Diskussionsbedarfs standen dabei Fragen zu einer möglichen Keimbahntherapie im Vordergrund. Ein besonderes Augenmerk wurde auf Regulierungslücken sowie die internationale Governance der Forschung gelegt.

Der ursprünglich vorgesehene Abgabetermin des TAB-Berichts im Sommer 2018 wurde nicht eingehalten – zunächst um eine ausführliche Stellungnahme des Nuffield Council on Bioethics und damit verbundene Diskussionsbeiträge erfassen zu können, danach aufgrund des Bekanntwerdens der Geburt zweier Kinder in China im November 2018, in deren Keimbahn gezielt eingegriffen wurde, was weltweite Debatten und Gründungen neuer Gremien und Initiativen zur Folge hatte. Durch die Verschiebung der Berichtsabgabe in das Jahr 2019 konnte somit auch die Stellungnahme des Deutschen Ethikrates (2019) zu Eingriffen in die menschliche Keimbahn vom Mai 2019 berücksichtigt werden. Schließlich konnte die anwendungsübergreifende TA-Untersuchung der TA-SWISS (Lang et al. 2019; Rey 2019), dem schweizerischen Pendant des TAB, zum Genome Editing mit den Ergebnissen aus dem TAB-Projekt abgeglichen werden. Der TAB-Bericht wurde für die Veröffentlichung mit Stand vom März 2021 nochmals aktualisiert.

Die Projektbearbeiter des TAB, Steffen Albrecht, Harald König und Arnold Sauter, möchten sich sehr herzlich bei den Gutachter/innen für die gute Kooperation und geduldige Begleitung, u. a. in Form der Kommentierung von Kapitelentwürfen, bedanken. Die Verantwortung für die Auswahl, Interpretation und Einarbeitung der Ergebnisse aus den Gutachten liegt ausdrücklich bei den Verfassern des vorliegenden Berichts.

Ein besonderer Dank geht auch an Christoph Kehl und Christoph Revermann für die Durchsicht und Kommentierung von Entwurfsversionen sowie an Brigitta-Ulrike Goelsdorf für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und die Erstellung des Endlayouts sowie an Carmen Dienhardt für die Bearbeitung der Abbildungen.

Aufbau des Berichts

Kapitel 2 behandelt die wissenschaftlich-medizinischen Ziele und dokumentiert ausführlich den Stand der Erforschung und Entwicklung des Genom Editings am Menschen. Nach einer Einführung in die Anwendung von Genome-Editing-Verfahren in der biomedizinischen Grundlagen- und präklinischen Forschung (Kap. 2.1) werden zunächst die Potenziale, die Herausforderungen und die Funktion von Genome Editing für die somatische Gentherapie beschrieben (Kap. 2.2), danach die denkbaren Anwendungen bei frühen Embryonen und Keimbahnzellen (Kap. 2.3).

Kapitel 3 bietet einen Überblick über zentrale Positionen und Argumente der ethischen Fach- und weiteren öffentlichen Debatte zu Keimbahneingriffen. Die Gliederung folgt dabei den Phasen von Forschung und Entwicklung hin zu einem möglichen klinischen Einsatz, beginnend bei der Grundlagenforschung (Kap. 3.1) über klinische Versuche und die Anwendung zu medizinischen Zwecken (Kap. 3.2) bis zur Anwendung auch für nicht unmittelbar therapeutische Zwecke (Kap. 3.3). Dargestellt werden außerdem Argumentationen, die Aspekte der Erforschung und der Durchführung von Keimbahneingriffen verbinden (Kap. 3.4).

In Kapitel 4 werden die Einbeziehung gesellschaftlicher Interessengruppen und die Rolle der breiteren Öffentlichkeit in der Debatte über Keimbahneingriffe mittels Genome Editing hinsichtlich der zugrundeliegenden Zielsetzungen und Begründungen diskutiert (Kap. 4.1) und die wesentlichen bisherigen Aktivitäten auf internationaler

Ebene (Kap. 4.2) sowie speziell in Deutschland (Kap. 4.3) dokumentiert. Kurz zusammengefasst wird darüber hinaus der aktuelle Wissensstand hinsichtlich der Rezeption des Themas Genome Editing am Menschen in der medialen Berichterstattung und der Bevölkerung in Deutschland (Kap. 4.4)

Kapitel 5 widmet sich der rechtlichen Lage in Deutschland und international. Die Regelungen zur Erforschung und Anwendung der somatischen Gentherapie (Kap. 5.1) stammen vor allem aus dem AMG, sie sind hochdifferenziert, aber nicht grundsätzlich umstritten. Daher werden sie nur im Überblick dargestellt, während sich in den folgenden Kapiteln der Anwendung des Genome Editings in der Keimbahn gewidmet wird: Kapitel 5.2 der konkreten Regulierung von Keimbahneingriffen im deutschen Recht (Entstehung, Ausrichtung sowie absehbare Regelungslücken und Konfliktbereiche des ESchG), Kapitel 5.3 den verfassungsrechtlichen Rahmenbedingungen der rechtlichen Regulierung von Keimbahneingriffen und Kapitel 5.4 der Regulierung von Keimbahneingriffen im internationalen Kontext (Überblick über internationale Abkommen und Vereinbarungen sowie zu Vorschlägen in Bezug auf internationale Regelungen).

Im abschließenden Kapitel 6 werden Herausforderungen und Handlungsfelder in beiden Anwendungsbereichen, der somatischen Gentherapie sowie der Keimbahntherapie, dargestellt. Bei der – weitaus weniger umstrittenen – Nutzung des Genome Editings in der somatischen Gentherapie (Kap. 6.1) resultieren Herausforderungen vor allem aus den zu erwartenden hohen Kosten, die mit der Erforschung, Entwicklung und Anwendung (bei teils sehr kleinen Patientenzahlen) verbunden sind. Handlungsperspektiven in Form von Förderungs- und Finanzierungsoptionen ergeben sich hier sowohl für die Gesundheits- (Kap. 6.1.1) als auch für die Forschungs- und Innovationspolitik (Kap. 6.1.2). Mit Blick auf die Keimbahntherapie (Kap. 6.2) geht es hingegen vor allem um Regulierungsoptionen. In Deutschland betrifft dies die Grundsatzfragen einer Verhinderung oder Ermöglichung von Embryonenforschung und Keimbahneingriffen sowie die Rollen und Aufgaben von Parlament, Wissenschaft und Gesamtgesellschaft bei der Entscheidung über das weitere Vorgehen (Kap. 6.2.1). Doch auch international können Regulierungsfragen und -optionen (Kap. 6.2.2) benannt werden.

2 Die wissenschaftlich-medizinischen Ziele: der Stand von Forschung und Entwicklung

Vor der Entwicklung von Genom-Editing-Verfahren konnten Gene in der Regel nur im Reagenzglas (in vitro) gezielt verändert bzw. repariert und anschließend als zusätzliche Kopien – als sogenannte Transgene oder als therapeutische Gene bei der Gentherapie – ungezielt in das Erbgut (Genom) von Zellen integriert oder als nicht integrierende, episomale DNA-Moleküle (in Form bestimmter viraler Gentransfervektoren, Kasten 2.2) eingebracht werden (Genaddition) (Pray 2008; Verma/Weitzman 2005). Direkte, gezielte Modifikationen im Genom von Zellen waren mit den existierenden Techniken nur sehr ineffizient und aufwendig umzusetzen und daher auf ganz wenige, sehr spezifische Modellorganismen (vor allem die Maus) und bestimmte Zelllinien beschränkt¹² (Capecchi 2005; Urnov 2018; zu Modellen allgemein Glossar, Kap. 8.4).

Im Vergleich dazu ermöglichen Genome-Editing-Werkzeuge und insbesondere solche, die auf dem CRISPR-Cas-System basieren, relativ einfach, schnell und kostengünstig, mit weniger Fehlern und damit insgesamt effizienter die Einführung unterschiedlicher Veränderungen in das Genom verschiedener Zelltypen (Kasten 2.1), einschließlich Keimzellen sowie befruchtete Eizellen (Zygoten) bzw. einzellige Embryonen. Solche Eingriffe können im ortsspezifischen Einbau oder Austausch von Genen oder der Korrektur einzelner bzw. weniger Basenpaare bestehen (Adli 2018; Anzalone et al. 2020; Wang et al. 2016).

Vor allem die Möglichkeit, mit Genome-Editing-Werkzeugen befruchtete Eizellen direkt und gezielt genetisch zu modifizieren, hat das Erzeugen von Organismen mit genetischen Veränderungen in allen Zellen (einschließlich der Keimzellen und ihren Vorläuferzellen) stark vereinfacht und das Spektrum von so behandelbaren Arten deutlich erweitert (Dow 2015; Wang et al. 2016). Insbesondere wurden dadurch gezielte Eingriffe in die Keimbahn¹³, die somit zu vererbaren, generationenübergreifenden Erbgutveränderungen führen, bei Arten mit längerer Generationszeit wie Schwein, nicht humanen Primaten (Dow 2015; Sato/Sasaki 2018) oder Mensch (Kap. 2.3) deutlich erleichtert bzw. erst ermöglicht.

Kasten 2.1 Genome-Editing-Werkzeuge

Die derzeit am häufigsten genutzten Genome-Editing-Werkzeuge (Abb. 2.1) gehören zu den *Designernukleasen* und vereinigen zwei entscheidende Funktionen: erstens eine programmierbare Erkennungsfunktion zum spezifischen Auffinden und Ansteuern quasi jeder gewünschten DNA-Sequenz in komplexen Genomen (eine

-
- 12 Solche genetischen Eingriffe erforderten den Einbau der zuvor in vitro veränderten Genbereiche in komplexe rekombinante DNA-Moleküle, sogenannte Targetingvektoren für die homologe Rekombination. Über diese können dann in vitro veränderte DNA-Sequenzen in entsprechende (homologe) Genbereiche im Genom von Zellen eingebaut oder gegen diese ausgetauscht werden und (die sehr seltenen) korrekt modifizierte Zellen können über Selektionsmarkergene (die Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika verleihen) selektioniert werden. Mit dieser sehr anspruchsvollen und aufwendigen Technik können Gene inaktiviert (Gen-Knock-out) oder verändert werden (Gen-Knock-in). Die Beschränkung auf wenige Zelllinien (in Zellkultur) und Modellorganismen (zur Herstellung von genetisch veränderten Tieren, die diese Veränderungen weitervererben) ergibt sich daraus, dass der für den gezielten Einbau notwendige zelluläre Reparaturmechanismus (die homologe Rekombination) bei diesem Verfahren nur in wenigen Zelllinien oder in embryonalen Stammzellen effizient genug aktiviert bzw. genutzt werden kann. Hierzu gehören insbesondere embryonale Stammzellen der Maus oder der Ratte, die dann – nach Selektion und der Vermehrung der wenigen (korrekt) veränderten Zellen – in weiteren, mehreren Generationen umfassenden Schritten zur Generierung von Tieren mit entsprechend modifiziertem Genom verwendet werden können.
- 13 Unter Keimbahn werden bei vielzelligen Tieren die Zellen bzw. die Zelllinie verstanden, aus denen die Keimzellen (Spermien, Eizellen) hervorgehen und über die das väterliche bzw. mütterliche Erbgut an die Nachkommen weitergegeben wird. Den Keim(bahn)zellen gegenüber steht die große Mehrzahl der verschiedenen Arten von Körper- bzw. somatischen Zellen.

Art molekulares Navigationssystem) und zweitens eine Funktion zum Schneiden des DNA-Doppelstrangmoleküls (Nukleasefunktion), wodurch an der erkannten DNA-Sequenz ein Doppelstrangbruch (DSB; Glossar, Kap. 8.4) eingeführt wird (Chandrasegaran/Carroll 2016). Dieser führt zu einer Aktivierung zelleigener Reparaturmechanismen, die dann zu Veränderungen von Gensequenzen genutzt werden können (Jasin/Haber 2016).

Hierbei können zum einen Gene über Mechanismen zum relativ schnellen Verbinden der DNA-Enden (wie »classical non-homologous end joining« – c-NHEJ [Glossar, Kap. 8.4] oder »alternative end joining« – a-EJ) verändert werden, da diese Mechanismen zu Ungenauigkeiten neigen (Ceccaldi et al. 2016; Chang et al. 2017). So entstehen in der Regel kleinere Insertionen, also Basenpaareinfügungen, oder Deletionen, also Basenpaarverluste (Indels) (Allen et al. 2018; Chakrabarti et al. 2019; Chang et al. 2017; Glossar, Kap. 8.4).¹⁴ Jedoch wurden kürzlich auch große Deletionen und Rearrangements als Ergebnis CRISPR-Cas9-induzierter DSB beschrieben (Adikusuma et al. 2018; Kosicki et al. 2018; Ledford 2020). In proteinkodierenden Genbereichen führen Deletionen oder Insertionen meist zu deren Inaktivierung. Zum anderen können Genomsequenzen über Mechanismen, die entsprechende (homologe) Sequenzen einer miteingebrachten DNA-Matrize zur Reparatur des Doppelstrangbruchs benutzen können (»homology-directed repair« – HDR),¹⁵ präzise und quasi beliebig modifiziert werden (Bhargava et al. 2016; Jasin/Haber 2016; Miura et al. 2017), d. h. in einer Art Copy-and-paste-Modus.

Die ab Mitte der 1990er Jahre entwickelten Zinkfingernukleasen (ZFN) und die seit 2010 verwendeten Transcription-Activator-like-Effector-Nukleasen (TALEN) werden über gentechnologische Methoden durch das Zusammenfügen DNA-bindender (Zinkfinger- bzw. TALE-Repeats) und DNA-schneidender Proteinteile verschiedener Organismen gezielt hergestellt und in verschiedensten Organismen (u. a. in Pflanzen, Insekten, Fischen und Säugetieren) sowie in klinischen Versuchen zur Gentherapie von menschlichen (somatischen) Zellen eingesetzt (Chandrasegaran/Carroll 2016; Dunbar et al. 2018; Glossar, Kap. 8.4).

Seit 2012 werden Werkzeuge entwickelt, die auf dem CRISPR-Cas9-System, einem in Bakterien natürlich vorkommenden Abwehrsystem gegen Viren, basieren (Jinek et al. 2012). Die DNA-Erkennung erfolgt hier über ein kurzes Guide-RNA-Molekül (Glossar, Kap. 8.4), das mit einer entsprechenden komplementären Zielsequenz im Genom interagiert. Die DNA-Schneidefunktion beruht auf dem Proteinteil (Cas9) des Systems (Cong et al. 2013; Jinek et al. 2012). Mittlerweile wurden weitere CRISPR-Nukleasesysteme, die für die Genomeditierung genutzt werden können, entdeckt, wie z. B. CRISPR-Cpf1 (Komor et al. 2017; Nakade et al. 2017).

Auf CRISPR basierende Systeme können über ihre kurzen Guide-RNAs sehr viel einfacher, schneller und günstiger als ZFN und TALEN »(um)programmiert« (Komor et al. 2017) werden und ermöglichen über die gleichzeitige Zugabe mehrerer Guide-RNAs die simultane Veränderung mehrerer Genomsequenzen (Multiplexing) (Cong et al. 2013; Jakočiūnas et al. 2015). Aufgrund dieser Vorteile hat sich das CRISPR-Cas-System weltweit schnell in Labors verbreitet und – zumindest in akademischen Labors bzw. der Grundlagenforschung – zum derzeit meistverwendeten Genome-Editing-Werkzeug entwickelt.

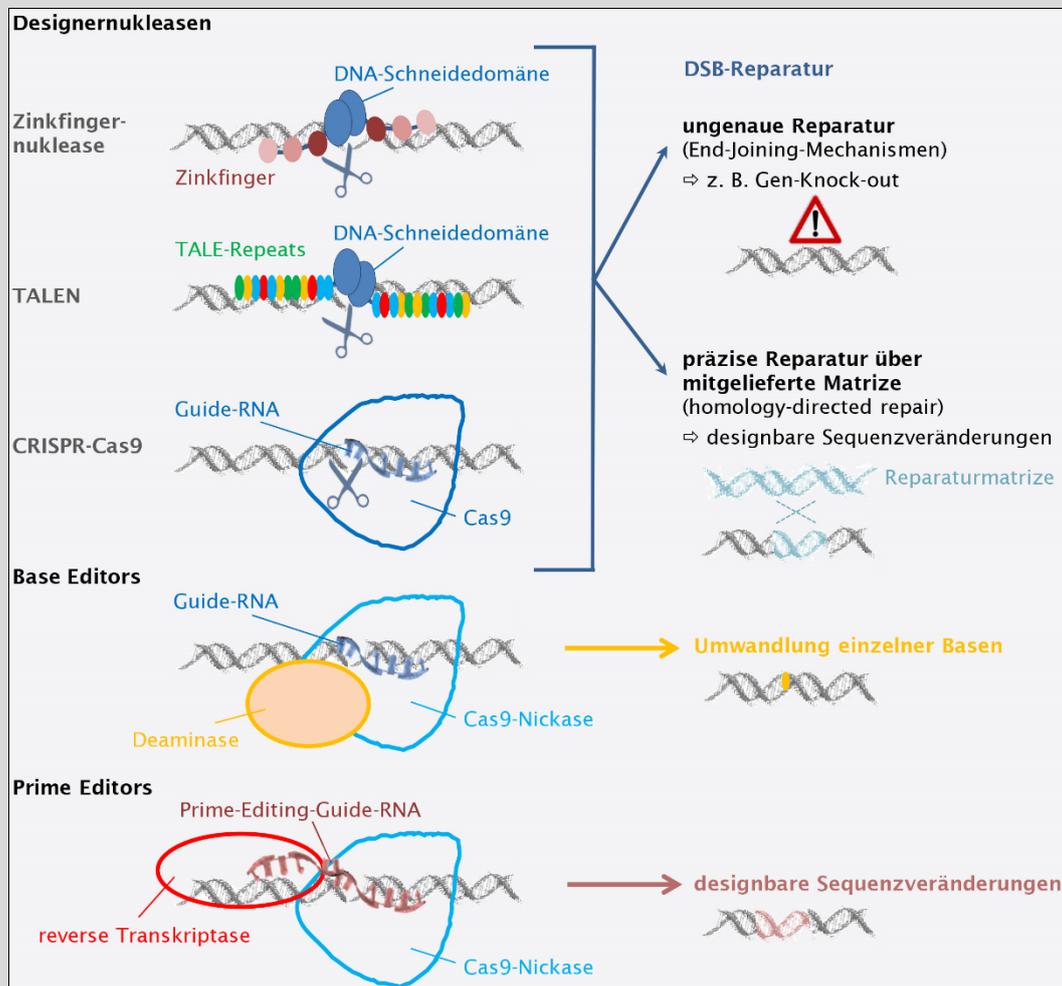
Kürzlich wurden, basierend auf dem CRISPR-Cas9-System, Base Editors entwickelt. Bei diesen wurde die Nukleasefunktion von Cas9 komplett inaktiviert bzw. bei neueren, effizienteren Base-Editor-Versionen so

14 Welche Veränderungen entstehen, ist nicht zufällig; jüngste Studien zeigen, dass diese vor allem von der Zielsequenz abhängen und mithilfe von über maschinelle Lernverfahren (d. h. durch Formen von künstlicher Intelligenz) generierten Modellen teilweise schon relativ genau vorhergesagt werden können (z. B. Allen et al. 2018; Chakrabarti et al. 2019; Leenay et al. 2019).

15 HDR umfasst (über die klassische homologe Rekombination, mit replizierten oder homologen Chromosomenabschnitten, hinaus) verschiedene Reparaturwege, die teilweise (»microhomology-mediated end joining«) auch alternativen End-Joining-Wegen zugerechnet werden (Chang et al. 2017; Verma/Greenberg 2016).

umgebaut, dass Einzelstrangbrüche eingeführt werden (Cas9-Nickase), sowie ein Proteinteil (ein Deaminaseenzym) angefügt, über den einzelne Buchstaben des genetischen Codes (Basen) direkt ineinander umgewandelt werden können (Gaudelli et al. 2017; Komor et al. 2016; Marx 2018).

Abb. 2.1 Schematische Darstellung der am weitesten genutzten Designernukleasen (oben) sowie der Base und Prime Editors (unten)



Eigene Darstellung

Die jüngste auf dem CRISPR-Cas9-System basierende Genome-Editing-Methode ist das Prime Editing (Anzalone et al. 2019). Hierbei wird eine Cas9-Nickase mit einem Enzym, das RNA-Sequenzen in DNA umschreiben kann (reverse Transkriptase) fusioniert und mit einem verlängerten (Prime-Editing-)Guide-RNA-Molekül, das gleichzeitig auch die Information zum Editieren der angesteuerten Sequenz trägt, kombiniert. So entstehende Prime Editors kommen wie die Base Editors ohne Doppelstrangbrüche (und damit verbundene Probleme wie Off-Target-Mutationen durch ungenaue Reparaturmechanismen; Kasten 2.4) aus. Gleichzeitig können Genomsequenzen (über bestimmte Umwandlungen einzelner Basen hinaus) quasi beliebig umgeschrieben werden, ähnlich wie bei der Nutzung von CRISPR-Cas für HDR – ohne die Hauptnachteile von HDR wie die starke Konkurrenz durch die ungenauen End-Joining-Reparaturmechanismen und die Beschränkung auf sich teilende Zellen (Kasten 2.5) in Kauf nehmen zu müssen (Anzalone et al. 2019).

Zwar arbeiten diese neuen Methoden deutlich effizienter und mit weniger Fehlern als die bisherigen, allerdings reicht die Präzision noch nicht zur sicheren Anwendung bei Keimbahneingriffen beim Menschen (Ledford 2020).

Die mit den Genome-Editing-Techniken erreichbare Einführung genetischer Modifikationen in das Genom verschiedener Zelltypen könnte insbesondere in den folgenden Bereichen (bio)medizinischer Forschung und Anwendung beim Menschen wichtige Beiträge leisten:

- › Generierung von Wissen in der biomedizinischen Grundlagen- und der präklinischen Forschung (Kap. 2.1);
- › Verbesserung bisheriger (somatischer) gen- und zellbasierter Therapieansätze und deren Ausdehnung auf bisher nicht heilbare Krankheiten (Kap. 2.2);
- › Einführung bzw. Korrektur von genetischen Veränderungen für medizinische (und nicht medizinische) Zwecke in Keimzellen, befruchtete Eizellen oder einzellige Embryonen – die somit sehr früh und in allen Zellen des Organismus vorhanden und wirksam sowie über Generationen hinweg vererbbar sein würden. Solche Ansätze rücken beim Menschen durch Genome-Editing-Verfahren überhaupt erst in den Bereich des (technisch) Machbaren (Kap. 2.3).

2.1 Biomedizinische Grundlagen- und präklinische Forschung

Es sind insbesondere die folgenden drei Möglichkeiten, die sich über Genome Editing für die medizinische Grundlagenforschung und für die präklinische Forschung ergeben.

Genomweite Screeningverfahren zur Identifikation der Funktion von Genen und von Zielmolekülen für Medikamente

Das CRISPR-Cas-System erlaubt es, jedes einzelne der ca. 20.000 (proteinkodierenden) Gene in menschlichen Zellen (einschließlich iPS-Zellen)¹⁶ relativ einfach und günstig in großangelegten genomweiten Screeningverfahren auszuschalten oder in ihrer Expressionsrate – d. h. der Rate, mit der die entsprechenden Genprodukte gebildet werden – zu verändern (u. a. Gilbert et al. 2014; Wang et al. 2014). So können die Funktionen von Genen in basalen zellulären und medizinisch relevanten Prozessen (wie zelluläre Signalwege oder Resistenzen gegen bestimmte Krebsmedikamente) genomweit untersucht sowie neue Zielmoleküle für Medikamente identifiziert werden (Shalem et al. 2015; Sharma/Petsalaki 2018; Shi et al. 2016).

Generierung von Krankheitsmodellen in Tieren und menschlichen Zellen

Die nun einfacher und schneller durchführbaren, direkten Genomveränderungen in befruchteten Eizellen (d. h. ohne den Umweg über embryonale Stammzellen) erleichtern die Herstellung genveränderter Säugetiermodelle für Krankheiten. Dies gilt für die bereits bislang genutzten Modellorganismen Maus und Ratte, vor allem aber kann das Spektrum der Tiermodelle auf größere Tiere mit langen Generationszeiten, die dem Menschen physio-

¹⁶ Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) können durch die Reprogrammierung von Körperzellen wie Haut- oder Blutzellen (über das Einbringen weniger, bestimmter Gene oder deren Genprodukte) erhalten werden und lassen sich zu vielen, wenn nicht allen Zelltypen des Körpers differenzieren (d. h., sie besitzen Pluripotenz; Glossar, Kap. 8.4). Inwieweit ihre Eigenschaften denen von embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) entsprechen, ist immer noch umstritten (Cyranoski 2018c; Vallier 2015; Wolf et al. 2017).

logisch näherstehen als Mäuse, wie Schweine oder nicht humane Primaten, erweitert werden (Dow 2015; Sato/Sasaki 2018). Von Letzteren erhofft man sich u. a. neue und aussagekräftigere Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen.

Darüber hinaus können über Genome Editing mutmaßlich krankheitsauslösende Genveränderungen in gewebespezifische Zelllinien und Krebszellen, adulte Stammzellen aus Geweben oder in iPS-Zellen eingeführt oder (in Zellen aus den Behandelten) korrigiert werden (Freiermuth et al. 2018 und Referenzen darin), um deren Funktionen und damit krankheitsauslösende zelluläre Prozesse zu verstehen. Über Stammzellen aus Geweben oder iPS-Zellen können nach Differenzierung für die Krankheit relevante Zelltypen oder kleine, dreidimensionale organähnliche Strukturen (Organoide) erhalten werden (Clevers 2016; Freiermuth et al. 2018; Shi et al. 2016) – quasi Krankheitsmodelle in der Petrischale. Über die Möglichkeit, Zellen bzw. Zellpaare zu generieren, die bis auf die eingeführten Veränderungen genetisch gleich (isogen) sind, kann untersucht werden, inwiefern krankheitsassoziierte Genmutationen die Ursache bestimmter molekularer und zellulärer Funktionen sind.¹⁷ Außerdem können so Kandidaten für Medikamente identifiziert bzw. getestet werden. Da nicht bei allen Gewebearten Zellen der Behandelten zugänglich oder genügend lange kultivierbar sind (und existierende unbegrenzt kultivierbare Zelllinien oft aberrante Genomveränderungen enthalten), werden hierfür vermehrt iPS-Zellen bzw. daraus differenzierte Zellen genutzt (Bassett 2017; Jehuda et al. 2018; Shi et al. 2016). Solche isogenen iPS-Zellen sind besonders wichtig zur Klärung der Rolle von Veränderungen in einer Vielzahl unterschiedlicher Gene mit jeweils kleinen Effekten (Hockemeyer/Jaenisch 2016), wie sie bei vielen spontan entstehenden und häufigen Krankheiten (von Diabetes bis zu neurodegenerativen Erkrankungen) vorkommen.¹⁸

Wissen über die frühe menschliche embryonale Entwicklung

Ein besseres Wissen darüber, wie die frühe Entwicklung menschlicher Embryonen (vor der Einnistung in den Uterus) kontrolliert wird, könnte zum einen dazu beitragen, Implantationsprobleme infolge von frühen embryonalen Arretierungen zu verstehen (und mögliche Therapieansätze zu entwickeln; Kap. 2.3.1) und/oder die Vitalität von Embryonen bei der In-vitro-Fertilisation (IVF) zu verbessern; zum anderen sind mit solchem Wissen auch Hoffnungen auf bessere Kenntnisse der biologischen Grundlagen der Pluripotenz¹⁹ und damit für die Gewinnung bzw. Herstellung pluripotenter Stammzellen für die regenerative Medizin verbunden (Piliszek et al. 2016; Reyes/Lanner 2017; Rossant/Tam 2017 u. 2018). Hierfür wären insbesondere genauere Einblicke in das Zusammenspiel der Gene und die Prozesse, durch welche die frühe Ausbildung verschiedener Zelllinien des Embryos bestimmt wird, besonders relevant (Ortega et al. 2018; Piliszek et al. 2016; Rossant/Tam 2018).

Die gegenwärtig verfügbaren Erkenntnisse über die genetischen und molekularen Grundlagen der frühen embryonalen Entwicklung von Säugetieren beruhen (aus technischen und praktischen Gründen) hauptsächlich auf Untersuchungen der Maus. Jedoch ist klar geworden, dass sich frühe embryonale Entwicklungsschritte sowohl bezüglich der Formen von Strukturen (morphologisch) als auch hinsichtlich zellulärer und molekularer Prozesse

17 Mit isogenen Zelllinien kann beispielsweise untersucht werden, ob Unterschiede in Zellfunktionen zwischen Patient- und Kontroll-iPS-Zellen auf einer bestimmten krankheitsassoziierten Genvariante oder auf (oftmals auftretender) genetischer Variabilität zwischen iPS-Zelllinien beruhen.

18 Solche häufigen Krankheiten werden über genomweite Assoziationsstudien (GWAS) mit Veränderungen in mehreren/vielen Genen in Verbindung gebracht, denen einzeln aber nur geringe Effektgrößen zugeschrieben werden (Kap. 2.3.5).

19 Als Pluripotenz wird das Stadium bzw. die Fähigkeit von Zellen (wie von embryonalen Stammzellen, die in der Regel aus der inneren Zellmasse im Blastozystenstadium von Embryonen gewonnen werden, oder iPS-Zellen) bezeichnet, sich in alle Zelltypen, mit Ausnahme der extraembryonalen Gewebe wie der Plazenta, entwickeln zu können. Dagegen gelten befruchtete Eizellen (und daraus entstehende embryonale Zellen während der ersten Zellteilungen) als totipotent, d. h., sie können sich zu einem kompletten Organismus, einschließlich (eigener) extraembryonaler Zellen bzw. Zelltypen (wie der späteren Nachgeburt), entwickeln (zu Pluripotenz und embryonalen Stammzellen siehe Hanna et al. 2010; Posfai et al. 2014; weitere Erläuterungen im Glossar, Kap. 8.4).

(wie der Signalwege oder der Lokalisierung und des zeitlichen Auftretens von Genregulatoren) zwischen Säugtieren zum Teil stark unterscheiden (Kuijk et al. 2008; Piliszek et al. 2016 u. 2017). Zwischen Maus und Mensch gibt es einige solcher Verschiedenheiten (Ortega et al. 2018; Rossant/Tam 2017). Auch vermeintlich geeignetere Modellorganismen, die in vielen Aspekten ihrer frühen embryonalen Entwicklung dem Menschen ähnlicher sind (und über Genome Editing funktionellen genetischen Analysen zugänglich werden), wie Rind oder Rhesusaffe (Piliszek et al. 2016; Simmet et al. 2018), weisen andersartige molekulare Mechanismen bei manchen Entwicklungsschritten auf (Piliszek et al. 2016 und Referenzen darin). Ein passendes Säugetiermodell für die frühe menschliche Embryonalentwicklung zu finden, stellt insgesamt eine bisher nicht gelöste Herausforderung dar. Ob aus menschlichen iPS-Zellen in vitro generierbare embryonenähnliche Strukturen (Embryoide) embryonale Entwicklungsprozesse einmal genügend gut nachbilden können (mit der möglichen Folge, dass dann die gleichen ethischen Richtlinien anzuwenden wären wie bei Embryonen), ist derzeit unklar (Clark 2019 und Referenzen darin; Rivron et al. 2018; Rossant/Tam 2018 und Referenz darin).

Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass viele wissenschaftlich bzw. präklinisch relevante Informationen über die genetischen und molekularen Grundlagen der frühen embryonalen Entwicklung des Menschen derzeit vor allem aus Experimenten mit frühen menschlichen Embryonen (in vitro) gewonnen werden müssten. Die Möglichkeit zum gezielten Ausschalten oder zur Veränderung entsprechender Gene (oder zu deren Ablesen) über Genome-Editing-Werkzeuge würde für das Verständnis von deren Funktion (z. B. in relevanten Signalwegen) eine wichtige Rolle spielen bzw. entsprechendes Wissen erst ermöglichen (Ortega et al. 2018). Ein erstes In-vitro-Experiment zur Ausschaltung eines wichtigen Entwicklungsgens in frühen menschlichen Embryonen (Fogarty et al. 2017) hat dies deutlich gemacht.

2.2 Somatische Gentherapie – Potenziale, Herausforderungen und mögliche Rolle des Genome Editings

Auf Grundlage der bisherigen Möglichkeiten zum Einbringen von Gensequenzen in Zellen wurden bereits seit Anfang der 1990er Jahre verschiedene Gentherapieansätze in Körperzellen (somatische Gentherapie) entwickelt. Erste erfolgreiche klinische Ansätze und experimentelle Therapien an meist universitären Einrichtungen erlaubten es Pharma- und Biotechnologieunternehmen in den letzten Jahren, gen- und zelltherapeutische Behandlungsmöglichkeiten zunehmend in Kooperation oder auch alleine zu entwickeln (eine aktuelle Übersicht zur Gentherapie bieten Dunbar et al. 2018; High/Roncarolo 2019). Seit 2003 hat eine Reihe solcher Verfahren in verschiedenen Ländern Zulassungen als Medikamente erhalten, meist zur Behandlung von Krebserkrankungen, aber auch von monogenen Erbkrankheiten (Kasten 2.3). Zahlreiche weitere Ansätze befinden sich in der klinischen Prüfung, darunter erste Gentherapieverfahren unter Verwendung von Genome-Editing-Techniken (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 51 ff.; Dunbar et al. 2018; June et al. 2018; You et al. 2019).²⁰

20 Unter ClinicalTrials.gov, dem größten internationalen Register klinischer Studien, das an den U.S. National Institutes of Health angesiedelt ist, lassen sich mit Stand März 2021 ca. 1.750 laufende interventionelle Gentherapiestudien finden (d. h. ohne abgebrochene oder bereits abgeschlossene Studien); darunter sind ca. 400 Studien zu monogenen Erbkrankheiten. Genom-Editing-Methoden (in der Mehrzahl CRISPR-Cas) werden bei ca. 40 laufenden Gentherapiestudien verwendet.

Kasten 2.2 Somatische gen- und zellbasierte Therapien: grundsätzliche Vorgehensweisen und Verfahren des Gentransfers

Der Begriff Genterapie bezeichnet Verfahren, bei denen genetisches Material in Gewebe oder Zellen eingebracht wird, um Krankheiten zu bekämpfen oder zu verhindern (DFG 2007). Häufig wird auch von *gen- und zellbasierten Therapien* gesprochen. Die eingebrachten Gensequenzen müssen dabei nicht notwendigerweise den Funktionsausfall eines defekten Gens (z. B. bei einer monogenen Erbkrankheit) kompensieren, sondern können beispielsweise auch dazu dienen, Immunzellen so zu verändern, dass sie kranke Zellen (z. B. Krebszellen) erkennen und zerstören können. Bei bisherigen Genterapieansätzen (d. h., ohne den Einsatz von Genom-Editing-Techniken) werden hierzu zusätzliche Gene (z. B. eine gesunde Genkopie zur Produktion eines Blutgerinnungsfaktors bei der Hämophilie) in Zellen bzw. Organe eingebracht (Genaddition). Dagegen können über Genome-Editing-Verfahren defekte Gene (auch) repariert oder ausgetauscht werden.

Bei gen- und zellbasierten Therapien gibt es prinzipiell zwei Vorgehensweisen: erstens der Transfer bzw. die Editierung von Gensequenzen in (zuvor entnommene) Zellen außerhalb des Körpers (Ex-vivo-Genterapie), gefolgt von ihrer Rückübertragung in die Patientin/den Patienten, und zweitens der Transfer von Gensequenzen direkt in Zellen des Körpers (In-vivo-Genterapie).

Das Einbringen zusätzlicher, therapeutischer Gene erfolgt derzeit vorzugsweise über virale Gentransfervektoren. Dabei können die eingebrachten Gensequenzen über retrovirale Vektoren (Dunbar et al. 2018 und Referenzen darin) fest in das Genom integriert und so auch über mehrfache Zellteilungen hinweg erhalten bleiben (dieses Vorgehen kommt meist bei Ex-vivo-Anwendungen, z. B. mit Immunzellen, zum Einsatz); oder sie bleiben im Zellkern als eigenständige (episomale) DNA-Ringe erhalten, wenn adenoassozierte Virusvektoren (AAV-Vektoren) für den In-vivo-Transfer in langlebige Zellen mit geringer Teilungsrate (z. B. adulte Leberzellen oder Muskelzellen) verwendet werden (Dunbar et al. 2018 und Referenzen darin). Neben Retroviren können zur festen Integration von therapeutischen Gensequenzen in das Erbgut auch Systeme, die auf beweglichen genetischen Elementen (Transposons) basieren (Tipanee et al. 2017 und Referenzen darin), genutzt werden.

Genom-Editing-Werkzeuge können in Zellen außerhalb des Körpers (also bei Ex-vivo-Genterapien) als Gene (DNA) über virale Vektoren wie AAV-Vektoren oder als mRNA,²¹ Proteine bzw. Protein/RNA-Komplexe (bei auf CRISPR-Cas basierenden Werkzeugen) über nicht virale Verfahren wie die Elektroporation (Glossar, Kap. 8.4) und zum Teil auch über die Kombination viraler und nicht viraler Verfahren eingebracht werden. Bei In-vivo-Genterapien erfolgt das Einbringen von Editingwerkzeugen derzeit, indem deren Gene (sowie ggf. therapeutische, in das Genom einzufügende Gene) in die auch für bisherige In-vivo-Anwendungen genutzten viralen Vektoren, wie AAV-Vektoren, eingebaut werden (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 31 ff.; van Haasteren et al. 2020; Yin et al. 2017). Nicht virale, z. B. auf Lipidnanopartikeln basierende Methoden werden bereits in Tiermodellen (van Haasteren et al. 2020) sowie in einer ersten klinischen Studie für eine CRISPR-Cas-basierte Genterapie²² (Nature Biotechnology 2020b) verwendet.

21 Boten-RNA (»messenger RNA« – mRNA) entsteht durch das Ablesen eines Gens und enthält die Information zur Herstellung eines von dem Gen kodierten Proteins.

22 In dieser klinischen Studie NCT04601051 (ClinicalTrials.gov) sollen intravenös verabreichte CRISPR-Cas-Komponenten für die Genterapie einer bestimmten, vererbten Form von Transthyretin-Amyloidose (ATTR-PN) getestet werden (Kap. 2.2.3).

2.2.1 Bisherige Gentherapieansätze (ohne Genome Editing)

In den letzten 5 bis 10 Jahren wurden mehrere erfolgreiche klinische Studien zu *In-vivo-Gentherapien* beim Menschen für einige monogene Erbkrankheiten durchgeführt; hierzu gehören:

- › *Hämophilie (Bluterkrankheit)*: In klinischen Studien zur Therapie von Hämophilie B (Nathwani et al. 2011 u. 2014) sowie Hämophilie A (Rangarajan et al. 2017) konnte gezeigt werden, dass nach Transfer einer intakten Kopie der (bei den Betroffenen inaktiven) Blutgerinnungsfaktorgene (mithilfe von AAV-Vektoren) in Leberzellen die jeweiligen Faktoren langanhaltend und in ausreichender Menge produziert werden konnten, um Blutungen und (normalerweise notwendige) Faktorersatzinfusionen zu reduzieren. Laut einer jüngeren Studie zu Hämophilie B (George et al. 2017) konnten durch das Einbringen eines Gens für eine hochaktive Gerinnungsfaktorvariante Infusionen bei acht von zehn Versuchspersonen komplett unnötig gemacht werden.
- › *Vererbare Formen von Blindheit*: Verbesserungen des Sehvermögens (die bei einigen Betroffenen bereits seit mehreren Jahren anhalten) wurden bei bestimmten Formen von Retinitis pigmentosa durch Injektion (unter die Netzhaut) von AAV-Vektoren zur Expression eines durch die Krankheit ausgefallenen Pigmentepithelproteins (RPE65) erzielt (Bennett et al. 2016; Russell et al. 2017); eine erste Gentherapie für diese Krankheit wurde Ende 2017 in den USA als Medikament (Luxturna®) zugelassen (Nature Biotechnology 2018; Kasten 2.3). Ähnliche Ansätze werden in klinischen Studien bei weiteren erblichen Formen von Erblindung, wie Choroideremie oder Leber'scher hereditärer Optikusneuropathie, erprobt (Dunbar et al. 2018).
- › *Spinale Muskelatrophie (SMA)*: Bei dieser schweren Erbkrankheit konnte in 2014 begonnenen Studien mit Kindern gezeigt werden, dass nach Injektion eines AAV-Vektors mit einer gesunden Version des in der Krankheit defekten SMN1-Gens in den Blutkreislauf diese Gensequenz in das zentrale Nervensystem transportiert und dort aktiv wurde. Alle Kinder sind noch am Leben, einige können (wieder) sitzen oder laufen (Kaiser 2017; Mendell et al. 2017). SMA führt normalerweise zur schrittweisen Lähmung, mit notwendiger künstlicher Beatmung, und meist zum Tod in den ersten beiden Lebensjahren. Eine daran anschließende klinische Studie führte zur Zulassung der ersten Gentherapie für diese Krankheit (Zolgensma®) im Mai 2019 in den USA und ein Jahr später in Europa (Marques-Lopes 2019; Reuters 2020; siehe auch Kasten 2.3).

Daneben hat es eine Reihe erfolgreicher Studien mit *Ex-vivo-Gentherapien* gegeben. Diese werden vor allem zur Behandlung von vererbaren Blutkrankheiten und zur Therapie von Krebs über veränderte Abwehrzellen (Krebsimmuntherapien) eingesetzt. Beispiele sind:

- › *Schwere Formen angeborener Immunschwächen*: Seit Anfang der 2000er Jahre konnte in klinischen Studien die Verbesserung der Immunfunktionen durch Gentherapie gezeigt werden. Dabei wurden intakte Kopien der bei den Krankheiten ausgefallenen Gene in hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen transferiert, z. B. bei X-SCID²³ (Hacein-Bey-Abina et al. 2002; Mamcarz et al. 2019), ADA-SCID (Aiuti et al. 2009) oder dem Wiskott-Aldrich-Syndrom (Aiuti et al. 2013). Leukämiefälle durch Insertionsmutagenese (Kap. 2.2 u. Glossar, Kap. 8.4) infolge der Therapie wie in frühen Experimenten (z. B. Braun et al. 2014; Hacein-Bey-Abina et al. 2003) konnten in neueren Versuchen mit modifizierten Vektoren vermieden werden (Aiuti et al. 2013; Hacein-Bey-Abina et al. 2014; Mamcarz et al. 2019). In der EU ist seit 2016 eine Gentherapie für die schwere Immunschwäche ADA-SCID (Strimvelis®; Kasten 2.3) zugelassen.

23 Schwerer kombinierter Immundefekt (»severe combined immunodeficiency« – SCID) bezeichnet eine Gruppe von lebensbedrohlichen Störungen des Immunsystems, die auf unterschiedlichen genetischen Defekten beruhen. X-SCID und ADA-SCID sind Formen, die zu dieser Gruppe von Immundefizienzen gehören.

- › *Hämoglobinopathien*: Erfolgversprechende Ergebnisse wurden in jüngster Vergangenheit hinsichtlich der Behandlung von β -Thalassämie (Cavazzana-Calvo et al. 2010; Thompson et al. 2018a) und Sichelzellenkrankheit (Ribeil et al. 2017) mittels Gentransfer in hämatopoetische Stammzellen veröffentlicht (Glossar, Kap. 8.4). Weitere große klinische Studien sind im Gange. Aufgrund von zwei klinischen Studien zur β -Thalassämie (Thompson et al. 2018a) wurde in der EU im Juni 2019 eine erste Gentherapie (Zynteglo[®]; Kasten 2.3) für diese Erbkrankheit zugelassen.
- › *Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapien*: Chimäre Antigenrezeptoren (CARs; Glossar, Kap. 8.4) sind mit gentechnischen Methoden hergestellte Hybridmoleküle. Sie umfassen Proteinanteile, über welche die Erkennung verschiedener Strukturen (Antigene) programmiert werden kann, sowie T-Zellrezeptoranteile, die bestimmte Immunzellen (T-Zellen) aktivieren können. Über die stabile Integration der Gene für CARs in T-Zellen, meist aus den jeweiligen Behandelten (autologe T-Zellen), entsteht eine Art Designer-T-Killerzellen, die – rückübertragen in den Körper der Behandelten – Krebszellen, die entsprechende Antigene aufweisen, zerstören können (Sadelain et al. 2017). CAR-T-Zellen wurden sehr erfolgreich in Studien zur Behandlung von verschiedenen, nicht mehr auf Medikamente ansprechenden Leukämiearten (wie ALL [akute lymphatische Leukämie] oder DLBCL [diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom]) getestet; derzeit sind drei solcher CAR-T-Zelltherapien zugelassen (Kasten 2.3). Derartige Therapien können allerdings auch zu schweren Nebenwirkungen mit zum Teil tödlichen Verläufen führen (Anand et al. 2019; Neepalu et al. 2018; Park et al. 2018), deren Verständnis bzw. Verhinderung den Fokus aktueller Untersuchungen bildet (Rafiq et al. 2020). Auch wird in gegenwärtig laufenden Studien versucht, CAR-T-Zelltherapien auf weitere Leukämien und solide Tumore zu erweitern (June et al. 2018; Wagner et al. 2020). Solide Tumore (also Tumore, die im Gegensatz zu Leukämien eine diskrete Tumormasse bilden, wie beispielsweise Brust-, Dickdarm- oder Prostata-tumore) stellen die Entwicklung solcher Therapien allerdings vor große Herausforderungen, u. a. deshalb, da solche Tumore selten geeignete Angriffsmoleküle auf allen Zellen des Tumors bieten und oft die Aktivitäten von T-Zellen hemmen (Rafiq et al. 2020; Wagner et al. 2020).

Kasten 2.3 Als Medikamente zugelassene Gentherapien

Seit der weltweit ersten Zulassung eines genbasierten Therapieverfahrens (für bestimmte Krebsarten) im Jahr 2003 in China (Pearson et al. 2004) ist eine Reihe weiterer gen- und zellbasierter Therapien als Medikamente zugelassen worden (Boliter 2016; High/Roncarolo 2019), darunter in Europa die erste Gentherapie für eine monogene Erbkrankheit (Lipoproteinlipase-Defizienz – LPLD, eine seltene Fettstoffwechselkrankheit) im Jahr 2012, Glybera[®] der Firma uniQure, oder die auf genetisch veränderten T-Zellen basierende Begleittherapie für hämatopoetische Stammzelltransplantationen Zalmoxis[®] (2016, Firma MolMed). Während Glybera[®] wegen mangelnder Nachfrage wieder vom Markt genommen wurde (Senior 2017), wurden seit 2016 weitere Gentherapien für monogene Erbkrankheiten zugelassen. Dazu gehören Behandlungen für die schwere Immunschwäche ADA-SCID (Strimvelis[®], San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy/GlaxoSmith Kline; Zulassung in Europa), für eine vererbte Form von Blindheit (Luxturna[®], Spark Therapeutics; Zulassung in den USA) sowie erste Gentherapien für eine schwere Form der spinalen Muskelatrophie bei Kindern (SMA Typ I) (Zolgensma[®], AveXis/Novartis; zugelassen in den USA und Europa) und für transfusionsabhängige β -Thalassämie (Zynteglo[®], Bluebird Bio; zugelassen in Europa). Darüber hinaus wurden drei CAR-T-Zelltherapien zur Behandlung von B-Zell-Leukämien (Kymriah[®], Novartis, in den USA und in Europa) bzw. von B-Zell-Lymphomen (Yescarta[®], Gilead, in den USA und Europa; Tecartus[®], Gilead, in den USA) genehmigt.

2.2.2 Herausforderungen bisheriger somatischer Gentherapieansätze

Trotz der zunehmenden Erfolge und ersten Zulassungen von somatischen Gentherapien verbleibt eine Reihe von Herausforderungen für diese Therapieform. Die Hauptschwierigkeiten bisheriger Gentherapieansätze sind:

- › Das *In-vivo-Gene-Delivery*, d. h. der Gentransfer in Zielzellen direkt in Behandelte, ist (mit einer gewissen Gewebespezifität über AAV-Varianten) bisher nur für manche Organe (wie Leber oder Muskulatur) und relativ ineffektiv möglich (Dunbar et al. 2018; Kotterman et al. 2015). Dabei kann auch ein unbeabsichtigter Gentransfer in Keimbahnzellen (u. a. abhängig von dem verwendeten Vektor sowie der Vektordosis) nicht komplett ausgeschlossen werden (EMA 2006; Pachori et al. 2004; Ye et al. 1998).
- › Weitere Effizienzprobleme und Nebenwirkungen können durch *Immunreaktionen* gegen Proteine des Gentransfervektors entstehen (Bessis et al. 2004).
- › Da die therapeutisch aktiven Gensequenzen lediglich ungezielt hinzugefügt werden können (Genaddition), kann eine *Insertionsmutagenese* auftreten, wenn die zusätzliche Sequenz in den funktionalen Bereich oder in der Nähe eines vorhandenen Gens eingebaut und dieses dadurch entweder ausgeschaltet oder aber unerwünscht aktiviert wird. Diese Gefahr besteht insbesondere (wenn auch nicht ausschließlich; Colella et al. 2018 und Referenzen darin) bei sogenannten obligatorisch integrierenden viralen Gentransfervektoren, wie retroviralen Vektoren (David/Doherty 2017; Kasten 2.2). Auch bei der Nutzung sicherheitsoptimierter retroviraler Vektoren (Aiuti et al. 2013 u. 2017; Hacein-Bey-Abina et al. 2014) und transposonbasierter Systeme (Di Matteo et al. 2014; Gogol-Döring et al. 2016; Kebriaei et al. 2016) sowie bei für In-vivo-Gentherapien häufig verwendeten AAV-Vektoren (Nguyen et al. 2021; Venditti 2021) kann eine Insertionsmutagenese nicht ganz ausgeschlossen werden, die im schlimmsten Fall zur Entstehung von Krebszellen führen kann (z. B. Hacein-Bey-Abina et al. 2003).²⁴
- › Bei CAR-T-Zelltherapien müssen genetisch umprogrammierte (in den meisten Fällen körpereigene) T-Zellen *für jede/n Patient/in individuell und aufwendig hergestellt werden*²⁵ und können somit nicht sofort bereitstellen bzw. vorgehalten werden. Bei den selteneren Ansätzen, in denen (fremde) T-Zellen von Spendern (allogene T-Zellen) verwendet werden,²⁶ kann als eine weitere Komplikation ein Angriff der CAR-T-Zellen auf körpereigene Zellen (Graft-vs.-Host Disease, GvHD/Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)²⁷ resultieren (Anwer et al. 2017). Darüber hinaus stellen schwere Nebenwirkungen mit teilweise tödlichem Ausgang, wie systemische Entzündungsreaktionen (sogenannter Zytokinsturm), Schäden im Nervensystem (Neurotoxizität) oder das Erkennen von manchen gesunden Geweben durch CAR-T-Zellen (On-Target-, Off-Tumor-Toxizität), wichtige Herausforderungen für die Weiterentwicklung solcher Therapien dar (Rafiq et al. 2020).

24 Die Gefahr, dass so Krebszellen entstehen können, ist nicht für alle Zielzellen in demselben Maße gegeben. So traten beispielsweise Leukämiefälle nur in klinischen Studien mit über retroviralen Vektoren veränderten hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen auf, während in Studien mit über solche Vektoren veränderten T-Zellen (also Zellen, die aus solchen Stammzellen entstehen) keine krebsartig veränderten (maligne transformierte) Zellen gefunden wurden (Maus et al. 2014 und Referenzen darin).

25 Für eine detaillierte Darstellung der mit der Produktion solcher individueller T-Zellprodukte verbundenen technischen und regulatorischen Herausforderungen siehe Abramowski-Mock et al. (2018, S. 116 ff.).

26 Allogene CAR-T-Zellen werden in der Regel nur nach einer allogenen Stammzelltransplantation, d. h. einer Transplantation von Stammzellen, die von einem (möglichst gut passenden) Spender kommen, gegeben. In Behandelten mit eigenem Immunsystem würden sie sonst als fremd erkannt und zerstört. Da allogene Stammzelltransplantationen aber mit hohen Raten von schweren oder tödlichen Nebenwirkungen verbunden sind, werden sie nur dann durchgeführt, wenn keine andere Therapiemöglichkeit mehr besteht.

27 Hierbei erkennen und schädigen die T-Zellen des Spenders bzw. der Spenderin nicht nur die Krebszellen, auf deren Erkennung sie über den chimären Antigenrezeptor (CAR) programmiert wurden, sondern auch andere Gewebe der Empfängerin bzw. des Empfängers.

2.2.3 Möglichkeiten für weiter entwickelte und neue Therapieansätze durch Genome Editing

Genome-Editing-Verfahren könnten zum einen helfen, mit der ungezielten Genaddition bisheriger Ex-vivo-Verfahren verbundene Risiken wie insbesondere die Gefahr der Insertionsmutagenese zu vermindern, da therapeutische bzw. modifizierte Gene über HDR gezielter als bisher in geeignete zelluläre Genorte eingesetzt werden können.

Zum anderen können über die Möglichkeiten zur gezielten Genomveränderung²⁸ die Effizienz existierender Anwendungen erhöht und neue Anwendungen erschlossen werden; zu den meisten dieser Therapien wurden bereits klinische Studien begonnen (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 51 ff.; You et al. 2019). Solche Anwendungsmöglichkeiten (siehe auch Abb. Z.1) umfassen:

- › *Genbasierte Therapien für chronische Infektionskrankheiten:* Hierzu könnten Gene für Zelloberflächenmoleküle (wie CCR5 oder CXCR4, über die das HI-Virus in T-Zellen eindringt) oder virale Gene bzw. Genome zur Therapie von viralen Infektionskrankheiten, wie insbesondere HIV/AIDS (Kwarteng et al. 2017), sowie von Krebsformen, die durch humane Papillomviren (HPV) ausgelöst werden (Zhen/Li 2017), gezielt inaktiviert bzw. ausgeschnitten werden. Dabei wurden zum Entfernen integrierter HIV-Genome (wodurch die Möglichkeit einer wirklichen Heilung von HIV-Infektionen eröffnet wird) neben auf CRISPR-Cas9 basierenden Ansätzen (Kaminski et al. 2016) auch Methoden entwickelt, die auf modifizierten bzw. selektionierten Formen von sogenannten ortsspezifischen Rekombinasen²⁹ beruhen (Karpinski et al. 2016). Derzeit werden zahlreiche klinische Studien mit dem Ziel der Inaktivierung des CCR5-Gens über ZFN oder CRISPR-Cas zur HIV-Therapie³⁰ sowie einige Studien zur Inaktivierung von HPV-Genen über TALEN und CRISPR-Cas zur Therapie von Gebärmutterhalskrebs durchgeführt.³¹ Hierbei gilt es allerdings immer zu berücksichtigen, welche Funktion solchermaßen inaktivierte Gene im Organismus ursprünglich bzw. zusätzlich zur inaktivierten Auswirkung haben (können) (siehe auch Kap. 2.3.2 und Kasten 2.7).
- › *Verbesserung von Immuntherapien gegen Krebs:* Durch die Inaktivierung von Genen, über die Krebszellen bestimmte Immunzellen (T-Zellen) hemmen, können zuvor aus Patient/innen isolierte (und danach wieder injizierte) Immunzellen wirkungsvoller gemacht werden (Stadtmauer et al. 2020; Su et al. 2016).³² Im Fall von CAR-T-Zelltherapien können Graft-vs.-Host-Reaktionen durch die Inaktivierung des natürlichen, zell-eigenen T-Zellrezeptorgens verringert werden (Qasim et al. 2017). Weiterhin können Angriffe durch das körpereigene Immunsystem auf CAR-T-Zellen durch Inaktivierung oder Veränderung bestimmter Histokompatibilitätsgene in den CAR-T-Zellen vermindert werden (Gornalusse et al. 2017; Ren et al. 2017). Beide

28 Hierbei können sowohl Ansätze (Kasten 2.1) genutzt werden, die gezielt Gene inaktivieren oder Sequenzen entfernen (wie über den c-NHEJ-Mechanismus), als auch solche, die Genomsequenzen »korrigieren« können, z. B. unter Nutzung von Base Editors oder HDR. Über HDR können korrigierte Genvarianten auch gezielt in bestimmte Genorte eingesetzt werden. HDR steht dabei vor der Herausforderung niedriger Effizienzen des dafür notwendigen Editingmechanismus, insbesondere bei In-vivo-Ansätzen mit sich nicht teilenden Zellen (Kasten 2.5).

29 Solche ortsspezifischen Rekombinasen bewerkstelligen sowohl das Schneiden als auch die Neuverknüpfung von DNA-Molekülen an bzw. zwischen bestimmte DNA-Sequenzmotiven, die sie erkennen. Hierbei können zwischen den Erkennungssequenzmotiven gelegene DNA-Bereiche entfernt, umgedreht oder DNA-Bereiche eingefügt werden. Im Gegensatz zu programmierbaren Nukleasesystemen wie ZFN, TALEN und CRISPR-Cas9 induzieren Rekombinasen keine Doppelstrangbrüche, die den ungenauen zellulären NHEJ-Reparaturweg aktivieren. Mit dem Rekombinaseansatz können somit mit diesem zellulären Reparaturweg einhergehende, unvorhersagbare Sequenzveränderungen- oder -rearrangements vermieden werden.

30 Registrierte Studien: z. B. NCT00842634, NCT01044654, NCT01543152, NCT02225665, NCT02388594 (alle ZFN) oder NCT03164135 (CRISPR-Cas) (siehe auch Xu et al. 2019) (ClinicalTrials.gov).

31 NCT03226470 (TALEN), NCT03057912 (TALEN und CRISPR-Cas) (ClinicalTrials.gov)

32 Für diesen Ansatz wurde eine Reihe klinischer Studien begonnen; z. B. registrierte Studien NCT02793856, NCT02863913, NCT02867345, NCT03399448 (ClinicalTrials.gov).

Ansätze zur Reduktion unerwünschter Immunreaktionen könnten somit zur Entwicklung universell verwendbarer (»off the shelf«) CAR-T-Zelltherapien beitragen. Die Möglichkeit der gleichzeitigen Inaktivierung mehrerer Gene (Multiplexing), die Systeme auf Basis von Genom Editing, insbesondere CRISPR-Cas, bieten (Ren et al. 2017), könnte für die Entwicklung von dafür nötigen, in mehreren Genen abgewandelten CAR-T-Zellen eine wichtige Rolle spielen (Poirot et al. 2015; Qasim et al. 2017; Ren et al. 2017). Allerdings ist mit gleichzeitigen Eingriffen an verschiedenen Stellen des Genoms die Gefahr von Chromosomenveränderungen (Translokationen) verbunden.³³ Zur Entwicklung universell verwendbarer CAR-T-Zellen wurde eine Reihe klinischer Studien begonnen (June et al. 2018 und Referenzen darin; Rafiq et al. 2020).

- › *Erhöhung der Effizienz genbasierter Therapien über das gezielte Einfügen (»knock-in«) therapeutischer Gene in das Genom:* Dabei können diese zum einen in eine sichere Umgebung im Genom eingebaut werden, d. h. an Stellen, in denen sie nicht zur Schädigung der Zelle führen (»safe harbour«). Diese sichere Umgebung kann auch für die effiziente Expression des eingebrachten Gens genutzt werden.³⁴ Zum anderen können korrigierte oder veränderte Gene an ihrem eigentlichen Ort im Genom platziert werden, wodurch die korrekte, physiologische Regulation der Genexpression sichergestellt werden kann. Ein Beispiel für einen solchen sehr erfolgversprechenden Ansatz ist das Einfügen von CAR-Genen in den T-Zellrezeptorgenlokalus (Eyquem et al. 2017).
- › *(Re-)Aktivierung von funktionell analogen Genen in Zellen, welche die Funktion des ausgefallenen Gens (bzw. dessen Proteinprodukts) übernehmen können:* Ein Beispiel hierfür sind derzeit laufende klinische Studien zu genbasierten Therapien für Formen von β -Thalassämie oder der Sichelzellenkrankheit.³⁵ In den Studien wird durch Genome Editing ein Regulatorgen so verändert, dass ein normalerweise nur im Fötus und einige Monate nach der Geburt gebildeter Bestandteil des sauerstoffbindenden Proteinkomplexes in den roten Blutkörperchen (Hämoglobin) nun auch bei Erwachsenen hergestellt wird und den dort fehlenden oder veränderten Bestandteil (das β -Globin) ersetzen kann.
- › *Erweiterung des Anwendungsspektrums genbasierter Therapien auf Erbkrankheiten, die nicht durch das Einbringen einer gesunden Genkopie behandelt werden können:* Hierzu gehören einmal Erbkrankheiten, die durch Mutationen in sehr großen Genen verursacht werden, sodass eine gesunde Kopie mit gegenwärtigen Methoden in vivo (wie über AAV-Vektoren, Kasten 2.2) nicht in Zellen eingebracht werden kann. Ein Beispiel hierfür ist die häufigste Form vererbbarer Blindheit bei Kindern (Leber'sche kongenitale Amaurose Typ 10; Glossar, Kap. 8.4), für die erste klinische Studien für eine Genome-Editing-Therapie in den USA durchgeführt werden (Nature Biotechnology 2020a). Dagegen könnten Gentherapien für dominant vererbte Erkrankungen, wie die Huntington-Krankheit oder bestimmte Formen von Amyloidosen (Erkrankungen, die durch Eiweißablagerungen im Körper ausgelöst werden), die nicht durch Ausfall eines Gens, sondern durch veränderte Gene mit neuer, schädlicher Funktion (»gain of function«) verursacht werden, ermöglicht werden.

33 In einem Ansatz zur simultanen Inaktivierung von zwei Genen (T-Zellrezeptor, CD52) über zwei unterschiedliche TALEN wiesen bis zu 4% der Zellen Chromosomentranslokationen auf (die aber nicht zu einem Wachstumsvorteil der veränderten Zellen führten) (Poirot et al. 2015; Qasim et al. 2017). Dagegen schienen bei einer jüngeren Studie zur gleichzeitigen Inaktivierung von drei Genen über CRISPR-Cas9 (T-Zellrezeptor, β -2 Mikroglobulin, PD1) keine Translokationen nachweisbar (Ren et al. 2017). Zusammen mit dem relativ geringen Entartungspotenzial von T-Zellen kann im Falle von auftretenden Translokationen das Risiko für die Behandelten durch den zeitlich befristeten Einsatz der Zellen und den Einbau von induzierbaren Mechanismen zur Abtötung der modifizierten T-Zellen (über Selbstmordgene) weiter reduziert werden. Für eine detailliertere Darstellung der Herausforderung bzw. Risiken durch Translokationen siehe Abramowski-Mock et al. 2018, S. 35 ff. u. S. 91 ff.

34 Die Insertion des jeweiligen therapeutischen Gens in den Albumingenlokalus in Leberzellen wird bei Therapien für Hämophilie oder Mukopolysaccharidose bereits in klinischen Studien getestet: registrierte Studien NCT02695160 für Hämophilie B, NCT02702115 und NCT03041324 für MPS 1 bzw. 2 (ClinicalTrials.gov).

35 An diesen registrierten Studien, initiiert von Vertex Pharmaceuticals (USA) (Kap. 6.1.2.2), sind auch deutsche Universitätskliniken beteiligt: Universitätskliniken Regensburg und Tübingen: NCT03655678 für β -Thalassämie; Universitätsklinikum Regensburg: NCT03745287 für Sichelzellenkrankheit (ClinicalTrials.gov).

Experimente in Mäusen legen es nahe, dass über Genome Editing dominante Genformen, die zur Huntington-Krankheit führen, komplett inaktiviert werden können (Ekman et al. 2019; Yang et al. 2017). Mit den bisherigen Methoden (Addition eines Gens zur Bildung kurzer RNAs zur RNA-Interferenz) war ein komplettes Abschalten solcher pathologischer Gain-of-Function-Genformen nicht realisierbar (Miniarikova et al. 2016). Zur Behandlung einer erblichen Form von Transthyretinamyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) über einen CRISPR-Cas-Ansatz wurde kürzlich eine erste klinische Studie in Neuseeland und Großbritannien begonnen (Nature Biotechnology 2020b).³⁶

2.2.4 Herausforderungen und mögliche Limitationen somatischer Genome-Editing-Therapien

Während somit einige der mit der ungezielten Genaddition bisheriger somatischer Genterapien verbundenen Risiken und Limitationen durch Genome-Editing-Ansätze überwunden werden könnten, resultieren gleichzeitig neue, spezifische Herausforderungen:

Diese sind mit der Auslösung bzw. Vermeidung etwaiger *Off-Target-Effekte* als Folge nicht beabsichtigter Veränderungen an anderen Stellen des Genoms als der eigentlichen Zielsequenz verbunden (Kasten 2.4), einschließlich des erhöhten Risikos für solche Effekte durch langanhaltende Expression der Editingwerkzeuge durch virales In-vivo-Gene-Delivery (Lau/Suh 2017; Yee 2016).³⁷ Darüber hinaus können auch *Schäden am Zielort* (*»on target«*), wie große Deletionen oder Insertionen als Folge der Reparatur von Doppelstrangbrüchen (Adikusuma et al. 2018; Kosicki et al. 2018; Ledford 2020), entstehen. All diese (unbeabsichtigten) Genomveränderungen können potenziell pathogene Veränderungen, wie Entwicklungsdefekte oder die Bildung von Tumorzellen, oder ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krankheiten nach sich ziehen (Martincorena/Campbell 2015; Shendure/Akey 2015; Wapinski/Chang 2011; Zhang/Lupski 2015).

Off-Target-Effekte sind u. a. von den verwendeten Editingwerkzeugen, dem Zielgen, der Menge und der Einwirkzeit der Werkzeuge sowie dem behandelten Zelltyp bzw. Gewebe abhängig (z. B. Yee 2016; Kasten 2.4 u. 2.5), weshalb direkte, diese Faktoren systematisch berücksichtigende Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Verfahrensarten kaum existieren.

Insbesondere für TALEN (Guilinger et al. 2014a) und CRISPR-Cas9 (Casini et al. 2018; Chen et al. 2017; Guilinger et al. 2014b; Lee et al. 2018; Shen et al. 2014) wurden in den letzten Jahren modifizierte Formen entwickelt, bei denen Off-Target-Schnitte stark reduziert oder – bei manchen Cas9-Varianten (für manche Guide-RNAs bzw. Gene) – nicht mehr nachweisbar³⁸ waren. Darüber hinaus können verbesserte, computergestützte In-silico-Modelle (Simulationen biologischer Vorgänge im Computer) und darunter vor allem solche, die auf maschinellem Lernen (einem Gebiet der künstlichen Intelligenz) beruhen, zum Design von Guide-RNAs für verschiedene CRISPR-Systeme beitragen, um Off-Target-Effekte zuverlässiger vorausszusagen bzw. zu vermeiden

36 Klinische Studie NCT04601051, initiiert von Intellia Therapeutics (USA) (ClinicalTrials.gov).

37 Bei Ex-vivo-Gentherapieansätzen kann das Risiko von Off-Target-Mutationen über nicht virale Verfahren zum Einbringen der Genom-Editing-Werkzeuge (Kasten 2.2) und deren damit verbundene nur kurze, transiente Expression (und die dadurch kürzeren Einwirkzeiten) verringert werden.

38 Trotz weiter verbesserter Vorhersage- oder Nachweismethoden in vitro oder in vivo (z. B. Akcakaya et al. 2018; Tsai et al. 2017) bleibt unklar, ob alle potenziellen Off-Target-Stellen (d. h. die Summe aller durch die verschiedenen Methoden vorhergesagten bzw. gefundenen Stellen) für eine Anwendung (z. B. in einem bestimmten Zelltyp) mit absoluter Sicherheit zu identifizieren sind (z. B. Wienert et al. 2019; Zuo et al. 2019). Auch wenn als Nachweismethode die Sequenzierung des gesamten Genoms (*»whole genome sequencing«*) eingesetzt wird, über die alle Arten von Off-Target-Effekten bzw. Genomveränderungen wie Indels, einzelne veränderte Nukleotide oder größere Chromosomenveränderungen (im Vergleich zu entsprechenden Kontrollzellen oder -tieren) nachweisbar sind, können sehr seltene Off-Target-Effekte dem Nachweis entgehen. Dies hat seinen Grund darin, dass aufgrund der hohen Kosten (derzeit) de facto nur eine kleine Zahl von Zellklonen (mit einer genügend hohen statistischen Häufigkeit der Sequenzierung einer bestimmten, einzelnen Base innerhalb einer Gesamtsequenz) untersucht werden kann (Zischewski et al. 2017).

(Kim et al. 2018; Listgarten et al. 2018). Mit immer mehr Daten aus unterschiedlichen Situationen (z. B. zu verschiedenen Zelltypen oder Anwendungen) für das Training solcher sich selbstverbessernder Algorithmen bzw. Modelle sollten sich solche Designwerkzeuge weiter verbessern lassen.

Kasten 2.4 Herausforderungen von Genome-Editing-Ansätzen – Off-Target-Effekte

Als Off-Target-Effekte werden ungewollte Veränderungen an anderen Stellen des Genoms als der eigentlichen Zielsequenz bezeichnet. Alle Genome-Editing-Werkzeuge können auch an nicht beabsichtigten Stellen im Genom binden bzw. schneiden (im Falle programmierbarer Nukleasesysteme), wenn diese der eigentlichen Zielsequenz sehr ähnlich sind (Yee 2016). So eingeführte Doppelstrangbrüche führen über die in Zellen häufig genutzten End-Joining-Reparaturmechanismen (wie das klassische NHEJ) meist zu Mutationen in Form von Deletionen oder Insertionen an den Off-Target-Schnittstellen (Kasten 2.1).

In proteinkodierenden Bereichen von Genen oder in ebenfalls abgelesenen Bereichen für sogenannte nicht kodierende RNAs (die wichtige regulatorische Funktionen in Zellen erfüllen) führen solche Veränderungen möglicherweise zur Inaktivierung (Knock-out) von Genen und deren Funktion. Veränderungen in Steuerregionen für die Expression von Genen wiederum können Veränderungen der Menge von Genprodukten bewirken. Darüber hinaus kann es zur Verknüpfung unterschiedlicher Chromosomenteile kommen (Translokationen). Solche genetischen Veränderungen können zu pathogenen Effekten oder zur Erhöhung von Krankheitsrisiken führen (Martincorena/Campbell 2015; Shendure/Akey 2015; Wapinski/Chang 2011; Zhang/Lupski 2015).

Auch die neuen, auf CRISPR-Cas9 basierenden Base Editors, die keine Doppelstrangbrüche induzieren (Kasten 2.1), können an Nichtzielsequenzen binden und Off-Target-Sequenzveränderungen hervorrufen (insbesondere bisherige Formen der Cytosine Base Editors). Interessanterweise besteht die Möglichkeit, dass sich die Off-Target-Stellen der Base Editors von denen des zugrundeliegenden Cas9-Proteins unterscheiden (Kim et al. 2017 u. 2019; Zuo et al. 2019), sodass die Off-Target-Stellen nicht über rein Cas9-basierte Vorhersagen untersucht werden können. Darüber hinaus wurde kürzlich in Versuchen mit menschlichen Zelllinien gezeigt, dass zusätzliche, potenziell funktionsrelevante Off-Target-Basenveränderungen in von Genen abgelesenen RNA-Molekülen entstehen können (Grünewald et al. 2019; Zhou et al. 2019), die durch Modifikation des Deaminaseanteils (Kasten 2.1) der Base Editors jedoch verhindert werden könnten (Zhou et al. 2019).

Erste Versuche zu den neuesten, auf dem CRISPR-Cas9-System basierenden Prime Editors (Kasten 2.1) legen nahe, dass diese wesentlich niedrigere Raten von Off-Target-Editing zeigen als CRISPR-Cas9. Genomweite Studien dazu stehen aber noch aus (Anzalone et al. 2019).

Allerdings scheint sich die Zahl der Off-Target-Mutationen auch bereits mit den aktuell vorhandenen Werkzeugen (zumindest für manche Anwendungen und Gene bzw. Guide-RNAs) soweit reduzieren zu lassen, dass diese mit den gegenwärtigen Methoden nicht mehr nachweisbar (Akcakaya et al. 2018) oder statistisch nicht mehr von spontanen Mutationen unterscheidbar sind (Iyer et al. 2018; Smith et al. 2014; Wu et al. 2015; Yang et al. 2014). Dies gilt auch für das derzeit meist verwendete klassische CRISPR-Cas9-System (aus dem Bakterium *Streptococcus pyogenes*). Die Detektion von Off-Target- und ungewollten On-Target-Veränderungen bleibt ein wichtiges Forschungsziel. Darüber hinaus könnten jedoch in Zukunft Testsysteme nützlich sein, die ungewollte physiologische Veränderungen wie ein erhöhtes oder unkontrolliertes Zellteilungspotential, z. B. in modifizierten Stammzellen, frühzeitig entdecken können. Dabei spielt es keine Rolle, ob diese durch Spontanmutationen oder Genome-Editing-Werkzeuge verursacht werden.

Da die Relevanz von Off-Target- oder unerwarteten On-Target-Effekten u. a. abhängig von dem zu verändernden Gen oder der Zielzelle bzw. dem Zielgewebe ist (z. B. Potenzial für Zellteilungen und -entartung, Überlebensdauer der Zellen im Körper), muss sie für eine Sicherheitseinschätzung letztendlich vor dem Hintergrund der jeweiligen spezifischen Anwendung beurteilt werden.³⁹

Eine andere für Genome-Editing-Ansätze besondere Herausforderung könnten mögliche Nebenwirkungen durch Immunreaktionen gegen die Editingwerkzeuge sein, da die Werkzeuge teilweise (ZFN) oder ganz (TALEN, CRISPR-Cas) aus bakteriellen Komponenten bestehen. Dabei finden sich die Bakterien, aus denen die beiden am häufigsten verwendeten Cas9-Formen stammen (*Staphylococcus aureus*, SaCas9; *Streptococcus pyogenes*, SpCas9), als potenzielle Krankheitserreger sehr häufig bei Menschen (Crudele/Chamberlain 2018 und Referenzen darin). In jüngeren Studien wurden in der Mehrzahl menschlicher Blutproben Antikörper gegen beide Cas9-Formen entdeckt (Charlesworth et al. 2018). Darüber hinaus wurden für beide Cas9-Formen spezifische T-Zellen gefunden, die Cas9 enthaltende Zellen zerstören könnten (Charlesworth et al. 2018; Wagner et al. 2018). Ob und unter welchen Bedingungen – z. B. abhängig von der Methode des Einbringens des Cas9-Systems oder von den betroffenen Organen – insbesondere solche T-Zellen Gentherapien beim Menschen tatsächlich beeinflussen können, ist noch unklar. Klinische Ergebnisse dazu liegen noch nicht vor; ebenfalls ist nicht sicher, inwieweit die Ergebnisse präklinischer Studien (vorwiegend an Mäusen) Rückschlüsse auf entsprechende Effekte beim Menschen zulassen (Chew 2018; Crudele/Chamberlain 2018; Hirakawa et al. 2020).⁴⁰

Darüber hinaus stehen alle Ansätze zur gezielten Genaddition oder -korrektur über HDR vor der Herausforderung, dass die dafür notwendigen zellulären Reparaturmechanismen in den meisten Zellen nur relativ selten zum Einsatz kommen und bisher nur sehr begrenzt steuerbar sind (Kasten 2.5). Für die Korrektur vieler Sequenzveränderungen, die bekannten genetischen Krankheiten zugrunde liegen, könnte dieser Schwierigkeit aber möglicherweise durch die Verwendung von Base oder Prime Editors begegnet werden (Anzalone et al. 2019).

Kasten 2.5 Herausforderungen von Genome-Editing-Ansätzen – Kontrolle der zellulären Reparaturmechanismen

Die Verwendung der unterschiedlichen über Doppelstrangbrüche induzierten zellulären Reparaturmechanismen kann derzeit nur begrenzt gesteuert werden. Die Nutzung programmierbarer Nukleasesysteme, wie ZFN, TA-LEN oder CRISPR-Cas9, ist von den über Doppelstrangbrüche induzierten, zellulären Reparaturmechanismen abhängig (Kasten 2.1). Es ist jedoch kaum möglich, ausschließlich einen bestimmten, für eine Anwendung bevorzugten bzw. benötigten Reparaturmechanismus auszuwählen. Dies stellt insbesondere für Ansätze zur gezielten Veränderung von DNA-Sequenzen, beispielsweise die Korrektur von Mutationen, ein Problem bezüglich der Effizienz und möglicher ungewollter Effekte dar, da die hierfür oft notwendigen Reparaturmechanismen (HDR) im Vergleich zu den schnellen, aber oft ungenauen Mechanismen zum Verbinden der DNA-Enden (wie c-NHEJ) in den meisten Zelltypen seltener genutzt werden (Ceccaldi et al. 2016; Her/Bunting 2018). Darüber hinaus scheinen HDR-Mechanismen in den meisten Zellarten nur während der Verdoppelung der DNA (Replikation) und bis zur Zellteilung aktiv zu sein (Bhargava et al. 2016; Ceccaldi et al. 2016; Serrano et al. 2011). Deshalb stellt sich diese Herausforderung besonders für gezielte Sequenzveränderungen (insbesondere für solche, die nicht auch über End-Joining-Mechanismen [Allen et al. 2018; Shen

39 Für eine detaillierte Darstellung bezüglich Überlegungen zu Off-Target-Effekten und Sicherheit des Genome Editings in Abhängigkeit von der Zielzelle siehe Abramowski-Mock et al. (2018, S. 43 ff.).

40 Bei Versuchen an Mäusen wurden u. a. abhängig vom Alter der Tiere Immunreaktionen beobachtet, die aber nicht zu starken Gewebeschäden führten oder die Gentherapie signifikant beeinträchtigten (Chew 2018; Hirakawa et al. 2020 und jeweils Referenzen darin). Für eine detaillierte Diskussion möglicher Immunreaktionen von Genome-Editing-Werkzeugen siehe Abramowski-Mock et al. (2018, S. 46 ff.).

et al. 2018] oder Base Editors [Marx 2018 und Referenzen darin] möglich wären) und das gezielte Einfügen bzw. den Austausch von Genen in sich nicht teilenden Zellen. Die Effizienzen gezielter Genveränderungen durch HDR können sehr unterschiedlich sein (meist zwischen 1 und 60%), abhängig von der Zellteilungsphase, den Möglichkeiten zur pharmakologischen oder genetischen Beeinflussung von DNA-Reparaturproteinen, der Art der DNA-Reparaturmatrize und der Methode des Einbringens der Editingwerkzeuge (Miura et al. 2017; Nambiar et al. 2019 und Referenzen darin; Roche et al. 2018 und Referenzen darin).

Obwohl therapeutische Genomveränderungen in nur einem Teil der Zellen von Organen ausreichend sein können (wie in der Leber zur Behandlung von Hämophilie), verringern sehr niedrige Editing-Effizienzen (zusammen mit anderen oft ineffizienten Schritten wie dem In-vivo-Delivery; Kap. 2.2.2) sowie mögliche ungewollte Effekte durch die unterschiedlichen, mitunter gleichzeitig einsetzenden End-Joining-Reparaturmechanismen die Wahrscheinlichkeit für erfolgreiche (und sichere) Gentherapieansätze.

Erste Experimente legen nahe, dass diese Herausforderungen bei der Korrektur vieler krankheitsrelevanter Veränderungen von Genomsequenzen mit den kürzlich entwickelten Prime-Editing-Systemen (Kasten 2.1) – die ohne Doppelstrangbrüche auskommen und auch in sich nicht teilenden Zellen aktiv zu sein scheinen – überwunden werden könnten (Anzalone et al. 2019).

Schließlich bleibt die Hauptherausforderung der somatischen Gentherapie auch bei Genome-Editing-Verfahren bestehen, nämlich der relativ ineffiziente und nur teilweise gewebespezifische Gentransfer bei einer direkten Behandlung durch In-vivo-Verfahren (In-vivo-Gene-Delivery) (Kotterman et al. 2015). Dadurch können insbesondere Erbkrankheiten, bei denen Schäden in mehreren und zum Teil schwer zu erreichenden Organen hervorgerufen werden (wie bei der Mukoviszidose oder bei muskulären Dystrophien; Glossar, Kap. 8.4), mit derzeitigen somatischen Gentherapieansätzen auch unter Verwendung von Genome-Editing-Techniken nicht oder nicht effizient behandelt werden. Auch Krankheiten, bei denen eine Genmutation bereits sehr früh (z. B. schon im Uterus oder zum Zeitpunkt der Geburt) zu schweren oder irreversiblen Schäden führt (wie bei bestimmten Stoffwechselerkrankheiten; Waddington et al. 2005), sind so derzeit nicht effizient zu behandeln.

Eine mögliche Alternative in solchen Fällen könnten somatische Gentherapieansätze (mit oder ohne Genome Editing) schon im Uterus sein. Trotz erfolgreicher Proof-of-Principle-Studien in Tiermodellen (einschließlich Affen) gelten mögliche Risiken, wie Störungen der normalen Organentwicklung oder unbeabsichtigte Keimbahnveränderungen, allerdings bislang als so groß (Hartman et al. 2018 und Referenzen darin), dass noch keine klinischen Studien durchgeführt wurden (Stand: März 2021; ClinicalTrials.gov).

Eine weitergehende Alternative, die durch Genome-Editing-Verfahren technisch erst machbar wird, wären gentherapeutische Eingriffe bereits vor oder bei der IVF, d. h. ein Eingriff in Keimzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) oder in befruchtete Eizellen. Hierdurch könnten genetische Veränderungen in alle Zellen, einschließlich der Keimbahnzellen, und somit vererbare, generationenübergreifende Erbgutveränderungen eingeführt werden. Diese ethisch besonders umstrittene Möglichkeit wird im Folgenden dargestellt.

2.3 Potenzielle Anwendungen des Genome Editings bei frühen Embryonen und Keimbahnzellen

Gezielte Veränderungen der Genomsequenz in der Keimbahn sind in Säugetieren mit langer Generationszeit (wie Affen) erst durch Genome-Editing-Eingriffe über die direkte Veränderung in befruchteten Eizellen möglich geworden. Auch an frühen menschlichen Embryonen wurde in den letzten Jahren eine Reihe von (Proof-of-Prin-

ciple-)Experimenten zum Genome Editing in vitro durchgeführt (Kasten 2.6). Darüber hinaus wurden Ende November 2018 erste Daten präsentiert, die zeigen sollen, dass geneditierte Embryonen für eine Schwangerschaft eingepflanzt worden waren und zur Geburt von mindestens einem Zwillingpaar geführt hatten (Kasten 2.7).

2.3.1 Mögliche Anwendungsfelder für medizinische Keimbahneingriffe und bisherige Versuche

Trotz noch offener Fragen in Bezug auf mögliche Off- und ungewollte On-Target-Effekte, Mosaikbildung oder relativ geringe Editierungseffizienzen legen die bisher veröffentlichten Experimente mit frühen menschlichen Embryonen nahe, dass die gezielte Veränderung von Genen in allen Zellen des menschlichen Organismus und damit auch der Keimbahn (d. h. vererbbar an nachfolgende Generationen) prinzipiell möglich ist.

Die Ergebnisse dieser Experimente (vor allem zur Editierungseffizienz und zu Off-Target-Effekten) lassen zunächst nur Anwendungen, bei denen ein einzelnes Gen verändert oder korrigiert werden müsste, realistisch erscheinen. Neben den technischen Schwierigkeiten zur effizienten und sicheren Veränderungen multipler Stellen im Genom (Thompson et al. 2018b) spricht auch das derzeit nicht ausreichend vorhandene Wissen über die genetischen Grundlagen der besonders verbreiteten multifaktoriellen Krankheiten (wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Autoimmunkrankheiten), die oft von einer großen Zahl von Genen sowie unterschiedlichen Umwelteinflüssen abhängen (Price et al. 2015), gegen polygene Ansätze – und damit für eine Beschränkung auf (weitgehend) monogen bedingte Erkrankungen bzw. Krankheitsrisiken. Solche Anwendungen könnten sein (siehe auch Kap. 6.2.1.2):

- › *Die Verhinderung der Weitergabe monogener Erbkrankheiten* von Paaren, die nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht Kinder ohne diese Erbkrankheit zeugen können. In solchen Fällen entstehen auch keine oder zu wenig Embryonen ohne Gendefekt, die mittels Präimplantationsdiagnostik zum Einpflanzen in die Mutter ausgewählt werden könnten.⁴¹ Zu Erbkrankheiten, bei denen Keimbahn-bezogene Ansätze diskutiert werden, gehören vor allem solche, bei denen ein Gendefekt bereits sehr früh (z. B. schon zum Zeitpunkt der Geburt oder davor) zu schweren oder irreversiblen Schäden führt (wie bestimmte Formen von lysosomalen Speicherkrankheiten), Schäden in mehreren Organen hervorruft oder der Gendefekt in sehr vielen Zellen eines Organs korrigiert werden müsste (z. B. Duchenne-Muskeldystrophie oder Mukoviszidose) (Waddington et al. 2005), was mit derzeitigen (postnatalen) Gentherapieansätzen nicht oder nicht effizient möglich ist (Kap. 2.2.2).
- › *Die präventive Veränderung (Korrektur) von Varianten, die mit einer sehr hohen Krankheitswahrscheinlichkeit verbunden sind* und damit im Übergangsbereich zu monogenen Erbkrankheiten liegen, wie Mutationen in den BRCA1- oder BRCA2-(Breast-Cancer-)Genen, die mit einer hohen Eintrittswahrscheinlichkeit für

41 Ist ein Elternteil homozygot (d. h. Genkopien sind auf beiden Chromosomen mutiert) für eine dominant vererbte Erkrankung, wie für die Huntington-Krankheit, so wird diese an alle Nachkommen weitergegeben. Solche Fälle wurden bisher nur selten beschrieben (wohl im Bereich von einigen dutzend weltweit). Allerdings gibt es einige Familien (Squitieri et al. 2003) sowie kleine, isolierte Populationen (z. B. in Mexiko und Venezuela) (Alonso et al. 2002), in denen die Huntington-Krankheit auslösende Mutationen vermehrt homozygot vorkommen. So wurden in einer solchen Population in Venezuela 18 unter ca. 4.000 analysierten Personen mit entsprechenden homozygoten Mutationen gefunden (Wexler 2004). Weisen beide Elternteile eine rezessive Erbkrankheit auf (weil beide homozygote Träger der ursächlichen Mutation sind), gilt dies auch für alle Nachkommen. Zu rezessiven Erbkrankheiten gehört z. B. die Mukoviszidose, eine der häufigsten Erbkrankheiten (bei der trotz Fertilitätsproblemen bei den allermeisten betroffenen Männern die Zeugung von Kindern über assistierte Reproduktionstechniken möglich ist). Wenn beide Elternteile heterozygot für eine dominant vererbte Erbkrankheit sind (nur 25% Wahrscheinlichkeit für Embryonen ohne das betreffende genetische Merkmal) oder bei Genmutationen, die (auch) die Fertilität beeinflussen (wie z. B. Fragiles-X-Syndrom oder BRCA1; Glossar, Kap. 8.4), kann es sein, dass zu wenig Embryonen ohne Defekt entstehen, um nach Selektion durch PID und IVF zu einer Schwangerschaft zu führen.

Brust- und Eierstockkrebs⁴² korrelieren (Kuchenbaecker et al. 2017; Levy-Lahad/Friedman 2007 und Referenzen darin) – sofern (wie im seltenen Fall der homozygoten Vererbung bei BRCA) Embryonen ohne solche Mutationen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht entstehen können und eine PID daher keine Option darstellt (siehe vorherigen Punkt).

- › *Die Generierung eines genetisch verankerten Schutzes (Resistenz) gegen bestimmte Infektionskrankheiten.* Ein Beispiel hierfür ist die Idee, eine bekannte, natürlich vorkommende Deletionsmutation (CCR5delta32), die (homozygot) zu Resistenz gegenüber bestimmten HI-Virenstämmen führt, in das CCR5-Gen einzuführen oder deren Wirkung über ähnliche genetische Veränderungen nachzuahmen (Kasten 2.7).
- › *Die Therapie von Kinderlosigkeit als Folge früher Arretierungen von Embryonen* (d.h. Embryonen, deren Zellen sich nach der IVF nicht mehr vermehren) (Xu et al. 2016 und Referenzen darin). Die frühe Arretierung von Embryonen ist ein Hauptgrund für Kinderlosigkeit bei Frauen. Obwohl die genetischen Ursachen weitgehend unbekannt sind, wurden kürzlich erste Mutationen in Genen beschrieben, die zur frühen Arretierung aller Embryonen betroffener Frauen führen (Chen et al. 2019; Feng et al. 2016; Xu et al. 2016). In Fällen, wo solche Gene bereits für die Fortpflanzung essenzielle Merkmale der Eizellen beeinflussen, müsste ein Eingriff jedoch bereits während der Eizellentwicklung erfolgen. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, dass die Veränderung von Genen (oder deren Produkten), welche frühe Zelldifferenzierungsprozesse und/oder das Einnisten in den Uterus steuern, genutzt werden kann, um IVF-Zyklen zu verbessern (Piliszek et al. 2016). Die Analyse entsprechender Gene und deren Funktionen in frühen menschlichen Embryonalstadien sollte durch das Ausschalten (Gen-Knock-out) oder die Veränderung der Gene über Genome-Editing-Techniken möglich werden (Fogarty et al. 2017; Ortega et al. 2018).

Kasten 2.6 Genome-Editing-Experimente mit menschlichen Embryonen in vitro

Im April 2015 wurden von einer chinesischen Forschungsgruppe erstmals Ergebnisse von Experimenten zur Einführung genetischer Veränderungen in (tripronukleare und damit in der Regel nicht überlebensfähige)⁴³ menschliche Embryonen veröffentlicht (Liang et al. 2015). In diesen, wie in allen der nachfolgenden, bis heute öffentlich gemachten Experimente von Forscherteams aus China, den USA, Südkorea und Großbritannien, wurde das CRISPR-Cas9-System oder darauf basierende Base-Editor-Systeme zur Einführung von gezielten Genomveränderungen in einzelligen Embryonen (bzw. in einem Fall in Eizellen während der Befruchtung) verwendet.⁴⁴

-
- 42 Die Zahlen aus verschiedenen Studien für die Wahrscheinlichkeit, diese Krebsarten zu entwickeln, variieren. Gründe sind methodologische Unterschiede, Unterschiede in den untersuchten Populationen sowie die komplexen genetischen (z. B. Ort und Art der Mutation, Einfluss sogenannter Modifiziergene) und nicht genetischen Einflüsse (Umwelt, Lebensstil) (Levy-Lahad/Friedman 2007). In der Regel wird das Risiko, bis zum Alter von 70 Jahren Brustkrebs zu bekommen (sogenanntes kumulatives Risiko), mit 40 bis 87 % für Trägerinnen von Mutationen in BRCA1 und 27 bis 84 % für BRCA2 angegeben. Für Eierstockkrebs liegen entsprechende Zahlen zwischen 16 und 68 % für BRCA1 und zwischen 11 und 30 % für BRCA2. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit, Brustkrebs zu entwickeln, im frühen Erwachsenenalter rasch an und erreicht ein Plateau mit 31 bis 40 Jahren bei BRCA1-Mutationsträgerinnen bzw. 5 bis 10 Jahre später für Trägerinnen von BRCA2-Mutationen. Das kumulative Risiko für Eierstockkrebs ist dagegen bis 40 Jahre (BRCA1) bzw. 50 Jahre (BRCA2) relativ niedrig (Kuchenbaecker et al. 2017).
- 43 Trippronukleare oder triploide frühe Embryonen bzw. Zygoten (d.h. der gesamte Chromosomensatz ist dreifach vorhanden) entstehen relativ häufig (ca. 5 %) bei In-vitro-Fertilisationsverfahren (Chen et al. 2005). Solche Embryonen werden meist in frühen Schwangerschaftsstadien abgestoßen, können sich aber in seltenen Fällen bis zur Geburt entwickeln; die (mit starken Fehlbildungen geborenen) Kinder leben nur kurze Zeit länger (Iliopoulos et al. 2005 und Referenzen darin).
- 44 Dabei handelte es sich um triploide und normale (überlebensfähige) überzählige Embryonen aus IVF, extra durch IVF erzeugte Embryonen sowie (in einer Studie) über Patientenzellen und somatischen Kerntransfer in Eizellen erzeugte (geklonte) Embryonen (Kap. 3.1).

Die Mehrzahl der Versuche zielte darauf ab zu zeigen, dass Mutationen, die monogene Erbkrankheiten (wie β -Thalassämie oder Fanconi-Anämie; Glossar, Kap. 8.4) hervorrufen, über HDR oder Base Editors (Kasten 2.1) gezielt eingeführt bzw. korrigiert werden können (Li et al. 2017; Liang et al. 2015 u. 2017; Ma et al. 2017; Tang et al. 2017; Zeng et al. 2018; Zhou et al. 2017). Das Ziel einer Studie – der bisher einzigen veröffentlichten Studie aus Europa (Großbritannien) – war es, die Funktion eines für die frühe Embryonalentwicklung essentiellen Gens zu verstehen, indem dieses gezielt inaktiviert wurde (Fogarty et al. 2017). Die Inaktivierung des Gens (Gen-Knock-out) erfolgte über das Einführen (meist) kleiner Deletionen über die im Vergleich zu HDR ungenaueren, aber effizienteren, da von der Zelle häufiger genutzten End-Joining-Mechanismen (Kasten 2.1).

In Experimenten zum Genome Editing über HDR (mit verschiedenen Zielgenen) war die Erfolgsrate der angestrebten Sequenzkorrekturen bzw. -veränderungen relativ klein (typischerweise unter 20% der injizierten Embryonen) (Kang et al. 2016; Liang et al. 2015; Tang et al. 2017),⁴⁵ es kam zu Mosaikbildungen (d. h., die Sequenzveränderung fand nicht in allen Zellen der Embryonen statt), und es traten Off-Target-Mutationen auf (bzw. wo diese nicht beschrieben wurden, konnten sie durch die verwendeten Nachweismethoden nicht ausgeschlossen werden).

Die Experimente mit den kürzlich entwickelten auf CRISPR-Cas9 aufbauenden Base-Editor-Systemen (Kasten 2.1) deuten darauf hin, dass – zumindest für manche Gene – sehr hohe Editierungseffizienzen (bis zu 100%) erreicht werden könnten (Li et al. 2017; Liang et al. 2017; Zeng et al. 2018; Zhou et al. 2017). Off-Target-Effekte und Mosaikbildungen konnten jedoch auch in diesen Versuchen nicht vermieden oder ausgeschlossen werden.

Eine 2017 in den USA durchgeführte Studie (Ma et al. 2017) zur Korrektur einer Mutation im MYBPC3-Gen, die zur hypertrophen Kardiomyopathie führt (einer häufig vorkommenden erblich bedingten Herzerkrankung), hat besondere Aufmerksamkeit erfahren, da sie zu zeigen scheint, dass zwei grundlegende Probleme gelöst werden könnten: Mosaikbildungen und Off-Target-Effekte. Gleichzeitig konnte der Anteil von Embryonen ohne das mutierte Gen von den erwarteten ca. 50% (ohne CRISPR-Cas9-Injektion) auf über 72% erhöht werden.⁴⁶ Kurz nach der Veröffentlichung äußerten jedoch andere Forschende Zweifel, ob der vorgeschlagene Korrekturmechanismus, bei dem die mütterliche (gesunde) Genkopie anstatt der eingesetzten Reparaturmatrize verwendet worden sein soll, so stattfinden kann (da väterliches und mütterliches Genom, die dazu interagieren müssten, in den betrachteten einzelligen Embryostadien noch physisch getrennt sind) bzw. ob ein Genome Editing überhaupt stattgefunden hatte (da für die Abwesenheit des mutierten Gens andere Ursachen, wie CRISPR-Cas-induzierte große [On-Target-]Deletionen [Adikusuma et al. 2018; Egli et al. 2018; Zuccaro et al. 2020] nicht ausgeschlossen wurden). Trotz neuer unterstützender Daten für den vorgeschlagenen Mechanismus (Liang et al. 2020; Ma et al. 2018) halten manche Fachleute diese Zweifel für nicht vollkommen ausgeräumt (Callaway 2018; Ledford 2020; Zuccaro et al. 2020).

45 Die Aussagekraft der bei einer Studie teilweise erreichten deutlich höheren Korrektoreffizienzen von 50 bzw. 100% (Tang et al. 2017) ist fraglich, weil aus der IVF (unter Verwendung von Keimzellen von Patient/innen mit Erbkrankheiten) nur eine sehr geringe Zahl von Embryonen mit entsprechenden Mutationen hervorging (die somit für ein korrigierendes Gene-Editing verwendbar waren).

46 Da in diesem Typ von Experiment die Embryonen durch die Befruchtung gesunder, Wildtyp(WT-)eizellen mit Spermien eines heterozygoten Patienten (MYBPC3WT/Mutante) hergestellt wurden, waren bereits 50% der Embryonen mit dem Wildtypgenotyp (MYBPC3WT/WT) zu erwarten gewesen.

2.3.2 Herausforderungen und mögliche Lösungen

Gesundheitsrisiken für mögliche genomeditierte Kinder sowie nachfolgende Generationen könnten insbesondere aus ungewollten Off-Target-Veränderungen im Genom und aus Mosaikbildungen in den Embryonen (d. h. nicht alle Zellen tragen die gewünschte Veränderung) resultieren. Sie stellen eine Hauptherausforderung für eine potentielle klinische Anwendung dar, an deren Bewältigung gearbeitet wird.

Off-Target-Veränderungen (Kasten 2.4), aber auch mögliche nicht detektierte bzw. nicht untersuchte On-Target-Veränderungen durch CRISPR-Cas9 (wie große Deletionen oder komplexere Rearrangements im Erbgut) (Adikusuma et al. 2018; Kosicki et al. 2018; Ledford 2020; Kasten 2.6) könnten bei Keimbahnwendungen besonders relevant werden, da solche Mutationen in den meisten oder allen Zellen des Embryos und des sich daraus entwickelnden Individuums und entsprechend auch bei den nachfolgenden Generationen vorhanden wären. Im Vergleich zu (den großteils auf bestimmte Organe bzw. Zelltypen beschränkten) somatischen Genome-Editing-Anwendungen in Erwachsenen und insbesondere in Organen mit wenig oder kaum Zellteilungen (wie der Muskulatur oder der Leber) dürfte das Risiko, dass eine Chromosomen- bzw. Sequenzveränderung in irgendeinem Zelltyp während der Embryonal- und Kindesentwicklung – allein oder im Zusammenspiel mit den während der (vielen) folgenden Zellteilungen zu erwartenden (somatischen) Mutationen (Shendure/Akey 2015) – unerwünschte Nebenwirkungen haben kann, erhöht sein. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass manche Sequenzveränderungen erst zusammen mit Sequenzvarianten, die in folgenden Generationen über ein Elternteil eingebracht werden, relevant werden und ungewollte bzw. potenziell schädliche Effekte verursachen. Unbeabsichtigte Sequenzveränderungen sollten deshalb idealerweise vollständig vermieden werden.

Experimente zur Keimbahneditierung in Mäusen suggerieren, dass – zumindest für manche Gene – die Häufigkeit von Off-Target-Mutationen bereits mit dem klassischen CRISPR-Cas9-System (aus dem Bakterium *S. pyogenes*) in den Bereich zufällig (und immer) auftretender natürlicher De-Novo-Mutationen (Glossar, Kap. 8.4) gebracht werden kann (Iyer et al. 2018; Wu et al. 2015). Über modifizierte CRISPR-Cas-Systeme (wie »paired nickases«; Ran et al. 2013), redesignte oder selektionierte Cas9-Varianten (Casini et al. 2018; Chen et al. 2017) sowie verbesserte In-silico-Designwerkzeuge (Kim et al. 2018; Listgarten et al. 2018) könnten Off-Target-Effekte auch in frühen Embryonen weiter reduziert (dies legen Daten von Cas9-Varianten in Keimbahnexperimenten in Mäusen und Ratten nahe; Anderson et al. 2018) oder ihre Häufigkeit unter die Nachweisgrenzen gegenwärtiger Methoden gebracht werden.

Die Verwendung genomeditierter Embryonen ohne vorherige Überprüfung durch PID im Rahmen einer künstlichen Befruchtung beim Menschen erschiene aber – auch wenn Methoden entwickelt würden, die in präklinischen Tests (statistisch) mit sehr hoher Effizienz zu gewünschten Genomveränderungen und mit sehr hoher Zuverlässigkeit zu keinen nachweisbaren Off- oder On-Target-Veränderungen führten – kaum denkbar, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass gerade bei der Behandlung des/der implantierten Embryos solch ein Ereignis auftritt. Zudem müsste die bei der PID verwendete Methode der genetischen Untersuchung geeignet sein, unerwünschte Veränderungen sowohl an der Zielstelle des Eingriffs (»on target«) als auch an anderen Stellen des Genoms (»off target«) zu erkennen.

Mosaikbildungen, d. h. die Entstehung von Embryonen, deren Zellen (Blastomere) genetisch verschieden sind, können zum einen auftreten, wenn sich die befruchtete Eizelle teilt, bevor das Genome Editing stattgefunden hat (hierdurch können Tochterzellen entstehen, in denen die Genom-Editing-Werkzeuge bei der Zellteilung ungleich verteilt sind oder ganz fehlen). Zum anderen kann es zu Mosaikbildungen kommen, wenn die Genom-Editing-Werkzeuge ein zweites Mal, jedoch nicht in allen Zellen schneiden bzw. die Schnitte unterschiedlich repariert werden. Dabei sind Mosaikembryonen sowohl hinsichtlich gezielter als auch ungezielter Veränderungen

möglich. Obwohl Mosaikbildungen einen Therapieerfolg bzw. die Verhinderung einer Krankheit in manchen Fällen nicht ausschließen würden (so bei Krankheiten, in denen ein korrigiertes Gen nur in einem Teil der Zellen ausreichend ist, wie z.B. bei der Hämophilie), stellen sie ein generelles Sicherheitsrisiko dar. Dieses ergibt sich daraus, dass nicht vorhergesagt werden kann, welche (zukünftigen) Zellen bzw. Zelllinien genau betroffen sein werden (siehe nachfolgend das Problem der Überprüfung von Mosaikbildungen), und dass manche pathologische Effekte erst bzw. nur durch Mutationen, die mosaikförmig (d.h. nur in manchen Zellen vorkommend) entstehen, oder – bei Mosaikbildung in der Keimbahn – erst in den nächsten Generationen auftreten können (Campbell et al. 2015; Erickson 2014). Ähnlich wie Off-Target-Mutationen sollten deshalb auch Mosaikbildungen grundsätzlich vermieden werden.

Neuere Experimente (auch an Affen und menschlichen Embryonen) deuten darauf hin, dass Mosaikbildungen durch die Art und den Zeitpunkt des Einbringens des CRISPR-Cas-Systems (Hashimoto et al. 2016; Ma et al. 2017) oder durch die Verwendung von kurzlebigen Versionen des Cas9-Proteins (Tu et al. 2017) abgewendet werden könnten. Trotzdem bleibt das Problem der Überprüfung von Mosaikbildungen: Über die Entnahme und Untersuchung einer oder nur weniger Zellen des Embryos (der später noch lebensfähig einpflanzbar sein muss) im Rahmen einer PID kann derzeit nicht sichergestellt werden, dass die entnommenen Zellen genetisch den anderen verbliebenen Zellen des Embryos entsprechen.⁴⁷ Dies würde sowohl für die gezielt angestrebten genetischen Veränderungen als auch für mögliche Off- und ungewollte On-Target-Mutationen gelten.

Um zu untersuchen, ob bzw. inwieweit möglicherweise entstandene und nicht detektierte Off- und On-Target-Veränderungen oder Mosaikbildungen erst in den folgenden Generationen zu ungewünschten, potenziell schädlichen Effekten führen könnten, wäre ein Monitoring über mehrere Generationen notwendig. Wie entsprechende Monitoringstudien aussehen könnten und ob diese in Anbetracht der Nichteinwilligungsmöglichkeit der Betroffenen und der (wegen der Seltenheit der Fälle, in denen Keimbahneingriffe überhaupt infrage kämen oder zugelassen werden könnten) voraussichtlich geringen Zahl von potenziell entsprechend Behandelten überhaupt sinnvoll durchgeführt werden können, ist dabei bislang unklar. Die angesprochenen Schwierigkeiten sind so groß, dass sie jede klinische Forschung zu Keimbahneingriffen und eine Abkehr vom derzeitigen Verbot in vielen Ländern dauerhaft verhindern könnten (NAS 2017).

Der Übergang von der präklinischen zur klinischen Forschung sieht sich immer mit dem grundlegenden Dilemma konfrontiert, dass Wissen, das für die Bewertung der Risiken und damit der Sicherheit von Untersuchungen am Menschen nötig ist, letztendlich erst durch genau solche Versuche (d.h. mit Probanden) erlangt werden kann, da sich die Erkenntnisse aus präklinischen Studien oder der Forschung an Tiermodellen nicht unbedingt übertragen lassen (Ranisch/Henking 2017, S. 117).⁴⁸

47 Basierend auf Daten mit menschlichen Embryonen in IVF-Behandlungen zur Detektion von Mosaiken für Zellen mit unterschiedlicher Zahl an Chromosomen bzw. Chromosomenteilen können selbst bei einer Kombination von Blastozystenuntersuchungen (über eine Trophektodermibiopsie, in der typischerweise fünf Zellen der äußeren Zellmasse bzw. Hülle des Embryos, des Trophektoderms, entnommen werden können) mit der sensitivsten Methode zur Detektion von genetischen Veränderungen, der hochauflösenden Next-Generation-Sequenzierung (»High-resolution NGS«), nur Mosaikanteile zwischen 20% und 80% detektiert werden. Und auch in diesen Fällen scheinen Aussagen über die anderen (verbliebenen) Zellen des Embryos nicht immer sicher möglich (Munné/Wells 2017). Möglicherweise könnten geringere Mosaikanteile und sicherere Aussagen über die nicht untersuchten Zellen des Embryos durch die Analyse von zweigeteilten Embryonen im Blastozystenstadium (Embryosplitting durch blastocyst bisection) erhalten werden. Diese Art des Embryosplittings (die u. a. in Rhesusaffen erfolgreich angewendet wurde; Noli et al. 2016) wurde an menschlichen Embryonen aber bisher wohl nicht versucht. Die Technik würde zudem vom Klonierungsverbot des EschG erfasst (Bundesregierung 1998) und würde immer ein Verwerfen eines Embryos bedeuten (womit ein Begründungsszenario für Keimbahntherapien entfallen würde).

48 Bereits die Forschung zur Mitochondrienersatztherapie (Kap. 5.2.3) stand vor diesem Dilemma (Bredenoord/Braude 2010).

In den meisten Fällen lassen Stellungnahmen, die klinische Studien zu Keimbahneingriffen grundsätzlich als denkbar bewerten, offen, wie diese Sicherheit geschaffen werden kann.⁴⁹ Die American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) sowie die Japan Society of Gene Therapy lehnen u. a. aufgrund bis dato ungelöster Fragen zur Langzeitevaluation klinische Forschung zu vererbaren Keimbahneingriffen ab (Friedmann et al. 2015; siehe auch die neuere Stellungnahme zum Fall He Jiankui; ASGCT 2018). Solche Einwände bestehen gegenüber medizinisch veranlassten Keimbahneingriffen, in noch stärkerem Maße aber gegenüber solchen ohne medizinische Indikation (Kap. 2.3.4), da hier die Unsicherheit bezüglich möglicher Auswirkungen größer ist⁵⁰ und in einer eventuellen Abwägung weniger gewichtige Gründe für die Keimbahnintervention sprechen würden.

Kasten 2.7 Erste genomeditierte Kinder in China – was die bekannt gewordenen wissenschaftlichen Daten zeigen

Am 25. November 2018 berichtete die Zeitschrift MIT Technology Review online über einen Eintrag im chinesischen Register für klinische Studien, wonach über IVF und Genome Editing Embryonen im CCR5-Gen so verändert werden sollten, dass sie resistent gegen HIV-Infektionen werden (Regalado 2018). Wenig später gab der chinesische Forscher He Jiankui in Interviews und über Video⁵¹ bekannt, dass aus diesen Versuchen zwei gesunde Mädchen (Zwillinge) geboren worden seien, deren Erbgut bei der Befruchtung durch Genome Editing so verändert worden war, dass das HI-Virus nicht in ihre Zellen eindringen konnte (Marchione 2018).

Am 28. November 2018 präsentierte der Forscher auf dem Second International Summit on Human Genome Editing in Hongkong Daten aus diesen Versuchen, die nicht publiziert oder fachlich begutachtet worden waren.⁵² Insgesamt waren demnach sieben Paare beteiligt (ein weiteres Paar stieg im Verlauf der Versuche aus). Die Männer waren jeweils HIV-positiv, ihre Partnerinnen dagegen gesund. Die Versuchspersonen wurden unter den Mitgliedern einer Community von Aidskranken rekrutiert. Bei den Experimenten wurden CRISPR-Cas9 und eine Guide-RNA benutzt, um an einer bestimmten Stelle des Gens für das CCR5-Zelloberflächenmolekül – einem Korezeptor, den das HI-Virus häufig zur Infektion benötigt (Hoffmann 2007; Visseaux et al. 2015) – Indel-

49 Evitt et al. (2015) schlagen Kriterien für ein Studienprotokoll für klinische Studien (Phase I-III) vor, die sich an die Empfehlungen der US Food and Drug Administration (FDA) zur (somatischen) Gentherapie anlehnen (z. B. einen Kontrollzeitraum von 15 Jahren nach dem Eingriff). »Diese Anforderung scheint allerdings pragmatischen Überlegungen geschuldet zu sein, da eine Untersuchung über mehrere Generationen kaum praktikabel wäre« (Ranisch/Henking 2017, S. 73). Die 2019 unter Leitung der NAS sowie der britischen Royal Society eingesetzte International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing hat sich die Entwicklung entsprechender Prüfpläne (Studienprotokolle) zur Aufgabe gemacht (www8.nationalacademies.org/pa/project-view.aspx?key=51725; 14.12.2020).

50 Ranisch/Henking (2017, S. 37): »Während etwa die Keimbahntherapie zur Behandlung von (monogenen) Erkrankungen ein Ziel (gesunder Phänotyp) verfolgt, von dem bekannt ist, dass es sich sowohl physiologisch oder auch evolutionär bewährt hat, kann die gezielte Förderung von Merkmalen an »natürliche« Grenzen stoßen oder mit Funktionsverlusten in anderen Bereichen verbunden sein«.

51 www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc (14.12.2020)

52 <https://livestream.com/accounts/7036396/events/8464254/videos/184103056> (ab Zeitpunkt 1:18:00; 4.3.2021)

mutationen (Kasten 2.1) hervorzurufen. Diese sollen die Effekte einer bekannten natürlich vorkommenden Deletionsmutation des CCR5-Gens (CCR5delta32)⁵³ nachahmen, die (wenn beide Genkopien betroffen sind) eine Resistenz gegenüber bestimmten HI-Virenstämmen⁵⁴ zur Folge hat (Gupta et al. 2019; Hütter et al. 2009; Liu et al. 1996; Samson et al. 1996). Die Mutation, die zu einem verkürzten, nicht mehr an der Zelloberfläche nachweisbaren Protein führt, wird jedoch auch mit anderen Eigenschaften wie einer höheren Anfälligkeit für West-Nil-Virus- oder Influenzainfektionen in Verbindung gebracht (Cyranoski 2018a u. 2018b; Klein 2008 und Referenzen darin).

Die präsentierten Daten legen nahe, dass nur bei einem der beiden Mädchen in beiden Genkopien Indelmutationen ausgelöst wurden, die zu ähnlich verkürzten Proteinen, wie sie von der CCR5delta32-Mutation hervorgerufen werden, führen könnten. Allerdings wurden keine Daten dazu gezeigt, die belegen, dass diese oder ähnliche Indelmutationen die Effekte der CCR5delta32-Mutation tatsächlich nachahmen können.⁵⁵ Bei dem anderen Mädchen scheint nur eine Genkopie durch eine Deletion verändert, die zudem nicht ein ähnlich der delta32-Mutation verkürztes Protein zum Resultat hätte. Darüber hinaus scheinen die gezeigten DNA-Sequenzierdaten darauf hinzudeuten, dass die Mutationen nicht in allen Zellen der beiden Babys vorhanden sind, also Mosaikbildung aufgetreten ist (Cyranoski 2018b). Versuche zur Überprüfung einer Resistenz gegenüber HIV-Infektionen mit Zellen der Zwillinge sowie Langzeitmonitoringstudien zur Gesundheit der Kinder waren laut Auskunft des Forschers geplant. Eine zweite Schwangerschaft in frühem Stadium wurde bei der Konferenz bestätigt; ob das Kind inzwischen geboren wurde, ist jedoch unklar (Regalado 2019a).

Inwiefern die Genveränderung erfolgreich war und welche Auswirkungen die Eingriffe hatten, ist bisher nicht sicher, da eine unabhängige wissenschaftliche Aufarbeitung und Veröffentlichung der Versuche bislang (Stand: März 2021) nicht erfolgt sind. Die Forschungsarbeiten wurden lediglich von einem Filmteam begleitet, deren Interviews zum Teil veröffentlicht wurden; darüber hinaus stellt der Vortrag von He bei der Konferenz die bisher einzige Dokumentation des Vorgangs dar.

2.3.3 Genome Editing und In-vitro-Gametogenese: neue Möglichkeiten durch konvergierende Technologien

Im Zusammenspiel mit einer anderen Entwicklung der modernen Biowissenschaften könnten mit der *In-vitro-Gametogenese* sowohl die Herausforderungen der Überprüfung von Off-Target-Mutationen und Mosaikbildungen als auch das Problem relativ niedriger Editierungseffizienzen (insbesondere bei Veränderungen mithilfe von HDR) gelöst werden. Hierbei könnten Keimzellen *in vitro* aus Keimzellstammzellen (z. B. Spermatogonienstammzellen) oder aus pluripotenten Stammzellen, inklusive von aus Körperzellen generierten iPS-Zellen, hergestellt werden.

53 Die CCR5delta32-Mutation kommt vorwiegend in Europa und im westlichen Asien vor; ihre Häufigkeit nimmt dort von Norden nach Süden ab. In nördlichen Ländern wurden Häufigkeiten von über 20% heterozygot und bis zu 2% homozygot gefunden (Solloch et al. 2017 und Referenzen darin).

54 Die Häufigkeit von HIV-Stämmen (von HIV-1 und -2), die CCR5 zur Infektion von Zellen benötigen (R5-Stämme), kann zwischen Patientenpopulationen deutlich variieren. So werden in Betroffenen, die noch keine antiretrovirale Behandlung erfahren haben solche Stämme in 80-90% der Fälle registriert, während in Betroffenen, die antiretrovirale Medikamente eingenommen haben, mit Fortschreiten der Krankheit oft nur noch um die 50% der HI-Viren vom R5-Typ vorhanden sind (damit einher geht ein Umschalten auf Virenvarianten, die entweder präferenziell das Oberflächenmolekül CXCR4 oder sowohl CXCR4 als auch CCR5 benutzen) (Hoffmann 2007; Visseaux et al. 2015).

55 Diese Mutationen sollten zu CCR5-Proteinen führen, denen derjenige funktionelle Teil fehlt, der auch bei der CCR5delta32-Mutation wegfällt (<https://twitter.com/RyderLab/status/1068128997656207361>; 4.3.2021). Für ähnliche, über eine ZNF-Nuklease generierte Indelmutationen (d. h. Mutationen, die entsprechende Leserasterverschiebungen an ähnlichen Stellen, sehr nahe bei bzw. in der CCR5delta32-Sequenz hervorrufen) konnte in einer einschlägigen Reporterzelllinie für HIV-Infektionen (d. h. einer über das Einbringen verschiedener Gene hergestellten Zelllinie, die HIV-Infektionen anzeigt bzw. messbar macht) Resistenz gegen HIV-Infektion gezeigt werden (Badia et al. 2014).

Erfolgreiche Experimente zur (kompletten) In-vitro-Differenzierung von Eizellen oder Spermatiden (in Eizellen injizierbare, Spermiovorläuferstadien) bei Mäusen hin zu daraus gezeugten fortpflanzungsfähigen Tieren sowie Fortschritte bei Experimenten mit menschlichen Zellen (Ishii/Pera 2016; Nagamatsu/Hayashi 2017; Wang et al. 2017; Yamashiro et al. 2018 und Referenzen darin) lassen die Herstellung von funktionellen menschlichen Keimzellen über *In-vitro*-Systeme zukünftig durchaus als eine realistische Möglichkeit erscheinen – trotz technischer und ethischer Herausforderungen (Bredenoord/Hyun 2017; Ishii/Pera 2016; Saitou/Miyauchi 2016) sowie vorhandener Wissenslücken (insbesondere in Bezug auf die Entwicklung menschlicher Eizellen (Smitz/Gilchrist 2016; Wang et al. 2017). Allerdings müssten, wie bei allen stammzellbasierten Therapien, die hergestellten Keimzellen (insbesondere dann, wenn sie aus Zellen älterer Spender generiert wurden; Lo Sardo et al. 2016) auch auf mögliche, bereits in Körperzellen vorhandene (z. B. bei iPS-Zellen) oder durch die Zellteilungen während der In-vitro-Kultivierung erworbene Mutationen (z. B. Kwon et al. 2017; Lo Sardo et al. 2016) untersucht werden.

Ein Genome Editing in Keimzellstammzellen oder pluripotenten Stammzellen (gewonnen von einem Elternteil) würde die Selektion von klonalen (homogenen) Zelllinien bzw. (daraus differenzierten) Keimzellen mit einer gewünschten Geneditierung sowie ein sensitives Monitoring für unbeabsichtigte genetische und epigenetische Veränderungen erlauben (Smith et al. 2014; Yang et al. 2014). Das Problem von Mosaikembryonen würde vermieden werden können, weil die genetische Veränderung bereits in den Keimzellen eingeführt wurde (Chapman et al. 2015; Wu et al. 2015). Und schließlich könnte es die Verbindung von Genome Editing und In-vitro-Gameutogenese unnötig machen, Embryonen versuchsweise zu erzeugen und anschließend zu selektieren, weil bereits die Keimzellen auf den Erfolg und die Zuverlässigkeit der Veränderung hin überprüft werden könnten.

2.3.4 Medizinisch nicht indizierte Anwendungen des Genome Editings bei frühen Embryonen oder Keimbahnzellen?

Vor dem Hintergrund der neuen Möglichkeiten für gezielte Eingriffe in das menschliche Genom mit generationenübergreifenden Auswirkungen werden oft Bedenken – teils aber auch Hoffnungen – geäußert, dass Anwendungen zur Prävention oder Therapie von Erkrankungen, wie zuvor beschrieben, die Tür für nicht medizinische Anwendungen und insbesondere für genetisches Enhancement öffnen könnten (z. B. NAS 2017, S. 137).

Wie bei den medizinischen Anwendungen erscheinen auch hier auf absehbare Zeit nur Merkmale gezielt und in vorhersagbarer Weise beeinflussbar, die sehr stark von nur einem Gen abhängig sind. In Bezug auf potenzielles Enhancement wären dabei z. B. eine Steigerung der Muskelmasse (z. B. über die Inaktivierung des Myostatingens; Schuelke et al. 2004) oder eine erhöhte körperliche Ausdauer über Modifikationen des Erythropoetin-Rezeptorgens (de la Chapelle et al. 1993) vorstellbar. Auch die Änderung des CCR5-Gens zur Hervorrufung von Resistenz gegen das HI-Virus (Kasten 2.7) stellt keinen therapeutischen Eingriff, sondern eine Art genetisch verankerte Prävention dar, deren medizinische Indikation unklar und umstritten ist. In Bezug auf die gezielte Manipulation von eher kosmetischen Wunschmerkmalen könnte sehr eingeschränkt (da von mehreren Genen und deren komplexen Interaktionen abhängig; White/Rabago-Smith 2011) die Augenfarbe (speziell blaue Augen) über die Einführung einer bestimmten Veränderung in einem Gen (HERC2) möglich sein. Diese Variante scheint bei fast allen Menschen mit blauen Augen vorzukommen und beeinflusst das Ablesen eines wichtigen Pigmentierungsgens (Eiberg et al. 2008; Visser et al. 2012).

Sind komplexe Merkmale zu komplex für gezielte Veränderungen?

Hochkomplexe Merkmale wie Intelligenz mit den verschiedenen kognitiven Aspekten (wie Lernfähigkeit, Abstraktionsvermögen oder Gedächtnis), aber auch Eigenschaften, wie z. B. die Körpergröße, wurden über genomweite Assoziationsstudien (GWAS) mit sehr vielen (oft hunderten) variablen Orten im Genom in Zusammenhang

gebracht (Marouli et al. 2017; Sniekers et al. 2017; Visscher et al. 2017). Dabei handelt es sich aber um reine Korrelationen, mögliche ursächliche Zusammenhänge mit den Merkmalen und Funktionsmechanismen sind für die allermeisten dieser Genomorte noch nicht genauer aufgeklärt (Price et al. 2015; Visscher et al. 2017).

Trotz der über GWAS identifizierten vielen Varianten, denen jeweils nur geringe Effekte zugeschrieben werden, heißt das nicht notwendigerweise, dass keine einzelnen Varianten mit sehr großen Effekten auf solche Merkmale (unter seltenen natürlich vorkommenden Varianten) gefunden⁵⁶ oder auch designt werden könnten. So werden z. B. für das Merkmal Körpergröße über GWAS mindestens 700 genetische Varianten mit jeweils relativ kleinen Effekten verantwortlich gemacht (Marouli et al. 2017). Trotzdem ist es möglich, allein über das Wachstumshormon, d. h. das Produkt eines einzelnen Gens, große Variation hervorzurufen (Eugster/Pescovitz 1999; Palmiter et al. 1982). Darüber hinaus zeigen Experimente mit Mäusen, dass einzelne Gene, vor allem für Komponenten verschiedener neuronaler Signalübertragungswege (wenn diese verstärkt exprimiert oder inaktiviert werden), Fähigkeiten wie Lern- und Gedächtnisleistungen verbessern können (Lee/Silva 2009; McGirr et al. 2016; Schreiweis et al. 2014).

Diese Befunde legen nahe, dass über einzelne Gene auch komplexe Merkmale wie kognitive Eigenschaften relativ stark und weitgehend unabhängig von Umwelteinflüssen beeinflussbar sein können. Inwieweit damit (in fernerer Zukunft) tatsächlich gezielt vorhersagbare, genügend fein abgestimmte Veränderungen von komplexen Merkmalen – insbesondere auch mit Blick auf nicht beabsichtigte und möglicherweise unvermeidliche Effekte auf andere Merkmale (Boyle et al. 2017; Solovieff et al. 2013) – herbeigeführt werden können, kann zum heutigen Zeitpunkt nicht belastbar prognostiziert werden. Für solche zielgenauen Merkmalsbeeinflussungen wäre ein differenziertes und sicheres Wissen darüber nötig, wie die genetischen Unterschiede zwischen Individuen komplexe Merkmale (einschließlich Prädispositionen für häufige Krankheiten) bestimmen.

Künstliche Intelligenz trifft Genomforschung

Von solchem Wissen ist die Forschung derzeit noch weit entfernt (z. B. Boyle et al. 2017; Leung et al. 2016). Das Zusammenspiel von künstlicher Intelligenz (KI), in Form fortgeschrittener Varianten maschinellen Lernens (wie Deep Learning), mit den rasch fortschreitenden Techniken der Genomanalyse und automatisierten Laborplattformen (Pauwels/Vidyardhi 2017) könnte zu dem notwendigen qualitativen Erkenntnisprung (d. h. von Korrelationen hin zu ursächlichen Zusammenhängen und Funktionsmechanismen) entscheidend beitragen (Gamazon et al. 2015; Leung et al. 2016; Quang et al. 2015; Wainberg et al. 2018; Wang et al. 2018; Xiong et al. 2015; Zhou et al. 2018a u. 2018b). Zwischen den genetischen Veränderungen und den durch diese bedingten komplexen Merkmalen liegen zahlreiche interagierende Gene, Prozesse und Regulationsmechanismen. Um zu verstehen (und letztendlich einmal vorhersagen zu können), wie genetische Unterschiede solche Merkmale wie häufige, multi-gene Krankheiten bestimmen, müssen Effekte von entsprechenden Genomsequenzen auf die dazwischenliegenden (intermediären) Gene und Prozesse in verschiedenen Organen bzw. Zelltypen sowie deren Effekte auf die Merkmale erkannt werden. Dies könnte über die Analyse sehr großer Mengen heterogener Daten zu den intermediären Prozessen (wie Muster von genregulatorischen epigenetischen Markierungen, RNA-Molekülen oder Proteinen) möglich werden, die sich mithilfe von automatisierten Hochdurchsatztechniken gewinnen lassen. Eine

56 In GWAS wird die Häufigkeit von variablen Stellen im Genom mit dem Auftreten bestimmter Merkmale in Populationen statistisch korreliert. Obwohl GWAS unvoreingenommen (»unbiased«) in Bezug auf vorherige Annahmen über Zusammenhänge zwischen Genen und Merkmal sind, zeigen sie eine inhärente Neigung (»bias«), relativ häufige genetische Varianten zu identifizieren, die (in einem neutralen Modell der molekularen Evolution) zwar kumulativ den größten Beitrag zur Vererbbarkeit eines Merkmals leisten, aber, im Gegensatz zu seltenen Varianten, nur geringe Effekte auf das Merkmal haben. Wenn Varianten großen Einfluss auf die Anfälligkeit für eine Krankheit oder auf andere Merkmale haben, welche die »Fitness« eines Organismus beeinflussen, würde die natürliche Selektion wohl dazu führen, dass sich diese in einer Population nicht als häufige Varianten etablieren könnten (Price et al. 2015).

solche Analyse entsprechender großer und komplexer Datensätze und die Generierung hinreichend genauer Modelle könnte über Deep-Learning-Netzwerke gelingen (Leung et al. 2016; Richter et al. 2020; Wang et al. 2018; Zou et al. 2019).

2.4 Fazit

Durch Genome-Editing-Methoden, insbesondere das CRISPR-Cas-System sowie darauf basierende molekulare Werkzeuge (wie z. B. Base Editors), können relativ einfach und schnell unterschiedliche Veränderungen im Genom verschiedener Zelltypen, einschließlich Keimzellen und befruchteter Eizellen, vorgenommen werden. Diese Möglichkeiten werden zum einen seit einigen Jahren breit in der biologischen und biomedizinischen Grundlagenforschung genutzt. Zum anderen konnte in einer zunehmenden Zahl von Studien in den letzten Jahren gezeigt werden, dass mit Genome-Editing-Methoden somatische gen- und zellbasierte Therapien weiter- bzw. Therapieansätze neu entwickelt werden können (Abb. Z.1). Außerdem erscheinen erstmals auch gezielte Keimbahnveränderungen beim Menschen grundsätzlich technisch möglich (z. B. um Erbkrankheiten zu verhindern, Abb. Z.1), wengleich die Sicherheit noch nicht geklärt ist. Solche Veränderungen waren aufgrund der Beschränkungen der älteren gentechnischen Methoden bisher nur bei bestimmten, geeigneten Modellorganismen, wie Mäusen oder Ratten, durchführbar.

Genome Editing in biomedizinischer Grundlagen- und präklinischer Forschung

Mithilfe von CRISPR-Cas-Werkzeugen lassen sich in verschiedensten menschlichen Zellen einzelne Gene relativ einfach ausschalten. In der Grundlagenforschung wird dieses Vorgehen angewandt, um – gewissermaßen durch Versuch und Irrtum – die Rolle von Genen und ihren Produkten in zellulären und medizinisch relevanten Prozessen zu untersuchen. Im Rahmen präklinischer Forschung können hierdurch, so die Erwartung der Forschenden, u. a. neue Zielmoleküle für Medikamente identifiziert werden. Des Weiteren können Modelle (Zellen, Gewebe, ganze Organismen) zur Erforschung von Krankheiten in Tieren und menschlichen Zellen differenzierter als bislang hergestellt werden. Dafür werden z. B. iPS-Zellen und organähnliche Systeme (Organoide) genutzt – als Krankheitsmodelle in der Petrischale im Gegensatz zur Forschung an Lebewesen. Schließlich konnten Erkenntnisse über die embryonale Entwicklung gewonnen werden, indem Funktionsanalysen von Genen in frühen menschlichen Embryonen in vitro (in kontrollierter Laborumgebung, d. h. ohne die Embryonen zur Erzielung einer Schwangerschaft in den Uterus zu transferieren) durchgeführt wurden. Mit diesen Erkenntnissen verbindet sich die Hoffnung, beispielsweise die bisher weitgehend unbekanntes Ursachen der Infertilität/Kinderlosigkeit als Folge von frühen embryonalen Arretierungen, bei denen die Entwicklung des Embryos stoppt, zu verstehen und so perspektivisch IVF-Behandlungen verbessern zu können.

Einsatz von Genome Editing zur Therapie von Krankheiten

Insbesondere in den letzten 5 bis 10 Jahren wurden verschiedene klinische Studien für konventionelle gen- und zellbasierte Therapieansätze (die auf dem Einbringen zusätzlicher Gene basieren) erfolgreich durchgeführt und einige entsprechende Therapien für monogene Erbkrankheiten und Krebsarten zugelassen, darunter für schwere Immunstörungen, angeborene Formen von Blindheit, spinale Muskelatrophie oder β -Thalassämie (Glossar, Kap. 8.4) sowie bestimmte Leukämieformen. Trotz der zunehmenden Erfolge und erster Zulassungen verbleibt eine Reihe von technischen Beschränkungen sowie medizinischen Risiken für diese Therapieverfahren. Dazu gehören insbesondere Probleme beim In-vivo-Gene-Delivery (d. h. beim Gentransfer in Zielzellen im Körper der

Behandelten), das Risiko der Insertionsmutagenese (einer möglicherweise gravierenden Mutation infolge des nicht zielgenauen Einbaus von Genabschnitten, die zur Inaktivierung oder unerwünschten Aktivierung anderer Gene führen kann) sowie mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen durch Immunreaktionen.

Einige dieser Probleme können durch Genome-Editing-Verfahren adressiert werden. Beispielsweise sollte durch den gezielten Einbau von Genen an bestimmten Stellen des Genoms das Risiko der Insertionsmutagenese reduziert werden können (Abramowski-Mock et al. 2018, S.98). Darüber hinaus ermöglicht Genome Editing Therapien für mit bisherigen additiven Gentherapieansätzen nicht behandelbare Erkrankungen (wie die Huntington-Krankheit), bei denen die vorhandene Sequenz verändert (editiert) werden muss. Zu einigen solcher Anwendungen wurden bereits klinische Studien begonnen.

Gleichzeitig sind mit Genom-Editing-Ansätzen auch *neue Herausforderungen* verbunden. Dazu gehören vor allem Off-Target-Effekte als Folge nicht beabsichtigter Veränderungen an anderen Stellen des Genoms als der eigentlichen Zielsequenz, unbeabsichtigte Schäden am Zielort (»on target«) oder Immunreaktionen gegen die (aus Bakterien stammenden) Editingwerkzeuge. Insbesondere zur Detektion und Vermeidung (bzw. Reduktion) von möglichen Off-Target-Effekten wurde eine Reihe von Maßnahmen (wie neue Detektionsmethoden und modifizierte Gene-Editing-Werkzeuge) entwickelt. Da die Relevanz von Off- oder unerwarteten On-Target-Effekten u. a. abhängig von dem zu verändernden Gen sowie der Zielzelle und dem Zielgewebe ist, müssen sie im Rahmen einer Sicherheitseinschätzung für jede Anwendung individuell und spezifisch untersucht und beurteilt werden.

Die Hauptherausforderung der somatischen Gentherapie bleibt jedoch auch beim Einsatz von Genome-Editing-Verfahren auf absehbare Zeit bestehen, nämlich der relativ ineffiziente und nur teilweise gewebespezifische Gentransfer bei einer direkten Behandlung mit In-vivo-Verfahren. Dadurch können insbesondere Erbkrankheiten, bei denen Schäden in mehreren und zum Teil schwer zu erreichenden Organen hervorgerufen werden (wie bei der Mukoviszidose oder bei muskulären Dystrophien), mit somatischen Gentherapieansätzen – mit oder ohne Genome Editing – derzeit nicht oder nicht effizient behandelt werden. Auch Krankheiten, bei denen eine Genmutation bereits sehr früh (z. B. schon im Uterus oder zum Zeitpunkt der Geburt) zu schweren oder irreversiblen Schäden führt, wie bestimmte Stoffwechselkrankheiten, sind so derzeit nicht effizient zu behandeln. In diesen Fällen besteht eine prinzipiell mögliche, bisher aber als zu risikoreich angesehene Option in einer somatischen Gentherapie schon im Uterus. Alternativ könnten solche Krankheiten verhindert werden, indem mittels des bereits etablierten Verfahrens der PID oder aber eines theoretisch möglichen Keimbahneingriffs auf der Basis von Genome Editing bereits vor der Entstehung eines Fötus eingegriffen wird.

Genome Editing für Keimbahnveränderungen

Durch die Einführung bzw. Korrektur genetischer Veränderungen bereits vor oder bei der IVF – d. h. durch Eingriffe in Keimzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) oder in befruchteten Eizellen – können gezieltere genetische Veränderungen in allen Zellen des entstehenden Organismus, einschließlich seiner Keim(bahn)zellen, und somit vererbare, generationenübergreifende Erbgutveränderungen hervorgerufen werden.

Seit 2015 sind verschiedene (Proof-of-Principle-)Studien zum Genome Editing an frühen (einzelligen) menschlichen Embryonen in vitro (insbesondere zur Korrektur krankheitsrelevanter Mutationen) in China, den USA und Großbritannien durchgeführt und deren Ergebnisse publiziert worden. Darüber hinaus wurden von dem chinesischen Forscher He Jiankui Ende November 2018 erste Daten von Experimenten präsentiert, die zeigen sollen, dass geneditierte Embryonen für die Herbeiführung von Schwangerschaften transferiert wurden und daraus die Geburt von mindestens einem Zwillingpaar resultierte. Inwiefern diese – unter Missachtung einer Richtlinie, die solche Versuche in China verbietet, vorgenommenen – Genveränderungen zur Einführung einer Resistenz gegen die Infektion durch das HI-Virus erfolgreich waren und welche Auswirkungen die Eingriffe hatten, ist

unklar. Eine unabhängige wissenschaftliche Aufarbeitung und eine Veröffentlichung der Versuche sind bislang nicht erfolgt.

Die bisherigen Ergebnisse (vor allem zur Editierungseffizienz und zu Off-Target-Mutationen) der in Fachpublikationen dokumentierten In-vitro-Experimente mit Embryonen sowie das unzureichende Wissen über das Zusammenspiel der menschlichen Gene legen nahe, dass zunächst überhaupt nur Anwendungen, bei denen ein einzelnes Gen verändert oder korrigiert werden müsste, realistisch sein könnten. Hierzu gehören:

- › die *Verhinderung der Weitergabe monogener Erbkrankheiten* bei Paaren, die nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht Kinder ohne diese Erbkrankheit zeugen können. In solchen Fällen entstehen auch keine oder zu wenig Embryonen ohne Gendefekt, die mittels Präimplantationsdiagnostik ausgewählt werden könnten;
- › sehr ähnlich dazu die *präventive Veränderung (Korrektur) von Genvarianten, die mit einem sehr hohen Krankheitsrisiko verbunden sind* (wie bestimmte Mutationen in den BRCA1- oder BRCA2-Genen, die Brust- und Eierstockkrebs auslösen können), sofern (wie im seltenen Fall der homozygoten Vererbung bei BRCA) Embryonen ohne solche Mutationen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht entstehen können (siehe vorherigen Punkt);
- › *Ansätze zur Beseitigung früher Arretierungen von Embryonen* (deren Zellen sich aufgrund einzelner Gendefekte nach der IVF nicht mehr vermehren) in Eizellvorläuferzellen oder befruchteten Eizellen, vorausgesetzt, die Ursachen lassen sich auf einzelne Gene zurückführen.

Obwohl Konstellationen von Paaren, für deren Nachkommen das Risiko einer schweren Erbkrankheit besteht und die keine oder (für eine Selektion durch PID) zu wenige gesunde Embryonen (d. h. ohne Gendefekt) zeugen können, bislang sehr selten sind, könnten diese Konstellationen bei manchen Krankheiten, wie beispielsweise Mukoviszidose, aufgrund zunehmend besserer Behandlungsmöglichkeiten (und damit einer höheren Überlebensrate bzw. Lebenserwartung von Betroffenen) zukünftig häufiger werden. Auch Ansätze, von denen man sich erhofft, durch frühe embryonale Arretierung verursachte Kinderlosigkeit behandeln und IVF-Zyklen verbessern zu können, könnten mit dem wohl weiter zunehmenden Bedarf an IVF-Behandlungen an Bedeutung gewinnen.

Die Generierung einer Resistenz gegen HIV oder andere schwere Infektionskrankheiten durch die Einführung gezielter genetischer Veränderungen bzw. die Nachahmung einer natürlich vorkommenden Mutation (wie in den zuvor genannten, entgegen den Richtlinien durchgeführten klinischen Keimbahnversuchen am Menschen in China) dürfte hingegen zukünftig kaum ein (breit) anerkanntes Anwendungsziel werden. Dafür ist zu umstritten, inwiefern eine medizinische Indikation vorliegt, und es ist zu wenig bekannt, welche unerwünschten und unvorhergesehenen Effekte ein solcher Eingriff hätte. Fehlendes Wissen bezüglich der Wirkung von Genvarianten und deren Zusammenspiel machen auch ein *genetisches Enhancement*, insbesondere eine Verbesserung komplexer Merkmale wie kognitiver Fähigkeiten, die von zahlreichen Genen bestimmt werden, aus wissenschaftlicher Sicht eher zu einer Zukunftsvision als zu einer in absehbarer Zeit realistischen Möglichkeit (selbst wenn die gleichzeitige Veränderung vieler Orte im Genom technisch möglich würde).

Durch verschiedene Ansätze (wie z. B. eine Modifikation der Genome-Editing-Werkzeuge oder die Optimierung des Zeitpunktes des Einbringens der Werkzeuge) ist zwar zu erwarten, dass Eingriffe in die Keimbahn mittels Genome Editing weiter verbessert werden können. Insgesamt geben die bisherigen In-vitro-Experimente mit Embryonen sowie Tierexperimente keine Anhaltspunkte, um einschätzen zu können, wann wichtige technische Probleme bezüglich der Sicherheit – wie insbesondere Off- und ungewollte On-Target-Veränderungen und Mosaikbildungen, die zu Gesundheitsrisiken für mögliche genomeditierte Kinder sowie nachfolgenden Generationen führen könnten – gelöst sein werden.

Es gibt zwar Überlegungen, dass sich durch Keimbahneingriffe die – ethisch problematische und psychisch belastende – Embryonenselektion und -zerstörung im Rahmen der PID vermeiden lassen könnten. Eine Verwendung genomeditierter Embryonen ohne vorherige Überprüfung durch PID im Rahmen einer künstlichen Befruchtung ist aber unrealistisch – auch wenn Methoden entwickelt würden, die in präklinischen Tests (statistisch) mit sehr hoher Effizienz zu gewünschten Genomveränderungen führen würden und mit sehr hoher Zuverlässigkeit keine nachweisbaren Off- oder On-Target-Effekten zur Folge hätten. Das Risiko unbeabsichtigter Schädigungen wäre zu groß. Und wie bei jeder PID bleibt auch dann das Problem der (frühen) Überprüfung von Mosaikbildungen bestehen, da über die Entnahme und Untersuchung einer oder nur weniger Zellen des Embryos im Rahmen einer PID nicht sichergestellt werden kann, dass die entnommenen Zellen genetisch den anderen (verbleibenden) Zellen des Embryos entsprechen. Beide Probleme könnten umgangen werden, wenn Fortschritte bei Techniken zur Herstellung von Keimzellen in vitro es zukünftig erlauben würden, Genome Editing in Keimzellvorläuferzellen und die Überprüfung der vorgenommenen Veränderungen in daraus entstehenden Keimzellpopulationen durchzuführen. Hierdurch könnte sowohl ein sensitives Monitoring für unbeabsichtigte genetische Veränderungen bereits vor der Befruchtung ermöglicht werden als auch Mosaikembryonen vermieden werden.

Um zu untersuchen, ob bzw. inwieweit die Keimbahneingriffe selbst oder aber möglicherweise entstandene, zunächst nicht detektierte Veränderungen in den folgenden Generationen zu schädlichen Effekten führen, wäre ein Monitoring über mehrere Generationen notwendig. Wie ein solches langfristiges Vorhaben durchgeführt werden könnte, ist angesichts dessen, dass die zu überwachenden Betroffenen noch gar nicht geboren sind und daher ihre Zustimmung nicht geben können, aber auch angesichts der (wegen der Seltenheit der Fälle, in denen Keimbahneingriffe überhaupt infrage kämen oder zugelassen werden könnten) voraussichtlich geringen Zahl von potenziell entsprechend Behandelten, bislang weitgehend unklar.

3 Die ethische Debatte in Fachkreisen und der Öffentlichkeit

Die jüngsten Experimente zur Anwendung des Genome Editings am Menschen und an menschlichen Embryonen seit 2015 haben eine breite ethische Debatte in Fachkreisen und in den Medien ausgelöst. Dabei geht es in erster Linie um mögliche Anwendungen in der menschlichen Keimbahn. Die in Bezug auf die Anwendung des Genome Editings zur somatischen Genterapie (Kap. 2.2) häufig diskutierten ethischen Aspekte betreffen die Sicherheit der Anwendung für die Behandelten, für Dritte und die Umwelt, die Abwägung von Nutzen und Risiken, die Erfassung des Nutzens der Therapien über den rein medizinisch definierten Zweck hinaus (also z. B., welche Lebensqualität während bzw. nach der Anwendung erreicht bzw. erhalten wird), das Selbstbestimmungsrecht sowie die soziale Gerechtigkeit beim Zugang zu den meist hochpreisigen Therapien. Diese Punkte betreffen auch andere innovative Therapien (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 44; DFG 2007; Fuchs 2011) und werfen keine grundlegend neuen ethischen Probleme auf; sie sollen an dieser Stelle nicht vertieft werden (ausführlicher in Abramowski-Mock et al. 2018, S. 102 ff.).

Im Zusammenhang mit den mittels Genome Editing nun möglich erscheinenden Keimbahneingriffen stellt sich hingegen eine Reihe grundlegender Probleme. Die Diskussion darüber ist jedoch keineswegs neu. Die ethische Debatte um Keimbahneingriffe ging den technischen Entwicklungen weit voraus (van Est et al. 2016, S. 17; zuvor Bayertz 1994) und wird bereits seit den 1980er Jahren geführt, als die Möglichkeit entsprechender Behandlungen und deren Implikationen im Kontext der aufkommenden Gentechnologie und Entwicklungen in der Medizin thematisiert wurden. In Deutschland sind als Vorläufer der heutigen Debatte insbesondere zu nennen:

- › die nach ihrem Vorsitzenden benannte Benda-Kommission, eine 1984 von den Bundesministern für Forschung und Technologie und für Justiz eingesetzte interdisziplinäre Expertenkommission, die sich mit In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Genterapie und dabei u. a. »mit den ethischen und rechtlichen Fragen der damals noch als Zukunftsvision geltenden Genterapie beim Menschen« (Gassner et al. 2017, S. 15) befasste. Sie legte 1985 ihren Bericht vor, der das ESchG vorbereitete.
- › die ebenfalls 1984 eingesetzte Enquete-Kommission »Chancen und Risiken der Gentechnologie« des Deutschen Bundestages. Sie beschäftigte sich mit der gesamten Breite der Gentechnik und ihren ökonomischen, ökologischen, rechtlichen und sozialen Auswirkungen und legte ihren Abschlussbericht 1987 vor (Enquete-Kommission 1987). Die Empfehlungen der Kommission bildeten u. a. die Grundlage für das GenTG.
- › die Enquete-Kommissionen »Recht und Ethik der modernen Medizin« (2000–2002) sowie »Ethik und Recht der modernen Medizin« (2002–2005), die sich mit den medizinisch-technischen Möglichkeiten und ihren Auswirkungen auf grundlegende ethische Aspekte des menschlichen Lebens und Zusammenlebens beschäftigten. Dabei ging es u. a. um die Forschung mit Stammzellen, die Präimplantationsdiagnostik sowie um Patente auf biotechnologische Innovationen.

Hinzu kamen bioethische Abhandlungen von Philosophen wie Peter Sloterdijk (Regeln für den Menschenpark«, 1999) oder Jürgen Habermas (»Zukunft der menschlichen Natur«, 2001), um nur die im deutschsprachigen Raum bekanntesten zu nennen, die zur Debatte beitrugen und diese weiter beförderten.

Viele der in dieser Debatte entwickelten Argumente haben weiterhin Geltung. Im Licht der aktuellen Forschung stellen sich ethische Fragen jedoch auch neu bzw. mit neuer Dringlichkeit (Schöne-Seifert 2017, S. 94). Waren die Überlegungen zu Keimbahninterventionen bisher spekulativer Art bzw. in eine ferne, nicht absehbare Zukunft gerichtet, so haben Genome-Editing-Werkzeuge und insbesondere die Entdeckung bzw. Entwicklung des

einfach zu nutzenden CRISPR-Cas9-Systems und seine starke Verbreitung als Methode der Genveränderung solche Eingriffe nicht nur ermöglicht, sondern Forschende auch ermutigt, Schritte hin zu ihrer Anwendung zu unternehmen (Kasten 2.6). Fragen zu Risiken und zur Regulierung potenzieller Keimbahneingriffe stellten sich bereits früher, sind heute aber angesichts der neuen technischen Möglichkeiten und eines veränderten gesellschaftlichen Umfelds (hinsichtlich der weiten Verbreitung der Fortpflanzungsmedizin, aber auch des internationalen Austauschs), verbunden mit regional (z. B. innerhalb Europas) und global nach wie vor unterschiedlichen bioethischen Sichtweisen, erneut zu beantworten. Nicht zuletzt sind an der aktuellen Debatte zu Keimbahneingriffen mittels Genome Editing vornehmlich allein interessierte Fachleute aus Wissenschaft, Medizin und Bioethik beteiligt (Gassner et al. 2017, S. 140; Hurlbut 2015; Scott/Selin 2019, S. 7). Im Rahmen politischer Gremien wird bislang noch selten über das Thema diskutiert (Gregorowius 2017; Sprecher 2017).⁵⁷ Obwohl die Medien das Thema regelmäßig aufgreifen, nahm und nimmt die Öffentlichkeit davon nur begrenzt Notiz (Kap. 4.4).

In den folgenden Kapiteln wird zunächst ein Überblick über zentrale Positionen und Argumente der Debatte zu Keimbahneingriffen gegeben. Die Gliederung folgt dabei den Phasen von Forschung und Entwicklung hin zur Anwendung, beginnend bei der Grundlagenforschung über klinische Versuche und die Nutzung zu medizinischen Zwecken hinweg bis zum Einsatz auch für nicht unmittelbar therapeutische Zwecke. Daran anschließend wird die Rolle der Öffentlichkeit beleuchtet.

3.1 Forschungsethische Fragestellungen zu Keimbahneingriffen

Gegenwärtig ziehen die meisten Forschenden eine Anwendung des Genome Editings an der menschlichen Keimbahn für Reproduktionszwecke nicht in Betracht (siehe aber Kasten 2.7, Kap. 2.3.2). Doch bereits bei der reinen Grundlagenforschung, bei der Keimzellen oder frühe (einzellige) Embryonen genetisch verändert werden (z. B. im Rahmen der Untersuchung der menschlichen Embryonalentwicklung), sowie bei der präklinischen Forschung (die den Weg zu einer künftigen Keimbahntherapie ebnen kann) stellen sich ethische Probleme.

Zum Teil sind diese vergleichbar mit jenen, die sich in anderen Bereichen der medizinischen Forschung ergeben, etwa wenn es um die Zulässigkeit bzw. die Bedingungen der Nutzung von Tieren für Experimente geht oder um die Aufklärung beim Spenden von Organen oder Geweben. Sobald allerdings menschliche Embryonen für Zwecke der Forschung verwendet werden sollen, stellt sich – verbunden mit der rechtlichen Bewertung – die Frage, was im Umgang mit ihnen ethisch vertretbar ist und was nicht. Hierzu bestehen international wie auch in Deutschland unterschiedliche Positionen, je nachdem, wie der moralische Status des Embryos bewertet wird. Während in manchen Ländern die Nutzung von Embryonen zu Forschungszwecken erlaubt ist, ist sie in Deutschland durch das ESchG verboten, das die Verwendung eines Embryos außerhalb des Körpers zu einem »nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck« (§2 ESchG) unter Strafe stellt. Bereits die Kultivierung eines Embryos in vitro ist demnach verboten, wenn sie nicht der Herbeiführung einer Schwangerschaft dienen soll und somit ethisch eine unzulässige Instrumentalisierung des Embryos darstellt (ausführlich zur Rechtslage Kap. 5.2).

Das Verbot wird ganz unterschiedlich begründet. So sehen manche den Beginn der Schutzwürdigkeit menschlichen Lebens grundsätzlich als mit der Verschmelzung von Samenzelle und Eizelle gegeben an, weil sich ab diesem Zeitpunkt ein Wesen der Spezies Mensch entwickle und somit die staatliche Verpflichtung zum Schutz der Möglichkeit der Verwirklichung des Rechts auf Leben und körperliche Unversehrtheit nach Art. 2 Abs. 2 GG einsetze. Dies wird häufig überlagert durch die Diskussion, ob dem Embryo bereits menschliche Würde nach Art. 1 GG zukommt. Die Schutzwürdigkeit lässt sich differenzierter mithilfe der (nach den jeweiligen Anfangsbuchstaben benannten) SKIP-Argumente begründen, wonach der Schutz früher Embryonen

57 Allerdings war das Thema bereits Gegenstand einer Plenardebatte des Deutschen Bundestages am 29. November 2018 (Deutscher Bundestag 2018).

- › auf deren Zugehörigkeit zur Spezies Mensch beruht (Speziesargument),
- › sich aus der Annahme einer kontinuierlichen Entwicklung zum erwachsenen Menschen ableitet, bei der sich nur willkürlich bestimmen lässt, ab welchem Zeitpunkt der Schutzstatus beginnen soll (Kontinuitätsargument),
- › in der Identität des Organismus begründet ist und diesem im embryonalen Stadium der Schutz nicht vorenthalten werden kann, der ihm als Mensch nach der Geburt unstrittig gebührt (Identitätsargument), und
- › auf ihrem Potenzial beruht, sich zu erwachsenen Menschen zu entwickeln – so wie auch anderen Menschen (z. B. im Koma Befindlichen) Schutz zusteht, auch wenn sie in der gegebenen Situation nicht über Bewusstsein oder Leidensfähigkeit verfügen (Potenzialitätsargument).

Das Heranziehen eines oder mehrerer SKIP-Argumente zur Begründung der Schutzwürdigkeit früher Embryonen wurde vielfach diskutiert und auch kritisiert (Damschen/Schönecker 2003). So ist in Bezug auf das Speziesargument strittig, ob jedem menschlichen Lebewesen allein qua Zugehörigkeit zur Spezies Mensch Würde und ein entsprechender Status zukommt oder ob die Schutzwürdigkeit nicht von spezifischeren Eigenschaften wie Bewusstsein oder Schmerzempfinden abhängt (die auch für Lebewesen anderer Spezies Geltung haben können). Zur Verteidigung des Speziesarguments wird darauf verwiesen, dass die menschliche Würde gerade nicht aufgrund bestimmter Leistungen eines Individuums zuerkannt wird, sondern als Grundlage wechselseitiger Anerkennung bei allen menschlichen Wesen vorausgesetzt werden muss.

Gegen die Annahme einer Kontinuität wiederum wird eingewandt, dass sich durchaus verschiedene Entwicklungsschritte aufzeigen lassen, an denen eine Unterscheidung des Schutzniveaus festgemacht werden kann. Die Befürwortenden des Kontinuitätsarguments verweisen darauf, dass diese Unterschiede für die Beurteilung des moralischen Status aber nicht relevant sind, da es sich durchgängig um dasselbe Lebewesen handelt, das sich rückblickend von seinem Ursprung her definiert. Die genannten Einwände gegen das Spezies- und das Kontinuitätsargument lassen sich auch gegen das Identitätsargument vorbringen, zudem stellt sich die Frage, wie dieses Argument angesichts der Ausdifferenzierung eines Embryos in eineiige Mehrlinge (die in strenger Lesart jeweils identisch mit dem frühen Embryo sein müssten) aufrechterhalten werden kann. Für die Proponenten des Arguments bleibt der Zusammenhang zwischen der späteren Person, deren Schutzstatus nicht zur Debatte steht, und dem frühen Embryo, aus dem sie hervorgeht, jedoch auch angesichts derartiger Entwicklungen bedeutsam.

In Bezug auf das Potenzialitätsargument schließlich lässt sich fragen, ob nach diesem nicht auch bereits der Ei- bzw. Samenzelle oder dem Vorkernstadium ein besonderer Schutzstatus zukommen muss (Schickl 2019). Für die Annahme wird wiederum angeführt, dass die Anerkennung eines besonderen Schutzstatus gerade nicht von – letztlich kontingenten – Entscheidungen, wem ein solches Potenzial zukommt, sondern von der grundsätzlichen Zuweisung an menschliche Lebewesen vom Abschluss der Zeugung an abhängen sollte, zumal nur bei einem konkret gegebenen Paar von Ei- und Samenzelle die notwendigen Voraussetzungen einer späteren Entwicklung zum Menschen gegeben sind.

Nicht zuletzt an dieser Rechtfertigung wird deutlich, dass die SKIP-Argumente miteinander verbunden sind und sich gegenseitig stützen: So beruht das Potenzialitätsargument auf der Annahme einer kontinuierlichen Identitätszuschreibung vom frühen Embryo bis zum Menschen – eine Potenzialität der Ei- oder Samenzellen hingegen kann dadurch nicht begründet werden.

Da die SKIP-Argumente je nach Sichtweise bereits mit dem Zeitpunkt der Kernverschmelzung zum Tragen kommen, muss ggf. auch dem frühen Embryo der volle Schutzstatus menschlichen Lebens zugeschrieben werden. Die weiteren Einflüsse im Verlauf der Embryonalentwicklung werden nur als Rahmenbedingungen angesehen, die eine Entwicklung ermöglichen, die im Grunde bereits im Embryo angelegt ist (Entwicklung *als Mensch* und nicht *zum Menschen*).

Ein Konsens, über den grundsätzlichen Wert und die Schutzwürdigkeit des menschlichen Lebens hinaus, besteht allerdings nicht. Je nach Sichtweise wird der volle Schutzstatus dem Embryo auch erst nach 14 Tagen, ab der Einnistung in die Gebärmutter (Nidation) oder erst dem Kind ab der Geburt zugemessen (für eine Übersicht Deutscher Ethikrat 2011b, S. 40 ff.). Im ersten Fall wird der (spätere) Schutzanspruch dadurch begründet, dass vor diesem Zeitpunkt (14 Tage nach der Befruchtung) eine Abspaltung eines Zwillings möglich ist und daher nicht unbedingt von einer materiellen Identität bzw. Individualität ausgegangen werden kann. Außerdem beginnt sich nach diesem Zeitpunkt allmählich das zentrale Nervensystem auszubilden und damit die Voraussetzung für Bewusstsein. Die Einnistung wiederum wird von denjenigen als Beginn des vollen Schutzstatus angeführt, die existenziell für die Entwicklung notwendige Umgebung des Embryos als wichtigen Bestandteil des Lebens ansehen. Ohne eine Einnistung in eine Gebärmutter hat der Embryo keine Überlebenschance. Damit kann ihm auch das Entwicklungspotenzial abgesprochen werden. Stärker auf die Entwicklung spezifischer menschlicher Eigenschaften wie der Persönlichkeit oder der persönlichen Freiheit abzielende Begründungen der Schutzwürdigkeit des Lebens orientieren sich dagegen an der Geburt als definitivem Schritt des Menschwerdens und räumen davor nur einen abgestuften Schutzstatus ein, der gegen andere Güter (wie das Erkenntnisinteresse der Forschung bzw. die Forschungsfreiheit oder die Interessen der Mutter) abgewogen werden kann (Rütsche 2017, S. 244).

Aus der Perspektive eines abgestuften Schutzstatus von Embryonen wird zum Teil dafür plädiert, Embryonen vor Erreichen des vollen (bzw. eines gewissen) Schutzstatus verwerfen (bzw. nicht weiter kultivieren) oder für Forschungszwecke verwenden zu dürfen. Mehrere in Deutschland Forschende sprachen sich 2017 in einem Positionspapier dafür aus, die Verwendung von Embryonen für medizinische Forschungszwecke zuzulassen (Bonas et al. 2017). Sie wiesen darauf hin, dass Erkenntnisse aus Tierversuchen nur begrenzt auf den Menschen übertragbar sind und dass die Erkenntnisse, die durch entsprechende Forschung an Embryonen gewonnen werden können, medizinisch wertvoll sein könnten (z. B. für die Verbesserung von IVF-Methoden oder zur Entwicklung neuer Therapieverfahren für genetische Krankheiten, die beim frühen Embryo ansetzen; Kap. 2.1). Außerdem könnten deutsche Wissenschaftler/innen sich dann stärker als bislang an der internationalen Forschung u. a. zu Behandlungsmöglichkeiten für genetische Erkrankungen beteiligen. Mit Rücksicht auf die »kontroversen gesellschaftlichen Positionen zum Embryonenschutz« sollten allerdings nur verwaiste Embryonen genutzt werden (Bonas et al. 2017, S. 83). So werden Embryonen bezeichnet, die im Rahmen einer IVF entstanden sind, aber endgültig nicht mehr für die Etablierung einer Schwangerschaft gebraucht werden (z. B. weil ihre Einpflanzung medizinisch nicht empfohlen wird oder weil die Frau ihre Einpflanzung und auch eine – grundsätzlich mögliche – Embryonenspende ablehnt). Auch eine Mehrheit der Mitglieder des Deutschen Ethikrates sieht die Forschung an überzähligen Embryonen in ethischer Hinsicht als unter bestimmten Umständen zulässig an (Deutscher Ethikrat 2019, S. 240).

Sofern man nicht grundsätzlich jedem Embryo vom Zeitpunkt der Verschmelzung an den vollen Schutzstatus zugesteht, kommt es für die Bewertung der Forschung an Embryonen auf deren Status an (zum Folgenden Ransisch/Henking 2017, S. 65 ff.). Bei den bisherigen Experimenten zum Genome Editing am Menschen wurden folgende Embryonen genutzt:⁵⁸

- › tripronukleare Embryonen (Kang et al. 2016; Li et al. 2017; Liang et al. 2015; Tang et al. 2017; Zhou et al. 2017), d. h. Eizellen, die mit zwei Samenzellen befruchtet sind oder sich nach der Befruchtung unnormal entwickelt haben und in den meisten Fällen noch vor der Geburt abgestoßen werden (Hasegawa et al. 1999; Reichman et al. 2010; Kasten 2.6, Kap. 2.3.1);

58 In Zukunft könnten außerdem Embryonen aus Keimzellen erzeugt werden, die mithilfe von zuvor aus somatischen Zellen reprogrammierten iPS-Zellen hergestellt wurden (Ishii/Saitou 2017). Eine Genomeditierung könnte in diesem Fall am Embryo, an den Keimzellen oder aber bereits an den iPS-Zellen erfolgen und entsprechend modifizierte Zellen zur Folge haben. Die Umsetzung dieser Möglichkeit beim Menschen (Kap. 2.3.3) ist aber aktuell nicht absehbar und wird daher im Folgenden nicht weiter diskutiert.

- › lebensfähige (normale) Embryonen, die im Rahmen von IVF-Behandlungen entstanden sind, aber im Laufe des Verfahrens nicht mehr für eine Implantation genutzt und für Forschungszwecke freigegeben wurden – und deshalb als überzählig (verwaist) gelten (Fogarty et al. 2017);
- › eigens für die Forschung erzeugte lebensfähige Embryonen; dabei werden bei IVF-Behandlungen nicht verwendete Ei- und Samenzellen oder solche, die speziell für Forschungszwecke gespendet werden, verschmolzen (Ma et al. 2017; Tang et al. 2017; Zeng et al. 2018);
- › geklonte Embryonen, wobei bei einer Eizelle der Kern entfernt und durch den Kern einer somatischen Zelle ersetzt wird (Liang et al. 2017, S. 816 f.).

Die Verwendung von Embryonen, die nach Stand des Wissens keine Überlebenschancen haben, aber auch die Klonierung von Embryonen aus Körperzellen können aus ethischer Sicht als Versuche betrachtet werden, den mit dem Potenzialitätsargument angesprochenen Konflikt zu vermeiden, denn in beiden Fällen steht infrage, ob sich aus den Embryonen ein Mensch entwickeln kann (Stier/Schöne-Seifert 2013). Bei einem Experiment wurde die Wahl von tripronuklearen (als nicht lebensfähig angenommenen) Embryonen explizit damit begründet, dass sie weniger ethische Bedenken hervorrufen als entwicklungsfähige (Liang et al. 2015, S. 364). Doch auch in Bezug auf überzählige Embryonen wird argumentiert, dass sie »keine reale Lebenschance« haben und daher für die Forschung verwendet werden können (Bonas et al. 2017, S. 9). Jedoch wäre für überzählige Embryonen eine Embryonenadoption (Glossar, Kap. 8.4) denkbar und damit durchaus noch eine Erhaltungsmöglichkeit (Deutscher Ethikrat 2016a), zumal sie meist bereits über das Einzellstadium hinaus gereift und so nicht für alle Experimente nutzbar sind (Chan et al. 2015, S. 44). Die Anzahl der für die Forschung zum Genome Editing benötigten Embryonen ist dabei nicht unerheblich. In dem bisher umfangreichsten Experiment der Gruppe um Shoukhrat Mitalipov wurden beispielsweise 131 Embryonen verwendet (Ma et al. 2017).⁵⁹

Die ethischen Konflikte einer Forschung an Embryonen sind, so lässt sich schlussfolgern, bei der Verwendung von frühen, überzähligen und als nicht lebensfähig geltenden Embryonen am geringsten (Ranisch/Henking 2017, S. 67). Dabei ist zu bedenken, dass nicht jedes Forschungsziel mit solchen Embryonen erreicht werden kann. Beispielsweise wird vermutet, dass die hohe Rate an Mosaikbildungen auf die Verwendung von tripronuklearen Embryonen zurückgeführt werden kann (Ranisch/Henking 2017, S. 67; Tang et al. 2017; Kasten 2.6, Kap. 2.3.1). Auch Experimente, bei denen das CRISPR-Werkzeug zugleich mit dem Spermium in die Eizelle eingebracht wird, können nicht mit überzähligen Embryonen durchgeführt werden, sondern erfordern speziell für die Forschung erzeugte Embryonen (Chan et al. 2015, S. 44; Mathews et al. 2015, S. 161).

In die ethische Bewertung geht ebenfalls ein, wie hoch der angestrebte Erkenntnisgewinn bzw. erwartete Nutzen der Forschung ist – genetisches Enhancement sowie die Therapie von nicht lebensbedrohlichen Krankheiten sind daher kritisch zu sehen, die Verbesserung von IVF-Verfahren dagegen könnte durchaus auch im Sinne des Embryonenschutzes wünschenswert sein (Ishii 2017b, S. 28). Ansätze wie das Klonen von Embryonen oder die – bislang spekulative – Gewinnung von (menschlichen) Embryonen aus über iPS-Zellen erhaltene Keimzellen sind mit weiteren möglichen ethischen Problemen über den Schutzstatus des Embryos hinaus verbunden (etwa der Möglichkeit von Kindern mit mehr als zwei Eltern oder von Züchtungsexperimenten), deren gesellschaftliche Debatte zum Teil erst beginnt (Cohen et al. 2017; Sparrow 2014; Suter 2016).

Neben Fragen zum Embryonenschutz wird durch die Grundlagenforschung zu Keimbahneingriffen auch das Problem eines Dammbrochs bzw. Gewöhnungseffekts als mögliche Folge aufgeworfen. Bereits die Grundlagen-

59 Bei den Experimenten wurden zwei unterschiedliche Methoden der Injektion des CRISPR-Cas9-Konstrukts verwendet (54 bzw. 58 Embryonen), außerdem gab es eine Kontrollgruppe (19 Embryonen). Bei 18 bzw. 16 der Embryonen kam es zu unerwünschten genetischen Veränderungen, für 9 bzw. 13 Embryonen gehen die Forschenden von einem erfolgreichen genetischen Eingriff aus (was allerdings strittig ist; Kasten 2.6, Kap. 2.3.1).

forschung, so entsprechende Befürchtungen, kann den Boden für eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen bzw. sogar für deren Ausweitung auf nicht medizinische Anwendungsfälle ebnet, etwa indem technische Kapazitäten bzw. Infrastrukturen errichtet werden und für Anwendungen über die reine Forschung hinaus zur Verfügung stehen. Außer durch die Forschung selbst kann dies auch durch eine Veränderung der öffentlichen Wahrnehmung geschehen, indem die Berichterstattung über Genome Editing am Menschen dazu führt, dass Eingriffe in die Keimbahn zunehmend als normal angesehen werden und ethische Bedenken oder Alternativen (wie die Präimplantationsdiagnostik) demgegenüber in den Hintergrund treten. Sofern Keimbahneingriffe grundsätzlich abgelehnt werden (dazu in den folgenden Kapiteln), wirkt sich diese Ablehnung häufig aufgrund des Dammbucharguments auch auf die Bewertung der Grundlagenforschung aus. Die Bedeutung des Dammbucharguments wird weiter in Kapitel 3.4 eingehender diskutiert.

3.2 Ethische Argumente zu medizinisch indizierten Keimbahneingriffen

Einige Forschungsvorhaben zum Genome Editing am menschlichen Embryo dienen dazu, die Voraussetzungen für künftige medizinische Anwendungen (einer Keimbahntherapie) zu schaffen. Im Unterschied zur reinen Grundlagenforschung (z. B. zur embryonalen Entwicklung) stellen sich bei diesen aber erheblich gravierendere ethische Problemstellungen. Denn von den möglichen Auswirkungen eines Keimbahneingriffs sind die behandelten Menschen ihr Leben lang betroffen, ebenso ihre möglichen Nachkommen.⁶⁰ Die Folgen eines Eingriffs ließen sich nicht rückgängig machen – während die genetische Veränderung beim Embryo nur eine oder wenige Zellen betrifft, müsste zur Revision in einem späteren Entwicklungsstadium eine unüberschaubare Zahl von Zellen behandelt werden.⁶¹

Gegenwärtig sind weder alle Konsequenzen entsprechender Eingriffe bekannt noch liegen fertige Prüfpläne für klinische Studien vor, deren Gestaltung u. a. aufgrund der voraussichtlich geringen Zahl von Versuchspersonen und der Notwendigkeit langfristiger Beobachtung über mehrere Generationen hinweg problematisch ist (Cwik 2017).⁶² Erkenntnisse aus Tierversuchen lassen sich nicht hinreichend auf den Menschen übertragen, weshalb sie nur sehr bedingt als Wissensgrundlage für eine Risikoabschätzung dienen können.

Mithilfe der Präimplantations- und der Pränataldiagnostik könnte zwar – im Rahmen des technisch jeweils Machbaren – überprüft werden, ob die Intervention erfolgreich war und ob ggf. unerwünschte Auswirkungen in der DNA oder Mosaikeffekte aufgetreten sind. Insgesamt ist aber weitgehend unklar, wie darüber hinaus belastbares prospektives Wissen über die Auswirkungen von Keimbahneingriffen (insbesondere über mehrere Generationen hinweg) generiert werden könnte und sollte. Deshalb betonen fast alle Wissenschaftler/innen, zuletzt in Reaktion auf das chinesische Experiment (Kasten 3.1), dass eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen zum jetzigen Zeitpunkt nicht nur nicht sinnvoll, sondern unverantwortlich ist. Gerade in jüngeren Stellungnahmen wird allerdings gefordert, diese Punkte gezielt und dabei verantwortungsvoll zu adressieren und so einen Weg hin zu klinischen Studien aufzuzeigen (NAS 2017 u. 2019) bzw. die Implikationen eines solchen Wegs zu reflektieren und zu diskutieren (Deutscher Ethikrat 2019).

60 Der Ethikrat (2017, S. 2) spricht von »Generationen noch nicht gezeugter Nachkommen unbestimmter Zahl«.

61 Es wäre allerdings denkbar, dass potenzielle ungewollte Auswirkungen durch konventionelle Therapien oder (somatische) Gentherapien behandelt werden (soweit dies erfolversprechend ist) oder dass versucht wird, die Weitergabe der genetischen Veränderung an Nachkommen durch eine erneute Keimbahnintervention oder auch, sofern möglich, eine PID zu verhindern.

62 Erste Vorschläge wurden von Evitt et al. (2015) publiziert, zudem hat sich die von mehreren nationalen Wissenschaftsakademien betriebene internationale Kommission zur klinischen Anwendung des Genome Editings am Menschen die Entwicklung entsprechender Prüfpläne (Studienprotokolle) vorgenommen (www8.nationalacademies.org/pa/projectview.aspx?key=51725, 4.3.2021).

Kasten 3.1 Ethische Aspekte der im November 2018 bekannt gewordenen Versuche zu Keimbahneingriffen

Die Herangehensweise des Teams um den chinesischen Wissenschaftler He Jiankui (Kasten 2.7, Kap. 2.3.2) weist erhebliche ethische Probleme auf und wurde von der Scientific Community vielfach scharf kritisiert. So steht die Geheimhaltung der forschungsethischen Anforderung entgegen, nicht nur die Ergebnisse, sondern auch Informationen über die Vorgehensweise mit anderen Forschenden öffentlich zu teilen, um das Vorgehen nachvollziehbar zu machen und einen umfassenden Erkenntnisgewinn zu ermöglichen.⁶³ Es ist unklar, ob die Arbeiten entsprechend dem Stand des Wissens durchgeführt wurden. Als sicher gilt, dass die Aufklärung der Behandelten nicht in dem gebotenen Maß erfolgte, zumal über die Auswirkungen einer Manipulation des CCR5-Gens nicht genug bekannt ist (David 2018; Hvistendahl 2018; Krinsky 2019; Qiu 2019; Savulescu 2018; Yong 2018). Der Schutz der Identität der behandelten Kinder ist einerseits nachvollziehbar, andererseits steht er aber einer öffentlichen wissenschaftlichen Untersuchung der Fälle entgegen und offenbart damit ein Dilemma, das sich bei entsprechenden Versuchen zwangsläufig ergibt. Es wurde auch kritisiert, dass eine Resistenz gegen eine mögliche zukünftige HIV-Infektion kein therapeutisches Ziel darstellt und es sich daher um einen präventiven oder gar auf ein Enhancement abzielenden Eingriff handelt, für den es keine medizinische Indikation gibt.⁶⁴ Demgegenüber sind die Risiken der Behandlung erheblich und die durchgeführten Kontrollen erlaubten keinen Aufschluss darüber, ob der Versuch überhaupt erfolgreich war und welche Wirkungen er haben wird.

In rechtlicher Hinsicht hat der Fall einige Bewegung innerhalb Chinas ausgelöst. He Jiankui sowie zwei weitere am Experiment Beteiligte wurden Medienberichten zufolge im Dezember 2019 von einem Gericht in Shenzhen zu Haft- und zusätzlichen Geldstrafen verurteilt, im Falle Hes beläuft sich die Strafe auf 3 Jahre Haft und 3 Mio. Yuan (umgerechnet ca. 380.000 Euro), zudem ist ihm die Durchführung reproduktionsmedizinischer Eingriffe an Menschen lebenslang untersagt.⁶⁵ Die Gerichtsverhandlung war nicht öffentlich, als Urteilsbegründung wurden »illegale medizinische Praktiken« und Verstöße gegen nationale Vorschriften und ethische Prinzipien angegeben.

In China gab es lange kein gesetzliches Verbot von Keimbahneingriffen (Rosemann et al. 2017), allerdings waren diese durch verschiedene Richtlinien reguliert.⁶⁶ Aus den Berichten zur Verurteilung Hes geht nicht klar hervor, gegen welche Richtlinie(n) er verstoßen haben soll. Bereits kurz nach Bekanntwerden der Eingriffe wurden dem Forscher laut Angaben der der chinesischen Regierung unterstellten Nachrichtenagentur Xinhua⁶⁷ Verstöße u. a. gegen das Verbot der Nutzung genveränderter Embryonen zur Reproduktion,

63 Nachdem bekannt wurde, dass mehrere Forschende aus unterschiedlichen Ländern von den Plänen wussten, hat sich eine Diskussion über den verantwortlichen Umgang mit solchen Informationen über ethisch fragwürdige Forschung entwickelt (Cohen 2019a). Eine ausführliche Diskussion des Falls und der ethischen Diskussion bietet Greely (2019a).

64 Es war nicht das Ziel des Eingriffs, eine Infektion der Kinder durch den HIV-infizierten Vater zu verhindern. Dies konnte bereits durch die antiretrovirale Therapie sowie eine im Zuge der IVF durchgeführte Spermienwäsche ausgeschlossen werden.

65 www.xinhuanet.com/english/2019-12/30/c_138666914.htm (19.3.2021); Karberg 2019

66 Zu diesen zählen die »Ethischen Richtlinien für Forschung an humanen embryonalen Stammzellen« (2003 erlassen, verboten wird u. a. die Einpflanzung von Blastozysten, die für Forschungszwecke verwendet wurden), die »Ethischen Richtlinien für Technologien der assistierten Reproduktion und Samenbanken« (2003 erlassen, regelt die Aufklärung von bzw. der Umgang mit Patient/innen), die »Technischen Normen für Technologien der assistierten Reproduktion bei Menschen« (2003 erlassen, verboten wird u. a. die Verwendung genetisch manipulierter menschlicher Keimzellen, Zygoten oder Embryonen für den Zweck der Reproduktion) und die »Behördlichen Maßnahmen für die klinische Anwendung von Medizintechnologie« (2009 erlassen, Gentherapie wird als ethisch bedenkliche Technologie bewertet, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen werden festgelegt) (Rosemann et al. 2017; Song/Isasi 2020). Die Regelungen sind jedoch häufig veraltet, ungenau oder lassen offen, welche Sanktionen aus Fehlverhalten folgen und wer für die Einhaltung verantwortlich ist (Liu 2020; Rosemann et al. 2017; Song/Isasi 2020).

67 www.xinhuanet.com/english/2019-01/21/c_137762633.htm (4.3.2021)

gegen die Vorschriften bezüglich ethischer Prüfungen sowie Betrug vorgeworfen⁶⁸ und er wurde unter eine Art Hausarrest gestellt. Zudem wurden neue, klarere Regulierungen zur Anwendung von Genome Editing am Menschen sowie eine gesetzliche Regelung angekündigt (Cyranski 2019a u. 2019b). Im Dezember 2020 wurde im Rahmen einer umfangreichen Ergänzung der Strafgesetze die Einpflanzung genetisch veränderter Embryonen bei Menschen gesetzlich unter Strafe gestellt (Kap. 5.4; die Änderung ist seit März 2021 in Kraft; Bowen 2021).

Die Positionen von wissenschaftlichen Gremien und Ethikräten in Bezug auf eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen und die Begründungen dazu fallen im Einzelnen allerdings sehr unterschiedlich aus. Neben Formen der kategorischen Ablehnung wird eine Ablehnung häufig an bestimmte Bedingungen geknüpft und läuft dadurch lediglich auf ein temporäres Verbot hinaus. So zeigen sich beispielsweise die NAS (2017) in ihrer Stellungnahme grundsätzlich offen gegenüber Keimbahneingriffen, auch wenn sie diese gegenwärtig als zu riskant und damit nicht vertretbar ansehen. Auch der Nuffield Council on Bioethics (2018) und der Deutsche Ethikrat (2019) definieren eine Reihe von Bedingungen für die Durchführung von Keimbahneingriffen, lehnen diese also nicht prinzipiell ab.

Die wichtigsten Argumente, die in der bioethischen Fachdebatte, in wissenschaftlichen sowie politischen Stellungnahmen vorgebracht werden, werden im Folgenden mit den jeweiligen Gegeneinwänden zusammen dargestellt. Die Gliederung orientiert sich dabei an den unterschiedlichen Gruppen, die von den Auswirkungen eines Eingriffs betroffen sein können – einzelne Personen und ihr Verhältnis untereinander, aber auch die Gesellschaft insgesamt. In der Literatur wird außerdem häufig zwischen kategorischen (bzw. fundamentalen) und pragmatischen (bzw. technischen) Argumente unterschieden, diese Einteilung geht auf die Enquete-Kommission »Chancen und Risiken der Gentechnologie« zurück (Enquete-Kommission 1987, S. 187). In der aktuellen Diskussion ist allerdings zu beobachten, dass früher als kategorisch angesehene Aspekte zunehmend einer Abwägung ausgesetzt werden. Im Folgenden wird eine Einteilung nach unterschiedlichen ethischen Gesichtspunkten (z. B. medizinisch, sozialetisch etc.) zugrundegelegt, die zudem nach den jeweiligen ethischen Prinzipien ausdifferenziert wird.

3.2.1 Positionen, die sich auf die Auswirkungen auf einzelne Menschen beziehen

Bei möglichen Folgen von Keimbahneingriffen für einzelne Menschen mag man zunächst an diejenigen denken, auf die die Eingriffe abzielen. Allerdings handelt es sich dabei um Keimzellen bzw. frühe Embryonen, für die es strittig ist, ob im Moment des Eingriffs zumindest in rechtlicher Hinsicht ein Subjekt als Träger von Rechten existiert.⁶⁹ Entsprechende Überlegungen werden daher überwiegend nur im Vorgriff auf das zu schaffende Leben angestellt. Unmittelbarer stellt sich dagegen die Frage, welche Auswirkungen Keimbahneingriffe bzw. deren Verbot auf die Paare, die solche Eingriffe wünschen, hätten und was eine Zulassung bzw. ein Verbot für die Wissenschaftler/innen bzw. die medizinischen Fachleute, die sie erforschen und anwenden möchten, bedeutet. Ein Verbot von Keimbahneingriffen berührt insbesondere Freiheitsrechte der genannten Personen, wie z. B. die Forschungsfreiheit (Rütsche 2017) und die Freiheit der Berufsausübung (Kluth 2017). Beide sind als Grundrechte besonders geschützt, stoßen allerdings an Grenzen, wenn andere Grundrechte betroffen sind, beispielsweise wenn durch die Forschung bzw. Berufsausübung das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit Anderer bedroht wird.

68 HIV-positiv getestete Menschen haben in China eigentlich kein Recht auf eine fortpflanzungsmedizinische Behandlung, diese Regelung soll durch Betrug bei Bluttests umgangen worden sein. Auch die Regeln zur Aufklärung der Behandelten und zur Einholung von Genehmigungen sollen bei den Versuchen missachtet worden sein (Normile 2019).

69 Braun (2000) plädiert allerdings für ein weites Verständnis der menschlichen Würde, die nicht allein auf konkrete Individuen, sondern auch auf die Menschheit insgesamt (und damit die gezielte Erzeugung bestimmter zukünftiger Menschen) bezieht.

3.2.1.1 Auswirkungen auf Menschen mit Wunsch nach einem Kind

Denjenigen, deren Keimzellen behandelt werden, kann ein Eingriff möglicherweise dabei helfen, den Wunsch nach einem genetisch eigenen Kind zu erfüllen. Der reproduktiven Autonomie im Sinne der freien Bestimmung darüber, Kinder zu bekommen oder darauf zu verzichten, kommt als Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts bzw. der Persönlichkeitsentfaltung ein hoher Wert zu (der auch in der Europäischen Menschenrechtskonvention verankert ist)⁷⁰. Der Wunsch eines Paares, ein Kind ohne schwerwiegende genetische Krankheit zu bekommen, kann von diesem Recht umfasst sein (Schöpfer 2012).

Für die Abwägung dieses Rechts von Eltern gegenüber anderen Rechten (Rechte der – zukünftigen – Menschen und deren Nachkommen auf z. B. körperliche und psychische Integrität, Selbstbestimmung) kommt es allerdings auf die Motivation zu einem Eingriff an. Wenn dieser die einzige realistische Möglichkeit darstellt, genetisch verwandten, gesunden Nachwuchs auf die Welt zu bringen, wiegt dies als Ausdruck der reproduktiven Autonomie schwerer als der Wunsch, Nachwuchs mit ganz bestimmten genetischen Merkmalen zur Welt zu bringen (Kap. 4). Außerdem ist ein Keimbahneingriff gegen mögliche Alternativen, den Kinderwunsch im jeweiligen Einzelfall zu realisieren (beispielsweise durch Adoption), abzuwägen. Bei der Betrachtung der jeweiligen Indikation sollte es daher nicht allein um das Vorliegen eines bestimmten genetischen Merkmals gehen, vielmehr spielen die Umstände, unter denen ein Eingriff erwogen wird (einschließlich möglicherweise betroffener Interessen und Konsequenzen auf individueller wie gesellschaftlicher Ebene), eine Rolle (Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 154, Fußnote 570).

Einwände gegen Keimbahneingriffe können aus der Perspektive der potenziellen Eltern in gesundheitlichen Risiken begründet sein. Dabei sind zum einen Risiken für die Frau zu nennen, wie sie z. B. durch die – im Rahmen der IVF nötige – Eizellentnahme und die ihr vorausgehende hormonelle Stimulation sowie die PID entstehen (Araki/Ishii 2014, S. 9; Ranisch/Henking 2017, S. 80; Zhang et al. 2019), zum anderen mögliche Konflikte mit dem Recht auf informationelle Selbstbestimmung der Beteiligten.⁷¹ Letzteres kann verletzt werden, wenn im Zuge der Untersuchung bzw. Behandlung Informationen über bisher unbekannte Erkrankungen der Partner oder aber über genetische Merkmale, die nicht im Fokus der Untersuchung standen, unbeabsichtigt als Zusatzbefunde bekannt werden. Dieses Wissen kann für die Partner belastend sein, etwa wenn auf diesem Weg bekannt wird, dass ein Partner die Veranlagung zur Huntington-Krankheit hat, einer Krankheit, die meist erst spät ausbricht, häufig lange Zeit unentdeckt bleibt, jedoch nicht therapierbar ist und nach ihrer Manifestation tödlich endet. Die Frage, wie mit solchen Zusatzbefunden umgegangen werden soll, betrifft nicht nur Keimbahneingriffe, sondern auch sonstige mit modernen Verfahren der genetischen Diagnostik durchgeführte Untersuchungen (wie etwa die Präimplantationsdiagnostik). Eine abschließende Lösung der damit verbundenen ethischen und rechtlichen Probleme wurde bislang nicht gefunden (Harper et al. 2018; Landwehr 2017, S. 174).

3.2.1.2 Auswirkungen auf (zukünftige) Menschen, deren Genom durch den Eingriff verändert wird

Während diese Überlegungen jeweils auf eine Abwägung unterschiedlicher Interessen hinauslaufen, nicht aber auf prinzipielle Einwände oder Forderungen in Bezug auf Keimbahneingriffe, sind aus der Perspektive der zukünftigen Menschen, auf die sich der Eingriff bezieht, sowohl prinzipielle Fragen zu stellen als auch Abwägungen

70 Der in Art. 8 der Europäischen Menschenrechtskonvention (Konvention zum Schutze der Menschenrechte und Grundfreiheiten) verankerte Schutz des Privatlebens und der Familie kann allerdings nicht als ein Recht auf ein genetisch verwandtes Kind interpretiert werden (Baylis/Ikemoto 2017).

71 Vorauszusetzen ist außerdem, dass das Paar über die Bedeutung und Implikationen des Eingriffs ausreichend umfassend informiert wurde und sein Einverständnis erklärt hat.

zu treffen. Dabei ist zu beachten, dass im Moment der Entscheidung über einen Eingriff die davon Betroffenen noch nicht existieren. Die Überlegungen müssen also im Vorgriff auf ein zukünftiges Leben getroffen werden, dessen Existenz selbst Gegenstand der Entscheidung ist.

Moralischer Status des Embryos

Sofern der Eingriff an Embryonen nach dem Zeitpunkt der Kernverschmelzung erfolgen soll, stellt sich zunächst die grundsätzliche Frage nach deren moralischem Status. Wie bei der Bewertung der Forschung an Embryonen (Kap. 3.1) wird man einen Eingriff an Embryonen ethisch anders beurteilen, wenn man dem Embryo bereits Würde zuspricht, als wenn man diese erst ab der Geburt als gegeben ansieht. Dabei ist durchaus umstritten, inwiefern bzw. unter welchen Umständen ein Keimbahneingriff bei Embryonen eine Würdeverletzung darstellt. Für Merkel (2016, S. 48) kann der Schutz der Würde nicht als Argument dienen, »einen Embryo schwer geschädigt zur Welt kommen zu lassen«. Auch Schockenhoff (2016, S. 74) betrachtet das Ziel der Bekämpfung »klar definierter Krankheitsursachen« als mit dem Würdeschutz vereinbar. Eine Verwendung von Embryonen für die Forschung zum Genome Editing ist für ihn jedoch eine Instrumentalisierung dieser und damit eine Verletzung ihrer Würde. Da der Würdeschutz absolut zu verstehen ist und ihm keine anderen Zwecke entgegenzusetzen sind, kann die Verwendung von Embryonen auch »durch die Hochrangigkeit der Forschungsziele nicht legitimiert werden« (Schockenhoff 2016, S. 74).

Die Haltung im Hinblick auf den moralischen Status des Embryos wirkt sich außer auf die Bewertung des Eingriffs selbst und der für eine Entwicklung klinischer Anwendungen nötigen Forschung auch auf die Bewertung der mit einer Anwendung verbundenen weiteren Eingriffe am Embryo aus, etwa die auf absehbare Zeit notwendige PID (und damit Selektion) zur Kontrolle des Erfolgs. In der Debatte über den moralischen Status des Embryos stehen sich die unterschiedlichen Positionen (Kap. 3.1; zur rechtlichen Perspektive Kap. 5.3) gegenüber, ohne dass eine Klärung oder ein Konsens absehbar sind. Einigkeit kann allenfalls darüber erreicht werden, dass sich das Problem – auch im rechtlichen Sinn (Lindner 2015) – nicht eindeutig argumentativ lösen lässt.

Wahrung der Autonomie

Mit Blick auf die Autonomie der von einem Keimbahneingriff unmittelbar Betroffenen wird häufig argumentiert, dass ein solcher Eingriff als grundlegende und irreversible Veränderung eine massive Form der Fremdbestimmung des zukünftigen Menschen darstellt. Dagegen wird eingewandt, dass Menschen auch beispielsweise durch Erziehung gezielt beeinflusst werden, ohne dass deswegen grundsätzlich die Autonomie infrage gestellt wird (zur Diskussion darüber Gheaus 2017). Es kommt also darauf an, als wie grundlegend und (ir)reversibel ein Eingriff in das menschliche Genom angesehen wird bzw. welche Rolle der genetischen Determinierung zugesprochen wird und welche Freiheitsgrade dem Menschen ihr gegenüber verbleiben. Zugunsten von Keimbahneingriffen wird in diesem Zusammenhang angeführt, dass sie Betroffenen Autonomiespielräume überhaupt erst eröffnen können, wenn diese ohne einen Eingriff mit gesundheitlichen Einschränkungen (bis hin zu tödlich verlaufenden Krankheiten) leben müssten bzw. gar nicht geboren würden.

Notwendigkeit informierter Einwilligung

Verbunden mit der Autonomie bzw. dem Respekt davor ist die Notwendigkeit der informierten Einwilligung der Teilnehmenden an klinischen Studien, wie sie Keimbahneingriffe auf absehbare Zeit darstellen. Die Einholung einer solchen Einwilligung gilt als Voraussetzung für therapeutische Maßnahmen, bei Keimbahneingriffen an Embryonen können die unmittelbar Betroffenen jedoch nicht gefragt werden (Collins 2015; Smolenski 2015,

S. 36). Entsprechende Fälle sind in der Medizin nicht unbekannt – Eltern müssen in vielen Fällen stellvertretend für ihre Kinder Einwilligungen geben, und nicht zuletzt sind sie auch selbst von den Folgen ihrer Entscheidungen betroffen, da sie das Aufwachsen ihrer Kinder begleiten. Insofern stellt sich die Frage, ob mit Blick auf die Vererbbarkeit von Keimbahneingriffen ein Einverständnis im Sinne einer *mutmaßlichen Einwilligung* angenommen werden kann, weil davon ausgegangen werden kann, dass der Eingriff im besten Interesse der Betroffenen ist, und ob Einzelne (Eltern, ärztliches Personal) die Verantwortung für entsprechend weitreichende Folgen übernehmen können. Während der Verweis auf Autonomie als kategorisches Argument gegen Keimbahneingriffe herangezogen werden kann, kommt es bei der Einwilligung auf eine Abwägung zwischen den erzielten bzw. erhofften Auswirkungen eines Eingriffs und den Risiken bzw. möglichen negativen Folgen einer Verletzung des Gebots der informierten Einwilligung an.

Einigkeit besteht zumindest darüber, dass die Eltern, insbesondere die von der Behandlung betroffene Frau, über den Eingriff, dessen Ziele und Voraussetzungen und die vielfältigen Risiken und Folgen umfassend aufgeklärt werden und ihr Einverständnis geben müssen, um die Schaffung der vor Beginn klinischer Studien notwendigen Transparenz und Reflexionsmöglichkeiten zu gewährleisten (Ranisch 2017; der jüngste Fall in China zeigt, dass grundlegende ethische Grundsätze und Standards dazu, in welchem Umfang und wie dies zu geschehen hat, nicht überall bzw. jedem geläufig sind bzw. nicht angewendet werden). Beim gegenwärtigen geringen Stand des Wissens ist aber bereits die Frage, welche Informationen über eine Keimbahnintervention verlässlich gegeben werden können, nicht klar zu beantworten (Lanphier et al. 2015).

Persönlichkeitsrechte

Zudem machte der 2018 bekannt gewordene Versuch einer tatsächlichen Keimbahnveränderung in China deutlich, dass die Wahrung von Persönlichkeitsrechten der infolge einer klinischen Anwendung Geborenen Probleme aufwirft. Der verantwortliche Forscher wollte die Identität der Behandelten nicht preisgeben, um diese vor dem Interesse der Weltöffentlichkeit zu schützen. Gleichzeitig lassen sich aber Fragen und auch Zweifel an dem Eingriff nicht begegnen, ohne nähere Informationen über die Behandelten zumindest einigen Forschenden (z. B. einer unabhängigen Untersuchungskommission) zugänglich zu machen. Denn während andere wissenschaftliche Experimente in gewissem Rahmen reproduzierbar sind, gilt dies für Keimbahneingriffe gegenwärtig nicht, zudem erfordert die lange Dauer der Beobachtung der Behandelten ein anderes Maß an Preisgabe persönlicher Daten als die einmalige Studienteilnahme etwa bei Medikamentenversuchen. Auch wenn bei einer Realisierung weiterer Keimbahneingriffe davon auszugehen ist, dass der Neuigkeitswert und damit die Aufmerksamkeit der Weltgesellschaft an ihnen abnehmen werden, bleibt in jedem einzelnen Fall ein wissenschaftliches Interesse an der Beobachtung und Erforschung des Verlaufs und der Folgen des Eingriffs bestehen, das in Konflikt mit den Persönlichkeitsrechten der Betroffenen geraten kann. Deren Recht auf Privatheit sowie Nichtwissen und informationelle Selbstbestimmung muss gegenüber der Pflicht zur Aufklärung über den erfolgten Eingriff und möglicherweise notwendige medizinische Begleitung bzw. Behandlung, aber auch dem wissenschaftlichen Interesse an Beobachtung und Erforschung ihrer Entwicklung (und der ihrer Nachfahren) abgewogen werden, woraus sich ethische ebenso wie praktische Fragen bezüglich der Speicherung und Weitergabe genetischer Informationen ergeben (Cwik 2017, S. 1912).⁷²

72 Ein ähnliches Problem besteht im Fall der Mitochondrienersatztherapie (Glossar, Kap. 8.4). Der Nuffield Council on Bioethics (2012, S. 89) etwa erachtet eine Beobachtung über mehrere Generationen hinweg als wünschenswert, verweist aber darauf, dass die Familien nicht zur Kooperation verpflichtet werden können. Beim einzigen bislang dokumentierten Fall einer Anwendung dieser Therapie entschieden sich die Eltern trotz eines entsprechenden Angebots seitens der Forschenden gegen weitere Tests auf Mutationen an ihrem Kind, sofern diese nicht gesundheitlich notwendig waren (Dimond/Krajewska 2017; Zhang et al. 2017).

Schadensvermeidung

Neben diesen prinzipiellen Erwägungen geht es in Bezug auf die zukünftigen Menschen zentral um die Abwägung möglicher gesundheitlicher Schäden und damit um einen möglichen Verstoß von Keimbahneingriffen gegen das ethische Gebot des Nichtschadens (Beauchamp/Childress 2013). Wie in Kapitel 2 dargestellt, lässt sich beim gegenwärtigen Stand der Forschung zu den Verfahren des Genome Editings nicht ausschließen, dass sich Off-Target-Effekte zeigen, dass an der angezielten Stelle des Genoms (»on target«) ungeplante oder unerwünschte Effekte (z.B. Indels) auftreten oder dass es zu einer Mosaikbildung kommt, dass also nur manche Zellen des Organismus erfolgreich behandelt werden, andere aber nicht. Dabei können insbesondere Mosaikbildungen bei der Überprüfung der verwendeten Embryonen vor der Implantation mit bisherigen PID-Verfahren nicht sicher identifiziert werden (Kap. 2.3.2).

Außerdem bestehen große Wissenslücken in Bezug auf mögliche Effekte von Eingriffen ins Genom (z.B. über genetische Interaktionen oder Einflüsse der Umwelt auf die Funktion einzelner Gene), wenn nicht ausschließlich Mutationen für monogene Erkrankungen sozusagen korrigiert, sondern natürlich vorkommende genetische Varianten, die (oft entgegengesetzte) Effekte auf mehrere Merkmale haben können, eingeführt würden. Diese Wissenslücken machen eine Abschätzung der gesundheitlichen Auswirkungen solcher Eingriffe in die Keimbahn auf absehbare Zeit problematisch. Ein Beispiel für solche natürlich vorkommenden Mutationen ist die Delta32-Mutation im Gen CCR5, dessen Inaktivierung als Schlüssel zu einer Immunität gegenüber bestimmten HI-Viren angesehen wird (und das Ziel der Versuche der Gruppe um He Jiankui war; Kasten 2.7, Kap. 2.3.2). Welche Rolle das Gen u. a. für die Reaktion auf andere Viren, wie beispielsweise das West-Nil- oder das Influenzavirus, spielt, ist noch nicht hinreichend bekannt (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 67; Cyranoski 2018a; Gyngell et al. 2017, S. 507).

Betroffen von entsprechenden Auswirkungen wären in erster Linie die Behandelten selbst. Mögliche Schäden können ggf. erst nach der Geburt oder auch erst nach einigen Jahren beobachtet werden. Sofern eine Zeugungsfähigkeit gegeben ist und die gesundheitliche Beeinträchtigung nicht vor dem zeugungsfähigen Alter eintritt, besteht außerdem die Gefahr, dass ein Schaden unerkannt an die Nachkommen weitergegeben wird oder Schäden sogar erst bei diesen auftreten und erkennbar werden (Kap. 2.3.2). Bereits die Erforschung möglicher Gesundheitsschäden ist daher ein Problem, da sich die Frage des Einverständnisses stellt sowie die Frage, wie entsprechende Forschungsdesigns aussehen könnten, wenn die Teilnahmebereitschaft der mittels Genome Editing Behandelten nicht über einen längeren Zeitpunkt gesichert werden kann. Gegenwärtig gibt es keine solchen Designs bzw. Prüfpläne, lediglich verschiedene Vorüberlegungen, wie diese aussehen könnten.

Als weiterer möglicher Schaden wird in der Debatte auch auf psychologische Auswirkungen von Keimbahneingriffen hingewiesen. Kinder, deren Genom verändert wurde, könnten sich Erwartungen ihrer Eltern ausgesetzt sehen, beispielsweise hinsichtlich ihrer Gesundheit oder auch weitergehend im Sinne eines bestimmten Lebensplans (Habermas 2001, S. 90; Sandel 2007). Während einige argumentieren, dass derartige Vorgaben mit erzieherischen Vorstellungen vergleichbar sind (de Araujo 2017), sehen andere darin eine »neue Dimension« (Kipke et al. 2017, S. 250) bzw. »substanzielle Risiken« (Ishii 2017a, S. 53). Dabei ist allerdings die Motivation zu einem Keimbahneingriff zu berücksichtigen. Während Eingriffe zur Verhinderung von Krankheiten vermutlich dem Kind plausibel gemacht werden könnten, dürfte dies bei medizinisch nicht indizierten Eingriffen deutlich ungewisser sein.

Der Verweis auf mögliche gesundheitliche Schäden ist relativ zur Entwicklung des wissenschaftlichen Wissens bzw. der Technik der Genomeditierung zu bewerten. Jüngste Veröffentlichungen zu Versuchen an menschlichen Embryonen in vitro sowie Tierexperimente mit Mäusen und Ratten (Kap. 2.3.2) haben die Hoffnung genährt, dass Probleme mit Off-Target-Effekten in Zukunft beherrscht werden können. Auch bezüglich des Prob-

lems der Entstehung von Mosaiken zeigen neuere Experimente Lösungswege auf (Kap. 2.3.2). Sofern durch Fortschritte der Forschung eine risikolose Korrektur von unerwünschten genetischen Merkmalen zukünftig möglich sein sollte, könnte der Umstand, dass sich ein Eingriff auch auf die Nachkommen auswirkt, durchaus auch positiv gesehen werden – die Korrektur müsste nicht für jede Generation erneut durchgeführt werden (Gyngell et al. 2017, S. 513). Zudem ist vorstellbar, dass sich Keimbahneingriffe aufgrund von Weiterentwicklungen der somatischen Genterapie bzw. anderer Technologien rückgängig machen bzw. zumindest ausgleichen lassen (Evitt et al. 2015, S. 26).

Abwägung gegenüber möglichen Alternativen

Im Zuge einer Abwägung möglicher Schäden gegen den möglichen Nutzen eines Keimbahneingriffs sind allerdings wiederum die Motive und die daraus resultierenden Alternativen zu berücksichtigen. Sofern Paare nicht ganz auf Kinder verzichten möchten, könnten sie sich je nach Fall mit einer Samenspende, einer Adoption oder einer Embryonenadoption den Wunsch nach einem (allerdings genetisch nicht bzw. nur zum Teil eigenen) Kind erfüllen.⁷³ Bei allen Alternativen, die – ebenso wie ein möglicher Keimbahneingriff – eine IVF-Behandlung einschließen, ist zu berücksichtigen, dass diese Risiken für die Gesundheit der gezeugten Kinder mit sich bringt, die noch nicht ausreichend erforscht sind (Gromoll et al. 2020; von Wolff/Haaf 2020).

Davon abgesehen besteht in den meisten denkbaren Fällen in der Durchführung einer PID eine weniger riskante Alternative zu einem Keimbahneingriff. Mit der PID lassen sich zwar keine unerwünschten genetischen Merkmale korrigieren, wohl aber lässt sich verhindern, dass der Nachwuchs solche Merkmale aufweist.⁷⁴ Die PID wirft selbst ethische Fragen und Probleme auf (ausführlicher dazu Ranisch 2019; Rehmann-Sutter 2018) und ist in Deutschland nur in eng definierten Grenzen zulässig (TAB 2019). Auf absehbare Zeit wäre jedoch auch bei der Durchführung von Keimbahneingriffen eine PID (ggf. sogar mehrere) nötig, um die Auswirkungen des Eingriffs zu überprüfen. Letztlich bleibt nur eine kleine Zahl von Fällen übrig, in denen die PID keine Alternative bietet (Fußnote 41, Kap. 2.3.1; siehe auch Ranisch/Henking 2017, S. 44 f.; Knoepfler 2016, S. 122; Nuffield Council on Bioethics 2016, S. 46).

3.2.1.3 Auswirkungen auf nachfolgende Generationen

Neben den aus den behandelten Keimzellen unmittelbar entstehenden Menschen sind auch deren Nachkommen als zukünftige Betroffene zu berücksichtigen. Die Besonderheit von Keimbahneingriffen ist ja gerade, dass die dadurch erreichten Veränderungen von Generation zu Generation weitergegeben werden. Für die ethische Bewertung bedeutet dies, dass die genannten Aspekte für eine potenziell große Zahl von Personen relevant sind und entsprechend verstärkt zur Geltung kommen – ob es Probleme mit dem Einverständnis oder der Höhe möglicher Schäden sind oder ob der Nutzen eines Eingriffs zur Vermeidung bestimmter Krankheiten betrachtet wird. Auch

73 In manchen Ländern besteht auch die Option einer Eizellspende (Glossar, Kap. 8.4), die in Deutschland gesetzlich untersagt ist. Eine Embryonenadoption ist in Deutschland unter bestimmten Bedingungen möglich, wenn Embryonen »für die fortpflanzungsmedizinische Behandlung des Paares, für das sie erzeugt wurden, endgültig nicht mehr verwendet werden können« und ein Paar mit Kinderwunsch diese zur Austragung annimmt (Deutscher Ethikrat 2016a, S. 9). Eine Verwendung kryokonservierter befruchteter Eizellen im Vorkernstadium für eine Spende steht laut eines Urteils des Bayerischen Obersten Landesgerichts vom November 2020 in Widerspruch zum ESchG (Bayerisches Oberstes Landgericht München, Urteil vom 4.11.2020, Aktenzeichen 206 St RR 1459/19-1461/19). Auch eine Embryonenspende wirft allerdings ethische (etwa der Bedeutung des Kindeswohls und der Anforderungen an die Empfängereltern) und rechtliche (da Grundrechte von Spendereltern, Empfängereltern sowie des Embryos betroffen sind, gleichwohl aber keine gesetzliche Regelung besteht, zudem stellen sich abstammungsrechtliche Fragen) Probleme auf.

74 Auch mit einer Pränataldiagnostik können genetische Auffälligkeiten vor der Geburt identifiziert werden, hier bleiben allerdings – solange es keine wirksame pränatale somatische Genterapie gibt (Kap. 2.2.4) – als Optionen nur der Abbruch der Schwangerschaft oder das Austragen trotz auffälligem Befund.

wenn dadurch nicht unbedingt neue Aspekte aufgeworfen werden, bedeuten diese langfristigen Auswirkungen von Keimbahneingriffen einen Unterschied zu allen anderen medizinischen Therapien und erfordern eine besondere Sorgfalt und Vorsorge bei der Abwägung der möglichen Risiken.

3.2.2 Positionen, die sich auf gesellschaftliche Auswirkungen beziehen

Die klinische Anwendung von Keimbahneingriffen kann sich auch auf Werte, Normen oder das Selbstverständnis des Menschen als Gattungswesen auswirken und so neben einzelnen Personen bzw. Personengruppen auch Effekte auf gesellschaftlicher Ebene haben. Eine entsprechende Befürchtung bezieht sich auf *eugenische Tendenzen*. Der Begriff der Eugenik meint dabei die (früher als wissenschaftlich angesehene) *Lehre* der Verbesserung menschlicher Anlagen (bzw. bestimmter »Rassen«). Staatlich instrumentalisiert wurde sie in Deutschland in der Zeit des Nationalsozialismus, aber beispielsweise auch in den USA gab es zu Beginn des 20. Jahrhunderts und zum Teil bis in die 1970er Jahre hinein staatliche Programme, die darauf zielten, die Fortpflanzung bestimmter Gesellschaftsmitglieder durch – erzwungene oder empfohlene – Sterilisation zu verhindern (Iltis 2016).

In der Debatte über Keimbahneingriffe lässt sich eine ganze Reihe unterschiedlich gearteter Eugenikvorwürfe bzw. -befürchtungen identifizieren (Ranisch 2018), die sich auf individuelles Enhancement, die Optimierung des menschlichen Genpools sowie den Eingriff des Menschen in die Evolution beziehen. Der reine Verweis auf eine eugenische Tendenz erweist sich daher als nicht sehr aussagekräftig, vielmehr kommt es auf den Vorwurf im Einzelnen an. Bei der Bewertung entsprechender Argumente kann es hilfreich sein, jeweils zu fragen, ob der Vergleich zur historischen Eugenikbewegung (wie bereits skizziert) überhaupt passend ist, ob sich die Verbindung mit aktuellen oder zukünftigen Entwicklungen der Genomeditierung der Keimbahn plausibel machen lässt und wie die kritisierten Entwicklungen ethisch zu bewerten sind. Tatsächlich intentional auf eine Verbesserung des menschlichen Genpools in seiner Gesamtheit ausgerichtete Ambitionen sind bei der Anwendung von Genome Editing am Menschen nicht zu beobachten und erscheinen wissenschaftlich auch nicht möglich (Morange 2017; Petre 2017). Umstritten ist allerdings, inwiefern die Gefahr einer sogenannten liberalen Eugenik besteht. Damit sind eugenische Tendenzen gemeint, die nicht unmittelbar aufgrund von äußerer, ggf. staatlicher Einflussnahme, sondern indirekt wirksam werden, indem viele individuelle, vordergründig selbstbestimmte Entscheidungen (z. B. der Eltern) zusammenwirken und einen gesellschaftlichen Effekt haben. Für die Nachvollziehbarkeit des Vergleichs mit der historischen Eugenikbewegung stellt sich die Frage, inwiefern angenommen werden kann, dass sich eine Bewertung bestimmter menschlicher Eigenschaften als wünschenswert bzw. unerwünscht in der Breite der Gesellschaft durchsetzt.⁷⁵ Sofern diese Annahme nicht plausibel erscheint, ist zu prüfen, ob der Begriff der Eugenik benutzt wird, um auf andere nicht intendierte gesellschaftliche Auswirkungen hinzuweisen. In diesem Fall ist es hilfreich, auf den Begriff Eugenik zu verzichten und stattdessen genau zu benennen, in welchem (historischem) Sinn bzw. bezogen auf welche (konkrete) Gefahr eine besorgniserregende Tendenz erkannt wird.

Eine Gefahr in Bezug auf die gesellschaftlichen Auswirkungen von Keimbahneingriffen stellt die *Diskriminierung* von Menschen mit bestimmten genetischen Merkmalen bzw. bestimmten Krankheiten oder Behinderungen dar. Durch die Möglichkeit von Keimbahneingriffen und die damit verbundene Vermeidung entsprechender Merkmale bzw. Krankheiten könnte, so die Befürchtung, auf (potenziellen) Eltern ein gesellschaftlicher Druck lasten, nur Kinder ohne bestimmte genetische Merkmale zur Welt kommen zu lassen (GeN 2017b). Dieses Argument bleibt allerdings zwangsläufig vage, da sich gesellschaftsweite Effekte nur rückblickend feststellen lassen.

75 Darüber hinaus hat sich die bioethische Debatte um neue Formen der Eugenik auf weitere Aspekte einer zunehmend auf genetische Unterschiede ausgerichteten Betrachtung des Menschen (etwa unter dem Stichwort der Genetifizierung als »genetischer Gouvernementalität« bzw. »Regierung der genetischen Risiken«; Lemke 2000, S. 230) ausgeweitet und ausdifferenziert (Schultz 2008).

Zudem fällt es schwer, eine diskriminierende Wirkung auf ein therapeutisches Angebot zurückzuführen. Als unerwünscht wird schließlich die Krankheit angesehen und nicht die Person, die von ihr betroffen ist (COGEM/Gesundheitsraad 2017; van den Daele 2005; Ranisch 2018). Auf der anderen Seite ist die Befürchtung nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen, dass sich im Lauf der Zeit ganz allmählich die gesellschaftliche Bewertung von Merkmalen der Krankheit oder Behinderung dahingehend verschieben kann, dass die Betroffenen stigmatisiert oder benachteiligt werden (Baylis/Ikemoto 2017; Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 158). Im Lauf der Geschichte haben sich Einstufungen genetischer Merkmale als krankhaft oder unerwünscht immer wieder unter dem Einfluss gesellschaftlicher Verhältnisse gewandelt. Wolpe und Rommelfanger (2017, S. 1054) fordern daher, solche Werturteile von medizinischen wie auch anderen Institutionen mit Blick auf die ihnen zugrundeliegenden Annahmen, Einflussfaktoren und Beweggründe zu untersuchen und zu hinterfragen.

Diskriminierend könnte außerdem der Umgang mit Menschen sein, die sich einem möglicherweise entstehenden gesellschaftlichen Zwang zur Therapie mittels Genome Editing entziehen wollen. Entsprechend sollte die Perspektive der möglicherweise von Diskriminierung Betroffenen in der Debatte über Keimbahneingriffe berücksichtigt und Maßnahmen zu ihrer Vermeidung (z. B. der explizite Verzicht auf eine Liste von Indikationen wie bei der PID in Deutschland) diskutiert werden. Der Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 162) verweist in seinem Bericht zu Keimbahneingriffen darauf, dass im Fall der Verfügbarkeit von Keimbahntherapien auch die in dieser Weise Behandelten vor Diskriminierung geschützt werden müssen, und mahnt bereits heute entsprechende Vorkehrungen an.

Ein weiterer sozioethischer Aspekt ist die *Gerechtigkeit* bzw. die *gesellschaftliche Solidarität* in Bezug auf die Zuweisung von Ressourcen im Forschungs- bzw. Gesundheitssystem. Dies betrifft zum einen die Entwicklung von Keimbahntherapien, die absehbar viele Ressourcen in Anspruch nehmen wird. Angesichts der verfügbaren Alternativen zu einem Keimbahneingriff dürfte es nur eine sehr geringe Zahl von medizinisch indizierten Anwendungsfällen geben (Graumann 2016). Daher stellt sich für die Forschungspolitik die Aufgabe, den Interessen der (wenigen) Betroffenen gerecht zu werden und dabei zugleich die begrenzten Mittel effizient gemäß der gesellschaftlichen Anforderungen zuzuweisen (Deutscher Ethikrat 2019, S. 146 f.) – ein Dilemma, das in der Gesundheitsforschung beispielsweise auch bei den sogenannten Seltenen Erkrankungen besonders deutlich wird.

Fragen zur Ressourcenallokation stellen sich zum anderen im Fall der zukünftigen Verfügbarkeit von Keimbahntherapien. Unter dem Aspekt der Zugangsgerechtigkeit müssten Keimbahntherapien für jeden zugänglich sein. Doch die Erfahrungen in anderen gesundheitlichen Bereichen lassen erwarten, dass eine solidarische Finanzierung dieser Kosten durch das Gesundheitssystem schwierig sein dürfte. Im Fall der PID, bei der die Kosten zwar weit geringer sind, aber dennoch für Einzelne sehr hoch sein können, übernehmen die Krankenkassen in Deutschland die Behandlung nicht, sodass hier eine soziale Selektion bei der Inanspruchnahme von PID kritisiert wird (Becker 2018). Allerdings sind bei möglichen Keimbahntherapien noch so viele Fragen zu den möglichen Kosten (Kap. 2.3.2) sowie den Erfolgsaussichten und Auswirkungen offen, dass eine Debatte unter dem Aspekt der solidarischen Finanzierung »ersichtlich hypothetische[n] Charakter« hat (Deutscher Ethikrat 2019, S. 149).⁷⁶

Weitere Argumente, die sich auf die Ebene der Gesellschaft beziehen, verbinden die Entwicklung von Keimbahntherapien mit einer Bedrohung *grundlegender Werte der Menschheit*. So wird das menschliche Genom von der United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO/Organisation der Vereinten Nationen für Bildung, Wissenschaft und Kultur) in einem symbolischen Sinn als »Erbe der Menschheit« bezeichnet (UNESCO 1998, S. 42), woraus gewisse Schutzpflichten, insbesondere eine Ablehnung vermeintlich verbessernder Eingriffe, abgeleitet werden (IBC 2015, S. 26). Gemäß anderen Positionen, etwa aus einer moraltheologischen Perspektive heraus, sind Keimbahnterventionen aufgrund des künstlichen Eingriffs in die Natur nicht zulässig

76 In der Stellungnahme des Deutschen Ethikrates (2019, S. 144 ff.) werden die unterschiedlichen mit Keimbahneingriffen verbundenen Gerechtigkeitsaspekte ausführlicher diskutiert, als es hier möglich ist.

(Knoepffler/Münch 2018). Allerdings kann man in diesen Fällen fragen, warum Eingriffe zur Bekämpfung von Krankheiten erlaubt sein sollen bzw. wo die Grenze des menschlichen Eingreifens zu setzen ist, denn mit denselben Begründungsmustern ließen sich auch ansonsten breit akzeptierte therapeutische Eingriffe ablehnen (Reich 2015, S. 19). Schließlich werden Eingriffe in die Keimbahn auch hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf den menschlichen Genpool bewertet, sei es positiv, weil krankheitsverursachende Gene weniger häufig vorkommen könnten (Gyngell et al. 2017), sei es negativ, weil die genetische Vielfalt und damit die Resilienz gegenüber Krankheiten verringert werden könnte (Petre 2017). Gegenüber beiden Sichtweisen ist allerdings auf die Möglichkeit von De-novo-Mutationen hinzuweisen und darauf, dass kaum davon auszugehen ist, dass einzelne Behandlungen innerhalb eines absehbaren Zeitraums einen nennenswerten Effekt auf den Genpool der Menschheit hätten.

Eine Auswirkung von Keimbahneingriffen auf die *Grundlagen gesellschaftlichen Zusammenlebens* befürchtet Habermas (2001). Menschen, in deren Genom aufgrund einer Entscheidung ihrer Eltern so grundlegend eingegriffen wurde, würden sich als »gemachte Person« verstehen. Dadurch verändere sich nicht nur ihre Haltung zu sich selbst und zu ihren Eltern (worauf das psychologische Argument verweist; Kap. 3.2.1.2), sondern auch die Haltung der Menschen in ihrem Umgang miteinander. Eine Grundbedingung der menschlichen Interaktion stehe daher infrage, nämlich die wechselseitige Annahme von autonom handelnden und urteilenden Personen, wozu gehöre, »sich unbefangen als der ungeteilte Autor des eigenen Lebens zu verstehen« (Habermas 2001, S. 109). Insofern wird auch von einer »gattungsethischen« Bedeutung von Keimbahneingriffen gesprochen, weil sie außer Einzelnen und der Gesellschaft auch die Menschheit als Gattung betreffen. Gegen diesen prinzipiellen Einwand gegen Keimbahneingriffe wird vorgebracht, dass dadurch der genetischen Konstitution des Menschen im Sinne eines genetischen Determinismus eine zu große Bedeutung zugemessen werde (Morar 2015) und dass sich auch andere Entscheidungen der Eltern (z.B. bei der Partnerwahl) in genetischer Prägung niederschlagen (Harris 2015).

3.3 Ethische Aspekte medizinisch nicht indizierter Keimbahneingriffe

Die Anwendungsmöglichkeiten von Keimbahneingriffen mittels Genome Editing gehen über rein medizinische Indikationen hinaus. Bereits die Anwendung am Embryo stellt in gewissem Sinn eine Form der Prävention und nicht unbedingt der Therapie dar, denn die genetisch bedingte Krankheit hat sich noch nicht ausgewirkt. Unter den möglichen Anwendungszielen sind neben solchen monogen verursachten Erkrankungen, die von der Geburt an Einschränkungen mit sich bringen oder das Überleben des Embryos bereits vor der Geburt verhindern, auch solche, die sich erst spät im Leben eines Menschen (Huntington-Krankheit) oder nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit manifestieren (bestimmte Formen von Brustkrebs; Kap. 2.3.1).

Eindeutig zum Bereich der Prävention sind Versuche zu zählen, Embryonen durch Einführung einer Mutation im CCR5-Gen resistent gegenüber HIV-Infektionen zu machen. In diesem Fall kann darüber hinaus gefragt werden, ob hier nicht bereits von einem genetischen Enhancement gesprochen werden muss, weil diese Anwendung medizinisch nicht (zwingend) indiziert erscheint. Die behandelten Embryonen haben die Krankheit noch nicht, es ist unklar, ob sie davon betroffen sein werden, und es handelt es sich um eine Krankheit, die vergleichsweise gut behandelbar ist (CBC Radio 2018; Evans 2018; Krimsky 2019).

Eine Abgrenzung zwischen den unterschiedlichen Zwecken von Keimbahneingriffen – Therapie versus Enhancement – ist in einigen Fällen nicht trennscharf zu ziehen (Juengst 1997; So et al. 2017). Dies betonte bereits die Benda-Kommission (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 46), weil sich eine menschliche Norm als Grundlage zur Unterscheidung von Krankheit und Gesundheit in gewissem Maße nur willkürlich festlegen lässt. Abweichungen von ihr bzw. Unvollkommenheit gehören demnach zum Wesen des Menschen und

können nicht eindeutig für die Bestimmung von Krankheit maßgebend sein, sodass nur in Fällen wie schwersten monogenen Erbkrankheiten ein Konsens zu erwarten ist, dass ein genetischer Eingriff gerechtfertigt ist. Die Enquete-Kommission »Chancen und Risiken der Gentechnologie« (Enquete-Kommission 1987, S. 187) benannte darüber hinaus das Verschwimmen der Konturen der Begriffe Therapie und Prävention – als Beispiel für Letztere wurde die Beseitigung einer genetischen Disposition für eine Tumorerkrankung genannt – als ethisches Problem.

Für die ethische Bewertung medizinischer Eingriffe spielen diese Unterscheidungen eine wichtige Rolle, weil Enhancement als Anwendungsziel nach Einschätzung der meisten (bioethischen) Stellungnahmen deutlich kritischer zu beurteilen ist als der therapeutische Einsatz. Allein in technischer Hinsicht wären die Aussichten, mit Keimbahneingriffen das Ziel eines genetischen Enhancements tatsächlich zu erreichen, bislang äußerst unsicher (Kap. 6.2.1.2), da nur in sehr wenigen Fällen einzelne Gene für ein bestimmtes Merkmal ursächlich und daher potenziell einer Manipulation zugänglich sind. Die meisten Merkmale (sogenannte komplexe Merkmale, wie beispielsweise kognitive Fähigkeiten) werden durch viele verschiedene Gene (sowie weitere Faktoren) beeinflusst, deren Zusammenspiel nur unzureichend erforscht ist, weshalb eine gezielte Veränderung (zumindest derzeit) nicht erfolversprechend sein kann.

Vor allem aber wiegt der Wunsch, seine Kinder genetisch zu verbessern, moralisch gesehen deutlich weniger als der Wunsch, ihnen körperliches Leid zu ersparen. Entsprechend stärker kommen die zuvor dargestellten Einwände zum Tragen. Während etwa bei einer Vermeidung schwerer Krankheiten in Ermangelung einer Zustimmungsmöglichkeit der Betroffenen mit gewisser Plausibilität von einem Einverständnis ausgegangen werden kann, so lässt sich über verbessernde Eingriffe in sehr viel geringerem Maß ein Konsens herstellen, inwiefern bzw. unter welchen Umständen sie wünschenswert sind.⁷⁷ Auch in den meisten Stellungnahmen wissenschaftlicher Gremien der letzten Jahre, in denen Keimbahnveränderungen mittels Genome Editing nicht grundsätzlich abgelehnt werden, sondern ihre klinische Anwendung zukünftig für denkbar oder sogar wünschenswert gehalten wird, werden Anwendungen zu Zwecken des Enhancements ausgeschlossen bzw. abgelehnt (NAS 2017).

Der Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 71) allerdings argumentiert, dass die Unterscheidung der Zwecke eines Keimbahneingriffs deshalb problematisch ist, weil sich kein normales Genom definieren lässt, dessen Schutz als legitim angesehen werden kann, und weil sich daher die Unterscheidung zwischen Therapie und Enhancement nicht eindeutig treffen lässt. Das heißt nicht, dass Eingriffe zum Zweck des Enhancements grundsätzlich moralisch gerechtfertigt sind, sondern dass es bei jedem Eingriff auf die Rechtfertigung im Einzelnen ankommt (zu einem ähnlichen Schluss, wenn auch aus anderen Erwägungen heraus, kommt der Deutsche Ethikrat [2019]). Für die Entscheidung über die Angemessenheit eines Eingriffs führt der Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 154 ff.) an, dass zumindest das Wohlergehen der zukünftigen Person sowie Kriterien der sozialen Gerechtigkeit und Solidarität berücksichtigt werden müssen.

3.4 Argumentationen, die Aspekte der Erforschung und der Anwendung von Keimbahneingriffen verbinden

Bereits das Verbot von Keimbahneingriffen im ESchG von 1990 beruhte auf einer Kombination von grundsätzlichen und forschungsethischen Aspekten. In der Begründung zum Gesetzentwurf (Bundesregierung 1989) heißt

⁷⁷ Bereits heute gibt es beispielsweise Kontroversen darüber, inwiefern Gehörlosigkeit bei Kindern ein Leiden ist, das durch ein Cochlea-Implantat behoben werden sollte oder nicht. Dokumentiert ist außerdem der Fall eines gehörlosen Paares, das sich bei der Suche nach einem Samenspender bewusst dafür entschied, die Wahrscheinlichkeit für ein ebenfalls gehörloses Kind zu erhöhen (Mundy 2002). Baruch et al. (2008) berichten, dass in einer von ihnen durchgeführten Umfrage unter US-Fortpflanzungskliniken vier Einrichtungen (von 137 Kliniken, die überhaupt PID anbieten) angaben, PID-Untersuchungen zur gezielten Auswahl von Embryonen mit Merkmalen einer Behinderung für die Implantation durchgeführt zu haben. Allerdings ist nicht klar, inwieweit die Behinderung (z. B. Kleinwüchsigkeit, Taubheit) der alleinige Grund für die Selektionsentscheidung war (Baruch 2008, S. 255).

es zu § 5, der sich mit der künstlichen Veränderung menschlicher Keimbahnzellen befasst, dass Keimbahnveränderungen grundsätzlich möglicherweise positiv bewertet werden können (ohne dass in der Begründung dazu Position bezogen wurde), dass aber bereits die Risiken bei ihrer Erforschung ein Verbot notwendig machen. Insbesondere wurde auf die »irreversiblen Folgen der in der Experimentierphase zu erwartenden Fehlschläge« (Bundesregierung 1989, S. 11) hingewiesen, die eine Gefahr für das Grundrecht auf Leben und die körperliche Unversehrtheit darstellten. Da auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt entsprechende Risiken nicht ausgeschlossen werden können, trägt diese Argumentation auch heute noch. Es stellt sich allerdings die Frage, wie unter dieser Maßgabe mit Erkenntnissen umgegangen werden soll, die beispielsweise in anderen Ländern gesammelt wurden, wenn dabei möglicherweise Risiken eingegangen wurden, die dem deutschen Gesetzgeber als unverantwortlich erschienen.⁷⁸

Der Sicherheitsnachweis bedeutet für die Forschung ein grundsätzliches Dilemma (Ranisch/Henking 2017, S. 117), denn ohne weitere Forschung werden sich die Sicherheitsbedenken nicht ausräumen lassen. Zwar besteht bei neuen Therapien zu Beginn der klinischen Phase grundsätzlich keine völlige Sicherheit bezüglich deren Auswirkungen (sonst wären weitere Studien ja verzichtbar). Im Fall von Keimbahneingriffen lassen sich Erkenntnisse aus Tierversuchen oder Studien an nicht lebensfähigen Embryonen nur bedingt auf die Anwendung am Menschen übertragen, sodass Versuche an lebensfähigen Embryonen sowie zu deren Entwicklung über die Präimplantationsphase (in vitro) hinaus ab einem bestimmten Zeitpunkt unumgänglich wären. In diesem Fall läge die Verantwortung bei den Paaren, eine Entscheidung über die Durchführung eines Eingriffs zu treffen – entsprechend hoch wäre auf jeden Fall der Anspruch an die Informationen und Beratung, die einer Einwilligung vorausgehen müssten (Evitt et al. 2015). Denn sollte es zu unerwünschten Auswirkungen beim dann geborenen Menschen kommen, lassen sich diese aller Voraussicht nach nicht behandeln oder rückgängig machen, wie es etwa bei somatischen Gentherapien oder konventionellen Therapien möglich ist (Nuffield Council on Bioethics 2012, S. 65). Daher sind klinische Studien im Prinzip nur dann vertretbar, wenn ein hinreichender Nachweis ihrer Sicherheit erbracht wurde,⁷⁹ was wieder zum Ausgangspunkt der Argumentation führt. Es stellt sich daher die grundsätzliche Frage, auf welcher Basis jemals eine genügende Sicherheit angenommen werden kann, um Versuche am Menschen verantwortungsvoll durchzuführen (der offenbar bereits unternommene Versuch in China wurde einhellig als verantwortungslos bewertet).

In Bezug auf die Frage, ob dieses Dilemma aufgelöst und die Keimbahnveränderung am Menschen erforscht und damit möglicherweise irgendwann einmal durchgeführt werden kann oder nicht, kommt es sowohl auf das individuell als auch auf das gesellschaftlich akzeptierte Maß an Risiko – die jeweilige Risikokultur – an (Ranisch/Henking 2017, S. 83 ff.). Die resultierende Einschätzung dürfte von Mensch zu Mensch und von Land zu Land sehr unterschiedlich ausfallen.

78 Reinhard Merkel spricht in einem Interview vom »Problem des moralischen Free-Ridings – Schwarzfahrens, auf den Leistungen, die anderswo erbracht werden, und die wir hier für verwerflich halten« (nach Habermatz 2019).

79 Die Problematik, ob bzw. wann der Übergang zu klinischen Versuchen »sicher genug« ist bzw. von Betroffenen (wie Kinderwunschpaaren) so wahrgenommen wird, betrifft allerdings fortpflanzungsmedizinische Technologien generell. So wurde z. B. das ICSI-Verfahren (intrazytoplasmatische Spermieninjektion; dabei wird eine Samenzelle mittels einer Kanüle direkt in die Eizelle eingebracht) experimentell am Menschen eingesetzt (1992 kam es erstmals zu einer Geburt nach ICSI, in Deutschland wurde das Verfahren 1993 eingeführt), obwohl nur begrenzte Erkenntnisse aus Tierversuchen vorlagen (König 2017b, S. 503 und Referenzen darin; Iritani 1992, S. 201). Auch bei den ersten Herz- bzw. bei Organtransplantationen allgemein lagen gesicherte Erkenntnisse über die Risiken nicht vor (Eberbach 2016, S. 769; Taupitz 2016b, S. 45). Diese Fälle mögen zwar angesichts der heutigen medizinethischen Standards zum Nachweis der Sicherheit medizinischer Verfahren nicht vergleichbar sein (Nuffield Council on Bioethics 2012, S. 66). Daten bzw. Wissen zu Vorgängen über die In-vitro-Phase hinaus (z. B. in Bezug auf geborene Nachkommen) können allerdings grundsätzlich ohne entsprechende klinische Anwendung nicht gewonnen werden. Zudem besteht weiterhin großer Forschungsbedarf hinsichtlich der gesundheitlichen Risiken und Folgewirkungen der Techniken der assistierten Reproduktion allgemein bzw. der IVF (Gromoll et al. 2020; von Wolff/Haaf 2020).

Eine weitere Argumentation, die forschungsethische und pragmatische Argumente zu möglichen Keimbahntherapien verknüpft, begründet die Forderung nach einem – temporären – Verbot von Keimbahneingriffen damit, dass diese zum jetzigen Zeitpunkt bzw. bei Zugrundelegung fragwürdiger Zwecke die gesellschaftliche Akzeptanz *aller* Arten von Keimbahneingriffen oder gar des Genome Editings am Menschen insgesamt, d. h. auch für Zwecke der somatischen Gentherapie, stören bzw. verhindern könnten (Cyranoski 2018b). Häufig ist diese Argumentation verbunden mit einer Einstellung, die Keimbahneingriffe nicht grundsätzlich als problematisch ansieht, sondern als wünschenswert zumindest im Bereich der Grundlagenforschung (Daley et al. 2019).

Schließlich beziehen sich insbesondere Positionen gegen Keimbahneingriffe häufig auf sogenannte Dambruchargumente (manchmal nach der englischen Bezeichnung »slippery slope« auch als »Argument der schiefen Ebene« bezeichnet), die ebenfalls Aspekte der Erforschung und der Anwendung von Keimbahneingriffen zusammenbringen. Dabei handelt es sich um eine Form der Argumentation, die auf ganz unterschiedliche inhaltliche Aspekte eingehen kann, die ihre Kraft aber immer daraus bezieht, dass sie eine bestimmte Entscheidung als Beginn bzw. Fortsetzung einer Kette von Entscheidungen oder Ereignissen betrachtet, die letztlich zu einem unerwünschten Ergebnis führen. Nach dem Motto »Wehret den Anfängen!« wäre demnach bereits der erste Schritt zu unterlassen.

Solche Argumente werden zum Teil schon aufgrund ihrer bloßen Form abgelehnt, etwa weil sie mit abstrakten Zukunftsängsten operieren oder weil die unterstellte Zwangsläufigkeit des Ablaufs nicht glaubwürdig ist. Doch Walton (2017) zeigt in einer Untersuchung unterschiedlicher Dambruchargumente zum Genome Editing am Menschen, dass diese Argumente durchaus plausibel sein können, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Hierzu gehört, dass glaubhaft gemacht wird, wie eine Ursprungsentscheidung bzw. -handlung zu einer Kette von Aktionen führt, deren Ende als katastrophal angesehen wird. In dieser Kette gibt es eine Phase (bzw. Zone), in der sich nicht mehr klar sagen lässt, ob die Handlungen noch erwünschte oder bereits unerwünschte Folgen haben, und in der sich der Übergang von einer Handlung zur nächsten nicht mehr kontrollieren lässt, sondern zwangsläufig erfolgt. Entsprechend liegt die Herausforderung bei der Formulierung plausibler Dambruchargumente darin, die Unerwünschtheit des Endzustands zu belegen sowie den Übergang von einer Handlung zur Kette von Handlungen plausibel zu machen.

Im Fall von Keimbahneingriffen wird etwa darauf verwiesen, dass diese zunächst möglicherweise nur zu eng umrissenen medizinischen Zwecken eingesetzt werden sollen, dass dies aber – bei belegtem Erfolg und anhaltendem Bedarf – zu einer zunehmenden Akzeptanz des Verfahrens und zu einer Veränderung der gesellschaftlichen Bewertung führt, sodass schließlich auch die Nutzung zu Zwecken der genetischen Optimierung zulässig würde. Dieses Ergebnis wäre vom Ausgangspunkt betrachtet jedoch abzulehnen gewesen. Das Beispiel und die Analyse der Argumentationsstruktur durch Walton zeigen, dass Dambruchargumente nicht pauschal zurückgewiesen werden können, sondern dass es auf die Bewertung der jeweils vorgebrachten Einzelargumente und Annahmen ankommt. Was die Verkettungsannahme angeht, lassen die Entwicklungen der Fortpflanzungsmedizin der letzten Jahre und insbesondere die Tatsache, dass viele Schritte bereits vor langer Zeit vorausgesehen wurden, die Annahme grundsätzlich plausibel erscheinen (Kasten 3.2). Ein mit dem Dambruchargument verbundener und dieses stützender Aspekt steckt außerdem in den Hinweisen, dass sich die unterschiedlichen Anwendungszwecke (Forschung, Therapie, Enhancement) grundsätzlich nicht präzise unterscheiden lassen bzw. eine Entscheidung bei einzelnen genetischen Auffälligkeiten, inwiefern sie als schwerwiegende Beeinträchtigung zu werten sind, schwerfällt und von der Person, die das Urteil fällt, abhängt (Soto-Lafontaine et al. 2017; Wertz/Knoppers 2002).

Kasten 3.2 Rückblick auf frühere Prognosen vor dem Hintergrund der realen Entwicklung

Der Philosoph Jürgen Habermas (2001, S.37) beschrieb 2001 ein »nicht unwahrscheinliches Szenario der mittelfristigen Entwicklung«, wonach zunächst die PID von Bevölkerung und Parlament als moralisch zulässig angesehen wird, wenn sie auf wenige, wohldefinierte Fälle begrenzt bleibt. »Im Zuge biotechnischer Fortschritte und gentherapeutischer Erfolge wird die Erlaubnis später auf genetische Interventionen in Körperzellen (oder gar Keimbahnen) zum Zwecke der Prävention dieser (und ähnlicher) Erbkrankheiten ausgedehnt.« (Habermas 2001, S. 37 f.)

Im selben Jahr veröffentlichte Otmar Kloiber (2001), damals Dezernent der Bundesärztekammer und Sachverständiger der Enquete-Kommission »Recht und Ethik der modernen Medizin« des Deutschen Bundestages, eine Glosse im Deutschen Ärzteblatt, in der er sich scherzhaft 10 Jahre in die Zukunft versetzte (also in das Jahr, in dem der Deutsche Bundestag die PID unter engen Grenzen für zulässig erklärte) und – ebenfalls offenkundig scherzhaft – forderte, die Keimbahntherapie und das reproduktive Klonen zuzulassen. In der Begründung zeigte Kloiber (2001, A 2472) auf, dass ja zuvor »nach einer mehrjährigen Debatte« auch schon die PID mit eng umrissener Indikation erlaubt und die Begrenzung später durch das Bundesverfassungsgericht unter Verweis auf den Gleichheitsgrundsatz aufgehoben worden war. Neben der Ausweitung der PID erwähnte er auch die Option der Adoption überzähliger Embryonen und einen Anstieg der Zahl solcher Embryonen, weil die ethischen Bedenken gegen eine Überproduktion in der Folge gegenstandslos wurden. Mit Blick auf die gestiegenen technischen Möglichkeiten der Genmanipulation an frühen Embryonen und das Argument, durch Keimbahneingriffe werde eine Selektion von Embryonen unnötig, forderte er, Keimbahntherapien zuzulassen.

Ein weiteres Beispiel, wie die Prognosen bzw. Befürchtungen früherer Zeiten durch die Entwicklung der Fortpflanzungsmedizin eingeholt werden, ist der Verweis der Benda-Kommission auf die Probleme, die sich aus der Kryokonservierung von Embryonen ergeben. Die Kommissionsmitglieder fürchteten, ein möglicherweise erst nach Jahrzehnten ausgetragener Embryo könne in seinen verwandtschaftlichen Bezügen gestört sein. Dieses in einem damaligen Medienbericht als »Stoff für eine Science-Fiction-Groteske« beschriebene Szenario (Der Spiegel 1985, S. 18) ist mittlerweile Realität: In den USA wurde 2017 ein Kind ausgetragen, das vermutlich 25 Jahre zuvor gezeugt worden war – die Konsequenzen sind noch nicht bekannt, werden aber als nicht so problematisch angesehen wie es zur Zeit der Benda-Kommission der Fall war (von Hardenberg 2017).

3.5 Fazit

Die ethische Debatte über gentechnische Eingriffe beim Menschen wurde bereits in den 1980er Jahren intensiv geführt, als sich diese Möglichkeit erstmals als grundsätzlich realisierbar abzeichnete. Mit den ersten klinischen Studien zur Anwendung von Genome Editing in der somatischen Gentherapie sowie Experimenten zu Keimbahneingriffen beim Menschen werden frühere Argumente erneut diskutiert und auf ihre Gültigkeit geprüft, außerdem werden neue Perspektiven vor dem Hintergrund eines veränderten (global)gesellschaftlichen Umfelds formuliert. Heute wie damals liegt der Schwerpunkt der Debatte bei Keimbahninterventionen, da die somatische Gentherapie keine im Vergleich zu anderen innovativen Therapien grundsätzlich neuen ethischen Aspekte berührt. Eingriffe in die menschliche Keimbahn gelten als ethisch weitaus herausfordernder, weil sie lebenslange, vererbare und potenziell unwiderrufliche Folgen haben. Entsprechend können sich fehlerhafte Eingriffe ungleich gravierender auswirken, und die Auswirkungen lassen sich möglicherweise erst nach sehr langer Zeit bzw. bei nachfolgenden

Generationen beobachten. Zudem sind bei der ethischen Bewertung die – angenommenen, prospektiven – Interessen von Personen zu berücksichtigen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs noch nicht geboren sind.

Forschungsethische Fragestellungen

Ethische Fragen stellen sich bereits bei der Grundlagen- und präklinischen Forschung zu Keimbahneingriffen. In Bezug auf Tierversuche sowie den Umgang mit menschlichen Gewebespenden ergeben sich dabei keine grundsätzlich neuen Problemstellungen. Hinsichtlich der Forschung an Embryonen aber haben einige Wissenschaftler/innen in Deutschland eine erneute Debatte des diesbezüglichen Verbots gefordert, das im ESchG von 1990 formuliert ist und bislang einer Beteiligung deutscher Forschender an der Grundlagenforschung zur Embryonalentwicklung und zu Keimbahneingriffen entgegensteht. Zur Schutzwürdigkeit von Embryonen gibt es sehr unterschiedliche ethische Positionen, die von einem kategorischen Schutz ab der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle über abgestufte Schutzkonzepte je nach Entwicklungsstand des Embryos bis hin zur grundsätzlichen Einschränkung des Schutzes bis zum Zeitpunkt der Geburt reichen. Ausschlaggebend dafür ist die unterschiedliche Bewertung der SKIP-Argumente, die die Schutzwürdigkeit von Embryonen aus der Zugehörigkeit zur Spezies Mensch (S), der Kontinuität der Entwicklung bis hin zum erwachsenen Menschen (K), der Identität des Organismus (I) sowie dem Potenzial (P) bereits des einzelligen Embryos, sich zu einem erwachsenen Menschen zu entwickeln, herleiten. Über den grundsätzlichen Wert und die prinzipielle Schutzwürdigkeit des menschlichen Lebens hinaus besteht in der gesellschaftlichen wie fachlichen Debatte kein Konsens und es ist nicht zu erwarten, dass sich ein solcher in absehbarer Zukunft einstellt.

Sofern nicht kategorisch jede Art von Eingriffen an Embryonen abgelehnt wird, können die ethischen Konflikte durch Forschung an (nach Stand des Wissens) nicht lebensfähigen oder auch an sogenannten überzähligen Embryonen unter Umständen als geringer angesehen werden. Allerdings können allein mit Experimenten an solchen Embryonen nicht alle aktuell verfolgten Forschungsziele erreicht werden. Einigkeit besteht unter den Forschenden darüber, dass Tierversuche oder die Forschung an Modellorganismen nicht ausreichend sein werden, um das für eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen nötige Wissen zu generieren.

Ethische Argumente zu medizinisch indizierten Keimbahneingriffen

Eine (klinische) Anwendung von Keimbahneingriffen wurde bisher nur in einem Fall berichtet: In China sollen im Herbst 2018 zwei Kinder geboren worden sein, deren Genom gezielt verändert wurde, um sie vor einer Ansteckung durch HIV zu schützen. Dieser Fall löste weltweit Unverständnis und Empörung aus, weil dabei mehrere ethische Grundsätze verletzt wurden. So wird dem Forschungsteam u. a. vorgeworfen, dass es zur Vermeidung von HIV-Infektionen bewährte und weniger riskante medizinische Möglichkeiten gibt und dass das Wissen über die Auswirkungen des Eingriffs, der eine Mutation des Gens CCR5 bewirken sollte, unzureichend ist. Ferner wird kritisiert, dass die Beteiligten nicht angemessen über die Konsequenzen der Behandlung aufgeklärt und dass die Versuche nicht mit der gebotenen Transparenz gegenüber Behörden sowie der Scientific Community durchgeführt wurden.

Die ethische Debatte über eine mögliche klinische Anwendung von Keimbahneingriffen wurde durch diesen Fall noch einmal intensiviert. Während grundsätzlich Einigkeit darüber herrscht, dass die Eingriffe beim gegenwärtigen Stand des Wissens und der Technik nicht zu rechtfertigen sind, reicht das Spektrum der prinzipiellen Haltungen zu Keimbahneingriffen von kategorischer Ablehnung bis zu einer grundsätzlichen Offenheit. In jedem Fall werden allerdings gewisse Bedingungen zur Voraussetzung gemacht, die bislang nicht erfüllt sind.

Argumente in Bezug auf Auswirkungen auf Einzelne

In Bezug auf einzelne Menschen steht insbesondere das Wohlergehen der von den Eingriffen betroffenen möglichen zukünftigen Kinder im Vordergrund. Die Vermeidung gesundheitlicher Schäden bei diesen kann gegenwärtig nicht gewährleistet werden, allerdings könnten weitere wissenschaftliche und medizinische Fortschritte zukünftig dazu führen, dass dieses Risiko geringer wird und so in der Abwägung gegen den möglichen Nutzen weniger stark ins Gewicht fällt. Auch dann bleiben allerdings die grundsätzlich möglichen Alternativen zu berücksichtigen – sofern Paare nicht ganz auf Kinder verzichten möchten, sind eine Samenspende, eine Adoption oder eine Embryonenadoption denkbar; in den allermeisten Fällen stellt zudem eine PID eine weniger riskante Alternative zu einem Keimbahneingriff dar, die allerdings selbst ethische Probleme aufwirft. Unter dem Aspekt der Schadensvermeidung sind zudem die gesundheitlichen Auswirkungen eines Keimbahneingriffs und der damit verbundenen Behandlungsschritte für die Frau sowie mögliche Risiken der notwendigen IVF-Behandlung für die gezeugten Kinder zu berücksichtigen.

Analog zur forschungsethischen Debatte geht es außerdem um die Frage, inwiefern ein Eingriff in das Genom eines Embryos mit dessen Schutz vereinbar ist, wobei sich konträre Haltungen gegenüberstehen. Einerseits wird mit Blick auf den noch nicht geborenen Menschen argumentiert, dass dessen Autonomie ungerechtfertigt eingeschränkt wird. Andererseits wird darauf hingewiesen, dass die Entfaltung der Autonomie durch die Behandlung überhaupt erst ermöglicht wird. Umstritten ist auch, inwiefern Eltern stellvertretend für ihre noch nicht geborenen Kinder in Eingriffe in deren Genom einwilligen können und ab wann das verfügbare Wissen überhaupt die Voraussetzungen für eine informierte Einwilligung bieten kann. Die im Zuge der Behandlung und eines danach durchzuführenden Monitorings erlangten genetischen Informationen berühren zudem möglicherweise – wie in der genetischen Diagnostik häufig zu beobachten – die Persönlichkeitsrechte sowohl der Eltern als auch der zukünftigen Kinder. Grundsätzlich kommt dem Wunsch nach einem Kind als Ausdruck des Selbstbestimmungsrechts ein hoher Wert zu. Die Möglichkeit der Prävention einer schwerwiegenden Erbkrankheit ist gegenüber anderen Rechten (u. a. des Kindes und seiner Nachkommen) unter Berücksichtigung bestehender Alternativen und der jeweiligen Risiken abzuwägen.

Mögliche Auswirkungen auf die Gesellschaft insgesamt

Befürchtungen eugenischer Tendenzen im Sinn von intentional auf eine Verbesserung des menschlichen Genpools ausgerichteten Ambitionen erscheinen zwar unbegründet. Allerdings wird in Bezug auf mögliche gesellschaftliche Effekte von Keimbahneingriffen auf die Gefahr einer sogenannten liberalen Eugenik verwiesen, bei der sich eine eugenische Tendenz unkoordiniert durch das Zusammenwirken (vermeintlich) individueller Entscheidungen in Reaktion auf gesellschaftliche Einstellungen und Erwartungshaltungen ergibt. Eine weitere Befürchtung bezieht sich darauf, dass Keimbahneingriffe das Selbstverständnis von Menschen als »Autoren des eigenen Lebens« (Jürgen Habermas) untergraben und dadurch die Autonomie als Grundvoraussetzung wechselseitiger Achtung infrage stellen könnten.

Naheliegend ist die Möglichkeit, dass sich durch die explizite Entscheidung gegen Kinder mit bestimmten genetischen Eigenschaften die existierenden Träger solcher Eigenschaften diskriminiert fühlen. Ein weiterer gesamtgesellschaftlicher Aspekt ist die Frage der Zugangsgerechtigkeit zu zukünftig möglichen Keimbahntherapien, die allerdings noch weitgehend hypothetisch erscheint. Doch bereits jetzt stellt die Allokation von Forschungsmitteln angesichts der erwartbar hohen Kosten der Entwicklung von Keimbahntherapien und der voraussichtlich geringen Zahl von Betroffenen eine spezifische Herausforderung dar.

Medizinisch nicht indizierte Anwendungen von Keimbahneingriffen

Im Fall von medizinisch nicht indizierten Anwendungen von Keimbahneingriffen, also genetischem Enhancement, stellen sich die genannten Fragen in verschärfter Form, denn der Wunsch, seine Kinder genetisch zu verbessern, wiegt in der ethischen Abwägung deutlich weniger als der Wunsch, ihnen körperliches Leid zu ersparen. Daher wird das Enhancement in den meisten Stellungnahmen deutlich kritischer beurteilt als der medizinisch indizierte Einsatz und abgelehnt. In manchen Stellungnahmen, wie der des Nuffield Council on Bioethics, wird allerdings die Unterscheidung zwischen Therapie und Enhancement als nachrangig angesehen. Stattdessen sei bei jedem Eingriff die Rechtfertigung im Einzelnen zu prüfen. Aufgrund der ungeklärten wissenschaftlichen Fragen und des nicht im Rahmen der üblichen regulatorischen Praxis nachweisbaren Nutzens erscheinen Keimbahneingriffe zu Zwecken des Enhancements allerdings auf absehbare Zeit als unrealistisch.

Argumente zum Zusammenhang von Erforschung und Anwendung

Bei Begründungsmustern wie dem Dambruchargument werden Erforschung und Anwendung von Keimbahneingriffen in einen zwangsläufigen Zusammenhang gestellt: Demzufolge ebnet bereits die Grundlagenforschung den Weg für eine spätere, als nicht wünschenswert angesehene klinische Anwendung von Keimbahneingriffen, wobei sich die Entwicklung ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr aufhalten lässt. Teils wird auch aus strategischen Gründen für ein Verbot von klinischen Keimbahneingriffen plädiert, mit der Begründung, dass durch solche Nutzungen das Genome Editing am Menschen insgesamt in ein zweifelhaftes Licht gerückt und dadurch die Entwicklung der medizinisch wünschenswerten und erfolgversprechenden somatischen Gentherapie behindert werden könnte. Vor allem aber wird auf ein grundlegendes Dilemma verwiesen, mit dem bereits das Verbot von Keimbahneingriffen im ESchG begründet wurde: Für einen klinischen Einsatz von Keimbahneingriffen müssten Sicherheitsfragen geklärt sein, die sich jedoch nur durch die Anwendung am Menschen klären lassen, da Erkenntnisse aus Tierversuchen oder aus Versuchen an Embryonen *in vitro* sich nur bedingt auf die Anwendung am Menschen übertragen lassen bzw. keine Aussagen über mögliche Effekte z.B. in späteren Entwicklungsstadien oder bei geborenen Kindern zulassen. Im Vergleich zu bisherigen experimentellen Therapien wird dieses Dilemma u. a. durch die Möglichkeit, dass schädliche Effekte erst in nachfolgenden Generationen auftreten könnten, weiter verschärft. Ob klinische Versuche von Keimbahninterventionen unter diesen Umständen überhaupt zugelassen werden können, dürfte international unterschiedlich beurteilt werden. Somit stellt sich perspektivisch die Frage, wie mit Erkenntnissen umgegangen werden soll, die – beispielsweise in anderen Ländern – ungeachtet solcher Bedenken möglicherweise in Zukunft gewonnen werden. Bislang existieren auch in anderen Ländern noch keine Studienprotokolle zur Durchführung klinischer Versuche zu Keimbahneingriffen am Menschen.

4 Einbeziehung gesellschaftlicher Interessengruppen und Rolle der breiteren Öffentlichkeit

Die mit der Anwendung von Genome-Editing-Verfahren am Menschen verbundenen Potenziale wie auch Risiken verdeutlichen die hohe gesellschaftliche Relevanz dieser Technologien. Ob es um die Therapie bisher unheilbarer Krankheiten oder um das Selbstverständnis der Menschen als Gattung geht – die möglichen Auswirkungen des Genome Editings sind sehr weitreichend und betreffen Kernfragen des gesellschaftlichen Miteinanders. Vor diesem Hintergrund ist nicht verwunderlich, dass der gesellschaftlichen Debatte über entsprechende Anwendungen eine große Bedeutung zugeschrieben wird. Zudem hat sich, gewissermaßen als Lehre aus den Kontroversen um die Grüne Gentechnologie, eine verstärkte Reflexion der öffentlichen Kommunikation von Biotechnologien entwickelt (Torgersen/Schmidt 2012). Dabei geht es nicht (mehr) vornehmlich um eine strategische, instrumentelle Nutzung von Kommunikation zur Erreichung bestimmter Zwecke, sondern um einen dialogischen Austausch von Grundüberzeugungen und Vorstellungen gegenüber neuen Technologien, aus dem »sozial robustes Wissen« für den gesellschaftlichen Umgang mit diesen entstehen soll (acatech 2012, S. 4).

Eine Einbeziehung unterschiedlicher gesellschaftlicher Interessengruppen sowie der breiteren Öffentlichkeit wird in den meisten bisherigen Stellungnahmen vorgeschlagen bzw. gefordert, um mit den bestehenden und absehbaren Bewertungskonflikten umzugehen. Hierzu herrscht zum einen Einigkeit, dass nicht nur die Forschungsergebnisse, sondern bereits die Vorhaben und Ziele seitens der Wissenschaft transparent kommuniziert werden sollten, um die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit zu wecken und kontinuierlich über die Entwicklung der Forschung zu berichten. Zum anderen findet sich in den meisten Empfehlungen die Forderung, die Öffentlichkeit aktiv an der Diskussion über Forschungen zu Keimbahneingriffen oder sogar an Entscheidungen zu beteiligen.⁸⁰ In Deutschland wurden entsprechende Vorschläge bereits in den ersten Stellungnahmen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Reich 2015, S. 9), der drei Akademien und der DFG (Leopoldina et al. 2015, S. 13) sowie des Ethikrates (2017, S. 4) gemacht, auf europäischer Ebene u. a. durch die European Group on Ethics (EGE 2016, S. 2) und den European Academies' Science Advisory Council (EASAC 2017b, S. 28). Auf internationaler Ebene wurde eine öffentliche Debatte als Element eines reflektierten und verantwortungsvollen Umgangs mit den neuen Möglichkeiten des Genome Editings sowohl von einer Reihe renommierter Wissenschaftler/innen (Baltimore et al. 2015, S. 37; Lanphier et al. 2015, S. 411) als auch von vielen Gremien und Organisationen gefordert, darunter die Parliamentary Assembly des Council of Europe (PACE 2017), die Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (Garden/Winickoff 2018, S. 5), der Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 160) und die National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NAS 2015, 2017, S. 148 f., u. 2019).

4.1 Warum und in welcher Form sollte die Öffentlichkeit einbezogen werden?

Auffällig ist, dass in vielen Fällen eine *Begründung der Forderung nach Einbeziehung der Öffentlichkeit nicht erfolgt* und auch nur in wenigen Fällen nähere Hinweise gegeben werden, in welcher Form und zu welchen Fragen die Öffentlichkeit einbezogen werden sollte (Sciencewise/Nuffield Council on Bioethics 2016, S. 4). Eine sehr

⁸⁰ Entsprechende Forderungen begleiten die Gentechnologie seit ihren Anfängen. Bereits 1971 vertrat einer der Pioniere der Gentherapie, William French Anderson, die Auffassung, »dass über die Entwicklung auf diesem Gebiet nicht allein einzelne Forscher, sondern die Gesellschaft entscheiden sollte« (Bayertz 1994, S. A-557). Bereits Anderson (1972, S. 109 f.) begründete seine Forderung mit den möglichen großen – positiven wie negativen – Auswirkungen von Eingriffen ins Genom, die eine informierte gesamtgesellschaftliche Debatte notwendig machten.

allgemeine Begründung lautet, dass Entscheidungen (in diesem Fall über die weitere Entwicklung des Genome Editings am Menschen beispielsweise durch Forschungsförderung oder Regulierung) nur dann demokratisch legitimiert sind, wenn alle Betroffenen sich in den Entscheidungsfindungsprozess einbringen können. Dafür müssen bestimmte Voraussetzungen gegeben sein, die bei neuen wissenschaftlichen oder technologischen Entwicklungen nicht selbstverständlich sind.⁸¹ Beispielsweise müssen tatsächlich Entscheidungsspielräume sowie die Möglichkeit zur umfassenden Meinungsbildung und freien Debatte bestehen.

Konkreter wird die Forderung nach Einbeziehung der Öffentlichkeit mit folgenden Argumenten begründet:

- › Die Technologie hat einen möglicherweise weitreichenden Einfluss auf sehr viele Lebensbereiche des Menschen (Burall 2018; Diekämper 2017), ja sogar auf das menschliche Selbstverständnis (Deutscher Ethikrat 2017, S. 4). Aus diesem Grund darf sich nicht nur ein kleiner Kreis von Fachleuten mit der zukünftigen Entwicklung der Technologie beschäftigen, sondern es sollten möglichst viele gesellschaftliche Akteure in einen möglichst globalen Austausch eingebunden werden.
- › Die Einbeziehung weiterer Akteure soll dazu beitragen, eine möglichst vielfältige Basis von Wissen und Perspektiven im Meinungsbildungsprozess zu berücksichtigen. Dahinter steht die Überzeugung, dass Chancen und Risiken von stark umstrittenen neuen Technologien letztlich vor dem Hintergrund von Wertvorstellungen und anderen grundlegenden Einstellungen und Überzeugungen beurteilt werden und somit für politische Entscheidungen nicht allein der wissenschaftliche Sachverstand ausschlaggebend ist, sondern auch das Erfahrungswissen, die Werte und Fragen der von genetischen Erkrankungen Betroffenen wie auch derjenigen ohne spezifische Fachkenntnisse (Bovenkerk 2015; COGEM/Gezondheidsraad 2017; Sarewitz 2015). Entsprechend ist darauf zu achten, dass die unterschiedlichen Perspektiven gleichberechtigt geäußert und zu Gehör gebracht werden können.
- › In einigen Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass bewusste Entscheidungen über die weitere Entwicklung nötig sind, da sie nicht unkontrolliert den Zielen und Logiken der Wissenschaft bzw. Medizin oder anderen Einflüssen überlassen werden kann (COGEM/Gezondheidsraad 2017, S. 60; Lanphier et al. 2015). Wissenschaft sei nicht politisch neutral, sondern meist unbewusst durch gesellschaftliche Werte beeinflusst (Wolpe/Rommelfanger 2017, S. 1053). Entscheidungen über die Ausrichtung der Forschung sollen daher unter Einbeziehung der Gesellschaft getroffen werden, nicht zuletzt, weil Wissenschaft zu einem guten Teil öffentlich finanziert ist. Eine entsprechende Debatte sollte möglichst geführt werden, bevor wichtige Weichenstellungen vorgenommen bzw. Forschungsvorhaben begonnen werden (COGEM/Gezondheidsraad 2017; Shukla-Jones et al. 2018, S. 20).
- › Schließlich wird betont, dass wissenschaftliche Forschung einer gesellschaftlichen Verankerung bedarf, um sich der Verantwortung ihrer Auswirkungen bewusst zu werden und gesellschaftliche Bedarfe und Bedenken aufnehmen zu können (Chneiweiss et al. 2017; Lanphier et al. 2015, S. 410). Ein damit verbundener Aspekt ist, dass durch die Offenheit und durch Angebote zur Einbeziehung der Öffentlichkeit das Vertrauen auch hergestellt bzw. aufrechterhalten werden kann und so die Basis für Akzeptanz der Forschung und die Anerkennung ihrer Ergebnisse gelegt wird (Baltimore et al. 2015; EASAC 2017b, S. 28).

Aus diesen Begründungen lässt sich zum Teil bereits ableiten, *welche Akteure in welcher Form einbezogen werden sollten*, vereinzelt werden Hinweise auch explizit gegeben (DH-BIO 2019). Neben wissenschaftlichen und medizinischen Fachleuten, die selbst zum Thema forschen, sowie Sachverständigen in ethischen Fragen und einer allgemeinen, nicht näher bestimmten (und damit schwer zu adressierenden) Öffentlichkeit werden insbesondere

81 Zur Schwierigkeit der Öffentlichkeitsbeteiligung an Debatten über neue wissenschaftliche bzw. technologische Entwicklungen vgl. die Analyse zur Synthetischen Biologie (TAB 2015, S. 187 ff.), bei der die Ausgangssituation ähnlich wie beim Genome Editing am Menschen ist.

Patient/innen (bzw. deren Vertretung; Porteus/Dann 2015) oder auch Paare, die genetisch verwandte Kinder bekommen möchten, aber von genetischen Krankheiten betroffen sind, genannt. Weitere Akteure sind Beschäftigte medizinischer Einrichtungen, zivilgesellschaftliche Organisationen (einschließlich Patientenorganisationen, aber auch andere Interessengruppen, die Perspektiven wie beispielsweise die der Disability Studies bzw. des Feminismus einbringen; Allyse et al. 2015; Shakespeare 2015; Wolbring 2015), religiöse Gruppen (für den Islam Al-Balas et al. 2019), Biotechnologieunternehmen und Behörden (COGEM/Gezondheidsraad 2017; Dieckämper 2017). Eine genaue Kenntnis der wissenschaftlichen Grundlagen des Genome Editings sollte nicht zur Voraussetzung einer Beteiligung an der Debatte gemacht werden, schließlich geht es um Einstellungen und Empfindungen gegenüber Grundfragen menschlichen Lebens (Hurlbut 2015, S. 13). Politische Akteure werden nur selten erwähnt (siehe aber Deutscher Ethikrat 2017, S. 3), allerdings wird ihnen bzw. den politischen Institutionen die Aufgabe der Entscheidung über Regulierungsaspekte zugewiesen. Eine Notwendigkeit für entsprechende Vereinbarungen wird vor allem auf der internationalen Ebene gesehen, weshalb insbesondere den Vereinten Nationen bzw. der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Rolle als Initiatorin bzw. Moderatorin einer entsprechenden Debatte zugeschrieben wird (Deutscher Ethikrat 2017, S. 5; Lander et al. 2019).

Eine möglichst große Offenheit sollte aber nicht nur bezüglich der an der Debatte Beteiligten bestehen, sondern auch in Bezug auf die darin verhandelten Themen und Fragestellungen (EGE 2016).⁸² Um dies zu gewährleisten und um die Äußerung von Positionen in einen Prozess der Meinungsbildung und ggf. Entscheidungsfindung zu überführen, sind geordnete und organisierte Verfahren notwendig. Als Beispiele für gelungene Beteiligungsverfahren bzw. als Orientierungspunkte zukünftiger Maßnahmen gelten u. a. die Aktivitäten im Vorfeld der Zulassung der Mitochondrienersatztherapie in Großbritannien 2015 (Ehrenberg-Silies 2015; Lanphier et al. 2015), eine Debatte über Energie und Klimaschutz in Großbritannien von 2010 bis 2015 (Burall 2018, mit Bezug auf Chilvers et al. 2017) sowie das Projekt »World Wide Views«, bei dem 2009 und 2012 in mehreren Ländern jeweils etwa 100 Bürger/innen des gesamten soziodemografischen Spektrums zu den Themen Klimawandel und Biodiversität diskutierten (Bedsted/Klüver 2009; Sarewitz 2015). Konkrete Vorschläge zur Gestaltung der öffentlichen Auseinandersetzung über potenziell strittige Themen, wozu Genome Editing am Menschen fraglos gehört, lauten u. a.:

- › Bereits die *Wahl der Fragestellungen und Untersuchungsziele* sollte laut Bovenkerk (2015, S. 67) unter Einbeziehung gesellschaftlicher Akteure erfolgen, diese sollten nicht erst die Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung oder gar deren Folgen bewerten. Andernfalls gerät Öffentlichkeitsbeteiligung zur Akzeptanzbeschaffung für bereits getroffene Entscheidungen. Die Forderung nach frühzeitiger Debatte betrifft auch grundlegende Begrifflichkeiten bzw. Definitionen, z. B. die Frage, was überhaupt als Krankheit gilt (COGEM/Gezondheidsraad 2017, S. 67). Beim gegenwärtigen frühen Stand der Forschung stehen nach Sichtweise von Sciencewise und des Nuffield Council on Bioethics (2016) noch keine Entscheidungen über Gesetzesänderungen an. Daher muss es in erster Linie um die grundlegenden Einstellungen der Bevölkerung zum Genome Editing gehen. Um diese zu erfassen, sprechen sich die Organisationen für einen durch wissenschaftliche und zivilgesellschaftliche Akteure organisierten Diskurs in Form vieler Mikrodialoge aus, also kleinerer lokaler Veranstaltungen, die nicht notwendigerweise thematisch oder organisatorisch miteinander verbunden sind.

82 In diesem Zusammenhang wird häufig auf die Asilomar-Konferenz über rekombinante DNA-Moleküle von 1975 verwiesen, bei der Sicherheitsaspekte der damals neuen Gentechnik diskutiert wurden. Viele sehen sie als Referenz für die Selbstkontrollfähigkeiten der Wissenschaften an. Rückblickend wird jedoch eingewendet, die Organisation der Tagung sei in Bezug auf die angesprochenen Themen (und auch die eingeladenen Teilnehmenden) nicht offen gewesen, sondern habe bewusst Themen über einen eng definierten Sicherheitsbegriff hinaus ausgeschlossen, etwa den Schutz vor Missbrauch der Technologie oder ihre sozialen und ethischen Implikationen (Hogan 2016; Hurlbut 2015; Jasanoff et al. 2015). Entsprechend wird gefordert, Asilomar in der Debatte über Genome Editing nicht als Modell zu benutzen, sondern die Debatte offener zu führen (Hurlbut 2015; Jasanoff/Hurlbut 2018) bzw. stärker auf die Formulierung international verbindlicher Regelungen hin auszurichten (Akabayashi et al. 2018).

Auch Porteus und Dann (2015) betonen, dass viele Diskussionsanlässe in ganz unterschiedlichen Formen nötig sind, um eine Vielzahl von Perspektiven einzubinden.

- › Die *Initiierung von Diskussionen* sollte nach Ansicht von Potthof (2017) in den Händen einer überparteilichen Organisation liegen, die die unterschiedlichen Sichtweisen gleichberechtigt zu Wort kommen lässt. Wenn Fachleute eine herausgehobene Stellung zugewiesen bekommen, haben es Menschen, die andere Sichtweisen vertreten, schwer, diesen etwas entgegenzusetzen. Von genetischen Erkrankungen Betroffene gehen in Bezug auf Anwendungen des Genome Editings noch einen Schritt weiter und fordern, nicht nur beteiligt zu werden, sondern selbst Moderationsrollen im Verfahren übernehmen und damit über das Verfahren entscheiden zu können (ACHSE 2017, S. 8). Hurlbut (2015, S. 13) verweist zudem darauf, dass auch der Zeitpunkt einer Debatte nicht vonseiten der Wissenschaft bestimmt werden kann, sondern vom gesellschaftlichen Bedürfnis abhängt.
- › Die *Formate der Diskussionen* sollten sich nicht auf Informationsaktivitäten beschränken, auch wenn diese als Wissenschaftsfestivals oder durch Museen publikumswirksam durchgeführt werden, sondern systematisch mit politischen Entscheidungsprozessen verknüpft werden (Burall 2018). Dazu sollten insbesondere bereits mit dem Thema befasste zivilgesellschaftliche Organisationen angeregt werden, Informationen über Genome Editing und seine Implikationen an ihre jeweiligen Zielgruppen zu verbreiten und diese zu Diskussionen, auch mit anderen Gruppen, anzuregen. Auf diese Weise soll eine kritische Masse an Teilnehmenden erreicht und die Ergebnisse der so angeregten öffentlichen Auseinandersetzung sollen gegenüber Politik und Wissenschaft kommuniziert werden. Auf der Basis einer solchen vernetzten Diskussion könnten klassische Beteiligungsverfahren (z. B. Konsultationen) durchgeführt werden, die sich auf konkrete Regelungsaspekte beziehen und so dabei helfen, die grundlegende Diskussion mit einzelnen politischen Entscheidungen zu verbinden.
- › Aufgrund der globalen Auswirkungen biotechnologischer Innovationen wie des Genome Editings sollten Entscheidungen über den Umgang mit diesen auch in einem *globalen Rahmen* debattiert werden (Wolpe/Rommelfanger 2017, S. 1054). Dafür bieten sich die Vereinten Nationen an, aber auch internationale Netzwerke bzw. Verbände zivilgesellschaftlicher und wissenschaftlicher Organisationen. Auch der Deutsche Ethikrat (2017) sieht aufgrund der globalen Dimension der Fragestellungen die Vereinten Nationen als relevante Organisation an, die die Debatte etwa durch eine internationale Konferenz oder die Festlegung global verbindlicher Standards bzw. Konventionen anleiten und dabei durch die nationalen Regierungen und Parlamente unterstützt werden sollte.
- › Vorgeschlagen wird auch die *Einrichtung neuer Institutionen* zur Beobachtung der Entwicklung und zur Organisation des Diskurses. Dabei könnte es sich um ein weltweites Observatorium für das Genome Editing handeln (Jasanoff/Hurlbut 2018), das sich an entsprechenden Einrichtungen im Bereich der Menschenrechte oder des Klimawandels (genannt wird das Intergovernmental Panel on Climate Change – IPCC) orientieren soll. Die Institution könnte die Beteiligungsmaßnahmen weltweit erfassen, die dabei geäußerten Sichtweisen zusammenbringen und in Bezug auf die aktuellen Entwicklungen der Forschung diskutieren – über die Grenzen von Disziplinen und Perspektiven hinweg und in der Hoffnung, weitere internationale Debatten zu stimulieren. Eine zunächst national ausgerichtete Variante einer solchen Beobachtungsstelle diskutierten auch Teilnehmende eines Workshops von Sciencewise und des Nuffield Council on Bioethics (2016). Diese sollte die verschiedenen gesellschaftlichen Diskussionen zu den Anwendungsgebieten des Genome Editings bzw. der Gentechnologien insgesamt in den Blick nehmen und politischen Handlungsbedarf frühzeitig identifizieren. Nähere Angaben zur Struktur einer solchen Stelle wurden allerdings nicht gemacht.
- › Auf einen möglichen *Hinderungsgrund* für Forschende, *sich stärker an der öffentlichen Debatte zu beteiligen*, weisen Ergebnisse eines Workshops der OECD hin. Demnach sind Wissenschaftler/innen zwar diejenigen,

die ihre Forschung zum Genome Editing am besten der Öffentlichkeit erklären könnten, aber der Forschungsförderung fehlt es an Belohnungssystemen für gesellschaftliches Engagement (Garden/Winickoff 2018, S. 20). Dasselbe gilt aber auch für zivilgesellschaftliche Organisationen und journalistisch Tätige – auch diese müssten zur Teilnahme an der öffentlichen Auseinandersetzung motiviert werden.

4.2 Bisherige Aktivitäten auf internationaler Ebene

Sowohl auf internationaler Ebene als auch in Deutschland haben zeitgleich mit der wachsenden Bekanntheit und Nutzung des Genome Editings ab 2015 einzelne Diskursaktivitäten, insbesondere zu möglichen Keimbahneingriffen, eingesetzt, die häufig große Aufmerksamkeit innerhalb der Scientific Community erreicht haben. In einigen Fällen ging die Initiative von Forschenden aus, die selbst mit Genome Editing befasst sind, in anderen Fällen engagierten sich zivilgesellschaftliche oder internationale Organisationen, nicht zuletzt um ein Gegengewicht zu den Stimmen aus der Wissenschaft zu bilden (Kasten 4.1).

Die meisten bisherigen Veranstaltungen folgten dem vertrauten Muster von Podiumsdiskussionen, bei denen eine zuvor ausgewählte Gruppe von Fachleuten ihre jeweilige Sichtweise vorstellt. Dabei hängt es stark von der Veranstaltungsorganisation ab, wie ausgewogen unterschiedliche gesellschaftliche Positionen zu Wort kommen und inwiefern ein gleichberechtigter Austausch aller Teilnehmenden ermöglicht wird. Weiter gehen die Aktivitäten einiger Organisationen in Großbritannien, darunter des Nuffield Council, der Royal Society und des Wellcome Trust (Kasten 4.1). Diese führten für die Erarbeitung ihrer Stellungnahmen jeweils Verfahren zur Einbindung unterschiedlicher gesellschaftlicher Perspektiven durch. Die Bewertung der so erfassten Perspektiven blieb jedoch auch bei diesen Beteiligungsmaßnahmen einer meist interdisziplinär zusammengesetzten Gruppe von Fachleuten vorbehalten. Auf diese Weise wurden zwar vielfältige Perspektiven zu Gehör gebracht – der Forderung, den gesellschaftlichen Diskurs anzuregen und zu verstärken, kommen diese Verfahren allerdings nicht bzw. nur in begrenztem Maß nach (über die Publikation von Berichten und darauf bezogene Veranstaltungen und Öffentlichkeitsarbeit).

Festzuhalten bleibt, dass es einen internationalen Diskurs zu Keimbahneingriffen gibt, der bisher vor allem durch die wissenschaftlichen Akademien und diejenigen Wissenschaftler/innen geführt wird, die selbst zu den Methoden des Genome Editings forschen. Dieser Diskurs ist bislang jedoch nicht an politische Entscheidungsprozesse angebunden, weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene. Diejenigen politischen Gremien und internationalen Organisationen, die sich in die Debatte eingebracht haben, wie das International Bioethics Committee (IBC/Internationales Komitee für Bioethik) der UNESCO oder der Europarat, aber auch die National Institutes of Health (NIH) in den USA (Collins 2015; Collins/Gottlieb 2018), haben dagegen vergleichsweise wenig öffentliche Aufmerksamkeit erregt. Eine systematische Einbindung von unterschiedlichen gesellschaftlichen Stakeholdergruppen sowie Aktivitäten zur stärkeren Ausweitung der Diskussion in die Öffentlichkeit lassen sich bisher bei den unterschiedlichen Akteuren allenfalls in Anfängen beobachten.

Kasten 4.1 Chronologie ausgewählter internationaler Diskursaktivitäten⁸³

Dezember 2014

Der britische Nuffield Council on Bioethics startet ein mehrjähriges Projekt zu ethischen Aspekten des Genome Editings. Dazu wird zunächst die ganze Bandbreite der Anwendungsgebiete durch ein Gutachten (Newson/Wrigley 2015), einen Scoping-Workshop und eine öffentliche Konsultation (»Call for evidence«) erschlossen und ein Bericht zu den jeweiligen ethischen Herausforderungen veröffentlicht (Nuffield Council on Bioethics 2016). Der Fokus liegt auf der Identifizierung möglicher Implikationen der Technologie in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten (Nuffield Council on Bioethics 2016, S. 112). Dabei wird das Themenfeld Fortpflanzungsmedizin als besonders dringlich herausgestellt und zum Gegenstand eines Vertiefungsprojekts gemacht, das im September 2016 startet. Im Mai 2016 findet außerdem ein Workshop zu Fragen der Öffentlichkeitsbeteiligung statt, den der Nuffield Council gemeinsam mit der britischen staatlichen Organisation für Bürgerbeteiligung bei wissenschaftlichen und technologischen Themen, Sciencewise, veranstaltet (Sciencewise/Nuffield Council on Bioethics 2016).

Januar 2015

Nach dem Vorbild der (versuchten) Selbstregulierung der Arbeit mit rekombinanter DNA in den 1970er Jahren (zur Asilomar-Konferenz Kap. 4.1) und vor dem Hintergrund von Gerüchten über Experimente mit Genome Editing an frühen Embryonen (Pei et al. 2017) treffen sich mehrere US-Wissenschaftler/innen (darunter Jennifer Doudna, die Mitentdeckerin von CRISPR-Cas9, sowie die Nobelpreisträger Paul Berg und David Baltimore, die 1975 an der Organisation der Asilomar-Konferenz beteiligt waren) zunächst abgeschieden von der Öffentlichkeit in Napa, Kalifornien, um wissenschaftliche, aber auch rechtliche und ethische Auswirkungen des Genome Editings zu diskutieren (Baltimore et al. 2015). Ergebnis des Treffens ist zunächst ein prominent in der Zeitschrift *Science* publizierter Aufruf zur offenen und umfassenden Debatte des Themas und zur Erforschung der mit einer Anwendung verbundenen Risiken. Bis zur Klärung der wissenschaftlichen, aber auch der ethischen Fragen soll demnach von klinischen Experimenten abgesehen werden, insbesondere auch in den Ländern, in denen diese nicht explizit verboten sind. Als langfristiges Ziel sollen Wege der verantwortlichen Nutzung der Technologie identifiziert werden. Auch die Einrichtung einer »global repräsentativen Gruppe von Entwicklern und Nutzern von Genome Editing« sowie weiterer Fachleute und der Öffentlichkeit wird empfohlen (Baltimore et al. 2015, S. 37f.). Fast zeitgleich und ebenfalls an sehr prominenter Stelle veröffentlicht eine Gruppe renommierter Forschender einen ganz ähnlichen, allerdings noch appellativer für ein Moratorium bezüglich möglicher Keimbahneingriffe plädierenden Artikel, in dem sie sich auch skeptischer gegenüber der Möglichkeit äußern, solche Eingriffe jemals sicher und aus allgemein überzeugenden Gründen durchführen zu können (Lanphier et al. 2015). Beide Publikationen führen dazu, dass das Thema eine große Aufmerksamkeit in der internationalen Scientific Community und bei Interessierten darüber hinaus erregt.

83 Nicht aufgeführt werden Aktivitäten, die lediglich die Formulierung einer Stellungnahme zum Ziel haben, ohne dass dieser eine breitere Debatte vorausging oder ein nachhaltigerer Beitrag zur globalen Debatte die Folge war. Beispiele sind: das Statement der Hinxton Group (Chan et al. 2015), einer informellen Gruppe von Forschenden, die sich ursprünglich aus Interesse an ethischen Fragen der Stammzellforschung gebildet hatte; das Statement der International Society for Stem Cell Research (ISSCR 2015), die sich 2015 für ein Moratorium der Erforschung von Keimbahneingriffen aussprach; ein Workshop der OECD im Juli 2017 zur somatischen Gentherapie mittels Genome Editing (Garden/Winickoff 2018); Statements der Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW 2016), des Indian Council of Medical Research (ICMR 2017) sowie des wissenschaftlichen Beratungsgremiums der europäischen Akademien (EASAC 2017b).

Mai 2015

Die NAS und die NAM starten eine Initiative zum Genome Editing am Menschen. Der Lenkungsgruppe der Initiative gehören mehrere Teilnehmende des Treffens vom Januar an. Ziel ist, eine wissenschaftliche Grundlage für Entscheidungen über die Anwendung von Genome Editing am Menschen zu schaffen. Zu den wesentlichen Aktivitäten zählen die Organisation von zwei internationalen Gipfeltreffen sowie die Erstellung einer Konsensusstudie (bei der eine Gruppe von Expert/innen das verfügbare Wissen zu einer Fragestellung und ihre Empfehlungen dazu veröffentlicht).

In Atlanta findet im gleichen Monat der Kongress »Biotechnology and the Ethical Imagination: A Global Summit« statt. Dieser hat zwar nicht allein das Genome Editing am Menschen zum Gegenstand, sondern allgemein biotechnologische Innovationen. Tatsächlich aber liegt der Fokus sehr stark auf Anwendungen des Genome Editings und der synthetischen Biologie im Bereich zellulärer Therapien am Menschen, wenn auch primär auf Forschung und nicht auf klinische Anwendungen bezogen (Wolpe/Rommelfanger 2017). Die Besonderheit der Konferenz liegt in dem Anspruch, eine ideologisch und kulturell diverse Gruppe von Stakeholdern aus der ganzen Welt für eine Diskussion von Richtlinien der Forschung zusammenzubringen. Dazu werden 200 Sachverständige (Delegierte) aus ganz unterschiedlichen wissenschaftlichen Fachrichtungen, aber auch Personen, die religiöse und künstlerische Perspektiven vertreten, eingeladen, die unterschiedliche Haltungen gegenüber Biotechnologien repräsentieren. »The delegate pool reflected our goal of scientific and ideological diversity, and included scientists, policymakers, and laypeople and professionals in the sciences and social sciences as well as religion, the arts, and the humanities« (Wolpe/Rommelfanger 2017, S. 1051). Allerdings wird dem Anspruch nur zum Teil entsprochen; so ist etwa China bei dem Treffen nicht vertreten. Im Anschluss an die Konferenz erarbeiten 60 internationale Delegierte über 18 Monate hinweg auf Basis der Konferenzergebnisse ein Konsenspapier (Wolpe/Rommelfanger 2017), das ethische Prinzipien für zelluläre Biotechnologien am Menschen vorstellt und dabei versucht, wissenschaftliches Erkenntnisinteresse, die Abschätzung von Chancen und Risiken sowie von sozialen, ethischen und umweltbezogenen Auswirkungen miteinander in Einklang zu bringen.

Oktober 2015

Ausgelöst durch die Entwicklungen im Bereich des Genome Editings am Menschen befasst sich das IBC (2015) mit den Menschenrechten in Bezug auf das menschliche Genom. Das IBC versteht sich als einziges globales Forum für bioethische Fragen.⁸⁴ Die grundsätzliche Haltung der UNESCO ist in der Allgemeinen Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte von 1997 und in der Allgemeinen Erklärung über Bioethik und Menschenrechte von 2005 festgehalten. Beide stellen keine völkerrechtlich verbindlichen Instrumente dar, werden aber als moralische Verpflichtung der beteiligten Staaten verstanden. Insbesondere Erstere weist dem menschlichen Genom eine besondere Rolle als »Erbe der Menschheit« »in einem symbolischen Sinn« zu (UNESCO 1998, Art. 1). In seinem Bericht von 2015 fordert das IBC ein internationales Moratorium für Keimbahneingriffe, solange die Sicherheit und Wirksamkeit entsprechender Behandlungen nicht hinreichend belegt ist. Es sieht Änderungen an den UNESCO-Deklarationen als denkbar an, hält jedoch an den darin geäußerten Prinzipien, insbesondere auch an der Sonderstellung des menschlichen Genoms, fest. Es soll allerdings die Möglichkeit offengelassen werden, zukünftig Keimbahnveränderungen durchführen zu können (das Klonen von Menschen zu Fortpflanzungszwecken dagegen soll dauerhaft untersagt bleiben).

Die britische Patientenorganisation Genetic Alliance UK führt eine Onlinebefragung unter von genetischen Krankheiten Betroffenen zum Thema Genome Editing am Menschen durch. Die Auswahl der Teilneh-

84 www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/international-bioethics-committee/ (4.3.2021)

menden erfolgt selbstselektiv durch Veröffentlichung und Verbreitung des Links zur Umfrage, für die Auswertung werden nur die Antworten der 152 Betroffenen, Angehörigen und pflegerisch Tätigen unter den insgesamt 163 Teilnehmenden an der Umfrage berücksichtigt (Wippermann/Campos 2016). Die Erforschung und Anwendung von Genome Editing zur Behandlung genetischer Erkrankungen wird von den Befragten begrüßt, ein Enhancement dagegen von den meisten abgelehnt. Die Betroffenen wünschen sich, gemeinsam mit anderen Stakeholdern in die Debatte über die Regulierung der Technologie einbezogen zu werden.

Dezember 2015

In Washington, D.C. findet das »First International Summit on Human Genome Editing« statt. Das Gipfeltreffen ist Teil der Initiative der NAS und der NAM, an der Organisation der Tagung sind außerdem die britische Royal Society und die Chinese Academy of Science beteiligt. Die Tagung erregt vergleichsweise starke mediale Aufmerksamkeit in den USA wie auch in Deutschland und anderen Ländern. Als Vortragende werden gezielt Expert/innen aus unterschiedlichen Fachrichtungen (darunter auch Ethiker/innen) und Ländern eingeladen. Allerdings wird bemängelt, dass die Perspektiven beispielsweise von religiösen Gruppen und Behindertenverbänden nicht vertreten sind. Jasanoff und Hurlbut (2018) kritisieren außerdem, dass die fachliche und die ethische Diskussion zu stark getrennt wurden und dass die Diskussion zu sehr den Risiken und Nutzererwartungen verhaftet blieb, anstatt auch grundlegendere Bedenken zu artikulieren. Das Organisationskomitee schließt sich in seinem Abschlussstatement nicht explizit der Forderung nach einem Moratorium für Keimbahneingriffe an, schätzt diese aber als nicht verantwortbar ein (NAS 2015).

Parallel zum Gipfeltreffen tagt in Straßburg das Committee on Bioethics (DH-BIO/Bioethikausschuss des Europarats), das eine Stellungnahme zum Genome Editing (DH-BIO 2015) veröffentlicht. Dies geschieht vor dem Hintergrund der Oviedo-Konvention, einer rechtlich bindenden internationalen Vereinbarung, die den Schutz der Menschenrechte im Bereich der Biomedizin sicherstellen soll (bisher wurde die Konvention allerdings nur von 29 Staaten ratifiziert, Deutschland sowie einige andere europäische Länder zählen nicht zu den Vertragsstaaten; Fußnote 144, Kap. 5.4.1). DH-BIO vertritt alle 47 Mitgliedstaaten des Europarats, er soll zur Verbreitung der in der Oviedo-Konvention formulierten Prinzipien beitragen und sie weiterentwickeln sowie neue Herausforderungen biomedizinischer Entwicklungen identifizieren und ggf. auf sie reagieren. In der Stellungnahme des DH-BIO (2015) wird die weiter bestehende Relevanz der Konvention, die Keimbahneingriffe explizit verbietet, betont. Gleichzeitig wird darauf verwiesen, dass die Regelungen angesichts neuer Entwicklungen geändert werden können, und es wird für eine genauere Untersuchung der neuen Herausforderungen sowie für eine Debatte der grundlegenden Fragen auf internationaler Ebene plädiert (DH-BIO 2015).

März 2016

In Berlin findet der Global Summit statt, ein alle 2 Jahre durchgeführtes Treffen von Ethikräten aus unterschiedlichen Ländern der Welt und anderen mit bioethischen Themen befassten Organisationen, die unter dem Dach der WHO über globale Gesundheitsfragen sprechen.⁸⁵ Dabei wird auch über das Thema Genome Editing am Menschen als eine der neu aufkommenden Technologien (neben Big Data, Nanotechnologie und Neuroenhancement) diskutiert. Unterschiedliche ethische Perspektiven werden vorgestellt, es kommt aber zu keiner Beschlussfassung oder Abschlusserklärung (Deutscher Ethikrat 2018a).

September 2016

Zur Vertiefung seiner Untersuchung ethischer Aspekte (Nuffield Council on Bioethics 2016) beginnt der Nuffield Council on Bioethics ein Projekt zum Thema »Genome editing and human reproduction«, bei dem es

85 www.who.int/ethics/partnerships/globalsummit/en/ (4.3.2021)

speziell um die ethischen Aspekte der Keimbahnveränderungen mittels Genome Editing geht.⁸⁶ Dazu werden verschiedene Gutachten zu rechtlichen Problemstellungen in Auftrag gegeben, außerdem erfolgen Sachverständigenanhörungen und ein »Call for evidence«. Um ein möglichst umfassendes Bild der Einstellungen und Fragestellungen zu erhalten, führt der Nuffield Council außerdem eine Onlineerhebung durch, bei der die Teilnehmenden drei Szenarien möglicher Keimbahntherapien bewerten. Alle Erkenntnisse aus diesen Erhebungen gehen ein in den Bericht des Nuffield Council, der im Juli 2018 veröffentlicht wird (Nuffield Council on Bioethics 2018).

Oktober 2016

Auf Einladung des Deutschen Ethikrates findet in Berlin eine Tagung der Ethikräte Frankreichs (Comité Consultatif National d'Éthique – CCNE), Großbritanniens (Nuffield Council on Bioethics) und Deutschlands statt. Im Mittelpunkt steht das Thema Genome Editing, allerdings nicht nur am Menschen, sondern auch bei Pflanzen und Tieren. Alle drei Ethikräte haben Studien zu dem Thema erarbeitet (bzw. sind dabei, solche zu erarbeiten). Die Vorsitzenden der Gremien betonen in einer gemeinsamen Stellungnahme die Bedeutung der durch Genome Editing aufgeworfenen ethischen Fragestellungen sowie die Notwendigkeit einer breiten öffentlichen Debatte (Deutscher Ethikrat 2016d).

November 2016

Ein Treffen der drei deutschsprachigen nationalen Ethikkommissionen in Wien hat ebenfalls das Genome Editing und seine Anwendung am Menschen zum Thema (Bundeskanzleramt Österreich 2016). Bei der trilateralen Sitzung tauschen sich turnusmäßig die österreichische Bioethikkommission beim Bundeskanzleramt, die schweizerische Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin und der Deutsche Ethikrat aus. In der öffentlichen Sitzung kommt neben den Mitgliedern der Kommissionen auch ein Patientenvertreter auf dem Podium zu Wort.

Januar 2017

Der britische Wellcome Trust⁸⁷ (eine der weltweit größten Stiftungen, die Gesundheitsforschung fördert) führt gemeinsam mit der Genetic Alliance UK (einem Zusammenschluss von 200 Patientenorganisationen für genetische Erkrankungen) und dem Progress Educational Trust (einer das Wissen und die öffentliche Diskussion zu reproduktionsmedizinischen und humangenetischen Themen fördernden Stiftung) ein mehrstufiges Dialogprojekt zum Genome Editing am Menschen durch (Genetic Alliance UK/Progress Educational Trust 2017). Zielgruppe ist nicht die Gesamtbevölkerung, sondern Personen, die (als Betroffene, Angehörige oder medizinisches Personal) entweder mit seltenen Krankheiten oder mit Unfruchtbarkeit befasst sind und bei denen insofern ein besonderes Interesse an entsprechenden Anwendungen vorausgesetzt werden kann. Workshops an unterschiedlichen Orten in Großbritannien sowie eine Onlinediskussion dienen dazu, diese Gruppen über das Thema zu informieren, ihre Wahrnehmung zu erfassen und Erkenntnisse über die Wirkung unterschiedlicher Formate der Wissenschaftskommunikation zu gewinnen. Als ein Ergebnis zeigt sich, dass den Teilnehmenden die eigene Bewertung möglicher Anwendungen (sowohl der somatischen Gentherapie als auch von

86 <https://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction/> (4.3.2021)

87 Eine weitere Aktivität des Wellcome Trust (über den Wellcome Genome Campus) ist die Förderung des Projekts »Genome Editing Public Engagement Synergy«, das vom britischen National Co-ordinating Centre for Public Engagement von 2017 bis 2019 durchgeführt wurde (www.publicengagement.ac.uk/nccpe-projects-and-services/nccpe-projects/genome-editing-public-engagement-synergy; 4.3.2021). Das Zentrum, das von den britischen Research Councils und dem Wellcome Trust betrieben wird, sammelte in diesem Projekt die Erfahrungen all jener Initiativen, die bereits Aktivitäten zur Einbeziehung der Öffentlichkeit (in einem sehr weiten Sinn verstanden) zum Thema Genome Editing (ebenfalls in einem weiten Sinn verstanden) durchgeführt haben. Daraus wurden Empfehlungen für die Durchführung zukünftiger Aktivitäten abgeleitet sowie Materialien zur Unterstützung entsprechender Vorhaben erarbeitet (NCCPE 2019).

Keimbahneingriffen – die Unterschiede werden von den Teilnehmenden kaum diskutiert) wichtig ist – vorgegebene Einteilungen in ethische und unethische Anwendungen lehnen sie ab, die Entscheidung, eine Behandlung durchführen zu lassen oder sie abzulehnen, soll bei den Betroffenen liegen. Die Unterscheidung von medizinischer Behandlung und Enhancement wird von vielen als schwierig angesehen.

Februar 2017

Ergebnisse der Initiative der US-amerikanischen Akademien werden in einem Bericht (NAS 2017) publiziert, in dem wissenschaftliche, ethische und Regulierungsaspekte des Genome Editings am Menschen diskutiert und Handlungsempfehlungen aus der Perspektive der Scientific Community gegeben werden. Auffällig ist, dass in dem Bericht Keimbahnveränderungen nicht mehr prinzipiell ausgeschlossen werden, solange keine Gewissheit über ihre Sicherheit besteht, sondern dass nunmehr Bedingungen formuliert werden, unter denen Keimbahneingriffe möglich sein sollen. Der Deutsche Ethikrat bezeichnet dies als eine »subtile, aber gleichwohl bedeutsame Veränderung in der Bewertung ethischer Verantwortbarkeit« (Deutscher Ethikrat 2017, S. 3). Zudem ist in dem Bericht nicht mehr (wie noch im Abschlussstatement zur Tagung in Washington, D.C., 2015) die Rede davon, dass klinische Anwendungen von Keimbahntherapien nur erfolgen dürfen, wenn ein »breiter gesellschaftlicher Konsens« über ihre Angemessenheit besteht (NAS 2015, S. 7; siehe auch Baylis 2017).

April 2017

An der Harvard University findet unter dem Titel »Editorial aspirations – Human integrity at the frontiers of biology« ein interdisziplinärer Workshop unter Ausschluss der Öffentlichkeit statt. Thema des Workshops ist jedoch, wie eine breitere Öffentlichkeit in die Debatte über Keimbahneingriffe einbezogen werden kann – welche Fragen zu stellen sind und in welcher Form diese beraten werden könnten. Dazu werden bewusst Fachleute mit ganz unterschiedlichen Perspektiven eingeladen (»social scientists, ethicists, religious thinkers, legal scholars, scientists and representatives of national and international ethics bodies«; Jasanoff/Hurlbut 2018, S. 436), das Ergebnis wird in Form eines Appells zur Einrichtung einer globalen Institution, in der Informationen über die Entwicklung des Genome Editings zusammenlaufen und reflektiert werden, prominent veröffentlicht (Jasanoff/Hurlbut 2018).

September 2017

Von September bis November führt die britische Royal Society ein Dialogprojekt zum Thema Genome Editing (inklusive Anwendungen in der Landwirtschaft) durch. Ziel ist es, »die unterschiedlichen Sichtweisen dazu zu untersuchen, welche potenziellen Anwendungen von Gentechnologien warum und unter welchen Bedingungen entwickelt werden sollten« (van Mil et al. 2017, S. 1).⁸⁸ Insgesamt werden in sechs Fokusgruppendifkussionen an drei Orten in Großbritannien je knapp 30 Teilnehmende eingebunden, dabei geht es in zwei Veranstaltungen um Anwendungen am Menschen. Ergänzend wird eine national repräsentative Onlinebefragung durchgeführt (2.000 erwachsene Teilnehmende), die Fragen basieren auf den Ergebnissen der Fokusgruppen. Das gesamte Verfahren wird extern evaluiert (MacGillivray/Livesey 2018). In den Fokusgruppen zeigen sich differenzierte Bewertungen von Keimbahneingriffen, die Teilnehmenden sehen Chancen für Kranke, aber auch gesellschaftliche Risiken durch eine mögliche Einschränkung der Freiheit späterer Generationen. Im Survey werden Keimbahneingriffe positiver bewertet, hier wird die Vererbbarkeit der Veränderungen als besondere Leistung des Verfahrens angesehen.

⁸⁸ Übersetzung TAB, im Original: »to explore the range of views that individuals hold concerning which potential applications for genetic technologies should be developed, why, and under what conditions«.

Oktober 2017

Die Parliamentary Assembly des Council of Europe (parlamentarische Versammlung des Europarats) veröffentlicht eine Empfehlung zur Nutzung von Genome Editing am Menschen (PACE 2017), basierend auf einem Bericht an den Ausschuss für Soziales, Gesundheit und nachhaltige Entwicklung (de Sutter 2017). Darin verweisen die Abgeordneten auf das in der Oviedo-Konvention formulierte Verbot von beabsichtigten Keimbahneingriffen, aber auch auf die Möglichkeit, die Konvention nach angemessener öffentlicher Debatte angesichts neuer wissenschaftlicher Entwicklungen bzw. Erkenntnisse zu verändern. Sie sprechen sich für ein Verbot von Keimbahneingriffen zum gegenwärtigen Zeitpunkt aus, möglichst auch in den Ländern, die die Konvention nicht unterzeichnet haben. Gleichzeitig soll eine breite öffentliche Debatte über die mögliche Nutzung von Genome Editing am Menschen stattfinden und der DH-BIO mit einer Bewertung der ethischen und rechtlichen Herausforderungen beauftragt werden. Eine internationale Regulierung in Ergänzung zu nationalstaatlichen Regelungen wird als nötig angesehen, dabei soll das Vorsorgeprinzip als Leitlinie dienen.

Januar 2018

Zur Vorbereitung der gesetzlich vorgesehenen Revision des Bioethikgesetzes eröffnet der CCNE (2018b) die – ebenfalls gesetzlich vorgesehenen – Generalstände. Bei diesem Verfahren zur Öffentlichkeitsbeteiligung werden über 4 Monate hinweg Anhörungen zu unterschiedlichen bioethischen Themen durchgeführt, sowohl an vielen Orten in Frankreich und den Überseegebieten als auch über eine Onlineplattform. Die Generalstände werden medial breit beworben und verzeichnen 21.000 Teilnehmende an den Veranstaltungen sowie Kommentare von 29.000 Besucher/innen der Website. Das meistdiskutierte Thema ist die Fortpflanzungsmedizin (»procréation et société«), bei den Vorortveranstaltungen folgt das Thema genetische Untersuchungen (»examens génétiques et médecine génomique«), bei der Onlinediskussion die Pflege am Lebensende (»prise en charge de la fin de vie«). Allerdings nehmen nur wenige Teilnehmende Stellung zur Genomeditierung, dabei werden insbesondere Keimbahninterventionen abgelehnt (CCNE 2018b, S.44). Ergänzend führt der CCNE Anhörungen mit Interessengruppen durch und richtet ein Bürgerkomitee ein, das eine eigene Bewertung zu den zwei Themen »Lebensende« (»fin de vie«) und »vorgeburtliche genetische Untersuchungen« (»génomique en préconceptionnel«) vornimmt. Sowohl das Votum des Bürgerkomitees als auch die Ergebnisse der Anhörungen werden in einem Bericht publiziert, außerdem bezieht der CCNE (2018a) selbst Stellung zum Bioethikgesetz.

März 2018

Auf französische Initiative hin trifft in Paris eine Reihe vornehmlich europäischer Forschender zusammen, die mit dem Treffen den Grundstein der internationalen Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing (ARRIGE/Verein für verantwortungsvolle Forschung und Innovation zum Genome Editing)⁸⁹ legen. Ziel ist, eine globale Governance des Genome Editings am Menschen zu fördern und dabei in gewisser Weise der bis dato (aufgrund prominenter Veröffentlichungen und der Aktivitäten der Wissenschaftsakademien) dominanten US-amerikanischen Perspektive etwas entgegenzusetzen. Der Verein ist nicht unmittelbar institutionell angebunden und soll all jene zusammenbringen, die Interesse an einer verantwortungsvollen Entwicklung der Technologie haben. Er möchte ein Forum für Stakeholder (genannt werden Stakeholder aus den Bereichen Wissenschaft, Forschung, Klinik, öffentliche Einrichtungen, private Unternehmen, Patientenorganisationen und andere Nichtregierungsorganisationen, Regulierungsbehörden, Bürgerschaft, Medien, Regierungsbehörden

89 <https://arrige.org/> (14.9.2021)

sowie Entscheidungsträger/innen)⁹⁰ zur Diskussion der Rahmenbedingungen einer verantwortungsvollen Entwicklung des Genome Editings bieten (Enserink 2018).

Juli 2018

Ein Bericht zu den ethischen Aspekten mittels Genome Editing durchgeführter Keimbahnveränderungen wird durch den Nuffield Council on Bioethics (2018) veröffentlicht. Die im September 2016 interdisziplinär zusammengesetzte Projektgruppe zum Thema »Genome editing and human reproduction« setzt sich darin u. a. mit möglichen Zukünften auseinander, in denen solche Eingriffe zur Verfügung stehen. Die Mitglieder der Gruppe formulieren zwei Orientierungspunkte, auf die eine mögliche Anwendung von Keimbahneingriffen ausgerichtet sein sollte: das Wohlergehen der durch solche Eingriffe betroffenen (zukünftigen) Person und die Vermeidung der Verschärfung von sozialer Ungleichheit und Benachteiligung oder der Ausgrenzung gesellschaftlicher Gruppen. Unter diesen Umständen und bei strenger regulatorischer Aufsicht erscheinen Keimbahneingriffe mittels Genome Editing zukünftig ethisch vertretbar. Auffällig ist, dass in dem Bericht keine Unterscheidung bezüglich der Ziele eines Eingriffs gemacht wird, dass also nicht nur der therapeutische Einsatz als möglicherweise zulässig angesehen wird. Auch wenn der Bericht zum Teil als sehr permissiv rezipiert (Darnovsky 2018; Hughes 2019) und kritisiert wird, dass er Risiken, etwa solche für die Frauen, herunterspielt (Dickenson/Darnovsky 2019), sind die Voraussetzungen, die für eine mögliche Zulassung formuliert werden, ausgesprochen anspruchsvoll – neben der Klärung von Sicherheitsfragen und der Orientierung am Wohlergehen zukünftiger Personen schließen sie auch die Beteiligung der Öffentlichkeit und insbesondere von möglicherweise negativ von Genome Editing betroffenen gesellschaftlichen Gruppen sowie Vorkehrungen zur Berücksichtigung von deren Belangen ein.

November 2018

Das »Second International Summit of Human Genome Editing« findet in Hongkong statt, diesmal ohne die Chinese Academy of Science im Organisationsteam, dafür mit der Academy of Sciences of Hong Kong (Begley 2018b). Das Treffen erregt weltweite Aufmerksamkeit vor allem deshalb, weil in seinem Rahmen der chinesische Wissenschaftler He Jiankui (Kasten 3.1, Kap. 3.2), der selbst zu dem Kongress eingeladen ist (allerdings mit einem anderen Vortrag), über seine kurz zuvor bekannt gewordenen umstrittenen Experimente (die zur Geburt zweier mutmaßlich genveränderter Mädchen führten) berichtet und sich Fragen der Teilnehmenden stellt. Das Organisationskomitee der Tagung distanziert sich in seinem Abschlussstatement von seinen Versuchen als unverantwortlich, macht sich allerdings gleichzeitig Gedanken über einen »translational pathway«, also den Übergang zu klinischen Versuchen zur Keimbahntherapie, und schlägt ein internationales Forum vor, das die Entwicklung begleiten soll (NAS 2019). Unmittelbar nach Bekanntwerden der Experimente in China erklärt eine Reihe von zivilgesellschaftlichen Organisationen und Einzelpersonen (vornehmlich aus dem Bereich der Bioethik) in einer Stellungnahme gegenüber dem Organisationsteam des Treffens ihre Bestürzung und fordert eine Ächtung durch die internationale Scientific Community sowie ein Moratorium für Keimbahneingriffe im Bereich der Reproduktionsmedizin.⁹¹ Andernfalls müssten die Zivilgesellschaft sowie politische Akteure sich darum bemühen, mögliche verhängnisvolle Auswirkungen für die globale Gesellschaft zu verhindern.

90 Übersetzung TAB, im Original: »academics, researchers, clinicians, public institutions, private companies, patient organizations and other NGOs, regulators, citizens, communication media, governmental agencies and decision makers« (<https://arrige.org/aboutus.php>; 14.9.2021).

91 www.geneticsandsociety.org/internal-content/civil-society-statement-organizers-second-international-summit-human-genome (4.3.2021)

März 2019

Unter dem Dach der WHO wird eine Arbeitsgruppe gebildet, die sich mit globalen Standards für die Governance und Überwachung des Genome Editings am Menschen beschäftigen soll.⁹² Sie soll in erster Linie das Sekretariat und den Generaldirektor der WHO beraten und Empfehlungen für globale Governancestrukturen für Forschung und Entwicklung erarbeiten. Ein erstes Treffen der Gruppe findet im März 2019 in Genf statt (Cyranoski 2019c, S. 441). Bereits 2015 hatte das IBC (2015, S. 27 f.) dafür plädiert, die Vereinten Nationen mit den grundlegenden normativen Entscheidungen über Keimbahneingriffe zu betrauen und dabei das Vorsorgeprinzip zugrunde zu legen. Auch der Deutsche Ethikrat (2017) hatte sich für eine Befassung der Vereinten Nationen mit den durch Keimbahneingriffe aufgeworfenen Fragen ausgesprochen. Die in die internationalen Summits involvierten Akademien der USA, Großbritanniens sowie Chinas haben dagegen Medienberichten zufolge eigene Pläne für eine internationale Kommission (Begley 2019a).

Mai 2019

Eine weitere internationale Kommission, die International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing, wird unter Leitung der US-amerikanischen NAS sowie der britischen Royal Society eingerichtet. Ziel ist, wissenschaftlich und medizinisch Tätigen sowie Regulierungsinstitutionen einen Rahmen für die Bewertung der klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen vorzugeben. Dazu sollen wissenschaftliche, medizinische sowie gesellschaftliche und ethische Aspekte einbezogen werden. Ausgerichtet ist die Arbeit auf eine künftige Anwendung von Genome Editing in der menschlichen Keimbahn. Einer solchen wird indirekt durch die Entwicklung klinischer Studienprotokolle und die Formulierung von Vorschlägen zur Lösung der mit der Translation verbundenen ethischen Anforderungen (wie z. B. dem erforderlichen Zustimmungsverfahren) der Weg geebnet – allerdings unter dem Vorbehalt, dass eine solche Nutzung gesellschaftlich akzeptiert ist (»falls die Gesellschaft zu dem Schluss kommt, dass vererbare Eingriffe am Menschen mittels Genome Editing akzeptabel sind«).⁹³

Mit der Einrichtung der Kommission setzen die Akademien ihre 2015 begonnene Arbeit zum Thema Genome Editing am Menschen fort. In der Kommission arbeiten Mitglieder aus zehn Nationen, Deutschland ist weder unter den Mitgliedern noch im International Oversight Board (internationaler Beirat der Kommission) vertreten. Ein erstes Treffen findet im August 2019 in Washington, D.C. statt, weitere im November 2019 (in London) sowie im Januar 2020, zudem werden mehrere Telekonferenzen abgehalten. Im September 2019 wird eine öffentliche Konsultation (»Call for evidence«) durchgeführt.⁹⁴

Der Bericht der Kommission (NAS et al. 2020) wird im September 2020 im Rahmen einer Onlineveranstaltung präsentiert. Darin wird die Etablierung sicherer und effektiver Methoden als Voraussetzung für einen möglichen Übergang zu klinischen Anwendungen angesehen. Zudem müssten entsprechende Entscheidungen auf der Grundlage informierter gesellschaftlicher Debatten zu den ethischen und wissenschaftlichen Erwägungen getroffen werden. Die Autor/innen betonen, dass die Entwicklung des Genome Editings am Menschen noch nicht reif für eine klinische Anwendung in der Keimbahn ist und keine entsprechenden Versuche unternommen werden sollten. Sie skizzieren aber bereits die notwendigen Schritte, falls diese Reife einmal erreicht sein wird, und nennen Kriterien für mögliche anfängliche Anwendungsgebiete. Außerdem werden Anforderungen an nationale und internationale Gremien der Regulierung bzw. Überwachung formuliert sowie die weitere Erforschung der Herstellung von Keimzellen aus Stammzellen empfohlen.

92 www.who.int/ethics/topics/gene-editing/call-for-members/en/ (4.3.2021)

93 Übersetzung TAB, im Original: »if society concludes that heritable human genome editing applications are acceptable« (<http://nationalacademies.org/gene-editing/international-commission/index.htm>; 4.3.2021).

94 <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/gene-tech/international-commission/Call-for-Evidence-Questions.pdf> (4.3.2021)

September 2019

Im Auftrag von drei europäischen Forschungseinrichtungen, die mit Genome Editing arbeiten (darunter das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft in Berlin), werden zwischen September 2019 und Februar 2020 Stakeholderworkshops und öffentliche Dialogveranstaltungen in Großbritannien, Deutschland, Tschechien und Schweden durchgeführt (Ipsos MORI 2021a). Sie sollen dabei helfen, die Abwägungsprozesse der Öffentlichkeit zwischen den Chancen und Risiken der neuen Technologie besser zu verstehen, und einen Austausch von Forschenden und Öffentlichkeit zu diesen Aspekten ermöglichen. In den Diskussionen werden Anwendungsmöglichkeiten von Genome Editing in ganz unterschiedlichen Bereichen angesprochen, ein Fokus sind dabei medizinische Anwendungen. Während die somatische Gentherapie grundsätzlich befürwortet wird, stehen die Teilnehmenden Keimbahneingriffen aufgrund der Risiken für nachfolgende Generationen kritisch gegenüber. In den Diskussionsrunden in Deutschland bildet sich diese Einschätzung erst im Lauf der Diskussion heraus, nachdem die Vererbbarkeit zunächst als Merkmal einer effizienteren Behandlung angesehen wird (Ipsos MORI 2021b, S. 28 f.). Nicht medizinisch motivierte Anwendungen des Genome Editings werden in allen Gruppen abgelehnt, u. a. mit Verweis auf die Verstärkung von gesellschaftlichen Ungleichheiten als möglicher Folge. Die transparente Kommunikation über die Forschung zu Genome Editing wird von den Teilnehmenden in allen Ländern als bedeutsam angesehen, dafür sollten das Fernsehen und soziale Medien genutzt werden.

Oktober 2019

In Australien kündigt das Centre for Deliberative Democracy and Global Governance, ein Forschungsinstitut der University of Canberra, eine »globale Bürgerversammlung zum Genome Editing« an.⁹⁵ Dazu sollen Menschen aus unterschiedlichen Ländern in mehrtägigen Verhandlungen über die Regulierung und Anwendung von Genome Editing diskutieren, sich von Expert/innen und Stakeholdern beraten lassen und Empfehlungen formulieren. Auf diese Weise soll nicht nur den Forderungen nach gesellschaftlicher Debatte entsprochen, sondern auch die Reaktionsfähigkeit globaler Institutionen, nationaler Regierungen und gesellschaftlicher Akteure auf die Herausforderungen des Genome Editings verbessert werden (Dryzek et al. 2020). Als ein Auslöser der Initiative werden die ein Jahr zuvor bekannt gewordenen klinischen Versuche zu Keimbahneingriffen genannt, die die globale Bedeutung der Genome-Editing-Technologie, ihre Möglichkeiten, aber auch Risiken, deutlich machten.

Bis März 2021 hat das Organisationsteam Partnerschaften mit insgesamt zwölf Institutionen in Australien, Amerika und Europa geschlossen, darunter mit dem dänischen Teknologirådet (Danish Board of Technology Foundation – DBT), dem britischen Wellcome Genome Campus sowie der deutschen ifok GmbH, die jeweils über Erfahrungen mit Bürgerbeteiligungsprojekten, zum Teil auch bereits zu bioethischen Themen, verfügen. Angekündigt für 2021 sind Bürgerversammlungen in Australien, Frankreich und Großbritannien sowie Beteiligungsprojekte in den USA, letzteres speziell zu Genome Editing am Menschen.⁹⁶ Im Frühjahr 2022 sollen diese und ggf. weitere lokale Initiativen in eine globale Bürgerversammlung münden.

März 2021

Die European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE 2021) veröffentlicht ihre ausführliche Stellungnahme zur Ethik der Genomeditierung. Die Europäische Kommission hatte das Gremium 2018 um eine Einschätzung der ethischen Fragen gebeten, die sich aus der Anwendung von Genome Editing in den

95 www.globalca.org/post/first-global-citizens-assembly-genome-editing (23.3.2021)

96 <https://cspo.org/research/gene-editing> (23.3.2021)

Bereichen Gesundheit, Landwirtschaft, Umweltschutz u. a. ergeben (5 Jahre zuvor hatte die EGE [2016] bereits eine erste kurze Stellungnahme veröffentlicht).

In Bezug auf somatische und Keimbahneingriffe mittels Genome Editing hält die EGE zum einen die Klärung grundlegender Annahmen (etwa zur Bedeutung des Genoms für die menschliche Natur sowie zum [Selbst-]Verständnis der menschlichen Gattung) für besonders wichtig, zum anderen die Verständigung darüber, welche Form von Sicherheit der Anwendung als ausreichend angesehen werden kann. Eine alleinige Abwägung von Chancen vs. Risiken verenge den Begriff der Sicherheit, es müssten weitere Aspekte wie psychologische und soziale Auswirkungen, aber auch das jeweilige Anwendungsziel und nicht zuletzt die Frage, wer das angemessene Sicherheitsniveau bestimmen sollte, berücksichtigt werden. Die EGE empfiehlt der Europäischen Kommission, sich auf globaler Ebene dafür einzusetzen, dass Keimbahneingriffe nicht vorzeitig klinisch angewendet werden und nicht für andere Zwecke als zur Verhinderung von ernsten, anders nicht behandelbaren Krankheiten. Als wichtiges Element dabei wird eine offene gesellschaftliche Debatte über die ethische und gesellschaftliche Bedeutung von Keimbahneingriffen und die Werte, an denen sich die technologische Entwicklung ausrichten sollte, angesehen. Ferner soll die Forschung zu Keimbahneingriffen transparent in einem öffentlichen europäischen und/oder globalen Register erfasst und die Durchführung an die Einhaltung ethischer und rechtlicher Standards gebunden werden. Es sollte sichergestellt werden, dass die für Genome Editing am Menschen zuständigen Expertengremien (wie z. B. Ethikkommissionen) das nötige Wissen in seiner ganzen Breite und globalen Vielfalt berücksichtigen können, dass der Schutz der Gesundheit (im Gegensatz zu Enhancement) Zielsetzung der Erforschung ist und dass ein diskriminierungsfreier Zugang zu somatischen Anwendungen des Genome Editings gewährleistet wird.

4.3 Aktivitäten zur Einbeziehung von Interessengruppen sowie der Öffentlichkeit in Deutschland

Deutsche Akteure sind vielfach in die internationalen Aktivitäten involviert. Zudem wurden und werden auch in Deutschland Maßnahmen staatlicher und wissenschaftlicher Akteure organisiert, die auf die deutsche Öffentlichkeit und/oder den politischen Entscheidungsprozess abzielen. Nicht zuletzt haben bereits einzelne gesellschaftliche Stakeholder Veranstaltungen zur öffentlichen Meinungsbildung durchgeführt bzw. eigene Stellungnahmen veröffentlicht. Die folgende Übersicht nennt – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – die zentralen Ereignisse auf diesem Gebiet.

4.3.1 Ethische und wissenschaftliche Expertengremien

Dem Deutschen Ethikrat kommt in bioethischen Fragen eine besondere Stellung – gewissermaßen als Bindeglied zwischen Gesellschaft und Politik – zu. Nachdem bereits im Dezember 2015 bei einer gemeinsam mit der Leopoldina veranstalteten Tagung in Berlin zum Thema »Globale Wissenschaft – Globale Ethik?«⁹⁷ sowie beim vom Deutschen Ethikrat mitorganisierten Global Summit der nationalen Ethikgremien 2016 (Kasten 4.1) über Genome Editing am Menschen bzw. speziell Keimbahneingriffe diskutiert worden war, stand auch die Jahrestagung im Juni 2016 unter dem Titel »Zugriff auf das menschliche Erbgut. Neue Möglichkeiten und ihre ethische Beurteilung«. Dabei wurden die ethischen und rechtlichen Fragen zu Keimbahneingriffen aus unterschiedlichen Perspektiven thematisiert (Burmeister/Ranisch 2017). An der Veranstaltung nahmen über 500 Personen teil (Deutscher

97 www.ethikrat.org/weitere-veranstaltungen/globale-wissenschaft-globale-ethik/ (4.3.2021)

Ethikrat 2016c). Das Format einer öffentlichen Podiumsdiskussion erlaubte Nachfragen durch das Publikum, wenn auch nur im Rahmen enger zeitlicher Vorgaben (Deutscher Ethikrat 2016b).

2017 veröffentlichte der Deutsche Ethikrat (2017, S. 2) zudem eine Ad-hoc-Empfehlung zu Keimbahneingriffen am menschlichen Embryo, mit der er auf die beschleunigte Forschung »auf diesem besonders sensiblen Gebiet« reagierte – als Auslöser wurden die Experimente der Mitalipov-Gruppe in den USA, die chinesischen Versuche 2015 und 2016 (Kap. 2.3.1) sowie die Stellungnahme der US-amerikanischen Wissenschaftsakademien von 2017 genannt. Der Ethikrat stellt darin die Dringlichkeit einer umfassenden Diskussion der Auswirkungen von Genome Editing fest. Die Forschung an Keimbahneingriffen berühre »nicht nur nationale, sondern auch Interessen der gesamten Menschheit«; entsprechende Anwendungen beträfen »Generationen noch nicht gezeugter Nachkommen unbestimmter Zahl« (Deutscher Ethikrat 2017, S. 2). Die Empfehlung schloss mit einem Appell an den Deutschen Bundestag und die Bundesregierung, sich auf internationaler Ebene für eine Diskussion der Implikationen von Keimbahnveränderungen mittels Genome Editing sowie für globale Regelungen zu deren Anwendung einzusetzen.

Der Deutsche Ethikrat (2019) verfolgte das Thema weiter in der Arbeit an einer Stellungnahme zu Keimbahneingriffen am menschlichen Embryo, die im Mai 2019 veröffentlicht wurde. Zuvor waren im Februar 2018 die Abgeordneten des Deutschen Bundestages im Rahmen eines Parlamentarischen Abends über den Stand der Bearbeitung dieses Themas informiert worden (Deutscher Ethikrat 2018b). In seiner Empfehlung bekräftigte der Ethikrat seine Forderung nach einer breiten Diskussion und der Regulierung auf internationaler Ebene und sprach sich für ein Moratorium für die klinische Anwendung von Keimbahneingriffen beim Menschen aus. Die Mitglieder stellten im Konsens fest, dass sich »aus der ethischen Analyse keine kategorische Unantastbarkeit der menschlichen Keimbahn« ergibt, Eingriffe allerdings nur unter der Voraussetzung hinreichender Sicherheit und Wirksamkeit zulässig sind (Deutscher Ethikrat 2019, S. 44). Für die Beurteilung sollten über die Abwägung von Chancen und Risiken hinaus ethische Orientierungsmaßstäbe (Menschenwürde, Lebens- und Integritätsschutz, Freiheit, Schädigungsvermeidung und Wohltätigkeit, Natürlichkeit, Gerechtigkeit, Solidarität und Verantwortung) zugrunde gelegt werden. Darüber hinaus bestand unter den Mitgliedern keine Einigkeit über die Bewertung eines möglichen Einsatzes von Keimbahninterventionen, vielmehr wurden die unterschiedlichen Positionen entlang eines »Entscheidungsbaumes« dargestellt, der den »möglichen Weg zu einer Praxis von Keimbahneingriffen am Menschen« abbildet (Deutscher Ethikrat 2019, S. 45).⁹⁸

Bereits vor dem Ethikrat hatten verschiedene wissenschaftliche Akademien Einschätzungen zum Genome Editing abgegeben. Die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften veranstaltete im Februar 2015 in Berlin anlässlich der Publikation des dritten Gentechnologieberichts (Müller-Röber et al. 2015) eine Podiumsdiskussion zum Thema »Genomchirurgie – das Ende aller Probleme?«. ⁹⁹ Bei der Veranstaltung ging es neben Anwendungen von Genome Editing in der Pflanzenzucht auch um die somatische Gentherapie mittels CRISPR-Cas. Im Sommer 2015 veröffentlichte die Arbeitsgruppe mit der Analyse »Genomchirurgie beim Menschen« eine ausführliche Stellungnahme, in der insbesondere Keimbahneingriffe diskutiert wurden (Reich 2015). Darin würdigte sie die vielversprechenden Möglichkeiten, die sich aus dem Genome Editing

98 Die Stellungnahme des Deutschen Ethikrates (2019) wurde in Medien und Fachkreisen breit rezipiert und dabei – auch kritisch – diskutiert. Die DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen der Gentechnik (DFG 2019) begrüßte die »differenzierte Auseinandersetzung mit der Thematik« und empfahl, international auf ein Moratorium für Keimbahneingriffe hinzuwirken und einen breiten und offenen Diskurs zum Thema zu führen. Grundlagenforschung zu den Auswirkungen von Keimbahneingriffen ohne Rückgriff auf menschliche Embryonen in vitro sollte gestärkt werden. Das gentechnikkritische zivilgesellschaftliche Gen-ethische Netzwerk (GeN 2019, S. 3) sah mit der Bewertung von vererbarem Genome Editing die Gefahr verbunden, dass der Forschungswettlauf angeheizt werde. Die Deutsche Bischofskonferenz (DBK 2019) begrüßte und unterstützte die Forderung nach einem Moratorium für die klinische Anwendung von Keimbahneingriffen, verwies aber u. a. auf »erhebliche Vorbehalte gegen die Annahme, dass die menschliche Keimbahn nicht kategorisch unantastbar ist«.

99 www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Veranstaltungen/2015_Genomchirurgie_Report_AH.pdf (4.3.2021)

ergeben, forderte aber zugleich ein Moratorium für Keimbahnexperimente, da sowohl medizinische als auch ethische und rechtliche Fragen noch nicht hinreichend für eine klinische Anwendung am Menschen geklärt seien und eine solche Anwendung »auch prinzipiell zur Diskussion steht« (Reich 2015, S. 9). Die Zeit des Moratoriums sollte für die Erforschung von Chancen und Risiken sowie für die Diskussion ethischer Fragen genutzt werden, mit dem Ziel, eine breitere gesellschaftliche Auseinandersetzung mit den Verfahren des Genome Editings am Menschen anzuregen. Die Vorstellung der Analyse wurde begleitet von einem Workshop und einer öffentlichen Podiumsdiskussion, bei der ebenfalls die Zulässigkeit von Keimbahneingriffen im Mittelpunkt stand.¹⁰⁰

Die Leopoldina nahm gemeinsam mit acatech, Akademienunion und DFG (Leopoldina et al. 2015) im September 2015 Stellung zu Chancen und Grenzen des Genome Editings. Als Anlass wurden insbesondere die Arbeiten chinesischer Forschender zum Genome Editing an menschlichen Embryonen genannt. In dem Papier wurden alle Anwendungsbereiche des Genome Editings abgedeckt, besonders hervorgehoben wurden aber die ethischen Aspekte einer Anwendung in der menschlichen Keimbahn hervor. Die herausgebenden Organisationen unterstützten den Ruf nach einem Moratorium und forderten eine öffentliche Debatte des Genome Editings »insbesondere mit Blick auf therapeutische Anwendungen und gezielte, potentiell weitreichende Eingriffe in Ökosysteme« (Leopoldina et al. 2015, S. 13). Dabei sollte die Diskussion »durch Aufklärung und Transparenz des Forschungs- und Entwicklungsstandes sachlich gehalten« werden und Deutschland sich an der Forschung »in ihrer gesamten Breite« beteiligen (Leopoldina et al. 2015, S. 13).

Im September 2017 hielt die Leopoldina ihre öffentliche Jahrestagung zum Thema »Veränderbarkeit des Genoms – Herausforderungen für die Zukunft« ab. Mehrere Vorträge und eine Podiumsdiskussion waren Keimbahnveränderungen und der somatischen Gentherapie gewidmet. Die Leopoldina war außerdem an der Organisation einer Fishbowl-Diskussion der Bayerischen Akademie der Wissenschaften und der acatech im November 2016 in München beteiligt. Thema der Veranstaltung waren die Chancen und Grenzen der Genomveränderung mittels Genome Editing. Bei dem Format einer Fishbowl-Diskussion kann sich das Publikum zeitweilig zu den geladenen Gästen auf dem Podium gesellen und mitdiskutieren – auf diese Weise soll ein dynamischerer und gleichberechtigter Austausch zwischen Fachleuten und Publikum möglich sein als bei einer Podiumsdiskussion. Weitere Diskursaktivitäten führte die Leopoldina außerdem von 2017 bis 2019 gemeinsam mit der Wissenschaft im Dialog gGmbH im Rahmen eines BMBF-geförderten Projekts zu neuen gentechnologischen Methoden durch.¹⁰¹ Dabei wurden für unterschiedliche Zielgruppen Veranstaltungen und Workshops angeboten (z. B. Planspiele für Schulen, öffentliche Debatten). Die Ergebnisse der Veranstaltungen wurden im April 2019 auf einer Abschlusskonferenz mit Stakeholdern aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und Zivilgesellschaft vorgestellt (Schlender et al. 2019).

Außerdem veröffentlichte die Leopoldina (Bonas et al. 2017) im März 2017 ein Diskussionspapier einiger ihrer Mitglieder (und weiterer Beteiligter) zum Genome Editing in der Forschung an humanen Zellen. Darin wird argumentiert, dass Keimbahneingriffe nicht grundsätzlich ethisch abzulehnen seien. Die Nutzung des Genome Editings zu Enhancementzwecken wird jedoch zurückgewiesen und eine medizinische Anwendung in der Keimbahn als verfrüht bewertet. Der Fokus des Diskussionspapiers ist allerdings auf die Forschung an Embryonen gerichtet. Mit Blick auf ein zukünftiges Fortpflanzungsmedizingesetz plädieren Bonas et al. (2017) dafür, die Forschung an Embryonen zu erlauben, die im Rahmen einer IVF entstanden sind und für die absehbar keine Chance besteht, eingepflanzt zu werden.

Von den Vereinigungen der außeruniversitären Forschungseinrichtungen äußerte sich die Max-Planck-Gesellschaft (MPG 2019) zu den Auswirkungen des Genome Editings. In der Stellungnahme wird u. a. das Potenzial

100 www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Veranstaltungen/2015_VeranstaltungsberichtFINAL3.pdf (4.3.2021)

101 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/gcd2017-18-genomchirurgie-im-gesellschaftlichen-diskurs-7154.php (4.3.2021)

im Bereich der somatischen Gentherapie betont und der Einsatz in der menschlichen Keimbahn als ungerechtfertigt abgelehnt, »da Sicherheitsfragen und ethische Bedenken nicht gelöst sind« und »bedeutend sicherere Alternativen« existieren (MPG 2019, S. 3). Außerdem verpflichtet sich die MPG dazu, transparent über ihre Forschung zu informieren und Diskussionen auch über ethische Fragen zu führen. Internationale Normen für den verantwortungsvollen Umgang mit Keimbahneingriffen mittels Genome Editing sollen von der MPG (2019, S. 4) in »Zusammenarbeit mit den politischen Entscheidungsträgern« gestaltet werden.

4.3.2 Förderung von Forschung und Diskursaktivitäten zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten

2015 begann auch das BMBF, das Thema Genome Editing nicht nur als naturwissenschaftliches Forschungsthema, sondern auch in Bezug auf die ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte (ELSA) hin untersuchen zu lassen. Im Rahmen des Programms »Gesundheitsforschung« förderte das BMBF entsprechende Vorhaben, neben Einzelprojekten und Forschungsverbänden auch Klausurwochen und Diskursprojekte.¹⁰² Speziell mit dem Thema Genome Editing am Menschen beschäftigten sich fünf Forschungsverbände,¹⁰³ vier Diskursprojekte¹⁰⁴ und vier Klausurwochen.¹⁰⁵ Das Gesamtbudget dieser Projekte betrug mehr als 3,5 Mio. Euro.¹⁰⁶

Bei den *Klausurwochen* handelt es sich um jeweils einwöchige Veranstaltungen speziell für Nachwuchswissenschaftler/innen, bei denen interdisziplinär ethische, rechtliche und soziale Aspekte diskutiert werden, etwa die internationale Regulierung von Keimbahnveränderungen oder der Einsatz von Genome Editing in der Humanmedizin. Dabei wird auf ein internationales Teilnehmer/innenfeld geachtet. Einige der Klausurwochen schließen eine öffentliche Veranstaltung ein (König 2017a), zum Teil ist die Publikation eines gemeinsamen Papiers vorgesehen bzw. bereits erfolgt (Aslan et al. 2018). Die Hauptzielrichtung ist der (internationale) akademische Diskurs.

Ziel der *Forschungsverbände* ist es, interdisziplinär ethische, rechtliche und soziale Problemstellungen des Genome Editings zu bearbeiten und auf diese Weise zum wissenschaftlichen, aber auch zum gesellschaftlichen

102 Die Projekte wurden größtenteils im Jahr 2019 abgeschlossen. Im November 2019 wurden die Ergebnisse bei einer Dialogkonferenz des BMBF vorgestellt, dort waren auch Bürger/innen zur Diskussion mit den Forschenden eingeladen (www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/dialogkonferenz-zur-genom-editierung-9790.php; 23.3.2021).

103 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/genom-editierung-5036.php (4.3.2021)

104 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/diskurse-7009.php (4.3.2021)

105 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/nachwuchsforderung-klausurwochen-5037.php (4.3.2021). Eine weitere Bekanntmachung zur Förderung von Klausurwochen zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der modernen Lebenswissenschaften, allerdings ohne speziellen Zuschnitt auf das Genome Editing am Menschen, wurde im Januar 2021 veröffentlicht (www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/12438.php; 23.3.2021).

106 Weitere ELSA-Forschung zum Genome Editing betrifft Anwendungen in der Landwirtschaft (www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/elsa-gea-ethische-rechtliche-und-sozioökonomische-aspekte-von-genom-editierung-in-der-5463.php; 4.3.2021).

Diskurs beizutragen.¹⁰⁷ Meist arbeiten Wissenschaftler/innen unterschiedlicher Disziplinen, in einem Fall auch Fachleute für Wissenschaftskommunikation gemeinsam an Problemstellungen der zukünftigen Forschung und Anwendung von Genome Editing. Die Themen reichen von den rechtlichen Rahmenbedingungen für Gentherapien, der Risiko-Nutzen-Bewertung des Genome Editings an somatischen Zellen über Einstellungen junger Menschen gegenüber dem Genome Editing und der Identifikation von gesetzgeberischem Handlungsbedarf bis hin zu einer Untersuchung von Vermittlungsformaten (Vohland et al. 2017).

Die *Diskursprojekte* haben eine stärker praktische Ausrichtung. Sie sollen Bürger/innen durch innovative Formate und Methoden dazu anregen, die durch die Forschung am Genome Editing aufgeworfenen Fragen kritisch zu diskutieren.¹⁰⁸ Von den vier bewilligten Projekten haben drei zumindest teilweise Schüler/innen zur Zielgruppe, eines davon auch Medienschaffende, darüber hinaus sind die Zielgruppen nicht näher eingegrenzt. Im Rahmen der Projekte sollen Materialien zur Vermittlung der Thematik erstellt werden, durch Methoden wie Podiumsdiskussionen, Unterhausdebatten,¹⁰⁹ Planspiele und eine eigens entwickelte Kombination aus Delphi-Befragung und Bürgergutachten sollen Bürger/innen an der Diskussion teilhaben. Auf diese Weise sollen nicht nur Erkenntnisse über Partizipation gesammelt, sondern auch die Sichtweisen der Öffentlichkeit aufgenommen und in den Diskurs über Genome Editing eingebracht werden. In zumindest zwei der Projekte arbeiten wissenschaftliche Einrichtungen mit Organisationen der Wissenschaftskommunikation zusammen.

Aus einem der Diskursprojekte liegen Positionen zur moralischen Zulässigkeit der Keimbahntherapie vor, die das Ergebnis einer informierten Auseinandersetzung einer als Spiegel der Gesellschaft ausgewählten Gruppe darstellen. Die Teilnehmenden wurden dabei zunächst mithilfe von Diskussionsvorlagen über das Thema Keimbahntherapie informiert (Grötter 2017). Sie entwickelten drei übergeordnete Problemstellungen, die sie erörtern wollten: biologische und medizinische Risiken und Chancen, gesellschaftliche Risiken sowie Regulierungsmöglichkeiten. Zu diesen Aspekten wurden ihnen weitere Informationen und Fragen präsentiert (in Telefoninterviews bzw. über eine Onlineplattform), ihre Antworten und Kommentare bildeten in einem iterativen Ablauf wiederum Gegenstände der Diskussion. Fachliche Unklarheiten konnten jederzeit durch Rückgriff auf die Moderation bzw.

107 Neben dem BMBF fördert außerdem die DFG die interdisziplinäre Forschung zu ethischen und rechtlichen Aspekten des Genome Editings am Menschen, so im Projekt »COMPASS-ELSI«, das einen diesbezüglichen Vergleich von Genom- und Epigenomeditierungs-Anwendungen in der Medizin (sowohl an somatischen als auch Keimbahnzellen) anstrebt (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/409799774>; www.nct-heidelberg.de/fuer-patienten/aktuelles/details/350000-euro-fuer-forschung-zu-genom-editierung.html; 4.3.2021). Ein DFG-Schwerpunktprogramm zu den vielfältigen Funktionen des CRISPR-Cas-Systems (SPP 2141, Titel: »Weit aus mehr als nur Verteidigung«) wird durch das Vermittlungsprojekt »CRISPR Whisper« begleitet, bei dem Wissenschaftler/innen über ihre Forschung berichten und Informationen in leicht verständlicher Weise mithilfe von Comics vermittelt werden sollen (<http://crispr-whisper.de/aktuelle-forschung-zu-crispr-cas-begreifbar-machen/>; 4.3.2021). Auch die Volkswagenstiftung fördert im Rahmen der Initiative »Weltwissen – Strukturelle Stärkung kleiner Fächer« das Projekt »New MEMEs« (Januar 2019 bis Juni 2020), das – am Beispiel der Debatte über Keimbahn Eingriffe beim Menschen – Themen der medizinischen Ethik einer breiteren Öffentlichkeit zugänglich machen und dazu neue Formate der Öffentlichkeitsbeteiligung entwickeln und erproben soll (<http://portal.volkswagenstiftung.de/search/projectDetails.do?ref=94875>; 4.3.2021). Unter dem Titel »ZukunftMensch« wurden im Rahmen des Projekts am Museum für Naturkunde in Berlin u. a. interaktive Stationen, Filmabende und Workshops sowie ein Social-Media-Comic zu medizinethischen Fragen des Genome Editings der menschlichen Keimbahn organisiert (Diekämper/Ranisch 2020). Die Arbeit wurde 2021 mit dem Nachwuchspreis für Wissenschaftskommunikation der Universität Tübingen ausgezeichnet (<https://nachrichten.idw-online.de/2021/03/03/michael-butter-er-haelt-tuebingen-preis-fuer-wissenschaftskommunikation/>; 23.3.2021). Mit der am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität Tübingen angesiedelten Forschungsstelle »Ethik der Genom-Editierung« finanziert außerdem die Dr. Kurt und Irmgard Meister-Stiftung ein Vorhaben, das über einen längeren Zeitraum die Entwicklung in den Lebenswissenschaften sowie deren gesellschaftliche Verarbeitung dokumentieren und diskutieren soll (www.ieg.uni-tuebingen.de/index.php/de/forschungsstelle-eg; 4.3.2021).

108 www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-1243.html (4.3.2021)

109 Bei den Unterhausdebatten werden zunächst in zwei Vorträgen unterschiedliche Standpunkte zu einem Thema vertreten. Das Publikum wird anschließend mit gegensätzlichen Positionen konfrontiert und verteilt sich entsprechend seiner Unterstützung auf die zwei Seiten des Raums, die Teilnehmenden haben die Möglichkeit, ihre Haltung zu begründen und zu diskutieren. Im weiteren Verlauf können Meinungen geändert werden, wobei auch physisch die Seite gewechselt wird, sodass sich der Stand der Debatte jederzeit anhand der Sitzordnung erfassen lässt (Wissenschaft im Dialog/Leopoldina 2019; allgemein zum Format Gora 2016).

die fachliche Beratung geklärt werden (Grötter/Klatt 2018). Da es sich um eine kleine Gruppe von 26 selbstselektiv ausgewählten Teilnehmenden handelte, können die Ergebnisse zwar als eine informierte Position aus der Bevölkerung angesehen werden, nicht aber als repräsentativ für die Meinung der gesamten Bevölkerung.¹¹⁰

Die Teilnehmenden identifizierten eine Reihe von Chancen und Risiken, die sie als relevant für eine Bewertung der klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen, weniger jedoch für die Zulässigkeit von Grundlagenforschung ansahen. Als Risiken wurden zum einen Entwicklungen thematisiert, die noch gar nicht erfasst werden können, zum anderen Einschränkungen der genetischen Vielfalt und der Verlust evolutionär vorteilhafter Merkmale aus dem Genpool der Menschheit. Umstritten war, inwiefern das Vorsorgeprinzip hilfreich für Entscheidungen über Keimbahntherapien ist. Als Chancen wurde insbesondere die Therapie monogener, eventuell auch polygener Erkrankungen genannt, wobei die Notwendigkeit einer IVF als einschränkender Faktor angesehen wurde. Als gesellschaftliches Risiko wurde ein möglicher Missbrauch für wahrscheinlich gehalten, ebenso die Ausweitung sozialer Ungleichheit. Eine Anwendung zur Optimierung geistiger Fähigkeiten wurde dagegen als eher wenig plausibel beurteilt, außerdem erwarteten sich die Teilnehmenden davon kaum praktische Vorteile für die Betroffenen. Ein genetisches Enhancement wurde fast einhellig abgelehnt. Vor diesem Hintergrund sprachen sich die Teilnehmenden hinsichtlich der gesetzlichen Regulierung mehrheitlich für eine Lockerung des Verbots von Keimbahneingriffen im Rahmen der Grundlagenforschung aus. Ebenso wurde eine politische Debatte über ein Fortpflanzungsmedizingesetz gefordert, wobei die Haltungen zur embryonenverbrauchenden Forschung gespalten waren. Die Teilnehmenden unterstützten die Forderung, die deutsche Politik möge sich für eine internationale Regulierung von Keimbahneingriffen einsetzen, und sprachen sich mehrheitlich für ein internationales Verbot klinischer Studien zur Keimbahntherapie aus, solange nicht bestimmte Voraussetzungen (wie sie beispielsweise durch die US-amerikanischen Wissenschaftsakademien formuliert wurden) erfüllt sind.

Nach dem Modell der maßgeblich vom Danish Board of Technology, dem damaligen dänischen Pendant des TAB, in den 1990er Jahren entwickelten Konsensuskonferenzen (Glossar, Kap. 8.4) organisierte das BfR 2019 eine Verbraucherkonferenz zum Thema Genome Editing. Dabei beschäftigten sich über 3 Wochenenden hinweg 20 Verbraucher/innen mit Unterstützung eines Moderators und einer Reihe wissenschaftlicher Expert/innen mit der Anwendung von Genome Editing in der Pflanzen- und Tierzucht wie auch der Medizin.¹¹¹ In ihrem anschließend verfassten Verbrauchervotum lehnten sie in Bezug auf Anwendungen am Menschen Keimbahneingriffe ab und forderten international verbindliche Regeln, an deren Ausarbeitung sich die Bundesregierung beteiligen soll (o. A. 2019, S. 8). Außerdem betonten sie die Notwendigkeit von »gesicherter, faktenbasierter Risikoabschätzung« und die Gefahr, dass individualisierte Therapien »nur für eine reiche Minderheit zugänglich sein könnten« und dass ein »Optimierungsdruck« entsteht (o. A. 2019, S. 7 f.). Auch bei diesem Beteiligungsverfahren wurde kein für die Bevölkerung repräsentatives Ergebnis angestrebt, vielmehr sollte mit dem methodisch bewährten Verfahren der Konsensuskonferenz ein »differenziertes Meinungsbild von informierten Verbraucher/innen« erstellt werden.¹¹⁰ Eine direkte Anbindung an politische Entscheidungsprozesse war nicht vorgesehen, allerdings wurde das Votum im September 2019 öffentlichkeitswirksam in den Räumen der Bundespressekonferenz in Berlin vorgestellt.

110 Selbstselektiv bedeutet, dass die Teilnehmenden selbstständig ihr Interesse an einer Teilnahme angaben, nachdem sie entsprechende Aufrufe gelesen hatten, die in Print- und sozialen Medien, über persönliche Kontakte sowie Multiplikatoren, wie z. B. Hebammenausbildungszentren, verbreitet worden waren (Grötter/Klatt 2018). Beteiligungsformate bei wissenschaftlichen Themen sind – wie Bürgerbeteiligung generell – nur in sehr seltenen Fällen repräsentativ in einem strengen, statistischen und auf bestimmte Bevölkerungsgruppen bezogenen Sinne (Alcántara et al. 2018; Walz et al. 2012).

111 www.bfr.bund.de/de/verbraucherkonferenz_genome_editing.html (4.3.2021)

4.3.3 Rolle der Zivilgesellschaft in der Debatte

Neben wissenschaftlichen Expert/innen und professionellen Vermittler/innen kommt der organisierten Zivilgesellschaft eine wichtige Rolle bei der Initiierung bzw. Anregung von Debatten über technologische Entwicklungen und ihre zukünftige Verwendung zu. Verglichen mit der durchaus wahrnehmbaren Stimmenvielfalt bei bioethischen Themen, wie beispielsweise der Präimplantationsdiagnostik oder der Sterbehilfe, halten sich zivilgesellschaftliche Organisationen hinsichtlich des Genome Editings am Menschen und speziell einer möglichen Keimbahntherapie bisher merklich zurück. Die Äußerungen lassen sich unterscheiden in Kommentare zu tagesaktuellen Entwicklungen, in Stellungnahmen und in Diskursaktivitäten.

Mit *Kommentaren* beteiligen sich zivilgesellschaftliche Akteure an aktuellen Diskussionen, indem sie auf Ereignisse oder Äußerungen reagieren. Sie können dabei nicht selbst den Rahmen setzen, bringen aber ihre Position zum Thema zu Gehör. So kommentierten beispielsweise Vertreter der katholischen wie der evangelischen Kirche die Entwicklungen um die Keimbahneingriffe in China durch eine Gruppe um den Wissenschaftler He Jiankui im November 2018 gegenüber der Neuen Osnabrücker Zeitung (Witte 2018) mit Verweisen auf die Verletzung wissenschaftlicher Regeln und die Gefahr eines Dammbrochs hin zum »Design eines zukünftigen Menschen«.

Ebenfalls kritisch äußerten sich zwei auf bioethische Themen spezialisierte zivilgesellschaftliche Organisationen in dezidierten *Stellungnahmen*, in denen sie aus eigener Veranlassung ihre Position gegenüber grundlegenden Fragen des Genome Editings am Menschen darlegen. Das Ethikforum der Gesellschafterverbände des Instituts Mensch, Ethik und Wissenschaft (IMEW 2018), in dem sich Vertreter/innen der acht Behinderten- und Sozialverbände zu Information und Diskussion über aktuelle politisch relevante ethische Fragen treffen, bezieht sich in seiner Stellungnahme speziell auf Keimbahnveränderungen und fordert ein internationales Moratorium entsprechender Forschung und eine Beibehaltung des Verbots in Deutschland. Risiken und technische Probleme von Keimbahneingriffen werden hervorgehoben und die Bedeutung grundsätzlicher Fragen, wie die Rolle der Keimbahn für die menschliche Gattung, betont. Außerdem verweisen die Verbände darauf, dass Diskriminierungen von Menschen mit Behinderungen bzw. genetischen Krankheiten vermieden werden sollten. Sie kündigen eigene Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit an.

Das Gen-ethische Netzwerk, ein Verein, der seit über 30 Jahren die Entwicklung der Gentechnologie in ihren unterschiedlichen Anwendungsfeldern kritisch begleitet, wendet sich in seiner Stellungnahme gegen die Anwendung von Genome Editing in der Landwirtschaft und in der Medizin (GeN 2017a). Das Versprechen größerer Präzision sei zu hinterfragen, die Diskussion über Genome Editing am Menschen nähre die Vorstellung, Krankheiten könnten eliminiert und perfekte Menschen geschaffen werden. Auf diese Weise könne sich die Wahrnehmung von Behinderung als etwas Vermeidbares verschieben und so Diskriminierung Vorschub leisten. Zudem erschwere die Ausrichtung der an der Entwicklung Beteiligten auf Wirtschaftlichkeit bzw. Profit die offene Auseinandersetzung mit bestehenden Problemen und Misserfolgen, es sei zu befürchten, dass die Entwicklung der Therapieansätze nach der Methode von »trial and error« erfolge. Das Netzwerk fordert die Beibehaltung des Verbots von Keimbahneingriffen und der Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken. Eine Anwendung des Genome Editings in somatischen Zellen dürfe nur nach umfassender Erforschung möglicher On- und Off-Target-Effekte erfolgen, alternative Ansätze zum Genome Editing dürften bei der Forschungsförderung nicht vernachlässigt werden.

In weiteren Stellungnahmen bekräftigen medizinische Fach- und Industrieverbände die ablehnende Haltung gegenüber Keimbahneingriffen, vertreten aber jeweils eigene Positionen gegenüber dem Genome Editing als Technologie. Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH 2017) geht nur auf Keimbahnveränderungen ein und bewertet deren klinische Anwendung als verfrüht. Sie verweist insbesondere auf die ungeklärten

Risiken, wie nicht erfolgreiche Eingriffe und Off-Target-Effekte, aber auch auf die unzureichende Klärung grundlegender ethischer Fragen. Sie fordert eine erneute gesellschaftliche Debatte zur Forschung an Embryonen, weil sich auf diese Weise Erkenntnisse erzielen lassen, die nicht durch andere Methoden erreicht werden können. Die Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB), die Biotechnologie-Vereinigung des Verbands der Chemischen Industrie e. V. (VCI), betont in ihrer Stellungnahme zum Genome Editing den innovativen Charakter der Methode und sieht »bisher nicht dagewesene Chancen insbesondere für die Gesundheitswirtschaft« (DIB 2016). Eingriffe in die Keimbahn werden allerdings für nicht vertretbar gehalten, die DIB (2018) spricht sich »aus ethischen und praktischen Gründen« für ein entsprechendes Moratorium aus. Ganz ähnlich äußert sich auch die VFA-Bio, die Vertretung der Biotechnologie-Interessen im Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V., in ihrer Stellungnahme zur somatischen Gentherapie, in der sie Keimbahneingriffe »insbesondere aus ethischen, aber auch aus praktischen Gründen« ablehnt (vfa 2018, S. 10). Die somatische Gentherapie dagegen wird als vielversprechend angesehen, ihre Weiterentwicklung und Anwendung wird gefordert. Genome Editing wird dabei als neue Technologie benannt, die sich noch in klinischen Studien bewähren muss.

Mit eigenen *Diskursaktivitäten* können zivilgesellschaftliche Organisationen ihre Mitglieder bzw. eine breitere Öffentlichkeit in die Debatte einbeziehen. Auf diese Weise erhöhen sie nicht nur die Aufmerksamkeit für das Thema Genome Editing am Menschen, sondern können auch die Positionen der Teilnehmenden erfassen und in den Diskurs einbringen. Entsprechende Aktivitäten finden allerdings nur selten statt. Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE 2017) führte am 11. November 2017 in Bonn eine Fachtagung zum Thema »CRISPR/cas und European Reference Networks – was Betroffene von Selteneren Erkrankungen dazu wissen sollten« durch, bei der neben der fachlichen auch die Betroffenenperspektive diskutiert wurde. Dabei wurde zum einen Skepsis geäußert, ob sich die auf Genome Editing gerichteten Hoffnungen auch in klinischen Studien als berechtigt erweisen werden. Zum anderen forderten Betroffene, »nicht nur in Entscheidungsprozesse eingebunden zu werden, sondern auch über das Verfahren [den Weg zu ethischen bzw. politischen Entscheidungen] entscheiden zu dürfen« (ACHSE 2017, S. 8), also beispielsweise Moderationsrollen einzunehmen.

Ein vergleichsweise großes Publikum erreichte das Organisationsteam des Deutschen Evangelischen Kirchentages 2017 in Berlin, das im Rahmen des »Thementages Medizin und Bioethik« ein Podium dem Thema Gentherapien mittels Genome Editing widmete. In der Diskussion zu den unterschiedlichen Fachvorträgen wurde das Publikum durch eine »Anwältin« und einen »Anwalt des Publikums« unterstützt, die Fragen sammelten und an das Podium weiterleiteten. Eine Dokumentation der Veranstaltung bzw. der Ergebnisse erfolgte allerdings nicht.

Eine weitere Diskursaktivität wurde nicht von zivilgesellschaftlichen Organisationen, sondern von Fachleuten für Wissenschaftskommunikation angestoßen. Auf der Onlinedialogplattform »die Debatte«,¹¹² die gemeinsam von der Wissenschaft im Dialog gGmbH, dem Science Media Center Germany und der Technischen Universität Braunschweig betrieben wird, wurde im Oktober 2017 3 Wochen lang über das Thema »Genchirurgie« diskutiert. Das Thema wurde mit Hintergrundinformationen und Interviews zu den unterschiedlichen Anwendungsgebieten und Aspekten beleuchtet. Sachverständige aus den Bereichen Wissenschaft, Ethik, Wissenschaftskommunikation und Industrie sowie Politiker/innen kamen in Texten bzw. Videobeiträgen zu Wort. Der Schwerpunkt lag dabei auf der landwirtschaftlichen Nutzung von Genome Editing, aber auch medizinische Anwendungen wurden vorgestellt.

Außer der Onlineplattform konnten auch soziale Medien für die Diskussion genutzt werden. Unter dem Hashtag #DieDebatte wurde innerhalb der 3 Wochen auch eine Reihe von Beiträgen beim Social-Media-Dienst Twitter veröffentlicht. Die meisten stammten vom Redaktionsteam der Plattform, Beiträge von anderen Twitter-

112 <https://die-debatte.org> (4.3.2021)

Nutzenden wurden vor allem im Zeitraum der Livedebatte in Hannover veröffentlicht.¹¹³ Begleitend zur Debatte wurde durch die TU Braunschweig eine Onlinebefragung durchgeführt (Wicke/Taddicke 2020).¹¹⁴

4.4 Rezeption des Themas Genome Editing am Menschen in der medialen Berichterstattung und der Bevölkerung

Während Stellungnahmen und Diskursaktivitäten der unterschiedlichen Akteure wichtige Elemente des gesellschaftlichen Diskurses zum Genome Editing am Menschen sind, lässt sich gewissermaßen dessen Niederschlag an der medialen Berichterstattung und den Ergebnissen von Bevölkerungsumfragen ablesen. Allerdings liegen in Bezug auf die Situation in Deutschland nur sehr wenige entsprechende Erkenntnisse vor. Die Medienberichterstattung wurde in einer Untersuchung der Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften anhand einer Auswertung von fünf etablierten, auflagestarken und überregionalen Printmedien (FAZ, Spiegel, Süddeutsche Zeitung, Welt, Zeit) erfasst (Diekämper 2017). Im Untersuchungszeitraum von 2011 bis 2017 wurden fast 200 Artikel zum Thema Genome Editing (bzw. CRISPR-Cas, das häufig als Begriff verwendet wird) veröffentlicht.¹¹⁵ Die Berichterstattung setzte dabei 2013 ein und nahm schnell an Intensität zu. Die meisten Artikel erschienen im Wissenschaftsressort und wurden vom Redaktionspersonal verfasst, allerdings kommen auch Gäste zu Wort. In vielen Artikeln wurde die Methode des Genome Editings insgesamt behandelt und nicht einzelne Anwendungsgebiete, eine Trennung der Debatte in »grüne« und »rote« Bereiche wie bei der (früheren) Gentechnologie kann (bisher) nicht beobachtet werden (Diekämper et al. 2018, S. 186 ff.).

Diese Berichterstattung trifft offenbar in weiten Teilen der Bevölkerung nicht (nachhaltig) auf Resonanz. Bereits 2016 forderte die Schriftstellerin Thea Dorn (2016), die Öffentlichkeit solle sich intensiv mit den neuen Möglichkeiten und Risiken der Gentechnologie auseinandersetzen. Umfragen zeigen allerdings, dass der Kenntnisstand der deutschen Bevölkerung bezüglich Keimbahneingriffen bzw. zur Anwendung des Genome Editings am Menschen bislang nicht allzu ausgeprägt ist. Seit 2017 wird mit dem zweimal jährlich repräsentativ für die deutschsprachige Bevölkerung erhobenen BfR-Verbrauchermonitor neben der Bekanntheit von anderen Gesundheits- und Verbraucherthemen auch die des Genome Editings erfragt (zuletzt im Februar 2020). Eine Differenzierung nach dem Anwendungsbereich (z. B. Medizin vs. Landwirtschaft) erfolgt dabei nicht. Im Februar 2020 gaben 14 % der Befragten an, bereits von Genome Editing gehört zu haben, während 84 % das Thema fremd war (BfR 2020, S. 7). Seit 2017 haben sich diese Anteile kaum verändert (BfR 2017a, 2017b, 2018a, 2018b, 2019a u. 2019b). 4 % der insgesamt Befragten gaben an, beunruhigt über das Thema Genome Editing zu sein. Auch bei diesem Wert zeigt sich gegenüber 2017 und 2018 nur ein geringer Unterschied.

Zur Untersuchung der öffentlichen *Wahrnehmung des Genome Editings insgesamt* ließ das BfR im November 2016 außerdem vier Fokusgruppen mit insgesamt 39 Teilnehmenden durchführen, in denen das Wissen über Genome Editing sowie Bewertungen und Einstellungen dazu erhoben wurden. Auch hier war Genome Editing »kaum einem Teilnehmenden ein Begriff« (Hopp et al. 2017, S. 19). Unter den möglichen Anwendungsgebieten

113 Rückblickend ließen sich zum Hashtag #DieDebatte auf der Onlineplattform Twitter 104 Beiträge der Redaktion, 12 Beiträge von Personen, die erkennbar am Projekt beteiligt waren, und 82 weitere Beiträge identifizieren, die sich jeweils auf das Thema Genomeeditierung bezogen (Stand: 5.3.2019). Auch auf der Onlineplattform wurde in erster Linie im Kontext der Livedebatte diskutiert, hier gingen 20 Kommentare von Nutzer/innen ein (www.die-debatte.org/genchirurgie/; 19.3.2021).

114 Die (bisherige) Auswertung bezieht sich nicht spezifisch auf die Debatte zu Genome Editing, sondern auf die Erwartungen der Teilnehmenden an dem Veranstaltungsformat der Expertendiskussion allgemein. Wesentliche Motivation war demnach weniger die direkte Interaktion mit Forschenden, sondern das Interesse an Wissen zum jeweiligen Thema und an einer Erweiterung des Verständnisses. Die Teilnehmenden wiesen zudem ein überdurchschnittliches Interesse an wissenschaftlichen Themen auf.

115 Gesucht wurde nach den Begriffen »Genome Editing«, »Genomeditierung«, »Genschere«, »Genomchirurgie«, »CRISPR-CAS/9«, »gene drive« (Diekämper 2017).

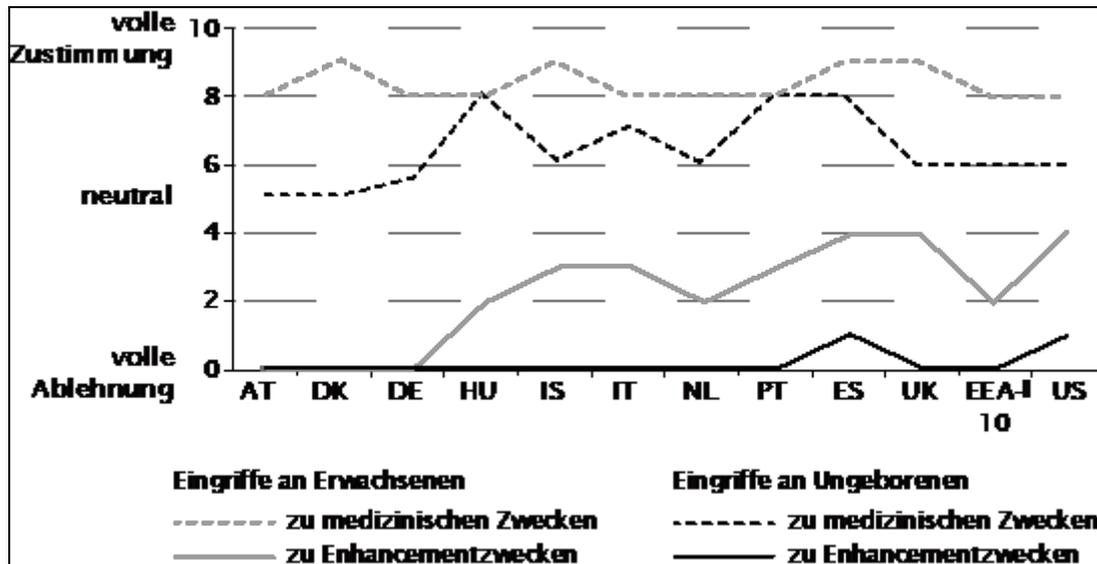
des Genome Editings fand Medizin die größte Zustimmung (79%), gefolgt von Grundlagenforschung (67%) und Industrieproduktion (46%). Anwendungen in der Landwirtschaft und bei Lebensmitteln erreichten mit je 36% die geringste Zustimmung. Dabei spielte zum einen der erhoffte konkrete Nutzen beim medizinischen Einsatz eine Rolle, zum anderen das »größere Vertrauen in die Sicherheitsrichtlinien der Medizin« (Hopp et al. 2017, S. 39). Aber auch Sicherheitsbedenken, die Sorge vor Missbrauch und Profitgier der Industrie und ethische Aspekte, wie der Respekt vor der Natur bzw. der göttlichen Schöpfung, wurden genannt. Die Akzeptanz der Technologie in Bezug auf den Einsatz in der Medizin oder Grundlagenforschung ist bei Männern deutlich höher als bei Frauen (95 vs. 63% bei der Medizin, 85 vs. 47% bei der Grundlagenforschung). Zwischen den Altersgruppen gab es hauptsächlich in Bezug auf den Einsatz in der Landwirtschaft bzw. Lebensmittelproduktion Unterschiede. Bei den 20- bis 40-Jährigen äußerten 60 bzw. 65% Akzeptanz für einen Einsatz in diesen Gebieten (bezogen auf Landwirtschaft bzw. Lebensmittelproduktion), bei den über 40-Jährigen lediglich 11 bzw. 5% (Hopp et al. 2017, S. 52).

Einstellungen der Bevölkerung speziell zum Genome Editing am Menschen wurden international vergleichend in einer Studie aus dem Jahr 2017 untersucht. Dabei ging es um die Anwendung des Genome Editings an Ungeborenen bzw. an Erwachsenen und um die Anwendung zu Zwecken der Therapie bzw. des Enhancements (Gaskell et al. 2017b).¹¹⁶ Außer in Deutschland wurden je ca. 1.000 Personen in Dänemark, Großbritannien, Island, Italien, den Niederlanden, Österreich, Portugal, Spanien, Ungarn und den USA befragt, die in Bezug auf Geschlecht, Alter und Bildung entsprechend der jeweiligen Bevölkerung zusammengesetzt sind (Gaskell et al. 2017a; Abb. 4.1). Jede/r Teilnehmer/in bewertete dabei ein nach dem Zufallsprinzip ausgewähltes Anwendungsszenario.

Dabei zeigte sich erwartungsgemäß, dass die Technologie als solche, d. h. der Einsatz des Genome Editings in der Medizin, nicht einheitlich bewertet wird, sondern es auf den jeweiligen Zweck ankommt. In allen Ländern wurde die Anwendung zu Zwecken des Enhancements bei Ungeborenen klar abgelehnt. Demgegenüber fand ein therapeutischer Einsatz bei Erwachsenen überwiegende Zustimmung. Schwächer (neutral) fiel die Zustimmung zu Therapien bei Ungeborenen aus, tendenziell ablehnend war die Bewertung von Enhancementanwendungen bei Erwachsenen. Wie in der Studie des BfR (Hopp et al. 2017) waren Frauen dem Genome Editing gegenüber zurückhaltender eingestellt als Männer, Unterschiede in Bezug auf Alter oder Bildung ließen sich jedoch nicht feststellen.

116 Den Befragten wurden jeweils vier Fallbeschreibungen vorgelegt, zu denen sie sagen sollten, inwiefern sie sie für moralisch akzeptabel halten und wie sie selbst entschieden hätten. Dabei wurden die zwei Zielgruppen der Anwendung (Erwachsene; Ungeborene) mit den beiden Anwendungszielen (Therapie am Beispiel der Heilung bzw. Prävention einer Demenzerkrankung; Enhancement am Beispiel der Verbesserung des Gedächtnisses und der Lernfähigkeiten) kreuzweise kombiniert (Gaskell et al. 2017a).

Abb. 4.1 Einstellungen zu möglichen Anwendungen des Genome Editings am Menschen in unterschiedlichen Ländern



Medianwert des Grads der Zustimmung zu Eingriffen an Erwachsenen zu medizinischen (grau gestrichelt) bzw. Enhancementzwecken (grau) sowie zu Eingriffen an Ungeborenen zu medizinischen (schwarz gestrichelt) bzw. Enhancementzwecken (schwarz), jeweils in Bezug auf Österreich (AT), Dänemark (DK), Deutschland (DE), Ungarn (HU), Island (IS), Italien (IT), den Niederlanden (NL), Portugal (PT), Spanien (ES), Großbritannien (UK) sowie den USA (US) (von links). Der Durchschnittswert der 10 europäischen Länder ist unter EEA-10 gesondert ausgewiesen. Basis: je ca. 1.000 Befragte

Quelle: nach Gaskell et al. 2017b, S. 1022

Im internationalen Vergleich wurden größere Unterschiede nur in Bezug auf die beiden ambivalent bewerteten Szenarien deutlich (Therapien bei Ungeborenen; Enhancement bei Erwachsenen; Abb. 4.1). Die Befragten aus Deutschland, Österreich und Dänemark äußerten sich dabei jeweils ablehnender als die aus anderen Ländern. Therapeutische Anwendungen an Ungeborenen wurden in Deutschland in etwa neutral bewertet, in Ungarn, Portugal und Spanien dagegen deutlich positiver. Ein Enhancement bei Erwachsenen wurde in Deutschland strikt abgelehnt, in Spanien, den USA und Großbritannien dagegen im Mittel neutral bewertet.¹¹⁷

117 Ganz ähnliche Ergebnisse für Deutschland ergab eine 2019 durchgeführte Repräsentativbefragung der acatech und der Körper-Stiftung (2020, S. 71 f.). Demnach bewertet eine Mehrheit (70%) Gentherapie an Erwachsenen positiv, in Bezug auf somatische Gentherapien bei Embryonen stehen sich Befürwortende (36%) und Gegner (35%) in etwa gleicher Stärke gegenüber, genetische Veränderungen an Embryonen, die vererbt werden können, finden jedoch nur 19% »gut«, 49% stimmen dieser Bewertung dagegen nicht zu. Auffällig ist allerdings, dass die Ablehnung von Keimbahneingriffen deutlich geringer ausfällt als in der internationalen Studie von Gaskell et al. (2017b). Bei der Formulierung der Frage zu Keimbahneingriffen, bei der betont wird, dass erbliche Krankheiten nicht mehr an Nachkommen weitergegeben werden, stimmen sogar 47% der Befragten Keimbahneingriffen zu. Religiosität und Bildungsstand der Befragten haben dabei keinen Einfluss auf die Einstellung zur Gentherapie (somatisch wie in der Keimbahn), Frauen bewerten Keimbahneingriffe jedoch deutlich häufiger positiv als Männer.

Die Ergebnisse zu den USA decken sich im Wesentlichen mit denen dreier weiterer Befragungen, die nur in den USA durchgeführt wurden (AP-NORC 2018; Funk/Hefferon 2018; Scheufele et al. 2017). Offenbar spielt insbesondere die Unterscheidung zwischen den Anwendungszielen (Therapie/Prävention vs. Enhancement) eine größere Rolle für die Bewertung als die der jeweiligen Zielgruppe (Eingriffe bei Erwachsenen/somatische Zellen versus Ungeborene/Keimbahnzellen) (Scheufele et al. 2017, S. 553). Starke religiöse Orientierung geht in den USA mit stärker ablehnender Haltung gegenüber Genome Editing am Menschen einher. Viele Amerikaner/innen befürchten außerdem negative gesellschaftliche Folgen wie eine zunehmende soziale Ungleichheit sowie einen voreiligen

4.5 Fazit

Angesichts der hohen gesellschaftlichen Relevanz und der möglicherweise weitreichenden Auswirkungen von Genome-Editing-Verfahren am Menschen wird in den meisten bisherigen Stellungnahmen eine breite gesellschaftliche Debatte über entsprechende Nutzungen gefordert, insbesondere über Anwendungen an Keimbahnzellen. Die Einbeziehung von Akteuren über den Kreis der Wissenschaft hinaus soll dazu beitragen, möglichst vielfältiges Wissen und verschiedene Perspektiven in den Meinungsbildungsprozess einzubeziehen. Insbesondere Patient/innen bzw. ihre Interessenvertretungen sowie andere zivilgesellschaftliche Organisationen, aber auch religiöse Gemeinschaften und die häufig nicht näher bestimmte allgemeine Öffentlichkeit sollen in der Debatte vertreten sein. Während den gewählten politischen Vertreter/innen (auf internationaler Ebene den Vereinten Nationen bzw. der WHO) die Rolle zugesprochen wird, regulatorische Entscheidungen vorzubereiten und zu treffen, soll die Förderung zivilgesellschaftlicher Aktivitäten und speziell von Beteiligungsverfahren dabei helfen, die Wissensbasis für diese Entscheidungen zu erweitern. In einigen Stellungnahmen wird die Schaffung unabhängiger Organisationen zur Beobachtung sowie zur Anregung der gesellschaftlichen Debatte vorgeschlagen. Die Einrichtung einer WHO-Kommission zum Genome Editing am Menschen sowie die Gründung des ARRIGE zur Förderung der wissenschaftlichen, ethischen und gesellschaftlichen Reflexion des Themas können als erste Schritte in diese Richtung verstanden werden.

Aktivitäten in anderen Ländern und auf internationaler Ebene

Wie bei vielen ethisch heiklen biomedizinischen Entwicklungen der vergangenen Jahre wurden bislang vor allem in Großbritannien gezielt Aktivitäten zur Einbindung gesellschaftlicher Gruppen organisiert. Der Nuffield Council on Bioethics erhob mithilfe mehrerer Konsultationen Perspektiven und Einstellungen der Bevölkerung, außerdem führten verschiedene Organisationen Onlinebefragungen unter Betroffenen genetischer Erkrankungen sowie der allgemeinen Bevölkerung durch. Zudem wurden durch mehrere Stiftungen sowie die Royal Society Dialogprojekte mit Betroffenen, Angehörigen und medizinischem Personal mit Erfahrungen im Bereich seltener Erkrankungen bzw. Unfruchtbarkeit sowie verschiedenen, aus der allgemeinen Bevölkerung rekrutierten Gruppen durchgeführt. Ein weiteres Beispiel für die Beteiligung gesellschaftlicher Gruppen sind die französischen Generalstände im Jahr 2018, ein breitangelegter gesellschaftlicher Diskussionsprozess, der im Rahmen der Novellierung des französischen Bioethikgesetzes verpflichtend vorgesehen ist. Dabei wurden sowohl Präsenzveranstaltungen als auch eine Onlineplattform als Formate des Austauschs genutzt. Genome Editing wurde jedoch nur am Rande behandelt.

Im Gegensatz zu diesen Aktivitäten wurde die Mehrzahl der bisherigen Veranstaltungen auf internationaler Ebene im Format von Expertendiskussionen gestaltet, bei denen die Perspektiven medizinischer oder ethischer Fachleute im Vordergrund standen. Vielbeachtete Impulse gingen von der Initiative der NAS und NAM aus, die (zum Teil mit weiteren Partnerorganisationen) u. a. zwei internationale Gipfeltreffen veranstalteten sowie einen

bzw. missbräuchlichen Einsatz (AP-NORC 2018; Funk/Hefferon 2018). Die öffentliche Finanzierung der Forschung zu Keimbahneingriffen an Embryonen wird von etwa der Hälfte der Befragten abgelehnt, jeweils ein Viertel spricht sich dafür aus bzw. ist in dieser Frage indifferent (AP-NORC 2018).

In Großbritannien hat die Royal Society 2017 eine umfassende Untersuchung (Fokusgruppen, Repräsentativbefragung) zur Anwendung von Genome Editing am Menschen, aber auch an Tieren und Pflanzen durchführen lassen, deren Ergebnisse in Bezug auf medizinische Anwendungen im Wesentlichen mit denen der international vergleichenden Studie übereinstimmen (van Mil et al. 2017). Etwas überraschend erscheint dabei, dass Korrekturen von Genveränderungen in der Befragung positiver bewertet werden, wenn sie auch an Nachkommen vererbt werden (also Keimbahneingriffe) als wenn sie auf die Behandelten beschränkt bleiben (also somatische Therapien). In den Fokusgruppendifkussionen fiel die Bewertung von Keimbahneingriffen dagegen ablehnender aus als der Eingriff in somatische Zellen (van Mil et al. 2017, S. 3 f.).

Bericht zum Genome Editing am Menschen veröffentlichten. Ebenfalls große Resonanz erfuhren der Bericht des Nuffield Council on Bioethics sowie die Aktivitäten des Deutschen Ethikrates zu Keimbahneingriffen. Eine unmittelbare Anbindung an politische Entscheidungsprozesse (z. B. die turnusmäßige Revision des Bioethikgesetzes in Frankreich oder die regelmäßig notwendige Erneuerung des haushaltsrechtlichen Sperrvermerks gegen die Zulassung klinischer Keimbahneingriffe in den USA), sei es auf nationaler oder internationaler Ebene, ließ sich nur bei einem kleinen Teil der Aktivitäten beobachten.

Aktivitäten und öffentlicher Diskussionsstand in Deutschland

Staatliche sowie wissenschaftliche Akteure in Deutschland sind vielfach in die internationalen Aktivitäten involviert, haben aber auch spezifisch den nationalen Diskurs angeregt und informiert. Ethische Expertengremien und wissenschaftliche Akademien und Forschungsorganisationen haben bereits früh Stellungnahmen zum Genome Editing veröffentlicht und zum Teil auch Dialogveranstaltungen durchgeführt. Das BMBF unterstützt – neben interdisziplinären Forschungsverbänden sowie Klausurwochen zu den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten des Genome Editings – in einer eigenen Fördermaßnahme Diskursprojekte zu bioethischen Aspekten, bei denen besonders Schüler/innen, aber auch Medienschaffende und die allgemeine Bevölkerung als Zielgruppe adressiert werden. In diesem Rahmen sowie durch Aktivitäten des BfR wurden mittlerweile zwei Bürgergutachten nach dem Modell von Konsensuskonferenzen erstellt, die differenzierte Positionen in Bezug auf Genome Editing und speziell Anwendungen am Menschen bzw. der menschlichen Keimbahn zeigen.

Auffällig (besonders im Vergleich zur Diskussion über die grüne Gentechnik) ist, dass sich zivilgesellschaftliche Akteure bisher nur in geringem Maß an der Debatte beteiligen. Auch in der deutschen Bevölkerung findet das Thema Genome Editing nur wenig Resonanz: Laut einer Repräsentativbefragung des BfR (2020) haben bislang nur 14 % der Befragten überhaupt etwas vom Thema Genome Editing gehört. In der medialen Berichterstattung ist das Thema jedoch durchaus präsent, eine Auswertung der überregionalen Printberichterstattung lässt eine seit 2013 steigende Intensität erkennen. Noch wenig untersucht sind dabei die Einstellungen der deutschen Bevölkerung zum Genome Editing am Menschen. Im internationalen Vergleich zeigt sich die Tendenz, dass Anwendungen, die der Verbesserung menschlicher Eigenschaften dienen sollen, besonders deutlich abgelehnt werden. Medizinische Eingriffe an Ungeborenen werden in Deutschland neutral und damit etwas negativer als in einigen anderen Ländern bewertet. Die somatische Gentherapie an Erwachsenen erfährt dagegen wie auch in anderen Ländern vergleichsweise breite Akzeptanz.

5 Die rechtliche Lage in Deutschland und international

Während bei der ethischen Analyse (und Debatte) die Frage diskutiert wird, welche Werte und Prinzipien Geltung beanspruchen können bzw. welchen Stellenwert sie einnehmen sollen, ist mit der Betrachtung der rechtlichen Grundlagen zunächst die Aufgabe verbunden, die Reichweite der geltenden Gesetze in Bezug auf die neuen technologischen Möglichkeiten zu untersuchen. Im Folgenden sollen daher die in Deutschland erlassenen gesetzlichen Regelungen, die mögliche Eingriffe am Menschen mittels Genome Editing betreffen, vorgestellt und analysiert werden. Dabei ist zwischen Eingriffen in somatische Zellen und solchen in Keim(bahn)zellen zu unterscheiden. Die folgenden Kapitel basieren wesentlich auf der Untersuchung der rechtlichen Rahmenbedingungen und des rechtlichen Diskurses, die im Rahmen der Gutachten zum Genome Editing in der somatischen Gentherapie (Abramowski-Mock et al. 2018; Kap. 5.1) sowie zu Keimbahninterventionen (Gassner et al. 2017; Ranisch/Henking 2017; Kap. 5.2 u. 5.3) erstellt wurden. Darüber hinaus können aus der Betrachtung des geltenden Rechts wie auch der ethischen Aspekte Optionen für die Gestaltung bzw. Begründung künftiger rechtlicher Regelungen abgeleitet werden. Dazu werden speziell für die Regulierung von Keimbahneingriffen in Kapitel 5.4 Beispiele aus anderen Ländern herangezogen, die ggf. als Orientierung für die in Kapitel 6 vorgestellten Optionen dienen können.

5.1 Regelungen zur somatischen Gentherapie

Die somatische Gentherapie (egal ob durch konventionelle gentechnische Methoden oder mittels Genome Editing) ist von Keimbahneingriffen 1. durch das Objekt unterschieden, auf das der Eingriff zielt, und 2. durch die mit der Behandlung verbundene Absicht:

1. Genetische Veränderungen an somatischen Zellen betreffen nur den behandelten Organismus, während Veränderungen in der Keimbahn auf die Nachkommen gerichtet sind und sich auch auf nachfolgende Generationen auswirken können (Fateh-Moghadam 2011, S. 152). Keimbahnzellen sind rechtlich in § 8 Abs. 3 ESchG definiert als »alle Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung«. Da Veränderungen der Erbinformation dieser Zellen auch nachfolgende Generationen betreffen können, werden sie rechtlich fundamental anders behandelt als genetische Veränderungen an somatischen Zellen. Bereits in der frühen Diskussion von Gentherapien in den 1980er Jahren wurde der letztgenannte Bereich als rechtlich unproblematisch angesehen, die Benda-Kommission folgerte (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 45): »Ein rechtlicher Handlungsbedarf besteht zur Zeit nicht.«
2. Veränderungen auch an Keim(bahn)zellen sind nach § 5 Abs. 4 Nr. 3 ESchG ausgenommen, wenn sie unbeabsichtigt infolge von »Impfungen, strahlen-, chemotherapeutische[n] oder andere[n] Behandlungen« erfolgen.

Sowohl in Bezug auf das Objekt als auch die Ziele einer Behandlung greift daher bei der somatischen Gentherapie das ESchG nicht. Allerdings gelten die Regelungen des Strafgesetzbuches (StGB) (insbesondere die Paragraphen des 17. Abschnitts zu den »Straftaten gegen die körperliche Unversehrtheit«) und des Arzneimittelrechts (Kasten 5.1). Für die Herstellung von Arzneimitteln mittels gentechnologischer Verfahren und ggf. für die Forschung an Gentherapien in der präklinischen Phase ist zudem das GenTG zu beachten. Es bezieht sich allerdings explizit nicht auf »die Anwendung von gentechnisch veränderten Organismen am Menschen« (§ 2 Abs. 3 GenTG).

Arzneimittelrechtlich sind somatische Gentherapien – inklusive solcher, bei denen Genome-Editing-Verfahren zum Einsatz kommen – Gentherapeutika¹¹⁸ und fallen unter die EU-weit geltende Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 114). Wie andere Arzneimittel unterliegen sie einer Pflicht zur Zulassung, die nur erfolgen kann, wenn die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik geprüft wurden und der Nutzen einer Anwendung in einem günstigen Verhältnis zu den Risiken steht. Durch die Regelung soll sichergestellt werden, dass das Leben, die Gesundheit und die Selbstbestimmung der an Gentherapiestudien beteiligten Patient/innen geschützt und Risiken für Dritte und für die Umwelt (Freisetzungsriskiken) minimiert werden (Fateh-Moghadam 2011, S. 154). Die Prüfung erfolgt europaweit zentral durch die EMA in Amsterdam (bis 2019 London), bei der dafür 2008 ein Ausschuss für neuartige Therapien eingerichtet wurde.

Die Regeln für die Durchführung der für eine Zulassung nötigen klinischen Studien sind in Deutschland im AMG festgelegt. Wichtige Voraussetzungen sind u. a. präklinische Versuche, die Zustimmung einer Ethikkommission und die Anwendung der Regeln guter klinischer Praxis,¹¹⁹ darunter Anforderungen an das Verfahren der Einwilligungserklärung. Die Genehmigung klinischer Studien zu Gentherapeutika erfolgt in Deutschland durch das Paul-Ehrlich-Institut (zu den Voraussetzungen und Kriterien einer Zulassung: Fateh-Moghadam 2011, S. 164 ff.). Weitere Anforderungen werden durch Richtlinien der EMA festgelegt und betreffen einen weiten Bereich, von möglichen Umweltbeeinträchtigungen durch den Einsatz von gentechnisch veränderten Organismen über Risiken durch Insertionsmutagenese bis zum Risikomanagement und der Nachsorge der Behandelten.¹²⁰

Bei allen klinischen Studien sind internationale Rechtsnormen wie die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zur medizinischen Forschung am Menschen sowie die Regeln der guten Herstellungspraxis¹²¹ einzuhalten (Kasten 5.1). Ein weiteres internationales und in den ratifizierenden Staaten rechtsverbindliches Instrument ist die Oviedo-Konvention. Dieses Abkommen wurde allerdings von Deutschland nicht ratifiziert und besitzt daher – ebenso wie seine Zusatzprotokolle – keine Gültigkeit (Kap. 5.4).

118 Als solche werden gemäß Richtlinie 2001/83/EG biologische Arzneimittel verstanden, die folgende Merkmale aufweisen: a) Sie enthalten einen Wirkstoff, »der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen«; b) ihre »therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz ... oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert«. Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten gelten nicht als Gentherapeutika. Faltus (2017, S. 66 f.) weist darauf hin, dass Verfahren der Genomeditierung auch bei therapeutischen Anwendungen eingesetzt werden können, die nicht zu den Gentherapeutika zählen. Auch solche Anwendungen sind aber – als somatische Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte – EU-weit von der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 erfasst.

119 Die Regeln guter klinischer Praxis (»Good Clinical Practice« – GCP) bei klinischen Studien sind international anerkannte und meist im jeweiligen Rechtssystem (in Deutschland etwa im AMG) verankerte Richtlinien für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien. Sie umfassen etwa Rollenfestlegung und Anforderungen an Auftraggeber einer Studie (Sponsor), Teilnehmende, Prüfstellung (z. B. eine Klinik), Ethikkommission und weitere Beteiligte, außerdem Festlegungen zum Ablauf von Studien, zu den dafür notwendigen Dokumenten und Einwilligungen (durch die Teilnehmenden) sowie Anforderungen an die eingesetzten Präparate.

120 www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products (7.5.2019)

121 Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice – GMP) bezeichnet Grundsätze und Anforderungen, die bei der Herstellung von Arzneimitteln und Therapeutika zu beachten sind. Sie sind in der EU in einem Leitfaden festgehalten (deutsche Übersetzung der für ATMP relevanten Leitlinien unter www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/B/Bekanntmachungen/2019-09-27_Bekanntmachung_AMWHV.pdf; 4.3.2021), auf den sich unterschiedliche Gesetze wie etwa das AMG beziehen. Sie umfassen sowohl allgemeine Anforderungen als auch konkrete Herstellungsbedingungen, im Fall von Gentherapien etwa spezielle Reinraumlabor.

Kasten 5.1 Wichtige Rechtsquellen für die somatische Gentherapie

Deutschland – formelle (unmittelbar rechtsverbindliche) Regelungen

- › Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 und 26 GG (die die Fortpflanzungsmedizin sowie weitere medizinische Maßnahmen dem Bereich der konkurrierenden Gesetzgebung zuweisen)
- › § 5 ESchG (Verbot der Veränderung von Keim[bahn]zellen)
- › §§ 223 ff. StGB (individuelle Heilversuche/Neulandmedizin)
- › § 4 IX AMG: Legaldefinition »Arzneimittel für neuartige Therapien«
- › § 4 b AMG: Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien
- › § 13 AMG: Herstellungserlaubnis
- › §§ 40, 41, 42 AMG: klinische Prüfung
- › Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)
- › GenTG: präklinische Forschung

Deutschland – informelle (mittelbar rechtsverbindliche) Regelungen

- › Ärztliches Berufsrecht ([Muster-]Berufsordnung)
- › Bundesärztekammer, Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen vom 20.1.1995

EU/international

- › Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien
- › Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur
- › Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel
- › Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
- › Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 4.4.1997, Art. 13: Zulässigkeit der Intervention in das menschliche Genom zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken; Verbot von Keimbahninterventionen
- › Entwurf eines Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung vom 18.7.2001 (CDBI/NF (2001) 5)
- › Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (2000)

Quelle: Abramowski-Mock et al. 2018, S. 113, nach Fateh-Moghadam 2011, S. 158 (aktualisiert)

Ausgenommen von den Vorschriften zum Zulassungsverfahren sind »Arzneimittel für neuartige Therapien, die nicht routinemäßig nach spezifischen Qualitätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden« (Art. 3 Nr. 7 Richtlinie 2001/83/EG). Die Nutzung unbestimmter Rechtsbegriffe wirft dabei schwierige Auslegungsfragen auf

(Fateh-Moghadam 2011, S. 162), allerdings gelten außerdem die Normen des AMG, das in § 4b Sondervorschriften für genau diese Arzneimittel für neuartige Therapien vorsieht. Faltus (2017, S. 68) weist auf die Möglichkeit hin, dass die gesamte Therapie am Bett der Betroffenen und in den Händen einer einzigen ärztlich verantwortlichen Person durchgeführt werden kann, wie es dank neuartiger Geräte möglich ist. In diesem Fall würde im Rechtssinn kein Gentherapeutikum in Verkehr gebracht und somit keine Zulassung benötigt. Allerdings ist in jedem Fall für die Herstellung des Arzneimittels eine behördliche Erlaubnis nötig und es müssen die Vorschriften für die Herstellung des Arzneimittels gemäß § 13 ff. AMG sowie die arztrechtlichen Haftungs- und berufsrechtlichen Regelungen beachtet werden.

Auch eine pränatale Gentherapie, also eine Behandlung somatischer Zellen von Föten im Mutterleib mittels Genome Editing, ist denkbar. Die Anwendung arzneimittelrechtlicher Normen wirft in diesem Fall allerdings rechtliche Probleme auf. Zwar geht Taupitz (2016a, S. 23) davon aus, dass eine solche Therapie – sofern sie auf somatische Zellen begrenzt bleiben könnte – vom ESchG nicht verboten ist, da sie die Erhaltung des Embryos zum Ziel hat. Allerdings entstehen durch die Behandlung auch Risiken für die Mutter, die von einem Eingriff nur mittelbar profitiert, wenn sie selbst nicht von der Krankheit betroffen ist. Daher stünde eine pränatale Gentherapie in Konflikt mit den Vorschriften des AMG und es wäre eine gesonderte rechtliche Regelung nötig, um diese Therapieform klinisch anwenden zu können (Fateh-Moghadam 2011, S. 176).

5.2 Regulierung von Keimbahneingriffen durch das ESchG

5.2.1 Entstehung des ESchG

Genetische Eingriffe in die menschliche Keimbahn sind in Deutschland im ESchG geregelt. Es verbietet nicht nur die »missbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken« (§ 1) und die »missbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen« (§ 2), sondern auch die »künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen« (§ 5).

Das Gesetz wurde 1990 vom Deutschen Bundestag beschlossen und trat am 1. Januar 1991 in Kraft. Es stellt eine Reaktion auf die Entwicklungen der Fortpflanzungsmedizin und der Gentechnik in den 1970er und 1980er Jahren und die sich daraus ergebende Frage dar, welche Möglichkeiten genutzt und welche Grenzen gezogen werden sollen. Bewusst wurden nicht nur die damals bestehenden, sondern auch absehbare zukünftige Möglichkeiten der Fortpflanzungsmedizin diskutiert und der gesetzlichen Regelung unterworfen.¹²² Als Strafgesetz reguliert das ESchG missbräuchliche Anwendungen fortpflanzungsmedizinischer Techniken durch Verbote. Dieser Zuschnitt war der damals fehlenden Gesetzgebungskompetenz des Bundes im Bereich der Fortpflanzungsmedizin geschuldet, die eine differenziertere Regulierung der einzelnen Techniken durch den Bund nicht erlaubte (eine entsprechende Grundgesetzänderung erfolgte erst 1994 im Rahmen der damaligen Verfassungsreform).

Die Regulierung der Gentherapie war bereits im Kontext der Gesetzgebung zum GenTG, das 1990 erlassen wurde und in Kraft trat, diskutiert worden. Die Anwendung gentechnisch veränderter Organismen und gentechnischer Methoden am Menschen wurde dabei allerdings bewusst ausgeschlossen und dem ESchG (mit dem Verbot intendierter Keimbahnveränderungen) sowie dem AMG (für die somatische Gentherapie) vorbehalten.¹²³ Die Formulierung des ESchG geht insbesondere auf eine 1984 von den Bundesministern für Forschung und Technologie sowie Justiz einberufene interdisziplinäre Sachverständigenkommission (Benda-Kommission; Kap. 3) zurück. Sie

122 In den Debatten im Deutschen Bundestag wurden beispielsweise die Aufspaltung von genetischer und austragender Mutterschaft, die Forschung an überzähligen Embryonen, die Züchtung von Menschen, das Klonen, die Selektion nach Geschlecht, die Vorausbestimmung von Eigenschaften und Aussehen eines Kindes, Eugenik im Sinne einer »Selektion nach wertvollen und minderwertigen Menschen« sowie das Einfrieren von Embryonen »auf Vorrat« genannt (Deutscher Bundestag 1989, S. 14173 f.).

123 Jedoch gilt hinsichtlich des Risikos der Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen bei der präklinischen Entwicklung von Gentherapeutika für die In-vitro-Teilschritte das GenTG (Fateh-Moghadam 2011, S. 159).

beschäftigte sich mit der In-vitro-Fertilisation, mit der Genomanalyse und »mit den ethischen und rechtlichen Fragen der damals noch als Zukunftsvision geltenden Gentherapie beim Menschen« (Gassner et al. 2017, S. 15). Auch wenn die Keimbahntherapie als zur damaligen Zeit »nicht möglich« betrachtet wurde (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 46), widmete sich der 1985 erschienene Abschlussbericht ihr vergleichsweise ausführlich auf vier Seiten. Die darin enthaltenen grundlegenden Argumentationsmuster prägen bis heute den Diskurs.

Hauptaspekt der Argumentation, die ein explizites gesetzliches Verbot von Keimbahneingriffen empfahl, war das Risiko, unerwünschte genetische Veränderungen und damit eine Gefahr für das Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit herbeizuführen. Eine Selektion derjenigen Embryonen, bei denen die Veränderung erfolgreich war, lehnten die Kommissionsmitglieder aus ethischen Gründen ab: »Es würde ... die Vernichtung der Mehrzahl der einem Gentransfer unterzogenen Embryonen und damit die Vernichtung artspezifischen menschlichen Lebens ins Kauf genommen werden müssen« (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 45).

Aber auch gegen einen möglicherweise zielgenauen Eingriff wurden »erhebliche Bedenken« geltend gemacht (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 45). Dazu zählte insbesondere die Sorge vor medizinisch nicht indizierten Anwendungen – hier sahen die Kommissionsmitglieder das Problem, konkrete Normvorstellungen zur Grundlage von Entscheidungen über Therapiebedürftigkeit zu machen: Einen Menschen »an einer vermeintlich richtigen Norm zu messen und genetisch auf diese Norm hin zu manipulieren, würde zugleich auch dem Menschenbild des Grundgesetzes (GG) widersprechen und den Menschen zutiefst in seiner Würde verletzen« (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 46). Eine Ausnahme hielten sie dann für vorstellbar, wenn erstens ein Konsens über bestimmte, besonders schwere monogene Erbkrankheiten gefunden würde, die durch einen Eingriff in die Keimbahn verhindert werden könnten, wenn zweitens dieser hinreichend zielgenau und sicher durchgeführt werden könnte und wenn drittens außerdem eine Ausdehnung des Anwendungsbereichs und ein möglicher Missbrauch hinreichend sicher verhindert werden könnten. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe waren sich aber nicht einig, ob das Verbot strafbewehrt sein sollte oder ob eine verwaltungsrechtliche Vorschrift als Verbot mit Erlaubnisvorbehalt ausreichend wäre. Während für erstere Lösung die hohe Schutzwürdigkeit des bedrohten Rechtsguts sprach, wäre damit eine zukünftig möglicherweise gewünschte Änderung erschwert worden, und es hätte die Gefahr bestanden, dass möglicherweise medizinisch Forschende diskriminiert worden wären, was durch die zweitgenannte Lösung nicht der Fall gewesen wäre.

Im Entwurf des ESchG wurde der ersten Variante der Vorzug gegeben und das Verbot zum einen mit der Pflicht begründet, »die Grenzen des rechtlich Zulässigen« festzulegen, zum anderen durch Verweis darauf, dass es so den Forschenden und medizinisch Tätigen erleichtert werde, »Ansinnen Dritter, problematische Manipulationen im Bereich der Fortpflanzungsmedizin vorzunehmen«, abzulehnen (Bundesregierung 1989, S. 6). Das zentrale Argument für das Verbot beruhte auf der Sorge vor unverantwortlichen Versuchen am Menschen, die zur Entwicklung von Keimbahntherapien nötig wären. Dabei könnte es zu »schwersten Missbildungen oder sonstigen Schädigungen« kommen (Bundesregierung 1989, S. 11), die irreversibel wären. Dadurch könnten das Grundrecht auf Leben und körperliche Unversehrtheit sowie die menschliche Würde bedroht sein. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass die Gefahr des Missbrauchs etwa in Form einer Menschenzüchtung bestünde. Die grundsätzlichen Bedenken der Benda-Kommission wurden zwar erwähnt, aber nicht weiter vertieft, da bereits angesichts der Risiken für Leben und Gesundheit sowie einer möglichen Verletzung der menschlichen Würde ein Verbot gerechtfertigt erschien.¹²⁴

124 Eine ganz ähnliche Argumentation findet sich im Teilbericht Stammzellforschung der Enquete-Kommission »Recht und Ethik der modernen Medizin« (Enquete-Kommission 2001, S. 29). Die Enquetemitglieder sehen Eingriffe in die menschliche Keimbahn als unzulässig an, weil sie mit unkontrollierbaren Risiken verbunden sind und nicht zu rechtfertigende Versuche an Menschen voraussetzen. Zudem kann ein Eingriff in das Genom ohne Zustimmung der davon Betroffenen auch nicht durch mögliche therapeutische Ziele legitimiert werden.

5.2.2 Was verbietet bzw. was erlaubt das ESchG?

Nach § 5 ESchG wird mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft, wer die Erbinformationen einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert (§ 5 Abs. 1 ESchG), eine menschliche Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung verwendet (§ 5 Abs. 2 ESchG) oder dies versucht (§ 5 Abs. 3 ESchG). Keimbahnzellen sind in § 8 ESchG definiert (Kasten 5.2). Üblicherweise wird unter der Keimbahn die Abfolge von Zellen verstanden, die bei der befruchteten Eizelle (Zygote) beginnt und im Lauf der Individualentwicklung des Menschen schließlich zur Bildung seiner Keimdrüsen und der darin gebildeten Keimzellen (Eizellen und Spermien) führt (Spektrum.de 1999). Explizit wurde auch die Eizelle im Stadium vom Eindringen der Samenzelle bis zur Verschmelzung der Kerne in den Schutz der Keimbahn einbezogen (Bundesregierung 1989, S. 12).

Kasten 5.2 Auszüge aus dem Embryonenschutzgesetz

§ 5 Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen

- (1) Wer die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer eine menschliche Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung verwendet.
- (3) Der Versuch ist strafbar.
- (4) Absatz 1 findet keine Anwendung auf
 1. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer außerhalb des Körpers befindlichen Keimzelle, wenn ausgeschlossen ist, dass diese zur Befruchtung verwendet wird,
 2. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer sonstigen körpereigenen Keimbahnzelle, die einer toten Leibesfrucht, einem Menschen oder einem Verstorbenen entnommen worden ist, wenn ausgeschlossen ist, dass
 - a) diese auf einen Embryo, Foetus oder Menschen übertragen wird oder
 - b) aus ihr eine Keimzelle entsteht,sowie
 3. Impfungen, strahlen-, chemotherapeutische oder andere Behandlungen, mit denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist.

§ 8 Begriffsbestimmung

- (1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.
- (2) In den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Kernverschmelzung gilt die befruchtete menschliche Eizelle als entwicklungsfähig, es sei denn, dass schon vor Ablauf dieses Zeitraums festgestellt wird, dass sich diese nicht über das Einzellstadium hinaus zu entwickeln vermag.
- (3) Keimbahnzellen im Sinne dieses Gesetzes sind alle Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle

vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung.

Gegenstand der Regelung sind Handlungen, die auf die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle abzielen. Erfasst sind nicht nur die den Genen zugeordneten DNA-Sequenzen, sondern die gesamte DNA mit allen Basenpaaren je Chromosomensatz (Ranisch/Henking 2017, S. 106). Als zu verhindernde Tathandlung gilt die künstliche Veränderung der Erbinformation der Keimbahnzellen bzw. die Verwendung einer Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung. Eine Veränderung bei nur einem Basenpaar des Gesamtgenoms reicht dabei aus (Gassner et al. 2017, S. 22; Günther 2014, § 5 Rn. 12), zudem ist bereits der Versuch strafbar. Eine Unterscheidung nach dem mit dem Eingriff verbundenen Zweck (z. B. therapeutischer Effekt oder genetisches Enhancement) wird im Gesetz nicht vorgenommen.

In § 5 Abs. 4 ESchG werden drei Ausnahmen vom Verbot benannt. Nicht bestraft wird

- › die künstliche Veränderung der Erbinformation einer außerhalb des Körpers befindlichen Keimzelle, wenn ausgeschlossen ist, dass diese zur Befruchtung verwendet wird;
- › die künstliche Veränderung der Erbinformation einer sonstigen körpereigenen Keimbahnzelle (die einer toten Leibesfrucht, einem Menschen oder einem Verstorbenen entnommen worden ist), wenn ihre Übertragung auf einen Embryo, Fötus oder Menschen ausgeschlossen ist bzw. wenn ausgeschlossen ist, dass aus ihr eine Keimzelle entsteht;
- › die nicht intendierte Veränderung von Erbinformationen bei Eingriffen wie Impfungen, Bestrahlung, Chemotherapie (Ranisch/Henking 2017, S. 107).

Mit dem dritten Punkt werden nicht intendierte Veränderungen, wie sie bei den genannten therapeutischen Maßnahmen als Nebenwirkung auftreten können, von der Strafbarkeit ausgenommen. Die weiteren Ausnahmen sollen der Forschungsfreiheit Rechnung tragen und ermöglichen Experimente an Keim(bahn)zellen. Zur Begründung wird auf die Möglichkeit verwiesen, dass »eine Forschung an Keimbahnzellen im Hinblick auf das künftige menschliche Leben außerordentlich wertvolle Kenntnisse bringen könne« (Rechtsausschuss 1990, S. 16). Dabei muss allerdings ausgeschlossen sein, dass es zu einer Gefährdung eines Individuums kommt (Bundesregierung 1989, S. 11). Deshalb kommt es nicht auf die subjektive Vorstellung der Täterin bzw. des Täters, sondern auf objektive Merkmale an, beispielsweise auf den biologischen Zustand der Zellen oder entsprechende Sicherheitsvorkehrungen (Günther 2014, § 5 Rn. 21). Auch entsprechend der SKIP-Argumentation handelt es sich hier nicht um schützenswertes – weil noch nicht entstandenes – Leben.

5.2.3 Potenzielle Regelungslücken

Seit der Verabschiedung des ESchG im Jahr 1990 hat sich die naturwissenschaftliche bzw. medizinische Forschung in den vom Gesetz betroffenen Feldern zum Teil deutlich weiterentwickelt. Die der Gesetzgebung vorausgehenden Aktivitäten der Wissensaneignung durch Regierung und Parlament (Kap. 3) waren in ihrer Blickrichtung zwar bereits weit über den Stand der Technik der damaligen Zeit hinaus gerichtet. Beispielsweise diskutierte die Benda-Kommission die Möglichkeit eines Zellkerntransfers, der damals nur in Tierversuchen erprobt wurde, und bewertete das menschliche reproduktive Klonen vorausschauend »ohne Rücksicht auf die Art der angewandten Methode« als unzulässig (Bundesminister für Forschung und Technologie 1985, S. 35). Doch zum einen kommt es aufgrund der verfassungsrechtlich gebotenen Wortlautgrenze für die Auslegung von Strafnormen (Art. 103 Abs. 2 GG) auf die genaue sprachliche Fassung an, sodass nicht ohne Weiteres Analogieschlüsse gezogen werden können; zum anderen können sich durch damals nicht absehbare Entwicklungen Regelungslücken

ergeben haben, sodass zu prüfen ist, inwiefern das Gesetz die gesamte Bandbreite des technisch Machbaren bzw. zukünftig Möglichen im Bereich von Keimbahneingriffen abdeckt.

Anwendung von Verfahren des Zellkerntransfers

Eine mögliche Lücke des Verbots von Keimbahneingriffen beim Menschen besteht hinsichtlich des Verfahrens des Zellkerntransfers. Dieses Verfahren wird beispielsweise bei einer Mitochondrienersatztherapie angewendet, mit der Frauen mit einer erblichen Mitochondrienfehlfunktion geholfen werden soll, Kinder zu bekommen, die nicht von dieser Fehlfunktion betroffen sind.¹²⁵ Bei diesem Verfahren werden gesunde Mitochondrien¹²⁶ über gespendete und entkernte Eizellen bzw. befruchtete Eizellen zur Verfügung gestellt. In diese entkernten Zellhüllen einer Spenderin – also Zellen, aus denen die Zellkerne entfernt wurden, alle sonstigen Bestandteile, einschließlich der Mitochondrien, aber erhalten bleiben – werden dann von der betroffenen Frau (in deren Uterus der so erzeugte Embryo eingepflanzt werden soll) entweder der Zellkern aus einer Eizelle (Spindeltransfer) oder die Vorkerne der befruchteten Eizelle eingesetzt (Vorkerntransfer). Je nach Vorgehensweise erfolgt also zunächst der Zellkerntransfer und dann die Befruchtung oder es werden zunächst die Eizelle der Spenderin und der betroffenen Frau befruchtet und danach erfolgt ein Austausch der Vorkerne (d. h. der noch nicht miteinander verschmolzenen Kerne der Eizelle und des befruchtenden Spermiums). Da die Mitochondrien ebenfalls Erbinformation enthalten (wenn auch nur einen sehr kleinen Teil der Gesamt-DNA von Zellen mit nur 13 der ca. 20.000 menschlichen proteinkodierenden Gene), stellt die Behandlung einen genetischen Eingriff in die Keimbahn dar.

Juristisch ist umstritten, inwiefern das Verfahren des Zellkerntransfers durch das ESchG erfasst wird. So wird argumentiert, dass ein beinahe vollständiger Austausch der Erbinformation keine Veränderung darstellt, sondern eine andere, nicht von § 5 ESchG erfasste Handlung (Günther 2014, § 5 Rn. 14). Hierbei spielt die Wortlautgrenze eine wichtige Rolle.¹²⁷ Deuring (2017, S. 217) wertet den Fall anders, da sie das Gesamtgenom (inklusive des mitochondrialen Anteils) betrachtet und als entsprechend verändert ansieht. Außerdem stelle ein Austausch »die weitest gehende Veränderung dar, die es gibt« (Deuring 2017, S. 218).

Neben der Frage, ob eine Veränderung vorliegt, ist zu prüfen, inwiefern es sich bei der entkernten Eizelle der Spenderin noch um eine Zelle handelt oder nicht vielmehr um einen Zellrest, der durch das ESchG nicht erfasst wird (letztere Ansicht vertreten Günther [2014, § 5 Rn. 14] und Bülow [1997, A-721 ff.]; Deuring [2017] kritisiert diese). Außer mit Blick auf das Verbot von Keimbahneingriffen (§ 5 ESchG) ist diese Frage auch für das Verbot der Verwendung fremder Eizellen bzw. der nicht zur Erzielung einer Schwangerschaft beabsichtigten Befruchtung (§ 1 ESchG) relevant. Taupitz (2016c) argumentiert, dass es auf die Kern-DNA ankommt und daher die verwendete Eizelle insgesamt nicht fremd im Sinne des ESchG ist. Deuring (2017, S. 220) nimmt dagegen die gesamte Zelle in den Blick und verweist auch auf das Regelungsziel, eine gespaltene Mutterschaft zu verhindern. Während somit die Zulässigkeit des Spindeltransfers als strittig gelten kann, fällt die Beurteilung beim Vorkerntransfer klarer aus: Da nach § 1 Abs. 2 bereits verboten ist, künstlich ein Spermium in eine Eizelle eindringen zu

125 Klinische Erfahrungen mit der Mitochondrienersatztherapie sind noch »äußerst limitiert« (Kornblum et al. 2021, S. 13). Je ein wissenschaftlich dokumentierter Fall ist aus Mexiko und Griechenland bekannt, zudem sollen mehrere Kinder in der Ukraine nach Mitochondrienersatztherapie geboren worden sein (Fußnote 143, Kap. 5.4).

126 Mitochondrien sind von Membranen umgebene Zellbestandteile (Organellen), welche die Zellen mit Energie versorgen, aber auch weitere wichtige Funktionen in Zellen haben. Sie besitzen ein eigenes (jedoch nicht alle ihre Funktionen und Strukturen kodierendes) Genom und werden in der Regel bei der Befruchtung nur über die Mutter, also über der Eizelle, weitergegeben (die väterlichen Mitochondrien werden nach der Befruchtung abgebaut).

127 Auch in der Debatte um die Mitochondrienersatztherapie in Großbritannien ging es um die Frage, ob die Therapie eine genetische Veränderung oder einen Austausch darstellt. Der Hintergrund war allerdings die (biologische) Frage, ob eine künstliche genetische Veränderung vorgenommen wird oder ob lediglich ein Teil des Genoms durch einen anderen, ebenfalls natürlich geschaffenen Teil ersetzt wird – Letzteres wurde schließlich von den Behörden für die Mitochondrienersatztherapie angenommen (Scott/Wilkinson 2017, S. 902).

lassen, ohne damit eine Schwangerschaft der Frau, von der die Eizelle stammt, herbeiführen zu wollen, ist dieses Vorgehen nicht zulässig (Coester-Waltjen 2014).

Ebenfalls mittels des Zellkerntransfers ist es möglich, in eine (entkernte) menschliche Eizelle den Zellkern einer tierischen Eizelle einzusetzen bzw. das Verfahren umgekehrt anzuwenden. Auch dabei wird in die Keimbahn eingegriffen, zugleich könnten auf diese Weise hybride Mensch-Tier-Mischzellen entstehen (Chimären). In der juristischen Debatte wird auch hier wieder das Argument vorgebracht, ein Austausch der gesamten Kern-DNA sei dem Wortlaut nach keine Veränderung und das Vorgehen damit kein Verstoß gegen § 5 ESchG (Ranisch/Henking 2017, S. 109). Außerdem stellt sich die Frage, inwiefern die entkernte Zelle noch als solche im Sinne des ESchG zu sehen ist. Sofern bei dem Verfahren ein Embryo im Sinne des ESchG verwendet wird, kann auch argumentiert werden, dass ein solches Handeln von § 2 ESchG erfasst wird, wonach ein Embryo durch Entkernung einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck zugeführt wäre, denn es gibt ihn danach nicht mehr. Nicht zuletzt bezieht sich das Verbot von Keimbahneingriffen nur auf Veränderungen an menschlichen Zellen und nur auf Fälle, in denen eine Befruchtung nicht ausgeschlossen ist (Bundesregierung 1998, S. 21). Aufgrund der Verbindung mit einer Befruchtung greift auch das in § 7 ESchG festgeschriebene Verbot der Chimären- bzw. Hybridbildung im Fall eines Zellkerntransfers nicht (Taupitz 2016a, S. 24). Außerdem ist fraglich, ob ein Verstoß gegen das Klonierungsverbot (§ 6) vorliegt. Denn darin ist nur von menschlichen Embryonen die Rede (Deutscher Ethikrat 2011a, S. 44) und es stellt sich – wie bei der Mitochondrienersatztherapie – die Frage, ob bei einem Austausch nur der Kern-DNA von einer »gleichen Erbinformation« auszugehen ist, wodurch erst der Tatbestand des Klonierens erfüllt wäre.

Umwandlung von somatischen Zellen in Keimzellen durch Reprogrammierung

Eine zweite potenzielle Lücke des Verbots von Keimbahneingriffen entsteht durch die Möglichkeit, somatische Zellen durch Reprogrammierung in iPS-Zellen umzuwandeln. Aus iPS-Zellen wiederum lassen sich ganz unterschiedliche Zellen differenzieren. Zumindest im Tierversuch ist es bereits gelungen, aus ihnen auch Keimzellen bzw. deren Vorläuferzellen herzustellen (In-vitro-Gametogenese; Kap. 2.3.3). Die iPS-Zellen bzw. die aus ihnen gewonnenen Keimzellen oder Keimzellvorläuferzellen könnten zukünftig mittels Genome Editing in ihrer Erbinformation verändert werden, ohne dass dies zwangsläufig gemäß § 5 ESchG verboten wäre. Denn die Veränderung erfolgt nicht an einer Keim(bahn)zelle in der Definition des ESchG, sondern an einer künstlich geschaffenen Zelle und fällt nach Meinung vieler Jurist/innen nicht unter das Verbot von Keimbahneingriffen (Deutscher Ethikrat 2014; Faltus 2016, S. 243; Taupitz 2016a, S. 24). Günther (2014, § 5 Rn. 10) argumentiert allerdings, dass das Gesetz keine Aussage über den Gewinnungsprozess von Keimzellen enthält und daher auch künstlich hergestellte Keimzellen unter den Tatbestand des § 5 ESchG fallen. Bei der Erzeugung einer Eizelle über den Weg der Reprogrammierung einer somatischen Zelle und bei der Verwendung dieser Eizelle zur Fortpflanzung bei einer Frau, die nicht Spenderin der somatischen Zelle ist, greift außerdem das Verbot nach § 1 Abs. 1 und 2 ESchG (Deutscher Ethikrat 2014, S. 5).

Bisherige Experimente zu Keimbahneingriffen an menschlichen Embryonen werden vom ESchG erfasst

Ein Blick auf die bislang im Bereich von Keimbahneingriffen durchgeführten Experimente mit Verfahren des Genome Editings (Kasten 2.6, Kap. 2.3.1) zeigt, dass die Regelungen des ESchG für alle gegenwärtig durchgeführten Vorhaben ihren Zweck, d. h. ein Verbot von Keimbahneingriffen und Forschung an menschlichen Embryonen, erfüllen. Zunächst fallen die Verfahren der Genomeditierung als gezielte Eingriffe in die Erbinformation menschlicher Keimbahnzellen unter das ESchG (Ranisch/Henking 2017, S. 112 ff.). Dabei ist es unerheblich,

ob einzelne Gene nach einem durch Genom-Editing-Werkzeuge eingeführten DNA-Doppelstrangbruch über NHEJ-verursachte Deletionen oder Insertionen ausgeschaltet oder mittels HDR gezielt verändert werden. Wie erwähnt, reicht bereits der Austausch einzelner Basenpaare, wie sie insbesondere durch Base Editors möglich ist, zur Erfüllung des Tatbestands einer Veränderung der Erbinformation. Sowohl der (frühe) Embryo als auch die Keimzellen (wenn mit diesen eine Befruchtung nicht ausgeschlossen ist) sind durch die gesetzlichen Vorschriften geschützt.

Damit sind beispielsweise auch Experimente wie die der Gruppe um Shoukhrat Mitalipov (Ma et al. 2017) nach deutschem Recht unzulässig (Gassner et al. 2017, S. 22 f.). Bei diesen Experimenten wurde das CRISPR-Cas-System zusammen mit einem Spermium in eine Eizelle eingebracht und auf diese Weise die Erbinformation künstlich modifiziert. Der genaue Zeitpunkt der Veränderung (vor der Verschmelzung der Kerne – und damit der Entstehung des Embryos – oder danach) lässt sich jedoch nicht feststellen. Da aber sowohl die Veränderung einer Keimbahnzelle (wozu nach § 8 Abs. 3 ESchG auch die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung zu zählen ist) als auch die Benutzung einer genetisch veränderten Keimzelle zur Befruchtung verboten ist und die Ausnahmen zur Erforschung nach § 5 Abs. 4 aufgrund der vorgenommenen Befruchtung nicht greifen, wären solche Experimente in Deutschland nicht zulässig. Zudem sind die Versuche nach § 1 Abs. 1 Nr. 2 ESchG strafbar, weil die Eizelle zu einem anderen Zweck als zur Herbeiführung einer Schwangerschaft befruchtet wurde. Schließlich könnten entsprechende Experimente auch als missbräuchliche Verwendung von Embryonen nach § 2 Abs. 1 ESchG strafbar sein (Ranisch/Henking 2017, S. 113).

Eine Reihe von Forschungsteams hat tripronukleare menschliche Embryonen behandelt (Kang et al. 2016; Li et al. 2017; Liang et al. 2015; Tang et al. 2017; Zhou et al. 2017). Dies wurde zum Teil damit begründet, dass ethischen Bedenken begegnet werden sollte (Liang et al. 2015, S. 364; Kap. 3.1). Tripronukleare Embryonen gelten als nicht lebensfähig, weil sie meist in frühen Schwangerschaftsstadien abgestoßen werden. In seltenen Fällen können sie sich aber weiterentwickeln und es können Kinder geboren werden (die allerdings die Geburt nur kurz überleben und schwere Fehlbildungen aufweisen; Kap. 2.3.1). Aus rechtlicher Sicht stellt sich die Frage, inwiefern solche Embryonen von der Definition nach § 8 Abs. 1 und 2 ESchG erfasst sind, wonach es u. a. auf die Entwicklungsfähigkeit der befruchteten Eizelle ankommt (Ranisch/Henking 2017, S. 113 f.). Als nicht entwicklungsfähig im Sinne des Gesetzes gelten Embryonen, die »arretiert« sind (zur juristischen Diskussion siehe Günther 2014, § 2 Rn. 13; Taupitz 2014, § 8 Rn. 19). Allerdings ist im ESchG nicht explizit geregelt, welcher Grad an Entwicklungsfähigkeit gegeben sein muss, damit der Schutz des Embryos greift. Mit Blick auf die Möglichkeit einer Entwicklung bis zur Geburt und das Regelungsziel des ESchG, die Verwendung von Embryonen zu Forschungszwecken auszuschließen, sehen Ranisch und Henking (2017, S. 114) Versuche an tripronuklearen Embryonen in Deutschland als unzulässig an. Sie verweisen allerdings darauf, dass diese Frage umstritten ist (so auch Bonas et al. 2017, S. 10; Taupitz 2016a, S. 26).

5.2.4 Weitere mögliche Konfliktbereiche im Recht

EU-weite Regulierung klinischer Prüfungen

Neben dem ESchG existiert in Deutschland noch eine zweite Norm, die Eingriffe in die Keimbahn unter bestimmten Umständen verbietet. Art. 90 der Verordnung (EU) 536/2014¹²⁸ untersagt EU-weit die Durchführung von gentherapeutischen klinischen Versuchen, bei denen die Keimbahn der Teilnehmenden verändert wird. Als Ver-

128 Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

ordnung hat diese Regelung unmittelbare Wirksamkeit in den Mitgliedstaaten der EU. Allerdings gilt die Verordnung bisher noch nicht, da erst ein Onlineportal für die Antragstellung und den Informationsaustausch eingerichtet werden muss (dessen Fertigstellung war ursprünglich für 2015 vorgesehen).¹²⁹ Seit 2001 gilt noch immer die Richtlinie 2001/20/EG, die in Art. 9 Abs. 6 eine gleichlautende Regelung enthält, jedoch als Richtlinie in den Mitgliedstaaten nicht unmittelbar geltendes Recht ist. Nach Fateh-Moghadam (2011, S. 159, Fußnote 23) geht die Formulierung noch über das ESchG hinaus, indem jede Einwirkung auf die Keimbahn, unabhängig von der Intention, ausgeschlossen werden soll.

Grenzüberschreitende Mobilität

Ein in Zusammenhang mit der Regulierung vorstellbarer Keimbahneingriffe diskutiertes Problem betrifft die Möglichkeit, einem Verbot in Deutschland durch Reisen in ein anderes Land zu entgehen, in dem die Regulierung weniger restriktiv ist. Auch wenn solche Fälle in Bezug auf Keimbahneingriffe bislang rein hypothetisch sind, kommt es in einigen Bereichen der Fortpflanzungsmedizin bereits zu solchen Verlagerungen und damit verbundenen Problemen. Im Bereich der Stammzellforschung ist in Deutschland die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen verboten, in anderen Ländern aber nicht. Daher musste im 2002 erlassenen und 2008 reformierten Stammzellgesetz¹³⁰ der Umgang mit den Ergebnissen der Forschungsarbeiten im Ausland geregelt werden, insbesondere auf materieller Ebene (Import von Zelllinien und Forschung daran in Deutschland).¹³¹

Im Bereich der assistierten Reproduktion wird beobachtet, dass Menschen ins Ausland reisen, um dort Behandlungen durchführen zu lassen, die in ihrem Heimatland, z. B. aufgrund gesetzlicher Bestimmungen, nicht verfügbar sind, u. a. Eizellspenden und die Inanspruchnahme von Leihmutterchaft (Revermann/Hüsing 2011, S. 171). Für die Behandelten hat dies in der Regel keine Strafbarkeit zur Folge (Taupitz 2016b, S. 42), allerdings können sich Probleme ergeben, etwa weil Informationen über die Art bzw. die Qualität des Angebots an Behandlungen nicht verfügbar sind oder weil eine Anschlussbehandlung im Heimatland aufgrund der anderen rechtlichen Beurteilung nicht gewährleistet ist (Bayefsky 2016, S. 45). Außerdem können sich juristische Konflikte beispielsweise im Abstammungs- bzw. Personenstandsrecht aus den unterschiedlichen Gesetzen in Behandlungs- und Heimatland ergeben (Thorn 2008). Diese Beispiele zeigen, dass sich aus international unterschiedlichen Regelungen fortpflanzungsmedizinischer Maßnahmen rechtliche Folgeprobleme für alle Beteiligten ergeben können.

Mögliche Probleme der Rechtsdurchsetzung

Neben möglichen Konflikten, die aus den international unterschiedlichen rechtlichen Bedingungen folgen könnten, können sich bei zukünftig möglichen Keimbahneingriffen Probleme der Rechtsdurchsetzung stellen. Denn Genome Editing erfordert – abgesehen von der Einbindung einer fortpflanzungsmedizinischen Einrichtung – einen vergleichsweise geringen Aufwand (Cyranski 2019c, S. 442; Mathews et al. 2015, S. 160). Dem chinesischen

129 www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation (28.2.2021). Als Grund für die Verzögerung werden technische Schwierigkeiten bei der Systementwicklung genannt. Als neuer Termin ist Dezember 2021 geplant. Ein weiterer Grund für die Verzögerung dürfte der durch den Austritt Großbritanniens aus der EU bedingte Umzug der EMA von London nach Amsterdam gewesen sein (www.gmp-navigator.com/gmp-news/imps-ema-aktualisiert-die-zeitschiene-fuer-portal-und-datenbank; 28.2.2021).

130 Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG)

131 Auf personeller Ebene (Beteiligung an Forschungsarbeiten im Ausland) bestand zunächst aufgrund der Regelungen des Strafgesetzbuches für Taten im Ausland eine gewisse Unsicherheit, inwieweit auch Forschungsarbeiten im Ausland bzw. Kooperationen mit ausländischen Forschenden unter das Verbot des StZG fallen (Eser/Koch 2003, S. 61 ff.). Durch die Novellierung 2008 wurde die Strafbarkeit auf die Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland begrenzt (Gerke/Taupitz 2018, S. 210 f.).

Forscher He Jiankui ist es beispielsweise anscheinend gelungen, mit seiner klinischen Anwendung unterhalb der Aufmerksamkeitsschwelle von Behörden und der breiten internationalen Scientific Community zu bleiben (Begley/Joseph 2018).¹³² Daher könnte es schwierig sein, missbräuchliche Anwendungen dieser Techniken am Menschen aufzudecken und zu verfolgen. Allerdings ist für die Anwendung von Genome Editing am Menschen im Bereich der Fortpflanzungsmedizin über die Manipulation einzelner Zellen hinaus die Zusammenarbeit ganz unterschiedlicher Professionen und entsprechender Einrichtungen nötig (Kinderwunschlinik, humangenetisches Labor etc.) Als Negativbeispiel für eine mangelhafte Rechtsdurchsetzung im Bereich zell- und gentherapeutischer Verfahren wird häufig die Stammzellmedizin angeführt (Charo 2019, S. 978; Knoepfler 2018) – in den USA wie auch in Deutschland und anderen Ländern bieten medizinische Einrichtungen Stammzelltherapien trotz existierender Regulierung ohne eine den gesundheitlichen Risiken angemessene Überwachung durch Behörden bzw. Belege für ihre Wirksamkeit an (Faltus et al. 2017; Knoepfler 2018; McMahon 2014).

5.3 Verfassungsrechtliche Rahmenbedingungen der Regulierung von Keimbahneingriffen

In Bezug auf eine mögliche zukünftige Regulierung von Keimbahneingriffen spielen insbesondere die verfassungsrechtlichen Rahmenbedingungen eine Rolle. Zum einen muss sich jede zu entwerfende Regelung innerhalb der Vorgaben des Grundgesetzes bewegen, zum anderen könnte die bisherige Regelung durch wissenschaftliche Entwicklungen unter Druck geraten, falls bezweifelt wird, dass das bisher geltende Verbot noch gut begründet ist. Als »zukunftsöffenes« Recht bietet die Verfassung eine Orientierung, um »technische und wissenschaftliche Innovationen verarbeiten zu können« (Kluth 2017, S. 24). Die Gesetzesbegründung aus dem Jahr 1989 stützt sich in erster Linie auf die Problematik der Entwicklung von Keimbahntherapien. Es ist durchaus denkbar, dass Keimbahntherapien erfolgreich in anderen Ländern entwickelt werden und sich die Frage stellt, inwiefern das Verbot, das Eingriffe in das Recht auf freie Entfaltung der Persönlichkeit und in die Wissenschafts- und Berufsfreiheit der Durchführenden bedeutet, angesichts der möglichen Aussicht auf Verhinderung schwerer Krankheiten aufrechterhalten werden kann.

Grundsätzlich besitzt der Bund die Gesetzgebungskompetenz auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin (Art. 74 Abs. 1 Nr. 26 GG), nachdem 1994 das GG geändert und dem Bund Kompetenzen zur Regelung einer Reihe von Bereichen im Rahmen der konkurrierenden Gesetzgebung übertragen wurden. Der Bund kann somit im Gebiet der Fortpflanzungsmedizin Gesetze erlassen, die über rein strafrechtliche Regelungen hinaus (wie das bisherige ESchG) auch z. B. verwaltungs- und zivilrechtliche Aspekte fortpflanzungsmedizinischer Maßnahmen behandeln (Beier et al. 2017).¹³³ Dabei ist außerdem zu beachten, dass wesentliche Entscheidungen gemäß der Wesentlichkeitstheorie nach dem Bundesverfassungsgericht (BVerfG) durch das Parlament zu treffen sind.

Grenzen der Entwicklung fortpflanzungsmedizinischer Maßnahmen bestehen vor allem hinsichtlich des Schutzes geborener Personen, des Schutzes von Embryonen und des Schutzes der infolge der Maßnahmen entstehenden Menschen (Kersten 2018). Dabei geht es um die Würde, das Persönlichkeits- bzw. Selbstbestimmungsrecht und die Gesundheit der Betroffenen. Inwieweit die Grundrechte nicht allein geborenen Personen, sondern

132 Dass staatliche chinesische Stellen involviert waren bzw. von den Experimenten zumindest wussten, kann aufgrund der bisherigen Unklarheiten bezüglich des Inhalts und der Form der Untersuchungen in China zum Fall He Jiankui nicht ausgeschlossen werden (Cohen 2019a, S. 437). Zumindest dürften neben seinem – als privatem Unternehmen betriebenen – Labor weitere klinische Einrichtungen beteiligt gewesen sein. Es wurde bekannt, dass auch mehrere Forschende in den USA von den Plänen wussten (Belluck 2019; Cyranoski 2019c). Viele Details zu diesem Fall sind allerdings weiterhin unbekannt.

133 Kersten (2018) sieht in dem aus dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht abgeleiteten Recht auf reproduktive Selbstbestimmung nicht nur ein Abwehrrecht gegenüber staatlichen Einschränkungen der Methoden der assistierten Reproduktion, sondern auch eine Pflicht des Staates, die Entwicklung entsprechender Methoden und Technologien regulatorisch zu begleiten und zu fördern. Auch dabei ist allerdings die Abwägung gegenüber anderen (Grund-)Rechten und die Einhaltung der verfassungsmäßigen Ordnung zu beachten.

auch schon Embryonen zustehen, ist umstritten. Ebenfalls schwierig zu beantworten ist die Frage, inwieweit der Schutz auch noch nicht entstandene Menschen (»possible people«; Kersten 2018, S. 1250) erfasst, zumal deren Existenz unter Umständen gerade davon abhängt, wie die Regelungen gestaltet werden.

Eine besondere Rolle spielt das Konzept der Menschenwürde. Sie wird nicht nur an erster Stelle im GG erwähnt, sondern ihr wird auch der Status der Unantastbarkeit zugeschrieben. Als oberstes Prinzip der staatlichen Ordnung bildet sie die Voraussetzung und Grundlage der Menschenrechte. Allerdings ist der Begriff der Menschenwürde nicht so klar bestimmt, dass sich daraus ohne Weiteres andere Rechte ableiten oder eine Abwägung zwischen unterschiedlichen Rechtsgütern treffen lässt. So ist – um nur ein Beispiel zu nennen – zwar klar, dass die Menschenwürde (im Gegensatz z. B. zum allgemeinen Persönlichkeitsrecht nach Art. 2 Abs. 1 GG) auch über den Tod einer einzelnen Person hinaus zu achten ist.¹³⁴ Wie weit sich der Würdeschutz aber im Einzelnen auf die Zeit vor der Geburt erstreckt, ist viel weniger klar und Gegenstand juristischer Debatten insbesondere im Zusammenhang mit der assistierten Reproduktion und dem Schwangerschaftsabbruch (Birnbacher 2001; Lindner 2015; Ranisch/Henking 2017, S. 94; Schlink 2011).

Inhaltlich bestimmt das BVerfG in seiner Rechtsprechung mit der sogenannten Objektformel die Menschenwürde von ihrer Verletzung her (Gassner et al. 2017, S. 40). Eine solche kann – wie im sogenannten Abhörurteil dargelegt – darin bestehen, dass der konkrete Mensch »einer Behandlung ausgesetzt wird, die seine Subjektqualität prinzipiell infrage stellt, oder dass in der Behandlung im konkreten Fall eine willkürliche Missachtung der Würde des Menschen liegt. Die Behandlung des Menschen durch die öffentliche Hand, die das Gesetz vollzieht, muss also, wenn sie die Menschenwürde berühren soll, Ausdruck der Verachtung des Wertes, der dem Menschen kraft seines Personseins zukommt, also in diesem Sinne eine »verächtliche Behandlung« sein.«¹³⁵ Inwiefern eine mögliche präventive oder therapeutische Anwendung des Genome Editings zur Veränderung der Keimbahn aber eine »willkürliche Missachtung« der Menschenwürde darstellen kann, ist umstritten (Wagner 2007, S. 70, nach Gassner et al. 2017, S. 41).

In Bezug auf Eingriffe in die menschliche Keimbahn wird aus der Bedeutung der Menschenwürde u. a. abgeleitet,

- › dass der Mensch in seiner Unvollkommenheit geschützt ist und daher Eingriffe in die Keimbahn abzulehnen sind (Vizthum 1985, zitiert nach Gassner et al. 2017, S. 33);
- › dass sich aus der Menschenwürde das Prinzip der Selbstbestimmung ableitet, das durch Keimbahninterventionen verletzt wird (Fuchs 1991, S. 327; Gassner et al. 2017, S. 34 f.; Lindner 2017, S. 108) – wobei weitgehende Einigkeit herrscht, dass das allgemeine Persönlichkeitsrecht nach Art. 2 Abs. 1 GG sich nur auf lebende Menschen bezieht (Gassner et al. 2017, S. 34);
- › dass bereits Experimente an Embryonen zur Erforschung von Keimbahneingriffen eine Instrumentalisierung menschlichen Lebens und damit eine Verletzung der Menschenwürde darstellen (Schockenhoff 2016, S. 74 ff.).

Diesen Argumenten wird allerdings entgegengehalten, dass beispielsweise der Schutz menschlicher Unvollkommenheit nicht so zu verstehen ist, dass die Weitergabe bestimmter Erbkrankheiten nicht verhindert werden darf (Dreier 2013, Art. 1, Abs. 1, Rn. 104; Herdegen 2016, Art. 1, Abs. 1, Rn. 108; Höfling 2014, Art. 1, Rn. 28). Vielmehr könne das Gebot des Schutzes der Menschenwürde auch dahingehend verstanden werden, dass »die Chance auf Verhinderung schweren Leides nicht versagt werden darf« (Taupitz 2016a, S. 28).

134 BVerfG, Beschluss vom 24.2.1971 – 1 BvR 435/68 (Mephisto-Entscheidung)

135 BVerfG, Urteil vom 15.12.1970 – 2 BvF 1/69, 2 BvR 308/69, 2 BvR 629/68 (Abhörurteil)

Im Gegensatz zur Menschenwürde können die weiteren durch die Verfassung garantierten Grundrechte prinzipiell einer Abwägung mit gleichrangigen Gütern unterzogen werden, auch das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit.¹³⁶ Wie in Bezug auf die Menschenwürde leiten einige aus dem Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit – wird es im Sinne einer Vorwirkung auf das beginnende Leben angewendet – auch ein Gebot zur Keimbahnintervention ab, sofern dadurch Aussicht besteht, ein ansonsten drohendes schweres Leiden zu verhindern (Taupitz 2016a, S. 27); dies allerdings nur, sofern das Verfahren als hinreichend sicher bewertet wird und sich Risiken, die sich aus dem Eingriff für das Leben oder die körperliche Unversehrtheit ergeben, in einem vertretbaren Rahmen bewegen.

Die Vorwirkung des Lebensschutzes wird allerdings auch für Argumente herangezogen, mit denen für einen Schutz des Lebens des Embryos vor den im Rahmen der Forschungsexperimente erwartbaren Schäden plädiert wird bzw. vor der im Verbund mit entsprechenden Eingriffen erwartbaren Selektion im Rahmen von Kontrolluntersuchungen. Bei der Abwägung zwischen diesen Argumenten stellt sich somit erneut die (bislang rechtlich nicht entschiedene) Frage, welcher Status dem Embryo in vitro zukommt. Festzuhalten ist, dass eine Positionierung in Bezug auf das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit sowohl eine Bewertung der Risiken von Keimbahneingriffen als auch eine Antwort auf die Frage des Schutzstatus des Embryos bzw. dessen Gewichtung gegenüber anderen (Grund-)Rechten erfordert.

Ein Selbstbestimmungsrecht als Konsequenz des Persönlichkeitsrechts nach Art. 2 Abs. 1 GG lässt sich für noch nicht geborene Personen nur schwerlich begründen (Dreier 2013, Art. 2 I, Rn. 44; Gassner et al. 2017, S. 64). Aus juristischer Perspektive ist daher das Argument, Keimbahneingriffe bedeuteten eine Missachtung der Selbstbestimmung der betroffenen, im Moment der Behandlung noch nicht geborenen Menschen, im Kontext der Menschenwürdegarantie zu verstehen (Gassner et al. 2017, S. 38). Allerdings wird aus dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht der Eltern das Recht auf reproduktive Selbstbestimmung, wonach jeder Mensch darüber entscheiden kann, wann, wie und mit wem sie oder er ein Kind bekommen kann, abgeleitet (bzw. auch aus der allgemeinen Handlungsfreiheit nach Art. 2 Abs. 1 GG). Es ist jedoch im gegenwärtigen Diskurs nicht geklärt, ob die reproduktive Selbstbestimmung allein die Entscheidungskompetenzen der Eltern im Zusammenhang mit der natürlichen Fortpflanzung umfasst oder ob sich auch ein Recht auf technisch assistierte Reproduktion ableiten lässt (Gassner et al. 2017, S. 65). Die Gesetzesbegründung zur PID-Regelung wägt beispielsweise ein »Grundrecht auf Fortpflanzungsfreiheit«¹³⁷ ab gegen »die moralische Position derjenigen, die eine PID strikt ablehnen« (Flach et al. 2011, S. 7).

Als weitere für mögliche Keimbahninterventionen relevante Grundrechte sind die Wissenschafts- bzw. Forschungsfreiheit nach Art. 5 Abs. 3 Satz 1 GG und die Berufsfreiheit (die im Falle einer klinischen Anwendbarkeit von Keimbahneingriffen Ärzt/innen betrifft) nach Art. 12 Abs. 1 GG zu berücksichtigen. Diese könnten als Abwehrrechte gegen staatliche Eingriffe angeführt werden, sofern Keimbahneingriffe als medizinisch vertretbar angesehen werden. Nicht zuletzt sind in § 5 Abs. 4 ESchG einige Ausnahmen vom Verbot von Keimbahneingriffen beschrieben, die durch die Forschungsfreiheit begründet wurden (Bundesregierung 1989, S. 11). Die Wissen-

136 Auch aus den Erfahrungen der deutschen Geschichte heraus ist das Recht auf Leben nach Art. 2 GG beispielsweise nicht abwägbar mit der Freiheit der Kunst und Wissenschaft nach Art. 5 GG.

137 Die Fortpflanzungsfreiheit wird aus dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht (nach Art. 2 Abs. 1 GG) sowie aus dem grundrechtlichen Schutz von Ehe und Familien (Art. 6 Abs. 1 GG) abgeleitet. Auf europäischer Ebene »gewährleistet ... das Recht auf Achtung des Privat- und Familienlebens gemäß Art. 8 Abs. 1 der Europäischen Menschenrechtskonvention die freie Entscheidung, Kinder zu bekommen oder darauf zu verzichten« (Wapler 2018, S. 187f.). Fortpflanzungsfreiheit umfasst auch die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe (Enquete-Kommission 1987, S. 111). Die Rede von einem »Recht auf Reproduktionsfreiheit« wird als verwirrend kritisiert, weil dadurch nahegelegt wird, dass es sich nicht nur um ein Abwehrrecht gegen staatliche Eingriffe handelt, sondern um ein Anspruchsrecht auf ein Kind bzw. gar auf ein bestimmtes Kind (Beier 2013, S. 89). Sowohl der Bedeutungsgehalt als auch der Geltungsbereich des Begriffs der Fortpflanzungsfreiheit bzw. der reproduktiven Autonomie sind umstritten (Beier/Wiesemann 2013, S. 218).

schaftsfreiheit ist keinen ausdrücklichen Beschränkungen unterworfen, sie ist jedoch an die Anwendung wissenschaftlicher Verfahren (die von der Scientific Community definiert werden) gebunden (Kluth 2017, S.26). Beschränkungen sowohl der Wissenschafts- als auch der Berufsfreiheit durch den Staat sind möglich, sofern sie begründet sind und der Schutz anderer Grundrechte bzw. der menschlichen Würde dies erfordert.

Dieser kurze und zwangsläufig unvollständige Überblick über die für eine Regulierung von Keimbahneingriffen relevanten verfassungsrechtlichen Bestimmungen macht deutlich, dass diese zwar einen Rahmen anbieten, dieser aber weit gesteckt ist und sich innerhalb des Rahmens sehr verschiedenartige Interpretationen der Grundrechte finden lassen. Abgesehen von der Verletzung der menschlichen Würde ist zwischen den von Keimbahneingriffen betroffenen Grundrechten eine Abwägung notwendig, für welche die konkreten Umstände des Einzelfalls zu berücksichtigen sind – was bisher nur hypothetisch möglich ist. Auch die gesundheitlichen Risiken, auf deren Bewertung es bei jeglicher Regelung von medizinischen Eingriffen wie dem Genome Editing wesentlich ankommt, lassen sich gegenwärtig noch nicht abschätzen. Einer Abwägung tendenziell entzogen sind nur Argumente, die sich auf die menschliche Würde beziehen – in diesem Fall ist die Bewertung aber, das zeigt der Blick auf die juristische Debatte, nicht eindeutig zu treffen.

5.4 Zur internationalen Rechtslage

Global betrachtet besteht keine einheitliche rechtliche Regelung von Keimbahneingriffen. Zwar gibt es in den meisten Ländern ein Verbot von Keimbahneingriffen, doch zum Teil ist dieses nicht gesetzlich gefasst bzw. lässt mehr oder weniger große Anwendungsbereiche frei von Regulierung oder ist offen für Auslegungen. In manchen Ländern existiert keinerlei Regulierung von Keimbahneingriffen.

Araki und Ishii (2014) haben die Rechtslage in 39 Ländern untersucht. In 10 dieser Länder ist die rechtliche Situation entweder unklar oder es besteht zwar kein Verbot, aber eine faktische Unterbindung entsprechender Forschung durch Vorschriften zur Zulassung und Forschungsförderung. In den anderen 29 Ländern ist die Veränderung der menschlichen Keimbahn verboten. Die Verbote beruhen allerdings zum Teil nur auf Richtlinien. Dies war z.B. lange in China der Fall, wo präklinische Forschungen zu Keimbahnveränderungen seit mehreren Jahren durchgeführt werden und wo es zur bisher einzigen Keimbahnveränderung mit anschließender Einpflanzung und Geburt von Kindern gekommen ist. Dort galten bis 2021 nur Richtlinien, die bestimmte Eingriffe untersagten (Rosemann et al. 2017). Die Richtlinien erlauben zwar prinzipiell eine effektive Regulierung fortpflanzungsmedizinischer Arbeiten, sind aber schwer zu überwachen, weil eine Vielzahl von Institutionen mit der Kontrolle der Fortpflanzungsmedizin und Forschung betraut ist, weil die Richtlinien Unterschiede zwischen der Überwachung in zivilen und in militärischen Einrichtungen machen und weil die Vorschriften von vielen Forschenden als Hindernis für die Entwicklung biotechnologischer Innovationen angesehen werden. Angesichts der wissenschaftlichen Entwicklungen, aber auch der klinischen Versuche mit Eingriffen in die Keimbahn (in Reaktion auf den Fall He Jiankui) wurden in China, aber auch in anderen Ländern, die Regelungen überarbeitet. In China kam es mit der Einführung eines strafgesetzlichen Verbots der Einpflanzung genetisch veränderter Embryonen bei Menschen (Kasten 3.1, Kap. 3.2; Bowen 2021) zu einer Verschärfung, in Japan wurde im April 2019 eine Richtlinie für die Forschung mit Genome Editing neu erlassen, die Forschung an überzähligen Embryonen unter dem Vorbehalt zulässt, dass diese nicht eingepflanzt werden. Eine gesetzliche Regelung ist geplant (Japan Times 2019). In Israel hat das Gesetz, das u. a. die Verwendung von genetisch veränderten menschlichen Zellen zur Fortpflanzung verbietet, nur eine Gültigkeit von 5 Jahren und muss nach dieser Zeit ggf. verlängert werden (Levush 2009 u. 2016). Global betrachtet ergibt sich somit ein uneinheitliches Bild mit Regulierungsansätzen von sehr unterschiedlicher Durchsetzungsstärke (Kasten 5.3).

Kasten 5.3 Regulierung von Eingriffen am menschlichen Genom in ausgewählten Ländern

USA

In den USA besteht auf nationaler Ebene kein gesetzliches Verbot von Keimbahneingriffen, allerdings verhindern verschiedene Regelungen in ihrem Zusammenwirken solche Eingriffe. Zum einen ist es untersagt, öffentliche Mittel für die Erzeugung von Embryonen für Forschungszwecke oder die embryonenverbrauchende Forschung zu vergeben (Dickey-Wicker Amendment). Zum anderen ist es der FDA als oberster Zulassungsbehörde für klinische Anwendungen durch eine Auflage bezüglich der Verwendung ihres Budgets untersagt, Anträge überhaupt anzunehmen, bei denen ein Embryo mit verändertem Genom erzeugt oder entsprechend verändert wird (»Forschung, bei der ein menschlicher Embryo gezielt so erzeugt oder verändert wird, dass er eine vererbare genetische Veränderung aufweist«¹³⁸) (Kaiser 2019; NAS 2017, S. 104; Tomlinson 2018, S. 456). Forschung an Embryonen kann allerdings privat finanziert werden (z. B. durch Stiftungen oder auch Privatpersonen, Regalado 2019b) und unterliegt dann keiner staatlichen Aufsicht, solange sie auf die vorklinische Phase beschränkt bleibt. Klinische Studien müssen durch die FDA beaufsichtigt und genehmigt werden und sind aufgrund der erwähnten Budgetauflage gegenwärtig nur zulassungsfähig, sofern sie auf somatische Zellen begrenzt sind (NAS 2017, S. 103 f.). Sollte die Budgetauflage aufgehoben werden, würden klinische Versuche mit Keimbahneingriffen der Aufsicht und Zulassungspflicht durch die FDA unterstellt sein und die Zustimmung von Institutional Review Boards, Institutional Biosafety Committees und des Recombinant DNA Advisory Committee der National Institutes of Health erfordern, wie es bereits für somatische Gentherapien der Fall ist (NAS 2017, S. 33).¹³⁹ Allerdings wird über eine Änderung der Regulierung diskutiert, wonach die Sonderbehandlung von Gentherapien gegenüber anderen Therapieformen, insbesondere die Aufsicht durch das Recombinant DNA Advisory Committee, abgeschafft und die Aufsicht allein der FDA übertragen werden soll. Als Begründung wird angeführt, dass nicht mehr davon auszugehen ist, dass die Risiken der Gentherapie besonders oder unvorhersehbar seien und einer gesonderten Aufsicht bedürfen (Collins/Gottlieb 2018).

Großbritannien

In Großbritannien wird das Gesundheitssystem größtenteils öffentlich durch den National Health Service finanziert. Im Bereich der Fortpflanzungsmedizin hat sich ein von anderen europäischen Ländern abweichendes Regelungssystem ausgebildet, das gesetzlich nur einen groben Rahmen vorgibt. Herausgefordert durch die Pionierleistungen britischer Forscher im Bereich der IVF, wurde 1990 mit dem HFE Act eine gesonderte Behörde, die Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), eingerichtet (Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 100 ff.). Nur mit deren Zustimmung bzw. einer von ihr verliehenen Lizenz dürfen Forschung und Anwendung an Keimzellen und Embryonen außerhalb des menschlichen Körpers erfolgen, sodass dieser Bereich umfassend der staatlichen Kontrolle unterliegt. Die Zulassung wiederum darf nur erteilt werden, wenn der Embryo nicht älter als 14 Tage ist und die Ziele der Arbeiten vom HFE Act umfasst sind (z. B. dass das Wissen über schwere Krankheiten erweitert wird). Außerdem sind einige Verwendungen von Embryonen bereits durch das Gesetz ausgeschlossen, insbesondere die Nutzung von genetisch veränderten Embryonen zu

138 Übersetzung TAB, im Original: »research in which a human embryo is intentionally created or modified to include a heritable genetic modification«.

139 Es wurden auch bereits Vorschläge gemacht, wie eine solche Kontrolle im Einzelnen aussehen könnte (Evitt et al. 2015; Tomlinson 2018, S. 472 ff.).

Fortpflanzungszwecken.¹⁴⁰ In diesen Fällen darf die HFEA keine Zulassung erteilen. Allerdings enthält das Gesetz einen Mechanismus, der es erlaubt, die Definition der nicht zulässigen Arbeiten durch parlamentarischen Beschluss zu ändern, ohne das ursprüngliche Gesetz zu verändern.¹⁴¹ Darüber hinaus beteiligt sich Großbritannien zwar an Debatten zur internationalen Rechtsetzung, hat aber beispielsweise die Oviedo-Konvention nicht unterzeichnet, um der Fortpflanzungsmedizin und Wissenschaft größere Spielräume zu erlauben, als unter der Konvention möglich wären.

Die HFEA ist eine weitgehend unabhängige Behörde, die fortpflanzungsmedizinische Forschung und Anwendung sowohl genehmigt als auch beaufsichtigt. Ihre Zuständigkeit bestimmt sich durch die Art von Zellen, an denen Arbeiten durchgeführt werden sollen, durch die Aktivitäten, die geplant sind, und durch die Zwecke, denen die Aktivitäten dienen (Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 105). Entscheidungen über neuartige Verfahren trifft sie unter Einbeziehung der Öffentlichkeit. Ein Beispiel dafür ist das Verfahren zur Zulassung der Mitochondrienersatztherapie, die durch das britische Parlament 2015 für grundsätzlich zulässig erklärt wurde. Der Abstimmung waren umfangreiche Konsultationen von Fachleuten, Betroffenen und der allgemeinen Öffentlichkeit vorausgegangen, die u. a. von der HFEA initiiert wurden (Cohen et al. 2015).

Als positive Merkmale des britischen Systems werden die effiziente Arbeit der HFEA, die gute Organisation und Professionalität der im Bereich der Fortpflanzungsmedizin Tätigen und nicht zuletzt die ausgeprägte Kultur der Erhebung und Berücksichtigung der öffentlichen Meinung bei vielen regulatorischen Entscheidungen hervorgehoben (Franklin 2019; Scott/Wilkinson 2017). Die Ergebnisse finden häufig breite gesellschaftliche Akzeptanz, wobei die Öffentlichkeit dem Feld durchaus kritische Aufmerksamkeit widmet und damit einer Kontrollfunktion nachkommt, nicht zuletzt durch die Medien (der Nuffield Council on Bioethics [2018, S. 106] spricht von »scharfer Beobachtung durch die Medien bei reproduktionsmedizinischen Themen«¹⁴²).

Mexiko

Mexiko kann als Beispiel für Länder dienen, in denen die Anwendung von Gentechnologie am Menschen zwar durch ein Gesetz geregelt wird, dieses aber unklar formuliert ist oder Lücken lässt, sodass eine effektive Regulierung nicht gesichert ist. Das Allgemeine Gesundheitsgesetz (Ley General de Salud) behandelt genetische Veränderungen menschlicher DNA nicht explizit (für Veränderungen an anderen Organismen gilt ein eigenes Gentechnikgesetz). Auch die Fortpflanzungsmedizin wird nicht spezifisch angesprochen (Palacios-González/Medina-Arellano 2017). Allerdings enthalten das Gesetz bzw. Erweiterungen dazu Formulierungen, die sich auf den Umgang mit Embryonen beziehen lassen und so ausgelegt werden, dass eine Befruchtung von Embryonen zu anderen Zwecken als der Fortpflanzung verboten ist (Yotova 2017, S. 58). Die Formulierungen im Gesetz sind jedoch allgemein gehalten und werden unterschiedlich interpretiert (Aquino-Jarquín 2019), und nicht zuletzt aufgrund dieser Ungenauigkeit wird die praktische Handhabung der Fortpflanzungsmedizin in Mexiko nicht strikt überwacht (Chan/Medina Arellano 2016). So konnte ein US-amerikanischer

140 Im Bericht des Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 104f.) wird allerdings eine mögliche Regelungslücke beschrieben, wonach die Spermatozoen, die Vorläuferzellen von Spermien, einem Mann entnommen und genetisch modifiziert werden könnten. Wenn diese dann wieder in die Hoden eingebracht werden und sich dort zu Spermien weiterentwickeln, könnte mit diesen Spermien die Eizelle einer Frau ohne fortpflanzungsmedizinische Unterstützung befruchtet werden, was nicht durch den HFE Act erfasst wäre.

141 In Deutschland sind die Entscheidungskompetenzen, die sich an eine Behörde übertragen lassen, aufgrund der Wesentlichkeitstheorie nach dem BVerfG begrenzt (Ranisch/Henking 2017, S. 133), wonach wesentliche Entscheidungen durch das Parlament getroffen werden müssen.

142 Übersetzung TAB, im Original: »hawk-eye media attention given to issues in reproductive medicine«.

Arzt in Mexiko die erste öffentlich dokumentierte künstliche Befruchtung mittels Spindeltransfer zur Vermeidung einer Mitochondrialerkrankung durchführen (Zhang et al. 2017).¹⁴³ Außerdem verweisen Chan und Medina Arellano (2016) mit Blick auf das Angebot von Stammzelltherapien in Mexiko auf die Gefahr, dass Profitinteressen eine vorzeitige klinische Anwendung von Keimbahneingriffen begünstigen könnten. Die Verfügbarkeit von Onlineinformationen gepaart mit der Möglichkeit, in ein Land zu reisen, in dem die regulatorischen Auflagen gering und die medizinischen Angebote vorhanden sind, lassen einen »transnationalen Markt für neuartige Gesundheitsangebote« (Chan/Medina Arellano 2016, S. 430) entstehen. Nur wenn die Regulierung ausreichend konkret ist, die Überwachung der Einhaltung der Regeln erfolgt und auch Ressourcen und Personal bereitgestellt werden, um sie tatsächlich umzusetzen, kann die klinische Anwendung effektiv kontrolliert werden.

5.4.1 Internationale Abkommen und Vereinbarungen

Internationale Regelungen bauen auf der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte der Vereinten Nationen von 1948 auf, in der die Anerkennung der menschlichen Würde und bestimmter Grundrechte festgelegt ist. Durch diese Erklärung sowie Konventionen, beispielsweise zum Schutz der Kinderrechte bzw. der Rechte von Menschen mit Behinderung, sind international grundlegende Prinzipien verankert, auch wenn die Konventionen nicht unbedingt in allen Ländern bindende Wirkung haben (NAS 2017) und nicht immer klar ist, welche Folgerungen aus den Grundrechten zu ziehen sind, insbesondere was den Status des Embryos betrifft (Yotova 2017).

Als internationale Organisation zur Förderung der Zusammenarbeit zwischen den Völkern in Bildung, Wissenschaft und Kultur hat sich die UNESCO auch bioethischer Fragen angenommen (Molnár-Gábor 2012). Dazu wurde 1993 das IBC gegründet, um ein Forum für die globale Diskussion dieser Fragen zu bieten und die UNESCO in ethischen Aspekten, die die Entwicklung von Wissenschaft und Technik betreffen, zu beraten (Kollek 2006).

Die Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte der UNESCO von 1997 (UNESCO 1998) stellt das erste bioethische Dokument dar, auf das sich eine große Zahl unterschiedlicher Länder verständigt hat. Ihr Ausgangspunkt ist die Wahrnehmung, dass die modernen Bio- und Gentechnologien sowohl große Chancen als auch große Risiken mit sich bringen. Daher sollte versucht werden, »die grundlegenden ethischen Prinzipien im Kontext der Humangenetik zu identifizieren« (Molnár-Gábor 2012, S. 717). In besonderer Weise wird in der Erklärung die Bedeutung des Genoms für die Menschheit betont, die Menschenrechte und die menschliche Würde werden als Ausgangspunkt des Umgangs mit dem Genom festgelegt. »Demnach liegt das menschliche Genom nicht nur der grundlegenden Einheit aller Mitglieder der menschlichen Gesellschaft zugrunde, sondern auch der Anerkennung der diesen Mitgliedern innewohnenden Würde und Vielfalt. Das menschliche Genom sei im symbolischen Sinne das Erbe der Menschheit« (Molnár-Gábor 2012, S. 718 f.). Die Erklärung wird meist in dem Sinne verstanden, dass ihr zufolge Keimbahneingriffe nicht mit dem Schutz des menschlichen Genoms vereinbar sind (IBC 2015, S. 26). Sie enthält allerdings keine explizite Ablehnung von Keimbahneingriffen, sondern diese werden nur als möglicherweise im Widerspruch zur menschlichen Würde stehend bezeichnet (»practices that could be contrary to human dignity, such as germ-line interventions«, Art. 24). Auch der IBC

143 Ab 2017 sollen in der Ukraine mehrere Kinder nach Mitochondrienersatztherapie durch Vorkerntransfer zur Behandlung von Unfruchtbarkeit geboren worden sein (Molteni 2019), Anfang 2019 wurde in Griechenland ein Kind nach Spindeltransfer geboren (Galagher 2019). Letztere Behandlung erfolgte im Rahmen einer klinischen Studie, deren Ziel die Behandlung von Unfruchtbarkeit bei Frauen war (ISRCTN registry, www.isrctn.com/ISRCTN11455145; 4.3.2021).

(2015, S. 28) der UNESCO sprach sich in seiner Reflexion der Erklärung angesichts der neueren wissenschaftlichen Entwicklungen zwar für ein Moratorium in Bezug auf Keimbahneingriffe aus, stellte dabei aber nur auf den aktuellen Stand des Wissens bzw. der Technik ab.

Speziell für die medizinische Forschung am Menschen bestehen mit der Erklärung von Helsinki (zuerst 1964) und der allgemeinen Erklärung zu Bioethik und Menschenrechten der UNESCO (2005) zwei Regelungen, zu deren Umsetzung mit dem Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS/Rat für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaft) ein eigenes Gremium bei der WHO geschaffen wurde. Der Rat hat Richtlinien für die Durchführung von Forschungsvorhaben erlassen, in denen u. a. die Durchführung von Studien, der Umgang mit Einwilligungserklärungen und die Gewinnung von Testpersonen für klinische Versuche beschrieben werden (CIOMS 2016).

Die UNESCO-Erklärung zu Bioethik und Menschenrechten von 2005 entstand vor dem Hintergrund der sich schnell entwickelnden biomedizinischen Technologien und deren Anwendungsmöglichkeiten, die grenzübergreifende Standards im Umgang mit den sich daraus ergebenden bioethischen Fragen sinnvoll erschienen ließ (ten Have 2006). In der Erklärung sind ethische Grundsätze formuliert, deren Auslegung und Anwendung – wie bei den anderen bioethischen Erklärungen der UNESCO – den einzelnen Ländern überlassen bleibt, da sich angesichts der sehr unterschiedlichen Auffassungen nur ein Minimalkonsens erzielen lässt. In der Erklärung werden die Menschenwürde und die Menschenrechte als oberste Prinzipien gesetzt, und das Wohl des Menschen dient als Richtschnur, an der sich Wissenschaft und Gesellschaft zu orientieren haben. Medizinische Interventionen wie auch wissenschaftliche Forschung dürfen nur nach Einwilligung der betroffenen Personen durchgeführt werden. Menschen, die nicht in der Lage sind, ihre informierte Zustimmung zu geben, sind besonders geschützt. Forschung an ihnen darf nur dann durchgeführt werden, wenn sie von unmittelbarem gesundheitlichem Nutzen für sie ist. Allerdings sind Ausnahmen möglich, sofern die Menschenrechte gewahrt bleiben und die Forschung dem gesundheitlichen Nutzen anderer Menschen dient. Außerdem wird in der Erklärung u. a. die Gleichberechtigung aller Menschen gefordert; Diskriminierung und Stigmatisierung von Einzelpersonen und Gruppen werden untersagt. Für die Anwendung dieser Grundsätze werden Richtlinien aufgestellt, beispielsweise, dass betroffene Personen, Fachleute und die gesamte Gesellschaft regelmäßig in einen Dialog einbezogen und Missstände wie Ethikdumping (die Ausnutzung niedrigerer ethischer Standards in anderen Ländern bei grenzüberschreitenden Aktivitäten), Organhandel oder Bioterrorismus unterbunden werden sollen. Die Erklärung wird zwar vielfach kritisiert, es herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass sie »ein wichtiges politisches Signal an die internationale Staatengemeinschaft aussendet, strenge ethische Rahmenbedingungen im Bereich der Biomedizin und der Forschung zu schaffen« (Kollek 2006, S. 48).

Völkerrechtlich verbindliche Regelungen bestehen – zumindest innerhalb der an sie durch Unterschrift und Ratifikation gebundenen Länder – durch die Oviedo-Konvention des Europarats sowie die EU-Grundrechtecharta (Yotova 2017). Die Oviedo-Konvention von 1997 wurde von 29 Staaten ratifiziert; nicht unter den Ratifizierenden sind mit Deutschland, Großbritannien, Österreich, Belgien, den Niederlanden, Italien, Schweden und Russland allerdings viele Länder mit einer weitentwickelten medizinischen Forschung und Anwendung.¹⁴⁴ Die Konvention untersagt Diskriminierung aufgrund genetischer Merkmale, die Geschlechtswahl bei Kindern (außer zur Vermei-

144 Deutschland hatte sich aktiv an der Formulierung der Konvention beteiligt. Der wesentliche Kritikpunkt bei der Entscheidung gegen eine Ratifizierung war die Frage der fremdnützigen Forschung an Menschen, die nicht in der Lage sind, ihre informierte Zustimmung zu geben. Zudem wurde der Schutz von Embryonen als zu liberal empfunden (TAB 2019). In ihrem jüngsten Bericht zum Stand der Unterzeichnung und Ratifizierung europäischer Abkommen und Konventionen verweist die Bundesregierung (2019, S. 6) darauf, dass der Meinungsbildungsprozess zur Frage einer deutschen Unterzeichnung insbesondere hinsichtlich des Schutzes von »Menschen mit Behinderungen ... weiterhin noch nicht abgeschlossen« ist. Länder wie Großbritannien und Belgien wiederum betrachten die Konvention als zu restriktiv, u. a. weil sie die Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken verbietet, und haben sie deshalb nicht unterzeichnet (Raposo 2016).

dung schwerer geschlechtsbezogener Erbkrankheiten), die Erzeugung von Embryonen für Forschungszwecke sowie genetische Eingriffe beim Menschen, die auch auf Nachkommen abzielen oder die nicht medizinisch begründet sind. Von direkter Bedeutung für das Genome Editing am Menschen ist das Kapitel 4 zum menschlichen Genom, in dem neben dem Diskriminierungsverbot und weiteren Grundsätzen Eingriffe am menschlichen Genom ausschließlich zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken für zulässig erklärt werden. Eine gezielte Veränderung des Genoms von Nachkommen ist verboten (Art. 13). Ausdrücklich vorgesehen sind Änderungen der Konvention, sofern sich durch Forschung neue Erkenntnisse oder Möglichkeiten ergeben und sofern dazu ein Verfahren unter Einbeziehung der Vertragsstaaten und deren Bevölkerung durchgeführt wird. Die Konvention ist das einzige internationale rechtlich bindende Instrument zum Schutz der Menschenrechte im Bereich der Biomedizin, allerdings sind auch ihre Formulierungen nicht eindeutig (Montgomery 2017; Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 117; Scott/Wilkinson 2017, S. 896) und ihr Einfluss bleibt aufgrund der geringen Zahl von ratifizierenden Staaten begrenzt.

Die EU-Grundrechtecharta ist einer der grundlegenden Verträge der EU, hat in allen Mitgliedstaaten Gültigkeit und hat Vorrang vor eventuell gegensätzlichen nationalen Regelungen. Sie ist gemäß Art. 51 der Charta bindend für alle staatlichen Institutionen, die EU-Recht umsetzen, ihre Anwendung ist also auf Sachverhalte begrenzt, die einer europäischen Regelung unterliegen (Yotova 2017, S. 8). Die Charta garantiert das Recht auf persönliche Integrität, macht informierte Einwilligung zur Voraussetzung medizinischer Behandlungen, verbietet eugenische Praktiken, das Klonen sowie aus dem menschlichen Körper oder Körperteilen finanzielle Vorteile zu erlangen. Wie in der UNESCO-Erklärung zu Bioethik und Menschenrechten und der Oviedo-Konvention findet sich auch in der EU-Grundrechtecharta ein Verbot der Diskriminierung aufgrund genetischer Merkmale. Eine konkrete Bestimmung zum Status des ungeborenen Lebens ist nicht enthalten.

5.4.2 Vorschläge in Bezug auf internationale Regelungen

In der aktuellen Debatte über die Regulierung von Keimbahneingriffen plädieren viele Autor/innen für eine internationale Abstimmung in Bezug auf die Regulierung. Der Deutsche Ethikrat sieht eine solche angesichts der Experimente in China (Kasten 2.7, Kap. 2.3.2) als besonders dringlich an. »Ein globaler Konsens wenigstens über die ethischen Mindestanforderungen scheint unerlässlich, so schwer er zu erreichen sein mag« (Deutscher Ethikrat 2019, S. 36). Eine internationale Konferenz unter der Leitung der Vereinten Nationen oder der WHO, wie sie in einer Ad-hoc-Empfehlung 2017 gefordert wurde (Deutscher Ethikrat 2017), könne helfen, einen internationalen Austausch über angemessene ethische Maßstäbe bei der Beurteilung möglicher künftiger therapeutisch motivierte Keimbahnveränderungen zu fördern, an dem alle relevanten gesellschaftlichen Gruppen zu beteiligen wären. Darüber hinaus soll eine (noch einzurichtende) internationale Institution »globale wissenschaftliche und ethische Standards für die Forschung zu und die Praxis von Keimbahneingriffen am Menschen erarbeiten und etablieren« und sich »mit den naturwissenschaftlichen und medizinischen, ethischen, rechtlichen und sozialen sowie politischen Implikationen von Keimbahneingriffen am Menschen« beschäftigen und Lösungsvorschläge für die dabei auftretenden Probleme erarbeiten (Deutscher Ethikrat 2019, S. 190 f.). Um Raum für entsprechende Debatten, aber auch »sorgfältige Grundlagenforschung und präklinische Forschung« zu schaffen und Instrumente der internationalen Regulierung entwickeln zu können, sollen der Deutsche Bundestag und die Bundesregierung auf ein internationales Moratorium »vorzugsweise unter der Ägide der Vereinten Nationen« hinwirken (Deutscher Ethikrat 2019, S. 190).

Für ein internationales Moratorium spricht sich auch eine Gruppe von Wissenschaftler/innen um Eric Lander (Lander et al. 2019) aus, die eine internationale Rahmenvereinbarung zu Keimbahneingriffen vorschlagen. Diese Vereinbarung soll in den einzelnen Ländern die Abstimmung mit der eigenen Bevölkerung über die Regulierung

und eine transparente, technische, wissenschaftliche, medizinische und soziale sowie ethische Aspekte umfassende Abwägung bezüglich der Angemessenheit von Keimbahneingriffen sicherstellen, deren Ergebnis national durchaus unterschiedlich ausfallen kann. Die resultierenden Prinzipien sollen auf freiwilliger Basis befolgt werden und eine wechselseitige Kontrolle der Länder untereinander ermöglichen.

Transnationale Kooperation wird auch im Abschlussbericht der NAS (2017, S. 140 f.) als eines der grundlegenden Prinzipien für die Regulierung des Genome Editings am Menschen angeführt (ein Moratorium wird hingegen nicht gefordert). Sowohl die Erforschung als auch die Regulierung des Genome Editings am Menschen sollen auf der Anerkennung national unterschiedlicher Auffassungen aufbauen. Nach Möglichkeit sollen aber regulatorische Standards und Verfahren international koordiniert werden und sowohl Wissenschaftler/innen als auch Behörden über Grenzen hinweg zusammenarbeiten und Daten austauschen bzw. gemeinsam nutzen. Der Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 149) weist auf die Gefahr hin, dass der Versuch, international einheitliche Regelungen zu finden, zu einer Suche nach dem ethischen »kleinsten gemeinsamen Nenner« führen könnte. Eine fehlende internationale Abstimmung könnte wiederum von denjenigen ausgenutzt werden, die nationale Verbote, Regulierungen oder Kontrollmechanismen umgehen wollen.

Neben konkreten Vorschlägen zu globalen Vereinbarungen, die von einem Moratorium (Lander et al. 2019) bis hin zu dem Vorschlag reichen, den Weg frei zu machen für Keimbahneingriffe (Sykora/Caplan 2017), wurden bisher vor allem drei Vorschläge für konkrete Schritte einer internationalen Zusammenarbeit gemacht, die jeweils keinen Konsens voraussetzen: die Förderung einer internationalen öffentlichen Debatte, die Kooperation bei der Bewertung der Risiken von Keimbahneingriffen (sowohl bei der Entwicklung als auch bei der Anwendung entsprechender Standards) und schließlich der Austausch von Informationen zu laufenden Forschungsvorhaben, um Transparenz über den Entwicklungsstand der Forschung herzustellen.

- › Besonders häufig findet sich in Empfehlungen und Stellungnahmen die Forderung, die *internationale öffentliche Debatte* solle gefördert werden (Kap. 4). Begründet wird dies u. a. damit, dass die Fragen und Probleme, die durch Keimbahneingriffe aufgeworfen werden, die gesamte Menschheit betreffen, insoweit der menschliche Genpool als solcher bzw. das Genom als Grundlage des menschlichen Selbstverständnisses (Deutscher Ethikrat 2017) beeinflusst werden könnten. Eine weitere Begründung ist, dass die internationale Forschung eine Art ethische Leitlinien hinsichtlich der Frage benötigt, ob und unter welchen Bedingungen die Forschung an Keimbahntherapien weiter verfolgt werden soll (Lanphier et al. 2015). Wie solche Debatten angestoßen oder durchgeführt und wie die Ergebnisse dokumentiert und weiterverarbeitet werden sollen, wird allerdings nicht konkret beschrieben.
- › Eine stärkere *internationale Kooperation bei der Regulierung* von Genome Editing am Menschen insgesamt (auch und insbesondere bei somatischen Therapien) wird vorgeschlagen, um die Effizienz zu erhöhen (Garden/Winickoff 2018, S. 16). So könnten Länder mit größeren Behörden Plattformen für den Informationsaustausch aufbauen, von denen weniger gut ausgestattete Behörden in anderen Ländern profitieren könnten. Auch im Bereich der Öffentlichkeitsbeteiligung wird internationale Kooperation und Erfahrungsaustausch empfohlen.
- › Zum *Informationsaustausch* wird außerdem vorgeschlagen, ein internationales Register von Studien im Bereich von Genome Editing am Menschen einzurichten. Darin sollen – idealerweise verpflichtend (z. B. durch Auflagen von Förderorganisationen oder Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften) – alle Forschungsarbeiten erfasst werden, sodass sich eine Gesamtübersicht über aktuelle Entwicklungen der Forschung und über Standards der Durchführung ergibt (WHO 2019a u. b). Ein solches Register soll von der WHO initiiert werden. Eine etwas andere Ausrichtung hat das von Jasanoff und Hurlbut (2018) vorgeschlagene globale Observatorium zum Genome Editing. Es soll nicht primär Forschungsarbeiten sammeln, sondern ethische und po-

litische Stellungnahmen zum Genome Editing am Menschen (und »verwandten Technologien«; Jasanoff/Hurlbut 2018, S. 436). Dabei soll auf eine möglichst große Vielfalt von Perspektiven geachtet werden, insbesondere durch Berücksichtigung von Ländern des globalen Südens. Außerdem soll die Forschung auf ihre konzeptuellen Grundlagen (und deren Veränderungen) hin beobachtet und die Diskussion über die weitere Entwicklung angeregt werden.

Umsetzungen dieser Schritte sind bisher erst in Anfängen erfolgt. Es fanden mehrere internationale Konferenzen statt, die sich nicht allein mit den wissenschaftlichen bzw. medizinischen Aspekten des Genome Editings am Menschen befassen, sondern gerade die ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Implikationen entsprechender Anwendungen zum Thema hatten. Dabei waren in unterschiedlichem Maß außer den Naturwissenschaften auch andere Disziplinen (Ethik, Recht, Sozialwissenschaften) vertreten. Beispiele sind ein Treffen hochrangiger Wissenschaftler/innen in Napa (Kalifornien) im Jahr 2015, ein Workshop an der Harvard-Universität im Jahr 2017 sowie die beiden als Gipfeltreffen angekündigten Konferenzen im Rahmen der Human-Genome-Editing-Initiative der amerikanischen Wissenschaftsakademien 2015 und 2018 (Kasten 4.1, Kap. 4.2).

Die NAS und die britische Royal Society haben angekündigt, eine internationale Kommission zu wissenschaftlichen und ethischen Aspekten von klinischen Versuchen, die Keimbahnveränderungen zum Ziel haben, zu etablieren (Dzau et al. 2019). Sie wollen dazu mit wissenschaftlichen Akademien in anderen Ländern zusammenarbeiten, um international akzeptierte Standards für Entscheidungen über Keimbahneingriffe zu entwickeln.

Im Frühjahr 2019 wurde eine Beratungskommission der WHO zum Genome Editing am Menschen eingerichtet. Sie soll in den kommenden 2 Jahren zusammen mit möglichst vielen Stakeholdern (z. B. Patientengruppen, zivilgesellschaftlichen Organisationen, Fachleuten aus Ethik und Sozialwissenschaften) beraten, in welcher Weise global und in den einzelnen Ländern mit der neuen Technologie umgegangen werden soll (WHO 2019a). Als erster Schritt wurde die Gründung eines internationalen Registers für Forschungsarbeiten beschlossen.

Ein weiteres internationales Gremium, das allerdings nicht zu einer internationalen Organisation gehört, sondern sich als Zusammenschluss interessierter Personen und Körperschaften versteht, ist ARRIGE. Der Verein hat eine ganz ähnliche Ausrichtung wie die WHO-Kommission, indem er die Entwicklungen beobachtet, unterschiedliche Gruppen in die Debatte einbindet und Leitlinien für die Bewertung von Studien und die verantwortungsvolle Anwendung entwickeln will. Allerdings gibt es keine zeitliche Befristung für die Arbeit von ARRIGE (Enserink 2018; Montoliu et al. 2018). Alle genannten Gruppierungen sind darin einig, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine klinische Anwendung des Genome Editings am Menschen unverantwortlich wäre.

Schließlich finden sich in den Stellungnahmen zur internationalen Regulierung des Genome Editings am Menschen Hinweise auf verschiedene Institutionen, die als Vorbilder für die Regulierung dienen können. Dies sind neben den bereits erwähnten internationalen Erklärungen und Abkommen der UNESCO und des Europarats (die aber keine Verbindlichkeit bzw. keine umfassende Geltung haben) z. B. der mehrfach angeführte Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS 2016), der globale Leitlinien für die Forschung am Menschen definiert (Akabayashi et al. 2018; Charo 2016; Wolpe/Rommelfanger 2017). Außerdem wird auf die Arbeit der International Society for Stem Cell Research verwiesen, deren Leitlinien das Modell für eine globale Richtlinie bilden könnten (Garden/Winickoff 2018; Mathews et al. 2015). Die internationale Regulierung von Stammzelltherapien wird allerdings gleichzeitig als Beispiel für eine ineffektive Regulierung neuer Technologien angeführt (Charo 2019, S. 978; Knoepfler 2018). Ein weiteres Beispiel für ein Scheitern der Bemühungen um internationale Regulierung ist der Versuch, das reproduktive Klonen von Menschen global zu verbieten (König 2017b; Lander et al. 2019).

5.5 Fazit

In Deutschland unterliegen Eingriffe in das menschliche Genom mittels Genome Editing einer Reihe von Gesetzen. Eingriffe in somatische Zellen werden dabei rechtlich fundamental anders behandelt als gezielte genetische Veränderungen von Keimbahnzellen, für die im ESchG explizite Regelungen formuliert wurden.

Regelungen zur somatischen Gentherapie

Für die somatische Gentherapie gelten insbesondere die Vorschriften des StGB und des Arzneimittelrechts. Als Gentherapeutika fallen entsprechende Anwendungen unter die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und unterliegen einer zentralen Zulassungspflicht durch die EMA. Voraussetzung für eine Zulassung sind (prä)klinische Studien, die sicherstellen sollen, dass das Leben, die Gesundheit und die Selbstbestimmung der Patient/innen geschützt werden. Die Studien selbst unterliegen wiederum dem AMG und den darin verankerten Vorgaben guter klinischer Praxis. Zudem sind internationale Normen der medizinischen Forschung zu beachten, wie sie etwa in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vereinbart wurden. Dies bedeutet etwa die Genehmigung des geplanten Vorgehens durch eine Ethikkommission und bestimmte Anforderungen für die Aufklärung und das Einholen einer informierten Einwilligung der Versuchspersonen.

Für die Herstellung von Arzneimitteln mittels gentechnologischer Verfahren und ggf. für die Forschung an Gentherapien in der präklinischen Phase haben zudem das GenTG sowie die Regeln guter Herstellungspraxis Gültigkeit. Arzneimittel für neuartige Therapien können zwar unter bestimmten Bedingungen von der zentralen Zulassungspflicht und von weiteren Regelungen des AMG ausgenommen sein. Allerdings müssen auch in diesem Fall für die Herstellung die entsprechenden Vorschriften beachtet und eine behördliche Erlaubnis eingeholt werden.

Regulierung von Keimbahneingriffen durch das ESchG

Auf genetische Eingriffe in die menschliche Keimbahn findet das 1991 in Kraft getretene ESchG, insbesondere dessen § 5 (»Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen«), Anwendung. Das ESchG verbietet als Strafgesetz sowohl die Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen als auch die Verwendung von Keimzellen mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung. Bereits der Versuch ist strafbar. Auf den mit einem Eingriff verbundenen Zweck (z. B. Therapie oder Enhancement) kommt es nicht an. Unabsichtliche Veränderungen des Genoms von Keimbahnzellen, wie sie u. a. bei Impfungen und Strahlenbehandlungen auftreten können, sowie künstliche genetische Veränderungen von Keimzellen in vitro (z. B. zu Forschungszwecken), wenn dabei eine Verwendung zur Befruchtung ausgeschlossen ist, sind von dem Verbot ausgenommen.

Das Gesetz beruht wesentlich auf Begründungen, die in den 1980er Jahren durch die Benda-Kommission entwickelt und später im Zuge des Gesetzgebungsverfahrens aufgegriffen wurden. Als Hauptaspekt wurde das Risiko genannt, unerwünschte genetische Veränderungen herbeizuführen und dadurch das Leben bzw. die Gesundheit der aus den behandelten Embryonen entstehenden Menschen zu gefährden. Bereits die Erforschung von Keimbahneingriffen durch klinische Versuche sei aus diesem Grund abzulehnen. Außerdem bestand die Sorge vor der Gefahr des Missbrauchs zu Zwecken einer Menschenzüchtung.

Potenzielle Regelungslücken

Aufgrund neuer Entwicklungen der naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschung haben sich medizinische Möglichkeiten ergeben, die bei der Verabschiedung des ESchG im Jahr 1990 allenfalls theoretisch vorstell-

bar waren. Weil diese nicht explizit im Gesetz erwähnt sind, wird diskutiert, ob sich aufgrund der verfassungsrechtlich gebotenen Wortlautgrenze für die Auslegung von Strafnormen potenzielle Regelungslücken ergeben, für die eine Strafbarkeit nicht gegeben ist. Für alle gegenwärtig durchgeführten Vorhaben zur Erforschung von Keimbahneingriffen erfüllt das ESchG seinen Zweck, d. h. das Verbot von Keimbahneingriffen und der Forschung an menschlichen Embryonen greift. Die Diskussion betrifft zwei Ansätze, die mögliche Regelungslücken des ESchG aufzeigen könnten:

- › *Verfahren des Zellkerntransfers* werden beispielsweise bei der Mitochondrienersatztherapie angewendet, zudem ist die Schaffung von hybriden Mensch-Tier-Zellen denkbar. Beim Spindeltransfer wird in die entkernte Zellhülle einer gespendeten Eizelle der Zellkern einer anderen Eizelle eingesetzt. Die mitochondriale Erbsubstanz und das Genom des Zellkerns der resultierenden Eizelle stammen aus zwei unterschiedlichen Quellen. Ob ein Spindeltransfer vom ESchG erfasst wird, ist juristisch umstritten. Dabei kommt es darauf an, ob der Begriff der »Veränderung« einen kompletten Austausch erfasst und ob die entkernte Eizelle der Spenderin noch als »Zelle« im Sinne (und Wortlaut) des Gesetzes anzusehen ist.
- › Durch Reprogrammierung lassen sich *somatische Zellen in iPS-Zellen umwandeln*, die wiederum zu ganz unterschiedlichen Zellen, einschließlich Keimzellen bzw. deren Vorläuferzellen, differenziert werden können. Da das ESchG nur die künstliche Veränderung der Erbinformation von Keim(bahn)zellen verbietet, wäre es auf diesem Weg nach Ansicht vieler Jurist/innen möglich, genetische Veränderungen legal an somatischen Zellen vorzunehmen und diese erst danach – ebenfalls legal – in Keimzellen bzw. deren Vorläuferzellen umzuwandeln. Allerdings ist auch diese Frage nicht eindeutig geklärt.

Der Spindeltransfer für eine Mitochondrienersatztherapie wurde zwar in wenigen Fällen (z. B. in Mexiko) bereits klinisch angewandt, betrifft jedoch lediglich das (nur wenige Gene umfassende) mitochondriale Genom und erlaubt keine gezielten genetischen Veränderungen. Ansätze zur gezielten Keimbahnveränderung über iPS-Zellen sind bisher nur in Tiermodellen getestet bzw. möglich. Es erscheint somit unwahrscheinlich, dass Forschende in Deutschland in absehbarer Zeit gezielt Experimente unter Ausnutzung der Regelungslücken durchführen, da das ESchG die hierfür erforderliche verbrauchende Embryonenforschung sowie Keimbahneingriffe klar als verboten ausweist. In Bezug auf gentherapeutische klinische Versuche, bei denen die Keimbahn der Teilnehmenden verändert wird, gilt zudem das Verbot durch eine EU-weite Richtlinie über klinische Prüfungen.

Weitere mögliche Konfliktbereiche im Recht

Neben möglichen Regelungslücken kann auch die *Durchsetzung des Verbots von Keimbahneingriffen* Schwierigkeiten aufwerfen. So hat sich beispielsweise im Bereich der Stammzellmedizin gezeigt, dass die Kontrolle der – dezentral, d. h. in einzelnen Arztpraxen, möglichen – Behandlungen durch die Behörden in Deutschland wie auch in anderen Ländern Probleme aufwirft, weil sie nicht den gleichen Anforderungen unterliegen wie Behandlungen mit (industriell hergestellten) Arzneimitteln. Durch national unterschiedliche Regelungen in Bezug auf fortpflanzungsmedizinische Eingriffe wiederum können Betroffene motiviert sein, auf Länder auszuweichen, in denen die gewünschte Maßnahme nicht verboten ist. Dabei ist kaum zu gewährleisten, dass die Informationen über die Behandlung ausreichend und korrekt sind. Zudem können sich juristische und medizinische Folgeprobleme einer Behandlung im Ausland ergeben, wie sich bei Leihmutterchaften gezeigt hat. Bei Keimbahneingriffen könnten Schadensersatzregelungen und die medizinische Weiterbehandlung im Heimatland problematisch werden, wenn es zu unerwünschten Auswirkungen kommt.

Verfassungsrechtliche Rahmenbedingungen der Regulierung von Keimbahneingriffen

Das *Grundgesetz* setzt der rechtlichen Regulierung von Keimbahneingriffen einen weit gesteckten Rahmen. Grundsätzlich besitzt der Deutsche Bundestag die Gesetzgebungskompetenz auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin. Ausgangspunkt einer verfassungsgemäßen Regulierung ist der (absolute) Schutz der Menschenwürde. Darüber hinaus sind weitere Grundrechte wie der Schutz von Leben und körperlicher Unversehrtheit, das Recht auf freie Entfaltung der Persönlichkeit sowie die Wissenschafts- und Berufsfreiheit von Bedeutung. Der Begriff der Menschenwürde spielt mit Blick auf Keimbahneingriffe eine zentrale Rolle. Einigkeit besteht darüber, dass eine Instrumentalisierung menschlichen Lebens ausgeschlossen sein muss. Über die Implikationen des Würdebegriffs und darüber, inwiefern sich Keimbahneingriffe auf die Menschenwürde auswirken, bestehen jedoch ganz unterschiedliche Auffassungen. Bei Eingriffen in das Genom von Embryonen unterscheiden sich die Vorstellungen bezüglich des Status des Embryos und der Reichweite des Würdebegriffs stark.

Im Gegensatz zur menschlichen Würde können die weiteren rechtlichen Schutzgüter grundsätzlich gegeneinander abgewogen werden. Auch dabei wird die Frage, ob ein Eingriff in die Keimbahn sich positiv oder negativ auf die unterschiedlichen Aspekte auswirkt, je nach Standpunkt konträr beantwortet. Mit Blick auf die körperliche Unversehrtheit beispielsweise kann einerseits auf die Risiken des Eingriffs verwiesen werden, andererseits auf die negativen gesundheitlichen Konsequenzen, die ein Unterlassen eines Eingriffs hätte. Zudem ist jeweils zu bewerten, ob bzw. inwiefern einem Embryo bereits die entsprechenden Rechte als Trägersubjekt zugeschrieben werden können. Die Debatte über diese Fragen wird dadurch erschwert, dass sich die Folgen möglicher Keimbahneingriffe bislang nicht realistisch abschätzen lassen.

Zur internationalen Rechtslage

Analysen zum *Stand der Regulierung von Keimbahneingriffen* in 39 Ländern zeigen, dass in den meisten Ländern ein Verbot von Keimbahneingriffen besteht. Ein solches ist allerdings nicht immer gesetzlich fundiert und in vielen Ländern nicht eindeutig formuliert. In China beispielsweise, wo es offenbar zum bisher einzigen Fall einer klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen kam, existierten bis 2018 nur Richtlinien, die schwer zu überwachen waren. Ein gesetzliches Verbot wurde erst nach dem Bekanntwerden der Versuche angestoßen. In den USA, einem weiteren Land mit fortgeschrittener Forschung zum Genome Editing am Menschen, sind präklinische Versuche an Embryonen nur möglich, wenn sie nicht mit öffentlichen Mitteln finanziert werden. Klinische Studien zu Keimbahneingriffen sind aufgrund einer Budgetauflage für die FDA derzeit zwar grundsätzlich nicht genehmigungsfähig, diese Auflage muss allerdings regelmäßig durch das Parlament bestätigt werden. In Großbritannien werden fortpflanzungsmedizinische Behandlungen durch die eigenständige HFEA kontrolliert. Die Verwendung von genetisch veränderten Embryonen zu Fortpflanzungszwecken ist gesetzlich verboten. Für die Zulassung von Studien wie von neuen Therapien ist ein geregeltes Verfahren, zum Teil unter Einbeziehung der Öffentlichkeit und ggf. des Parlaments, vorgesehen.

In mehreren *internationalen multilateralen Abkommen*, die auf der Allgemeinen Erklärung der Menschenrechte der Vereinten Nationen aufbauen, werden Keimbahneingriffe vor dem Hintergrund der Menschenrechte behandelt. Meist beinhalten sie keine expliziten und eindeutigen Regelungen, sondern lassen Raum für Interpretation bzw. legen nur Rahmenbedingungen möglicher Maßnahmen fest. Eine Ausnahme stellt die Oviedo-Konvention des Europarats dar, die für die Unterzeichnerstaaten rechtlich verbindlich ist und ein vergleichsweise explizites Verbot für gezielte Eingriffe zur Veränderung des Genoms von Nachkommen formuliert. Sie wurde bisher von 29 der 47 Europaratsstaaten ratifiziert – Deutschland gehört nicht zu den Unterzeichnerstaaten, da es Kritik an den Regelungen zur fremdnützigen Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen gab und der Schutz von Embryonen als zu liberal empfunden wurde.

Vorschläge für künftige internationale Regelungen

In den letzten Jahren ist die *Debatte über eine internationale Regulierung von Keimbahneingriffen* intensiv geführt worden. Ein international abgestimmtes Vorgehen wird grundsätzlich als wünschenswert angesehen, weil dem Genome Editing am Menschen aufgrund seiner potenziell weitreichenden Auswirkungen eine globale Bedeutung beigemessen wird und weil nicht alle Länder über entsprechende eigene Regulierungssysteme verfügen. Eine häufig vorgebrachte Forderung nach einem globalen Moratorium der (klinischen) Forschung zu Keimbahneingriffen beim Menschen wird u. a. damit begründet, dass Zeit für die Klärung grundsätzlicher medizinischer wie ethischer Fragen und für die Entwicklung von Richtlinien gewonnen werden soll. Die Moratoriumsforderungen bleiben allerdings häufig vage und sind zudem umstritten. Kritiker sehen ein internationales Verbot angesichts der weltweit sehr unterschiedlichen Haltungen in bioethischen Belangen als unrealistisch an und plädieren stattdessen für verstärkte internationale Kooperation. Diese soll erlauben, Kriterien für die Bewertung der Risiken von Keimbahneingriffen und Standards für Forschung und Anwendung zu entwickeln. Außerdem lässt sich durch stärkere Kooperation Transparenz über den Entwicklungsstand der Forschung herstellen.

Übergreifend wird darüber hinaus eine *internationale öffentliche Debatte* gefordert, in der die unterschiedlichen Positionen zu Keimbahneingriffen artikuliert und in die Gestaltung der Rahmenbedingungen für Forschung und Anwendung eingebracht werden können. Als institutioneller Rahmen sowohl für die Debatte als auch für weitergehende Aktivitäten wurden insbesondere die Vereinten Nationen sowie die WHO vorgeschlagen. Bei der WHO wurde eine Arbeitsgruppe von Fachleuten eingerichtet, die sich mit globalen Standards für die Governance und Überwachung des Genome Editings am Menschen beschäftigt. Wichtige Impulse kamen außerdem von mehreren Wissenschaftsorganisationen unter Leitung der NAS und NAM, die zwei internationale Konferenzen veranstalteten und eine eigene Kommission eingerichtet haben.

6 Herausforderungen und Handlungsfelder

Genome Editing am Menschen bringt in den beiden Teilbereichen somatische Gentherapie und mögliche Keimbahneingriffe sehr unterschiedliche, fast gegensätzliche Herausforderungen mit sich – zumindest in ethischer, gesellschaftlicher und politischer Hinsicht.

In Bezug auf Keimbahneingriffe (wie Keimbahntherapien), die durch die Entwicklung zunehmend präziserer Methoden des Genome Editings erst als denkbare Option erscheinen, wird in vielen Ländern und supranationalen Organisationen ausgehandelt, ob solche überhaupt weiter erforscht und, wenn ja, unter welchen Voraussetzungen sie erlaubt werden sollen. Dagegen gibt es zur somatischen Gentherapie mit ihren insbesondere in den letzten Jahren beobachtbaren Erfolgen (Kap. 2.2.1) allem Anschein nach national wie international eine deutliche Mehrheitsmeinung in damit befassten Gremien wie auch in der Bevölkerung, dass entsprechende Ansätze sowie deren Weiterentwicklung durch Genome Editing – unter Berücksichtigung möglicher Risiken – verfolgt und auch mit öffentlichen Geldern gefördert werden sollen.

Aus diesem Grund gibt es kaum Überschneidungen der Handlungsfelder zu den beiden Teilbereichen. Bei der somatischen Gentherapie bieten sich vor allem gesundheits- und forschungspolitische Optionen (Kap. 6.1), wobei der derzeitige, aber auch voraussichtlich zukünftige große Aufwand und die daraus resultierenden hohen Kosten der meisten denkbaren neuen Therapieoptionen eine nicht leicht zu bewältigende Herausforderung darstellen. Gleichzeitig sollten mit dem Genome Editing zusätzlich aufkommende Fragen zur Risikobewertung, insbesondere in Bezug auf mögliche Off-Target-Effekte, in bestehende Zulassungsverfahren integrierbar sein (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 114 f.). Falls es im Zusammenspiel von technischen Vereinfachungen durch Genome Editing mit neuen apparativen Entwicklungen (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 116 f.) zu einer starken Zunahme von (Ex-vivo-)Gentherapieansätzen in ärztlicher Eigenherstellung kommen sollte (Point-of-Care-Konstellationen, für die Ausnahmen mit weniger strengen Prüfungsanforderungen gelten; PEI 2012), könnte es notwendig werden, Anpassungen der Ausnahmeregelungen zu prüfen (Faltus et al. 2017).

Bezüglich Keimbahneingriffen hingegen stellen sich vor allem grundsätzliche Fragen der rechtlichen Regulierung bzw. Einhegung (z. B. in Hinsicht auf bestimmte therapeutische Zwecke) sowie zur öffentlichen Debatte und Beteiligung an der weiteren Entscheidungsfindung über Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten auf nationaler und internationaler Ebene (Kap. 6.2). Der damit verbundene Fragenkomplex ist der Auslöser der intensiven wissenschaftlichen, bioethischen und biopolitischen Debatte der vergangenen Jahre. Die anscheinend eigenmächtig durchgeführten, gegen existierende Richtlinien verstoßenden Keimbahnversuche des chinesischen Wissenschaftlers He Jiankui haben die Debatte über wirksame weltweite Standards und eine Kontrolle noch einmal stark intensiviert.

6.1 Somatische Gentherapie: neue Perspektiven und Herausforderungen durch Genome Editing

6.1.1 Gesundheitspolitik: Chancen und Herausforderungen durch das Hochpreisprodukt Gentherapie

6.1.1.1 Hohe Preise von gen- und zellbasierten Therapien: Gründe und Aussichten

Die Preise der bisher (in Europa und den USA) als Medikamente zugelassenen somatischen Gentherapien – zwischen ca. 350.000 und 2 Mio. US-Dollar bzw. Euro (Kasten 6.1) – erscheinen auf den ersten Blick extrem hoch.

Kasten 6.1 Veranschlagte Preise somatischer Gentherapien

Für die 2012 als erste zugelassene (und 2017 wieder vom Markt genommene) Gentherapie für die sehr seltene monogene Fettstoffwechselerkrankung LPLD (Glybera[®], entwickelt von der niederländischen Firma uniQure) wurde ein Preis von 1 Mio. Euro veranschlagt und bei der weltweit einzigen Patientin, die mit dem Medikament behandelt wurde, hatten individuelle Verhandlungen zwischen dem betreffenden Krankenhaus (Charité, Berlin) und der Krankenkasse (DAK) einen Erstattungsbetrag von 900.000 Euro ergeben (Mrosowsky/Schönermark 2017). Als Preise für weitere seither zugelassene Gentherapien für monogene Erbkrankheiten wurden für Strimvelis[®] für die schwere Immunschwäche ADA-SCID (San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy/Glaxo-SmithKline; Zulassung 2016 in Europa) 594.000 Euro und für Luxturna[®] für eine vererbte Form von Blindheit (Spark Therapeutics; Zulassung 2017 in den USA) 850.000 US-Dollar genannt (Paton 2018; Sagonowsky 2018). Für die 2019 zugelassenen Gentherapien für spinale Muskelatrophie bei Kindern (Zolgensma[®] von AveXis/Novartis, zugelassen in den USA) und für die β -Thalassämie (Zynteglo[®] von Bluebird Bio, zugelassen in Europa) sollen im Ganzen (d. h. über 5 Jahre) rund 2,1 Mio. US-Dollar (Novartis AG 2019) bzw. 1,6 Mio. Euro (Beasley/Mathias 2019) verlangt werden. Die Preise für die beiden 2017 in den USA (und 2018 in Europa) zugelassenen CAR-T-Zelltherapien, Kymriah[®] (Novartis) für eine B-Zell-Leukämie bzw. Yescarta[®] (Gilead) für ein B-Zell-Lymphom, wurden mit 475.000 bzw. 373.000 US-Dollar angegeben (Clarke/Berkrot 2017; Lauerma/Paton 2017). In Deutschland betragen die Preise für die beiden T-Zelltherapien 320.000 bzw. 327.000 Euro (Ahlheim 2019; fst 2019).

Wie bei den bisher zugelassenen Gentherapien ist davon auszugehen, dass auch für in der Entwicklung befindliche Gentherapien und daraus resultierende Produkte (z. B. für Hämophilie) ähnlich hohe Preise veranschlagt werden. Hierfür sprechen die hohen Forschungs- und Entwicklungskosten (so gibt die Firma Spark Therapeutics die Entwicklungskosten für ihr Gentherapieprodukt Luxturna[®] mit ca. 400 Mio. US-Dollar an; Chen 2017) einschließlich der Kosten für klinische Studien, teure Fertigungsschritte (wie die Herstellung viraler Partikel für den Gentransfer), Lizenzgebühren für genutzte Patente sowie hohe Kapitalkosten (»cost of capital«) für Investitionen in Biotechunternehmen (Cockburn/Lerner 2009; Thakor et al. 2017). Auch wenn diese Kosten den Preis eines Medikaments nicht direkt bzw. allein bestimmen – zentrale Einflussfaktoren sind darüber hinaus der potenzielle Bedarf bzw. das Verordnungsvolumen, die Zahlungsbereitschaft (und -fähigkeit) im jeweiligen Marktsegment, die Kosten der Therapiealternativen sowie der therapeutische Zusatznutzen (Kasten 6.2) –, müssen diese durch die

herstellenden Unternehmen wieder erwirtschaftet werden. Die Zahl der von monogenen Krankheiten Betroffenen, über deren (einmalige) Behandlung diese Kosten refinanziert werden müssen, ist grundsätzlich relativ klein.¹⁴⁵

Auch patientenspezifische (autologe) CAR-T-Zelltherapien werden, wie andere Ex-vivo-Ansätze, neben hohen FuE-Aufwendungen sehr hohe Kosten durch die anspruchsvollen technischen Fertigungseinrichtungen (wie lizenzierte GMP-Labore) erzeugen, weil die Produkte unter Reinraumbedingungen einzeln und patientenspezifisch hergestellt werden müssen. Durch automatisierte und geschlossene Produktionssysteme könnten die Herstellungskosten zwar zukünftig deutlich sinken, aber die Zahl von infrage kommenden Patient/innen bleibt für die bisher entwickelten Therapien wie die in den USA und Europa zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Kymriah[®] und Yescarta[®] mit geschätzten 600 bzw. 10.000 Personen pro Jahr relativ klein. Demgegenüber werden in den USA beispielsweise für 2021 geschätzt ca. 235.000 bzw. ca. 280.000 neue Fälle von Lungen- bzw. Brustkrebs diagnostiziert werden.¹⁴⁶ Die mit zahlreichen Herausforderungen verbundene Ausweitung der CAR-T-Zelltherapien von Blutkrebsarten auf diese weitaus häufigeren, soliden Tumore (Couzin-Frankel 2016; June et al. 2018) würde somit ein sehr viel größeres Feld für genbasierte Krebsimmuntherapien eröffnen. Dieses wäre dann auch für eine größere Zahl von (konkurrierenden) Unternehmen attraktiv und könnte zu (deutlich) niedrigeren Preisen führen (Kap. 6.1.2.1).

Kasten 6.2 Die Preisfindung für Medikamente in Deutschland

Das Erstattungssystem für neue Arzneimittel in Deutschland ist bezüglich des ambulanten und des stationären Sektors unterschiedlich gestaltet.

Im ambulanten Bereich regelt das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)¹⁴⁷ die Preisfindung. Nach der Zulassung kann das herstellende Unternehmen das neue Medikament mit einem Preis seiner Wahl auf dem deutschen Markt einführen, der im ersten Jahr in voller Höhe von den Krankenkassen ersetzt wird. Während dieser Zeit führt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)¹⁴⁸ eine Nutzenbewertung im Vergleich zu schon bekannten Standardtherapien durch (AMNOG-Verfahren). Für Arzneimittel mit einem vom G-BA festgestellten Zusatznutzen verhandeln die Unternehmen dann einen erstattungsfähigen Preis mit dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, die privaten Kassen sind durch den Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. an den Preisverhandlungen beteiligt. Wird für ein neues Arzneimittel kein Zusatznutzen festgestellt, wird es nach Möglichkeit einer bestehenden Festbetragsgruppe zugeordnet. Festbeträge bestimmen, welche Beträge die gesetzlichen Krankenkassen höchstens für die jeweiligen Arzneimittel zahlen.

Bei der stationären Versorgung ist eine Erstattung ohne Nutzenbewertung innerhalb des sogenannten DRG-Systems (»diagnosis related groups«, diagnosebezogene Fallgruppen) möglich. Für eine höhere Erstattung kann von den Krankenhäusern über das NUB-Verfahren (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) eine extrabudgetäre Vergütung beantragt werden, bis das DRG-System die zusätzlichen Kosten abdeckt. Die jeweiligen Krankenhäuser verhandeln dabei mit dem Kostenträger die Höhe der zusätzlichen Vergütung.

145 So wird im Falle der mit Luxturna[®] behandelbaren Form erblicher Erblindung die Zahl von Betroffenen in den USA und Europa zusammen auf ca. 3.500 geschätzt (Senior 2017).

146 Schätzungen der American Cancer Society (Stand: März 2021) unter www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html (4.3.2021) und www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html (4.3.2021).

147 Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG).

148 Der G-BA ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung.

Obwohl derzeit zugelassene Gentherapieprodukte ausschließlich stationär verabreicht und über das NUB-Verfahren abgerechnet werden können, wurden für verschiedene der Produkte zusätzlich AMNOG-Verfahren eröffnet (Kenfack/Schönermark 2020 und Referenzen darin).

Zusammenhang von hohen Preisen für Gentherapien und derzeitigen Entwicklungsanreizen für Orphanarzneimittel?

Die sehr hohen Preise von gen- und zellbasierten Therapien für seltene Krankheiten, wie monogene Erbkrankheiten oder bestimmte Leukämien, werden von den herstellenden Unternehmen meist über die Notwendigkeit begründet, hohe Investitionskosten angesichts einer sehr kleinen Zahl von Betroffenen wieder zu erwirtschaften. Ob sie auch mit derzeitigen Anreizen für die Entwicklung von Medikamenten für seltene Erkrankungen (Orphanmedikamente für lebensbedrohliche bzw. chronische Erkrankungen, von denen EU-weit weniger als 5 von 10.000 Menschen betroffen sind) in Zusammenhang stehen, kann im Rahmen dieses Berichts nicht umfänglich dargestellt bzw. diskutiert werden. Aufgrund der kleinen Zahlen Betroffener wurden für die Entwicklung von Orphanmedikamenten (ähnlich wie in den USA oder Japan) auf europäischer Ebene über die Verordnung 2000/141/EG besondere Erleichterungen geschaffen. So erhalten Unternehmen vollständige oder teilweise Befreiungen von Gebühren, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens anfallen würden, und die Medikamente erhalten eine 10-jährige Marktexklusivität.¹⁴⁹

Während Patientenorganisationen für seltene Erkrankungen aus Sorge vor weniger Orphanmedikamenten (und einer sinkenden Attraktivität für deren Entwicklung in Europa) davor warnen, die bisherigen Inzentivierungsregelungen zu verändern bzw. sich bei Reformen primär auf diese zu fokussieren (EURORDIS 2017; Michalopoulos 2017), haben verschiedene Nichtregierungsorganisationen aus dem Gesundheitsbereich Reformmaßnahmen vorgeschlagen, die vor allem auf das Instrument der Marktexklusivität abzielen. Diesem Instrument wird von manchen eine (zu große) wettbewerbshemmende Wirkung und deshalb eine Rolle bei der Entstehung von hohen Preisen für Orphanmedikamente zugeschrieben (Baiter 2019; 't Hoen 2019). Zu den Reformvorschlägen gehören beispielsweise die Herabsetzung der Krankheitshäufigkeit, ab der der Orphanstatus beantragt werden kann, sowie die Definition einer Schwelle für erreichte Einnahmen oder für (genügend hohe) Profitabilität, ab der die gewährte Marktexklusivität nicht mehr aufrechterhalten wird ('t Hoen 2019).

Nach einem Beschluss des Europäischen Rats von 2016¹⁵⁰ hat die Europäische Kommission (EK 2020) (unter Einbeziehung von Stakeholdern und der Öffentlichkeit) u. a. die Orphanmedikamenteregulierung und die Auswirkungen der gewährten Erleichterungen auf die Zugänglichkeit von Medikamenten untersucht. Die Evaluation ergab keine Anhaltspunkte, um die Marktexklusivität als wichtigstes Inzentivierungselement generell infrage zu stellen. Diese hätte bei der überwiegenden Zahl der Orphanmedikamente zu keiner finanziellen Überkompensation der entwickelnden Unternehmen geführt. Nur in relativ wenigen Fällen (z. B. wenn ein bereits für andere Anwendungen zugelassener Wirkstoff für eine seltene Erkrankung zugelassen werden sollte) wurde die zusätzliche Marktexklusivität als entscheidender Faktor angesehen, der zu einer monopolistischen Preisbildung führte. Deshalb wurde angeregt, über differenziertere Anreizmöglichkeiten nachzudenken.

Auch Studien in Europa und den USA zur Entwicklung bzw. Nichtentwicklung konkurrierender Produkte während bzw. nach Ablauf von Schutzfristen stellen die Bildung von Marktmonopolen und dadurch hoher Preise

149 Diese Marktexklusivität ab dem Zeitpunkt der Zulassung ist unabhängig vom Patentschutz und hält ähnliche Medikamente für dasselbe therapeutische Anwendungsgebiet vom Markt fern, solange diese nicht sicherer, wirksamer oder hinsichtlich anderer Aspekte klinisch überlegen sind oder gebraucht werden, um einen Versorgungsempass überwinden zu helfen. Bei Orphanmedikamenten, die gemäß der Kinderarzneimittel-Verordnung entwickelt wurden, beträgt die Marktexklusivität 12 (statt 10) Jahre.

150 www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/ (19.3.2021)

als eine (generelle) Folge der gewährten Marktexklusivität infrage (z. B. Brabers et al. 2011; IQVIA 2018; Sarpatwari et al. 2018). So entstehen z. B. insbesondere bei komplex und kostenintensiv herzustellenden Medikamenten bzw. Therapieansätzen nach Ablauf der Marktexklusivität oft keine Nachahmungsprodukte. Dies gilt vor allem für sogenannte Biosimilars, also (meist komplexe) biologische Moleküle, die den zugelassenen Originalprodukten hochgradig ähnlich und zu diesen wirkungsgleich sein müssen, was aufwendig zu zeigen ist und entsprechend große Zulassungshürden mit sich bringt (IQVIA 2018; Sarpatwari et al. 2018; Seoane-Vazquez et al. 2019).

Das Problem der fehlenden (da nicht lukrativen) Entwicklung bzw. Herstellung von Nachahmungsprodukten könnte in noch stärkerem Maße für die sehr komplexen und zum Teil personalisierten gen- und zellbasierten Therapien relevant werden, die als Arzneimittel für neuartige Therapien (»advanced therapy medicinal products« – ATMP) besonderen, produktspezifischen und nur unter hohen Kosten zu erfüllenden regulatorische Anforderungen unterliegen. Hier dürfte es wegen dieser Anforderungen, den hohen Kosten für Referenzprodukte für vergleichende Studien oder möglicherweise notwendigen klinischen Studien noch aufwendiger und teurer sein, eine äquivalente klinische Wirksamkeit potenzieller »Biosimilar-ATMPs« zu zeigen (Seoane-Vazquez et al. 2019).

Um Innovationen im Bereich neuartiger Therapien zu fördern, sind wirksame, effizienzbasierte und differenzierte Ansätze nötig. Damit diese genügend gefördert werden und gleichzeitig möglichst bezahlbare Produkte entstehen, könnte es wichtig sein, ursächliche Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen Maßnahmen und deren Folgen für beide Ziele (besser) zu verstehen. Hierzu könnten weitere systematische empirische Untersuchungen bisheriger innovationspolitischer Lösungen sowie insbesondere die Erprobung neuer Ansätze (siehe auch Kap. 6.1.2) und deren Auswertung (z. B. Bravo-Biosca 2019; Dutz et al. 2014; Ouellette 2015) beitragen.

Günstigere Gentherapien durch Genome Editing?

Ob gen- und zellbasierte Therapien durch Genome-Editing-Ansätze generell kostengünstiger werden und in welchem Maß sie klassische Genadditionsansätze ersetzen könnten (in Fällen, wo diese bereits erfolgversprechend angewendet werden, wie bei autologen CAR-T-Zelltherapien oder Gentherapien für SCID, β -Thalassämie oder Hämophilie), lässt sich derzeit nicht verlässlich prognostizieren.

Es ist nicht davon auszugehen, dass die Herstellungskosten von In-vivo-Gentherapieprodukten, bei denen die Produktion viraler Gentransfervektoren ein wichtiger Faktor ist, durch Genome Editing sinken werden, da auch Genome-Editing-Werkzeuge für das In-vivo-Delivery in Zellen bzw. Organe solche Vektoren benötigen dürften (zumindest auf absehbare Zeit). Hingegen könnten Genome-Editing-Ansätze universell verwendbare, in großen Mengen produzierbare und vorhaltbare (»off the shelf«) und somit insgesamt kostengünstigere CAR-T-Zelltherapien ermöglichen (June et al. 2018; Rafiq et al. 2020). Allerdings gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass durch Genome-Editing-Ansätze die hohen Kosten für die Erforschung und Entwicklung gen- und zellbasierter Therapien (einschließlich klinischer Studien und Nachbeobachtungen), die dem nach wie vor experimentellen Charakter geschuldet sind (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 118), sowie der Aufwand an Lizenzgebühren für notwendige, meist multiple Patente (Sherkow 2017) sinken könnten.

Für die Bedeutung, die Genome-Editing-Werkzeugen im Vergleich zu klassischen Genadditionsverfahren als gentherapeutischer Ansatz zukünftig zukommt, könnten Aspekte wie bessere Wirksamkeit und Sicherheit (einschließlich patientenbezogener Faktoren wie Ausmaß der Immunreaktionen) eine weitaus wichtigere Rolle spielen als potenzielle Kostenvorteile.¹⁵¹

¹⁵¹ Für eine ausführliche Darstellung möglicher Risiken und Nutzen von Gentherapieansätzen im Allgemeinen und mit Blick auf mögliche Nutzung von Genome Editing im Besonderen siehe Abramowski-Mock et al. (2018, S. 116 ff.).

6.1.1.2 Mögliche Kosteneinsparungen bei der Behandlung monogener Erbkrankheiten

Trotz der sehr hohen Preise, die für die meisten (somatischen) Gentherapien wohl auf absehbare Zeit anfallen, könnten solche Therapien zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem bei monogenen Erkrankungen führen. Dieser Fall würde eintreten, wenn sich monogene Erbkrankheiten, wie Bluterkrankheit oder lysosomale Speicherkrankheiten (wie Morbus Gaucher), durch eine einmalige Behandlung heilen ließen, statt lebenslang medikamentöse Ersatztherapien notwendig zu machen (Kasten 6.3).

Kasten 6.3 Bisherige Behandlungskosten monogener Erbkrankheiten

Die medikamentöse Behandlung monogener Erbkrankheiten erfordert in der Regel lebenslange Ersatztherapien (d. h. das von dem defekten Gen nicht produzierte Protein wird von außen zugeführt). Hierzu gehört die Bluterkrankheit (Hämophilie A und B), bei der den Betroffenen regelmäßig Gerinnungsfaktoren injiziert werden müssen. Die Ersatztherapiekosten für (die weit häufigere) Hämophilie A betragen nach Angaben des G-BA von 2014 jährlich mindestens 100.000 Euro bei Kindern unter 6 Jahren und bis zu ca. 850.000 Euro bei Erwachsenen (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 120 ff.; G-BA 2014). Die Debeka Versicherungsgruppe (2017), größte private Krankenversicherung in Deutschland, bezifferte die entstehenden Behandlungskosten bei drei Versicherten mit der Diagnose Hämophilie A innerhalb eines Jahres auf 3,4 Mio. Euro. Auch die Enzymersatztherapien für einige lysosomale Speicherkrankheiten sind sehr teuer. So werden die jährlichen Kosten für Therapien bei Morbus Fabry mit 250.000 Euro angegeben (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 56 ff.; Hoffmann/Mayatepek 2009). 2016 bezahlte die Debeka (2017) bei Morbus Gaucher und Morbus Pompe jährliche Behandlungskosten (hauptsächlich für Medikamente) in Höhe von 640.000 bzw. 600.000 Euro pro Person.

Formen der β -Thalassämie, bei der regelmäßig und lebenslang Bluttransfusionen und teure Substanzen zur Reduzierung damit verbundener hoher Eisenwerte gegeben werden müssen, erzeugen laut einer jüngeren US-amerikanischen Studie mit Erwachsenen durchschnittliche Kosten (inklusive Kosten für Monitoring und Behandlung von Begleiterkrankungen) von ca. 128.000 US-Dollar pro Person und Jahr (Sheth et al. 2017).

Eine einmalige Behandlung bzw. Heilung solcher Erbkrankheiten durch eine Gentherapie könnte sich deshalb selbst bei möglichen Preisen zwischen 500.000 und 2 Mio. Euro für Krankenversicherungen amortisieren bzw. zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem führen. Kürzlich veröffentlichte klinische Studien zu Hämophilie B, bei der über eine einmalige Gentherapieanwendung (SPK-9001 von Spark Therapeutics) Gerinnungsfaktorinfusionen bei acht von zehn Versuchspersonen komplett unnötig gemacht wurden (George et al. 2017), oder zu der inzwischen zugelassenen Gentherapie für transfusionsabhängige β -Thalassämie (Zynteglo[®] von Bluebird Bio), bei der fast alle Behandelten völlig ohne oder mit sehr stark reduzierten Transfusionen auskamen (Thompson et al. 2018a), lassen diese Möglichkeit durchaus realistisch erscheinen.

Auch zur Behandlung bzw. Heilung von monogenen Erbkrankheiten, bei denen sonst eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (d. h. mit gespendeten Stammzellen) notwendig wäre,¹⁵² könnten gen- und zellbasierte

152 Zu dadurch behandelbaren monogenen Erbkrankheiten gehören solche des blutbildenden Systems sowie schwere Immundefizienzen (z. B. verschiedene Formen von SCID), die Fanconi-Anämie oder die Thalassaemia major.

Therapien nicht nur aus medizinischen, sondern auch aus wirtschaftlichen Gründen konkurrenzfähig bzw. vorteilhafter sein – insbesondere dann, wenn zukünftig die Herstellungskosten für genetisch veränderte Stammzellen durch automatisierte und geschlossene Produktionssysteme deutlich geringer werden.¹⁵³

6.1.1.3 Herausforderungen für das gegenwärtige Erstattungssystem

Auch wenn letztendlich Behandlungskosten eingespart werden könnten, ergeben sich durch solche hochpreisigen gen- und zellbasierten Therapien – bei denen idealerweise durch eine einmalige Gabe des Medikaments eine Heilung herbeigeführt wird – für das gegenwärtige Kostenerstattungssystem der Krankenkassen sowohl in Deutschland als auch international verschiedene Herausforderungen (Mrosowsky/Schönermark 2017; Senior 2018).

So wird beim derzeitigen Kostenerstattungsmodell für eine Gentherapie der gesamte Preis üblicherweise zum Zeitpunkt der Verabreichung des Medikaments (d. h. des Gentransfervektors oder der genmodifizierten Zellen) fällig. Dies kommt einer risikoreichen, sehr hohen Vorauszahlung für eine Therapie gleich, deren (versprochene) Langzeitwirksamkeit bzw. Heilung aufgrund der fehlenden Langzeiterfahrungen zunächst unsicher ist.

Bei den traditionellen medikamentösen Therapien fallen die Kosten dagegen zeitlich verteilt während des Therapiezeitraums an und die Erstattung erfolgt nur in dem Zeitraum mit Nutzen für die Patientin bzw. den Patienten. Bei Nebenwirkungen oder wenn die Wirksamkeit des Medikaments nachlassen sollte, kann auf andere Medikamente oder Therapieoptionen umgestellt werden. Die Kosten sind für Krankenversicherungen dadurch sicherer zu kalkulieren und zu kontrollieren.

Mögliche Kosteneinsparungen von Gentherapien durch entfallende Weiterbehandlungen können sich je nach Krankheit erst über mehrere Jahre ergeben. Würde eine geheilte Patientin bzw. ein geheilter Patient vorher die Krankenversicherung unter Inanspruchnahme der freien Kassenwahl wechseln, würde die ursprüngliche Krankenkasse nicht von den Kosteneinsparungen profitieren. Dies wäre in Deutschland vor allem für gesetzliche Krankenversicherungen ein Problem (das allerdings durch die Einführung des Risikopools aus dem Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz – GKV-FKG¹⁵⁴ aufgefangen werden könnte), während bei privaten Krankenversicherungen aufgrund der sehr viel stärker eingeschränkten Wechseloptionen dieses Risiko kleiner wäre.

Mögliche alternative Finanzierungsmodelle müssten einerseits der Notwendigkeit gerecht werden, dass die Unternehmen, die Gentherapien entwickeln, die hohen Forschungs- und Entwicklungskosten durch den einmaligen Verkauf des Medikaments – und über eine relativ kleine Zahl von Krankheitsfällen – erwirtschaften können. Andererseits müssten die Probleme der Krankenversicherungen angesichts hoher Vorauszahlungen bei (noch) unklaren Langzeittherapieeffekten und der Unsicherheit, von den späteren Kosteneinsparungen tatsächlich zu profitieren, berücksichtigt werden.

Ein alternatives Erstattungsmodell wurde für die in Europa zugelassene Gentherapie Strimvelis[®], die zentral in einer Klinik in Mailand durchgeführt werden muss,¹⁵⁵ mit GlaxoSmithKline verhandelt. Die Erstattung der (einmaligen) Gentherapie an GlaxoSmithKline erfolgt in Raten über einen beschränkten Zeitraum und ist mit

153 Aufgrund von notwendigen immununterdrückenden Behandlungen (da spendende und empfangende Person in der Regel nicht perfekt passen) sowie der je nach Krankheit und Übereinstimmung der Transplantationsantigene zwischen spendender und empfangender Person teilweise sehr hohen Sterblichkeitsraten (von zum Teil über 30%) sind solche allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sehr belastend und oft mit hohen Folgekosten durch viele Nebenwirkungen verbunden. Für eine umfangreichere Darstellung der Risiko- bzw. Kosten-Nutzen-Analyse in Bezug auf über Gentherapien behandelbare Krankheiten siehe Abramowski-Mock et al. (2018, S. 56 ff. u. S. 120 ff.).

154 Gesetz für einen fairen Kassenwettbewerb in der gesetzlichen Krankenversicherung (Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz – GKV-FKG)

155 Behandlungen mit Strimvelis[®] sind nur zugelassen, wenn diese an dem (die Therapie mitentwickelnden) San-Raffaele-Krankenhaus in Mailand durchgeführt werden. Betroffene Kinder bzw. deren Eltern müssen die Übernahme des europaweit einheitlichen Preises der Therapie mit ihrer Krankenversicherung im Heimatland klären, die dann der italienischen Gesundheitsbehörde die Kosten erstattet (Senior 2017).

einer Geld-zurück-Garantie (dies ist in Italien die Norm für bestimmte Gruppen von Arzneimitteln, darunter viele Krebsmedikamente) verbunden (Mrosowsky/Schönermark 2017; Senior 2017).

Weitere Optionen könnten Modelle sein, die bei den kürzlich in den USA und Europa zugelassenen Gentherapien vorgeschlagen wurden bzw. getestet werden (für mehr Details Kenfack/Schönermark 2020):

- › So hat die Firma Spark Therapeutics für ihr Gentherapieprodukt Luxturna[®] (zur Behandlung einer vererbba- ren Form von Erblindung) mit einer großen US-amerikanischen Krankenversicherung Rückzahlungen verein- bart, wenn bestimmte Therapieergebnisse nach 30 Tagen, nach 90 Tagen sowie nach 30 Monaten nicht er- reicht werden (Senior 2018).
- › Weiterhin hat Spark Therapeutics den US-amerikanischen Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Ratenzahlungen über mehrere Jahre mit Rückzahlungsoptionen angeboten (Senior 2018).
- › Die Firma Bluebird Bio hat für ihre in Europa zugelassene β -Thalassämiegentherapie Zynteglo[®] ein Schema vorgeschlagen, bei dem 20% des Gesamtpreises direkt nach Anwendung fällig werden. Die verbleibenden 80% müssen verteilt über 4 Jahre bezahlt werden, wenn die Therapie wirkt (Hofmann 2019). Ein ähnliches Modell mit erfolgsabhängigen Zahlungen über 5 Jahre hat Novartis für ihr Gentherapieprodukt Zolgensma[®] für spinale Muskelatrophie bei Kindern (zugelassen in den USA) angeboten (Novartis AG 2019).
- › Für die CAR-T-Zelltherapie Kymriah[®] hat Novartis den CMS angeboten (und mit verschiedenen Behand- lungszentren in den USA bereits vereinbart), dass Erstattungen erst dann fällig werden, wenn die Behandelten (nach einer bestimmten Zeit) auf die Therapie angesprochen haben (Senior 2018; Vaidya 2018). In Deutsch- land haben Novartis und die von Betriebskrankenkassen gegründete Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) festgelegt, dass Novartis einen Teil der Kosten zurückbezahlt, falls die Therapie innerhalb eines bestimmten Zeitraums nicht wirkt bzw. Behandelte an ihrer Leukämie versterben (Ahlheim 2019). Ein ähnlicher Vertrag wurde zwischen den Ersatzkassen und der Pharmafirma Gilead für die CAR-T-Zelltherapie Yescarta[®] geschlossen (fst 2019).

Für solche Modelle müssen Kriterien und Messmethoden zur Wirksamkeit für die definierten Zeitpunkte (soge- nannte Endpunkte) festgelegt bzw. entwickelt werden. Dies ist keine einfache Aufgabe, da gerade bei seltenen Erkrankungen eine ausreichende Datenlage (insbesondere für die bei den Gentherapien wichtige Langzeitwirk- samkeit) nur schwer bzw. langsam geschaffen werden kann.

Aufgrund der großen Unsicherheiten hinsichtlich der langfristigen Kosteneffekte, die durch einen möglichen Kassenwechsel der Behandelten zusätzlich kaum betriebswirtschaftlich zu prognostizieren sind, wurde vorge- schlagen, dieses Risiko zwischen den gesetzlichen Krankenversicherungen über die Einführung einer Art Hoch- risikopool zu kollektivieren. Damit könnten sehr hohe Preise von Behandlungen, deren Langzeiteffekte noch un- sicher sind, ausreichend abgedeckt werden (z. B. Mrosowsky/Schönermark 2017). Mit dem Fairer-Kassenwettbe- werb-Gesetz vom März 2020 wurde ergänzend zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich¹⁵⁶ ein solcher Risikopool eingeführt. Krankenkassen erhalten daraus ab 2021 für jeden Versicherten 80% der Leistungsausga- ben, die über 100.000 Euro pro Jahr hinausgehen. Jedoch wurden auch mögliche negative Effekte auf erfolgsba- sierte Ratenzahlungsmodelle für sehr hochpreisige Behandlungen, im Vergleich zu Modellen mit einmaliger Be- zahlung eines Gesamtbetrags, diskutiert (Ausschuss für Gesundheit 2019, S. 25).

156 Der Risikostrukturausgleich (RSA) ist ein finanzielles Umverteilungsverfahren zwischen den gesetzlichen Krankenkassen. Dieses soll die Finanzierungsrisiken, die sich aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweiligen Versichertengemeinschaft der Kassen ergeben, ausgleichen. Der RSA ist seit seiner Einrichtung mehrmals verändert worden. Seit der Einführung des Gesundheitsfonds 2009 wird auch die Morbidität (d. h. der Krankheitszustand der Versicherten) direkt bei der Finanzmittelzuweisung an die Krankenkassen berücksichtigt (morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich). Die Krankenkassen erhalten aus dem Fonds einen festen Betrag je versicherte Person sowie einen Risikozuschlag, dessen Höhe sich nach dem Alter, dem Geschlecht und bestimmten Krankheitsmerkmalen der Versicherten richtet ([www.bpb.de/politik/innenpolitik/gesundheitspolitik/176282/risikostrukturausgleich; 19.3.2021](http://www.bpb.de/politik/innenpolitik/gesundheitspolitik/176282/risikostrukturausgleich;19.3.2021)).

6.1.2 Forschungs- und Innovationspolitik: Förderungs- und Finanzierungsoptionen

Im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und Medizinprodukten wurde bei bisherigen gen- und zellbasierten Therapien ein viel größerer Teil der Forschung und Entwicklung und insbesondere die frühe Phase klinischer Studien durch Forschungsorganisationen wie Universitäten und öffentlich oder privat finanzierte Non-Profit-Forschungslabors durchgeführt (Kapoor et al. 2017; de Wilde et al. 2016). Kleinere und mittlere Biotechnologieunternehmen wie auch große Pharmaunternehmen waren dagegen meist erst in späteren Phasen der klinischen Studien involviert. Alle späten Studienphasen für die Zulassung von gen- und zellbasierten Therapien wurden (wie in der Arzneimittelentwicklung üblich) in Europa von Unternehmen getragen (de Wilde et al. 2016).

6.1.2.1 Herausforderungen und Optionen für die privatwirtschaftliche Entwicklung somatischer gen- und zellbasierter Therapien

Die meisten klinischen Studien in Europa und weltweit für gen- und zellbasierte Therapien wurden bisher zu Krebserkrankungen durchgeführt (Ginn et al. 2018; de Wilde et al. 2016). Dies gilt auch für klinische Studien zu auf Genome Editing basierenden Ansätzen (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 51 ff.; You et al. 2019). Aufgrund der großen Krankheitslast sowie der daraus resultierenden ökonomischen Möglichkeiten des Krebstherapiefeldes ist die Entwicklung von gen- und zellbasierten Krebstherapien für private Investitionen und Unternehmen vergleichsweise attraktiv. Dies belegen in den letzten Jahren in Europa oder den USA entwickelte und als Medikamente zugelassene Therapien wie Imlygic[®] (ein onkolytisches Virus des US-Biopharmaunternehmens Amgen¹⁵⁷ zur Behandlung von Melanomen) und insbesondere die bereits beschriebenen ersten CAR-T-Zelltherapien Kymriah[®] (University of Pennsylvania/Novartis) und Yescarta[®] sowie Tecartus[®] (Kasten 2.3, Kap. 2.2.1). Die US-Firma Kite Pharma, die Yescarta[®] und Tecartus[®] entwickelt hat, wurde (kurz bevor ihre erste CAR-T-Zelltherapie Yescarta[®] zugelassen wurde) vom großen US-Pharmaunternehmen Gilead Science gekauft und war diesem aufgrund ihrer CAR-T-Zellexpertise ca. 12 Mrd. US-Dollar wert (Handelsblatt 2017). Aus demselben Grund hat das US-Biopharmaunternehmen Celgene für 9 Mrd. US-Dollar die US-Firma Juno Therapeutics übernommen, die CAR-T-Zelltherapien entwickelt (Spalding/Chen 2018). Falls die Ausweitung von Immuntherapien von Blutkrebsarten auf weitaus häufigere, solide Tumore möglich würde, würde dies die Bedeutung und wirtschaftliche Attraktivität von genbasierten Krebsimmuntherapien noch deutlich erhöhen. Bereits jetzt wird der Krebstherapiemarkt für Immuntherapien auf ca. 140 Mrd. US-Dollar geschätzt (The Economist 2018).

Die Forschung und Entwicklung von *gen- und zellbasierten Therapien für Krebserkrankungen* könnte somit zukünftig zu einem größeren Anteil von privaten Investitionen bzw. Unternehmen getragen werden. Das Risiko, dass aufgrund der unsicheren Ertragschancen Forschung und Entwicklung für Therapien für seltenere Krebserkrankungen vernachlässigt werden, könnte durch Initiativen auf unterschiedlichen Ebenen verringert werden. So könnten Partnerschaften zwischen privaten Investierenden bzw. Unternehmen und öffentlichen bzw. gemeinnützigen Forschungsorganisationen angeregt werden, die für verschiedene (auch seltene) Krebsarten relevante FuE-Aktivitäten betreiben bzw. entsprechende Projekte bearbeiten.¹⁵⁸ Investitionen in Investmentfonds könnten gefördert werden, sofern diese einen Teil ihrer Gewinne in vernachlässigte Forschungsgebiete geben (im Sinne eines

157 Imlygic[®] wurde von der britischen Biotechnologiefirma BioVex entwickelt, die 2011 von Amgen aufgekauft wurde (Timmerman 2011).

158 Ein Beispiel könnte die Partnerschaft von Merck KGaA, Darmstadt mit der gemeinnützigen britischen Krebsforschungsorganisation Cancer Research UK sein (Taylor 2018).

ethischen Investments),¹⁵⁹ oder bei entsprechenden FuE-Ausgaben von Unternehmen könnte deren Steuerlast verringert werden.

Gegenüber den möglichen Gentherapien für häufige Krebsarten sind die ökonomischen Perspektiven für *Gentherapien bei seltenen monogenen Erkrankungen* (oder auch bei Therapien für HIV-Infektionen/AIDS, für die inzwischen relativ effiziente und preisgünstige Behandlungen zu Verfügung stehen) sehr viel unsicherer. Diesbezügliche FuE-Kosten müssen sich durch einmalige (oder nur wenige) Behandlungen und/oder relativ wenige Behandelte (bei den seltenen monogenen Erkrankungen) amortisieren, was – zusammen mit dem bisherigen, dafür nicht vorgesehenen, auf Vorauszahlung beruhenden Erstattungsmodell (Kap. 6.1.1.3) – für kommerzielle Entwicklungsunternehmen große Unsicherheiten bedeutet. Deshalb scheint es hier sehr viel unklarer, ob die Entwicklung von Gentherapien von öffentlichen Forschungsorganisationen in größerem Umfang – und bereits vor den späten Phasen klinischer Studien – auf Unternehmen übergehen werden. Trotz dieser Unsicherheiten könnten jedoch in Zukunft auch für solche seltenen Erbkrankheiten gen- oder zellbasierte Therapien vermehrt von Unternehmen entwickelt werden (einschließlich von diesen initiierte auch frühe klinische Studien). Dafür sprechen neben den zuvor genannten ersten so entstandenen und bereits zugelassenen konventionellen Gentherapien wie Luxturna[®] oder Zolgensma[®] verschiedene laufende Gentherapieentwicklungen auch unter Nutzung von Genome-Editing-Ansätzen (z. B. für Hämophilie A und B oder für Formen erblicher Immundefizienzen oder Blindheit) (Dolgin 2019; Morrison 2019; Sheridan 2018). Auch das Interesse großer und finanzkräftiger Pharmaunternehmen an entsprechenden Biotechunternehmen und deren Know-how (Dolgin 2019; Morrison 2019) spricht für diese Möglichkeit.

Die Entwicklung von Medikamenten bzw. Therapien für seltene Krankheiten (Orphanmedikamente), wie monogene Erbkrankheiten, werden seit 2001 auch in Europa mit besonderen Erleichterungen, wie insbesondere einer 10-jährigen Marktexklusivität, gefördert (siehe auch Kap. 6.1.1.1). Ob die gewährte Marktexklusivität ausreichend bzw. wirksam ist, um möglichst viele Unternehmen zu veranlassen, solche Medikamente zu entwickeln und einen Wettbewerb zwischen verschiedenen Anbietenden zu fördern, oder ob sie eher Monopolstellungen einzelner Unternehmen und dadurch höhere Preise für solche Medikamente begünstigt, ist unklar (Brabers et al. 2011; IQVIA 2018; Roos et al. 2010; Sarpatwari et al. 2018) und wird derzeit durch die Europäische Kommission untersucht (Kap. 6.1.1.1).

Insbesondere im Bereich der komplexen und teilweise personalisierten gen- und zellbasierten Therapien, in dem die Entwicklung von Originalprodukten sehr risikoreiche und kapitalintensive FuE-Ansätze erfordert und darüber hinaus selbst die Herstellung von Nachahmungsprodukte nach Wegfall von Marktexklusivitätsrechten nicht lukrativ sein muss (Kap. 6.1.1.1), könnte die Erprobung anderer bzw. zusätzlicher Maßnahmen notwendig sein, um mehr Anreize für ein privatwirtschaftliches Engagement zu schaffen. Solche *Maßnahmen, welche die Zahl und Diversität von sehr risikoreichen FuE-Ansätzen¹⁶⁰ und potenziell konkurrierenden Angeboten entsprechender Therapien erhöhen könnten*, schließen auch Steuererleichterungen für entsprechende FuE-Ausgaben ein (die unter bestimmten Bedingungen rückerstattungspflichtig sein könnten, z. B. falls bestimmte Umsätze erreicht werden sollten) (z. B. Bagley et al. 2018). Jedoch könnten die Förderung oder die Beteiligung an bestimmten Mega-Fonds-Modellen in Betracht gezogen werden. Dabei finanzieren Investierende viele verschiedene risikoreiche Projekte parallel. Die Wahrscheinlichkeit, dass erfolgreiche Therapien entwickelt werden, wird so erhöht und das sehr hohe Risiko für die Investierenden verringert. Solche Modelle können über Eigenkapital (»private equity«) und wenn möglich (im Gegensatz zu typischen Risikokapitalfonds) auch über langfristige Bonds sehr

159 Beispiele für solche oder ähnliche Fonds könnten der Healthcare Innovations Fund (Deerfield) oder der Oncology Impact Fund (UBS) sein (siehe auch The Economist 2018).

160 Sehr risikoreich sind insbesondere auch solche FuE-Ansätze für Therapien bzw. Medikamente, die frühe Entwicklungsstadien mit präklinischer Forschung und frühen klinischen Studienphasen umfassen (z. B. Thakor et al. 2017).

große Kapitalmengen generieren und investieren. Dabei können je nach Ziel bzw. Projektportfolio rein privat finanzierte Modelle oder Partnerschaften zwischen öffentlichen und privaten (Non-Profit- oder Profit-)Akteuren infrage kommen (Das et al. 2018; Fernandez et al. 2012; Yang et al. 2016).¹⁶¹

6.1.2.2 Optionen zur Förderung und Finanzierung öffentlicher Genome-Editing-Forschung und ihrer Translation

Aufgrund der wesentlich schlechteren ökonomischen Perspektiven dürften für die präklinische und frühe klinische Entwicklung (Studien der Phasen I/II) von gen- und zellbasierten Therapien für seltene Erbkrankheiten oder Krebsarten allerdings weiterhin öffentliche Forschungseinrichtungen die Hauptrolle spielen.

Bisher ist der Anteil Deutschlands an den weltweiten klinischen Studien für gentherapeutische Verfahren noch relativ gering (3,5% gegenüber 8,5% in Großbritannien und 63% in den USA; Ginn et al. 2018). Darüber hinaus gibt es – obwohl Forschende in Deutschland wichtige Beiträge zur Entwicklung der Genome-Editing-Technologien geleistet haben (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 128) – *bisher keine in Deutschland initiierten Studien für auf Genome-Editing basierende Therapieansätze*.¹⁶² Dagegen wurde eine Reihe solcher Studien (einschließlich einer steigenden Zahl von Studien unter Verwendung des CRISPR-Cas-Systems) vor allem in China und den USA auf den Weg gebracht (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 51 ff.; You et al. 2019). Dies könnte auf Probleme bei der Translation (»translation gap«) insbesondere bei Genome-Editing-Ansätzen in Deutschland hindeuten (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 128; EFI 2021, S. 82).

Eine Ursache für Schwierigkeiten bei der Translation dieser Ansätze (also der Umsetzung von Grundlagen- bzw. präklinischer Forschung in klinische Anwendungen) könnte im Bereich der Förderung der frühen klinischen Studien liegen, die für gentherapeutische (insbesondere Ex-vivo-)Ansätze sehr teuer sein können und in der Regel als »investigator initiated trials« (Studien, die von Forschenden bzw. Forschungseinrichtungen ohne primär kommerzielles Interesse durchgeführt werden) an universitären Einrichtungen durchgeführt werden. Mit Blick auf Therapieansätze, die auf Genome Editing basieren, ergibt sich dabei ein spezifisches Problem. Obwohl das BMBF als (institutionelle) öffentliche Förderinstitution klinische Studien mit den nötigen Summen fördern kann, gilt als Voraussetzung, dass die beantragenden Einrichtungen über die notwendigen Schutzrechte (IP-Rechte) verfügen, sodass für eine spätere kommerzielle Entwicklung das »freedom to operate«¹⁶³ vorhanden ist (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 129). Diese Voraussetzung scheint gerade im Bereich des Genome Editings durch CRISPR-Cas angesichts der international unübersichtlichen und nicht abschließend geklärten Patentlage (Begley 2018a; Cohen 2020; Harrison 2018; Sheridan 2017) sowie angesichts der exklusiven und breiten (d. h. für das gesamte Genom

161 Zu solchen in jüngster Zeit verwirklichten Modellen im Gesundheitsbereich werden Roviant Sciences, BridgeBioPharma oder der UBS Oncology Impact Fund gerechnet (Das et al. 2018 und Referenzen darin).

162 ClinicalTrials.gov (Stand: März 2021); danach werden zwei klinische Studien unter Beteiligung deutscher Forschungsinstitutionen zu einer Genome-Editing-Therapie für β -Thalassämie (NCT03655678; Universitätskliniken Regensburg und Tübingen) bzw. für Sichelzellenkrankheit (NCT03745287; Universitätsklinikum Regensburg) sowie eine Langzeit-Follow-up-Studie zu β -Thalassämie und Sichelzellenkrankheit durchgeführt (NCT04208529; Universitätsklinikum Regensburg). Das in den Studien untersuchte Gentherapeutikum (CTX001) und die Studien wurden aber durch Vertex Pharmaceuticals (USA) und CRISPR Therapeutics (Schweiz/USA) entwickelt bzw. veranlasst. Vertex Pharmaceuticals ist als Sponsor beider Studien registriert, also als diejenige Institution, die für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Studie verantwortlich zeichnet. Darüber hinaus ist an einer Studie für eine Therapie von B-Zell-Lymphomen (NCT04035434) das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf beteiligt; das verwendete Gentherapeutikum (CTX110) wurde von der Firma CRISPR Therapeutics (Schweiz/USA) entwickelt, die auch als Sponsor der Studie registriert ist.

163 »Freedom to operate« bezeichnet die wirtschaftliche Handlungsfreiheit, die für ein Unternehmen bei Einführung eines neuen Produkts oder Verfahrens besteht; diese kann durch Schutzrechte (wie Patente) anderer eingeschränkt sein.

und nicht nur für bestimmte Gene geltenden) Lizenzierungen¹⁶⁴ für therapeutische Anwendungen (Contreas/Sherkow 2017) derzeit kaum erfüllbar.

Eine Option zur Lösung dieses Problems könnte ein zusätzliches *Förderprogramm für translationale Forschung* (d. h. zur Überführung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in klinische Studien und die spätere Anwendung) aus Bundesmitteln sein, bei der unabhängig von der IP-Situation über eine Förderung entschieden würde (Abramowski-Mock et al. 2018, S. 128 ff.). Solch eine Förderung könnte z. B. über eine Art Biotechfonds in Form eines (zunächst) nicht rückzahlungspflichtigen Darlehens erfolgen. Aus geförderten Projekten entstehende Daten (inkl. klinischer Ergebnisse sowie Daten zur Charakterisierung und Herstellung des Gentherapieprodukts) würden der öffentlichen Hand gehören und könnten zur weiteren Entwicklung des Felds insgesamt und auch von konkreten Therapieansätzen gemeinfrei angeboten oder aber an interessierte Unternehmen verkauft werden (darüber könnte auch das Förderdarlehen zurückgezahlt werden). Die Nutzung der im Rahmen von »investigator initiated trials« erhobenen Daten für die weitere klinische Entwicklung hätte nicht nur den Vorteil, dass damit eine Refinanzierung möglich wäre, sondern könnte auch die klinische Entwicklung beschleunigen und Wiederholungen von Studien vermeiden.¹⁶⁵

Ein Förderprogramm für translationale und Phase-I/II-Studien aus Bundesmitteln könnte Teil eines übergreifenden *Forschungs- und Förderprogramms zur Klärung grundlegender Fragen* (insbesondere bezüglich Editing-Effizienz, Spezifität/Off-Target-Effekte, Delivery, Immunreaktionen) sein, die mit CRISPR-Cas und anderen Genome-Editing-Technologien beim (somatischen) gentherapeutischen Einsatz beim Menschen verbunden sind. Ein solches Förderprogramm ist in den USA von den National Institutes of Health für zunächst 6 Jahre aufgelegt worden. Es zielt darauf ab, in dem Programm entwickeltes Wissen, Methoden und Werkzeuge der Scientific Community zugänglich zu machen (Fehse/Abramowski-Mock 2018; NIH 2018).

Eine weitere Option zur Finanzierung entsprechender klinischer Studien (insbesondere auch für seltene oder vernachlässigte Krankheiten) könnte die *Förderung von Crowdfundingmodellen*¹⁶⁶ und von Beiträgen zu solchen Modellen sein, die bestimmte Standards (z. B. Leitung der finanzierten Studien durch entsprechend qualifizierte Forschende, spezifische Monitoringmechanismen) erfüllen (Masters/Nutt 2017; Renwick/Mossialos 2017; Sharma et al. 2015). Sharma et al. (2015) legten in einer Studie nahe, dass Crowdfundingmodelle in relevantem Umfang zur Finanzierung von (frühen) klinischen Studien, die von akademischen Forschenden oder Forschungsorganisationen geleitet werden, beitragen können (zum Teil mit mehreren hunderttausend bis einigen Mio. US-Dollar).¹⁶⁷

Darüber hinaus könnte es sinnvoll sein, auch über die *Verwendung und Förderung von Mega-Fonds-Modellen* (Kap. 6.1.2.1) zur Unterstützung öffentlicher Genome-Editing-Forschung und ihrer Translation zu genbasierten Therapien nachzudenken. Denn über den Ansatz solcher Modelle, parallel viele risikoreiche und teure Projekte zu finanzieren, können diese die Unsicherheiten für Geldgebende verringern und so auch hier die Finanzierung von Projekten mit besonders risikoreichen frühen Phasen klinischer Studien für öffentliche und private Organisationen und Investierende attraktiv machen (Das et al. 2018; Fernandez et al. 2012; Yang et al.

164 Bei der Lizenzierung wird das Benutzungsrecht einer patentgeschützten Erfindung an eine andere Person übertragen. Das Recht der Patentinhaberin bzw. des Patentinhabers, dieser Person die Nutzung der Erfindung zu verbieten, wird dadurch aufgehoben. Bei exklusiven (ausschließlichen) Lizenzen erhält die Person als Einzige die Rechte zur Verwertung der Erfindung.

165 Für eine detaillierte Beschreibung dieser Option siehe Abramowski-Mock et al. (2018, S. 128 ff.).

166 Meist werden vier Modelle unterschieden: erstens spendenbasiertes, zweitens gegenleistungsbasiertes Crowdfunding (beide werden auch als Crowdsponsoring bezeichnet), drittens kreditbasiertes Crowdfunding (Crowdlending) und viertens Crowdinvesting, bei denen Geldgebende auf eine finanzielle Rendite spekulieren. Crowdfundingprojekte lassen sich jedoch nicht immer eindeutig einem dieser Modelle zuordnen (WD 2018).

167 Eine erfolgreiche frühe klinische Studie (Phase I) der Universität Uppsala für ein krebsbekämpfendes (onkolytisches) Virus wurde über die britische Crowdfundinginitiative »iCancer« mit 2 Mio. britischen Pfund ermöglicht (<http://icancer.org.uk>; 4.3.2021).

2016). Dies gilt insbesondere für Krankheiten mit kleinen Zahlen von Betroffenen oder für (seltene) Krankheiten, die nur bei Kindern vorkommen (wie bestimmte Krebsarten). Für diese erscheint eine Entwicklung von Therapien mithilfe anderer Finanzierungsmodelle finanziell zu risikoreich und damit ökonomisch nicht interessant (Fagnan et al. 2014; Nature 2016). Die Aufnahme von Projekten mit präklinischer Forschung und frühen klinischen Studien an universitären Einrichtungen (mit den entstehenden Daten bzw. IP-Rechten) in das Portfolio solcher Investmentfondsmodelle könnte z. B. über Beteiligungen von Regierungen und philanthropischen Organisationen mit Garantien, die einen Teil möglicher Verluste absichern und damit das Risiko für private Investierende reduzieren (Das et al. 2018), inzentiviert werden.

6.1.3 Fazit

Derzeit sind kaum belastbare Prognosen dazu möglich, inwieweit auf Genome Editing basierende Therapieansätze bisherige konventionelle Gentherapien tatsächlich ersetzen werden. Die Wirksamkeit, der (Zusatz-)Nutzen und die Sicherheit könnten dabei eine weitaus wichtigere Rolle spielen als eventuelle Kostenvorteile. Gleichzeitig erscheint es sehr wahrscheinlich, dass in den kommenden Jahren mit Genome Editing eine Reihe von Therapien für Krankheiten entwickelt wird, die mit bisherigen Gentherapieansätzen nicht oder nicht effizient genug behandelt werden können. Außerdem scheinen »vorhaltbare« und damit breiter und schneller verfügbare (»off the shelf«) Krebsimmuntherapien (z. B. CAR-T-Zelltherapien) möglich. Allerdings werden die derzeit sehr hochpreisigen gen- und zellbasierten Therapien durch Genome-Editing-Ansätze wohl nicht generell kostengünstiger werden, da wichtige preisbestimmende Faktoren (wie ein hoher Forschungs- und Entwicklungsaufwand, kleine Zahlen von Betroffenen, teure virale Gentransfervektoren und sehr hohe Risiken für Investierende) auch für diese Ansätze gelten dürften und sich die Preisgestaltung in der Regel auch an den bestehenden Therapiealternativen orientiert.

Mit Blick auf die Regulierung, d. h. vor allem die Zulassungsverfahren, resultieren aus der Nutzung von Genome Editing keine erkennbaren spezifischen Herausforderungen gegenüber bisherigen somatischen Gentherapieansätzen. Falls es allerdings infolge einfach anwendbarer und zugänglicher Herstellungsverfahren zu einer starken Zunahme von (Ex-vivo-)Gentherapieansätzen in ärztlicher Eigenherstellung kommen sollte – für die weniger strenge Prüfungsanforderungen gelten –, könnte es notwendig werden, Anpassungen der Ausnahmeregelungen zu prüfen.

Gesundheitspolitische Handlungsoptionen

In gesundheitspolitischer Hinsicht sind die voraussichtlich hohen Kosten von neuen gen- und zellbasierten Therapien für monogene Erkrankungen den meist kostenintensiven, weil lebenslang notwendigen medikamentösen Behandlungen für solche Krankheiten gegenüberzustellen. Mithilfe von Genome Editing könnte (insbesondere bei mit bisherigen Gentherapien nicht behandelbaren Erkrankungen) durch eine einmalige Behandlung eine Heilung erreicht und so auf längere Sicht das Gesundheitssystem entlastet werden, sowohl im Einzelfall als auch insgesamt.

Damit solche Therapiemöglichkeiten für alle Patient/innen zugänglich werden, müssen neue Finanzierungs- und Erstattungsmodelle der Notwendigkeit gerecht werden, dass die hohen Forschungs- und Entwicklungskosten von Gentherapien trotz des nur einmaligen Verkaufs des Medikaments und einer oft relativ kleinen Zahl von Behandlungsfällen erwirtschaftet werden müssen. Zugleich sind die Probleme der Krankenversicherungen zu berücksichtigen, die sich u. a. angesichts hoher Vorauszahlungen bei (noch) unklaren Langzeitherapieeffekten und der Unsicherheit, von den späteren Kosteneinsparungen tatsächlich zu profitieren, ergeben. Hierbei könnten

insbesondere unterschiedliche Formen erfolgsabhängiger Erstattungsmodelle mit Teilzahlungen und Rückzahlungsoptionen durch die pharmazeutischen Unternehmen eine wichtige Rolle spielen. Von zentraler Bedeutung wäre die Entwicklung von Rahmenbedingungen, die zu mehr und günstigeren Medikamenten führen. Voraussetzung dafür wäre ein besseres Verständnis davon, wie Innovationsanreize für die Entwicklung von Medizinprodukten für seltene Erkrankungen (zu denen monogene Erbkrankheiten gehören) und die Förderung von (mehr) Wettbewerb zwischen Entwickelnden bzw. die Vermeidung von Marktmonopolen zusammenhängen.

Forschungspolitische Handlungsoptionen

In ähnlicher Weise könnten neue Förder- bzw. Anreizinstrumente für kapital- und personalintensive Grundlagen- und translationale sowie klinische Forschung im öffentlichen wie im privaten Bereich entwickelt und erprobt werden, die zur weiteren Entwicklung und Nutzung der gentherapeutischen Möglichkeiten, der Erkennung bzw. Reduzierung möglicher Risiken und somit der erfolgreichen Entwicklung neuer Therapien beitragen.

Die Entwicklung gen- und zellbasierter Therapien ist für Unternehmen insbesondere für verschiedene Krebsarten attraktiv geworden. Hier könnte die Unterstützung öffentlich-privater Partnerschaften und entsprechend ausgerichteter Investitionsmöglichkeiten die Vernachlässigung von Forschung an seltenen Krebsarten (z. B. bei Kindern) vermeiden helfen. Im Gegensatz zu den meist lukrativen Therapien für Krebs ist es sehr viel unsicherer, ob auch Gentherapien für viele der sehr seltenen monogenen Erkrankungen, bei denen die Investitionsrisiken sehr viel größer sein können, zukünftig in größerer Zahl entwickelt werden. Deshalb könnte es sinnvoll sein, zusätzlich zu den bereits genannten regulatorischen Vorteilen für Orphanmedikamente neue Anreize bzw. Investitionsmodelle zu erproben, die den sehr großen Herausforderungen und Finanzierungsrisiken Rechnung tragen können. Hierbei könnten (an bestimmte Bedingungen geknüpfte) Steuervorteile für entsprechende FuE-Investitionen sowie Mega-Fonds-Modelle, die die gleichzeitige Finanzierung sehr vieler, teurer und risikoreicher (aber ggf. hochprofitabler) Projekte ermöglichen und dadurch das Investitionsrisiko insgesamt senken, eine wichtige Rolle spielen.

Im öffentlichen Bereich könnte zur Ausweitung der nötigen Grundlagen- und translationalen Forschung ein umfangreiches Förderprogramm des Bundes mit dem Schwerpunkt Genome-Editing-Forschung in translationaler biomedizinischer Forschung mit klinischen Studien an universitären Einrichtungen einen großen Beitrag leisten. Die Bedingungen einer solchen Förderlinie müssten der unübersichtlichen Patentlage gerecht werden, die insbesondere den üblicherweise geforderten Nachweis der Handlungsfreiheit in Bezug auf Schutzrechte erschweren. In Betracht gezogen werden könnte jedoch auch die Erprobung unkonventioneller Ansätze zur Finanzierung öffentlicher translationaler Forschungsprojekte, wie Crowdfundinginitiativen oder öffentlich-private Mega-Fonds-Modelle.

6.2 Regulierung von Keimbahneingriffen

Bereits das Bekanntwerden der ersten Genome-Editing-Experimente mit (nicht überlebensfähigen) menschlichen Embryonen in vitro (Kasten 2.6, Kap. 2.3.1) ließ im Frühjahr 2015 Rufe nach einem Verzicht auf klinische Versuche laut werden. Fachleute der Bereiche Genome-Editing-Forschung und Ethik sowie Ethikgremien und Wissenschaftsorganisationen forderten, solche experimentellen Anwendungen an menschlichen Embryonen zu Fortpflanzungszwecken zumindest so lange zu unterlassen, bis Fragen der Sicherheit gelöst sind und eine gesellschaftliche Debatte (auch auf internationaler Ebene) unter Einbeziehung betroffener Gruppen und der allgemeinen Öffentlichkeit stattgefunden hat (Kap. 4). Viele Seiten haben darüber hinaus für einen »breiten gesellschaftlichen Konsens« als Voraussetzung für das weitere Vorgehen sowie die Vereinbarung internationaler Normen bzw. eine

internationale Harmonisierung der Regulierung von Keimbahneingriffen plädiert. Keimbahneingriffe sind in den meisten Ländern (einschließlich China) durch Gesetze oder Richtlinien verboten oder können wie in den USA de facto nicht genehmigt werden (Kap. 5.4).

Nach Bekanntwerden der klinischen Versuche in China unter Leitung des Forschers He Jiankui im November 2018 (Kasten 2.7, Kap. 2.3.2) hat die Diskussion um die Regulation von Keimbahneingriffen 2019 noch einmal stark an Fahrt aufgenommen. Seitdem ist quasi von allen zuvor genannten Fachleuten betont worden, dass klinische Versuche zu Keimbahneingriffen verfrüht sind.¹⁶⁸ Eine Gruppe prominenter Forschender und Bioethiker/innen schlug im Frühjahr 2019 in der Wissenschaftszeitschrift *Nature* vor, dass sich alle Staaten für zunächst 5 Jahre zu einem Moratorium verpflichten sollen (Lander et al. 2019). Bereits zuvor war mehrfach der Ruf nach einem Moratorium laut geworden. Entsprechende Maßnahmen blieben aber umstritten, u. a. stand ihre Legitimierung und Wirksamkeit infrage sowie ob bzw. wie sie wieder aufgehoben werden könnten (Cohen 2019b; Taupitz et al. 2019). Die WHO machte sich eine Empfehlung der unter ihrem Dach zum Thema Genome Editing am Menschen eingesetzten Arbeitsgruppe zu eigen und sprach sich in einer Erklärung im Juli 2019 dagegen aus, klinische Versuche in diesem Bereich derzeit zu genehmigen (WHO 2019c).

Auf internationaler Ebene existiert somit zwar keine formelle Regelung, aber ein weitgehender Konsens, dass es für Eingriffe in die Keimbahn im klinischen Bereich noch zu früh ist. Die bestehenden Regelungen in den einzelnen Ländern wiederum sind sehr unterschiedlich gestaltet (Kap. 5.4). Welche Handlungsoptionen sich angesichts dessen auf der internationalen Ebene ergeben, wird in Kapitel 6.2.2 behandelt. In Deutschland wurde bereits in den 1980er Jahren intensiv über die Zulässigkeit von Keimbahneingriffen diskutiert. Seit Inkrafttreten des ESchG 1991 sind diese strafrechtlich verboten (Kap. 5.2). Über diese Regelung wird nun in Fachkreisen erneut debattiert, zum einen weil sich durch die Fortschritte beim Genome Editing am Menschen die alten Fragen zumindest teilweise in einem neuen Licht darstellen, zum anderen weil – weitgehend unabhängig von der Debatte über Keimbahneingriffe – insbesondere aus der Wissenschaft Forderungen nach einer Neuordnung des Rechts im Bereich der Fortpflanzungsmedizin insgesamt erhoben werden. Im Rahmen dieser Diskussion stellt sich auch die Frage des Umgangs mit Genome Editing am Menschen und speziell mit Keimbahneingriffen.

6.2.1 Regulierungsfragen in Deutschland: Verhinderung oder Ermöglichung von Embryonenforschung und Keimbahneingriffen in der Zukunft

Ausgehend von der Situation, dass Keimbahneingriffe in Deutschland grundsätzlich verboten sind, gibt es derzeit prinzipiell zwei denkbare Begründungen für die Forderung nach einer baldigen Regulierungsänderung:

1. Es gibt Regelungslücken, die geschlossen werden sollten, um das gesetzlich intendierte Verbot von Keimbahneingriffen konsequent zu gewährleisten.
2. Eine wesentliche Begründung des Verbots, nämlich dass das Risiko für mögliche Schädigungen von Embryonen bzw. Kindern zu hoch sein könnte (und damit verbunden die Einordnung als unverantwortliche Menschenversuche; Kap. 5.2.1), könnte durch weitere Fortschritte beim Genome Editing unter Druck geraten und damit als Rechtfertigung für das Verbot nicht mehr ausreichen. Außerdem soll nach Ansicht einer Reihe von Forschenden aus dem Bereich der Reproduktionsmedizin die Wissensgenerierung zur Erforschung und (Weiter-)Entwicklung von Keimbahneingriffen durch verbrauchende Embryonenforschung, die bislang

¹⁶⁸ Allerdings gibt es auch gegenläufige Entwicklungen. So wird berichtet, dass sich Fortpflanzungskliniken u. a. aus Dubai an He Jiankui mit der Bitte wandten, ihnen bei der Entwicklung klinischer Keimbahntherapien behilflich zu sein (Begley 2019c). Außerdem gab im Juli 2019 der russische Wissenschaftler Denis Rebrikov vom Kulakow National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology in Moskau bekannt, dass er fünf russischen Paare, die an einer rezessiv vererbten Form von Gehörlosigkeit leiden, mithilfe von Genome Editing zu Kindern verhelfen möchte, die hören können. Der Forscher wollte für entsprechende klinische Studien eine Genehmigung bei den russischen Behörden beantragen (Le Page 2019).

durch das ESchG verboten ist, ermöglicht werden, so wie es in einigen anderen Ländern der Fall ist (Kap. 5.4).

Während die Schließung von Regelungslücken vom Parlament recht einfach umgesetzt werden könnte (Kap. 6.2.1.1), wäre es für eine weniger restriktive Ausgestaltung des Embryonenschutzes (Kap. 6.2.1.2) notwendig, einen politischen und gesellschaftlichen Meinungsbildungs- und Entscheidungsprozess in Gang zu setzen, dessen Ausgestaltung keine leichte Aufgabe sein wird (Kap. 6.2.1.3)

6.2.1.1 Wie dringlich ist die Schließung von Regelungslücken?

Wie in Kapitel 5.2.3 beschrieben wurde, werden zwar von einigen juristischen Fachleuten Regelungslücken des ESchG benannt, diese betreffen allerdings mit Verfahren des Zellkerntransfers sowie der Herstellung von Keimzellen aus iPS-Zellen zwei bisher vor allem in Tierversuchen getestete bzw. mögliche Ansätze zur (gezielten) genetischen Keimbahnveränderung. Die bisher bekannten Experimente zu Keimbahneingriffen an menschlichen Embryonen hingegen werden alle vom ESchG erfasst.

Dass es aktuell notwendig ist, die derzeit eher theoretisch bestehenden Regelungslücken durch Ergänzung des ESchG zu schließen, kann bezweifelt werden. Solange mit dem ESchG die verbrauchende Embryonenforschung sowie Keimbahneingriffe klar als verboten gelten, erscheint es unwahrscheinlich, dass Forschende in Deutschland gezielt Experimente unter Ausnutzung der Regelungslücken durchführen. Falls dies doch der Fall sein sollte, könnte vom Gesetzgeber schnell reagiert werden.

6.2.1.2 Argumente für und gegen die Ermöglichung von Keimbahneingriffen bzw. verbrauchender Embryonenforschung

Plausibler als eine hohe praktische Relevanz möglicher Regelungslücken sind weitere Fortschritte bei den Genome-Editing-Techniken hinsichtlich der Präzision der Eingriffe sowie der Verhinderung von Mosaikbildungen. Solche Fortschritte würden voraussichtlich auf Forschungen in anderen Ländern basieren, aber gleichzeitig eine wesentliche Begründung des Verbots von Keimbahneingriffen in Deutschland infrage stellen (allerdings bleibt der zentrale Einwand unberührt, in das Genom und das Selbstbestimmungsrecht eines noch nicht geborenen Menschen und auch späterer Generationen einzugreifen). In diesem Fall könnte sich die Frage stellen, ob und ggf. unter welchen Bedingungen vererbare Keimbahnveränderungen mit andernorts geprüften und etablierten Verfahren vom Verbot ausgenommen werden sollen.

Doch bereits jetzt wird aus Teilen der Wissenschaft heraus argumentiert, dass sich Deutschland aktiv sowohl an der (präklinischen) Erforschung des Einsatzes von Genome Editing an frühen Embryonen sowie der menschlichen Keimbahn als auch an der Gestaltung der rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen dieser Forschung beteiligen sollte (Bonas et al. 2017). Selbst wenn die Experimente zur genetischen Veränderung von Keim(bahn)zellen ausschließlich der reinen Grundlagenforschung zum Verständnis der Embryonalentwicklung (einschließlich der Erforschung von Störungen der Embryonalentwicklung) dienen sollten (ähnlich wie dies in Großbritannien und Schweden der Fall ist; Fogarty et al. 2017; Reyes/Lanner 2017), würde dies eine Änderung des Verbots verbrauchender Embryonenforschung notwendig machen. Umgekehrt bliebe es bei der grundsätzlichen Frage, ob die Forschung an menschlichen Embryonen aus reinem Erkenntnisinteresse erlaubt werden sollte. Unabhängig davon muss festgestellt werden, dass zur Erforschung von Keimbahneingriffen in letzter Konsequenz und zur Erzielung von Aussagekraft nicht nur die Forschung an und mit Embryonen gehört, sondern auch das Einbringen solcher Embryonen in die Gebärmutter von Frauen sowie deren Schwangerschaft.

Neben Forschungszielen wie der Erweiterung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Möglichkeiten wird als Begründung für eine solche Ermöglichung der Embryonenforschung auch angeführt, dass andernfalls in Deutschland in der Reproduktionsmedizin zukünftig Erkenntnisse genutzt werden könnten, die auf der Basis von Versuchen mit Embryonen entwickelt wurden, die hierzulande untersagt sind. Dies kann einerseits als »moralisch verwerflich oder unverantwortlich« betrachtet werden (wie es ein Teil der Mitglieder des Deutschen Ethikrates formulierte; Deutscher Ethikrat 2019, S.244). Die Verwendung kann aber andererseits auch als ethisch vertretbar bewertet werden, weil »man die Ablehnung der verbrauchenden Embryonenforschung innerhalb einer bestimmten Bevölkerung zu einer bestimmten historischen Zeit durch ein Verbot anerkennen kann, ohne damit dieses Verbot zur genuin moralischen (zwingenden) Norm zu erklären, die überall geteilt und einleuchtend gefunden werden müsse« (Deutscher Ethikrat 2019, S.244).

Das Plädoyer für eine Erlaubnis verbrauchender Embryonenforschung wird oft mit der Forderung nach Einführung eines umfassenden Fortpflanzungsmedizingesetzes verbunden. Als Grund hierfür wird vor allem genannt, dass die deutsche Rechtslage der Vielfalt der reproduktionsmedizinischen Möglichkeiten und vor allem den veränderten gesellschaftlichen Werten, Praktiken und Lebenswirklichkeiten nicht mehr gerecht wird (u. a. bezüglich der bislang verbotenen Eizellspende sowie der rechtlichen Ausgestaltung der Embryonenspende und der PID; zuletzt Leopoldina/Akademienunion 2019). Weil die Zielsetzung eines Fortpflanzungsmedizingesetzes weit über die (künftige) Regulierung von Keimbahneingriffen und entsprechender Forschung hinausgeht, wird diese Option im vorliegenden Bericht nicht weiter behandelt.

Was ebenfalls nicht erläutert werden kann, ist die Bedeutung oder gar der mögliche Nutzen der Grundlagenforschung an Embryonen als Begründung für eine Abschwächung des Embryonenschutzes. Im Folgenden wird sich auf die möglichen Antworten auf die Frage beschränkt, inwiefern die Entwicklungs- und Anwendungsperspektiven von Keimbahneingriffen (mittels Genome Editing) als Orientierungspunkte für die weitere gesellschaftliche und politische Debatte darüber dienen können, ob die Erforschung und Anwendung von dauerhaften und vererbbaaren Keimbahneingriffen an Menschen perspektivisch ermöglicht oder aber so weit wie möglich verhindert werden sollen.

Inwiefern können die Entwicklungs- und Anwendungsperspektiven von Keimbahneingriffen die Förderung ihrer Erforschung und Entwicklung begründen?

Wie in den Kapiteln 5.2.1 u. 5.4.1 beschrieben, ist eine der beiden wesentlichen Begründungen (neben dem Eingriff in das Selbstbestimmungsrecht eines Ungeborenen) für die bisherigen Verbote von Keimbahneingriffen die Sorge um unvertretbare Gesundheitsrisiken aufgrund nicht vorhersehbarer unerwünschter Auswirkungen. Falls diese Risiken sowohl besser abschätzbar als auch minimierbar würden, hätte dies Einfluss auf die medizinische Risiko-Nutzen-Abwägung und die (rechts)ethische Bewertung. Der Argumentation zumindest einiger Stellungnahmen zufolge kämen insbesondere Eingriffe zur Vermeidung schwerer Missbildungen oder Schädigungen durch monogenetische Krankheiten aufgrund des Überwiegens des Nutzens über die Risiken und mögliche unerwünschte Folgen infrage. Anwendungen darüber hinaus – zu Zwecken der Prävention für Krankheiten, deren genetische Ursachen komplex sind oder für die es alternative Präventionsmethoden gibt, sowie des Enhancements – werden meist deutlich kritischer gesehen oder explizit abgelehnt.

Im Folgenden werden noch einmal in Kürze (ausführlich hierzu Kap. 2.3) die möglichen Anwendungsperspektiven mit Blick auf die Frage dargestellt, inwiefern diese geeignet bzw. hochrangig genug erscheinen, um Keimbahneingriffe (und deren Entwicklung über den Weg einer verbrauchenden Embryonenforschung einschließlich der Einpflanzung solcher veränderter Embryonen in Frauen) legitimieren zu können.

Verhinderung der Weitergabe monogener Erbkrankheiten ohne Alternativoption PID

In den meisten Stellungnahmen und sonstigen Debattenbeiträgen geht es um schwere bis schwerste monogene Erkrankungen (mEK) als mögliche Indikation für eine zukünftige Keimbahntherapie, ähnlich wie bei der PID (wobei hier wie dort die Problematik der begrifflichen Abgrenzung [Kap. 3.4; Wertz/Knoppers 2002] sowie die Gefahr bzw. Tendenz zur Indikationserweiterung [zu Keimbahneingriffen NAS 2017; Nuffield Council on Bioethics 2018; zur PID Geraedts 2018; Lemke/Rüppel 2017, S. 20 ff.; TAB 2019, S. 126 f.] thematisiert wird). Allerdings kann die Weitergabe von mEK in den allermeisten Konstellationen durch PID verhindert werden (Kap. 2.3.1), indem die betroffenen Embryonen aussortiert und nicht eingepflanzt werden.

Es gibt jedoch sehr seltene Paarkonstellationen, bei denen eine PID nicht möglich oder nicht erfolgversprechend ist. Dies ist der Fall, wenn ein Elternteil homozygot für eine autosomal-dominante mEK ist oder aber beide Elternteile homozygot für eine autosomal-rezessive mEK sind (Glossar, Kap. 8.4). Darüber hinaus müssen sie, obwohl an einer schweren Erbkrankheit leidend, fortpflanzungsfähig und -willig sein.

Während die letztere Konstellation zukünftig mit besser werdenden konventionellen Behandlungsmöglichkeiten häufiger werden könnte (z. B. bei Mukoviszidose; NAS 2017, S. 87), dürfte die Konstellation eines Elternteils mit homozygot-dominanter mEK (mit Ausnahme in bestimmten Populationen; Kap. 2.3.1) extrem selten bleiben. Eine weitere Fallgruppe, bei der eine PID wenig erfolgversprechend ist, weil nur sehr wenige gesunde Embryonen entstehen können, bilden Paare, bei denen beide Elternteile heterozygot für eine dominant vererbte Erbkrankheit sind (nur 25 % Wahrscheinlichkeit für gesunde Embryonen) oder mit Genmutationen, die auch die Fertilität beeinflussen, wie dem fragilen-X-Syndrom.

Keimbahneingriffe als Alternative zur PID?

Partnerkonstellationen, bei denen eine PID nicht möglich oder nicht erfolgversprechend ist, um die Weitergabe monogener Erbkrankheiten zu verhindern, sind allerdings nicht die einzigen denkbaren Anwendungsfälle, die für eine zukünftige Nutzung von Keimbahneingriffen angeführt werden. Eine quasi entgegengesetzte Begründung dafür, warum der weite Entwicklungsweg hin zu einer verlässlichen Keimbahntherapie verfolgt werden soll, ist das Ziel, die Alternativoption PID auf Dauer vermeiden zu können, weil mit ihr unweigerlich die ethisch umstrittene Vernichtung von Embryonen verbunden ist. Als mögliche Ansätze zur Erreichung dieses Ziels (die bisher jedoch nur in Tierexperimenten erprobt wurden) gelten dabei das Einführen von genetischen Veränderungen sowie die Überprüfung der veränderten Genome bereits in Keimzellvorläuferzellen bzw. daraus entstandenen Keimzellpopulationen (Kap. 2.3.3), welche nicht den gleichen Schutzstatus wie befruchtete Eizellen/Embryonen aufweisen (Kap. 3.1).

Bei der gesamtgesellschaftlichen, sozialetischen Betrachtung muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei der Entwicklung einer sicheren und verlässlichen Keimbahntherapie aller Voraussicht nach erst einmal (je nach Ansatz möglicherweise sehr viele) Embryonen für die Forschung genutzt und danach vernichtet werden müssen (und eine bestimmte Anzahl auch in Frauen eingepflanzt werden muss), bevor ggf. auf längere Sicht bei einer größeren Zahl von heutigen PID-Indikationen Keimbahninterventionen angeboten werden könnten. Ob und ab welchem Zeitpunkt hieraus eine »Reduzierung des Embryonenverbrauchs« resultieren könnte, ist so spekulativ, dass diese Zielstellung derzeit wohl kaum eine ethisch breit geteilte oder gar konsensuelle Legitimierung für die Entwicklung von Keimbahneingriffen liefern kann.

Mit Blick auf fundamentale ethische Bedenken hinsichtlich einer Embryonenvernichtung (im Rahmen einer PID oder aber durch die Erforschung von Keimbahneingriffen) darf außerdem nicht ausgeblendet werden, dass der Verzicht auf eine 100- oder 50-%ige genetische Elternschaft (mittels Samenspende oder Adoption) für alle Paarkonstellationen prinzipiell eine alternative Option zur Erfüllung des Kinderwunsches bietet.

Multigen oder genetisch mitbedingte Krankheiten: präventive Korrektur von Genvarianten, die mit einem hohen Krankheitsrisiko verbunden sind

Neben den als monogen bezeichneten Erbkrankheiten (mEK), bei denen die Krankheitsauslösung unzweifelhaft auf die jeweilige Sequenzabweichung in einem bestimmten Gen zurückgeführt werden kann, werden auch multigen oder genetisch lediglich mitbedingte (multifaktorielle) Erkrankungen als mögliche Indikationen für zukünftige Keimbahneingriffe diskutiert (COGEM/Gezondheidsraad 2017, S. 28 f.; Deutscher Ethikrat 2019, S. 68 ff.).

Einen Übergangs- oder Überschneidungsbereich zu den (schweren) monogenen Erkrankungen bilden bestimmte Mutationen, beispielsweise in den BRCA1- oder BRCA2-Genen, die mit sehr hohen Eintrittswahrscheinlichkeiten (von bis zu 75% bis zum Alter von 70 Jahren) für Brust- und Eierstockkrebs verbunden sind (Kap. 2.3.1) und gleichzeitig in der Gesamtbevölkerung um mehrere Größenordnungen häufiger vorkommen als Mutationen in Genen für »echte« mEK (Stoppa-Lyonnet 2016). Die BRCA1- oder BRCA2-Mutationen treten allerdings in der Keimbahn in den allermeisten Fällen heterozygot auf, sodass ihre Weitergabe in den allermeisten Paarkonstellationen wie bei den mEK durch PID verhinderbar wäre.¹⁶⁹

Anders ist die Situation bei typischen multigenen bzw. multifaktoriellen Erkrankungen. Bei diesen sind viele, dutzende oder gar hunderte bis tausende genetische Varianten – mit einzeln jedoch meist nur sehr geringen Effektgrößen – mit dem Auftreten der Krankheit korreliert. Seit Kurzem kann ein mehrfach erhöhtes Risiko für einige solcher Krankheiten über Werte, die sich aus einer großen Zahl der am besten korrelierten genetischen Varianten errechnen (»genome-wide polygenic scores«), vorhergesagt werden (Khera et al. 2018; Lello et al. 2019; Treff et al. 2019). Das Wissen darüber, welche dieser genetischen Varianten tatsächlich kausal bzw. funktionell in die Krankheit involviert sind, sowie zu deren Interaktionen und kombinatorischen Effekten (in Zellen oder im Gesamtorganismus) – möglicherweise auch auf andere Merkmale – ist jedoch unvollständig oder (noch) gar nicht verfügbar (Kap. 2.3.4). Eine multiple Genomeditierung zur Reduzierung komplex bedingter Risiken von multigenen oder multifaktoriellen Krankheiten in Embryonen kann deshalb (selbst wenn die Genomeditierungsverfahren als solche technisch ausgereift und auch für viele, gleichzeitige Veränderungen sicher genug wären) auf absehbare Zeit kaum eine Anwendungsperspektive sein, die für Politik und Gesellschaft eine belastbare Orientierungsgrundlage hinsichtlich der Entwicklung von Keimbahneingriffen darstellt.

Genetisches Enhancement zwischen Prävention und Leistungssteigerung

Neben den monogenen sowie den multigenen bzw. multifaktoriellen Erkrankungen als mögliche Indikation für Keimbahneingriffe wird in der Debatte über die Perspektiven des Genome Editings am Menschen regelmäßig auch über die mögliche Zielstellung »Enhancement«, also »verbessernde«, leistungssteigernde genetische Eingriffe ohne medizinische Indikation (Sauter/Gerlinger 2012), diskutiert.

Teilweise wird unter der Kategorie Enhancement allerdings auch die Zielstellung eines genetisch verankerten Schutzes vor Infektionskrankheiten (Beispiel HIV/CCR5; Kasten 2.7, Kap. 2.3.2) behandelt, obwohl solch eine Präventionsabsicht fraglos als medizinisch begründet angesehen werden kann (und auch sonst als Grundlage für Impfungen und andere invasive Eingriffe dient). Das Beispiel der Mutation des CCR5-Gens deutet allerdings auf ein grundlegendes Risiko solcher vermeintlich protektiver Manipulationen hin: Der Schutz vor einer Infektion mit dem HI-Virus wird anscheinend durch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber anderen Viren (wie insbesondere dem West-Nil-Virus) erkauft, was ggf. je nach Lebenssituation eine größere gesundheitliche Gefahr darstellen

¹⁶⁹ Seltene Fälle, in denen (Keimbahn-)Mutationen in diesen Genen homozygot auftreten, führen zu Fanconi-Anämie bzw. ähnlichen Krankheitsbildern (Domchek et al. 2013; Freire et al. 2018; Howlett et al. 2002). Fanconi-Anämie ist durch angeborene Fehlbildungen, Knochenmarksversagen und Blutarmut, verminderte Fruchtbarkeit sowie ein erhöhtes Risiko, an verschiedenen Krebsarten zu erkranken, gekennzeichnet (Tischkowitz/Hodgson 2003).

kann. Dies unterstreicht die Gefahr von (nicht vorhersagbaren) Auswirkungen genetischer Varianten auf unterschiedliche Merkmale. Zumindest wenn alternative Präventions- oder Behandlungsmethoden (wie bei HIV) verfügbar sind, erscheint es deshalb fraglich, dass eine strikt medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung in solchen Fällen zugunsten eines Keimbahneingriffs ausfallen könnte (hierzu die Stellungnahmen zu den chinesischen CRISPR-Babys; Kap. 3.3)

Bei echtem genetischem Enhancement im Sinne eines medizinisch nicht indizierten Eingriffs in das Genom eines zukünftigen Menschen hinsichtlich der äußeren Erscheinung, der physischen oder kognitiven Eigenschaften ist eine medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung per Definition gar nicht möglich. Dennoch ist Enhancement ein in bioethischen Debatten seit Jahrzehnten behandeltes Thema. Auch das TAB hat sich im Rahmen der Berichte zu Gendoping (Gerlinger et al. 2008) und Neuroenhancement (Sauter/Gerlinger 2012) ausführlich damit befasst. Im vorliegenden Bericht wurde der Zielstellung Enhancement aus drei Gründen wenig Platz eingeräumt (Kap. 2.3.4):

1. Die Wissensgrundlage für gezielte und genügend fein abgestimmte Veränderungen der menschlichen äußeren Erscheinung oder Leistungsfähigkeit (insbesondere im kognitiven Bereich) ist, trotz aller in der bioethischen Debatte genutzten Szenarien, minimal (bzw. nahe null).
2. Die Entwicklung nicht therapeutischer Eingriffe mit relevanten gesundheitlichen Risiken kann im existierenden Innovations- und Regulierungssystem eigentlich legal nicht erfolgen. Dies gilt bereits für normale pharmakologische Stoffe (Sauter/Gerlinger 2012) und würde wohl erst recht für genetische Interventionen zutreffen.
3. Die ethische Befürwortung hypothetischer genetischer Enhancementmaßnahmen stellt nicht nur in Deutschland, sondern in vielen Ländern eine Minderheitenmeinung dar. Dies schlägt sich deutlich in den Stellungnahmen der letzten Jahre zu den Perspektiven des Genome Editings nieder, von denen die meisten, wenn auch nicht alle, Enhancement nicht nur nicht als hochrangige Zielstellung einschätzen, sondern es explizit ausschließen wollen (u. a. um ein Abfärben der vermuteten Ablehnung durch Politik und Gesellschaft auf die anderen Zielstellungen von Keimbahneingriffen zu verhindern). Eine Ausnahme bildet der Bericht des Nuffield Council, der die Unterscheidung zwischen therapeutischen Anwendungen und Enhancement als nachrangig ansieht und die Entscheidung über die Akzeptabilität von Keimbahneingriffen in erster Linie davon abhängig machen möchte, inwiefern diese dem Wohlergehen der behandelten (zukünftigen) Person dienen und zugleich durch sie keine gesellschaftlichen Nachteile oder Ungleichheiten erzeugt werden. Und auch der Deutsche Ethikrat (2019, S.254f.) lehnt Enhancement als Zielstellung von Keimbahneingriffen nicht in toto ab, sondern plädiert für eine Einzelfallbetrachtung.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass eine gesellschaftliche Befassung mit der Zielstellung Enhancement auf absehbare Zeit keine mehrheitsfähige Begründung liefern kann, dass der Deutsche Bundestag die Erforschung von dauerhaften und vererbaren Keimbahneingriffen an Menschen ermöglichen sollte.

6.2.1.3 Zur Entscheidung über die weitere Regulierung von Keimbahneingriffen: Rollen und Aufgaben von Parlament, Wissenschaft und Gesamtgesellschaft

Voraussetzung einer jeden Regulierung – wie auch Grundlage eines verstärkten Engagements in der diesbezüglichen internationalen Debatte (Kap. 6.2.2) – wäre ein entsprechender parlamentarischer Beschluss, ob mit dem Ziel, dass Keimbahneingriffe dauerhaft verboten bleiben, oder mit der Absicht, ihre Erforschung und Entwicklung

zu ermöglichen und zu unterstützen. Ein Konsens im Sinne einer Übereinstimmung aller Fraktionen oder zumindest einer sehr großen Mehrheit der Abgeordneten ist dabei – wie in bioethischen Fragen grundsätzlich (Dreier 2010) – nicht erwartbar. Eine einfache Mehrheitsentscheidung dürfte der grundlegenden Bedeutung der Fragestellung, die auch die durch das Grundgesetz vorgegebenen Werte und Orientierungen der Gesellschaft betrifft, allerdings nicht gerecht werden. Der Deutsche Bundestag erwies sich in der Vergangenheit gerade in bioethischen Fragen als Ort und Gremium sehr differenzierter und umfassender Meinungsbildung, häufig in ausführlichen Debatten und mithilfe vielfältiger Vorbereitungsaktivitäten, auch unter Rückgriff auf externe Expertise (z. B. im Rahmen von Enquete-Kommissionen) und durch politische Instrumente, wie das explizite Absehen von der Vorgabe einer Fraktionslinie (u. a. bei den Themen Stammzellenforschung, Präimplantationsdiagnostik und Organtransplantation, bei denen die Debatten zum Teil als »Sternstunden des Parlamentarismus« bezeichnet wurden).

Bioethik wurde in den vergangenen Jahren zunehmend zu einer »öffentlichen Angelegenheit« (Braun 2013). Entscheidungen über bioethische Fragen, wie die Zulassung der Forschung an Embryonen oder die Aufhebung des Verbots von Keimbahneingriffen, sind nicht allein wissenschaftlicher oder politischer Art, sondern betreffen – neben den unmittelbar oder mittelbar Involvierten – grundlegende Vorstellungen und Werte eines großen Teils der Bevölkerung und damit das gesellschaftliche Selbstverständnis. Die gesellschaftliche Debatte bioethischer Themen kann dazu beitragen, dieses Selbstverständnis immer wieder neu auszuhandeln und auf dieser Grundlage den mit der Entwicklung neuer medizinischer Möglichkeiten einhergehenden Fragen und Probleme zu begegnen. Außerdem zielt die Einbeziehung breiterer gesellschaftlicher Kreise auf sozial robuste, d. h. mit unterschiedlichen gesellschaftlichen Gruppen abgestimmte Entscheidungsgrundlagen ab (Liberatore 2001), die für die Umsetzung gesetzlicher Regelungen notwendig sind. Ansonsten ist damit zu rechnen, dass in größerem Umfang gegen die Regelungen verstoßen wird und sie – wenn überhaupt – nur mit hohem Aufwand durchgesetzt werden können.

Herausforderungen der Beteiligung – nicht nur im Fall von Keimbahneingriffen

Mit Verweis auf die weitreichende Bedeutung möglicher Keimbahneingriffe wird von vielen mit dem Thema Befassten in großer Einmütigkeit die Einbeziehung der Öffentlichkeit in die Debatte gefordert (Kap. 4). Außerdem wird wie bei vielen anderen medizinischen Zukunftstechnologien gefordert, die Sichtweisen der möglichen zukünftigen Patient/innen als zentrale Stakeholder zu erfassen und zu berücksichtigen, vor allem der von (mono)genetischen Krankheiten Betroffenen bzw. ihren Angehörigen (Begley 2019b) – einschließlich der vielseitigen Perspektiven speziell von Frauen sowie von Menschen mit Behinderungen (Allyse et al. 2015; Shakespeare 2015; Wolbring 2015).

Allerdings ist ebenfalls unstrittig, dass sich die Forschung noch in einem sehr frühen Stadium befindet und sowohl mögliche relevante technologische Ansätze als auch mögliche zukünftige Anwendungen noch nicht realistisch abgeschätzt werden können. Daher sind Debatten über Keimbahneingriffe mit einem Dilemma konfrontiert, wie es auch von anderen neuen Technologien bekannt ist: Zwar ist es in dieser frühen Phase der Entwicklung noch möglich, deren Richtung zu beeinflussen, es besteht jedoch ein hohes Maß an Unsicherheit darüber, welche Faktoren einen Einfluss darauf haben und was die möglichen Folgen sind.¹⁷⁰

Zudem wurde Partizipation zwar in den vergangenen Jahren zu einem Topthema der Politikgestaltung, die Frage einer angemessenen gesellschaftlichen Beteiligung ist jedoch nicht unbedingt leichter zu beantworten. Denn mit mehr Erfahrungen mit Beteiligungsverfahren ist auch eine Reihe von Herausforderungen der Umsetzung deutlicher zutage getreten. Dazu zählen insbesondere:

170 Diese Situation wurde in der Technikfolgenabschätzung als Collingridge-Dilemma bekannt (nach Collingridge 1980). In späteren Phasen der Technikentwicklung kehrt sich das Verhältnis um und es stellt sich die Problematik aus entgegengesetzter Perspektive.

- › Bei potenziellen Teilnehmenden muss die *Motivation* vorhanden sein, sich beim Thema Keimbahneingriffe einzubringen. Die vorliegenden Bevölkerungsumfragen (Kap. 4.4) legen nahe, dass bisher in der breiteren Bevölkerung kein ausreichendes Interesse an dem Thema vorhanden ist und zur Beteiligung erst angeregt werden muss.
- › Damit stellt sich zugleich die Gefahr einer unbewussten, ungewollten *Beeinflussung der Ergebnisse*. Dies kann durch die Auswahl nur bestimmter Teilnehmender geschehen, aber auch, wenn Fragen oder Informationen missverständlich formuliert sind (Cussins/Lowthorp 2018) oder den Teilnehmenden nicht die Möglichkeit gegeben wird, sich unabhängig eine informierte Meinung zu bilden.¹⁷¹
- › Die *Anbindung an politische Entscheidungsprozesse* sollte klar definiert und möglichst eng sein, damit die Beteiligung nicht rein symbolischen Charakter oder den eines »Laborexperiments« hat (Bogner 2010). (Positiv-)Beispiele sind die Generalstände, die in Frankreich im Zuge der regelmäßigen Revision des Bioethikgesetzes durch das Comité Consultatif National d’Ethique organisiert werden und deren Ergebnisse der Vorbereitung der Gesetzesnovellierung dienen (Wiesemann 2018, S. 286).¹⁷² Auch die von der britischen HFEA durchgeführten Konsultationen im Rahmen von Entscheidungen über die Zulassung neuer fortpflanzungsmedizinischer Verfahren sind eng in den formellen Entscheidungsprozess der Behörde integriert.¹⁷³
- › Bei jeder Art von Bürgerbeteiligung im Bereich der Bioethik kann es zu *Konflikten mit etablierten Beratungs- oder auch Entscheidungsgremien* kommen, nicht zuletzt dem Parlament. Während Parlamente über eine spezifische, meist gesetzliche oder gar konstitutionelle Legitimation verfügen (Dederer 2013), sind die Legitimation und Zuständigkeit bei Beteiligungsverfahren jeweils im Einzelfall zu klären. Die Ansprüche an Legitimation sind dabei umso höher, je stärker aus der Beteiligung bindende Entscheidungen resultieren sollen.

Wer sollte beteiligt werden?

Diese Herausforderungen stellen nicht grundsätzlich die Sinnhaftigkeit der Beteiligung der Öffentlichkeit an der Debatte über Keimbahneingriffe infrage. Sie verdeutlichen aber die Notwendigkeit, aus der Vielzahl gesellschaftlicher Gruppen und möglicher Formate bewusst eine Auswahl zu treffen, die diesen Herausforderungen angemessen ist.

Wissenschaftliches Wissen (z. B. das im Rahmen der Forschung zum Genome Editing am Menschen erworbene) kann zwar die Möglichkeiten, die medizinischen Ziele, Erfolgswahrscheinlichkeiten und Risiken aufzeigen,

171 Zuweilen wird die Forderung formuliert, die Öffentlichkeit müsse erst aufgeklärt bzw. wissenschaftlich (und ethisch) gebildet werden, bevor eine angemessene Diskussion erfolgen kann (Gyngell et al. 2019, S. 522). Die Annahme, dass bei den Teilnehmenden erst ein Vorverständnis geschaffen werden muss, wurde allerdings vielfach widerlegt (Cortassa 2016). Denn zum einen ist es in kontroversen Debatten über Wissenschaft und Technologie nicht möglich, eine neutrale, unstrittige Informationsbasis zu bestimmen, zum anderen geht es weniger um das Wissen, sondern um die Bewertung, für die zwar Informationen über den Gegenstand, nicht aber eine spezifische Vorbildung nötig ist (Nordberg et al. 2018, S. 78). Sichergestellt sein muss in erster Linie, dass den Teilnehmenden die nötigen Mittel zur Verfügung stehen, von einer angemessenen Aufwandsentschädigung bis hin zu geeigneten, ggf. speziell einzuholenden Informationen.

172 Wiesemann (2018, S. 288) sieht in den Generalständen eine Möglichkeit, »moralische Konflikte in gesellschaftlich verträglicher Form rechtlich [zu] befrieden«. Allerdings zeigen die Proteste insbesondere gegen die Öffnung der Fortpflanzungsmedizin auch für lesbische Paare und alleinstehende Frauen im Oktober 2019 in Paris (Wiegel 2019), dass auch ein so umfassendes Verfahren wie die Generalstände die öffentliche Austragung von Konflikten nicht verhindern kann.

173 Als vorbildlich wird oft das aufwendige Konsultationsverfahren im Vorfeld der Zulassung der Mitochondrienersatztherapie in Großbritannien genannt (Lanphier et al. 2015; Lovell-Badge 2019; Mathews et al. 2015). Neben der HFEA führten auch das Gesundheitsministerium und das Parlament Konsultationen durch. Das Verfahren wird allerdings auch kritisiert, weil dabei kritische Einwände nicht genügend berücksichtigt wurden und im öffentlichen Diskurs Missverständnisse über die Möglichkeiten der Methode verbreitet waren (Cussins/Lowthorp 2018).

die verschiedene Wege der Entwicklung des Genome Editings beim Menschen bieten (einschließlich der Alternativen), und muss daher eine wichtige Rolle im Entscheidungsprozess spielen. Gerade bei Technologien im frühen Entwicklungsstadium ist dieses Wissen aber notwendigerweise lückenhaft und bezieht nicht unbedingt alle relevanten Aspekte ein (Wynne 1992).¹⁷⁴ Die Entscheidung, ob der mögliche Nutzen es wert ist, die erwartbaren oder vermuteten Risiken ab einem bestimmten Zeitpunkt einzugehen, oder im Fall einer gegebenen Auswahlmöglichkeit die Entscheidung darüber, welcher Entwicklungspfad zu bevorzugen ist, lässt sich nicht allein wissenschaftlich und daher auch nicht allein aufgrund einer herausgehobenen Stellung in Gremien von Fachleuten klären. Der Kreis der zu Beteiligten geht dabei sowohl wegen der grundlegenden ethischen und moralischen Fragen zum Umgang mit Embryonen als auch aufgrund der möglichen generationsübergreifenden Auswirkungen über den engeren Kreis der Stakeholder im Sinne der unmittelbar von Keimbahneingriffen Betroffenen bzw. damit Befassten hinaus (NAS 2017, S. 135 ff.).

In Deutschland ist die gesellschaftliche Auseinandersetzung mit den neuen Technologien des Genome Editings bisher insgesamt auf einen sehr kleinen Teil der Bevölkerung begrenzt. Auch ist die Zahl der Institutionen, die sich in die Debatte eingebracht haben, zwar durchaus eindrucksvoll, der Bereich der Zivilgesellschaft ist dabei jedoch kaum vertreten (Kap. 4). Dass sich vonseiten der Bürger/innen bzw. zivilgesellschaftlicher Organisationen in größerem Maß Aktivitäten zeigen, die auf eine aktive Beeinflussung politischer Entscheidungen abzielen (»bottom up« [Voss 2014] bzw. »uneingeladene« Partizipation [Wynne 2007]), ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum zu erwarten. Eine realistischere Option dürfte es sein, gesellschaftliche Beteiligung weiterhin gezielt anzuregen oder zu initiieren (»top down«). Viele der bisher zu beobachtenden entsprechenden Aktivitäten zu Keimbahneingriffen wurden durch wissenschaftliche Institutionen organisiert (oft mit staatlicher Förderung) und zielen eher unspezifisch auf die breite bzw. interessierte Öffentlichkeit. In Zukunft wären eine Ansprache und Einbindung ausgewählter relevanter gesellschaftlicher Gruppen, wie z. B. Betroffene von monogen verursachten Krankheiten bzw. deren Vertretungen (Begley 2019b) oder bioethisch ausgerichtete zivilgesellschaftliche Organisationen, naheliegend. Dazu sind zum einen Anreize in Form von Förderprogrammen denkbar, die speziell zivilgesellschaftlichen Organisationen die Erforschung eigener Fragestellungen in Kooperation mit wissenschaftlichen Einrichtungen erlauben (Wehling/Viehöver 2014). Zum anderen könnten Wissenschafts- oder auch TA-Institutionen aktiv die Rolle von Katalysatoren annehmen und zivilgesellschaftliche Organisationen in die (Begleit-)Forschung zu technologischen Entwicklungen einbinden bzw. mit ihnen bei Veranstaltungen und anderen Beteiligungsformaten kooperieren und so deren Selbstorganisation und thematischen Kompetenzen fördern (Wehling 2011).

In welchen Formen ist Beteiligung denkbar?

Mögliche Formate von Beteiligungsangeboten setzen voraus, dass Aufmerksamkeit für das Thema bzw. die Problematik von Keimbahneingriffen vorhanden ist und adäquate Informationen verfügbar sind. Entsprechend bestehen erste Schritte darin, Informationen (ggf. auch in Form von Stellungnahmen) bereitzustellen und die mediale Berichterstattung anzuregen (z. B. durch direkte Unterstützung des Wissenschaftsjournalismus [TAB 2015, S. 274 f.] oder die Förderung unterstützender Angebote wie des Science Media Center Germany¹⁷⁵). Als weiterer Schritt könnte durch niedrigschwellige Angebote, beispielsweise künstlerische Formate, das Interesse an einer Auseinandersetzung mit dem Thema geweckt und so die Voraussetzungen für eine breitere gesellschaftliche Debatte verbessert werden.

174 Durch wissenschaftlich fundierte Politikberatung, wie die Technikfolgenabschätzung, wird versucht, die Perspektive entsprechend zu erweitern (durch Einbeziehung von interdisziplinären, transdisziplinären wie auch außerwissenschaftlichen Sichtweisen). Bezeichnend ist dabei, dass die TA in diesem Zuge selbst in Richtung auf partizipative Verfahren hin weiterentwickelt wurde (Grunwald 2010 u. 2019).

175 www.sciencemediacenter.de (4.3.2021)

Auch eine parlamentarische Enquete-Kommission kann die öffentliche Diskussion längerfristig stimulieren (Ismayr 2012, S. 427 f.). Durch eine erhöhte Transparenz und die Einbeziehung externer Expertise wird nicht nur zusätzliches Wissen für das Parlament bereitgestellt, sondern auch das jeweilige Thema in den Mittelpunkt öffentlicher Aufmerksamkeit gerückt und zur Auseinandersetzung damit angeregt. Durch die Enquete-Kommission »Internet und digitale Gesellschaft« des Deutschen Bundestages wurde die Öffentlichkeit gezielt in besonderem Maße einbezogen. Sie blieb mit dieser partizipativen Orientierung aber bisher eine – als »Experimentierfeld« bezeichnete – Ausnahme. Ein ganz anderes Beispiel für die Fokussierung öffentlicher Aufmerksamkeit auf bioethische Themen ist das Diskursprojekt »1000 Fragen« der Aktion Mensch (Waldschmidt et al. 2009), bei dem deutschlandweit mit einer Plakatkampagne dazu aufgefordert wurde, sich durch die Formulierung von Fragen in die Debatte über bioethische Themen einzubringen.

Alle Beteiligungsansätze, die eine aktivere Rolle und eine stärkere Einbindung in (politische) Entscheidungsprozesse vorsehen, stehen vor den zuvor genannten Herausforderungen. Ein Ansatz, mit diesen umzugehen, ist die unter dem Begriff »Responsible Research and Innovation« (RRI) diskutierte Strategie, das Verständnis von Partizipation auszuweiten in dem Sinne, dass bereits im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung und auch der angewandten technologischen Umsetzung ethische Fragen und solche der gesellschaftlichen Auswirkungen von den beteiligten Akteuren mitgedacht und -diskutiert werden.¹⁷⁶ Ethische Erwägungen und Technikfolgenabschätzung sollen nicht vom Forschungs- und Entwicklungsprozess getrennt durchgeführt werden, sondern integraler Bestandteil davon sein. RRI ist mit dem Fokus auf Forschungsförderung und den Forschungs- und Entwicklungsprozess insbesondere auf Technologien in einem frühen Entwicklungsstadium ausgerichtet. Mit dem Ansatz wird zwar auch die Bedeutung von Partizipation betont, doch bleibt der Fokus auf Fachleute und die am FuE-Prozess Beteiligten gerichtet. Es wird kritisiert, dass der Ansatz zwar die Partizipation breiter Schichten vorsieht, aber kaum Aussagen darüber macht, wie dieser Anspruch umgesetzt werden kann (Reber 2018).

Bei der Konzeption künftiger Verfahren der Einbeziehung der Bevölkerung in die Debatte über Keimbahnveränderungen bietet es sich an, diese auf die zuvor angesprochenen Zielgruppen der Betroffenen und bioethisch interessierten zivilgesellschaftlichen Organisationen auszurichten. Eine angemessene Aufwandsentschädigung sowie der Zugang zu unabhängiger wissenschaftlicher Expertise im Rahmen der Beteiligungsverfahren gelten als eine Voraussetzung dafür, dass sich nicht nur professionelle oder bereits gut organisierte Interessenvertretungen beteiligen.

Dabei könnte insbesondere an die Erfahrungen des britischen Parlaments angeknüpft werden, das Konsultationsprozesse zu ganz unterschiedlichen Themen organisierte (Oertel et al. 2018, S. 50 f.). Auch die Erfahrungen spezialisierter Organisationen (wie der von der britischen Regierung finanzierten Organisation Sciencewise)¹⁷⁷ mit Beteiligungsverfahren, die häufig im Vorfeld bioethischer Entscheidungen (beispielsweise zur Mitochondrienersatztherapie) initiiert werden, können wertvolle Anhaltspunkte bieten (Sciencewise/Department for Business, Energy & Industrial Strategy 2018). Die meist mehrtägigen deliberativen (beratenden) Verfahren können als Antwort auf das Problem der bisher geringen Auseinandersetzung mit der Thematik in der Bevölkerung verstanden werden – diese kann im Rahmen der Veranstaltung zumindest ansatzweise nachgeholt werden.

Die Bedeutung von strukturierten Diskussionsverfahren (Deliberation) für die Erarbeitung gesellschaftlich tragfähiger (robuster) Ergebnisse wird immer wieder betont (Dryzek et al. 2019). Als Beispiel dafür können auch

176 Außer stärkerer Bürgerbeteiligung sieht RRI als weitere Schwerpunkte auch Verbesserungen der Geschlechtergerechtigkeit, der Wissenschaftsbildung und des offenen Zugangs zu wissenschaftlichen Ergebnissen (Open Access) vor. Ausführlicher zu RRI und zur Literatur dazu TAB 2015, S. 175 ff.

177 Sciencewise nennt »Genomics and genome editing« zwar als aktuelles Schwerpunktthema (<http://sciencewise.org.uk/about-sciencewise/our-priority-themes/>; 4.3.2021), führte aber bisher keine eigenen Beteiligungsaktivitäten zu Genome Editing am Menschen durch. Es wurden lediglich zwei Workshops mit Fachleuten veranstaltet, die offenbar der Vorbereitung von Beteiligungsaktivitäten und dem Wissensaustausch der damit Beauftragten dienten (Kasten 4.1, Kap. 4.2; BEIS/Sciencewise 2018; Sciencewise/Nuffield Council on Bioethics 2016).

die Bürger- bzw. Konsensuskonferenzen gelten, bei denen Menschen zur Bewertung von Technologien oder anderen gesellschaftlichen Fragestellungen eingeladen werden, die sich bis dahin nicht spezifisch mit dem Thema beschäftigt haben (Burall 2018; NAS 2017, S. 134 f.). In einem mehrtägigen, strukturierten Diskussionsprozess unter Einschluss der Öffentlichkeit legen diese die spezifischen Fragestellungen fest, holen Informationen und Meinungen von Fachleuten und anderen Quellen ein, debattieren zum Thema und formulieren ein Abschlusssstatement zu den Punkten, zu denen sie einen Konsens finden konnten (Andersen/Jaeger 1999; Klüver 1995). Die Teilnehmenden werden dabei nicht zufällig ausgewählt, es wird aber darauf geachtet, dass sie unterschiedliche gesellschaftliche Gruppen repräsentieren (ohne dabei vorab festgelegte Interessen zu vertreten). Zudem wird davon ausgegangen, dass im Zuge des deliberativen Prozesses und aufgrund der Konsensorientierung Sichtweisen und Argumente formuliert werden, die den politischen Entscheidungsprozess bereichern können (Klüver 1995, S. 47). In der (parlamentarischen) Technikfolgenabschätzung sind Bürger- bzw. Konsensuskonferenzen als partizipative Verfahren etabliert und werden insbesondere vom Danish Board of Technology, das dieses Beteiligungsformat maßgeblich entwickelt hat, und von der TA-SWISS (unter dem Namen Publiforum; Bütschi 2000) häufig eingesetzt.

Verfahren wie das Deliberative Polling (Fishkin/Luskin 2005) setzen auf eine zufällige Auswahl einer größeren Gruppe von Bürger/innen (ca. 100 im Vergleich zu ca. 15 bei einer Konsensuskonferenz). Auch beim Deliberative Polling wird nach einer festgelegten Vorgehensweise über ein bestimmtes Thema debattiert. Die Zufallsauswahl als ein grundsätzlich Repräsentativität ermöglichendes Verfahren soll dabei die Legitimation solcher partizipativen Gremien erhöhen (wobei es trotzdem zu strukturellen Verzerrungen kommen kann, weil nicht alle zufällig Ausgewählten auch teilnehmen können oder wollen). Durch die Verbindung von Losverfahren und Deliberation kann weitgehend verhindert werden, dass nur Mitglieder von ohnehin wortmächtigen oder gesellschaftlich gut repräsentierten Gruppen involviert werden. Zusätzlich ist eine aktive Moderation nötig, um zu gewährleisten, dass im Verlauf der Diskussion unter den Teilnehmenden (beispielsweise aufgrund von gruppendynamischen Prozessen oder Persönlichkeitsmerkmalen der Teilnehmenden) die Sichtweisen von Einzelnen gleichmäßig berücksichtigt werden (Smith 2012, S. 98 ff.).

Die Durchführung von Verfahren zur Einbeziehung vielfältigerer Interessengruppen und Meinungen in die gesellschaftliche und politische Debatte kann nicht dazu dienen, den Teilnehmenden die Entscheidungsverantwortung für den weiteren Umgang mit der betreffenden Technologie zu übertragen. Hierfür bleiben in jedem Fall die demokratisch legitimierte Gremien und ihre Prozeduren zuständig. Aber die Organisation von Beteiligung könnte eine wichtige Rolle bei der Unterstützung des Gesetzgebungsprozesses spielen. Das bisherige Ausmaß an Aktivitäten in Deutschland reicht allerdings nicht aus, um die Vielfalt der Sichtweisen zu erfassen und abzubilden. Auf forschungspolitischer Ebene bieten sich daher die folgenden Optionen, um mehr Beteiligung anzuregen:

- › die aktive Einbeziehung insbesondere von bisher in der Debatte kaum repräsentierten gesellschaftlichen Gruppen durch Beteiligungsverfahren, die im Vorfeld von Entscheidungen über die forschungspolitische Agenda oder Änderungen der Regulierung von Genome Editing am Menschen durchgeführt werden;
- › eine systematische Erfassung und Evaluierung entsprechender Aktivitäten in Deutschland, die zum einen die Aufmerksamkeit für Beteiligung erhöhen und zivilgesellschaftliche Organisationen zu entsprechenden Aktivitäten anregen, zum anderen einen Beitrag zu internationalen Aktivitäten wie dem globalen Observatorium (Kap. 6.2.2) leisten kann; sowie
- › die Förderung von Forschung zu den Einstellungen der Bevölkerung zum Genome Editing am Menschen und zu innovativen und zielgruppenspezifischen Möglichkeiten der Beteiligung an der Debatte zu bioethischen Fragen.

6.2.2 Regulierungsfragen und -optionen international

Die Forderung nach einer breiten Debatte und einer Einbeziehung der Öffentlichkeit wird insbesondere auch hinsichtlich einer internationalen Regulierung von Keimbahneingriffen erhoben (z. B. Lander et al. 2019). Die globale Bedeutung und die potenziell weitreichenden Auswirkungen der Technologie (Baltimore et al. 2015; Deutscher Ethikrat 2017; IBC 2015; NAS 2017) und die Tatsache, dass in einigen Ländern (wie z. B. Russland und Mexiko) Keimbahneingriffe nicht oder nur unscharf reguliert sind (Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 149; Rosemann et al. 2019; de Sutter 2017), lassen eine internationale Kooperation grundsätzlich sinnvoll erscheinen. Bereits früh wurden Regulierungsfragen daher nicht nur in den jeweiligen nationalen Kontexten, sondern international vergleichend (Araki/Ishii 2014) sowie global diskutiert (Baltimore et al. 2015; Lanphier et al. 2015). Mit dem internationalen Gipfeltreffen in Washington im Dezember 2015 unter Leitung der NAS wurde ein institutioneller Rahmen für diese internationale Debatte von Fachleuten geschaffen, der mittlerweile durch internationale Gremien wie das bei der WHO eingerichtete Beratungskomitee, eine internationale Kommission der wissenschaftlichen Akademien sowie Vereinigungen wie ARRIGE erweitert wurde (Kasten 4.1, Kap. 4.2).

Inhaltlich wird zum einen die Einführung global übergreifender Regeln diskutiert, die die Form umfassender bioethischer Konventionen annehmen oder aber in Maßnahmen wie einem Moratorium bestehen können, die in ihrer sachlichen und zeitlichen Reichweite eingeschränkter sind. In Bezug auf diese Vorschläge ist insbesondere zu diskutieren, wie realistisch eine verbindliche transnationale Einigung in bioethischen Fragen ist und welche Herausforderungen, aber auch Möglichkeiten sich aus einer regulativen Vielfalt ergeben können. Zum anderen werden Maßnahmen auf der internationalen Ebene diskutiert, die nur mittelbar die Regulierung von Keimbahneingriffen betreffen, indem sie Einfluss auf die Rahmenbedingungen ihrer Erforschung und Anwendung nehmen: die Förderung einer internationalen öffentlichen Debatte, die Kooperation bei der Bewertung der Risiken von Keimbahneingriffen und bei der Entwicklung von Standards sowie der Austausch von Informationen zu laufenden Forschungsvorhaben, um Transparenz über den Entwicklungsstand der Forschung zu erhalten.

(Begrenzte) Möglichkeiten einer transnationalen Einigung in bioethischen Fragen

Der wohl weitreichendste Vorschlag auf internationaler Ebene besteht in der Etablierung globaler verbindlicher Regelungen zu bioethischen Fragen im Allgemeinen bzw. zu Keimbahneingriffen im Speziellen. Die Parlamentarische Versammlung des Europarats (PACE 2017) forderte etwa, dass alle Mitgliedstaaten der Oviedo-Konvention beitreten und gemeinsame rechtliche Rahmenbedingungen zum Genome Editing am Menschen entwickeln. Allerdings hat sowohl die langjährige Debatte über diese Konvention (Raposo 2016) als auch über andere, wie beispielsweise die – letztlich gescheiterte – Konvention zur weltweiten Ächtung des reproduktiven Klonens der Vereinten Nationen (Langlois 2017), gezeigt, wie schwer eine Einigung einer größeren Zahl von Ländern in bioethischen Fragen zu erreichen ist. Ein internationales, vertragliches Verbot wird von manchen Fachleuten als zu starr (»too rigid«; Lander et al. 2019, S. 168) für die Regulierung klinischer Keimbahneingriffe angesehen. Zudem weist der Nuffield Council on Bioethics auf die Gefahr hin, dass der Versuch, international einheitliche Regelungen zu finden, bei einem kleinsten gemeinsamen Nenner (»lowest common denominator«; Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 149) enden könnte.

Entsprechend findet sich in vielen Stellungnahmen nur eine reduzierte Forderung, die nicht auf ein globales bioethisches Rahmenwerk, sondern auf einen Konsens »wenigstens über die ethischen Mindestanforderungen« abzielt (Deutscher Ethikrat 2019, S. 36). Eine besonders prominente Forderung in der Debatte ist die nach einem globalen Moratorium, also nach einer zeitlich begrenzten Einschränkung der Forschung zu Keimbahneingriffen am Menschen – wobei der genaue Zuschnitt nicht immer spezifiziert wird (IBC 2015; Lanphier et al. 2015; Ra-

nisch/Henking 2017, S. 50).¹⁷⁸ In Deutschland finden entsprechende Aufrufe breite Unterstützung, zumindest soweit die klinische Anwendung von Keimbahneingriffen betroffen ist (Deutscher Ethikrat 2017; GeN 2017a; Leopoldina et al. 2015; MPG 2019; Reich 2015; vfa 2018).¹⁷⁹

Während prominente Wissenschaftsorganisationen in den letzten Jahren den Fokus auf die Frage richteten, wie Keimbahntherapien in verantwortungsvoller Weise ermöglicht werden könnten (NAS 2017 u. 2019), wurde die Forderung nach einem Moratorium in der Folge des Bekanntwerdens der ersten klinischen Experimente in China 2018 (Kasten 2.7, Kap. 2.3.2) wieder verstärkt in die internationale Diskussion eingebracht¹⁸⁰ und konkretisiert (Lander et al. 2019). Dabei soll Forschung an Embryonen, bei der es nicht zur Etablierung einer Schwangerschaft kommt, laut den meisten Stellungnahmen ausdrücklich ausgenommen sein. Die Forderung, keine klinischen Anwendungen von Keimbahneingriffen zuzulassen, findet vielfach Unterstützung, beispielsweise durch die WHO¹⁸¹ sowie weitere Institutionen (Deutscher Ethikrat 2019; Wolinetz/Collins 2019).

Mit einem (globalen) Moratorium soll vor allem Zeit gewonnen werden, um mehr Wissen über die damit verbundenen Risiken zu generieren und um die Konsequenzen möglicher Anwendungen von Keimbahneingriffen durchdenken und diskutieren zu können (Deutscher Ethikrat 2017; Wolinetz/Collins 2019). Die Zeit des Aufschubs soll auch dafür genutzt werden, internationale Rahmenvereinbarungen bzw. Kriterien für eine eventuelle Anwendung von Keimbahntherapien sowie für die Debatte der dadurch aufgeworfenen Fragen zu schaffen (Deutscher Ethikrat 2019; Lander et al. 2019). Es wird zum Teil erwartet, dass bereits der Versuch, einen internationalen Konsens zu erreichen, einen produktiven Prozess der Verständigung in Gang setzen und verhindern kann, dass allein Machtverhältnisse bestimmen, welche Position sich durchsetzt (Baylis 2019, S. 44).

Der Fall der klinischen Versuche für Keimbahneingriffe in China legt nahe, dass weder die bloße Existenz von staatlichen Richtlinien (ohne klare Sanktionen) noch eine breite Übereinstimmung unter Wissenschaftler/innen bzw. eine damit potenziell verbundene Selbstkontrolle innerhalb der Wissenschaft zur Verhinderung von Keimbahneingriffen ausreichend sind. Obwohl mehrere Forschende auch aus anderen Ländern von den Versuchen in China Kenntnis hatten, wurden keine konkreten bzw. wirksamen Schritte zu ihrer Verhinderung unternommen (Cohen 2019a; Lander et al. 2019). Von mancher Seite wird von einem expliziten, global ausgerichteten Moratorium (selbst wenn es rechtlich nicht durchsetzbar wäre) eine Signalwirkung dahingehend erhofft, dass es stärker als die bisherige Debatte deutlich machen würde, dass klinische Keimbahneingriffe inakzeptabel sind (Hasson 2019).

Gegen die Forderung nach einem Moratorium wird teilweise eingewandt, dass es de facto schon besteht und daher nicht explizit vereinbart werden muss. In vielen Ländern gilt ein rechtliches Verbot, und unter den allermeisten Forschenden herrscht Konsens, dass es für eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen noch zu früh ist (Daley et al. 2019; Greely 2019b; Mulvihill et al. 2017). Gleichzeitig wird eine internationale Einigung auf ein Moratorium als unrealistisch angesehen, weil die Bevölkerung in den verschiedenen Ländern kulturell zu unterschiedlich in ethischen Fragen und ihren Einstellungen zu Risikoaspekten geprägt sei (Evitt et al. 2015; Lovell-Badge 2019; Nordberg et al. 2018). Die Forderung nach einem Moratorium wird daher zumindest von

178 Ein Moratorium wird zum Teil auch als erster Schritt hin zu weiterreichenden internationalen Vereinbarungen über die Anwendung von Keimbahneingriffen angesehen (de Sutter 2017).

179 Einige wissenschaftliche Gruppierungen in Deutschland lehnen zwar die Herbeiführung einer Schwangerschaft mit genetisch veränderten Embryonen ab, sprechen sich aber ausdrücklich dafür aus, die Debatte über die Forschung an Embryonen in vitro zu öffnen (Bonas et al. 2017; GfH 2017).

180 Noch während der Tagung in Hongkong unterzeichneten mehr als 150 Personen und Organisationen einen öffentlichen Aufruf des Center for Genetics and Society an das Organisationsteam der Tagung, in dem durchsetzbare Moratorien (»enforceable moratoria«) in Bezug auf klinische Experimente (»reproductive genetic engineering«) gefordert wurden (www.geneticsandsociety.org/internal-content/civil-society-statement-organizers-second-international-summit-human-genome; 4.3.2021).

181 Übersetzung TAB: »... in allen Ländern sollten die Regulierungsbehörden keine weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet zulassen, bis deren Auswirkungen angemessen berücksichtigt wurden«; im Original: »... regulatory authorities in all countries should not allow any further work in this area until its implications have been properly considered« (WHO 2019c).

Einzelnen als »symbolische Politik« bezeichnet (Greely 2019b), und es wird darauf verwiesen, dass mit der Forderung nach einem Moratorium für ethisch fragwürdige Keimbahneingriffe gleichzeitig andere Anwendungen von Genome Editing am Menschen legitimiert werden sollen (Nordberg et al. 2018, S. 75).

Ein Moratorium wird auch mit Blick auf die möglichen Folgen kritisiert. Ein Aufschub, der sich lediglich auf die öffentliche Forschungsförderung bezieht, würde bedeuten, dass eine wichtige Steuerungsmöglichkeit verloren geht, mit der sich die Ausrichtung der Forschung (mit)bestimmen lässt (Charo 2019; Nordberg et al. 2018). Zudem könnte auch Forschung verhindert werden, die wichtige Erkenntnisse für die weitere Entwicklung und Risikoabschätzung ergibt (Charo 2019; Knoppers et al. 2017). Mehr Zeit würde nicht dabei helfen, die relevanten Fragen zu Keimbahneingriffen, wie die nach den Kriterien, wann ihre Anwendung zugelassen werden kann, sowie nach der Art der Forschung, die gegenwärtig erlaubt sein soll, zu klären – ihre Beantwortung würde durch ein Moratorium nur in die Zukunft verschoben (Eberbach 2016). Zudem sehen manche Schwierigkeiten darin, ein Moratorium ggf. wieder aufzuheben, insbesondere dann, wenn dafür – wie von Lander et al. (2019) vorgeschlagen – ein Konsens gesellschaftlicher Gruppen oder von Nationen gefordert wird, der wenig realistisch erscheint (Adashi/Cohen 2019; König 2019).

Auffällig an der Diskussion um eine internationale Verständigung bzw. Einigung und ein Moratorium ist, dass Einzelheiten und Herausforderungen einer solchen Verständigung nur in den seltensten Fällen benannt werden. Häufig wird weder nach der Art der Forschung (Grundlagen-, klinische Forschung der unterschiedlichen Phasen) noch nach deren Zweck (Erkenntnisgewinn über Embryonalentwicklung bzw. Infertilität, Therapie/Prävention, Enhancement) unterschieden. Auch ob unter Konsens die Zustimmung aller verstanden werden soll oder ob eine besonders qualifizierte (z. B. Zweidrittelmehrheit) oder gar die einfache Mehrheit ausreichen soll, um beispielsweise ein Ende des Moratoriums zu beschließen, bleibt meist offen. Für Lander et al. (2019) bedeutet ein (gesellschaftlicher) Konsens weder eine gesamtgesellschaftlich einheitliche Haltung noch eine Abstimmung in der Bevölkerung. Sie verweisen vielmehr auf die Aufgabe der nationalen Behörden (»authorities«), die Haltung der Bevölkerung zu erheben und einzuschätzen, wie es auch in anderen politischen Fragen der Fall ist. Auch Baylis (2017) verweist darauf, dass nicht die völlige Übereinstimmung aller Gesellschaftsmitglieder gemeint sein kann, sondern dass es um die Etablierung von Verfahren geht, die auch Kritiker/innen einer Position zwar nicht zur Zustimmung, aber doch zur Akzeptanz der Position bringen können. Dafür kann es beispielsweise hilfreich sein, alle Sichtweisen einzubeziehen und sie im Prozess der Entscheidungsfindung angemessen zu Wort kommen zu lassen. Die gemeinsame Orientierung auf einen Konsens hin kann eine konstruktivere Ausgangslage schaffen als ein Kampf ungleicher Gruppen um Gehör bzw. Deutungsmacht (Baylis 2019).

Wie auf gesellschaftliche Konsensfindung ausgerichtete Entscheidungsfindungsprozesse ablaufen, ist seit vielen Jahren Gegenstand der sozialwissenschaftlichen Forschung, insbesondere der Forschung zu Partizipation seit den 1960er Jahren (Leach 2016). So ist beispielsweise gut untersucht, dass die Sorge, ein Konsens lasse sich nur auf dem kleinsten gemeinsamen Nenner finden (Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 149), dann begründet ist, wenn viele Akteure mit einer Vetomöglichkeit eingebunden sind, bei denen es für eine erfolgreiche Einigung auf ihr Einverständnis ankommt (Newig et al. 2018, S. 283 f.). Allerdings hängt dies außer vom Entscheidungsmodus auch davon ab, wie bereit (und fähig) die Beteiligten sind, an einer gemeinsamen Lösung mitzuwirken, und wie weit ihre Positionen auseinanderliegen.

Wenn – wie bei Eingriffen ins menschliche Genom – grundlegende Wertvorstellungen berührt sind, fällt es besonders schwer, divergierende Positionen in Einklang zu bringen. Unter diesen Umständen ist die einzige erreichbare Lösung meist ein Metakonsens (Dryzek/Niemeyer 2006). Bei einem solchen können sich die Beteiligten zumindest auf bestimmte grundlegende Werte einigen (z. B. dass die Gesundheit von Menschen geschützt werden sollte) und auf dieser Basis Entscheidungen treffen, die über eine reine Kompromisslösung hinausgehen.

Warum ein international abgestimmtes Vorgehen dennoch wünschenswert erscheint

Eine verbindliche globale Übereinkunft zur Regulierung von Keimbahneingriffen erscheint angesichts der geschilderten Probleme, aber auch der in den einzelnen Ländern zum Teil sehr unterschiedlich ausgeprägten Akzeptanz, Förderung und Inanspruchnahme biomedizinischer, insbesondere reproduktionsmedizinischer Techniken und Anwendungen sowie der grundsätzlich zunehmenden Probleme internationaler Verständigung über gemeinsame, konkrete politische und gesellschaftliche Zielsetzungen in den letzten Jahren im Grunde genommen als keine realistische Option. Durch international einheitliche Regelungen könnten sich auch Nachteile ergeben. So entfielen die Möglichkeit, von unterschiedlichen Regulierungsmodellen und deren Auswirkungen unter sich (ggf.) verändernden Bedingungen zu lernen. Zudem bestünde die Gefahr, dass mit vereinheitlichten Regulierungen auch vereinheitlichte Denk- und Handlungsweisen gefördert werden, sodass eventuelle Fehleinschätzungen weniger gut erkannt werden und gravierendere Auswirkungen haben könnten, als wenn Regulierung vielfältiger umgesetzt würde (Bronk/Jacob 2016). Darüber hinaus würde ein möglicherweise jahr(zehnt)elanger ergebnisloser Such- und Verhandlungsprozess wertvolle Ressourcen der daran Beteiligten binden. Nicht zuletzt wären solche Regelungen aufgrund der aufwendigen Abstimmungsprozesse schwer an die Veränderungen im Bereich der Forschung und Entwicklung anzupassen (Lander et al. 2019, S. 168).

Dennoch gibt es gute Gründe für einen internationalen Austausch und eine Abstimmung der Regulierung von Keimbahneingriffen. Neben der Signalwirkung, die die internationale Diskussion, insbesondere aber eine gemeinsame Haltung mehrerer Länder haben kann, wird im Bericht des Nuffield Council on Bioethics (2018, S. 149) auf die grundsätzlich förderliche Wirkung des institutionalisierten internationalen Austauschs gerade auch auf die Entwicklung von Forschung und Technik verwiesen, die dazu beiträgt, dass wissenschaftliche und technologische Entwicklungen eines Landes auch in anderen Ländern aufgenommen und gemeinsam weiterentwickelt werden. Außerdem kann eine international stark unterschiedliche Regulierung möglicherweise negative Auswirkungen haben (Externalitäten oder Spill-over-Effekte): Die hohe Mobilität potenzieller Anbietender und Nachfragender könnte mit sich bringen, dass sich die Forschung zu Keimbahneingriffen in Ländern konzentriert, die eine weniger restriktive Regulierung aufweisen oder gar nicht über verbindliche Standards für entsprechende Anwendungen verfügen. Für Betroffene, die aus anderen Ländern anreisen, um solche Angebote wahrzunehmen, können sich medizinische und rechtliche Schwierigkeiten ergeben (Kap. 5.2.4). Für die Forschung stellt sich als Problem, dass die Arbeiten unter Umständen nicht gemäß wissenschaftlicher Standards dokumentiert und kommuniziert werden und somit nicht zur Weiterentwicklung der Forschung beitragen, insbesondere dann nicht, wenn sie gegen internationale Vorschriften oder aber den wissenschaftlichen Konsens verstoßen (Rosemann et al. 2019).

Die befürchteten Folgen internationaler Unterschiede in der Regulierung von Keimbahneingriffen könnten dazu verleiten, eine möglichst permissive oder aber restriktive Regelung in allen bzw. möglichst vielen Ländern anzustreben. Angesichts der Skepsis bezüglich der Realisierbarkeit eines internationalen Konsenses – gleich welcher Art –, wird das Problem der grenzüberschreitenden Mobilität aber wohl in jedem Fall bestehen bleiben. Sehr restriktive Regelungen könnten dabei den ungewollten Effekt haben, dass sich das Angebot an ebenso wie die Nachfrage nach Therapien aus Ländern, in denen hohe medizinische Standards und Kontrollmöglichkeiten solcher Eingriffe eigentlich gewährleistet werden könnten, vermehrt in Länder mit weniger hohen Standards verlagern würde. Eine Orientierung auf eine sehr permissive Regulierung wiederum würde diese Probleme jedoch aller Voraussicht nach nicht lösen, sondern dürfte sie vielmehr international vergrößern. Grenzübergreifenden Auswirkungen der Reproduktionsmedizin sollte daher ggf. durch wechselseitig bzw. multilateral abgestimmte Maßnahmen der betroffenen Länder begegnet werden. Denkbar sind dabei die Verbesserung der Informationslage für die

Betroffenen, die Vereinbarung medizinischer oder auch rechtlicher Minimalstandards sowie Übereinkünfte bezüglich der Verteilung der Folgekosten einer grenzüberschreitenden medizinischen Behandlung auf die jeweiligen Kostenträgenden im Gesundheitssystem.

Die Gefahr des Ausweichens in Länder mit Niedrigstandards kann als Begründung für internationale Vereinbarungen und Kooperationen in regulatorischer und wissenschaftlicher Hinsicht angesehen werden, die gegenwärtig in verschiedenen Arbeitsgruppen auf internationaler Ebene ausgelotet werden. Durch die Zusammenarbeit sollen Anwendungsbereiche und Bedingungen, unter denen Keimbahneingriffe ggf. verantwortungsvoll durchgeführt werden können, identifiziert werden. Zudem sollen so die umfassende Information und Aufklärung der potenziell an einer Anwendung von Keimbahneingriffen Interessierten und ein möglichst hohes Maß an Sicherheit durch die Entwicklung internationaler Standards gewährleistet werden.

Wie lassen sich die Rahmenbedingungen der Forschung zu Keimbahneingriffen mittels »soft law« international beeinflussen?

Während somit einerseits in erster Linie die nationalen Gesellschaften gefordert sind, die Regulierung von Keimbahneingriffen zu gestalten, spricht andererseits viel dafür, parallel zu den dafür nötigen Meinungsbildungs- und Entscheidungsprozessen Maßnahmen im Sinne einer nicht bzw. untergesetzlichen Regulierung (»soft law«) auf der internationalen Ebene anzuregen bzw. voranzubringen. Als Ansatz für eine Regulierung von Keimbahneingriffen jenseits (verbindlicher) Abkommen wurde vorgeschlagen, gemeinsame wissenschaftliche Standards und Protokolle für die klinische Forschung bzw. Translation zu entwickeln (König 2017a), die an die jeweiligen nationalen rechtlichen Vorgaben angepasst werden können (König 2019). Evitt et al. (2015) sehen in der Vereinbarung regulatorischer Anforderungen für die unterschiedlichen Phasen des Forschungsprozesses, deren Einhaltung durch Kommissionen bzw. Behörden kontrolliert wird, zudem eine Möglichkeit, die Entwicklung und Anwendung von Keimbahneingriffen auch ohne explizite gesetzliche Vorgaben zu beeinflussen bzw. ihr Grenzen zu setzen. Auch durch die Lizenzbedingungen von Patenten, die bei der Forschung bzw. Anwendung von Keimbahneingriffen benötigt werden, ließe sich eine Steuerungswirkung erreichen, sofern diese mit entsprechenden Restriktionen versehen werden (Charo 2019). Die internationale Zusammenarbeit sollte außerdem dazu dienen, Transparenz über die aktuell laufenden Aktivitäten zu schaffen (Lander et al. 2019), beispielsweise durch ein internationales Register von Studien, das mittlerweile durch die WHO aufgebaut wird (WHO 2019a).

Als institutioneller Rahmen entsprechender Abstimmungsprozesse bestehen derzeit zum einen die im Kontext internationaler Abkommen etablierten Gremien, der Internationale Ausschuss für Bioethik bzw. der Zwischenstaatliche Ausschuss für Bioethik der UNESCO (bezogen auf die Allgemeine Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte, die Internationale Erklärung über menschliche genetische Daten und die Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte) sowie das DH-BIO (bezogen auf die Oviedo-Konvention), die sich u. a. mit der Regulierung von Keimbahneingriffen befassen. In beiden Gremien ist Deutschland vertreten, im DH-BIO ist der deutsche Vertreter zugleich Berichterstatter u. a. für Fragen, die Genome Editing betreffen.

Zum anderen wurden speziell zur Diskussion der mit Keimbahneingriffen verbundenen Fragen weitere internationale Gremien bzw. Vereinigungen etabliert (Kap. 5.4.2):

- › eine unter dem Dach des Global-Health-Ethics-Programms der WHO angesiedelte Arbeitsgruppe, die über angemessene Regulierungsmechanismen des Genome Editings am Menschen berät (mit einer Vertreterin aus Deutschland);

- › die von US-amerikanischen und britischen Wissenschaftsakademien eingerichtete International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing, die Kriterien zur Bewertung möglicher Anwendungen des Genome Editings erstellen soll;
- › Vereinigungen wie der international aus Forschenden, aber auch Forschungseinrichtungen und anderen interessierten Organisationen und Individuen zusammengesetzte ARRIGE, der sich zum Ziel gesetzt hat, die Diskussion und Reflexion über Genome Editing international zu befördern.

Alle diese Gremien bzw. Gruppierungen haben unterschiedliche Herangehensweisen und Ziele und sind in unterschiedlichem Ausmaß legitimiert, gleichzeitig bietet sie einen Rahmen, in dem Positionen und Vorschläge zur internationalen Regulierung von Keimbahneingriffen bzw. begleitende Maßnahmen eingebracht und weiterentwickelt werden können. Als eine weitere Aufgabe für diese internationalen Gremien wurde außerdem angeregt, dass sie eine Art Meldestelle für Bedenken gegenüber bestimmten Forschungsansätzen bzw. für die Aufdeckung wissenschaftlichen Fehlverhaltens betreiben könnten, um unverantwortlichen Entwicklungen entgegenzuwirken (Dzau et al. 2018; Greely 2019a).

Ein Zusammenwirken ganz unterschiedlicher Akteure und Maßnahmen in einem »regulativen Ökosystem« schlägt Charo (2019) als Ansatz zur nicht gesetzlichen Regulierung von Keimbahneingriffen vor. Neben Kontrollbehörden und denjenigen, die Patente besitzen, sollten dazu u. a. Institutionen der Forschungsförderung gehören, die gezielt bestimmte Forschungsrichtungen unterstützen oder aber ihre Zuwendungen an Auflagen koppeln könnten, sowie wissenschaftliche Zeitschriften, die bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen darauf achten sollten, dass ethische Standards eingehalten wurden.

Wie auf der nationalen wird auch auf der internationalen Ebene ein breiter gesellschaftlicher Dialog gefordert, um möglichst unterschiedliche gesellschaftliche Interessen und Sichtweisen zu erfassen (Baylis 2019; Kap. 5.4.2). Bei der Beteiligung der Gesellschaft an der entsprechenden Meinungsbildung und Entscheidungsfindung stellen sich im globalen Rahmen die gleichen Schwierigkeiten wie in Bezug auf Deutschland (Kap. 6.1.1.2) hinsichtlich einer sehr früh im Forschungs- und Entwicklungsprozess ansetzenden Öffentlichkeitsbeteiligung (Upstream-Engagement). Zur Diskussion steht außerdem, durch welche Institutionen eine solche Debatte angeregt werden könnte und sollte – ob eher durch staatliche Institutionen (wie beispielsweise die HFEA bei der Mitochondrienersatztherapie in Großbritannien; Rosemann et al. 2019) oder besser durch unabhängige Institutionen, die sich langfristiger und unabhängig von einem behördlichen Auftrag der Förderung des öffentlichen Austauschs widmen können (Nuffield Council on Bioethics 2018, S. 159 f.). Jasanoff und Hurlbut (2018) verweisen auf die Notwendigkeit eines globalen »Forums« bzw. »Observatoriums«, das die weltweite ethische und gesellschaftliche Debatte beobachten und dafür sorgen sollte, dass die unterschiedlichen Perspektiven in der Fach- und politischen Diskussion angemessen berücksichtigt werden, über den Kreis der Fachleute (meist aus Ländern der nördlichen Hemisphäre) und über rein technische Fragen hinaus (Hurlbut et al. 2018).¹⁸²

Burall (2018) schlägt demgegenüber vor, dass bereits mit dem Thema befasste Organisationen und Gruppierungen die Öffentlichkeit zunächst deutlich umfassender als bislang informieren und Beteiligungsmöglichkeiten an der Diskussion eröffnen. Dabei sollen sich die Aktivitäten gezielt an solche gesellschaftlichen Gruppen richten, die noch nicht in die Debatte über Genome Editing involviert sind, und es soll auf eine Vernetzung dieser Gruppen hingearbeitet werden, um eine kritische Masse von Beteiligten zu erreichen. Erst wenn der so angeregte gesell-

182 Das von der WHO ernannte Gremium kann zumindest in geografischer Hinsicht als Schritt in diese Richtung angesehen werden. Lander et al. (2019) betonen aber, dass in die globalen Debatten u. a. auch die Perspektiven von Menschen mit Behinderungen, Betroffenen und ihren Familien, ökonomisch schlechter Gestellten, marginalisierten sowie religiösen Gruppen einbezogen werden sollten.

schaftliche Diskurs breit geführt wird, können die Resultate als Basis für die weitere Meinungsbildung in politischen Gremien sowie die Durchführung von aussagekräftigen Beteiligungsverfahren zum weiteren Umgang mit Keimbahneingriffen genutzt werden.

Die Vielzahl der diskutierten Handlungsoptionen auf der internationalen Ebene kann nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Einflussmöglichkeiten für ein einzelnes Land wie Deutschland eng begrenzt sind. Eine verfolgbare Option könnte, wie vom Ethikrat vorgeschlagen, ein sichtbares Engagement zur Stärkung des internationalen Diskurses sein. Außerdem könnte der Meinungsbildungsprozess mit Blick auf eine deutsche Unterzeichnung der Oviedo-Konvention des Europarats (Kap. 5.4.1) weitergeführt und geprüft werden, ob die dort verankerten Regelungen zu Keimbahninterventionen unterstützt werden sollen.

6.2.3 Fazit

Eine Anwendung des Genome Editings an menschlichen Keimbahnzellen zur Erzeugung genetisch veränderter Kinder ist zumindest in einem bzw. zwei Fällen offenbar bereits erfolgt. Auch wenn eine verbreitete klinische Nutzung aufgrund der ungeklärten Sicherheitsfragen in näherer Zukunft nicht erwartet wird, stellen sich angesichts der laufenden Forschung an Embryonen Regulierungsfragen, die in Fachkreisen intensiv diskutiert werden.

National: kein aktueller Handlungsbedarf erkennbar – Förderung der gesamtgesellschaftlichen Meinungsbildung wünschenswert

In Deutschland gibt es insbesondere zwei denkbare Begründungen für Forderungen, die bestehende Regulierung in Form eines strafrechtlichen Verbots von Keimbahneingriffen zu ändern:

Zum einen ergeben sich durch neue medizinische Verfahren wie den Zellkerntransfer sowie die zukünftig auch beim Menschen möglich erscheinende Herstellung von Keimzellen aus iPS-Zellen Regelungslücken im ESchG. Diese haben jedoch bislang keine erkennbare praktische Relevanz und könnten bei Bedarf voraussichtlich schnell geschlossen werden, sodass sich daraus kein akuter Handlungsbedarf ergibt.

Zum anderen könnten weitere Fortschritte bei den Genome-Editing-Techniken eine wesentliche der bisherigen Begründungen des Verbots von verbrauchender Embryonenforschung und Keimbahneingriffen zukünftig infrage stellen. Es stellt sich allerdings die Frage, welche Entwicklungs- und Anwendungsperspektiven beim gegenwärtigen Stand der Forschung und angesichts der möglichen medizinischen Risiken diesbezügliche Gesetzesänderungen ggf. rechtfertigen können. In den hauptsächlich als Anwendung möglicher Keimbahneingriffe thematisierten Fällen, nämlich zur Verhinderung monogener Erkrankungen, existieren alternative Handlungsoptionen, deren Risiken viel besser untersucht sind. Und bezüglich der meisten ansonsten diskutierten Anwendungsszenarien dürfte das Wissen über die möglichen (Aus-)Wirkungen auf absehbare Zeit zu begrenzt bleiben:

Die Entstehung von Nachkommen mit den monogenen Erkrankungen von Elternteilen oder mit Mutationen, die z. B. mit einer sehr hohen Eintrittswahrscheinlichkeit von Krebs verbunden sind, könnte beispielsweise aus medizinischer Sicht in den allermeisten Konstellationen durch eine PID verhindert werden. Nur in sehr seltenen Konstellationen bietet diese keine oder wenig Erfolgsaussichten, zudem stellt der Verzicht auf eine genetische Elternschaft (durch Samenspende oder Adoption) immer eine Möglichkeit dar.

Bei multigen bedingten oder multifaktoriellen Erkrankungen ist zum einen das Wissen über die Ursachen sowie über die genetischen Interaktionen unvollständig oder (noch) gar nicht verfügbar; zum anderen sind die technischen Verfahren, gleichzeitig an mehreren Stellen ins Genom einzugreifen, noch nicht ausgereift, sodass diese wohl auf absehbare Zeit keine realistische Anwendungsperspektive darstellen.

Dem genetischen Enhancement wurde im vorliegenden Bericht wenig Platz eingeräumt, weil auch hier die Wissensgrundlage gezielte genetische Veränderungen (insbesondere zur Modifikation komplexer Merkmale)

kaum zulässt, ein medizinischer Nutzen nicht gegeben ist (und damit die Grundlage einer regulatorischen Nutzen-Risiko-Abwägung fehlt) und darüber hinaus das Ziel einer Verbesserung von Menschen von vielen Fachgremien ethisch als fragwürdig bewertet bzw. abgelehnt wird. Eine gesellschaftlich und politisch mehrheitsfähige Begründung für die Zulassung der Erforschung von Keimbahneingriffen dürfte sich aus Enhancement als Zielstellung auf absehbare Zeit nicht ableiten lassen.

Weil den meisten an der bisherigen Debatte Beteiligten bewusst ist, dass die Erforschung, die Entwicklung und eine mögliche zukünftige Anwendung von Keimbahninterventionen eine ethisch heikle, gesellschaftliche Grundwerte betreffende Abwägung und Entscheidung voraussetzt, wird von sehr vielen Seiten eine Beteiligung möglichst weiter Teile der Öffentlichkeit an der Entscheidungsfindung befürwortet. In Deutschland ging gerade umstrittenen bioethischen Entscheidungen, die vom Deutschen Bundestag im Rahmen des parlamentarischen Verfahrens (u. a. Anhörungen und Debatten, zum Teil auch Enquete-Kommissionen zu Stammzellforschung, PID, Gendiagnostik und Organspende) getroffen wurden, meist eine breite (zivil)gesellschaftliche Debatte voraus. Zu den durch Keimbahneingriffe aufgeworfenen Fragen ist diese noch kaum in Gang gekommen. Lediglich vereinzelt (z. B. im Rahmen von ELSA-Projekten des BMBF) werden gezielt partizipative Methoden zur Einbindung von Bürger/innen eingesetzt.

In einigen anderen Ländern – insbesondere im Vereinigten Königreich und zu bioethischen Fragen auch in Frankreich – werden Verfahren der Bürgerbeteiligung systematischer als bislang in Deutschland durchgeführt. Die auch dort schwer zu beantwortenden Fragen nach Legitimation, Repräsentativität, Verbindlichkeit und Wirkung der Beteiligungsverfahren werden teils in speziellen behördlichen Verfahren, teils durch spezialisierte staatliche wie zivilgesellschaftliche Organisationen bearbeitet.

Allerdings dürften der Ertrag und die Wirkung von partizipativen Meinungsbildungsverfahren in Bezug auf einzelne Anwendungen so lange stark limitiert bleiben, wie nur hypothetische Szenarien, aber keine konkreten, belastbaren Aussagen bzw. Erkenntnisse zu den Erfolgsaussichten und möglichen Nebenwirkungen von spezifischen Keimbahneingriffen zugrunde gelegt werden können.

International: Verhinderung unregulierter Vorstöße durch möglichst weitreichende Absprachen und Vereinbarungen auf verschiedenen Handlungsebenen

Die globale Bedeutung und die potenziell weitreichenden Auswirkungen der Technologie sowie eine unzureichende Regulierung in einigen Ländern lassen eine Kooperation auf internationaler Ebene ratsam erscheinen. Bereits früh wurden Regulierungsfragen nicht nur in nationalen Kontexten diskutiert. Vielfach wird auch international eine stärkere Einbeziehung der Öffentlichkeit in die Debatte gefordert. Dabei bestehen die gleichen grundsätzlichen Schwierigkeiten wie auf nationaler Ebene.

Die Vorschläge für eine internationale Regulierung von Keimbahneingriffen reichen von Absprachen bezüglich der Rahmenbedingungen der Erforschung und Anwendung von Keimbahneingriffen bis zur Einführung global übergreifender Regeln bzw. Moratorien. Es ist angesichts beträchtlicher Unterschiede in der Bewertung und der daraus resultierenden Praxis fortpflanzungsmedizinischer Behandlungen fraglich, ob verbindliche transnationale Vereinbarungen innerhalb eines absehbaren Zeitraums erzielt werden können, zumal entsprechende Forderungen bisher nur selten konkret ausformuliert wurden. Die Forderung nach einem Moratorium ist zwar populär und wurde nach Bekanntwerden der klinischen Anwendung in China 2018 erneut vermehrt erhoben. Mit einem solchen Aufschub könnte ein Signal gegen voreilige Anwendungen gesetzt und Zeit für umfassendere Diskussionen gewonnen werden. Doch es wird eingewandt, dass ein Moratorium, selbst wenn eine internationale Einigung erzielt werden könnte, kaum zu kontrollieren wäre und zudem auch die als sinnvoll angesehene Risikoforschung unterbinden könnte.

Da aber ein international abgestimmtes Vorgehen grundsätzlich wünschenswert erscheint, fokussieren internationale Aktivitäten – insbesondere die von der WHO und mehreren wissenschaftlichen Akademien eingerichteten Sachverständigengremien – auf die Sammlung von Informationen zur Schaffung von Transparenz über aktuelle Entwicklungen und Forschungsarbeiten, auf den Austausch mit möglichst unterschiedlichen Interessengruppen über ethische, gesellschaftliche und wissenschaftliche Perspektiven sowie auf die Entwicklung wissenschaftlicher Standards für die klinische Forschung bzw. die Umsetzung in Therapien. Seit längerer Zeit befassen sich auch die Bioethikkommissionen der UNESCO und des Europarats mit der Regulierung von Keimbahneingriffen im internationalen Kontext. Als Ansatz zu einer nicht gesetzlichen Regulierung (etwa durch von anerkannten Organisationen wie der WHO empfohlene Standards) wird nicht zuletzt das dezentrale, vernetzte Zusammenwirken ganz unterschiedlicher, auch nicht staatlicher Akteure vorgeschlagen, nicht zuletzt mit Blick auf Maßnahmen zur Anregung der gesellschaftlichen Debatte.

Konkret könnte die politische Aufgabe der kommenden Jahre darin bestehen, international zu gewährleisten, dass die Forschung zu Keimbahneingriffen durch kompetente Institutionen überwacht wird und dass Versuche an Menschen vorerst unterbleiben. Wichtig wären hierfür ein internationaler Austausch über die Bedingungen, unter denen Keimbahneingriffe möglicherweise zulässig sein könnten, sowie die Ausarbeitung von Vereinbarungen, etwa zur systematischen Informationszusammenführung und zum kontinuierlichen Austausch, zu Förder- oder Publikationsbedingungen, zu Zulassungsaufgaben für klinische Prüfungen sowie zur Rolle internationaler Gremien der Beobachtung.

Auch wenn auf der internationalen Ebene eine große Bandbreite von Handlungsoptionen besteht, bleiben die Einflussmöglichkeiten für ein einzelnes Land wie Deutschland dabei eng begrenzt. Allerdings stellt ein sichtbares Engagement zur Stärkung des internationalen Diskurses eine verfolgenswerte Option dar, zudem könnte Deutschland wichtige Beiträge zur Aushandlung internationaler Vereinbarungen leisten.

7 Literatur

7.1 In Auftrag gegebene Gutachten

- Abramowski-Mock, U.; Marx-Stölting, L.; Fehse, B. (2018): Genome Editing in der somatischen Gentherapie: Risiko-Nutzen-Abwägung, Machbarkeit und aktuelle Implikationen. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Gassner, U.; Opper, J.; Rolfes, V.; Fangerau, H. (2017): Keimbahntherapie: Ethische und rechtliche Diskursanalyse – zwischen Anwendungsszenarien und dauerhaftem Verbot. Augsburg
- Ranisch, R.; Henking, T. (2017): Ethische und rechtliche Aspekte der Keimbahnintervention durch Genom-Editierung: Zwischen Anwendungsszenarien und dauerhaftem Verbot. Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen
-

7.2 Weitere Literatur

- acatech (acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e. V.) (2012): Perspektiven der Biotechnologie-Kommunikation. Kontroversen – Randbedingungen – Formate. Berlin/Heidelberg
- acatech; Körber-Stiftung (2020): TechnikRadar 2020. Was die Deutschen über Technik denken. München/Hamburg
- ACHSE (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V.) (2017): ACHSE-Fachtagung 11. November 2017 in Bonn. In: ACHSE aktuell Dezember 2017, S. 7–8
- Adashi, E.; Cohen, I. (2019): Germline editing: could ban encourage medical tourism? In: Nature 569, S. 40
- Adikusuma, F.; Piltz, S.; Corbett, M.; Turvey, M.; McColl, S.; Helbig, K.; Beard, M.; Hughes, J.; Pomerantz, R.; Thomas, P. (2018): Large deletions induced by Cas9 cleavage. In: Nature 560, S. E8-E9
- Adli, M. (2018): The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. In: Nature Communications 9(1), Artikel 1911
- Ahlheim, C. (2019): Novartis: Geld zurück, wenn Patient verstirbt. DAZ online, 7.3.2019, www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/03/07/novartis-geld-zurueck-wenn-patient-verstirbt (9.6.2021)
- Aiuti, A.; Biasco, L.; Scaramuzza, S.; Ferrua, F.; Cicalese, M.; Baricordi, C.; Dionisio, F.; Calabria, A.; Giannelli, S.; Castiello, M.; Bosticardo, M. et al. (2013): Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. In: Science 341(6148), Artikel 1233151
- Aiuti, A.; Cattaneo, F.; Galimberti, S.; Benninghoff, U.; Cassani, B.; Callegaro, L.; Scaramuzza, S.; Andolfi, G.; Mirolo, M.; Brigida, I.; Tabucchi, A. et al. (2009): Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. In: New England Journal of Medicine 360(5), S. 447–458
- Aiuti, A.; Roncarolo, M.; Naldini, L. (2017): Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. In: EMBO Molecular Medicine 9(6), S. 737–740
- Akabayashi, A.; Nakazawa, E.; Caplan, A. (2018): Gene editing: who should decide? In: Nature 564, S. 190
- Akcakaya, P.; Bobbin, M.; Guo, J.; Malagon-Lopez, J.; Clement, K.; Garcia, S.; Fellows, M.; Porritt, M.; Firth, M.; Carreras, A.; Baccega, T. et al. (2018): In vivo CRISPR editing with no detectable genome-wide off-target mutations. In: Nature 561, S. 416–419
- Al-Balas, Q.; Dajani, R.; Al-Delaimy, W. (2019): CRISPR twins: an Islamic perspective. In: Nature 566, S. 455

- Alcántara, S.; Quint, A.; Seebacher, A. (2018): Der Partizipationsmythos »Partizipation in Reallaboren muss repräsentativ sein«. In: Di Giulio, A.; Defila, R. (Hg.): *Transdisziplinär und transformativ forschen*. Wiesbaden, S. 137–141
- Allen, F.; Crepaldi, L.; Alsinet, C.; Strong, A.; Kleshchevnikov, V.; De Angeli, P.; Páleníková, P.; Khodak, A.; Kiselev, V.; Kosicki, M.; Bassett, A. et al. (2018): Predicting the mutations generated by repair of Cas9-induced double-strand breaks. In: *Nature Biotechnology* 37, S. 64–72
- Allyse, M.; Michie, M.; Mozersky, J.; Rapp, R. (2015): *Cherchez la Femme: Reproductive CRISPR and Women's Choices*. In: *American Journal of Bioethics* 15(12), S. 47–49
- Alonso, M.; Yescas, P.; Rasmussen, A.; Ochoa, A.; Macías, R.; Ruiz, I.; Suástegui, R. (2002): Homozygosity in Huntington's disease. New ethical dilemma caused by molecular diagnosis. In: *Clinical Genetics* 61(6), S. 437–442
- Anand, K.; Burns, E.; Sano, D.; Pingali, S.; Westin, J.; Nastoupil, L.; Lee, H.; Samaniego, F.; Parmar, S.; Wang, M.; Hawkins, M. et al. (2019): Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated non-relapse mortality (CART-NRM) from FAERS. In: *Journal of Clinical Oncology* 37(15) (Suppl.), S. 2540
- Andersen, I.-E.; Jæger, B. (1999): Scenario workshops and consensus conferences: towards more democratic decision-making. In: *Science and Public Policy* 26(5), S. 331–340
- Anderson, K.; Haeussler, M.; Watanabe, C.; Janakiraman, V.; Lund, J.; Modrusan, Z.; Stinson, J.; Bei, Q.; Buechler, A.; Yu, C.; Thamminana, S. et al. (2018): CRISPR off-target analysis in genetically engineered rats and mice. In: *Nature Methods* 15, S. 512–514
- Anderson, W. (1972): *Genetic Therapy*. In: Hamilton, M. (Hg.): *The new genetics and the future of man*. Grand Rapids, S. 109–124
- Anwer, F.; Shaukat, A.-A.; Zahid, U.; Husnain, M.; McBride, A.; Persky, D.; Lim, M.; Hasan, N.; Riaz, I. (2017): Donor origin CAR T cells: graft versus malignancy effect without GVHD, a systematic review. In: *Immunotherapy* 9(2), S. 123–130
- Anzalone, A.; Koblan, L.; Liu, D. (2020): Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. In: *Nature Biotechnology* 38, S. 824–844
- Anzalone, A.; Randolph, P.; Davis, J.; Sousa, A.; Koblan, L.; Levy, J.; Chen, P.; Wilson, C.; Newby, G.; Raguram, A.; Liu, D. (2019): Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. In: *Nature* 576, S. 149–157
- AP-NORC (2018): *Human Genetic Engineering*. <https://apnorc.org/projects/human-genetic-engineering/> (9.6.2021)
- Aquino-Jarquin, G. (2019): Tighten up Mexico's CRISPR regulations. In: *Nature* 566, S. 455
- Araki, M.; Ishii, T. (2014): International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. In: *Reproductive Biology and Endocrinology* 12, Artikel 108
- de Araujo, M. (2017): *Editing the Genome of Human Beings: CRISPR-Cas9 and the Ethics of Genetic Enhancement*. In: *Journal of Evolution and Technology* 27(1), S. 24–42
- ASGCT (American Society of Gene & Cell Therapy) (2018): *ASGCT Statement on Germline Gene Editing Practices*. ASGCT Executive Committee, 26.11.2018, www.asgct.org/research/news/november-2018/asgct-statement-on-germline-gene-editing-practices (9.6.2021)
- Aslan, S.; Beck, B.; Deuring, S.; von Fallois, M.; Leidenfrost, R.; Primc, N.; Rubeis, G.; Rütther, M.; Hähnel, M.; Schnieder, K.; Haltaufderheide, J. (2018): *Genom-Editierung in der Humanmedizin: Ethische und rechtliche Aspekte von Keimbahneingriffen beim Menschen*. Centrum für Bioethik, CfB-Drucksache Nr. 4/2018, Münster
- Ausschuss für Gesundheit (2019): *Wortprotokoll der 75. Sitzung*. Deutscher Bundestag, Protokoll-Nr. 19/75, Berlin

- Badia, R.; Riveira-Muñoz, E.; Clotet, B.; Esté, J.; Ballana, E. (2014): Gene editing using a zinc-finger nuclease mimicking the CCR5 Δ 32 mutation induces resistance to CCR5-using HIV-1. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69(7), S. 1755–1759
- Bagley, N.; Chandra, A.; Garthwaite, C.; Stern, A. (2018): It's Time to Reform the Orphan Drug Act. *NEJM Catalyst*, 19.12.2018, <https://catalyst.nejm.org/time-reform-orphan-drug-act/> (9.6.2021)
- Baiter, K. (2019): Pharma incentives reform is for the next Commission, EU official says. *Euractiv*, 5.6.2019, www.euractiv.com/section/health-consumers/news/pharma-incentives-reform-is-for-the-next-commission-eu-official-says/ (9.6.2021)
- Baltimore, D.; Berg, P.; Botchan, M.; Carroll, D.; Charo, R.; Church, G.; Corn, J.; Daley, G.; Doudna, J.; Fenner, M.; Greely, H. et al. (2015): Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. In: *Science* 348(6230), S. 36–38
- Baruch, S. (2008): Preimplantation genetic diagnosis and parental preferences: Beyond deadly disease. In: *Houston Journal of Health Law & Policy* 8, S. 245–270
- Baruch, S.; Kaufman, D.; Hudson, K. (2008): Genetic testing of embryos: practices and perspectives of US in vitro fertilization clinics. In: *Fertility and Sterility* 89(5), S. 1053–1058
- Bassett, A. (2017): Editing the genome of hiPSC with CRISPR/Cas9: disease models. In: *Mammalian Genome* 28(7-8), S. 348–364
- Bayefsky, M. (2016): Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. In: *Reproductive Biomedicine & Society online* 3, S. 41–47
- Bayertz, K. (1994): Korrekturen am Text des Lebens. Ethische und soziale Aspekte der somatischen Gentherapie. In: *Deutsches Ärzteblatt* 91(9), S. A-556–A-564
- Baylis, F. (2017): Human germline genome editing and broad societal consensus. In: *Nature Human Behaviour* 1, Artikel 0103
- Baylis, F. (2019): Human Genome Editing: Our Future Belongs to All of Us. In: *Issues in Science and Technology* 35(3), S. 42–44
- Baylis, F.; Ikemoto, L. (2017): The Council of Europe and the prohibition on human germline genome editing. In: *EMBO Reports* 18, S. 2084–2085
- Beasley, D.; Mathias, T. (2019): Bluebird prices gene therapy at 1.58 million euros over 5 years. *Reuters*, 14.6.2019, www.reuters.com/article/us-bluebird-bio-genetherapy-price/bluebird-prices-gene-therapy-at-1-575-million-euros-over-five-years-idUSKCN1TF1HP (9.6.2021)
- Beauchamp, T.; Childress, J. (2013): *Principles of biomedical ethics*. New York/Oxford
- Becker, K. (2018): Leben lassen, sterben lassen. Ebenen Gentests an Embryos den Weg zum Designerbaby? Immer mehr Paare verlangen eine einst verbotene Diagnostik – Kritiker sind alarmiert. In: *Frankfurter Allgemeine Zeitung*, 7.2.2018, S. 3
- Bedsted, B.; Klüver, L. (Hg.) (2009): *World Wide Views on Global Warming. From the world's citizens to the climate policy-makers: policy report*. Kopenhagen
- Begley, S. (2018a): Appeals court upholds CRISPR patents awarded to the Broad Institute. *STAT*, 10.9.2018, www.statnews.com/2018/09/10/appeals-court-upholds-crispr-patents-awarded-to-broad-institute (9.6.2021)
- Begley, S. (2018b): As a genome editing summit opens in Hong Kong, questions abound over China, and why it quietly bowed out. *STAT*, 26.11.2018, www.statnews.com/2018/11/26/human-genome-editing-summit-china/ (9.6.2021)
- Begley, S. (2019a): After »CRISPR babies«, international medical leaders aim to tighten genome editing guidelines. *STAT*, 24.1.2019, www.statnews.com/2019/01/24/crispr-babies-show-need-for-more-specific-rules/ (9.6.2021)

- Begley, S. (2019b): As calls mount to ban embryo editing with CRISPR, families hit by inherited diseases say, not so fast. STAT, 17.4.2019, www.statnews.com/2019/04/17/crispr-embryo-editing-ban-opposed-by-families-carrying-inherited-diseases/ (9.6.2021)
- Begley, S. (2019c): Fertility clinics around the world asked »CRISPR babies« scientist for how-to help. STAT, 28.5.2019, www.statnews.com/2019/05/28/fertility-clinics-asked-crispr-babies-scientist-for-how-to-help/ (9.6.2021)
- Begley, S.; Joseph, A. (2018): The CRISPR shocker: How genome-editing scientist He Jiankui rose from obscurity to stun the world. STAT, 17.12.2018, www.statnews.com/2018/12/17/crispr-shocker-genome-editing-scientist-he-jiankui/ (9.6.2021)
- Beier, H.; Bujard, M.; Diedrich, K.; Dreier, H.; Frister, H.; Kentenich, H.; Kreß, H.; Krüssel, J.-S.; Ludwig, A.; Schumann, E.; Strowitzki, T. et al. (2017): Ein Fortpflanzungsmedizingesetz für Deutschland. Leopoldina, Diskussion Nr. 13, Halle
- Beier, K. (2013): Reproduktive Autonomie als biopolitische Strategie. Eine Kritik des liberalen fortpflanzungsmedizinischen Diskurses aus bioethischer Perspektive. In: Finkelde, D.; Inthorn, J.; Reder, M. (Hg.): Normiertes Leben. Biopolitik und die Funktionalisierung ethischer Diskurse. Frankfurt a. M., S. 69–92
- Beier, K.; Wiesemann, C. (2013): Reproduktive Autonomie in der liberalen Demokratie – eine ethische Analyse. In: Wiesemann, C.; Simon, A. (Hg.): Patientenautonomie. Theoretische Grundlagen, praktische Anwendungen. Münster, S. 205–221
- BEIS (Department for Business, Energy & Industrial Strategy); Sciencewise (2018): Genome Editing for Human Health. Report of a roundtable to explore future public engagement priorities, <http://sciencewise.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/Genome-Editing-for-Human-Health-event-report-FINAL-1.pdf> (9.6.2021)
- Belluck, P. (2019): Gene-Edited Babies: What a Chinese Scientist Told an American Mentor. New York Times Online, 14.4.2019, www.nytimes.com/2019/04/14/health/gene-editing-babies.html (9.6.2021)
- Bennett, J.; Wellman, J.; Marshall, K.; McCague, S.; Ashtari, M.; DiStefano-Pappas, J.; Elci, O.; Chung, D.; Sun, J.; Wright, J. (2016): Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. In: The Lancet 388(10045), S. 661–672
- Bessis, N.; García-Cozar, F.; Boissier, M. (2004): Immune responses to gene therapy vectors: influence on vector function and effector mechanisms. In: Gene Therapy 11(Supp. 1), S. S10-S17
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2017a): BfR-Verbrauchermonitor 02/2017. Berlin
- BfR (2017b): BfR-Verbrauchermonitor 08/2017. Berlin
- BfR (2018a): BfR-Verbrauchermonitor 02/2018. Berlin
- BfR (2018b): BfR-Verbrauchermonitor 08/2018. Berlin
- BfR (2019a): BfR-Verbrauchermonitor 02/2019. Berlin
- BfR (2019b): BfR-Verbrauchermonitor 08/2019. Berlin
- BfR (2020): BfR-Verbrauchermonitor 02/2020. Berlin
- Bhargava, R.; Onyango, D.; Stark, J. (2016): Regulation of Single-Strand Annealing and its Role in Genome Maintenance. In: Trends in Genetics 32(9), S. 566–575
- Birnbacher, D. (2001): Instrumentalisierung und Menschenwürde. Philosophische Anmerkungen zur Debatte um Embryonen- und Stammzellforschung. In: Heinrich-Heine-Universität (Hg.): Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2001. Düsseldorf, S. 243–257
- Bogner, A. (2010): Partizipation als Laborexperiment. Paradoxien der Laiendeliberation in Technikfragen. In: Zeitschrift für Soziologie 39(2), S. 87–105

- Boliter, N. (2016): Gene therapies: Waiting to emerge from the bottle. Informa Pharma intelligence, 6.9.2016, <https://scrip.pharmaintelligence.informa.com/SC097246/Gene-Therapies-Waiting-To-Emerge-From-The-Bottle> (9.6.2021)
- Bonas, U.; Friedrich, B.; Fritsch, J.; Müller, A.; Schöne-Seifert, B.; Steinicke, H.; Tanner, K.; Taupitz, J.; Vogel, J.; Weber, M.; Winnacker, E.-L. (2017): Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen. Leopoldina, Diskussion Nr. 10, Halle
- Bostrom, N.; Sandberg, A. (2009): The Wisdom of Nature: An Evolutionary Heuristic for Human Enhancement. In: Savulescu, J.; Bostrom, N. (Hg.): Human enhancement. Oxford, S. 375–416
- Bovenkerk, B. (2015): Scientific Responsibility: Should Analysis Start with the Scientists? In: American Journal of Bioethics 15(12), S. 66–68
- Bowen, S. (2021): Can China's New Criminal Law Deter the Next He Jiankui? Sixth Tone, 12.3.2021, www.sixthtone.com/news/1006904/can-chinas-new-criminal-law-deter-the-next-he-jiankui (9.6.2021)
- Boyle, E.; Li, Y.; Pritchard, J. (2017): An Expanded View of Complex Traits. From Polygenic to Omnigenic. In: Cell 169(7), S. 1177–1186
- Brabers, A.; Moors, E.; van Weely, S.; de Vruh, R. (2011): Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe? In: Orphanet Journal of Rare Diseases 6, Artikel 59
- Braun, C.; Boztug, K.; Paruzynski, A.; Witzel, M.; Schwarzer, A.; Rothe, M.; Modlich, U.; Beier, R.; Göhring, G.; Steinemann, D.; Fronza, R. (2014): Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome – long-term efficacy and genotoxicity. In: Science Translational Medicine 6(227), Artikel 227ra33
- Braun, K. (2000): Kapitulation des Rechts vor der Innovationsdynamik. In: Kritische Justiz 33(3), S. 332–341
- Braun, K. (2013): Bioethik, Öffentlichkeit, Politik. Bundeszentrale für politische Bildung, 9.7.2013, www.bpb.de/gesellschaft/umwelt/bioethik/160165/bioethik-oeffentlichkeit-politik (9.6.2021)
- Bravo-Biosca, A. (2019): Experimental Innovation Policy. National Bureau of Economic Research, Working Paper 26273, www.nber.org/system/files/working_papers/w26273/w26273.pdf (9.6.2021)
- Bredenoord, A.; Braude, P. (2010): Ethics of mitochondrial gene replacement: from bench to bedside. In: BMJ 341, Artikel c6021
- Bredenoord, A.; Hyun, I. (2017): Ethics of stem cell-derived gametes made in a dish: fertility for everyone? In: EMBO Molecular Medicine 9(4), S. 396–398
- Bronk, R.; Jacob, W. (2016): Uncertainty and the Dangers of Monocultures in Regulation, Analysis, and Practice. Max-Planck-Institut für Gesellschaftsforschung, Discussion Paper Nr. 16/6, Köln
- Bundeskanzleramt Österreich (2016): Bioethik-Kommission diskutiert zu Gen-Chirurgie. 19.11.2016, www.bundeskanzleramt.gv.at/-/bioethik-kommission-diskutiert-zu-gen-chirurgie (9.6.2021)
- Bundesminister für Forschung und Technologie (1985): In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie. Bericht der gemeinsamen Arbeitsgruppe des Bundesministers für Forschung und Technologie und des Bundesministers der Justiz. Gentechnologie – Chancen und Risiken Nr. 6, München
- Bundesregierung (1989): Entwurf eines Gesetzes zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG). Gesetzentwurf der Bundesregierung, Deutscher Bundestag, Drucksache 11/5460, Berlin
- Bundesregierung (1998): Bericht zur Frage eines gesetzgeberischen Handlungsbedarfs beim Embryonenschutzgesetz aufgrund der beim Klonen von Tieren angewandten Techniken und der sich abzeichnenden weiteren Entwicklung. Unterrichtung durch die Bundesregierung, Deutscher Bundestag, Drucksache 13/11263, Berlin
- Bundesregierung (2019): Bericht der Bundesregierung zum Stand der Unterzeichnung und Ratifizierung europäischer Abkommen und Konventionen durch die Bundesrepublik Deutschland für den Zeitraum März 2017 bis Februar 2019. Unterrichtung durch die Bundesregierung, Deutscher Bundestag, Drucksache 19/10411, Berlin

- Burall, S. (2018): Don't wait for an outcry about gene editing. In: *Nature* 555, S. 438–439
- Burmeister, C.; Ranisch, R. (2017): Jahrestagung des Deutschen Ethikrats 2016: Zugriff auf das menschliche Erbgut. Neue Möglichkeiten und ihre ethische Beurteilung. In: *Ethik in der Medizin* 29(2), S. 167–172
- Bütschi, D. (2000): TA mit Bürgerbeteiligung: Die Erfahrungen der Schweiz. In: *TA-Datenbank-Nachrichten* 9(3), S. 28–33
- Callaway, E. (2018): Did CRISPR really fix a genetic mutation in these human embryos? *Nature News*, 8.8.2018, www.nature.com/articles/d41586-018-05915-2 (9.6.2021)
- Campbell, I.; Shaw, C.; Stankiewicz, P.; Lupski, J. (2015): Somatic mosaicism. implications for disease and transmission genetics. In: *Trends in Genetics* 31(7), S. 382–392
- Capecchi, M. (2005): Gene targeting in mice: functional analysis of the mammalian genome for the twenty-first century. In: *Nature Reviews Genetics* 6, S. 507–512
- Casini, A.; Olivieri, M.; Petris, G.; Montagna, C.; Reginato, G.; Maule, G.; Lorenzin, F.; Prandi, D.; Romanel, A.; Demichelis, F.; Inga, A.; Cereseto, A. (2018): A highly specific SpCas9 variant is identified by in vivo screening in yeast. In: *Nature Biotechnology* 36, S. 265–271
- Cavazzana-Calvo, M.; Payen, E.; Negre, O.; Wang, G.; Hehir, K.; Fusil, F.; Down, J.; Denaro, M.; Brady, T.; Westerman, K.; Cavallese, R. et al. (2010): Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. In: *Nature* 467, S. 318–322
- CBC Radio (2018): Will the »rogue science« that created genetically edited babies lead to backlash against research? 30.11.2018, www.cbc.ca/radio/quirks/dec-1-2018-genetically-edited-babies-fast-radio-bursts-spinal-injury-patients-walk-again-and-more-1.4925916/will-the-rogue-science-that-created-genetically-edited-babies-lead-to-backlash-against-research-1.4925929 (9.6.2021)
- CCNE (Comité Consultatif National D'Ethique) (2018a): Avis N°129. Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018–2019, Paris
- CCNE (2018b): Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique. Opinions du comité citoyen, Paris
- Ceccaldi, R.; Rondinelli, B.; D'Andrea, A. (2016): Repair Pathway Choices and Consequences at the Double-Strand Break. In: *Trends in Cell Biology* 26(1), S. 52–64
- Chakrabarti, A.; Henser-Brownhill, T.; Monserrat, J.; Poetsch, A.; Luscombe, N.; Scaffidi, P. (2019): Target-Specific Precision of CRISPR-Mediated Genome Editing. In: *Molecular Cell* 73(4), S. 699–713
- Chan, S.; Donovan, P.; Douglas, T.; Gyngell, C.; Harris, J.; Lovell-Badge, R.; Mathews, D. J.; Regenberg, A. (2015): Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification: The Hinxton Group Consensus Statement. In: *American Journal of Bioethics* 15(12), S. 42–47
- Chan, S.; Medina Arellano, M. (2016): Genome editing and international regulatory challenges: Lessons from Mexico. In: *Ethics, Medicine and Public Health* 2(3), S. 426–434
- Chandrasegaran, S.; Carroll, D. (2016): Origins of programmable nucleases for genome engineering. In: *Journal of Molecular Biology* 428(5), S. 963–989
- Chang, H.; Pannunzio, N.; Adachi, N.; Lieber, M. (2017): Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 18, S. 495–506
- de la Chapelle, A.; Träskelin, A.; Juvonen, E. (1993): Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90(10), S. 4495–4499
- Chapman, K.; Medrano, G.; Jaichander, P.; Chaudhary, J.; Waits, A.; Nobrega, M.; Hotaling, J.; Ober, C.; Hamra, F. (2015): Targeted germline modifications in rats using CRISPR/Cas9 and spermatogonial stem cells. In: *Cell Reports* 10(11), S. 1828–1835

- Charlesworth, C.; Deshpande, P.; Dever, D.; Dejene, B.; Gomez-Ospina, N.; Mantri, S.; Pavel-Dinu, M.; Camarena, J.; Weinberg, K.; Porteus, M. (2018): Identification of pre-existing adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. In: bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/243345>
- Charo, R. (2016): The Legal and Regulatory Context for Human Gene Editing. In: *Issues in Science and Technology* 32(3), S. 39–44
- Charo, R. (2019): Rogues and Regulation of Germline Editing. In: *New England Journal of Medicine* 380, S. 976–980
- Chen, B.; Wang, W.; Peng, X.; Jiang, H.; Zhang, S.; Li, D.; Li, B.; Fu, J.; Kuang, Y.; Sun, X.; Wang, X. et al. (2019): The comprehensive mutational and phenotypic spectrum of TUBB8 in female infertility. In: *European Journal of Human Genetics* 27, S. 300–307
- Chen, C. (2017): Just How Much Is a Medical Miracle Worth? Bloomberg, 6.4.2017, www.bloomberg.com/news/articles/2017-04-06/just-how-much-is-a-medical-miracle-worth (9.6.2021)
- Chen, J.; Dagdas, Y.; Kleinstiver, B.; Welch, M.; Sousa, A.; Harrington, L.; Sternberg, S.; Joung, J.; Yildiz, A.; Doudna, J. (2017): Enhanced proofreading governs CRISPR–Cas9 targeting accuracy. In: *Nature* 550, S. 407–410
- Chen, Z.; Yan, J.; Feng, H. (2005): Aneuploid analysis of tripronuclear zygotes derived from in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in humans. In: *Fertility and Sterility* 83(6), S. 1845–1848
- Chew, W. (2018): Immunity to CRISPR Cas9 and Cas12a therapeutics. In: *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 10(1), DOI: 10.1002/wsbm.1408
- Chilvers, J.; Pallett, H.; Hargreaves, T. (2017): Public engagement with energy: broadening evidence, policy and practice. UK Energy Research Centre, London
- Chneiweiss, H.; Hirsch, F.; Montoliu, L.; Müller, A.; Fenet, S.; Abecassis, M.; Merchant, J.; Baertschi, B.; Botbol-Baum, M.; Houghton, J.; Kritikos, M. et al. (2017): Fostering responsible research with genome editing technologies: a European perspective. In: *Transgenic Research* 26(5), S. 709–713
- CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) (2016): International ethical guidelines for health-related research involving humans. Genf
- Clark, A. (2019): Human embryo implantation modelled in microfluidic channels. In: *Nature* 573, S. 350–351
- Clarke, T.; Berkrot, B. (2017): FDA approves Gilead cancer gene therapy; price set at \$ 373,000. Reuters, 19.10.2017, www.reuters.com/article/us-gilead-sciences-fda/fda-approves-gilead-cancer-gene-therapy-price-set-at-373000-idUSKBN1CN35H (9.6.2021)
- Clevers, H. (2016): Modeling Development and Disease with Organoids. In: *Cell* 165(7), S. 1586–1597
- Cockburn, I.; Lerner, J. (2009): The cost of capital for early stage biotechnology ventures. Congressional Briefing. National Venture Capital Association, Washington, D.C.
- Coester-Waltjen, D. (2014): Was erlaubt das Recht? Referat, Jahrestagung des Deutschen Ethikrates, 22.5.2014, Berlin, <https://www.ethikrat.org/fileadmin/PDF-Dateien/Veranstaltungen/jt-22-05-2014-coester-waltjen.pdf> (9.6.2021)
- COGEM (Netherlands Commission on Genetic Modification); Gezondheidsraad (Health Council of the Netherlands) (2017): Editing Human DNA. Moral and social implications of germline genetic modification. Bilthoven, https://www.researchgate.net/publication/338854778_Editing_Human_DNA_Moral_and_social_implications_of_germline_genetic_modification (9.6.2021)
- Cohen, I.; Daley, G.; Adashi, E. (2017): Disruptive reproductive technologies. In: *Science Translational Medicine* 9(372), DOI: 10.1126/scitranslmed.aag2959
- Cohen, I.; Savulescu, J.; Adashi, E. (2015): Transatlantic lessons in regulation of mitochondrial replacement therapy. In: *Science* 348(6231), S. 178–180
- Cohen, J. (2019a): Inside the circle of trust. In: *Science* 365(6452), S. 430–437

- Cohen, J. (2019b): New call to ban gene-edited babies divides biologists. Science online, 13.3.2019, www.sciencemag.org/news/2019/03/new-call-ban-gene-edited-babies-divides-biologists (9.6.2021)
- Cohen, J. (2020): The latest round in the CRISPR patent battle has an apparent victor, but the fight continues. Science online, 11.9.2020, www.sciencemag.org/news/2020/09/latest-round-crispr-patent-battle-has-apparent-victor-fight-continues (9.6.2021)
- Colella, P.; Ronzitti, G.; Mingozi, F. (2018): Emerging Issues in AAV-Mediated In Vivo Gene Therapy. In: *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development* 8, S. 87–104
- Collingridge, D. (1980): *The social control of technology*. London
- Collins, F. (2015): Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos. NIH, 28.4.2015, www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/state-ment-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos (9.6.2021)
- Collins, F.; Gottlieb, S. (2018): The next phase of human gene-therapy oversight. In: *New England Journal of Medicine* 379, S. 1393–1395
- Cong, L.; Ran, F.; Cox, D.; Lin, S.; Barretto, R.; Habib, N.; Hsu, P.; Wu, X.; Jiang, W.; Marraffini, L.; Zhang, F. (2013): Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. In: *Science* 339(6121), S. 819–823
- Contreras, J.; Sherkow, J. (2017): CRISPR, surrogate licensing, and scientific discovery. In: *Science* 355(6326), S. 698–700
- Cortassa, C. (2016): In science communication, why does the idea of a public deficit always return? The eternal recurrence of the public deficit. In: *Public Understanding of Science* 25(4), S. 447–459
- Couzin-Frankel, J. (2016): Second chapter. In: *Science* 353(6303), S. 983–985
- Crudele, J.; Chamberlain, J. (2018): Cas9 immunity creates challenges for CRISPR gene editing therapies. In: *Nature Communications* 9, Artikel 3497
- Cussins, J.; Lowthorp, L. (2018): Germline Modification and Policymaking: The Relationship between Mitochondrial Replacement and Gene Editing. In: *The New Bioethics* 24(1), S. 74–94
- Cwik, B. (2017): Designing Ethical Trials of Germline Gene Editing. In: *New England Journal of Medicine* 377(20), S. 1911–1913
- Cyranoski, D. (2018a): Baby gene edits could affect a range of traits. *Nature News*, 12.12.2018, www.nature.com/articles/d41586-018-07713-2 (9.6.2021)
- Cyranoski, D. (2018b): First CRISPR babies: six questions that remain. *Nature News*, 30.11.2018, www.nature.com/articles/d41586-018-07607-3 (9.6.2021)
- Cyranoski, D. (2018c): How human embryonic stem cells sparked a revolution. In: *Nature* 555, S. 428–430
- Cyranoski, D. (2019a): China set to introduce gene-editing regulation following CRISPR-baby furore. *Nature News*, 20.5.2019, www.nature.com/articles/d41586-019-01580-1 (9.6.2021)
- Cyranoski, D. (2019b): China to tighten rules on gene editing in humans. *Nature News*, 6.3.2019, www.nature.com/articles/d41586-019-00773-y (9.6.2021)
- Cyranoski, D. (2019c): The CRISPR-baby scandal: what’s next for CRISPR babies? In: *Nature* 566, S. 440–442
- van den Daele, W. (2005): Vorgeburtliche Selektion: Ist die Pränataldiagnostik behindertenfeindlich? In: van den Daele, W. (Hg.): *Biopolitik. Sonderheft 23*, Wiesbaden, S. 97–122
- Daley, G.; Lovell-Badge, R.; Steffann, J. (2019): After the Storm – A Responsible Path for Genome Editing. In: *New England Journal of Medicine* 380, S. 897–899
- Damschen, G.; Schönecker, D. (Hg.) (2003): *Der moralische Status menschlicher Embryonen. Pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitätsargument*. Berlin
- Darnovsky, M. (2018): Genetically modifying future children isn’t just wrong. It would harm all of us. *The Guardian*, 17.7.2018, www.theguardian.com/commentisfree/2018/jul/17/genetically-modifying-future-children-embryos-nuffield-council-bioethics (9.6.2021)

- Das, S.; Rousseau, R.; Adamson, P.; Lo, A. (2018): New business models to accelerate innovation in pediatric oncology therapeutics. A review. In: JAMA Oncology 4(9), S. 1274–1280
- David, D. (2018): CRISPR in China: Why Did the Parents Give Consent? The Hastings Center, 7.12.2018, www.thehastingscenter.org/crispr-china-parents-give-consent/ (9.6.2021)
- David, R.; Doherty, A. (2017): Viral Vectors. The Road to Reducing Genotoxicity. In: Toxicological Sciences 155(2), S. 315–325
- DBK (Deutsche Bischofskonferenz) (2019): Stellungnahme des Deutschen Ethikrates »Eingriffe in die menschliche Keimbahn«. Aktuelle Meldung Nr. 014 vom 9.5.2019, <https://www.dbk.de/presse/aktuelles/meldung/stellungnahme-des-deutschen-ethikrates-eingriffe-in-die-menschliche-keimbahn> (23.3.2021)
- Debeka Versicherungsgruppe (2017): Tag der seltenen Erkrankungen – Seltene Krankheiten können sehr teuer sein. Pressemitteilung vom 28.2.2017, Koblenz, www.presseportal.de/pm/57398/3572638 (9.6.2021)
- Dederer, H.-G. (2013): Gerechtfertigter Einsatz von Ethikkommissionen – Grundlagen und Grenzen. In: Vöneky, S.; Beylage-Haarmann, B.; Höfelmeier, A.; Hübler, A.-K. (Hg.): Ethik und Recht – Die Ethisierung des Rechts. Heidelberg u.a.O., S. 443–451
- Der Spiegel (1985): Gentechnik – der Weg zur Menschenzüchtung? Der Spiegel 49, <https://www.spiegel.de/politik/gentechnik-der-weg-zur-menschenzuechtung-a-726baa77-0002-0001-0000-000013514563> (9.6.2021)
- Deuring, S. (2017): Die »Mitochondrienspende« im deutschen Recht. In: Medizinrecht 35(3), S. 215–220
- Deutscher Bundestag (1989): Stenografischer Bericht 183. Sitzung. Deutscher Bundestag, Plenarprotokoll 11/183, Berlin
- Deutscher Bundestag (2018): Stenografischer Bericht 68. Sitzung. Deutscher Bundestag, Plenarprotokoll 19/68, Berlin
- Deutscher Ethikrat (2011a): Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung. Stellungnahme. Berlin
- Deutscher Ethikrat (2011b): Präimplantationsdiagnostik. Stellungnahme. Berlin
- Deutscher Ethikrat (2014): Stammzellforschung – Neue Herausforderungen für das Klonverbot und den Umgang mit artifiziell erzeugten Keimzellen? Ad-hoc-Empfehlung. Berlin
- Deutscher Ethikrat (2016a): Embryospende, Embryooption und elterliche Verantwortung. Stellungnahme. Berlin
- Deutscher Ethikrat (2016b): Zugriff auf das menschliche Erbgut. Neue Möglichkeiten und ihre ethische Beurteilung. Simultanmitschrift der Jahrestagung in Berlin am 22.6.2016, Berlin
- Deutscher Ethikrat (2016c): Jahrestagung des Ethikrates zu Genom-Editierung findet starke öffentliche Resonanz. Pressemitteilung 05 vom 23.6.2016, www.ethikrat.org/fileadmin/PDF-Dateien/Pressemitteilungen/pressemitteilung-05-2016.pdf (9.6.2021)
- Deutscher Ethikrat (2016d): Ethikräte Deutschlands, Frankreichs und Großbritanniens stoßen öffentliche Debatte zu Genom-Editierung an. Pressemitteilung 07 vom 24.10.2016, www.ethikrat.org/fileadmin/PDF-Dateien/Pressemitteilungen/pressemitteilung-07-2016.pdf (9.6.2021)
- Deutscher Ethikrat (2017): Keimbahneingriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung. Ad-hoc-Empfehlung. Berlin
- Deutscher Ethikrat (2018a): Global Health, Global Ethics, Global Justice. 11th Global Summit of National Ethics/Bioethics Committees 16–18 March 2016, Berlin
- Deutscher Ethikrat (2018b): Deutscher Ethikrat diskutierte mit Bundestagsabgeordneten über Big Data und Gesundheit, Wohltätigen Zwang sowie Keimbahneingriffe am menschlichen Embryo. www.ethikrat.org/mitteilungen/mitteilungen/2018/deutscher-ethikrat-diskutierte-mit-bun

destagsabgeordneten-ueber-big-data-und-gesundheit-wohltaetigen-zwang-sowie-keimbahneingriffe-am-menschlichen-embryo/ (9.6.2021)

Deutscher Ethikrat (2019): Eingriffe in die menschliche Keimbahn. Stellungnahme. Berlin

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft e. V.) (2007): Entwicklung der Gentherapie. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 5, Weinheim

DFG (2019): Zur Stellungnahme des Ethikrats »Eingriffe in die menschliche Keimbahn« vom 9. Mai 2019. DFG-Senatskommission für Grundsatzfragen der Gentechnik, Bonn

DH-BIO (Committee on Bioethics) (2015): Statement on genome editing technologies. DH-BIO/INF (2015) 13 FINAL, Council of Europe, Straßburg

DH-BIO (2019): Draft Guide on Public Debate. DH-BIO/INF (2018) 11 REV, Council of Europe, Straßburg

Di Matteo, M.; Samara-Kuko, E.; Ward, N.; Waddington, S.; McVey, J.; Chuah, M.; VandenDriessche, T. (2014): Hyperactive PiggyBac Transposons for Sustained and Robust Liver-targeted Gene Therapy. In: *Molecular Therapy* 22(9), S. 1614–1624

DIB (Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie) (2016): Genome Editing: Wichtig für alle Anwendungen der Biotechnologie. Frankfurt a. M.

DIB (2018): Gene-Editing. Daten und Fakten. Frankfurt a. M.

Dickenson, D.; Darnovsky, M. (2019): Did a permissive scientific culture encourage the »CRISPR babies« experiment? In: *Nature Biotechnology* 37, S. 355–357

Diekämper, J. (2017): Zur öffentlichen Wahrnehmung des Genome-Editings. Referat, Tagung Gene-Drive – Vererbungsturbo in Medizin und Landwirtschaft des Deutschen Ethikrates, Frankfurt a. M.

Diekämper, J.; Marx-Stölting, L.; Albrecht, S. (2018): Alles im grünen Bereich? Wissenschaftskommunikation im Zeitalter von grüner Gentechnologie und Genome-Editing. In: Hucho, F.; Diekämper, J.; Fangerau, H.; Fehse, B.; Hampel, J.; Köchy, K.; Könniger, S.; Marx-Stölting, L.; Müller-Röber, B.; Reich, J.; Schickl, H. et al. (Hg.): *Vierter Gentechnologiebericht. Bilanzierung einer Hochtechnologie*. Baden-Baden, S. 173–198

Diekämper, J.; Ranisch, R. (2020): *Der Mensch und seine Natur. Medizinethik als öffentliches Projekt: Einblicke in ZukunftMensch*. Berlin/Tübingen

Dimond, R.; Krajewska, A. (2017): Comment on mitochondrial replacement techniques and the birth of the »first«. In: *Journal of Law and the Biosciences* 4(3), S. 599–604

Dolgin, E. (2019): »Bubble boy« gene therapy reignites commercial interest. In: *Nature Biotechnology* 37, S. 699–701

Domchek, S.; Tang, J.; Stopfer, J.; Lilli, D.; Hamel, N.; Tischkowitz, M.; Monteiro, A.; Messick, T.; Powers, J.; Yonker, A.; Couch, F. et al. (2013): Biallelic deleterious BRCA1 mutations in a woman with early-onset ovarian cancer. In: *Cancer Discovery* 3(4), S. 399–405

Dorn, T. (2016): Wo bleibt der Aufschrei? ZEIT ONLINE, 29.6.2021, <https://www.zeit.de/2016/27/gentechnik-crispr-anwendungsgebiete-kritik> (9.6.2021)

Dow, L. (2015): Modeling Disease In Vivo With CRISPR/Cas9. In: *Trends in Molecular Medicine* 21(10), S. 609–621

Dreier, H. (2010): *Bioethik zwischen gesellschaftlicher Pluralität und staatlicher Neutralität*. Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Preprints and Working Papers of the Centre for Advanced Study in Bioethics Nr. 2010.1, Münster

Dreier, H. (2013): *Grundgesetz Kommentar: GG, Band I: Präambel, Artikel 1–19*, Tübingen

Dryzek, J.; Bächtiger, A.; Chambers, S.; Cohen, J.; Druckman, J.; Felicetti, A.; Fishkin, J.; Farrell, D.; Fung, A.; Gutmann, A.; Landmore, H. et al. (2019): The crisis of democracy and the science of deliberation. In: *Science* 363(6432), S. 1144–1146

- Dryzek, J.; Nicol, D.; Niemeyer, S.; Pemberton, S.; Curato, N.; Bächtiger, A.; Batterhan, P.; Bedsted, B.; Burall, S.; Burgess, M.; Burgio, G. et al. (2020): Global citizen deliberation on genome editing. In: *Science* 369(6510), S. 1435–1437
- Dryzek, J.; Niemeyer, S. (2006): Reconciling Pluralism and Consensus as Political Ideals. In: *American Journal of Political Science* 50(3), S. 634–649
- Dunbar, C.; High, K.; Joung, J.; Kohn, D.; Ozawa, K.; Sadelain, M. (2018): Gene therapy comes of age. In: *Science* 359(6372): Artikel ean4672
- Dutz, M. A.; Kuznetsov, Y.; Lasagabaster, E.; Pilat, D. (2014): *Making Innovation Policy Work. Learning from Experimentation*. Paris
- Dzau, V.; McNutt, M.; Bai, C. (2018): Wake-up call from Hong Kong. In: *Science* 362(6420), S. 1215
- Dzau, V.; McNutt, M.; Ramakrishnan, V. (2019): Academies' action plan for germline editing. In: *Nature* 567, S. 175
- EASAC (European Academies' Science Advisory Council) (2017a): New EASAC report on genome editing advises European policy-makers on how to approach groundbreaking research on plants, animals, microbes and humans. Pressemitteilung vom 23.3.2017, <https://easac.eu/media-room/press-releases/details/new-easac-report-on-genome-editing-advises-european-policy-makers-on-how-to-approach-groundbreaking-research-on-plants-animals-microbes-and-humans> (9.6.2021)
- EASAC (2017b): *Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union*. Halle
- Eberbach, W. (2016): Genom-Editing und Keimbahntherapie. In: *Medizinrecht* 34(10), S. 758–773
- EFI (Expertenkommission Forschung und Innovation) (2021): *Gutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands 2021*. Berlin
- EGE (European Group on Ethics in Science and New Technologies) (2016): *Statement on Gene Editing*. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/ege/gene_editing_ege_statement.pdf (9.6.2021)
- EGE (2021): *Ethics of Genome Editing*. Brüssel, https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/ege/ege_ethics_of_genome_editing-opinion_publication.pdf (9.6.2021)
- Egli, D.; Zuccaro, M.; Kosicki, M.; Church, G.; Bradley, A.; Jasin, M. (2018): Inter-homologue repair in fertilized human eggs? In: *Nature* 560, S. E5-E7
- Ehrenberg-Silies, S. (2015): Mitochondrienersatztherapie. In: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (Hg.): *Themenkurzprofile aus dem Horizon-Scanning. Themenkurzprofile – erste und zweite Welle 2014/2015*, Berlin, <https://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/themenprofile/Themenkurzprofil-000.pdf>, S. 41–48
- Eiberg, H.; Troelsen, J.; Nielsen, M.; Mikkelsen, A.; Mengel-From, J.; Kjaer, K.; Hansen, L. (2008): Blue eye color in humans may be caused by a perfectly associated founder mutation in a regulatory element located within the HERC2 gene inhibiting OCA2 expression. In: *Human Genetics* 123(2), S. 177–187
- EK (Europäische Kommission) (2020): *Joint evaluation of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products*. Commission Staff Working Document. Evaluation. SWD(2020) 163 final, part 1/6, Brüssel
- Ekman, F.; Ojala, D.; Adil, M.; Lopez, P.; Schaffer, D.; Gaj, T. (2019): CRISPR-Cas9-mediated genome editing increases lifespan and improves motor deficits in a Huntington's disease mouse model. In: *Molecular Therapy – Nucleic Acids* 17, S. 829–839
- EMA (European Medicines Agency) (2006): *ICH Considerations – General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors*. CHMP/ICH/469991/2006, London,

www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-7.pdf (9.6.2021)

- Enquete-Kommission (Enquete-Kommission »Chancen und Risiken der Gentechnologie«) (1987): Bericht der Enquete-Kommission »Chancen und Risiken der Gentechnologie« gemäß Beschlüssen des Deutschen Bundestages – Drucksachen 10/1581, 10/1693 –. Deutscher Bundestag, Drucksache 10/6775, Berlin
- Enquete-Kommission (Enquete-Kommission »Recht und Ethik der modernen Medizin«) (2001): Teilbericht Stammzellforschung. Zweiter Zwischenbericht der Enquete-Kommission Recht und Ethik der modernen Medizin. Deutscher Bundestag, Drucksache 14/7546, Berlin
- Enserink, M. (2018): Interested in responsible gene editing? Join the (new) club. Science online, 27.3.2018, www.sciencemag.org/news/2018/03/interested-responsible-gene-editing-join-new-club (9.6.2021)
- Erickson, R. (2014): Recent advances in the study of somatic mosaicism and diseases other than cancer. In: *Current Opinion in Genetics & Development* 26, S. 73–78
- Eser, A.; Koch, H.-G. (2003): Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen im In- und Ausland. Rechtsgutachten zu den strafrechtlichen Grundlagen und Grenzen der Gewinnung, Verwendung und des Imports sowie der Beteiligung daran durch Veranlassung, Förderung und Beratung. Freiburg
- van Est, R.; Timmer, J.; Kool, L.; Nijsingh, N.; Rerimassie, V.; Stemerding, D. (2016): Rules for the digital human park. Two paradigmatic cases of breeding and taming human beings: Human germline editing and persuasive technology. Background paper for the 11th global summit of national ethics/bioethics committees, 16.–18.3.2016, Berlin, <https://www.rathenau.nl/sites/default/files/2018-09/Est%20et%20al.%20-%20Unknown%20-%20Rules%20for%20the%20digital%20human%20park%20Two%20paradigmatic%20cases%20of%20breeding%20and%20taming%20human%20beings%20Human%20germline%20edi%282%29.pdf> (15.6.2021)
- Eugster, E.; Pescovitz, O. (1999): Gigantism. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(12), S. 4379–4384
- EURORDIS (2017): Breaking the Access Deadlock to Leave No One Behind. A work-in-progress contribution on possibilities for patients' full and equitable access to rare disease therapies, Paris, www.eurordis.org/sites/default/files/reflexion-paper.pdf (15.6.2021)
- Evans, J. (2018): The road to enhancement, via human gene editing, is paved with good intentions. *The Conversation*, 29.11.2018, <http://theconversation.com/the-road-to-enhancement-via-human-gene-editing-is-paved-with-good-intentions-107677> (15.6.2021)
- Evitt, N.; Mascharak, S.; Altman, R. (2015): Human Germline CRISPR-Cas Modification: Toward a Regulatory Framework. In: *American Journal of Bioethics* 15(12), S. 25–29
- Eyquem, J.; Mansilla-Soto, J.; Giavridis, T.; van der Stegen, S.; Hamieh, M.; Cunanan, K.; Odak, A.; Gonen, M.; Sadelain, M. (2017): Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. In: *Nature* 543, S. 113–117
- Fagnan, D.; Gromatzky, A.; Stein, R.; Fernandez, J.-M.; Lo, A. (2014): Financing drug discovery for orphan diseases. In: *Drug Discovery Today* 19(5), S. 533–538
- Faltus, T. (2016): Stammzellenreprogrammierung. Der rechtliche Status und die rechtliche Handhabung sowie die rechtssystematische Bedeutung reprogrammierter Stammzellen. In: *Ordnung der Wissenschaft* (4), S. 239–246
- Faltus, T. (2017): Genom- und Geneditierung in Forschung und Praxis – Rechtsrahmen, Literaturbefund und sprachliche Beobachtungen. In: *Zeitschrift für Medizin – Ethik – Recht* 8(1), S. 52–79
- Faltus, T.; Marquaß, B.; Schulz, R. (2017): Zur Frage der rechtlichen Klassifikation eigenhergestellter zellbasierter Therapeutika in Point-of-Care-Konstellationen. In: *Medizinrecht* 35(7), S. 533–538

- Fateh-Moghadam, B. (2011): Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie. In: Fehse, B.; Domasch, S. (Hg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Dornburg, S. 151–184
- Fehse, B.; Abramowski-Mock, U. (2018): The Time Is Ripe for Somatic Genome Editing: NIH Program to Strengthen Translation. In: *Molecular Therapy* 26(3), S. 671–674
- Feng, R.; Yan, Z.; Li, B.; Yu, M.; Sang, Q.; Tian, G.; Xu, Y.; Chen, B.; Qu, R.; Sun, Z.; Sun, X. et al. (2016): Mutations in TUBB8 cause a multiplicity of phenotypes in human oocytes and early embryos. In: *Journal of Medical Genetics* 53(10), S. 662–671
- Fernandez, J.-M.; Stein, R.; Lo, A. (2012): Commercializing biomedical research through securitization techniques. In: *Nature Biotechnology* 30(10), S. 964–975
- Fishkin, J.; Luskin, R. (2005): Experimenting with a Democratic Ideal: Deliberative Polling and Public Opinion. In: *Acta Politica* 40, S. 284–298
- Flach, U.; Hintze, P.; Reimann, C.; Sitte, P.; Montag, J.; Lanfermann, H.; Bulmahn, E.; Kretschmer, M.; Heil, H.; Aschenberg-Dagnus, C.; Reiche, K. et al. (2011): Entwurf eines Gesetzes zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikgesetz – PräimpG). Deutscher Bundestag, Drucksache 17/5451, Berlin
- Fogarty, N.; McCarthy, A.; Snijders, K.; Powell, B.; Kubikova, N.; Blakeley, P.; Lea, R.; Elder, K.; Wamaitha, S.; Kim, D.; Maciulyte, V. et al. (2017): Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. In: *Nature* 550, S. 67–73
- Franklin, S. (2019): Mary Warnock (1924–2019). In: *Nature* 569, S. 41
- Freiermuth, J.; Powell-Castilla, I.; Gallicano, G. (2018): Toward a CRISPR Picture. Use of CRISPR/Cas9 to Model Diseases in Human Stem Cells In Vitro. In: *Journal of Cellular Biochemistry* 119(1), S. 62–68
- Freire, B.; Homma, T.; Funari, M.; Lerario, A.; Leal, A.; Velloso, E.; Malaquias, A.; Jorge, A. (2018): Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients. In: *European Journal of Medical Genetics* 61(3), S. 130–133
- Friedmann, T.; Jonlin, E.; King, N.; Torbett, B.; Wivel, N.; Kaneda, Y.; Sadelain, M. (2015): ASGCT and JSGT Joint Position Statement on Human Genomic Editing. In: *Molecular Therapy* 23(8), S. 1282
- fst (2019a): Ersatzkassen schließen Rabattvertrag zu Yescarta. *ÄrzteZeitung*, 7.6.2019, www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/arzneimittelpolitik/article/989964/car-t-zelltherapie-ersatzkassen-schliessen-rabattvertrag-yescarta.html (15.6.2021)
- Fuchs, C. (1991): Ethische Chancen und Risiken. In: Sass, H.-M. (Hg.): *Genomanalyse und Gentherapie. Ethische Herausforderungen in der Humanmedizin*. Berlin/Heidelberg, S. 324–330
- Fuchs, M. (2011): Forschungsethische Aspekte der Gentherapie. In: Fehse, B.; Domasch, S. (Hg.): *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme*. Dornburg, S. 185–207
- Funk, C.; Hefferon, M. (2018): Public views of gene editing for babies depend on how it would be used. Pew Research Center, 26.7.2018, <https://www.pewresearch.org/science/2018/07/26/public-views-of-gene-editing-for-babies-depend-on-how-it-would-be-used/> (15.6.2021)
- Gallagher, J. (2019): »Three-person« baby boy born in Greece. BBC News, 11.4.2019, www.bbc.com/news/health-47889387 (9.6.2021)
- Gamazon, E.; Wheeler, H.; Shah, K.; Mozaffari, S.; Aquino-Michaels, K.; Carroll, R.; Eyler, A.; Denny, J.; Nicolae, D.; Cox, N. (2015): A gene-based association method for mapping traits using reference transcriptome data. In: *Nature Genetics* 47(9), S. 1091–1098
- Garden, H.; Winickoff, D. (2018): Gene editing for advanced therapies: Governance, policy and society. OECD Science, Technology and Industry Working Papers Nr. 2018/12, Paris
- Gaskell, G.; Bard, I.; Allansdottir, A.; Vieira da Cunha, R.; Eduard, P.; Hampel, J.; Hildt, E.; Hofmaier, C.; Kronberger, N.; Laursen, S.; Meijknecht, A. et al. (2017a): On gene editing and its uses: the views of the public: Supplementary notes. <https://static-content>.

- springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fbnt.3958/MediaObjects/41587_2017_BFbnt3958_MOE
SM30_ESM.pdf (28.9.2021)
- Gaskell, G.; Bard, I.; Allansdottir, A.; Vieira da Cunha, R.; Eduard, P.; Hampel, J.; Hildt, E.; Hofmaier, C.; Kronberger, N.; Laursen, S.; Meijknecht, A. et al. (2017b): Public views on gene editing and its uses. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 1021–1023
- Gaudelli, N.; Komor, A.; Rees, H.; Packer, M.; Badran, A.; Bryson, D.; Liu, D. (2017): Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. In: *Nature* 551, S. 464–471
- G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alf. www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf (15.6.2021)
- GeN (Gen-ethisches Netzwerk e. V.) (2017a): Präzise Technik? Kritik an Genome Editing. Gen-ethisches Netzwerk nimmt Stellung. Berlin
- GeN (2017b): Präzise Technik? Kritik an Genome Editing. Beiblatt zur Stellungnahme. Berlin
- GeN (2019): Präzise Technik? Stellungnahme zu Genome Editing in der Medizin. Berlin
- Genetic Alliance UK; Progress Educational Trust (2017): Basic Understanding of Genome Editing. The report. London
- George, L.; Sullivan, S.; Giermasz, A.; Rasko, J.; Samelson-Jones, B.; Ducore, J.; Cuker, A.; Sullivan, L.; Majumdar, S.; Teitel, J.; McGuinn, C. et al. (2017): Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specificity Activity Factor IX Variant. In: *New England Journal of Medicine* 377, S. 2215–2227
- Geraedts, J. (2018): Embryo selection and democratic control. In: *Molecular Human Reproduction* 24(3), S. 170–172
- Gerke, S.; Taupitz, J. (2018): Rechtliche Aspekte der Stammzellforschung in Deutschland: Grenzen und Möglichkeiten der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen) und mit humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen). In: Schickl, H.; Marx-Stölting, L.; Zenke, M. (Hg.): *Stammzellforschung. Aktuelle wissenschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen*. Baden-Baden, S. 209–236
- Gerlinger, K.; Petermann, T.; Sauter, A. (2008): Gendoping. Wissenschaftliche Grundlagen – Einfallstore – Kontrolle. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag 28, Berlin
- GfH (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.) (2017): Stellungnahme zu Eingriffen in das Keimbahn-Genom (Germline Genome Editing). https://gfhev.de/de/veroeffentlichungen/s-2017_12_13_Stellungnahme_Germline_Genome_Editing.pdf (9.6.2021)
- Gheaus, A. (2017): Parental genetic shaping and parental environmental shaping. In: *The Philosophical Quarterly* 67(267), S. 263–281
- Gilbert, L.; Horlbeck, M.; Adamson, B.; Villalta, J.; Chen, Y.; Whitehead, E.; Guimaraes, C.; Panning, B.; Ploegh, H.; Bassik, M.; Qi, L. et al. (2014): Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation. In: *Cell* 159(3), S. 647–661
- Ginn, S.; Amaya, A.; Alexander, I.; Edelstein, M.; Abedi, M. (2018): Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. In: *The Journal of Gene Medicine* 20(5), Artikel e3015
- Gogol-Döring, A.; Ammar, I.; Gupta, S.; Bunse, M.; Miskey, C.; Chen, W.; Uckert, W.; Schulz, T.; Izsvák, Z.; Ivics, Z. (2016): Genome-wide Profiling Reveals Remarkable Parallels Between Insertion Site Selection Properties of the MLV Retrovirus and the piggyBac Transposon in Primary Human CD4(+) T Cells. In: *Molecular Therapy* 24(3), S. 592–606

- Gora, M. (2016): Neue Diskussionsformate auf dem Prüfstand – Wissenschaft kontrovers 2016*17. *Wissenschaft im Dialog*, 18.10.2016, www.wissenschaft-im-dialog.de/blog/blogartikel/beitrag/neue-diskussionsformate-auf-dem-pruefstand-wissenschaft-kontrovers-201617/ (15.6.2021)
- Gornalusse, G.; Hirata, R.; Funk, S.; Riobos, L.; Lopes, V.; Manske, G.; Prunkard, D.; Colunga, A.; Hanafi, L.-A.; Clegg, D.; Turtle, C.; Russel, W. (2017): HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 765–772
- Graumann, S. (2016): Genchirurgie am menschlichen Embryo? Kontra – Keine sinnvolle medizinische Anwendung. In: *Deutsches Ärzteblatt* 113(33-34), S. A 1479
- Greely, H. (2019a): CRISPR'd babies: human germline genome editing in the »He Jiankui affair«. In: *Journal of Law and the Biosciences* 6(1), S. 111–183
- Greely, H. (2019b): How should science respond to CRISPR'd babies? In: *Issues in Science and Technology* 35(3), S. 32–37
- Gregorowius, D. (2017): Human genome editing and the need for regulation and deliberation. In: *Bioethica Forum* 10(2), S. 71–73
- Gromoll, J.; Behre, H.; Markert, U.; Mayerhofer, A.; Navarrete Santos, A.; Tüttelmann, F.; von Versen-Höyneck, F.; Wrenzycki, C.; Grümmner, G. (2020): »Essener Manifest« zur Förderung der Reproduktionsforschung in Deutschland. In: *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 17(4), S. 164–168
- Grötter, R. (2017): Expertenkonsultationen und Stakeholder-Befragungen mit Deliberativem Delphi. Working Paper. Berlin
- Grötter, R.; Klatt, K. (2018): Ergebnisbericht: Bürgerdelphi Keimbahntherapie. Berlin
- Grünwald, J.; Zhou, R.; Garcia, S.; Iyer, S.; Lareau, C.; Aryee, M.; Joung, J. (2019): Transcriptome-wide off-target RNA editing induced by CRISPR-guided DNA base editors. In: *Nature* 569, S. 433–437
- Grunwald, A. (2010): Technikfolgenabschätzung – eine Einführung. Berlin
- Grunwald, A. (2019): The inherently democratic nature of technology assessment. In: *Science and Public Policy* 46(5), S. 702–709
- Guilinger, J.; Pattanayak, V.; Reyon, D.; Tsai, S.; Sander, J.; Joung, J.; Liu, D. (2014a): Broad specificity profiling of TALENs results in engineered nucleases with improved DNA-cleavage specificity. In: *Nature Methods* 11, S. 429–435
- Guilinger, J.; Thompson, D.; Liu, D. (2014b): Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification. In: *Nature Biotechnology* 32, S. 577–582
- Günther, H.-L. (2014): Kommentierung zu § 2 und § 5. In: Günther, H.-L.; Taupitz, J.; Kaiser, P. (Hg.): *Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen*. Stuttgart
- Gupta, R.; Abdul-Jawad, S.; McCoy, L.; Mok, H.; Peppas, D.; Salgado, M.; Martinez-Picado, J.; Nijhuis, M.; Wensing, A.; Lee, H.; Grant, P. et al. (2019): HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. In: *Nature* 568, S. 244–248
- Gyngell, C.; Bowman-Smart, H.; Savulescu, J. (2019): Moral reasons to edit the human genome: picking up from the Nuffield report. In: *Journal of Medical Ethics* 45(8), S. 514–523
- Gyngell, C.; Douglas, T.; Savulescu, J. (2017): The Ethics of Germline Gene Editing. In: *Journal of Applied Philosophy* 34(4), S. 498–513
- van Haasteren, J.; Li, J.; Scheideler, O.; Murthy, N.; Schaffer, D. (2020): The delivery challenge: fulfilling the promise of therapeutic genome editing. In: *Nature Biotechnology* 38, S. 845–855
- Habermalz, C. (2019): Babys nach Maß, auch in Deutschland? Deutschlandfunk, 24.1.2019, www.deutschlandfunk.de/genschere-crispr-cas-babys-nach-mass-auch-in-deutschland.862.de.html?dram:article_id=439243 (9.6.2021)

- Habermas, J. (2001): Die Zukunft der menschlichen Natur. Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Frankfurt a. M.
- Hacein-Bey-Abina, S.; Le Deist, F.; Carlier, F.; Bouneaud, C.; Hue, C.; de Villartay, J.; Thrasher, A.; Wulffraat, N.; Sorensen, R.; Dupuis-Girod, S.; Fischer, A. et al. (2002): Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. In: *New England Journal of Medicine* 346, S. 1185–1193
- Hacein-Bey-Abina, S.; Pai, S.-Y.; Gaspar, H.; Armant, M.; Berry, C.; Blanche, S.; Blesing, J.; Blondeau, J.; de Boer, H.; Buckland, K. (2014): A modified γ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. In: *New England Journal of Medicine* 371, S. 1407–1417
- Hacein-Bey-Abina, S.; von Kalle, C.; Schmidt, M.; McCormack, M.; Wulffraat, N.; Leboulch, P.; Lim, A.; Osborne, C.; Pawliuk, R.; Morillon, E. (2003): LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. In: *Science* 302(5644), S. 415–419
- Handelsblatt (2017): Gilead schluckt Kite Pharma: US-Pharmakonzern kauft für 11,9 Milliarden Dollar zu. 28.8.2017, <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/gilead-schluckt-kite-pharma-us-pharmakonzern-kauft-fuer-11-9-milliarden-dollar-zu/20248062.html?ticket=ST-9572632-tusYY9dfZ7IZe61FasIS-ap6> (15.6.2021)
- Hanna, J.; Saha, K.; Jaenisch, R. (2010): Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues. In: *Cell* 143(4), S. 508–525
- von Hardenberg, N. (2017): Das Baby aus dem Eis. *Süddeutsche Zeitung*, 20.12.2017, www.sz.de/1.3799604 (15.6.2021)
- Harper, J.; Aittomäki, K.; Borry, P.; Cornel, M.; de Wert, G.; Dondorp, W.; Geraedts, J.; Gianaroli, L.; Ketterson, K.; Liebaers, I.; Lundin, K. et al. (2018): Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. In: *European Journal of Human Genetics* 26(1), S. 12–33
- Harris, J. (2015): Germline Manipulation and Our Future Worlds. In: *American Journal of Bioethics* 15(12), S. 30–34
- Harrison, C. (2018): EPO revokes Broad's CRISPR patent. In: *Nature Biotechnology* 36, S. 209
- Hartman, H.; Rossidis, A.; Peranteau, W. (2018): In Utero Gene Therapy and Genome Editing. In: *Current Stem Cell Reports* 4, S. 52–60
- Hasegawa, T.; Harada, N.; Ikeda, K.; Ishii, T.; Hokuto, I.; Kasai, K.; Tanaka, M.; Fukuzawa, R.; Niikawa, N.; Matsuo, N. (1999): Digynic triploid infant surviving for 46 days. In: *American Journal of Medical Genetics* 87(4), S. 306–310
- Hashimoto, M.; Yamashita, Y.; Takemoto, T. (2016): Electroporation of Cas9 protein/sgRNA into early pronuclear zygotes generates non-mosaic mutants in the mouse. In: *Developmental Biology* 418(1), S. 1–9
- Hasson, K. (2019): Rigorous Pathway or Runaway Train? Center for Genetics and Society, 15.8.2019, www.geneticsandsociety.org/biopolitical-times/rigorous-pathway-or-runaway-train (15.6.2021)
- ten Have, H. (2006): Die Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte der UNESCO – Entstehungsprozess und Bedeutung. In: Deutsche UNESCO-Kommission (Hg.): Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte. Wegweiser für die Internationalisierung der Bioethik. Bonn, S. 27–36
- Her, J.; Bunting, S. (2018): How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. In: *Journal of Biological Chemistry* 293(27), S. 10502–10511
- Herdegen, M. (2016): Kommentar zu Art. 1. In: Herzog, R.; Herdegen, M.; Scholz, R.; Klein, H. (Hg.): Grundgesetz. Kommentar. Band I, Texte Art. 1–5, München
- High, K.; Roncarolo, M. (2019): Gene Therapy. In: *New England Journal of Medicine* 381, S. 455–464

- Hirakawa, M.; Krishnakumar, R.; Timlin, J.; Carney, J.; Butler, K. (2020): Gene editing and CRISPR in the clinic: current and future perspectives. In: *Bioscience Reports* 40(4): Artikel BSR20200127
- Hockemeyer, D.; Jaenisch, R. (2016): Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing. In: *Cell Stem Cell* 18(5), S. 573–586
- ’t Hoen, E. (2019): EU Review of Pharmaceutical Incentives: Recommendations for Change. *Medicines Law & Policy*, 3.6.2019, <https://medicineslawandpolicy.org/2019/06/eu-review-of-pharmaceutical-incentives-recommendations-for-change/> (15.6.2021)
- Hoffmann, B.; Mayatepek, E. (2009): Morbus Fabry – oft gesehen, selten erkannt. In: *Deutsches Ärzteblatt* 106(26), S. 440–447
- Hoffmann, C. (2007): The epidemiology of HIV coreceptor tropism. In: *European Journal of Medical Research* 12(9), S. 385–390
- Höfling, W. (2014): Kommentar zu Art. 1. In: Sachs, M. (Hg.): *Grundgesetz. Kommentar*. München
- Hofmann, S. (2019): Bislang teuerstes Medikament in Europa zugelassen – 1,57 Millionen Euro pro Therapie. *Handelsblatt*, 19.6.2019, www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/gentechnologie-bislang-teuerstes-medikament-in-europa-zugelassen-1-57-millionen-euro-pro-therapie/24472748.html (15.6.2021)
- Hogan, A. (2016): From Precaution to Peril: Public Relations Across Forty Years of Genetic Engineering. In: *Endeavour* 40(4), S. 218–222
- Hopp, M.; Lange, S.; Epp, A.; Lohmann, M.; Böhl, G.-F. (2017): Durchführung von Fokusgruppen zur Wahrnehmung des Genome Editings (CRISPR/Cas9). *BfR-Wissenschaft* 04, Berlin
- Howlett, N.; Taniguchi, T.; Olson, S.; Cox, B.; Waisfisz, Q.; de Die-Smulders, C.; Persky, N.; Grompe, M.; Joenje, H.; Pals, G.; Ikeda, H. et al. (2002): Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. In: *Science* 297(5581), S. 606–609
- Hughes, J. (2019): A Defense of Limited Regulation of Human Genetic Therapies. In: *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 28(1), S. 112–120
- Hurlbut, J. (2015): Limits of Responsibility: Genome Editing, Asilomar, and the Politics of Deliberation. In: *Hastings Center Report* 45(5), S. 11–14
- Hurlbut, J.; Jasanoff, S.; Saha, K.; Ahmed, A.; Appiah, A.; Bartholet, E.; Baylis, F.; Bennett, G.; Church, G.; Cohen, I.; Daley, G. et al. (2018): Building Capacity for a Global Genome Editing Observatory: Conceptual Challenges. In: *Trends in Biotechnology* 36(7), S. 639–641
- Hütter, G.; Nowak, D.; Mossner, M.; Ganepola, S.; Müßig, A.; Allers, K.; Schneider, T.; Hofmann, J.; Kücherer, C.; Blau, O.; Blau, I. et al. (2009): Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. In: *New England Journal of Medicine* 360, S. 692–698
- Hvistendahl, M. (2018): China’s Bioethics Struggles Enter the Spotlight. *Slate*, 27.11.2018, <https://slate.com/technology/2018/11/he-jiankui-crispr-babies-informed-consent-china-science.html> (15.6.2021)
- IBC (International Bioethics Committee) (2015): Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights. SHS/YES/IBC-22/15/2 REV.2, Paris
- Iliopoulos, D.; Vassiliou, G.; Sekerli, E.; Sidiropoulou, V.; Tsigas, A.; Dimopoulou, D.; Voyiatzis, N. (2005): Long survival in a 69, XXX triploid infant in Greece. In: *Genetics and Molecular Research* 4(4), S. 755–759
- Iltis, A. (2016): Prenatal screening and prenatal diagnosis: contemporary practices in light of the past. In: *Journal of Medical Ethics* 42(6), S. 334–339
- IMEW (Institut Mensch, Ethik und Wissenschaft gGmbH) (2018): Für ein internationales Moratorium der Keimbahnmanipulation durch Genome-Editing – Beibehaltung des Verbots in Deutschland.

- Stellungnahme, www.imew.de/fileadmin/Dokumente/Volltexte/IMEW_Ethik_Forum_Stellungnahme_Keimbahnmanipulation_20180731.pdf (20.9.2021)
- Ipsos MORI (2021a): Public dialogue on genome editing. Country synthesis report. London, www.ipsos.com/sites/default/files/ct/publication/documents/2021-03/5_genome_editing_dialogue_synthesis_report_0.pdf (15.6.2021)
- Ipsos MORI (2021b): Public dialogue on genome editing. Germany country report. London, www.orion-openscience.eu/public/2021-03/Genome%20Editing%20Dialogue%20-%20Germany.pdf (15.6.2021)
- IQVIA (IQVIA Institute for Human Data Science) (2018): Orphan Drugs in the United States. Exclusivity, Pricing and Treated Populations. www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/orphan-drugs-in-the-united-states-exclusivity-pricing-and-treated-populations.pdf (28.8.2019)
- Iritani, A. (1991): Micromanipulation of gametes for in vitro assisted fertilization. In: *Molecular Reproduction and Development* 28(2), S. 199–207
- Ishii, T. (2017a): Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society. In: *Briefings in Functional Genomics* 16(1), S. 46–56
- Ishii, T. (2017b): Reproductive medicine involving genome editing: clinical uncertainties and embryological needs. In: *Reproductive Biomedicine Online* 34(1), S. 27–31
- Ishii, T.; Pera, R. (2016): Creating human germ cells for unmet reproductive needs. In: *Nature Biotechnology* 34, S. 470–473
- Ishii, T.; Saitou, M. (2017): Promoting In Vitro Gametogenesis Research with a Social Understanding. In: *Trends in Molecular Medicine* 23(11), S. 985–988
- Ismayr, W. (2012): *Der Deutsche Bundestag*. Wiesbaden
- ISSCR (International Society for Stem Cell Research) (2015): The ISSCR Statement on Human Germline Modification. 19.3.2015, www.isscr.org/docs/default-source/policy-documents/isscr-statement-on-human-germline-genome-modification.pdf (15.6.2021)
- Iyer, V.; Boroviak, K.; Thomas, M.; Doe, B.; Ryder, E.; Adams, D. (2018): No unexpected CRISPR-Cas9 off-target activity revealed by trio sequencing of gene-edited mice. In: bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/263129>
- Jakočiūnas, T.; Bonde, I.; Herrgård, M.; Harrison, S.; Kristensen, M.; Pedersen, L.; Jensen, M.; Keasling, J. (2015): Multiplex metabolic pathway engineering using CRISPR/Cas9 in *Saccharomyces cerevisiae*. In: *Metabolic Engineering* 28, S. 213–222
- Japan Times (2019): Japan to draft law to tighten control on gene editing of fertilized human eggs. In: *The Japan Times*, 12.4.2019, www.japantimes.co.jp/news/2019/04/12/national/science-health/japan-draft-law-tighten-control-gene-editing-fertilized-human-eggs/ (15.6.2021)
- Jasanoff, S.; Hurlbut, J. (2018): A global observatory for gene editing. In: *Nature* 555, S. 435–437
- Jasanoff, S.; Hurlbut, J.; Saha, K. (2015): CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for Inclusive Deliberation. In: *Issues in Science and Technology* 32(1), S. 25–32
- Jasin, M.; Haber, J. (2016): The democratization of gene editing. Insights from site-specific cleavage and double-strand break repair. In: *DNA Repair* 44, S. 6–16
- Jehuda, R.; Shemer, Y.; Binah, O. (2018): Genome Editing in Induced Pluripotent Stem Cells using CRISPR/Cas9. In: *Stem Cell Reviews and Reports* 14(3), S. 323–336
- Jinek, M.; Chylinski, K.; Fonfara, I.; Hauer, M.; Doudna, J.; Charpentier, E. (2012): A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: *Science* 337(6096), S. 816–821
- Juengst, E. (1997): Can enhancement be distinguished from prevention in genetic medicine? In: *The Journal of Medicine and Philosophy* 22(2), S. 125–142

- June, C.; O'Connor, R.; Kawalekar, O.; Ghassemi, S.; Milone, M. (2018): CAR T cell immunotherapy for human cancer. In: *Science* 359(6382), S. 1361–1365
- Kaiser, J. (2017): Gene therapy's new hope: A neuron-targeting virus is saving infant lives. *Science online*, 1.11.2017, www.sciencemag.org/news/2017/11/gene-therapy-s-new-hope-neuron-targeting-virus-saving-infant-lives (15.6.2021)
- Kaiser, J. (2019): Update: House spending panel restores U.S. ban on gene-edited babies. *Science online*, 4.6.2019, www.sciencemag.org/news/2019/06/update-house-spending-panel-restores-us-ban-gene-edited-babies (15.6.2021)
- Kaminski, R.; Chen, Y.; Fischer, T.; Tedaldi, E.; Napoli, A.; Zhang, Y.; Karn, J.; Hu, W.; Khalili, K. (2016): Elimination of HIV-1 genomes from human T-lymphoid cells by CRISPR/Cas9 gene editing. In: *Scientific Reports* 6: Artikel 22555
- Kang, X.; He, W.; Huang, Y.; Yu, Q.; Chen, Y.; Gao, X.; Sun, X.; Fan, Y. (2016): Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 33(5), S. 581–588
- Kapoor, R.; Klueter, T.; Wilson, J. (2017): Challenges in the gene therapy commercial ecosystem. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 813–815
- Karberg, S. (2019): Drei Jahre Haft wegen Keimbahn-Experimenten. *Tagesspiegel online*, 30.12.2019, www.tagesspiegel.de/wissen/forscher-he-jiankui-verurteilt-drei-jahre-haft-wegen-keimbahn-experimenten/25375658.html (15.6.2021)
- Karpinski, J.; Hauber, I.; Chemnitz, J.; Schäfer, C.; Paszkowski-Rogacz, M.; Chakraborty, D.; Beschoner, N.; Hofmann-Sieber, H.; Lange, U.; Grundhoff, A.; Hackmann, K. et al. (2016): Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity. In: *Nature Biotechnology* 34, S. 401–409
- Kebriaei, P.; Singh, H.; Huls, M.; Figliola, M.; Bassett, R.; Olivares, S.; Jena, B.; Dawson, M.; Kumaresan, P.; Su, S.; Maiti, S. et al. (2016): Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells. In: *The Journal of Clinical Investigation* 126(9), S. 3363–3376
- Kenfack, E.; Schönemark, M. (2020): Erfolgreicher Market Access für Gentherapien – Strategische Herausforderungen und mögliche Lösungsansätze. White Paper. Hannover, https://skc-beratung.de/GentherapieWhitepaper_DEU.pdf (15.6.2021)
- Kersten, J. (2018): Regulierungsauftrag für den Staat im Bereich der Fortpflanzungsmedizin. In: *Neue Zeitschrift für Verwaltungsrecht* 37(17), S. 1248–1254
- Khera, A.; Chaffin, M.; Aragam, K.; Haas, M.; Roselli, C.; Choi, S.; Natarajan, P.; Lander, E.; Lubitz, S.; Ellinor, P.; Kathiresan, S. (2018): Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. In: *Nature Genetics* 50, S. 1219–1224
- Kim, D.; Kim, D.-E.; Lee, G.; Cho, S.-I.; Kim, J.-S. (2019): Genome-wide target specificity of CRISPR RNA-guided adenine base editors. In: *Nature Biotechnology* 37, S. 430–435
- Kim, D.; Lim, K.; Kim, S.-T.; Yoon, S.-H.; Kim, K.; Ryu, S.; Kim, J.-S. (2017): Genome-wide target specificities of CRISPR RNA-guided programmable deaminases. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 475–480
- Kim, H.; Min, S.; Song, M.; Jung, S.; Choi, J.; Kim, Y.; Lee, S.; Yoon, S.; Kim, H. (2018): Deep learning improves prediction of CRISPR–Cpf1 guide RNA activity. In: *Nature Biotechnology* 36, S. 239–241
- Kipke, R.; Rothhaar, M.; Hähnel, M. (2017): Contra: Soll das sogenannte »Gene Editing« mittels CRISPR/Cas9-Technologie an menschlichen Embryonen erforscht werden? In: *Ethik in der Medizin* 29(3), S. 249–252
- Klein, R. (2008): A moving target: The multiple roles of CCR5 in infectious diseases. In: *Journal of Infectious Diseases* 197(2), S. 183–186
- Kloiber, O. (2001): Keimbahntherapie jetzt zulassen! Glosse. In: *Deutsches Ärzteblatt* 98(39), Artikel 2472

- Kluth, W. (2017): Genomeditierung – Perspektiven des Verfassungsrechts. In: Zeitschrift für Medizin – Ethik – Recht 8(1), S. 24–32
- Klüver, L. (1995): Consensus conferences at the Danish Board of Technology. In: Joss, S.; Durant, J. (Hg.): Public participation in science. The role of consensus conferences in Europe. London, S. 41–49
- KNAW (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences) (2016): Genome Editing. Position Paper of the KNAW. Amsterdam
- Knoepffler, N.; Münch, N. (2018): Genetisches Enhancement: katholisches Lehramt und Philosophie im Gespräch. In: Ranisch, R.; Müller, A.; Hübner, C.; Knoepffler, N. (Hg.): Genome Editing – Quo vadis? Ethische Fragen zur CRISPR/Cas-Technik. Würzburg, S. 133–151
- Knoepffler, P. (2016): GMO sapiens. The life-changing science of designer babies. New Jersey
- Knoepffler, P. (2018): We need a temporary moratorium on using gene editing to create babies. STAT, 3.12.2018, www.statnews.com/2018/12/03/temporary-moratorium-gene-editing-babies/ (15.6.2021)
- Knoppers, B.; Isasi, R.; Caulfield, T.; Kleiderman, E.; Bedford, P.; Illes, J.; Ogbogu, U.; Ravitsky, V.; Rudnicki, M. (2017): Human gene editing: revisiting Canadian policy. In: NPJ Regenerative Medicine 2, Artikel 3
- Kollek, R. (2006): Schritte zur internationalen Verständigung über bioethische Prinzipien. In: Deutsche UNESCO-Kommission (Hg.): Allgemeine Erklärung über Bioethik und Menschenrechte. Wegweiser für die Internationalisierung der Bioethik. Bonn, S. 37–49
- Komor, A.; Badran, A.; Liu, D. (2017): CRISPR-based technologies for the manipulation of eukaryotic genomes. In: Cell 168(1-2), S. 20–36
- Komor, A.; Kim, Y.; Packer, M.; Zuris, J.; Liu, D. (2016): Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. In: Nature 533, S. 420–424
- König, H. (2017a): Brave New Genomes. In: TATuP – Zeitschrift für Technikfolgenabschätzung in Theorie und Praxis 26(1–2), S. 84–85
- König, H. (2017b): The illusion of control in germline-engineering policy. In: Nature Biotechnology 35, S. 502–506
- König, H. (2019): Germline-editing moratorium – why we should resist it. In: Nature 568, S. 458
- Kornblum, C.; Deschauer, M.; Eisenhardt, C.-P.; Horvath, R.; Jackson, S.; Kunz, W.; Mihaylova, V.; Schäfer, J.; Sperl, W.; Wilichowski, E.; Zimprich, F. (2021): Mitochondriale Erkrankungen. S1-Leitlinie, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hg.), Berlin
- Kosicki, M.; Tomberg, K.; Bradley, A. (2018): Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. In: Nature Biotechnology 36, S. 765–771
- Kotterman, M.; Chalberg, T.; Schaffer, D. (2015): Viral vectors for gene therapy: translational and clinical outlook. In: Annual Review of Biomedical Engineering 17, S. 63–89
- Krimsky, S. (2019): Ten ways in which He Jiankui violated ethics. In: Nature Biotechnology 37, S. 19–20
- Kuchenbaecker, K.; Hopper, J.; Barnes, D.; Phillips, K.; Mooij, T.; Roos-Blom, M.; Jervis, S.; van Leeuwen, F.; Milne, R.; Andrieu, N.; Goldgar, D. et al. (2017): Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. In: Jama 317(23), S. 2402–2416
- Kuijk, E.; du Puy, L.; van Tol, H.; Oei, C.; Haagsman, H.; Colenbrander, B.; Roelen, B. (2008): Differences in early lineage segregation between mammals. In: Developmental Dynamics 237, S. 918–927
- Kwarteng, A.; Ahuno, S.; Kwakye-Nuako, G. (2017): The therapeutic landscape of HIV-1 via genome editing. In: AIDS Research and Therapy 14, Artikel 32
- Kwon, E.; Connelly, J.; Hansen, N.; Donovan, F.; Winkler, T.; Davis, B.; Alkadi, H.; Chandrasekharappa, S.; Dunbar, C.; Mullikin, J.; Liu, P. (2017): iPSCs and fibroblast subclones from the same fibroblast population contain comparable levels of sequence variations. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 114(8), S. 1964–1969

- Lander, E.; Baylis, F.; Zhang, F.; Charpentier, E.; Berg, P.; Bourgain, C.; Friedrich, B.; Joung, J.; Li, J.; Liu, D.; Naldini, L. et al. (2019): Adopt a moratorium on heritable genome editing. In: *Nature* 567, S. 165–168
- Landwehr, C. (2017): *Rechtsfragen der Präimplantationsdiagnostik*. Berlin/Heidelberg
- Lang, A.; Spök, A.; Gruber, M.; Harrer, D.; Hammer, C.; Winkler, F.; Kaelin, L.; Höningmayer, H.; Sommer, A.; Wuketich, M.; Fuchs, M.; Griessler, E. (2019): *Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung*. TA-SWISS 70, Zürich
- Langlois, A. (2017): The global governance of human cloning: the case of UNESCO. In: *Palgrave Communications* 3, Artikel 17019
- Lanphier, E.; Urnov, F.; Hacker, S.; Werner, M.; Smolenski, J. (2015): Don't edit the human germ line. In: *Nature* 519, S. 410–411
- Lau, C.-H.; Suh, Y. (2017): In vivo genome editing in animals using AAV-CRISPR system: applications to translational research of human disease. In: *F1000Research* 6, Artikel 2153
- Lauerman, J.; Paton, J. (2017): Novartis's \$ 475,000 Price on Cancer Therapy Meets Resistance. Bloomberg, 22.9.2017, www.bloomberg.com/news/articles/2017-09-22/novartis-s-475-000-price-tag-on-cancer-drug-meets-resistance (22.6.2021)
- Le Page, M. (2019): Five couples lined up for CRISPR babies to avoid deafness. *New Scientist*, 4.7.2019, www.newscientist.com/article/2208777-exclusive-five-couples-lined-up-for-crispr-babies-to-avoid-deafness/ (22.6.2021)
- Leach, D. (2016): When Freedom Is Not an Endless Meeting: A New Look at Efficiency in Consensus-Based Decision Making. In: *The Sociological Quarterly* 57(1), S. 36–70
- Ledford, H. (2020): CRISPR editing wrecks chromosomal mayhem in human embryos. In: *Nature* 583, S. 17–18
- Lee, J.; Jeong, E.; Lee, J.; Jung, M.; Shin, E.; Kim, Y.-H.; Lee, K.; Jung, I.; Kim, D.; Kim, S.; Kim, J.-S. (2018): Directed evolution of CRISPR-Cas9 to increase its specificity. In: *Nature Communications* 9(1), Artikel 3048
- Lee, Y.-S.; Silva, A. (2009): The molecular and cellular biology of enhanced cognition. In: *Nature Reviews Neuroscience* 10, S. 126–140
- Leenay, R.; Aghazadeh, A.; Hiatt, J.; Tse, D.; Roth, T.; Apathy, R.; Shifrut, E.; Hultquist, J.; Krogan, N.; Wu, Z.; Cirolia, G. et al. (2019): Large dataset enables prediction of repair after CRISPR-Cas9 editing in primary T cells. In: *Nature Biotechnology* 37, S. 1034–1037
- Lello, L.; Raben, T.; Yong, S.; Tellier, L.; Hsu, S. (2019): Genomic Prediction of Complex Disease Risk. In: *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/506600>
- Lemke, T. (2000): *Die Regierung der Risiken – Von der Eugenik zur genetischen Gouvernementalität*. In: Bröckling, U., Krasmann, S. & Lemke, T. (Hg.), *Gouvernementalität der Gegenwart. Studien zur Ökonomisierung des Sozialen*, Frankfurt a. M., S. 227–265
- Leopoldina (Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V.); DFG; acatech; Akademienunion (Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften e. V.) (Hg.) (2015): *Chancen und Grenzen des genome editing*. Stellungnahme. Halle u. a. O.
- Leopoldina; Akademienunion (2019): *Fortpflanzungsmedizin in Deutschland – für eine zeitgemäße Gesetzgebung*. Halle/Mainz
- Leung, M.; Delong, A.; Alipanahi, B.; Frey, B. (2016): Machine learning in genomic medicine: a review of computational problems and data sets. In: *Proceedings of the IEEE* 104(1), S. 176–197
- Levush, R. (2009): Israel: Prohibition of Genetic Intervention Extended. *Law Library of Congress*, 20.10.2009, www.loc.gov/law/foreign-news/article/israel-prohibition-of-genetic-intervention-extended/ (22.6.2021)

- Levush, R. (2016): Israel: Law Prohibiting Human Cloning Amended. Law Library of Congress, 7.6.2016, www.loc.gov/law/foreign-news/article/israel-law-prohibiting-human-cloning-amended/ (22.6.2021)
- Levy-Lahad, E.; Friedman, E. (2007): Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. In: *British Journal of Cancer* 96, S. 11–15
- Li, G.; Liu, Y.; Zeng, Y.; Li, J.; Wang, L.; Yang, G.; Chen, D.; Shang, X.; Chen, J.; Huang, X.; Liu, J. (2017): Highly efficient and precise base editing in discarded human tripronuclear embryos. In: *Protein & Cell* 8(10), S. 776–779
- Liang, D.; Gutierrez, N.; Chen, T.; Lee, Y.; Park, S.-W.; Ma, H.; Koski, A.; Ahmed, R.; Darby, H.; Li, Y.; Van Dyken, C. et al. (2020): Frequent gene conversion in human embryos induced by double strand breaks. In: *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.162214>
- Liang, P.; Ding, C.; Sun, H.; Xie, X.; Xu, Y.; Zhang, X.; Sun, Y.; Xiong, Y.; Ma, W.; Liu, Y.; Wang, Y. et al. (2017): Correction of β -thalassemia mutant by base editor in human embryos. In: *Protein & Cell* 8(11), S. 811–822
- Liang, P.; Xu, Y.; Zhang, X.; Ding, C.; Huang, R.; Zhang, Z.; Lv, J.; Xie, X.; Chen, Y.; Li, Y.; Sun, Y. et al. (2015): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. In: *Protein & Cell* 6(5), S. 363–372
- Liberatore, A. (2001): Report of the working group »Democratising expertise and establishing scientific reference systems«. Brüssel
- Lindner, J. (2015): Das Problem des grundrechtlichen Status des Embryos in vitro – eine Aporie. In: *Zeitschrift für Lebensrecht* 24(1), S. 10–17
- Lindner, J. (2017): Die genetische Optimierung des Menschen aus juristischer Perspektive. In: *Zeitschrift für Lebensrecht* 26(3), S. 104–108
- Listgarten, J.; Weinstein, M.; Kleinstiver, B.; Sousa, A.; Joung, J.; Crawford, J.; Gao, K.; Hoang, L.; Elibol, M.; Doench, J.; Fusi, N. (2018): Prediction of off-target activities for the end-to-end design of CRISPR guide RNAs. In: *Nature Biomedical Engineering* 2(1), S. 38–47
- Liu, R.; Paxton, W.; Choe, S.; Ceradini, D.; Martin, S.; Horuk, R.; MacDonald, M.; Stuhlmann, H.; Koup, R.; Landau, N. (1996): Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. In: *Cell* 86(3), S. 367–377
- Liu, S. (2020): Legal reflections on the case of genome-edited babies. In: *Global Health Research and Policy* 5, Artikel 24
- Lo Sardo, V.; Ferguson, W.; Erikson, G.; Topol, E.; Baldwin, K.; Torkamani, A. (2016): Influence of donor age on induced pluripotent stem cells. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 69–74
- Lovell-Badge, R. (2019): CRISPR babies: a view from the centre of the storm. In: *Development* 146(3), Artikel dev175778
- Ma, H.; Marti-Gutierrez, N.; Park, S.-W.; Wu, J.; Hayama, T.; Darby, H.; Van Dyken, C.; Li, Y.; Koski, A.; Liang, D.; Suzuki, K. et al. (2018): Ma et al. reply. In: *Nature* 560, S. E10-E23
- Ma, H.; Marti-Gutierrez, N.; Park, S.-W.; Wu, J.; Lee, Y.; Suzuki, K.; Koski, A.; Ji, D.; Hayama, T.; Ahmed, R.; Darby, H. et al. (2017): Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. In: *Nature* 548, S. 413–419
- MacGillivray, A.; Livesey, H. (2018): Evaluation of Genetic Technologies Public Dialogue and Opinion Survey. Report to the Royal Society. London
- Mamcarz, E.; Zhou, S.; Lockey, T.; Abdelsamed, H.; Cross, S.; Kang, G.; Ma, Z.; Condori, J.; Dowdy, J.; Triplett, B.; Li, C. et al. (2019): Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1. In: *New England Journal of Medicine* 380, S. 1525–1534
- Marchione, M. (2018): Chinese researcher claims first gene-edited babies. AP News, 26.11.2018, www.apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d (22.6.2021)

- Marouli, E.; Graff, M.; Medina-Gomez, C.; Lo, K.; Wood, A.; Kjaer, T.; Fine, R.; Lu, Y.; Schurmann, C.; Highland, H.; Rüeger, S. et al. (2017): Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. In: *Nature* 542, S. 186–190
- Marques Lopes, J. (2019): FDA Approves Zolgensma, 1st Gene Therapy to Treat SMA in Children Up to Age 2. *SMA News Today*, 24.5.2019, <https://smanewstoday.com/news-posts/2019/05/24/fda-approves-zolgensma-gene-therapy-newborns-toddlers-with-any-sma-type/> (22.6.2021)
- Martincorena, I.; Campbell, P. (2015): Somatic mutation in cancer and normal cells. In: *Science* 349(6255), S. 1483–1489
- Marx, V. (2018): Base editing a CRISPR way. In: *Nature methods* 15, S. 767–770
- Masters, A.; Nutt, D. (2017): A Plutocratic Proposal: an ethical way for rich patients to pay for a place on a clinical trial. In: *Journal of Medical Ethics* 43, S. 730–736
- Mathews, D.; Chan, S.; Donovan, P.; Douglas, T.; Gyngell, C.; Harris, J.; Regenberg, A.; Lovell-Badge, R. (2015): CRISPR: A path through the thicket. In: *Nature* 527, S. 159–161
- Maus, M.; Fraietta, J.; Levine, B.; Kalos, M.; Zhao, Y.; June, C. (2014): Adoptive immunotherapy for cancer or viruses. In: *Annual Review of Immunology* 32, S. 189–225
- McGirr, A.; Lipina, T.; Mun, H.; Georgiou, J.; Al-Amri, A. H.; Ng, E.; Zhai, D.; Elliott, C.; Cameron, R.; Mullins, J.; Liu, F. et al. (2016): Specific Inhibition of Phosphodiesterase-4B Results in Anxiolysis and Facilitates Memory Acquisition. In: *Neuropsychopharmacology* 41(4), S. 1080–1092
- McMahon, D. (2014): The Global Industry for Unproven Stem Cell Interventions and Stem Cell Tourism. In: *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 11, S. 1–9
- Mendell, J.; Al-Zaidy, S.; Shell, R.; Arnold, W.; Rodino-Klapac, L.; Prior, T.; Lowes, L.; Alfano, L.; Berry, K.; Church, K. (2017): Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. In: *New England Journal of Medicine* 377, S. 1713–1722
- Merkel, R. (2016): Genchirurgie beim menschlichen Embryo: Verboten? Erlaubt? Geboten? In: *Deutscher Ethikrat* 2016b, S. 47–49
- Michalopoulos, S. (2017): Patients: »Think carefully« before questioning orphan drugs’ incentives. *Euractiv*, 12.10.2017, www.euractiv.com/section/health-consumers/news/patients-think-carefully-before-questioning-the-orphan-drugs-incentives/ (22.6.2021)
- van Mil, A.; Hopkins, H.; Kinsella, S. (2017): Potential uses for genetic technologies: dialogue and engagement research conducted on behalf of the Royal Society. *Findings Report*, London
- Miniarikova, J.; Zanella, I.; Huseinovic, A.; van der Zon, T.; Hanemaaijer, E.; Martier, R.; Koornneef, A.; Southwell, A.; Hayden, M.; van Deventer, S. (2016): Design, characterization, and lead selection of therapeutic miRNAs targeting huntingtin for development of gene therapy for Huntington’s disease. In: *Molecular Therapy – Nucleic Acids* 5, Artikel E297
- Miura, H.; Quadros, R.; Gurumurthy, C.; Ohtsuka, M. (2017): Easi-CRISPR for creating knock-in and conditional knockout mouse models using long ssDNA donors. In: *Nature Protocols* 13, S. 195–215
- Molnár-Gábor, F. (2012): Die Herausforderung der medizinischen Entwicklung für das internationale soft law am Beispiel der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms. In: *Zeitschrift für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht* 72, S. 695–737
- Molteni, M. (2019): A Controversial Fertility Treatment Gets Its First Big Test. *WIRED*, 28.1.2019, www.wired.com/story/a-controversial-fertility-treatment-gets-its-first-big-test/ (4.3.2021)
- Montgomery, J. (2017): Modification of the human genome: Human rights challenges raised by scientific and technological developments. In: *DH-BIO (Hg.): 20th anniversary of the Oviedo convention: Relevance and challenges*, 24.–25.10.2017, Straßburg, S. 60–72

- Montoliu, L.; Merchant, J.; Hirsch, F.; Abecassis, M.; Jouannet, P.; Baertschi, B.; Sarrauste de Menthière, C.; Chneiweiss, H. (2018): ARRIGE Arrives: Toward the Responsible Use of Genome Editing. In: *The CRISPR Journal* 1(2), S. 128–129
- Morange, M. (2017): Human germline editing: a historical perspective. In: *History and Philosophy of the Life Sciences* 39(4), Artikel 34
- Morar, N. (2015): An empirically informed critique of Habermas' argument from human nature. In: *Science and Engineering Ethics* 21, S. 95–113
- Morrison, C. (2019): Spark's meteoric rise from hospital-funded spinout to \$ 4.8 billion deal. In: *Nature Biotechnology* 37, S. 492–493
- MPG (Max-Planck-Gesellschaft) (2019): Stellungnahme zu den wissenschaftlichen und translationalen Auswirkungen der Genom-Editierung und daraus resultierenden ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Fragen. <https://www.mpg.de/13501764/positionspapier-genom-editierung-mpg-de.pdf> (22.6.2021)
- Mrosowsky, T.; Schönemark, M. (2017): Gentherapie ante portas – Lösungsansätze für das Erstattungs dilemma. In: *Welt der Krankenversicherung* (10), S. 231–237
- Müller-Röber, B.; Budisa, N.; Diekämper, J.; Domasch, S.; Fehse, B.; Hampel, J.; Hucho, F.; Hümpel, A.; Köchy, K.; Marx-Stölting, L.; Reich, J. et al. (Hg.) (2015): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. *Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften* 32, Baden-Baden
- Mulvihill, J.; Capps, B.; Joly, Y.; Lysaght, T.; Zwart, H.; Chadwick, R. (2017): Ethical issues of CRISPR technology and gene editing through the lens of solidarity. In: *British Medical Bulletin* 122(1), S. 17–29
- Mundy, L. (2002): A World of Their Own. *Washington Post*, 31.3.2002, www.washingtonpost.com/archive/lifestyle/magazine/2002/03/31/a-world-of-their-own/abba2bbf-af01-4b55-912c-85aa46e98c6b/ (22.6.2021)
- Munné, S.; Wells, D. (2017): Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. In: *Fertility and Sterility* 107(5), S. 1085–1091
- Nagamatsu, G.; Hayashi, K. (2017): Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. In: *Reproduction* 154(6), S. F79-F91
- Nakade, S.; Yamamoto, T.; Sakuma, T. (2017): Cas9, Cpf1 and C2c1/2/3 – What's next? In: *Bio-engineered* 8(3), S. 265–273
- Nambiar, T.; Billon, P.; Diedenhofen, G.; Hayward, S.; Tagliatela, A.; Cai, K.; Huang, J.-W.; Leuzzi, G.; Cuella-Martin, R.; Palacios, A.; Gupta, A. et al. (2019): Stimulation of CRISPR-mediated homology-directed repair by an engineered RAD18 variant. In: *Nature communications* 10, Artikel 3395
- NAS (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) (2015): International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion. Washington, D.C., doi: <https://doi.org/10.17226/21913>
- NAS (2017): Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Washington, D.C., doi: <https://doi.org/10.17226/24623>
- NAS (2019): Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion. Proceedings of a Workshop – in Brief. Washington, D.C., doi: <https://doi.org/10.17226/25343>
- NAS (2020): Heritable Human Genome Editing. Washington, D.C., doi: <https://doi.org/10.17226/25665>
- Nathwani, A.; Reiss, U.; Tuddenham, E.; Rosales, C.; Chowdary, P.; McIntosh, J.; Della Peruta, M.; Lheriteau, E.; Patel, N.; Raj, D.; Riddell, A. et al. (2014): Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. In: *New England Journal of Medicine* 371, S. 1994–2004

- Nathwani, A.; Tuddenham, E.; Rangarajan, S.; Rosales, C.; McIntosh, J.; Linch, D.; Chowdary, P.; Riddell, A.; Pie, A.; Harrington, C.; O’Beirne, J. et al. (2011): Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. In: *New England Journal of Medicine* 365, S. 2357–2365
- Nature (2016): More support for clinical trials in children. In: *Nature* 535, S. 465–466
- Nature Biotechnology (2018): FDA approves hereditary blindness gene therapy. In: *Nature Biotechnology* 36, S. 6
- Nature Biotechnology (2020a): First CRISPR therapy dosed. In: *Nature Biotechnology* 38, S. 382
- Nature Biotechnology (2020b): First systemic CRISPR agent in humans. In: *Nature Biotechnology* 38, S. 1364
- NCCPE (National Co-ordinating Centre for Public Engagement) (2019): Genome Editing Public Engagement Synergy (GEPES). Schlussbericht, www.publicengagement.ac.uk/sites/default/files/publication/genome_editing_public_engagement_synergy_gepes_final_report_13th_august_2019.pdf (22.6.2021)
- Neelapu, S.; Tummala, S.; Kebriaei, P.; Wierda, W.; Gutierrez, C.; Locke, F.; Komanduri, K.; Lin, Y.; Jain, N.; Daver, N.; Westin, J. et al. (2018): Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. In: *Nature Reviews Clinical Oncology* 15, S. 47–62
- Newig, J.; Challies, E.; Jager, N.; Kochskaemper, E.; Adzersen, A. (2018): The Environmental Performance of Participatory and Collaborative Governance: A Framework of Causal Mechanisms. In: *Policy Studies Journal* 46(2), S. 269–297
- Newson, A.; Wrigley, A. (2015): Identifying key developments, issues and questions relating to techniques of genome editing with engineered nucleases. Hintergrundpapier, Nuffield Council on Bioethics, <https://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-Editing-Briefing-Paper-Newson-Wrigley.pdf> (22.6.2021)
- Nguyen, G.; Everett, J.; Kafle, S.; Roche, A.; Raymond, H.; Leiby, J.; Wood, C.; Assenmacher, C.-A.; Merricks, E.; Long, C.; Kazazian, H. et al. (2021): A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. In: *Nature Biotechnology* 39, S. 47–55
- NIH (National Institutes of Health) (2018): NIH to launch genome editing research program. Somatic Cell Genome Editing aims to develop tools for safe and effective genome editing in humans. 23.1.2018, www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launch-genome-editing-research-program (22.6.2021)
- Noli, L.; Ogilvie, C.; Khalaf, Y.; Ilic, D. (2016): Potential of human twin embryos generated by embryo splitting in assisted reproduction and research. In: *Human Reproduction Update* 23(2), S. 156–165
- Nordberg, A.; Minssen, T.; Holm, S.; Horst, M.; Mortensen, K.; Møller, B. (2018): Cutting edges and weaving threads in the gene editing (A)evolution: reconciling scientific progress with legal, ethical, and social concerns. In: *Journal of Law and the Biosciences* 5(1), S. 35–83
- Normile, D. (2019): Scientist behind CRISPR twins sharply criticized in government probe, loses job. *Science online*, 21.1.2019, www.sciencemag.org/news/2019/01/scientist-behind-crispr-twins-sharply-criticized-government-probe-loses-job (22.6.2021)
- Novartis AG (2019): AveXis Announces Innovative Zolgensma® Gene Therapy Access Programs for US Payers and Families. 24.5.2019, www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative-zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families (22.6.2021)
- Nuffield Council on Bioethics (2012): Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. London, https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Novel_techniques_for_the_prevention_of_mitochondrial_DNA_disorders.pdf (22.6.2021)
- Nuffield Council on Bioethics (2016): Genome editing: an ethical review. London, <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf> (22.6.2021)

- Nuffield Council on Bioethics (2018): Genome editing and human reproduction: social and ethical issues. London
- o. A. (ohne Autor) (2019): Verbrauchervotum zur Anwendung von Genome Editing im Bereich Ernährung und menschliche Gesundheit vom 30. September 2019. BfR, www.bfr.bund.de/cm/343/verbrauchervotum-genome-editing.pdf (22.6.2021)
- Oertel, B.; Kahlisch, C.; Albrecht, S. (2018): Online-Bürgerbeteiligung an der Parlamentsarbeit. Angebote des Deutschen Bundestages zwischen Experiment und formeller Beteiligung. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag 45, Baden-Baden
- Ortega, N.; Winblad, N.; Plaza Reyes, A.; Lanner, F. (2018): Functional genetics of early human development. In: *Current Opinion in Genetics & Development* 52, S. 1–6
- Ouellette, L. (2015): Patent Experimentalism. In: *Virginia Law Review* 101(1), S. 65–128
- PACE (Parliamentary Assembly – Council of Europe) (2017): The use of new genetic technologies in human beings. Recommendation 2115. Straßburg
- Pachori, A.; Melo, L.; Zhang, L.; Loda, M.; Pratt, R.; Dzau, V. (2004): Potential for germ line transmission after intramyocardial gene delivery by adeno-associated virus. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 313(3), S. 528–533
- Palacios-González, C.; Medina-Arellano, M. (2017): Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case. In: *Journal of Law and the Biosciences* 4(1), S. 50–69
- Palmiter, R.; Brinster, R.; Hammer, R.; Trumbauer, M.; Rosenfeld, M.; Birnberg, N.; Evans, R. (1982): Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. In: *Nature* 300, S. 611–615
- Park, J.; Rivière, I.; Gonen, M.; Wang, X.; Sénéchal, B.; Curran, K.; Sauter, C.; Wang, Y.; Santomasso, B.; Mead, E.; Roshal, M. et al. (2018): Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. In: *New England Journal of Medicine* 378, S. 449–459
- Paton, J. (2018): U.K. Clears Glaxo's \$ 700,000 »Bubble Boy Disease« Gene Therapy. Bloomberg, 3.1.2018, www.bloomberg.com/news/articles/2018-01-03/u-k-clears-glaxo-s-700-000-bubble-boy-disease-gene-therapy (22.6.2021)
- Pauwels, E.; Vidyarthi, A. (2017): Who Will Own the Secrets in Our Genes? A U.S.-China Race in Artificial Intelligence and Genomics. Wilson Center, Wilson Briefs, www.wilsoncenter.org/sites/default/files/media/documents/publication/1.31.18_nov.2017_pauwels_vidyarthi_ai_genomics_data_policy.pdf (22.6.2021)
- PEI (Paul-Ehrlich-Institut) (2012): Arzneimittel für neuartige Therapien – ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products. Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. Langen, www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4 (22.6.2021)
- Pei, D.; Beier, D.; Levy-Lahad, E.; Marchant, G.; Rossant, J.; Izpisua Belmonte, J.; Lovell-Badge, R.; Jaenisch, R.; Charo, A.; Baltimore, D. (2017): Human Embryo Editing: Opportunities and Importance of Transnational Cooperation. In: *Cell Stem Cell* 21(4), S. 423–426
- Petre, I. (2017): Future Generations and the Justifiability of Germline Engineering. In: *The Journal of Medicine and Philosophy* 42(3), S. 328–341
- Piliszek, A.; Grabarek, J.; Frankenberg, S.; Plusa, B. (2016): Cell fate in animal and human blastocysts and the determination of viability. In: *Molecular Human Reproduction* 22(10), S. 681–690
- Piliszek, A.; Madeja, Z.; Plusa, B. (2017): Suppression of ERK signalling abolishes primitive endoderm formation but does not promote pluripotency in rabbit embryo. In: *Development* 144(20), S. 3719–3730

- Poirot, L.; Philip, B.; Schiffer-Mannioui, C.; Le Clerre, D.; Chion-Sotinel, I.; Derniame, S.; Potrel, P.; Bas, C.; Lemaire, L.; Galetto, R.; Lebuhotel, C. et al. (2015): Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for »Off-the-Shelf« Adoptive T-cell Immunotherapies. In: *Cancer Research* 75(18), S. 3853–3864
- Porteus, M.; Dann, C. (2015): Genome editing of the germline: broadening the discussion. In: *Molecular Therapy* 23(6), S. 980–982
- Poşfai, E.; Tam, O.; Rossant, J. (2014): Mechanisms of Pluripotency In Vivo and In Vitro. In: *Current Topics in Developmental Biology* 107, S. 1–37
- Pothof, C. (2017): Dialog? So nicht! In: *Gen-ethischer Informationsdienst* 241, S. 25–26
- Pray, L. (2008): Recombinant DNA technology and transgenic animals. In: *Nature Education* 1(1), Artikel 51
- Price, A.; Spencer, C.; Donnelly, P. (2015): Progress and promise in understanding the genetic basis of common diseases. In: *Proceedings of the Royal Society B* 282(1821), Artikel 20151684
- Qasim, W.; Zhan, H.; Samarasinghe, S.; Adams, S.; Amrolia, P.; Stafford, S.; Butler, K.; Rivat, C.; Wright, G.; Somana, K.; Gorashian, S. (2017): Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. In: *Science Translational Medicine* 9(374), Artikel eaaj2013
- Qiu, J. (2019): Chinese government funding may have been used for »CRISPR babies« project, documents suggest. STAT, 25.2.2019, www.statnews.com/2019/02/25/crispr-babies-study-china-government-funding/ (22.6.2021)
- Quang, D.; Chen, Y.; Xie, X. (2015): DANN. A deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. In: *Bioinformatics* 31(5), S. 761–763
- Rafiq, S.; Hackett, C.; Brentjens, R. (2020): Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. In: *Nature Reviews Clinical Oncology* 17, S. 147–167
- Ran, F.; Hsu, P.; Lin, C.-Y.; Gootenberg, J.; Konermann, S.; Trevino, A.; Scott, D.; Inoue, A.; Matoba, S.; Zhang, Y.; Zhang, F. (2013): Double nicking by RNA-guided CRISPR Cas9 for enhanced genome editing specificity. In: *Cell* 154(6), S. 1380–1389
- Rangarajan, S.; Walsh, L.; Lester, W.; Perry, D.; Madan, B.; Laffan, M.; Yu, H.; Vettermann, C.; Pierce, G.; Wong, W.; Pasi, K. (2017): AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. In: *New England Journal of Medicine* 377, S. 2519–2530
- Ranisch, R. (2017): Germline Genome Editing and the Functions of Consent. In: *American Journal of Bioethics* 17(12), S. 27–29
- Ranisch, R. (2018): CRISPR-Eugenik? Kritische Anmerkungen zur historischen Bezugnahme in der gegenwärtigen Verhandlung der Genom-Editierung. In: Ranisch, R.; Müller, A.; Hübner, C.; Knoepffler, N. (Hg.): *Genome Editing – Quo vadis? Ethische Fragen zur CRISPR/Cas-Technik*. Würzburg, S. 27–52
- Ranisch, R. (2019): Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions? In: *Bioethics* 34(1), S. 60–69
- Raposo, V. (2016): The convention of human rights and biomedicine revisited: Critical assessment. In: *The International Journal of Human Rights* 20(8), S. 1277–1294
- Reber, B. (2018): RRI as the inheritor of deliberative democracy and the precautionary principle. In: *Journal of Responsible Innovation* 5(1), S. 38–64
- Rechtsausschuss (1990): Chancen und Risiken der Anwendung neuer Methoden der künstlichen Befruchtung und bei Eingriffen in menschliche Keimzellen – Drucksache 11/1662 – Beschlussempfehlung und Bericht des Rechtsausschusses (6. Ausschuss; a) zu dem von der Bundesregierung eingebrachten Entwurf eines Gesetzes zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) – Drucksache 11/5460 –; b) zu der Unterrichtung durch die Bundesregierung Kabinettsbericht zur künstlichen Befruchtung beim Menschen – Drucksache 11/1856 –; c) zu dem Antrag der Abgeordneten Frau Dr. Däubler-Gmelin, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der SPD. Deutscher Bundestag, Drucksache 11/8057, Berlin

- Regalado, A. (2018): Exclusive: Chinese scientists are creating CRISPR babies. MIT Technology Review, 25.11.2018, www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/ (22.6.2021)
- Regalado, A. (2019a): A third CRISPR baby may have already been born in China. MIT Technology Review, 3.7.2019, www.technologyreview.com/s/613890/a-third-crispr-baby-may-have-already-been-born-in-china/ (22.6.2021)
- Regalado, A. (2019b): The DIY designer baby project funded with Bitcoin. MIT Technology Review, 1.2.2019, www.technologyreview.com/s/612838/the-transhumanist-diy-designer-baby-funded-with-bitcoin/ (22.6.2021)
- Rehmann-Sutter, C. (2018): Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationships. In: *The New Bioethics* 24(1), S. 9–25
- Reich, J. (2015): Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Eine Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin
- Reichman, D.; Jackson, K.; Racowsky, C. (2010): Incidence and development of zygotes exhibiting abnormal pronuclear disposition after identification of two pronuclei at the fertilization check. In: *Fertility and Sterility* 94(3), S. 965–970
- Ren, J.; Liu, X.; Fang, C.; Jiang, S.; June, C.; Zhao, Y. (2017): Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition. In: *Clinical Cancer Research* 23(9), S. 2255–2266
- Renwick, M.; Mossialos, E. (2017): Crowdfunding our health. Economic risks and benefits. In: *Social Science & Medicine* 191, S. 48–56
- Reuters (2020): Novartis wins conditional EU approval for gene therapy Zolgensma. 19.5.2020, www.reuters.com/article/us-novartis-zolgensma-idUSKBN22V0JH (24.6.2021)
- Revermann, C.; Hüsing, B. (2011): Fortpflanzungsmedizin. Rahmenbedingungen, wissenschaftlich-technische Fortschritte und Folgen. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag 32, Berlin
- Rey, L. (2019): Ein molekulares Skalpell für Eingriffe am Erbgut – Chancen und Risiken des Genome Editings. Kurzfassung der Studie »Genome Editing«. TA-SWISS, TA 70A, Bern
- Reyes, A.; Lanner, F. (2017): Towards a CRISPR view of early human development: applications, limitations and ethical concerns of genome editing in human embryos. In: *Development* 144(1), S. 3–7
- Ribeil, J.-A.; Hacein-Bey-Abina, S.; Payen, E.; Magnani, A.; Semeraro, M.; Magrin, E.; Caccavelli, L.; Neven, B.; Bourget, P.; El Nemer, W.; Bartolucci, P. et al. (2017): Gene therapy in a patient with sickle cell disease. In: *New England Journal of Medicine* 376, S. 848–855
- Richter, F.; Morton, S.; Kim, S.; Kitaygorodsky, A.; Wasson, L.; Chen, K.; Zhou, J.; Qi, H.; Patel, N.; DePalma, S.; Parfenov, M. et al. (2020): Genomic analyses implicate noncoding de novo variants in congenital heart disease. In: *Nature Genetics* 52, S. 769–777
- Rivron, N.; Pera, M.; Rossant, J.; Arias, A.; Zernicka-Goetz, M.; Fu, J.; van den Brink, S.; Bredenoord, A.; Dondorp, W.; Wert, G. de; Hyun, I. et al. (2018): Debate ethics of embryo models from stem cells. In: *Nature* 564, S. 183–185
- Roche, P.; Gytz, H.; Hussain, F.; Cameron, C.; Paquette, D.; Blanchette, M.; Dostie, J.; Nagar, B.; Akavia, U. (2018): Efficient Homology Directed Repair by Cas9: Donor Localization and Cationic Polymeric Transfection in Mammalian Cells. In: *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/248179>
- Roos, J.; Hyry, H.; Cox, T. (2010): Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. In: *BMJ* 341, Artikel c6471

- Rosemann, A.; Balen, A.; Nerlich, B.; Hauskeller, C.; Sleeboom-Faulkner, M.; Hartley, S.; Zhang, X.; Lee, N. (2019): Heritable Genome Editing in a Global Context: National and International Policy Challenges. In: *Hastings Center Report* 49(3), S. 30–42
- Rosemann, A.; Jiang, L.; Zhang, X. (2017): The regulatory and legal situation of human embryo, gamete and germ line gene editing research and clinical applications in the People's Republic of China. Hintergrundpapier, Nuffield Council on Bioethics, <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Background-paper-GEHR.pdf> (24.6.2021)
- Rossant, J.; Tam, P. (2017): New insights into early human development: lessons for stem cell derivation and differentiation. In: *Cell Stem Cell* 20(1), S. 18–28
- Rossant, J.; Tam, P. (2018): Exploring early human embryo development. In: *Science* 360(6393), S. 1075–1076
- Russell, S.; Bennett, J.; Wellman, J.; Chung, D.; Yu, Z.-F.; Tillman, A.; Wittes, J.; Pappas, J.; Elci, O.; McCague, S. (2017): Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. In: *The Lancet* 390(10097), S. 849–860
- Rütsche, B. (2017): Pro: Soll das sogenannte »Gene Editing« mittels CRISPR/Cas9-Technologie an menschlichen Embryonen erforscht werden? In: *Ethik in der Medizin* 29, S. 243–247
- Sadelain, M.; Rivière, I.; Riddell, S. (2017): Therapeutic T cell engineering. In: *Nature* 545, S. 423–431
- Sagonowsky, E. (2018): Spark sets off gene therapy debate with \$ 850K sticker on Luxturna. Fierce Pharma, 3.1.2018, www.fiercepharma.com/pharma/spark-prices-gene-therapy-luxturna-at-850k-grabbing-top-spot-pharma-s-costliest-drugs (18.6.2019)
- Saitou, M.; Miyauchi, H. (2016): Gametogenesis from Pluripotent Stem Cells. In: *Cell Stem Cell* 18(6), S. 721–735
- Samson, M.; Libert, F.; Doranz, B.; Rucker, J.; Liesnard, C.; Farber, C.-M.; Saragosti, S.; Lapoumériou, C.; Cognaux, J.; Forceille, C.; Muyldermans, G. et al. (1996): Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. In: *Nature* 382, S. 722–725
- Sandel, M. (2007): *The case against perfection. Ethics in the age of genetic engineering.* Cambridge
- Sarewitz, D. (2015): Science can't solve it. In: *Nature* 522, S. 413–414
- Sarpawatari, A.; Beall, R.; Abdurrob, A.; He, M.; Kesselheim, A. (2018): Evaluating the impact of the Orphan Drug Act's seven-year market exclusivity period. In: *Health Affairs* 37(5), S. 732–737
- Sato, K.; Sasaki, E. (2018): Genetic engineering in nonhuman primates for human disease modeling. In: *Journal of Human Genetics* 63, S. 125–131
- Sauter, A.; Gerlinger, K. (2012): *Der pharmakologisch verbesserte Mensch. Leistungssteigernde Mittel als gesellschaftliche Herausforderung. Studien des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag* 34, Berlin
- Savulescu, J. (2018): The Fundamental Ethical Flaw in Jiankui He's Alleged Gene Editing Experiment. Philosophy Faculty, University of Oxford, 28.11.2018, <http://blog.practicaethics.ox.ac.uk/2018/11/the-fundamental-ethical-flaw-in-jiankui-hes-alleged-gene-editing-experiment/> (19.3.2019)
- Scheufele, D.; Xenos, M.; Howell, E.; Rose, K.; Brossard, D.; Hardy, B. (2017): U.S. attitudes on human genome editing. In: *Science* 357(6351), S. 553–554
- Schickl, H. (2019): 2PN cell donation in Germany. Or: How the German Embryo Protection (Act) undermines itself. In: *Bioethics* 33(6), S. 644–652
- Schlender, H.; Wichmann, C.; Weber, D.; Faulmann, A.; Weißkopf, M.; Langholf, B.; Cross, A. (2019): Stakeholder-Workshop zum BMBF-Verbundvorhaben »Genomchirurgie im gesellschaftlichen Diskurs« von Leopoldina und Wissenschaft im Dialog. www.wissenschaft-im-

dialog.de/fileadmin/user_upload/Projekte/Genomchirurgie_im_Diskurs/Dokumente/19_GC
D_Dokumentation_WorkshopGenomchirurgie.pdf (19.3.2021)

- Schlink, B. (2011): Die Würde in vitro. Zur Debatte des Bundestags um die Präimplantationsdiagnostik. *Der Spiegel* 25, 19.6.2011, <https://www.spiegel.de/politik/die-wuerde-in-vitro-a-3dde394c-0002-0001-0000-000079051505> (22.6.2021)
- Schockenhoff, E. (2016): Setzt »Natürlichkeit« der Genom-Editierung Grenzen? In: *Deutscher Ethikrat* 2016b, S. 71–75
- Schöne-Seifert, B. (2017): Genscheren-Forschung an der menschlichen Keimbahn: Plädoyer für eine neue Debatte auch in Deutschland. In: *Ethik in der Medizin* 29, S. 93–96
- Schöpfer, E. (2012): Verbot der Präimplantationsdiagnostik zur Feststellung einer Erbkrankheit ist konventionswidrig. In: *Newsletter Menschenrechte* 4, S. 265–266
- Schreiwis, C.; Bornschein, U.; Burguiere, E.; Kerimoglu, C.; Schreiter, S.; Dannemann, M.; Goyal, S.; Rea, E.; French, C.; Puliyadi, R.; Groszer, M. et al. (2014): Humanized Foxp2 accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(39), S. 14253–14258
- Schuelke, M.; Wagner, K.; Stolz, L.; Hübner, C.; Riebel, T.; Kömen, W.; Braun, T.; Tobin, J.; Lee, S.-J. (2004): Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. In: *New England Journal of Medicine* 350, S. 2682–2688
- Schultz, S. (2008): Vermeidung oder Rechtfertigung. Kritische Begriffe zu Pränataldiagnostik in der Defensive. In: *Gen-ethischer Informationsdienst* (188), S. 21–25
- Sciencewise (Department for Business, Energy & Industrial Strategy) (2018): Case Study: Medical Frontiers: Debating Mitochondrial Replacement. <http://sciencewise.org.uk/wp-content/uploads/2018/09/Mitochondrial-Replacement-Therapy-Case-Study.pdf> (24.6.2021)
- Sciencewise; Nuffield Council on Bioethics (2016): Public dialogue on genome editing. Why? When? Who? Report of a workshop on public dialogue for genome editing. <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Public-Dialogue-on-Genome-Editing-workshop-report.pdf> (24.6.2021)
- Scott, C.; Selin, C. (2019): What to Expect When Expecting CRISPR Baby Number Four. In: *American Journal of Bioethics* 19(3), S. 7–9
- Scott, R.; Wilkinson, S. (2017): Germline Genetic Modification and Identity: the Mitochondrial and Nuclear Genomes. In: *Oxford Journal of Legal Studies* 37(4), S. 886–915
- Senior, M. (2017): After Glybera’s withdrawal, what’s next for gene therapy? In: *Nature Biotechnology* 35, S. 491–492
- Senior, M. (2018): Rollout of high-priced cell and gene therapies forces payer rethink. In: *Nature Biotechnology* 36, S. 291–292
- Seoane-Vazquez, E.; Shukla, V.; Rodriguez-Monguio, R. (2019): Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. In: *EMBO Molecular Medicine* 11(3), Artikel e9992
- Serrano, L.; Liang, L.; Chang, Y.; Deng, L.; Maulion, C.; Nguyen, S.; Tischfield, J. (2011): Homologous recombination conserves DNA sequence integrity throughout the cell cycle in embryonic stem cells. In: *Stem Cells and Development* 20(2), S. 363–374
- Shakespeare, T. (2015): Gene editing: Heed disability views. In: *Nature* 527, S. 446
- Shalem, O.; Sanjana, N.; Zhang, F. (2015): High-throughput functional genomics using CRISPR–Cas9. In: *Nature Reviews Genetics* 16, S. 299–311
- Sharma, A.; Khan, J.; Devereaux, P. (2015): Is crowdfunding a viable source of clinical trial research funding? In: *The Lancet* 386(9991), S. 338
- Sharma, S.; Petsalaki, E. (2018): Application of CRISPR-Cas9 Based Genome-Wide Screening Approaches to Study Cellular Signalling Mechanisms. In: *International Journal of Molecular Sciences* 19(4), S. 933

- Shen, B.; Zhang, W.; Zhang, J.; Zhou, J.; Wang, J.; Chen, L.; Wang, L.; Hodgkins, A.; Iyer, V.; Huang, X.; Skarnes, W. (2014): Efficient genome modification by CRISPR-Cas9 nickase with minimal off-target effects. In: *Nature Methods* 11(4), S. 399–402
- Shen, M.; Arbab, M.; Hsu, J.; Worstell, D.; Culbertson, S.; Krabbe, O.; Cassa, C.; Liu, D.; Gifford, D.; Sherwood, R. (2018): Predictable and precise template-free CRISPR editing of pathogenic variants. In: *Nature* 563, S. 646–651
- Shendure, J.; Akey, J. (2015): The origins, determinants, and consequences of human mutations. In: *Science* 349(6255), S. 1478–1483
- Sheridan, C. (2017): CRISPR patent estate splinters. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 808–809
- Sheridan, C. (2018): Go-ahead for first in-body CRISPR medicine testing. *Nature Biotechnology*, 14.12.2018, doi: <https://doi.org/10.1038/d41587-018-00003-2> (24.6.2021)
- Sherkow, J. (2017): CRISPR, Patents, and the Public Health. In: *The Yale Journal of Biology and Medicine* 90(4), S. 667–672
- Sheth, S.; Weiss, M.; Parisi, M.; Ni, Q. (2017): Clinical and Economic Burden of Transfusion-Dependent β -Thalassemia in Adult Patients in the United States. In: *Blood* 130(Suppl. 1), S. 2095
- Shi, Y.; Inoue, H.; Wu, J.; Yamanaka, S. (2016): Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 16, S. 115–130
- Shukla-Jones, A.; Friedrichs, S.; Winickoff, D. (2018): Gene editing in an international context. Scientific, economic and social issues across sectors. OECD Science, Technology and Industry Working Papers Nr. 2018/04, Paris
- Simmet, K.; Zakhartchenko, V.; Philippou-Massier, J.; Blum, H.; Klymiuk, N.; Wolf, E. (2018): OCT4/POU5F1 is required for NANOG expression in bovine blastocysts. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115(11), S. 2770–2775
- Smith, C.; Gore, A.; Yan, W.; Abalde-Atristain, L.; Li, Z.; He, C.; Wang, Y.; Brodsky, R.; Zhang, K.; Cheng, L.; Ye, Z. (2014): Whole-genome sequencing analysis reveals high specificity of CRISPR/Cas9 and TALEN-based genome editing in human iPSCs. In: *Cell Stem Cell* 15(1), S. 12–13
- Smith, G. (2012): Deliberative democracy and mini-publics. In: Geissel, B.; Newton, K. (Hg.): *Evaluating democratic innovations. Curing the democratic malaise?* London, S. 90–111
- Smitz, J.; Gilchrist, R. B. (2016): Are human oocytes from stem cells next? In: *Nature Biotechnology* 34, S. 1247–1248
- Smolenski, J. (2015): CRISPR/Cas9 and Germline Modification: New Difficulties in Obtaining Informed Consent. In: *American Journal of Bioethics* 15(12), S. 35–37
- Sniekers, S.; Stringer, S.; Watanabe, K.; Jansen, P.; Coleman, J.; Krapohl, E.; Taskesen, E.; Hammerschlag, A.; Okbay, A.; Zabaneh, D.; Amin, N. et al. (2017): Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. In: *Nature Genetics* 49, S. 1107–1112
- So, D.; Kleiderman, E.; Touré, S.; Joly, Y. (2017): Disease Resistance and the Definition of Genetic Enhancement. In: *Frontiers in Genetics* 8, doi: 10.3389/fgene.2017.00040
- Solloch, U.; Lang, K.; Lange, V.; Böhme, I.; Schmidt, A.; Sauter, J. (2017): Frequencies of gene variant CCR5- Δ 32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. In: *Human Immunology* 78(11-12), S. 710–717
- Solovieff, N.; Cotsapas, C.; Lee, P.; Purcell, S.; Smoller, J. (2013): Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. In: *Nature Reviews Genetics* 14, S. 483–495
- Song, L.; Isasi, R. (2020): The Regulation of Human Germline Genome Modification in the People’s Republic of China. In: Boggio, A.; Romano, C.; Almqvist, J. (Hg.): *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies*. Cambridge, S. 469–499

- Soto-Lafontaine, M.; Dondorp, W.; Provoost, V.; de Wert, G. (2017): Dealing with treatment and transfer requests: how PGD-professionals discuss ethical challenges arising in everyday practice. In: *Medicine, Health Care, and Philosophy* 21, S. 375–386
- Spalding, R.; Chen, C. (2018): With \$ 9 Billion Juno Deal, Celgene Doubles Down on Cancer. Bloomberg, 22.1.2018, www.bloomberg.com/news/articles/2018-01-22/celgene-to-buy-juno-for-9-billion-signaling-cancer-aspirations (24.6.2021)
- Sparrow, R. (2014): In vitro eugenics. In: *Journal of Medical Ethics* 40(11), S. 725–731
- Spektrum.de (1999): Keimbahn. www.spektrum.de/lexikon/biologie/keimbahn/35717 (22.6.2021)
- Sprecher, F. (2017): Genom Editierung an menschlichen Embryonen: Herausforderungen des Rechts. In: *Aktuelle juristische Praxis* 26(12), S. 1471–1485
- Squitieri, F.; Gellera, C.; Cannella, M.; Mariotti, C.; Cislighi, G.; Rubinsztein, D.; Almqvist, E.; Turner, D.; Bachoud-Lévi, A.-C.; Simpson, S.; Delatycki, M. (2003): Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. In: *Brain* 126(4), S. 946–955
- Stadtmauer, E.; Fraietta, J.; Davis, M.; Cohen, A.; Weber, K.; Lancaster, E.; Mangan, P.; Kulikovskaya, I.; Gupta, M.; Chen, F.; Tian, L. et al. (2020): CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. In: *Science* 367(6481), Artikel eaba736
- Stier, M.; Schöne-Seifert, B. (2013): The argument from potentiality in the embryo protection debate: finally »depotentialized«? In: *American Journal of Bioethics* 13(1), S. 19–27
- Stoppa-Lyonnet, D. (2016): The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? In: *European Journal of Human Genetics* 24(Suppl. 1), S. S3-S9
- Su, S.; Hu, B.; Shao, J.; Shen, B.; Du, J.; Du, Y.; Zhou, J.; Yu, L.; Zhang, L.; Chen, F.; Sha, H. et al. (2016): CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients. In: *Scientific reports* 6; Artikel 20070
- Suter, S. (2016): In vitro gametogenesis: just another way to have a baby? In: *Journal of Law and the Biosciences* 3(1), S. 87–119
- de Sutter, P. (2017): The use of new genetic technologies in human beings. Report. Council of Europe, Parliamentary Assembly Doc. 14328, Straßburg
- Sykora, P.; Caplan, A. (2017): The Council of Europe should not reaffirm the ban on germline genome editing in humans. In: *EMBO Reports* 18(11), S. 1871–1872
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2015): Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie (Sauter, A.; Albrecht, S.; van Doren, D.; König, H.; Reiß, T.; Trojok, R.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 164, Berlin
- TAB (2019): Aktueller Stand und Entwicklungen der Präimplantationsdiagnostik (Albrecht, S.; Grüber, K.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 182, Berlin
- Tang, L.; Zeng, Y.; Du, H.; Gong, M.; Peng, J.; Zhang, B.; Lei, M.; Zhao, F.; Wang, W.; Li, X.; Liu, J. (2017): CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. In: *Molecular Genetics and Genomics* 292(3), S. 525–533
- Taupitz, J. (2014): Kommentierung zu § 8. In: Günther, H.-L.; Taupitz, J.; Kaiser, P. (Hg.): *Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen*. Stuttgart
- Taupitz, J. (2016a): Geltende Rechtslage. In: *Deutscher Ethikrat* 2016b, S. 21–30
- Taupitz, J. (2016b): Publikumsdiskussion. In: *Deutscher Ethikrat* 2016b, S. 39–46
- Taupitz, J.; de Wert, G.; Wrenzycki, C.; Reinhardt, K. (2016): Erstes Baby nach Keimbahntherapie mit Zellkern-Transfer lebend geboren. *Science Media Center*, 27.9.2016, www.sciencemedia-center.de/alle-angebote/research-in-context/details/news/erstes-baby-nach-keimbahntherapie-mit-zellkern-transfer-lebend-geboren/ (24.6.2021)

- Taupitz, J.; Woopen, C.; Prainsack, B.; Buyx, A. (2019): Globales Moratorium für Keimbahn Eingriffe mittels Genome Editing. Science Media Center, 13.3.2019, www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/research-in-context/details/news/globales-moratorium-fuer-keimbahneingriffe-mittels-genome-editing/ (24.6.2021)
- Taylor, N. (2018): Merck KGaA taps CRUK, ICR for source of cancer candidates. Fierce Biotech, 16.1.2018, www.fiercebiotech.com/biotech/merck-kgaa-taps-cruk-icr-for-source-cancer-candidates (24.6.2021)
- Thakor, R.; Anaya, N.; Zhang, Y.; Vilanilam, C.; Siah, K.; Wong, C.; Lo, A. (2017): Just how good an investment is the biopharmaceutical sector? In: *Nature Biotechnology* 35, S. 1149–1157
- The Economist (2018): Hunting for a cure: Cancer is a curse, but also a growth market for investors. 1.2.2018, www.economist.com/finance-and-economics/2018/02/01/cancer-is-a-curse-but-also-a-growth-market-for-investors (24.6.2021)
- Thompson, A.; Walters, M.; Kwiatkowski, J.; Rasko, J.; Ribeil, J.-A.; Hongeng, S.; Magrin, E.; Schiller, G.; Payen, E.; Semeraro, M.; Moshous, D. et al. (2018a): Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia. In: *New England Journal of Medicine* 378, S. 1479–1493
- Thompson, D.; Aboulhoda, S.; Hysolli, E.; Smith, C.; Wang, S.; Castanon, O.; Church, G. (2018b): The future of multiplexed eukaryotic genome engineering. In: *ACS Chemical Biology* 13(2), S. 313–325
- Thorn, P. (2008): Reproduktives Reisen. Expertise, pro familia – Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung e. V. Frankfurt a. M., www.profamilia.de/fileadmin/publikationen/Fachpublikationen/expertise_reproduktives_reisen.pdf (24.6.2021)
- Timmerman, L. (2011): Amgen to Acquire BioVex for Up To \$ 1B, to Obtain Cancer-Killing Virus Therapy. Xconomy, 24.1.2011, <https://xconomy.com/boston/2011/01/24/amgen-to-acquire-biovex-for-up-to-1b-to-obtain-cancer-killing-virus-therapy/> (24.6.2021)
- Tipanee, J.; Chai, Y.; VandenDriessche, T.; Chuah, M. (2017): Preclinical and clinical advances in transposon-based gene therapy. In: *Bioscience Reports* 37(6), doi 10.1042/BSR20160614
- Tischkowitz, M.; Hodgson, S. (2003): Fanconi anaemia. In: *Journal of Medical Genetics* 40(1), S. 1–10
- Tomlinson, T. (2018): A CRISPR Future for Gene-Editing Regulation: A Proposal for an Updated Biotechnology Regulatory System in an Era of Human Genomic Editing. In: *Fordham Law Review* 87(1), S. 437–483
- Torgersen, H.; Schmidt, M. (2012): Perspektiven der Kommunikation für die Synthetische Biologie. In: Weitze, M.-D.; Pühler, A.; Heckl, W.; Müller-Röber, B.; Renn, O.; Weingart, P.; Wess, G. (Hg.): *Biotechnologie-Kommunikation. Kontroversen, Analysen, Aktivitäten*. Berlin/Heidelberg, S. 113–154
- Treff, N.; Zimmerman, R.; Bechor, E.; Hsu, J.; Rana, B.; Jensen, J.; Li, J.; Samoilenko, A.; Mowrey, W.; van Alstine, J.; Leondires, M. et al. (2019): Validation of concurrent preimplantation genetic testing for polygenic and monogenic disorders, structural rearrangements, and whole and segmental chromosome aneuploidy with a single universal platform. In: *European Journal of Medical Genetics* 62(8), Artikel 103647
- Tsai, S.; Nguyen, N.; Malagon-Lopez, J.; Topkar, V.; Aryee, M.; Joung, J. (2017): CIRCLE-seq. a highly sensitive in vitro screen for genome-wide CRISPR-Cas9 nuclease off-targets. In: *Nature Methods* 14, S. 607–614
- Tu, Z.; Yang, W.; Yan, S.; Yin, A.; Gao, J.; Liu, X.; Zheng, Y.; Zheng, J.; Li, Z.; Yang, S.; Li, S. et al. (2017): Promoting Cas9 degradation reduces mosaic mutations in non-human primate embryos. In: *Scientific reports* 7, Artikel 42081
- UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) (1998): Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights, adopted 11.11.1997. Records of the General Conference, Twenty-ninth Session, Paris, 21.10.–12.11.1997. Vol. 1: Resolutions. Paris, S. 41–46

- Urnov, F. (2018): Genome Editing B.C. (Before CRISPR): Lasting Lessons from the »Old Testament«. In: *The CRISPR Journal* 1(1), S. 34–46
- Vaidya, M. (2018): Outcome-based contracts viable for Kymriah, but US payers still unsure. *Pharmaceutical Technology*, 30.7.2018, www.pharmaceutical-technology.com/comment/outcome-based-contracts-kymriah/ (22.6.2021)
- Vallier, L. (2015): Putting induced pluripotent stem cells to the test. In: *Nature Biotechnology* 33, S. 1145–1146
- Venditti, C. (2021): Safety questions for AAV gene therapy. In: *Nature Biotechnology* 39, S. 24–26
- Verma, I.; Weitzman, M. (2005): Gene therapy: twenty-first century medicine. In: *Annual Review of Biochemistry* 74, S. 711–738
- Verma, P.; Greenberg, R. (2016): Noncanonical views of homology-directed DNA repair. In: *Genes & Development* 30(10), S. 1138–1154
- vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.) (2018): Somatische Gentherapie. vfa-Positionspapier, Berlin
- Visscher, P.; Wray, N.; Zhang, Q.; Sklar, P.; McCarthy, M.; Brown, M.; Yang, J. (2017): 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. In: *The American Journal of Human Genetics* 101(1), S. 5–22
- Visseaux, B.; Charpentier, C.; Ozanne, A.; Nizard, A.; Drumard, S.; Fagard, C.; Glohi, D.; Damond, F.; Brun-Vézinet, F.; Matheron, S.; Descamps, D.; ANRS CO5 HIV-2 Cohort (2015): Tropism distribution among antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. In: *Aids* 29(16), S. 2209–2212
- Visser, M.; Kayser, M.; Palstra, R.-J. (2012): HERC2 rs12913832 modulates human pigmentation by attenuating chromatin-loop formation between a long-range enhancer and the OCA2 promoter. In: *Genome Research* 22(3), S. 446–455
- Vizthum, W. (1985): Die Menschenwürde als Verfassungsbegriff. In: *Juristen Zeitung* 40(5), S. 201–209
- Vohland, K.; Diekämper, J.; Moormann, A.; Nettke, T.; Rössig, W. (2017): Vor welchen Herausforderungen steht der Diskurs mit der Öffentlichkeit über neue Ansätze der Genomeditierung? *Forschung zu Vermittlung und Partizipation*. In: *Zeitschrift für Medizin – Ethik – Recht* 8(1), S. 33–42
- Voss, K. (2014): *Internet & Partizipation – Einleitung*. In: Voss, K. (Hg.): *Internet und Partizipation*. Wiesbaden, S. 9–23
- Waddington, S.; Kramer, M.; Hernandez-Alcoceba, R.; Buckley, S.; Themis, M.; Coutelle, C.; Prieto, J. (2005): In utero gene therapy: current challenges and perspectives. In: *Molecular Therapy* 11(5), S. 661–676
- Wagner, D. (2007): *Der gentechnische Eingriff in die menschliche Keimbahn: Rechtlich-ethische Bewertung. Nationale und internationale Regelungen im Vergleich*. Frankfurt a. M.
- Wagner, D.; Amini, L.; Wendering, D.; Burkhardt, L.-M.; Akyüz, L.; Reinke, P.; Volk, H.-D.; Schmuck-Henneresse, M. (2018): High prevalence of *Streptococcus pyogenes* Cas9-reactive T cells within the adult human population. In: *Nature Medicine* 25, S. 242–248
- Wagner, J.; Wickman, E.; DeRenzo, C.; Gottschalk, S. (2020): CAR T Cell Therapy for Solid Tumors: Bright Future or Dark Reality? In: *Molecular Therapy* 28(11), S. 2320–2339
- Wainberg, M.; Merico, D.; DeLong, A.; Frey, B. (2018): Deep learning in biomedicine. In: *Nature Biotechnology* 36, S. 829–838
- Waldschmidt, A.; Klein, A.; Tamayo, M. (2009): *Das Wissen der Leute. Bioethik, Alltag und Macht im Internet*. Wiesbaden
- Walton, D. (2017): The Slippery Slope Argument in the Ethical Debate on Genetic Engineering of Humans. In: *Science and Engineering Ethics* 23(6), S. 1507–1528
- Walz, S.; Kast, A.; Schulze, G.; Born, L.; Krüger, K.; Niggemeier, K.; Jahn, M.; Leven, B.; Schilling, P. (2012): *Handbuch zur Partizipation*. Senatsverwaltung für Stadtentwicklung und Umwelt Berlin (Hg.), Berlin,

- https://www.stadtentwicklung.berlin.de/soziale_stadt/partizipation/download/Handbuch_Partizipation.pdf (22.6.2021)
- Wang, D.; Liu, S.; Warrell, J.; Won, H.; Shi, X.; Navarro, F.; Clarke, D.; Gu, M.; Emani, P.; Yang, Y.; Xu, M. et al. (2018): Comprehensive functional genomic resource and integrative model for the human brain. In: *Science* 362(6420), Artikel eaat8464
- Wang, H.; La Russa, M.; Qi, L. (2016): CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. In: *Annual Review of Biochemistry* 85, S. 227–264
- Wang, J.-J.; Ge, W.; Liu, J.-C.; Klinger, F.; Dyce, P.; de Felici, M.; Shen, W. (2017): Complete in vitro oogenesis: retrospects and prospects. In: *Cell Death and Differentiation* 24, S. 1845–1852
- Wang, T.; Wei, J.; Sabatini, D.; Lander, E. (2014): Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system. In: *Science* 343(6166), S. 80–84
- Wapinski, O.; Chang, H. (2011): Long noncoding RNAs and human disease. In: *Trends in Cell Biology* 21(6), S. 354–361
- Wapler, F. (2018): Reproduktive Autonomie: rechtliche und rechtsethische Überlegungen. In: Baer, S.; Sacksofsky, U. (Hg.): *Autonomie im Recht – geschlechtertheoretisch vermessen*. Baden-Baden, S. 185–213
- WD (Wissenschaftliche Dienste) (2018): *Fragen zum Crowdfunding*. Deutscher Bundestag, Ausarbeitung Nr. WD 4 - 3000 – 050/18, Berlin
- Wehling, P. (2011): Von der eingeladenen zur uneingeladenen Beteiligung: ein neues Verständnis partizipativer Technikgestaltung? Vortrag, TA'11: Partizipation in Technikfragen – Legitime Hoffnung oder bloße Illusion? 20.6.2011, Wien, https://www.oeaw.ac.at/fileadmin/Institute/ITA/PDF/events/conf/ta11/ta11_wehling.pdf (22.6.2021)
- Wehling, P.; Viehöver, W. (2014): »Uneingeladene« Partizipation der Zivilgesellschaft. Ein kreatives Element der Governance von Wissenschaft. In: Grande, E.; Jansen, D.; Jarren, O.; Rip, A.; Schimank, U.; Weingart, P. (Hg.): *Neue Governance der Wissenschaft. Reorganisation – externe Anforderungen – Medialisierung*. Bielefeld, S. 213–234
- Wertz, D.; Knoppers, B. (2002): Serious genetic disorders: Can or should they be defined? In: *American Journal of Medical Genetics* 108(1), S. 29–35
- Wexler, N. (2004): Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(10), S. 3498–3503
- White, D.; Rabago-Smith, M. (2011): Genotype-phenotype associations and human eye color. In: *Journal of Human Genetics* 56, S. 5–7
- WHO (World Health Organization) (2019a): Report of the first meeting. Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing, <https://www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/GenomeEditing-FirstMeeting-Report-FINAL.pdf> (24.6.2021)
- WHO (2019b): WHO-RUSH Human genome editing 1st advisory committee VPC. www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/Human-genome-editing-1st-advisory-committee-VPC.pdf (24.6.2021)
- WHO (2019c): Statement on governance and oversight of human genome editing. 26.7.2019, www.who.int/news-room/detail/26-07-2019-statement-on-governance-and-oversight-of-human-genome-editing (24.6.2021)
- Wicke, N.; Taddicken, M. (2020): Listen to the audience(s)! Expectations and characteristics of expert debate attendants. *Journal of Science Communication* 19(4), Artikel A02

- Wiegel, M. (2019): Demonstration gegen »künstliche Befruchtung für alle«. FAZ, 6.10.2019, www.faz.net/aktuell/politik/ausland/demonstration-gegen-kuenstliche-befruchtung-fuer-alle-in-paris-16419866.html (24.6.2021)
- Wienert, B.; Wyman, S.; Richardson, C.; Yeh, C.; Akcakaya, P.; Porritt, M.; Morlock, M.; Vu, J.; Kazane, K.; Watry, H.; Judge, L. et al. (2019): Unbiased detection of CRISPR off-targets in vivo using DISCOVER-Seq. In: *Science* 364(6437), S. 286–289
- Wiesemann, C. (2018): Bürgerbeteiligung und die Demokratisierung der Ethik. In: *Ethik in der Medizin* 30, S. 285–288
- de Wilde, S.; Guchelaar, H.; Zandvliet, M.; Meij, P. (2016): Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. In: *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development* 3, Artikel 16073
- Wippermann, A.; Campos, M. (2016): *Genome Editing Technologies. The Patient Perspective*. Genetic Alliance UK, London
- Wissenschaft im Dialog; Leopoldina (2019): *Genomchirurgie im Diskurs. Dokumentation zu den Veranstaltungen im Rahmen des Teilprojekts »Genomchirurgie im Diskurs mit der Öffentlichkeit«*. https://www.wissenschaft-im-dialog.de/fileadmin/user_upload/Projekte/Genomchirurgie_im_Diskurs/Dokumente/19_GCD_Dokumentation_oeffentlicheVeranstaltungen.pdf (24.6.2021)
- Witte, S. (2018): Genbaby geboren: Kirchen warnen vor Selektion und Menschen-Design. *Neue Osnabrücker Zeitung*, 28.11.2018, <https://www.noz.de/deutschland-welt/politik/artikel/1596908/genbaby-geboren-kirchen-warnen-vor-selektion-und-menschen-design> (20.9.2021)
- Wolbring, G. (2015): Gene editing: Govern ability expectations. In: *Nature* 527, S. 446
- Wolf, D.; Morey, R.; Kang, E.; Ma, H.; Hayama, T.; Laurent, L.; Mitalipov, S. (2017): Concise Review. Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer: A Horse in the Race? In: *Stem Cells* 35(1), S. 26–34
- von Wolff, M.; Haaf, T. (2020): In-vitro-Fertilisations-Technologien und Kindergesundheit. Risiken, Ursachen und mögliche Konsequenzen. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 117, S. 23–30
- Wolinetz, C.; Collins, F. (2019): NIH supports call for moratorium on clinical uses of germline gene editing. In: *Nature* 567, S. 175
- Wolpe, P.; Rommelfanger, K. (2017): Ethical principles for the use of human cellular biotechnologies. In: *Nature Biotechnology* 35, S. 1050–1058
- Wu, Y.; Zhou, H.; Fan, X.; Zhang, Y.; Zhang, M.; Wang, Y.; Xie, Z.; Bai, M.; Yin, Q.; Liang, D.; Tang, W. (2015): Correction of a genetic disease by CRISPR-Cas9-mediated gene editing in mouse spermatogonial stem cells. In: *Cell Research* 25, S. 67–79
- Wynne, B. (1992): Misunderstood misunderstanding: social identities and public uptake of science. In: *Public Understanding of Science* 1(3), S. 281–304
- Wynne, B. (2007): Public Participation in Science and Technology: Performing and Obscuring a Political-Conceptual Category Mistake. In: *East Asian Science, Technology and Society* 1, S. 99–110
- Xiong, H.; Alipanahi, B.; Lee, L.; Bretschneider, H.; Merico, D.; Yuen, R. C.; Hua, Y.; Gueroussov, S.; Najafabadi, H.; Hughes, T. (2015): The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease. In: *Science* 347(6218), Artikel 1254806
- Xu, L.; Wang, J.; Liu, Y.; Xie, L.; Su, B.; Mou, D.; Wang, L.; Liu, T.; Wang, X.; Zhang, B.; Zhao, L. et al. (2019): CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. In: *New England Journal of Medicine* 381, S. 1240–1247

- Xu, Y.; Shi, Y.; Fu, J.; Yu, M.; Feng, R.; Sang, Q.; Liang, B.; Chen, B.; Qu, R.; Li, B.; Yan, Z. et al. (2016): Mutations in PADI6 cause female infertility characterized by early embryonic arrest. In: *The American Journal of Human Genetics* 99(3), S. 744–752
- Yamashiro, C.; Sasaki, K.; Yabuta, Y.; Kojima, Y.; Nakamura, T.; Okamoto, I.; Yokobayashi, S.; Murase, Y.; Ishikura, Y.; Shirane, K.; Sasaki, H. et al. (2018): Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. In: *Science* 362(6412), S. 356–360
- Yang, L.; Grishin, D.; Wang, G.; Aach, J.; Zhang, C.; Chari, R.; Homsy, J.; Cai, X.; Zhao, Y.; Fan, J.; Seidman, C. et al. (2014): Targeted and genome-wide sequencing reveal single nucleotide variations impacting specificity of Cas9 in human stem cells. In: *Nature communications* 5, Artikel 5507
- Yang, S.; Chang, R.; Yang, H.; Zhao, T.; Hong, Y.; Kong, H.; Sun, X.; Qin, Z.; Jin, P.; Li, S.; Li, X.-J. (2017): CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease. In: *The Journal of Clinical Investigation* 127(7), S. 2719–2724
- Yang, X.; Debonneuil, E.; Zhavoronkov, A.; Mishra, B. (2016): Cancer megafunds with in silico and in vitro validation: accelerating cancer drug discovery via financial engineering without financial crisis. In: *Oncotarget* 7(36), S. 57671–57678
- Ye, X.; Gao, G.; Pabin, C.; Raper, S.; Wilson, J. (1998): Evaluating the potential of germ line transmission after intravenous administration of recombinant adenovirus in the C3H mouse. In: *Human Gene Therapy* 9(14), S. 2135–2142
- Yee, J.-K. (2016): Off-target effects of engineered nucleases. In: *FEBS Journal* 283(17), S. 3239–3248
- Yin, H.; Kauffman, K.; Anderson, D. (2017): Delivery technologies for genome editing. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 16(6), S. 387–399
- Yong, E. (2018): The CRISPR Baby Scandal Gets Worse by the Day. *The Atlantic*, 4.12.2018, www.theatlantic.com/science/archive/2018/12/15-worrying-things-about-crispr-babies-scandal/577234/ (24.6.2021)
- Yotova, R. (2017): The Regulation of Genome Editing and Human Reproduction Under International Law, EU Law and Comparative Law. Report on Regulation. Nuffield Council on Bioethics, <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Report-regulation-GEHR-for-web.pdf> (22.6.2021)
- You, L.; Tong, R.; Li, M.; Liu, Y.; Xue, J.; Lu, Y. (2019): Advancements and Obstacles of CRISPR-Cas9 Technology in Translational Research. In: *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* 13, S. 359–370
- Zeng, Y.; Li, J.; Li, G.; Huang, S.; Yu, W.; Zhang, Y.; Chen, D.; Chen, J.; Liu, J.; Huang, X. (2018): Correction of the Marfan Syndrome Pathogenic FBN1 Mutation by Base Editing in Human Cells and Heterozygous Embryos. In: *Molecular Therapy* 26(11), S. 2631–2637
- Zhang, F.; Lupski, J. (2015): Non-coding genetic variants in human disease. In: *Human Molecular Genetics* 24(R1), S. R102–R110
- Zhang, J.; Liu, H.; Luo, S.; Lu, Z.; Chávez-Badiola, A.; Liu, Z.; Yang, M.; Merhi, Z.; Silber, S.; Munné, S.; Konstantinidis, M. et al. (2017): Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. In: *Reproductive Biomedicine Online* 34(4), S. 361–368
- Zhang, W.; von Versen-Höynck, F.; Kapphahn, K.; Fleischmann, R.; Zhao, Q.; Baker, V. (2019): Maternal and neonatal outcomes associated with trophoctoderm biopsy. In: *Fertility and Sterility* 112(2), S. 283–290
- Zhen, S.; Li, X. (2017): Oncogenic Human Papillomavirus. Application of CRISPR/Cas9 Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. In: *Cellular Physiology and Biochemistry* 44, S. 2455–2466
- Zhou, C.; Sun, Y.; Yan, R.; Liu, Y.; Zuo, E.; Gu, C.; Han, L.; Wei, Y.; Hu, X.; Zeng, R.; Li, Y. et al. (2019): Off-target RNA mutation induced by DNA base editing and its elimination by mutagenesis. In: *Nature* 571, S. 275–278

- Zhou, C.; Zhang, M.; Wei, Y.; Sun, Y.; Sun, Y.; Pan, H.; Yao, N.; Zhong, W.; Li, Y.; Li, W.; Yang, H.; Chen, Z.-J. (2017): Highly efficient base editing in human trippronuclear zygotes. In: *Protein & Cell* 8(10), S. 772–775
- Zhou, J.; Park, C.; Theesfeld, C.; Yuan, Y.; Sawicka, K.; Darnell, J.; Scheckel, C.; Fak, J.; Tajima, Y.; Darnell, R.; Troyanskaya, O. (2018a): Whole-genome deep learning analysis reveals causal role of noncoding mutations in autism. In: *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/319681>
- Zhou, J.; Theesfeld, C.; Yao, K.; Chen, K.; Wong, A.; Troyanskaya, O. (2018b): Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk. In: *Nature Genetics* 50, S. 1171–1179
- Zischewski, J.; Fischer, R.; Bortesi, L. (2017): Detection of on-target and off-target mutations generated by CRISPR/Cas9 and other sequence-specific nucleases. In: *Bio-technology Advances* 35(1), S. 95–104
- Zou, J.; Huss, M.; Abid, A.; Mohammadi, P.; Torkamani, A.; Telenti, A. (2019): A primer on deep learning in genomics. In: *Nature Genetics* 51, S. 12–18
- Zuccaro, M.; Xu, J.; Mitchell, C.; Marin, D.; Zimmerman, R.; Rana, B.; Weinstein, E.; King, R.; Palmerola, K.; Smith, M.; Tsang, S. et al. (2020): Allele-Specific Chromosome Removal after Cas9 Cleavage in Human Embryos. In: *Cell* 183(6), S. 1650–1664
- Zuo, E.; Sun, Y.; Wei, W.; Yuan, T.; Ying, W.; Sun, H.; Yuan, L.; Steinmetz, L.; Li, Y.; Yang, H. (2019): Cytosine base editor generates substantial off-target single-nucleotide variants in mouse embryos. In: *Science* 364(6437), S. 289–292

8 Anhang

8.1 Abbildungen

	Seite
Abb. Z.1 Mögliche Anwendungsfelder von somatischen Gentherapien und Keimbahninterventionen mittels Genome Editing.....	9
Abb. 2.1 Schematische Darstellung der am weitesten genutzten Designernukleasen (oben) sowie der Base und Prime Editors (unten).....	33
Abb. 4.1 Einstellungen zu möglichen Anwendungen des Genome Editings am Menschen in unterschiedlichen Ländern	109

8.2 Kästen

	Seite
Kasten 2.1 Genome-Editing-Werkzeuge	31
Kasten 2.2 Somatische gen- und zellbasierte Therapien: grundsätzliche Vorgehensweisen und Verfahren des Gentransfers.....	37
Kasten 2.3 Als Medikamente zugelassene Gentherapien	39
Kasten 2.4 Herausforderungen von Genome-Editing-Ansätzen – Off-Target-Effekte.....	44
Kasten 2.5 Herausforderungen von Genome-Editing-Ansätzen – Kontrolle der zellulären Reparaturmechanismen	45
Kasten 2.6 Genome-Editing-Experimente mit menschlichen Embryonen in vitro.....	48
Kasten 2.7 Erste genomeditierte Kinder in China – was die bekannt gewordenen wissenschaftlichen Daten zeigen.....	52
Kasten 3.1 Ethische Aspekte der im November 2018 bekannt gewordenen Versuche zu Keimbahneingriffen.....	67
Kasten 3.2 Rückblick auf frühere Prognosen vor dem Hintergrund der realen Entwicklung.....	80
Kasten 4.1 Chronologie ausgewählter internationaler Diskurs- aktivitäten	90
Kasten 5.1 Wichtige Rechtsquellen für die somatische Gentherapie	115
Kasten 5.2 Auszüge aus dem Embryonenschutzgesetz	118
Kasten 5.3 Regulierung von Eingriffen am menschlichen Genom in ausgewählten Ländern	128
Kasten 6.1 Veranschlagte Preise somatischer Gentherapien	140
Kasten 6.2 Die Preisfindung für Medikamente in Deutschland	141
Kasten 6.3 Bisherige Behandlungskosten monogener Erbkrankheiten	144

8.3 Abkürzungen

AAV	adenoassoziierte Viren
AMG	Arzneimittelgesetz
ESchG	Embryonenschutzgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARRIGE	Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BRCA	Breast-Cancer(-Gen)/Brustkrebsgen
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
CAR	chimärer Antigenrezeptor
Cas	CRISPR-associated/CRISPR zugeordnet
CRISPR	clustered regularly interspaced short palindromic repeats/unterbrochen gebündelt auftretende, regelmäßig kurze Palindromwiederholungen
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DH-BIO	Committee on Bioethics/Bioethikausschuss des Europarats
DIB	Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie
DNA	Desoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
ELSA	ethische, rechtliche und soziale Aspekte
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration/Lebens- und Arzneimittelbehörde
FuE	Forschung und Entwicklung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
GenTG	Gentechnikgesetz
GWAS	genomweite Assoziationsstudien
HDR	homology-directed repair
HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IBC	International Bioethics Committee/Internationaler Ausschuss für Bioethik
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
iPS-Zellen	induzierte pluripotente Stammzellen
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	künstliche Intelligenz
LCA	Leber'sche kongenitale Amaurose

NAS	National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine/ Nationale Akademien der Wissenschaften, Ingenieurwissenschaften und Medizin
(c-)NHEJ	(classical) non-homologous end joining
PID	Präimplantationsdiagnostik
RNA	Ribonucleic acid/Ribonukleinsäure
RRI	Responsible Research and Innovation
RSA	Risikostrukturausgleich
SCID	severe combined immunodeficiency/schwerer kombinierter Immundefekt
SMA	spinale Muskelatrophie
TALEN	Transcription-Activator-like-Effector-Nukleasen
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization/ Organisation der Vereinten Nationen für Bildung, Wissenschaft und Kultur
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
ZFN	Zinkfingernukleasen

8.4 Glossar

Arretierung: Stopp der Entwicklung eines Embryos (Ende der Zellteilungen).

autolog: von dem/der Behandelten selbst stammend (z. B. Zellen, die bei der Zelltherapie verwendet werden).

autosomal: von Genen abhängig (bzw. diese betreffend), die nicht auf den Geschlechtschromosomen liegen.

Beta(β)-Thalassämie: Gruppe von erblichen Erkrankungen mit in der Regel autosomal-rezessivem Erbgang, bei denen der für den Sauerstofftransport wichtige rote Blutfarbstoff nicht mehr oder in nicht genügend hoher Menge gebildet werden kann.

Blastozyste: Form des Embryos etwa ab dem 5. Tag nach Befruchtung, wenn sich innere (Embryoblast) und äußere Zellmasse (Trophektoderm als Hülle) ausdifferenzieren und sich ein mit Flüssigkeit gefüllter Hohlraum (Blastozystenhöhle) bildet.

BRCA: Breast-Cancer-Gene; zwei Gene (BRCA-1 und -2), die in mutierter Form mit deutlich höheren Wahrscheinlichkeiten insbesondere für Brust-, Eierstock-, Dickdarm- und Prostatakrebs einhergehen.

CAR-T-Zelltherapie: Chimäre Antigenrezeptoren (CAR) sind mit gentechnischen Methoden hergestellte Hybridmoleküle. Sie umfassen Proteinanteile, über welche die Erkennung verschiedener Strukturen (Antigene) programmiert werden kann, sowie T-Zellrezeptoranteile, die bestimmte Immunzellen (T-Zellen) aktivieren können. Über die stabile Integration der Gene für CAR in T-Zellen, meist aus den jeweiligen Behandelten (autologe T-Zellen), entsteht eine Art Designer-T-Killerzellen, die – rückübertragen in den Körper der Behandelten – Krebszellen mit entsprechenden Antigenen zerstören können.

CRISPR-Cas: Methode des Genome-Editing; bei CRISPR-Cas handelt es sich um ein ursprünglich in Bakterien in verschiedenen Varianten vorkommendes Abwehrsystem gegen Viren. Die Entdeckung seiner Funktionsweise ermöglichte es, das System für die gezielte Veränderung von Erbgut in Zellen zu adaptieren; die Forscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna erhielten dafür 2020 den Nobelpreis für Chemie. CRISPR steht für unterbrochen gebündelt auftretende, regelmäßig kurze Palindromwiederholungen (»clustered regularly interspaced short palindromic repeats«). Über die für seine Funktion wichtigen, palindromischen DNA-Sequenzen im Erbgut von Bakterien wurde das System ursprünglich entdeckt. Palindrome (griechisch palindromos = zurücklaufend) sind DNA-Abschnitte, die in jedem der beiden DNA-Stränge in jeweils entgegengesetzte Richtung die gleiche Basenabfolge enthalten und so nach Ablesen stabile RNA-Strukturen bilden können. Cas bedeutet CRISPR-assoziiert und bezeichnet die Proteinkomponente, die den DNA-Doppelstrang an einer über eine kurze RNA-Sequenz vorgegebenen Stelle der Zielsequenz schneidet.

De-novo-Mutationen: genetische Veränderungen, die zum ersten Mal bei einem Familienmitglied als Folge von Mutationen in einer Keimzelle (Ei- oder Samenzelle) eines der Elternteile auftreten oder die in der befruchteten Eizelle selbst während der frühen Embryogenese entstehen.

Deletion: Genetische Mutation, bei der ein Basenpaar oder eine längere Sequenz der DNA verloren geht.

Deliberation: wörtlich Beratschlagung, bezeichnet ein Verfahren demokratischer Meinungs- und Willensbildung, bei dem die sachorientierte, zwanglose Diskussion im Vordergrund steht.

Delivery: bezeichnet im Zusammenhang von Gentherapien den Gentransfer in Zielzellen außerhalb des Körpers (ex vivo) oder im Körper (in vivo) der Behandelten.

Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid – DNA): ein Biomolekül, das in den Chromosomen vorkommt und das bei allen bisher gefundenen, noch existierenden Lebewesen (mit Ausnahme von Viren mit RNA als Erbgut) den Träger der Erbinformation und damit die materielle Basis der Gene darstellt. DNA besteht aus einer spezifischen Abfolge von Basen (bestimmte chemische Verbindungen; bei DNA kommen die Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin als Bausteine vor), die als Paare in Form einer gewundenen, doppelten Helix angeordnet sind (sogenannter Doppelstrang).

dominant: ein ererbtes Merkmal bzw. eine Krankheit, das/die sich bereits ausbildet, wenn nur eine der beiden Genkopien eine entsprechende Veränderung aufweist.

Doppelstrangbruch: schwere Beschädigung der DNA, bei der beide Stränge gemeinsam durchtrennt werden.

Eizellspende: fortpflanzungsmedizinische Behandlung, bei der die Eizelle einer Frau in vitro befruchtet und einer anderen Frau eingesetzt wird. Die Durchführung ist in Deutschland durch das ESchG verboten.

Elektroporation: Methode, bei der die die Zellen umhüllende Membran (Plasmamembran) mithilfe von Elektropulsen kurzzeitig durchlässig gemacht wird, um beispielsweise DNA- und RNA-Moleküle oder Proteine in Zellen einzubringen.

Embryo: werdender Mensch in der frühesten Entwicklungsphase der Schwangerschaft, also von der Verschmelzung der Zellkerne von Ei- und Samenzelle bis zum Abschluss der Organbildung nach etwa 9 Wochen. Nach diesem Zeitpunkt spricht man vom Fötus.

Embryonenadoption: Weitergabe von Embryonen, die bei einer fortpflanzungsmedizinischen Behandlung entstanden sind, aber nicht zur Einpflanzung verwendet werden. Ein solcher Embryo kann bei einer anderen Frau eingepflanzt und von dieser ausgetragen werden. Das Verfahren ist in Deutschland unter bestimmten Umständen erlaubt.

Embryonentransfer: Übertragung von einem oder mehreren in vitro gezeugten Embryonen in die Gebärmutter einer Frau.

Enhancement: hier verstanden als gezielte genetische Veränderung, mit der bestimmte körperliche oder kognitive Merkmale bzw. Fähigkeiten optimiert werden sollen, ohne dass es dafür eine medizinische Indikation gibt.

epigenetisch: Oberbegriff für molekulare Mechanismen in Zellen, die Einfluss auf das Ablesen der genetischen Information und auf die Ausprägung von Merkmalen haben, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern - auf diese Weise kann die im Erbgut festgelegte Information (festgelegter Genotyp) vergleichsweise flexibel ein- und umgesetzt werden (unterschiedlicher Phänotyp). Epigenetische Veränderungen können auch an Tochterzellen weitergegeben werden.

Ethikdumping: kritische Bezeichnung für die Ausnutzung niedrigerer ethischer Standards in anderen Ländern bei grenzüberschreitenden (z. B. Forschungs-)Aktivitäten.

Fanconi-Anämie: seltene, schwere Erbkrankheit mit fortschreitendem Knochenmarksversagen (einschließlich Blutarmut), verschiedener Fehlbildungen und der Neigung zur Ausbildung unterschiedlicher Krebsformen (wie Leukämien).

Fertilität: Fruchtbarkeit; Fähigkeit, ein lebensfähiges Kind zu zeugen bzw. auszutragen.

Fötus: Bezeichnung für ein werdendes Kind in der Gebärmutter nach Ausbildung der Organe nach etwa 9 Wochen bis zur Geburt.

Genome Editing: Verfahren zur gezielten Veränderung des Erbguts, die sich in unterschiedlichen Zellen (einschließlich des Menschen) anwenden lassen. Im Vergleich zu früheren gentechnischen Methoden lassen sich Genome-Editing-Verfahren, insbesondere CRISPR-Cas, relativ einfach, schnell und breit anwenden. Genome-Editing-Verfahren wie CRISPR-Cas, TALENs und ZFN verbinden jeweils eine Funktion zur Erkennung spezifischer Sequenzen im Erbgut mit einer Funktion zum Schneiden des DNA-Doppelstrangmoleküls. Dadurch lassen sich Gene gezielt ausschalten bzw. Reparaturmechanismen der Zelle zur Veränderung der DNA nutzen.

Gentherapie: Verfahren, bei denen genetisches Material in Gewebe oder Zellen eingebracht wird, um Krankheiten zu bekämpfen oder zu verhindern. Die eingebrachten Gensequenzen müssen dabei nicht notwendigerweise den Funktionsausfall eines defekten Gens (z. B. bei einer monogenen Erbkrankheit) kompensieren, sondern können beispielsweise auch dazu dienen, Immunzellen so zu verändern, dass sie »kranke« Zellen (z. B. Krebszellen) erkennen und zerstören können. Gentherapien können auf dem Einbringen zusätzlicher Gene, dem Ausschalten von Genen oder der Veränderung (Reparatur) der Gensequenz beruhen.

Gentransfer: Genetisches Material bzw. die Werkzeuge zur Veränderung des Erbguts können in Zellen im Körper der Patientin/des Patienten eingebracht oder außerhalb des Körpers in zuvor entnommene Zellen übertragen werden, die anschließend zurückübertragen werden. Das Einbringen zusätzlicher Gene erfolgt derzeit vorzugsweise über virale Vektoren. Genome-Editing-Werkzeuge lassen sich als Gene über virale Vektoren oder als RNA (Messenger-RNA, Guide-RNA) oder als fertige Protein-RNA-Komplexe über nicht virale Verfahren (z. B. Elektroporation oder Lipidnanopartikel) in Zellen einbringen.

Guide-RNA: kurzes RNA-Molekül, das als Bestandteil von CRISPR-Cas-basierten Genome-Editing-Werkzeugen mit einer entsprechenden komplementären Zielsequenz im Genom interagiert und so die Funktion der Erkennung der Sequenzposition übernimmt, an der der DNA-Strang geschnitten werden soll.

gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice – GMP): Grundsätze und Anforderungen, die bei der Herstellung von Arzneimitteln und Therapeutika zu beachten sind und auf die sich Rechtsverordnungen beziehen. Dazu zählen allgemeine Anforderungen wie auch konkrete Herstellungsbedingungen, im Fall von Gentherapien etwa spezielle Reinraumlabore.

gute klinische Praxis (Good Clinical Practice – GCP): international anerkannte, rechtlich verankerte Richtlinien für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Studien; in Deutschland Bestandteil des AMG.

hämatopoetische Stammzellen: blutbildende Stammzellen.

Hämophilie: Erbkrankheit, bei der die Blutgerinnung gestört ist und z. B. Wunden länger bluten bzw. Spontanblutungen auftreten können.

heterozygot: die zwei im Genom vorkommenden Allele (Zustandsformen eines Gens mit bestimmtem Ort auf einem Chromosom) sind unterschiedlich.

Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA): britische Behörde für die Regulierung und Überwachung der Fortpflanzungsmedizin. Organisatorisch ist die HFEA dem Gesundheitsministerium zugeordnet, sie operiert allerdings weitgehend unabhängig.

Humanes Immundefizienz-Virus (HIV): unbehandelt Auslöser des erworbenen Immundefizienzsyndroms (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS).

homology-directed repair (HDR): ein möglicher Reparaturmechanismus eines Doppelstrangbruchs im Genom von Zellen. Dabei werden Bruchstellen meist mithilfe von in der Zelle vorliegenden bzw. eingebrachten homologen Sequenzen als Matrize vergleichsweise ineffizient repariert.

homozygot: die zwei im Genom vorkommenden Allele (Zustandsformen eines Gens mit bestimmtem Ort auf einem Chromosom) sind identisch.

Huntington-Krankheit: erbliche, degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems. Sie zeigt sich typischerweise bei Erwachsenen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und führt zu Bewegungsstörungen (wie unwillkürliche, unregelmäßige Bewegungen) sowie zu psychischen Störungen und kognitiven Beeinträchtigungen, bis hin zu schwerer Demenz.

intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI): Verfahren der künstlichen Befruchtung, bei dem eine Samenzelle mittels einer Kanüle direkt in die Eizelle (in das Zytoplasma) eingebracht wird.

Implantation: Einpflanzen des Embryos in die Gebärmutter der Frau.

in vitro: in kontrollierter Laborumgebung, z. B. einer Petrischale oder in einem Reagenzglas.

in vivo/ex vivo: in Zellen bzw. im Körper der behandelten Person/außerhalb des Körpers bzw. in Zellen, die dem Körper entnommen wurden.

in silico: im Computer, z. B. bei Simulationen biologischer Vorgänge mithilfe von Computerprogrammen.

In-vitro-Fertilisation (IVF): Verfahren der künstlichen Befruchtung, bei dem Eizelle und Spermien außerhalb des Körpers der Frau zusammengebracht werden, z. B. in einer Petrischale.

Indikation: Angemessenheit, Notwendigkeit einer medizinischen Maßnahme.

induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen): Stammzellen, die durch Reprogrammierung aus ausgereiften Körperzellen hergestellt wurden und die viele unterschiedliche Gewebetypen bilden können.

Insertion: genetische Mutation, bei der ein Basenpaar oder eine längere Sequenz in die DNA eingefügt wird.

Insertionsmutagenese: Entstehung einer möglicherweise gravierenden Mutation infolge des nicht zielgenauen Einbaus von Genabschnitten, z. B. wenn die zusätzliche Sequenz in den funktionalen Bereich oder in der Nähe eines vorhandenen Gens eingebaut und dieses dadurch entweder ausgeschaltet oder aber unerwünscht aktiviert wird; im schlimmsten Fall entstehen in der Konsequenz Krebszellen.

investigator-initiated trials: Studien, die von Forschenden bzw. Forschungseinrichtungen ohne primär kommerzielles Interesse durchgeführt werden (im Gegensatz zu Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen initiiert werden).

Keimbahn: bei vielzelligen Tieren diejenigen Zellen, aus denen die Keimzellen (Spermien, Eizellen) hervorgehen und über die das väterliche bzw. mütterliche Erbgut an die Nachkommen weitergegeben wird. Den Keim(bahn)zellen gegenüber steht die große Mehrzahl der verschiedenen Arten von Körper- bzw. somatischen Zellen.

klinische Studie/Anwendung: Studie/Anwendung am Menschen; vor der Zulassung eines Medikaments und der regulären Anwendung am Menschen ist z. B. im Rahmen von Studien am Menschen zu testen, ob das Medikament sicher und wirksam ist. Die Studien müssen dazu einem bestimmten Protokoll folgen, dessen Rahmen ethische und rechtliche Bestimmungen bilden. Klinische Studien laufen in der Regel in mehreren Phasen ab (I bis III), in denen die Population allmählich vergrößert und der anvisierten Zielgruppe angenähert wird. Auch nach einer Zulassung wird die Anwendung weiter in Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht (Phase IV).

Konsensuskonferenz: partizipatives Verfahren der Problemlösung; bei einer Konsensuskonferenz wird eine Gruppe von (ca. 15) Bürger/innen eingeladen, in einem mehrtägigen strukturierten Diskussionsprozess unter Einschluss der Öffentlichkeit Fragestellungen festzulegen, Informationen und Meinungen von Fachleuten und anderen Quellen einzuholen, zum Thema zu debattieren und schließlich ein Abschlussstatement zu den Punkten zu formulieren, zu denen sie einen Konsens finden konnten. Dabei wird darauf geachtet, dass die Teilnehmenden Laien sind und unterschiedliche gesellschaftliche Gruppen repräsentieren (ohne dabei vorab festgelegte Interessen zu vertreten).

Konsensusstudie: meist mehrmonatige interdisziplinäre Expertenstudie mit dem Ziel, das verfügbare Wissen zu einer Fragestellung bzw. einem Thema und daraus ableitbare Empfehlungen zu erarbeiten, dabei können Konsultationen, Gutachten sowie Reviewstudien zum Einsatz kommen.

Leber'sche kongenitale Amaurose (LCA): ererbte Funktionsstörung der Netzhaut mit degenerativen Erscheinungsformen; bereits bei der Geburt besteht eine ausgeprägte Sehbeeinträchtigung oder Blindheit. Je nach verursachender Mutation werden Subtypen unterschieden, bei LCA 10 etwa ist das Gen CEP290 betroffen.

Messenger-RNA (mRNA): Boten-RNA; entsteht durch das Ablesen eines Gens und enthält die Information zur Herstellung eines von dem Gen kodierten Proteins.

Mitochondrien: von Membranen umgebene Zellbestandteile (Organellen), welche die Zellen mit Energie versorgen, aber auch weitere wichtige Funktionen in Zellen haben. Sie besitzen ein eigenes (jedoch nicht alle ihre Funktionen und Strukturen kodierendes) Genom (mitochondriale DNA) und werden in der Regel bei der Befruchtung nur über die Mutter, also über die Eizelle, weitergegeben (die väterlichen Mitochondrien werden nach der Befruchtung abgebaut).

Mitochondrienersatztherapie: Behandlungsmöglichkeit, um die Vererbung von Mutationen der mitochondrialen DNA, die bei Nachkommen zu schweren Erkrankungen führen können, zu verhindern. Dazu wird entweder eine spendete, fremde Eizelle entkernt und der Zellkern der Eizelle einer von einer Mitochondrienfehlfunktion betroffenen Frau in diese eingesetzt, befruchtet und schließlich ausgetragen (Spindeltransfer). Oder aber beide Eizellen werden zunächst befruchtet, dann werden die Vorkerne der Keimzellen des Elternpaares in die Eizelle der Spenderin (bei der die Vorkerne zuvor entfernt wurden) eingesetzt und der resultierende Embryo wird eingesetzt und ausgetragen (Vorkerntransfer). Je nach Vorgehensweise erfolgt also zunächst der Zellkerntransfer und dann die Befruchtung oder es werden zunächst die Eizelle der Spenderin und der betroffenen Frau befruchtet und danach erfolgt ein Austausch der Vorkerne (d. h. der noch nicht vollständig miteinander verschmolzenen Kerne der Eizelle und des befruchtenden Spermiums). Klinische Erfahrungen wurden bisher nur in einigen wenigen Fällen in Mexiko, der Ukraine und Griechenland dokumentiert.

Modell (hier im Sinn von Krankheitsmodell): in der Grundlagenforschung und Präklinik zur Erforschung von Krankheiten oder der Wirkung von Medikamenten verwendete Zellen, Gewebe oder auch ganze Organismen. Die Herausforderung besteht darin, ein Modell zu finden bzw. gezielt zu kreieren, das die Vorgänge im menschlichen Körper möglichst gut widerspiegelt, um übertragbare Erkenntnisse zu gewinnen. Mithilfe von Computerprogrammen lassen sich Krankheitsabläufe zum Teil auch simulieren (In-silico-Modelle).

monogen: durch nur ein Gen verursacht.

Mosaik: hier Unterschiede im Erbgut zweier Zellen des gleichen Organismus; beispielsweise können bei einer PID in zwei Zellen eines Embryos unterschiedliche Genvarianten bzw. Mutationen gefunden werden.

Mukoviszidose: auch zystische Fibrose genannt, eine angeborene Stoffwechselerkrankung mit rezessivem Erbgang. Körperflüssigkeiten wie Bronchialschleim oder Bauchspeicheldrüsensekret werden zäh und klebrig, Organe wie Lunge oder Bauchspeicheldrüse werden geschädigt und es kommt u. a. zu Atemproblemen und Verdauungsstörungen.

multigen: eine Krankheit gilt als multigen (oder auch genetisch multifaktoriell) bedingt, wenn mehrere Gene oder ihr Zusammenspiel (auch mit nicht genetischen Faktoren) als Auslöser angenommen werden.

muskuläre Dystrophie: Oberbegriff für verschiedene erbliche Muskelerkrankungen, die sich in Muskelschwäche und (progressivem) Muskelschwund äußern. Beispiele sind die Muskeldystrophie Duchenne als häufigste Form im Kindesalter sowie die myotone Dystrophie als häufigste Form im Erwachsenenalter.

Mutation: eine zufällige oder bewusst herbeigeführte Veränderung der Erbinformation.

Nidation: Einnistung des Embryos in der Gebärmutter Schleimhaut (ca. am 6. Tag nach der Befruchtung).

non-homologous end joining (NHEJ): schneller, aber ungenauer Reparaturmechanismus für Doppelstrangbrüche im Genom von Zellen. Dabei wird die Bruchstelle zunächst stabilisiert und die gebrochenen Enden werden direkt verbunden (repariert), d. h. ohne die Hilfe einer DNA-Matrize mit homologer Sequenz (wie es unter natürlichen Umständen das zweite homologe Chromosom sein kann; vgl. HDR). Dabei kommt es in der Regel zu kurzen Insertionen oder Deletionen.

Nuklease: Enzym, das Nukleinsäuren wie beispielsweise DNA abbauen kann; als Teil von Genome-Editing-Werkzeugen (wie CRISPR-Cas, TALENs oder ZFN) werden Nukleasen gezielt programmiert, um an einer bestimmten Stelle der DNA einen Doppelstrangbruch herbeizuführen.

On-/Off-Target-Veränderungen: nicht beabsichtigte Veränderungen am Ort der eigentlichen Zielsequenz (»on target«) bzw. an anderen Stellen des Genoms als der eigentlichen Zielsequenz (»off target«), die bei Eingriffen ins Genom auftreten können.

Orphanmedikamente: Medikamente für seltene lebensbedrohliche bzw. chronische Erkrankungen, von denen EU-weit weniger als 5 von 10.000 Menschen betroffen sind. Für Orphanmedikamente gelten in der EU besondere Bedingungen der Zulassung und Vermarktung, die Anreize zur Entwicklung dieser Arzneimittel bieten sollen.

Oviedo-Konvention: Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin des Europarats vom 4. April 1997. Die Konvention ist eine rechtlich bindende internationale Vereinbarung zu bioethischen Fragen, die den Schutz der Menschenrechte im Bereich der Biomedizin sicherstellen soll. Sie wurde bisher von 29 Staaten ratifiziert, neben Staaten wie Großbritannien, Österreich, Belgien, den Niederlanden, Italien, Schweden und Russland zählt Deutschland bisher nicht zu den Vertragsstaaten, da es Kritik an den Regelungen zur fremdnützigen Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen gab und der Schutz von Embryonen als zu liberal empfunden wurde.

Pluripotenz: Fähigkeit von Zellen (wie embryonalen Stammzellen oder iPS-Zellen), sich in alle Zelltypen, mit Ausnahme der extraembryonalen Gewebe wie der Plazenta, entwickeln zu können.

polygen: durch mehrere Gene bzw. deren Zusammenwirken bedingt.

präklinische Studie: Studien anhand von Zellkulturen und mithilfe von Tierversuchen, um vor der Durchführung von klinischen Studien am Menschen grundlegende Risiko- bzw. Sicherheitsfragen zu beantworten. Die dabei gewonnenen Daten bilden die Grundlage für die Beantragung der Zulassung klinischer Studien.

rezessiv: ein ererbtes Merkmal bzw. eine Krankheit, das/die sich erst ausbildet, wenn beide Genkopien entsprechende Veränderungen aufweisen.

Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid – RNA): Biomolekül, das in Zellen u. a. die Funktion der Umsetzung genetischer Information in Proteine erfüllt. Wie DNA besteht RNA aus einer spezifischen Abfolge von Basen, die allerdings in der Regel als Einzelstrang vorliegen.

severe combined immunodeficiency (SCID; schwerer kombinierter Immundefekt): eine Gruppe von lebensbedrohlichen Störungen des Immunsystems, die auf unterschiedlichen genetischen Defekten beruhen.

Sichelzellenkrankheit: erbliche Erkrankung der roten Blutkörperchen, bei der eine veränderte Form von Hämoglobin (sauerstoffbindendes Protein in roten Blutkörperchen) gebildet wird. Mit steigenden Mengen der veränderten Hämoglobinform und sinkendem Sauerstoffgehalt (z. B. bei schweren Anstrengungen) werden die roten Blutkörperchen sichelförmig, weniger elastisch und zerbrechlicher, was Verschlüsse der Blutgefäße und Anämie zur Folge haben kann.

SKIP-Argumente: in der Debatte um die Schutzwürdigkeit früher Embryonen herangezogene Argumente, die sich auf Fragen der Zugehörigkeit zur Spezies Mensch (S), der Kontinuität der Entwicklung bis hin zum erwachsenen Menschen (K), der Identität des Organismus (I) sowie des Potenzials (P) bereits des einzelligen Embryos, sich zu einem erwachsenen Menschen zu entwickeln, beziehen.

solider Tumor: Tumore, die im Gegensatz zu Leukämien eine diskrete Tumormasse bilden, wie beispielsweise Brust-, Dickdarm- oder Prostata Tumore.

somatisch: auf den Körper, auf Körperzellen bezogen (nicht auf Keimzellen gerichtet und damit die Vererbung beeinflussend).

spinale Muskelatrophie (SMA): Erbkrankheit, bei der für die Muskelaktivierung notwendige Nervenzellen im Rückenmark geschädigt werden und nach und nach absterben. Es kommt zu zunehmender Muskelschwäche sowie Muskelschwund (Muskelatrophie) und Lähmungserscheinungen. In ihrer schwersten Form (SMA Typ 1) treten erste Anzeichen bei Säuglingen noch vor dem 6. Lebensmonat auf und die Kinder sterben meist vor Erreichen des zweiten Lebensjahres.

Spindeltransfer: Verfahren des Zellkerntransfers, bei dem der Zellkern einer reifen Eizelle, also die spindelförmig in der Eizelle arrangierten Chromosomen, entnommen und in eine andere, zuvor entkernte Eizelle eingesetzt wird.

Target: Zielort bzw. Zielsequenz bei einem gentechnischen Eingriff mittels Genome Editing.

Totipotenz: Fähigkeit von Zellen (wie befruchteten Eizellen und embryonalen Zellen während der ersten Zellteilungen), sich zu einem kompletten Organismus, einschließlich (eigener) extraembryonaler Zellen bzw. Zelltypen (wie der späteren Nachgeburt), entwickeln zu können.

Transcription-Activator-like-Effector-Nukleasen (TALEN): Seit 2010 eingesetzte Methode des Genome-Editings, bei der das Werkzeug gezielt aus DNA-bindenden (TALE-Repeats, für die Erkennung der Zielsequenz) und DNA-schneidenden Proteinteilen verschiedener Organismen hergestellt wird.

translationale Forschung/Medizin: Überführung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in klinische Studien und die spätere Anwendung.

tripronuklear: Embryonen werden als tripronuklear bezeichnet, wenn die Eizelle mit zwei Samenzellen befruchtet wurde oder sich nach der Befruchtung unnormal entwickelt hat, sodass drei Vorkerne (statt der üblichen zwei) entstehen. Tripronukleare Embryonen gelten als nicht lebensfähig, weil sie meist in frühen Schwangerschaftsstadien abgestoßen werden. In seltenen Fällen können sie sich aber weiterentwickeln und es können Kinder geboren werden (die allerdings die Geburt nur kurz überleben und schwere Fehlbildungen aufweisen).

Vektor: Vehikel zur Übertragung von genetischem Material in eine Zelle, z. B. ein Plasmid oder ein verändertes Virus.

Vorkerntransfer: Verfahren des Zellkerntransfers, bei dem die Vorkerne einer befruchteten Eizelle (bei der der Befruchtungsvorgang noch nicht abgeschlossen ist) entnommen und in eine andere, ebenfalls im Vorkernstadium nach Befruchtung befindliche, jedoch entkernte Eizelle eingesetzt wird.

Zellkerntransfer: Begriff für Verfahren (z. B. Spindeltransfer, Vorkerntransfer), mit denen sich der Kern einer Zelle in eine andere übertragen lässt.

Zelltherapie: Transplantation von Zellen (patienteneigen oder fremd, jeweils ggf. gezielt verändert) zur Behandlung von Krankheiten.

Zinkfingernukleasen (ZFN): Seit Mitte der 1990er Jahre entwickelte Methode des Genome-Editing, bei der das Werkzeug gezielt aus DNA-bindenden (Zinkfinger-, für die Erkennung der Zielsequenz) und DNA-schneidenden Proteinteilen verschiedener Organismen hergestellt wird.

Zygote: befruchtete Eizelle nach Verschmelzung von mütterlichem und väterlichem Genom.