



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

März 2017 | Diskussion Nr. 10

Ethische und rechtliche Beurteilung des *genome editing* in der Forschung an humanen Zellen

Ethical and legal assessment of genome editing in research on human cells

Bei diesem Diskussionspapier handelt es sich um einen Beitrag der genannten Autorinnen und Autoren.

This Discussion Paper is a contribution by the authors mentioned.

Impressum

Herausgeber

Prof. Dr. Jörg Hacker
Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)

Gestaltung und Satz

unicom Werbeagentur GmbH, Berlin

Redaktion

Dr. Johannes Fritsch
Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Kontakt: johannes.fritsch@leopoldina.org
Datum: März 2017

Druck

druckhaus köthen GmbH & Co. KG
Friedrichstr. 11/12
06366 Köthen (Anhalt)
druckhaus@koethen.de

ISBN 978-3-8047-3730-3

Bibliografische Information der deutschen Nationalbibliothek

Die deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie, detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© 2017 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V. –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale)

Ethische und rechtliche Beurteilung des *genome editing* in der Forschung an humanen Zellen

Ethical and legal assessment of genome editing in research on human cells

**Ulla Bonas
Bärbel Friedrich
Johannes Fritsch
Albrecht Müller
Bettina Schöne-Seifert
Henning Steinicke
Klaus Tanner
Jochen Taupitz
Jörg Vogel
Marcel Weber
Ernst-Ludwig Winnacker**

Inhalt/*Contents*

1.	Hintergrund.....	4
2.	Position zu genetischen Eingriffen an Körperzellen, Keimbahnzellen und Embryonen	7
3.	Deutsche Rechtslage zur Forschung an Keimbahnzellen und Embryonen	10
4.	Notwendigkeit einer erneuten differenzierten Debatte zum Embryonenschutz	13
5.	Autoren des Diskussionspapiers	14
1.	<i>Background</i>	<i>17</i>
2.	<i>Position on genetic interventions in somatic cells, germline cells and embryos.....</i>	<i>20</i>
3.	<i>Legal situation in Germany for research on germline cells and embryos.....</i>	<i>23</i>
4.	<i>The need for a renewed and differentiated debate on embryo protection</i>	<i>26</i>
5.	<i>Authors of the Discussion Paper.....</i>	<i>27</i>

1. Hintergrund

In den letzten Jahren haben Forscher sogenannte programmierbare Genscheren (Nukleasen) entdeckt und weiterentwickelt, die es möglich machen, Genome, d. h. die Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle, mit bisher nicht dagewesener Präzision an einer vorgegebenen Stelle zu schneiden und in weiteren Schritten zu modifizieren. Für diese zielgenauen Genveränderungen, die zusammen mit großen Fortschritten bei der Genomsequenzierung betrachtet werden müssen, wurden die Begriffe „Genomchirurgie“ und in Analogie zur Editierung eines Buchtextes *genome editing* eingeführt. Die dabei verwendeten molekularen Genscheren, z. B. TALENs und CRISPR-Cas, werden stetig weiterentwickelt und weltweit zunehmend in der Grundlagenforschung sowie in der praxisbezogenen Forschung, etwa in der Biotechnologie, der Pflanzen- und Tierzucht und der Medizin, eingesetzt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die deutschen Wissenschaftsakademien haben bereits im September 2015 mit der Stellungnahme „Chancen und Grenzen des *genome editing*“ darüber informiert und Empfehlungen zum Umgang mit diesen Methoden¹ ausgesprochen.

Die Breite der Anwendungsmöglichkeiten des *genome editing*, insbesondere in der Humanmedizin, hat auf internationaler Ebene bereits eine umfangreiche öffentliche Debatte angestoßen, die mit dem *International Summit on Human Gene Editing* im Dezember 2015 in Washington DC ihren Auftakt fand.² In der Zwischenzeit haben sich zahlreiche Wissenschaftsinstitutionen rund um den Globus, darunter der englische *Nuffield Council on Bioethics*, die *Amerikanischen National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* und das *American College of Medical Genetics and Genomics* in Form von Stellungnahmen und Reports zu Bewertung, Entwicklung und Einsatz des humanen ge-

1 Die Stellungnahme ist abrufbar unter: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf

2 Weitere Informationen unter: <http://nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/> (letzter Zugriff: 21. Februar 2017).

nome editing geäußert.³ Auch die *Federation of European Academies of Medicine* (FEAM) veranstaltete am 28. April 2016 in Paris einen Workshop unter dem Titel „European Workshop on Human Genome Editing: Opportunities and Challenges for Europe“, dessen Ergebnisse in Form eines Reports veröffentlicht wurden.⁴

In dieser Debatte wird einerseits der potentielle Nutzen der neuen Methoden diskutiert, andererseits werden auch Bedenken zu potentiellen Risiken und Grenzüberschreitungen geäußert. Zwar basieren die Methoden des *genome editing* auf den zahlreichen Fortschritten, die die molekulargenetische Forschung und die damit verbundenen Technologien in den letzten 50 Jahren hervorgebracht haben, aber sie erlauben erstmals Eingriffe mit so hoher Präzision und Effizienz, dass derartige Fortschritte eine Neubewertung der Situation erforderlich machen.

Die Möglichkeiten des *genome editing* können zusammen mit den Erkenntnissen aus der Genomsequenzierung dazu beitragen, unser Verständnis genetischer Erkrankungen maßgeblich zu verbessern und die Entwicklung neuer Therapien zu beschleunigen. So wurden bereits klinische Studien an HIV-infizierten Patienten durchgeführt. Hierbei wurde das *CCR5*-Gen, das einen Oberflächenrezeptor von Immunzellen kodiert, mit Hilfe von Genschere so verändert, dass diese Zellen anschließend nicht mehr mit HIV infiziert werden konnten. Im Rahmen der Studie konnte ein großer Teil der in die Versuche einbezogenen Patienten die antiretroviralen HIV-Medikamente vollständig absetzen.⁵ Weite-

-
- 3 Vgl. Nuffield Council on Bioethics (2016). Genome editing: an ethical review. Abrufbar unter: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>. Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Abrufbar unter: www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance (jeweils letzter Zugriff: 21. Februar 2017). Weiterhin ACMG Board of Directors (2017). Genome editing in clinical genetics: points to consider: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine* (2017; doi:10.1038/gim.2016.195).
 - 4 Abrufbar unter: www.interacademies.net/File.aspx?id=31273 (letzter Zugriff: 15. März 2017).
 - 5 Vgl. Reardon S. (2015). Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies. *Nature*, 527(7577), 146-147. Tebas P. et al. (2014). Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *New England Journal of Medicine*, 370(10), 901-910. Siehe auch Pressemeldung von Sangamo BioSciences unter: <http://investor.sangamo.com/press-releases/detail/309/sangamo-biosciences-presents-phase-2-immunological-data> (letzter Zugriff: 21. Februar 2017).

re klinische Studien, etwa zur Behandlung verschiedener Krebsformen⁶ und zur Therapie erblicher Erkrankungen⁷ wie Hämophilie oder Morbus Hunter, einer besonders schweren geistigen Behinderung, laufen derzeit. Anfang 2016 wurden zudem mehrere Arbeiten im Mausmodell zur gentherapeutischen Behandlung der vergleichsweise häufigen erblichen Duchenne-Muskeldystrophie veröffentlicht, die auf Defekten in einem einzigen Gen beruht.⁸

6 Vgl. Reardon S. (2016). First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. *Nature*, doi:10.1038/nature.2016.20137. Cyranoski D. (2016). Chinese scientists to pioneer first human CRISPR trial. Gene-editing technique to treat lung cancer is due to be tested in people in August. *Nature*, 535, 476-477.

7 Siehe www.sangamo.com/pipeline/index.html (letzter Zugriff: 21. Februar 2017).

8 Vgl. Nelson C. E. et al. (2015). In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, aad5143. Tabebordbar M. et al. (2015). In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science*, aad5177. Long C. et al. (2015). Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*, aad5725.

2. Position zu genetischen Eingriffen an Körperzellen, Keimbahnzellen und Embryonen

Der Einsatz des *genome editing* an Körperzellen (somatischen Zellen), beispielsweise zum Wirkstoffscreening für die Entwicklung von Medikamenten, zur Identifizierung von Biomarkern für die zielgruppenspezifische Diagnostik oder auch zur somatischen Gentherapie, wirft nach Meinung vieler, so auch der Autoren dieses Diskussionspapiers, keine neu zu diskutierenden spezifischen ethischen und rechtlichen Fragen auf.⁹

Auch wenn demgegenüber der Einsatz des *genome editing* in der Forschung an Embryonen¹⁰ und an Keimbahnzellen (Spermien, Eizellen und ihre direkten Vorläuferzellstadien)¹¹ spezifische Bedenken aufwirft, ist er nach Meinung der Autoren nicht grundsätzlich ethisch abzulehnen. Generell gilt natürlich zunächst, dass die betreffenden Forschungsprojekte in transparenter Weise durchgeführt und die daraus resultierenden Ergebnisse nach Begutachtung umfassend veröffentlicht werden müssen. Dazu vertreten die Autoren dieses Diskussionspapiers die folgenden Positionen:

- I. Einsatz von *genome editing* zur Erforschung der menschlichen Embryonalentwicklung.** Die menschliche Embryonalentwicklung weicht in einer Reihe von Aspekten, wie beispielsweise der Genexpression und der Zelldifferenzierung, deutlich von der Entwicklung

9 Vgl. Leopoldina et al. (2015). Chancen und Grenzen des *genome editing*. Abrufbar unter: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf.

10 In diesem Diskussionspapier wird der Begriff „Embryo“ nach Definition des deutschen Embryonenschutzgesetzes verwendet: „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.“

11 Keimbahnzellen sind alle Zellen, die in einer direkten Entwicklungslinie von der befruchteten Eizelle über die embryonalen, fötalen und adulten Gonaden bis zu den befruchtungsfähigen Ei- und Samenzellen stehen.

bei Tieren, z. B. der Maus¹², ab. Daher sind Erkenntnisse aus Tierexperimenten in diesem Forschungsbereich nur begrenzt auf den Menschen übertragbar. Der Einsatz von *genome editing* an menschlichen Keimbahnzellen und frühen Embryonen ist für das Verständnis der frühen menschlichen Embryonalentwicklung von besonderer Relevanz und wird daher in mehreren international angesehenen Forschungsinstitutionen, z. B. am Karolinska-Institut in Schweden¹³, praktiziert. Auf Basis dieser Ergebnisse könnten beispielsweise die Verfahren der In-vitro-Fertilisation (IVF) verbessert und neue Therapieansätze für genetische Erkrankungen entwickelt werden.¹⁴

II. Erforschung von Keimbahntherapien und -effekten. Jede gezielte Keimbahnveränderung mit Auswirkungen auf einen später geborenen Menschen sollte beim derzeitigen Stand der Forschung unterbleiben. Bevor ein Eingriff in die Keimbahn überhaupt in Erwägung gezogen werden kann, muss zunächst ein vertretbar niedriges Risiko dieser Intervention im Vergleich zur Erbkrankheit, die es zu vermeiden gilt, erreicht werden. Die empirischen Grundlagen für diese Abschätzung und die anschließende normative Beurteilung der Risiken und Chancen einer Keimbahntherapie können nur durch entsprechende Forschung geschaffen werden. Besondere Relevanz hat hier die Forschung zur somatischen Gentherapie und darauf aufbauend die Forschung an Keimbahnzellen und Embryonen.

III. Verwendung von Embryonen für Forschungszwecke. Auch in Deutschland sollten Embryonen für medizinische Forschungszwecke verwendet werden dürfen. Angesichts der kontroversen gesellschaftlichen Positionen zum Embryonenschutz und vor dem Hintergrund der Tatsache, dass trotz langanhaltender Debatten keine Auflösung des grundlegenden Dissenses zu erwarten ist, besteht ein vernünftiger rechtspolitischer Kompromiss darin, nur "verwaiste"

12 Vgl. Blakeley P. et al. (2015). Defining the three cell lineages of the human blastocyst by single-cell RNA-seq. *Development* 142.18: 3151-3165. Petropoulos S. et al. (2016). Single-Cell RNA-Seq Reveals Lineage and X Chromosome Dynamics in Human Preimplantation Embryos. *Cell*, 165.4, 1012-1026.

13 Vgl. www.nature.com/news/gene-editing-research-in-human-embryos-gains-momentum-1.19767 (letzter Zugriff: 21. Februar 2017).

14 Vgl. Reich J. et al. (2015). Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Abrufbar unter: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf (letzter Zugriff: 21. Februar 2017).

Embryonen für die Forschung zuzulassen. Dabei handelt es sich um Embryonen, die für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, von den Spendern hierfür aber endgültig nicht mehr verwendet werden und die keine reale Lebenschance haben.

IV. Genetische Verbesserung (*enhancement*) des Menschen. Abzulehnen ist der Einsatz von *genome editing* zur Verbesserung von Eigenschaften des Menschen jenseits der Behandlung und Prävention von Erkrankungen – sei es auf individuell-somatischer Ebene oder gar auf der Ebene vererbbarer Veränderungen der Keimbahn. Derartigen Interventionen stehen derzeit gewaltige Wissenslücken und nicht abschätzbare Risiken entgegen. Zudem werfen sie auf prinzipieller Ebene fundamentale ethische und soziale Fragen auf, deren gesellschaftliche Beantwortung noch weitgehend aussteht und die in den Augen vieler ein kategorisches Verbot begründen.¹⁵

15 Vgl. als kritische Position etwa Habermas J. (2005). Die Zukunft der menschlichen Natur: Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? *Suhrkamp*. Befürwortend hingegen: Harris J. (2010). *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*. Princeton University Press.

3. Deutsche Rechtslage zur Forschung an Keimbahnzellen und Embryonen

In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz von 1990 die Erzeugung und Verwendung von Embryonen für die Grundlagenforschung sowie für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen. Zuwiderhandeln wird mit Freiheitsentzug bis zu fünf Jahren bestraft. Nicht explizit verboten ist demgegenüber bei einem Embryo der Versuch einer Gentherapie, die seinem Weiterleben oder seiner Gesundheit dienen soll. Unklar ist die deutsche Rechtslage bezogen auf die Forschung an nicht entwicklungsfähigen Embryonen, wie sie z. B. als „tripronukleare“ Embryonen durch Teilung des Vorkerns einer befruchteten Eizelle oder durch Verschmelzung einer Eizelle mit zwei Spermien erzeugt und in den *genome-editing*-Experimenten von Liang et al.¹⁶ und Kang et al.¹⁷ verwendet wurden.

Das Embryonenschutzgesetz schützt eindeutig keine Embryonen, die sich nicht (mehr) entwickeln können. Auf der anderen Seite enthält das Gesetz jedoch eine Vermutung, dass jeder Embryo für die ersten 24 Stunden entwicklungsfähig ist. Welches konkrete Entwicklungspotenzial aber vorhanden sein muss, damit die fragliche Zelle oder der Zellverbund in den Schutzbereich des Embryonenschutzgesetzes fällt, ist umstritten. Diese Unsicherheit ist für deutsche Forscher auch deshalb von erheblicher Bedeutung, weil sie bereits dafür bestraft werden können, dass sie von deutschem Boden aus entsprechende Forschung an menschlichen Embryonen im Ausland unterstützen – selbst wenn die Experimente im jeweiligen Land erlaubt sind. Daher dürfen sich deutsche Wissenschaftler in der Regel nicht an internationalen Forschungsprojekten mit menschlichen Embryonen beteiligen.

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) ist weltweit als Standardtherapie bei

16 Siehe Liang P. et al. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trinuclear zygotes. *Protein and Cell* 6(5): 363–372.

17 Siehe Kang X. et al. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1-8.

bestimmten Formen der Unfruchtbarkeit etabliert. Wie auch bei der natürlichen Befruchtung ist die Mehrzahl der bei IVF entstehenden Embryonen aus verschiedenen Gründen nicht entwicklungsfähig.¹⁸ Im Ausland werden daher in der Regel aufgrund anderer gesetzlicher Rahmenbedingungen deutlich mehr Embryonen erzeugt, als letztlich zur Herbeiführung einer Schwangerschaft verwendet werden. Auch in Deutschland kommt es – wenn auch in geringerer Zahl – dazu, dass Embryonen, die für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, endgültig nicht mehr dafür verwendet und schließlich verworfen werden. Dies ist zum einen der Fall, wenn der behandelnde Arzt auf der Grundlage morphologischer und biochemischer Kriterien entschieden hat, dass die Embryonen nicht für die Einpflanzung geeignet seien. Zum anderen bleiben Embryonen dann „übrig“, wenn die Frau bzw. das Paar sie nicht übertragen haben möchte. Diese Konstellation besteht dann, wenn im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik Anlagen für eine schwere Erbkrankheit erkannt wurden oder wenn die potentiellen Eltern sich irgendwann *generell* gegen eine weitere Schwangerschaft und zugleich gegen eine pränatale Adoptionsspende¹⁹ der nicht mehr verwendeten Embryonen entscheiden.

Solche Embryonen, die folglich keine reale Lebenschance haben, sollten nach Meinung der Autoren für die Forschung verwendet werden dürfen, sofern die „Eltern“ damit einverstanden sind. So könnten durch die Fortschritte bei der Genomsequenzierung und beim *genome editing* wertvolle medizinisch relevante Forschungsergebnisse gewonnen werden. Die Forschung an Embryonen, die andernfalls verworfen werden, sollte allerdings ausschließlich auf medizinische Zwecke beschränkt werden und auch nur in ganz frühen Entwicklungsphasen erlaubt sein. Entsprechende Regelungen, wie sie etwa in Großbritannien, Schweden oder Frankreich gelten, wo die Forschung an Embryonen bis maximal 14 Tage nach deren Erzeugung erlaubt ist, könnten für Deutschland

18 Die Erhebung belastbarer Daten hierzu ist naturgemäß schwierig. Es wird jedoch geschätzt, dass nur ca. 30 % aller „natürlich“ befruchteten Eizellen zu einer Lebendgeburt führen. Vgl. Macklon N. S. et al. (2002). Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Human reproduction update*, 8(4): 333-343.

19 Bis 2012 lagerten allein bei den Zentren des deutschen Netzwerks Embryonenspende ca. 28 500 Vorkernstadien und geschätzt ca. 5000 Embryonen. Siehe Stellungnahme des Deutschen Ethikrats „Embryospende, Embryo-adoption und elterliche Verantwortung“ (2016): S. 12.

Vorbildcharakter haben. In Großbritannien lizenziert beispielsweise die nationale Behörde HFEA (*Human Fertilisation and Embryology Authority*) Verfahren der assistierten Empfängnis, Fruchtbarkeitskliniken und IVF-Zentren sowie Forschungsvorhaben an menschlichen Embryonen, die nicht mehr für Fortpflanzungszwecke verwendet werden. Die HFEA prüft die Einhaltung gesetzlich definierter Kriterien für die Lizenzierung von Forschungsvorhaben. Zudem muss eine Ethikkommission dem jeweiligen Vorhaben zustimmen, bevor es durchgeführt werden darf.

4. Notwendigkeit einer erneuten differenzierten Debatte zum Embryonenschutz

Forschung an Embryonen lässt sich *nicht* mit der ethischen Position eines absoluten Embryonenschutzes vereinbaren, wie sie bisher im Embryonenschutzgesetz postuliert wird. Diese Position wird aber von vielen in Frage gestellt und auch vom deutschen Recht nicht konsistent umgesetzt.²⁰ Menschliche Embryonen müssen selbstverständlich vor willkürlicher Verwendung geschützt werden. Entsprechend sollten Forschungsarbeiten auch an der oben eingegrenzten Gruppe früher Embryonen ohne faktische Entwicklungschance nur durchgeführt werden dürfen, wenn wissenschaftlich begründet dargelegt werden kann, dass sie hochrangigen Forschungszielen dienen. Hierzu zählt auch die Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung am Menschen. Eine eng begrenzte Weiterentwicklung des geltenden Rechts, wie sie hier befürwortet wird, würde es ermöglichen, dass Deutschland sich nicht nur an der entsprechenden internationalen Forschung selbst, sondern auch an der internationalen Gestaltung der (rechts-)ethischen Rahmenbedingungen dieser Forschung und damit an völlig neuen Behandlungsmöglichkeiten genetischer Erkrankungen beteiligen kann.

Vor diesem Hintergrund möchten die Autoren eine erneute differenzierte Debatte über die Forschung an frühen menschlichen Embryonen, die andernfalls verworfen würden, anstoßen. Dabei sollten sich die wissenschaftliche Gemeinschaft sowie Politik und Öffentlichkeit in Deutschland mit den unterschiedlichen ethischen Positionen zum Embryonenschutz sowie mit deren Begründungen, Kohärenzen und Weiterentwicklungen auseinandersetzen, um die Diskussion gemeinsam zu gestalten. Zudem muss neben der öffentlichen rechtsethischen Akzeptanz für derartige Forschungen in Deutschland auch der konkrete Forschungsbedarf deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler festgestellt werden.

²⁰ Siehe Günther H.-L., Taupitz J., Kaiser P. Embryonenschutzgesetz – Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen, 2. Aufl. 2014, B. III. Rn. 27 - B. V. Rn. 101.

5. Autoren des Diskussionspapiers

Ulla Bonas ML, *Institut für Biologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

Bärbel Friedrich ML, *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina*

Johannes Fritsch, *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina*

Albrecht Müller, *Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung, Universität Würzburg*

Bettina Schöne-Seifert ML, *Medizinische Fakultät, Universität Münster*

Henning Steinicke, *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina*

Klaus Tanner ML, *Theologische Fakultät, Universität Heidelberg*

Jochen Taupitz ML, *Juristische Fakultät, Universität Mannheim*

Jörg Vogel ML, *Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg*

Marcel Weber ML, *Département de Philosophie, Université de Genève*

Ernst-Ludwig Winnacker ML, *Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München*

Ethical and legal assessment of *genome editing* in research on human cells

**Ulla Bonas
Bärbel Friedrich
Johannes Fritsch
Albrecht Müller
Bettina Schöne-Seifert
Henning Steinicke
Klaus Tanner
Jochen Taupitz
Jörg Vogel
Marcel Weber
Ernst-Ludwig Winnacker**

1. Background

In recent years, researchers have discovered and developed programmable “gene scissors” (nucleases) that make it possible to cut a genome with unprecedented precision at a specific point and modify it in further steps. To describe these targeted gene changes, which became possible thanks to the huge leaps being made in genome sequencing, the terms “genome surgery” and, in analogy to the editing of books, “genome editing” were introduced. The molecular scissors used, e.g. TALENs and CRISPR-Cas, are being steadily further developed and their use is increasing around the world in basic and applied research in fields including biotechnology, plant and animal breeding, and medicine. With its statement “The opportunities and limits of genome editing”²¹ published in September 2015, the German Research Foundation (DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft) and the German Academies of Sciences and Humanities already provided information and recommendations on dealing with these methods and their implications.

The breadth of the potential application of genome editing, particularly in human medicine, has already led to extensive public debate on an international level, triggered by the International Summit on Human Gene Editing held in December 2015 in Washington DC.²² Numerous science institutions around the globe have since expressed their opinions on the evaluation, development and application of human genome editing in the form of statements and reports, including the UK Nuffield Council on Bioethics, the American National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, and the American College of Medical Genetics

21 The statement is available at: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf

22 Further information: <http://nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/> (last accessed: 21 February 2017).

and Genomics.²³ The Federation of European Academies of Medicine (FEAM) held a workshop on 28 April 2016 in Paris entitled “European Workshop on Human Genome Editing: Opportunities and Challenges for Europe”, whose outcomes have been published in form of a report²⁴.

The debate covers both a discussion of the potential benefits of the new methods and concerns about potential risks and an overstepping of ethical boundaries. Although the methods of genome editing are based on numerous advances made in molecular genetic research and the associated technologies over the last 50 years, they now enable interventions of such unprecedented precision and efficiency that a reappraisal of the situation is required.

The possibilities opened up by genome editing together with the findings from genome sequencing could contribute to substantially improving our understanding of genetic diseases and speed up the development of new therapies. Clinical trials have already been conducted on HIV-infected patients. In these trials, the *CCR5* gene, which encodes a surface receptor of immune cells, was modified with the help of gene scissors so that these cells could no longer be infected with HIV. In the course of the study, a significant number of the patients participating were thus able to stop taking their antiretroviral HIV medication completely.²⁵ Further clinical trials are currently being conducted on the

23 Cf. Nuffield Council on Bioethics (2016). Genome editing: an ethical review. Available at: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Available at: www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance (both last accessed: 21 February 2017). See also: ACMG Board of Directors (2017). Genome editing in clinical genetics: points to consider: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine* (2017; doi:10.1038/gim.2016.195).

24 Available at: www.interacademies.net/File.aspx?id=31273 (last accessed: 15 March 2017).

25 Cf. Reardon S. (2015). Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies. *Nature*, 527(7577), 146-147. Tebas P. et al. (2014). Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *New England Journal of Medicine*, 370(10), 901-910. See also Sangamo BioSciences press release at: <http://investor.sangamo.com/press-releases/detail/309/sangamo-biosciences-presents-phase-2-immunological-data> (last accessed: 21 February 2017).

treatment of various forms of cancer²⁶ and hereditary diseases²⁷ such as haemophilia and Hunter disease, a particularly severe form of mental impairment. In early 2016 several mouse model studies were published on using gene therapy to treat the comparatively common hereditary disorder Duchenne muscular dystrophy, which is monogenic, i.e. caused by defects in a single gene.²⁸

26 Cf. Reardon S. (2016). First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. *Nature*, doi:10.1038/nature.2016.20137. Cyranoski D. (2016). Chinese scientists to pioneer first human CRISPR trial. Gene-editing technique to treat lung cancer is due to be tested in people in August. *Nature*, 535, 476-477.

27 See www.sangamo.com/pipeline/index.html (last accessed: 21 February 2017).

28 Cf. Nelson C. E. et al. (2015). In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, aad5143. Tabebordbar M. et al. (2015). In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science*, aad5177. Long C. et al. (2015). Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*, aad5725.

2. Position on genetic interventions in somatic cells, germline cells, and embryos

Many people, including the authors of this Discussion Paper, are of the opinion that the application of genome editing techniques on somatic cells (body cells) for purposes including drug screening to develop new or better medicines, for identifying biomarkers for target-group-specific diagnostic procedures, and for somatic gene therapy does not raise any new specific ethical or legal issues requiring discussion.²⁹

While the use of genome editing in research on embryos³⁰ and germline cells (sperm, egg cells and their direct precursor cell stages)³¹ does, on the other hand, raise a number of concerns, the authors believe that this research should not be completely rejected on ethical grounds. As a general rule, research projects in this field should of course be conducted transparently and their findings should be published in detail following review. The authors of this discussion paper further advocate the following positions:

I. The use of genome editing in research on human embryonic development. The embryonic development of humans differs significantly from that of animals, e.g. mice,³² in a number of aspects,

29 Cf. Leopoldina et al. (2015). The opportunities and limits of genome editing. Available at: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf.

30 This Discussion Paper uses the term “embryo” according to the definition used in the German Embryo Protection Act: “For the purpose of this act, an embryo shall already mean the human egg cell, fertilized and capable of developing, from the time of fusion of the nuclei, and further, each totipotent cell removed from an embryo that is assumed to be able to divide and to develop into an individual under the appropriate conditions.” The full text of the German Embryo Protection Act is available at: www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/E/ESchG_EN_Fassung_Stand_10Dez2014_01.pdf (last accessed: 21 February 2017).

31 Germline cells are all cells that are in a direct developmental lineage from the fertilised egg cell to embryonic, foetal and adult gonads up to mature egg and sperm cells.

32 Cf. Blakeley P. et al. (2015). Defining the three cell lineages of the human blastocyst by single-cell RNA-seq. *Development* 142.18: 3151-3165. Petropoulos S. et al. (2016). Single-Cell RNA-Seq Reveals Lineage and X Chromosome Dynamics in Human Preimplantation Embryos. *Cell*, 165.4, 1012-1026.

including gene expression and cell differentiation. The findings from animal experiments in this research area are thus only transferable to humans to a limited extent. The application of genome editing on human germline cells and early embryos is particularly relevant to the understanding of early human embryogenesis and is therefore practiced in several internationally renowned research institutions, such as the Karolinska Institute in Sweden³³. Findings here could lead to improved in-vitro fertilisation (IVF) procedures and the development of new therapeutic approaches for genetic diseases, for example.³⁴

II. Research on germline gene therapies and effects. Given the current state of research, no targeted germline modifications that have a direct impact on a subsequently born human being should be undertaken. Before any intervention in the germline can even be considered, the techniques must be refined until such an intervention represents an acceptably low risk in comparison to the hereditary disease it seeks to prevent. The empirical bases for such a risk assessment and the subsequent normative evaluation of the risks and opportunities of a germline gene therapy can only be provided through research. Research on somatic gene therapy and, building on this, research on germline cells and embryos are particularly relevant here.

III. The use of embryos for research purposes. The use of embryos for medical research purposes should also be permitted in Germany. In view of the controversial societal positions on the protection of embryos and the fact that in spite of the protracted debate it is unlikely that the fundamental disagreement on this subject will be resolved, a sensible compromise in legal policy would be to only allow “orphaned” embryos to be used in research. Orphaned embryos are embryos that were created for reproductive purposes but are definitely no longer going to be used for reproduction and do not have a realistic chance of life.

33 Cf. www.nature.com/news/gene-editing-research-in-human-embryos-gains-momentum-1.19767 (last accessed: 21 February 2017).

34 Cf. Reich J. et al. (2015). Human genome surgery – towards a responsible evaluation of a new technology. Available at: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Human-Genome-Surgery_PDF-A1b-1.pdf (last accessed: 21 February 2017).

IV. Human genetic enhancement. The application of genome editing to enhance human traits in a way that goes beyond the treatment and prevention of disease – both on the individual somatic level and on the level of hereditary changes to the germline – is to be rejected. We are still facing huge gaps in knowledge here and such interventions therefore involve incalculable risks. They also raise fundamental questions on ethical and social principles that remain largely unresolved by society at this point and which many believe justify a categorical ban.³⁵

35 Cf. for a critical view e.g. Habermas J. (2005). Die Zukunft der menschlichen Natur: Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? *Suhrkamp*. For a supportive view, cf.: Harris J. (2010). *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*. Princeton University Press.

3. Legal situation in Germany for research on germline cells and embryos

In Germany, the Embryo Protection Act of 1990 prohibits the generation and use of embryos for basic research and for harvesting embryonic stem cells. Violations of this act can be penalised with up to five years of imprisonment. The act, on the other hand, does not explicitly prohibit gene therapy on an embryo that aims to enable its survival or serves its health. The German legal situation regarding non-viable embryos, such as the tripronuclear embryos³⁶ used in the genome editing experiments of Liang et al.³⁷ and Kang et al.³⁸, is unclear.

The German Embryo Protection Act clearly does not protect embryos that are not (or no longer) viable. The act is nonetheless based on the assumption that every embryo is viable in the first 24 hours. There is controversy, however, on the concrete development potential required for the cell or group of cells to fall within the protective scope of the German Embryo Protection Act. This uncertainty is of considerable significance to German researchers as they can already be penalised for supporting such research on human embryos abroad if they are based on German territory – even if these experiments are legally permitted in the respective country. German researchers are therefore generally not allowed to participate in international research projects involving human embryos.

In-vitro fertilisation (IVF) has become established across the world as the standard therapy for certain forms of infertility. As with natural fertilisation, the majority of embryos produced by IVF are non-viable

36 These non-viable embryos are sometimes unintentionally generated in IVF-clinics by division of the pronuclei of a fertilised egg cell or by fusion of an egg cell with two sperm cells.

37 Cf. Liang P. et al. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trinuclear zygotes. *Protein and Cell* 6(5): 363–372.

38 Cf. Kang X. et al. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1-8.

for several reasons.³⁹ On account of the different legal environments in other countries, many more embryos tend to be produced there than are ultimately used to induce pregnancy. In Germany, too, though on a smaller scale, embryos produced for reproductive purposes may ultimately not be used for this purpose and be discarded. This can be the case if the treating doctor decides, on the basis of morphological and biochemical criteria, that the embryos are not suitable for implantation. Also, embryos are “left over” if the woman or the couple decide that they no longer want an implantation. This could happen in the event that pre-implantation genetic diagnosis reveals dispositions for a severe hereditary disease or if the prospective parents reach a point where they generally decide that they no longer want another pregnancy and are opposed to prenatal adoption of the embryos that are no longer going to be used for reproductive purposes.⁴⁰

In the opinion of the authors research should be permitted, with the consent of the “parents”, on such embryos which have no realistic chance of life. This use, in combination with the progress in genome sequencing and genome editing, could result in valuable research findings of relevance to medicine. Research on embryos that would otherwise be discarded should, however, be exclusively restricted to medical purposes and only permitted in the very early phases of development. Regulations in place in various countries, such as the United Kingdom, Sweden and France, where research is only permitted on embryos up to a maximum period of 14 days following fertilisation of the egg cells, could serve as a blueprint for Germany. In the United Kingdom, for example, the national regulating body, the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) licenses assisted conception procedures, fertility clinics and IVF centres and research projects on human embryos that are no longer going to be used for reproductive purposes. The

39 It is inherently difficult to collect reliable data here. It is however estimated that only approx. 30% of all “naturally” fertilised eggs result in a live birth. Cf. Macklon N. S. et al. (2002). Conception to ongoing pregnancy: the ‘black box’ of early pregnancy loss. *Human reproduction update*, 8(4): 333-343.

40 By 2012 the centres of the German Embryo Donation Network alone were storing approx. 28,500 pronuclear stages and approx. 5000 embryos. See statement of the German Ethics Council “Embryospende, Embryoadoption und elterliche Verantwortung” (2016): p. 12. The English version of the statement “Embryo Donation, Embryo Adoption and Parental Responsibility” will be available at: www.ethikrat.org/publications/opinions (last accessed: 21 February 2017)

HFEA reviews compliance with the legally defined criteria before granting licenses for research projects. In addition, each project must be approved by an ethics committee before it can be carried out.

4. The need for a renewed and differentiated debate on embryo protection

Research on embryos is not compatible with the ethical position of an absolute protection of embryos, as postulated so far in the German Embryo Protection Act. This position is called into question by many and is not implemented consistently in German law.⁴¹ Embryos need to be protected from arbitrary use – that is beyond contention. For this reason, research even on the group of early embryos that have no realistic chance of life should only be permitted if scientific justification is provided that such research serves particularly important research objectives. Such research objectives also include advancing the state of medicine in the development of diagnostic, preventive and therapeutic procedures for human application. A narrowly defined further development of the current legislation, as advocated in this paper, would enable Germany not only to participate in the relevant international research itself, but also to take an active part in shaping the international legal and ethical environment for this research field and thus in developing new forms of treatment for genetic diseases.

In this context, the authors would like to trigger a renewed and differentiated debate on research on early human embryos that would otherwise be discarded. This debate should be shaped jointly by the scientific community together with policymakers and the general public in Germany and explore the different ethical stances on embryo protection and the reasoning, contexts and further developments involved. In addition to exploring the public legal-ethical acceptance of such research in Germany, the concrete research needs of German scientists should also be investigated.

41 Cf. Günther H.-L., Taupitz J., Kaiser P. Embryonenschutzgesetz – Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen, 2nd edition 2014, B. III. marginal 27 - B. V. marginal 101.

5. Authors of the Discussion Paper

Ulla Bonas ML, *Institute of Biology, Martin Luther University Halle-Wittenberg*

Bärbel Friedrich ML, *German National Academy of Sciences Leopoldina*

Johannes Fritsch, *German National Academy of Sciences Leopoldina*

Albrecht Müller, *Institute of Medical Radiology and Cell Research, University of Würzburg*

Bettina Schöne-Seifert ML, *Faculty of Medicine, University of Münster*

Henning Steinicke, *German National Academy of Sciences Leopoldina*

Klaus Tanner ML, *Faculty of Theology, Heidelberg University*

Jochen Taupitz ML, *Department of Law, University of Mannheim*

Jörg Vogel ML, *Institute for Molecular Infection Biology, University of Würzburg*

Marcel Weber ML, *Department of Philosophy, University of Geneva*

Ernst-Ludwig Winnacker ML, *Gene Center of the University of Munich*

Weitere Veröffentlichungen aus der Reihe „Leopoldina Diskussion“

Nr. 9: Gutes Leben oder gute Gesellschaft? – 2017

Nr. 8: Tiefe Hirnstimulation in der Psychiatrie – Zur Weiterentwicklung einer neuen Therapie – 2017

Nr. 7: Zum Verhältnis von Medizin und Ökonomie im deutschen Gesundheitssystem – 8 Thesen zur Weiterentwicklung zum Wohle der Patienten und der Gesellschaft – 2016

Nr. 6: Sprache der Wissenschaft – Sprache der Politikberatung
Vermittlungsprozesse zwischen Wissenschaft und Politik – 2015

Nr. 5: Transplantationsmedizin und Organallokation in Deutschland:
Probleme und Perspektiven – 2015

Nr. 4: Freiheit und Verantwortung der Wissenschaft: Rechtfertigen die
Erfolgchancen von Forschung ihre potentiellen Risiken?
Dokumentation des Symposiums der Nationalen Akademie der Wis-
senschaften Leopoldina, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und
des Deutschen Ethikrates am 3. November 2014 in Halle (Saale) – 2015

Nr. 3: Die Synthetische Biologie in der öffentlichen Meinungsbildung.
Überlegungen im Kontext der wissenschaftsbasierten Beratung von
Politik und Öffentlichkeit – 2015

Nr. 2: Auf dem Wege zur perfekten Rationalisierung der Fortpflanzung?
Perspektiven der neuesten genetischen Diagnostik. Dokumentation
des Leopoldina-Gesprächs am 16. und 17. Februar 2013 in
Halle (Saale) – 2014

Nr. 1: Die Zukunftsfähigkeit des deutschen Wissenschaftssystems.
Für die nachhaltige Entwicklung von Forschung, Lehre und
Wissenstransfer – 2013

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V.
– Nationale Akademie der Wissenschaften –

Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 472 39-867
Fax: (0345) 472 39-919
E-Mail: politikberatung@leopoldina.org

Berliner Büro / *Berlin Office*:
Reinhardtstraße 14
10117 Berlin

Die Leopoldina wurde 1652 gegründet und versammelt mit etwa 1500 Mitgliedern hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 30 Ländern. Sie ist der freien Wissenschaft zum Wohle der Menschen und der Gestaltung der Zukunft verpflichtet. Als Nationale Akademie Deutschlands vertritt die Leopoldina die deutsche Wissenschaft in internationalen Gremien und nimmt zu wissenschaftlichen Grundlagen politischer und gesellschaftlicher Fragen unabhängige Stellung. Hierzu erarbeitet sie unabhängige Expertisen von nationaler und internationaler Bedeutung. Die Leopoldina fördert die wissenschaftliche und öffentliche Diskussion, sie unterstützt wissenschaftlichen Nachwuchs, verleiht Auszeichnungen, führt Forschungsprojekte durch und setzt sich für die Wahrung der Menschenrechte verfolgter Wissenschaftler ein.

Founded in 1652, the Leopoldina brings together some 1,500 outstanding scientists from about 30 countries. It is dedicated to the advancement of science for the benefit of humankind and to shaping a better future. In its role as the German National Academy of Sciences, the Leopoldina represents the German scientific community in international committees. It offers unbiased scientific opinions on political and societal questions, publishing independent studies of national and international significance. The Leopoldina promotes scientific and public debate, supports young scientists, confers awards for scientific achievements, conducts research projects, and campaigns for the human rights of persecuted scientists.

www.leopoldina.org