

13.12.2017

Stellungnahme zu Eingriffen in das Keimbahn-Genom (Germline Genome Editing)

german society of human genetics
www.gfhev.de

Anlass

Die Verfügbarkeit neuer Methoden des *Genome Editing* (Änderungen am Genom, „Genom-Chirurgie“), insbesondere durch das CRISPR/Cas9-Verfahren, hat gezeigt, dass zielgenaue Änderungen am somatischen und Keimbahn-Genom möglich sind. Hierdurch wird zukünftig auch eine Korrektur ursächlicher Keimbahn-Mutationen bei monogen erblichen Erkrankungen im reproduktiven Kontext technisch vorstellbar. Eine kürzlich publizierte Studie berichtet über die anscheinend effektive Reparatur einer krankheitsursächlichen heterozygoten, vom Vater vererbten Mutation in durch *in vitro*-Fertilisation entstandenen menschlichen Embryonen [1]. In dieser Stellungnahme wird ausschließlich das *Genome Editing* der Keimbahn thematisiert.

Definition

Genome Editing der Keimbahn umfasst an der Keimzelle oder dem Embryo vorgenommene genetische Veränderungen, die prinzipiell Auswirkungen auf alle Zellen des Embryos haben und von der aus dem Embryo hervorgehenden Person an nachfolgende Generationen weitervererbt werden können.

Stellungnahme

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Eingriffe in die Keimbahn mit ungeklärten Risiken verbunden. Dabei handelt es sich zum einen um Risiken, die mit einem Fehlschlagen des Eingriffs oder potentiellen unerwünschten Nebeneffekten (insbesondere unbeabsichtigten Veränderungen an anderen Stellen im Genom, sog. *off-target*-Mutationen) verbunden sind. Zum anderen stellen sich im Falle von erfolgreichen Eingriffen in die Keimbahn ethische Fragen und Probleme, die bisher in der Wissenschaft und der Gesellschaft unzureichend diskutiert und geklärt sind. Hierzu zählen unter anderem die Frage, ob Eingriffe in das Genom zukünftiger Personen, die selbst noch nicht einwilligungsfähig sind, zulässig sind; die Frage eines möglichen Einflusses auf die Haltung von Eltern ihren Nachkommen gegenüber; die mögliche Verstärkung sozialen Ungleichgewichts durch die vorauszusehende Verfügbarkeit der Methode nur für finanziell besser gestellte Paare; und die Sorge, ob *Genome Editing* in der Zukunft auch für Eingriffe in die Keimbahn zu nicht-medizinischen Zwecken im Sinne des Enhancements verwendet werden könnte.

Eine medizinische Indikation zum *Genome Editing* der Keimbahn wäre bei Anlageträgerschaft eines oder beider Elternteile für eine schwere monogene Erkrankung denkbar. Hierfür steht aber bereits die weitgehend etablierte und hinsichtlich unerwünschter Nebeneffekte sichere Präimplantations-diagnostik (PID) an nicht genetisch veränderten Embryonen zur Verfügung. Den bisher schwer kalkulierbaren Risiken und ungelösten ethischen Problemen des *Genome Editing* steht, verglichen mit der PID, als Nutzen derzeit lediglich eine höhere Zahl an Embryonen gegenüber, die nach erfolgreichem *Genome Editing* nicht von der in Frage stehenden Erkrankung betroffen sind und transfertiert werden könnten.

Das Herbeiführen einer Schwangerschaft mit genetisch veränderten Embryonen ist derzeit abzulehnen, da bisher Gesundheitsrisiken des Genome Editing nicht hinreichend ausgeschlossen werden können, noch keine ausreichende Evidenz für den klinischen

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach,
Lübeck

Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. med. Markus Nöthen, Bonn
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann,
Aachen

Schatzmeisterin

Prof. Dr. med. Ute Hehr, Regensburg

Schriftführer

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak, Berlin

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Dr. Judith Fischer, Freiburg
Prof. Dr. med. Thomas Haaf, Würzburg
Prof. Dr. rer. nat. Eva Klopocki, Würzburg
PD Dr. med. Johannes Schumacher, Bonn
Prof. Dr. med. Bernd Wollnik, Göttingen
Prof. Dr. med. Jörg T. Epplen, Bochum
(Tagungspräsident 2017)
Prof. Dr. Peter Wieacker, Münster
(Tagungspräsident 2018)

Adresse der Vorsitzenden

Institut für Humangenetik
Ratzeburger Allee 160
Haus 72
23538 Lübeck
Tel: +49 451 500 50 400
Fax: +49 451 500 50 404
G.Gillessen@uksh.de

Geschäftsstelle

Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz
Inselkammerstraße 5
82008 München-Unterhaching
Tel. 0049 (0)89-61 45 69 59
Fax 0049 (0)89-55 02 78 56
organisation@gfhev.de

Vereinsregister München

VR 12341

Finanzamt München f. Körperschaften
Steuernummer 143/212/60471
UID DE 245 88 70 21

Nutzen gegeben ist und ethische sowie gesellschaftliche Fragen nicht ausreichend exploriert und diskutiert sind.

Eingriffe in die Keimbahn wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Ländern im Forschungsrahmen an *in vitro*-Embryonen vorgenommen. Entsprechende Forschungsarbeiten sind sicher auch zukünftig zu erwarten, da die Methode Erkenntnisse auf den Gebieten der Grundlagen der Reproduktion, der Entwicklungsbiologie und der DNA-Reparatur verspricht. Zudem erlaubt nur eine Forschung in einem definierten, überwachten und reproduzierbaren Rahmen weitere Erkenntnisse zu möglichen Gefahren der Methode. Prinzipiell ist somit ein Nutzen der Forschung an *in vitro*-Gameten oder -Embryonen erkennbar, der nicht durch andere Methoden geleistet werden kann.

Das aktuell gültige Embryonenschutzgesetz [2] verbietet eine Forschung an Embryonen. Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina plädiert in ihrer Stellungnahme vom März 2017 [3] für eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes und für die eng begrenzte Zulassung einer Forschung an überzähligen Embryonen zu hochrangigen medizinischen Forschungszielen.

*Die GfH spricht sich dafür aus, in Anbetracht neuer technologischer Möglichkeiten des Eingriffs in die Keimbahn erneut in eine breite gesellschaftliche Diskussion zur Forschung an für Fortpflanzungszwecke erzeugten überzähligen Embryonen einzutreten und eindeutige Rahmenbedingungen für *in vitro*-Forschung zu formulieren.*

Anmerkung

Die Ablehnung von Eingriffen in das Keimbahn-Genom zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft mit genetisch veränderten Embryonen wird auch von anderen Fachgesellschaften getragen. Die ASHG publizierte kürzlich ein entsprechendes *Position Statement* zusammen mit 10 weiteren Gesellschaften, u.a. der Association of Genetic Nurses and Counselors, American Society for Reproductive Medicine, Asia Pacific Society of Human Genetics (APSHG), British Society for Genetic Medicine, Human Genetics Society of Australasia [4]. Das gleiche *Position Statement* sieht keinen Grund für ein Verbot von *Genome Editing* der Keimbahn im Rahmen einer Forschung an *in vitro*-Gameten oder -Embryonen, sofern diese unter angemessener Aufsicht und Kontrolle und mit Einwilligung des Donors erfolgt.

Literatur

1. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017 Aug 24;548(7668):413-419.
2. Embryonenschutzgesetz: <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html>
3. Leopoldina National Akademie der Wissenschaften. Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen. März 2017.
4. Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, et al. Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet* 2017 Aug 3;101(2):167-176.

GfH-Vorstand

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach, Lübeck
Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen, Bonn
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Eggermann, Aachen
Prof. Dr. med. Ute Hehr, Regensburg
Prof. Dr. rer. nat. Uwe Kornak, Berlin

Kommission für Grundpositionen und Ethische Fragen der GfH

Prof. Dr. Dr. med. Ute Moog, Heidelberg (Sprecherin)
Prof. Dr. med. Stefan Aretz, Bonn
Prof. Dr. med. Guntram Borck, Ulm
Prof. Dr. med. Christian Netzer, Köln
Dr. med. Rixa Woitschach, Hamburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn, Stuttgart