

Genome Editing am Menschen



TAB-Fokus Nr. 30 zum Arbeitsbericht Nr. 191

September 2021

In Kürze

- › Neue gentechnische Verfahren des Genome Editings erlauben gezielte Eingriffe in somatische sowie in Keim(bahn)zellen des Menschen.
- › Somatische Gentherapien können durch Genome Editing verbessert und ihr Anwendungsbereich erweitert werden. Erste Ansätze werden klinisch erprobt.
- › Für die Entwicklung gen- und zellbasierter Therapien, insbesondere für seltene Erkrankungen, sind forschungs- und innovationspolitische Impulse nötig. Den voraussichtlich weiterhin hohen Kosten der Verfahren kann durch neuartige Erstattungsmodelle begegnet werden.
- › Einer klinischen Anwendung von Keimbahneingriffen stehen ungeklärte gesundheitliche Risiken und grundsätzliche ethische Fragen entgegen.

Worum es geht

Genome Editing bezeichnet die jüngste Generation gentechnischer Verfahren. Mit diesen molekularbiologischen Werkzeugen kann eine bestimmte Stelle im Genom einer Zelle aufgesucht und dort ein Aufbrechen des DNA-Strangs veranlasst werden. Dadurch werden zelleigene Reparaturmechanismen aktiviert, die zur **Veränderung von Gensequenzen** genutzt werden können. Neuere Varianten des Genome Editings erlauben an der anvisierten Stelle die gezielte Umwandlung einzelner oder mehrerer Bausteine der DNA, der sogenannten Basen.

Im Vergleich zu früheren Methoden ermöglicht Genome Editing vielfältigere und präzisere Veränderungen im Genom verschiedener Zelltypen, einschließlich befruchteter Eizellen. Insbesondere mit Verfahren, die auf dem CRISPR-Cas9-System basieren, kann ein Eingriff ins Genom relativ einfach, schnell und kostengünstig erfolgen. Mit Genome Editing werden erstmals auch gezielte und vererbare Eingriffe in die menschliche Keimbahn, also Veränderungen von Keimzellen und von Embryonen, vorstellbar. Vor allem aber kann und soll Genome Editing dazu dienen, gen- und zellbasierte

Therapien an sonstigen körpereigenen (somatischen) Zellen zu verbessern und zu erweitern.

Die Entdeckung von CRISPR-Cas9 als Genome-Editing-Verfahren wurde 2020 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Bereits seit einigen Jahren ist ein regelrechter Boom der Forschung zu Genome Editing sowohl in der Pflanzen- und Tierzucht als auch in der Humanmedizin zu beobachten. Hinsichtlich der Anwendung am Menschen hat sich insbesondere für **Keimbahneingriffe** eine intensive wissenschaftliche und in gewissem Umfang auch breitere öffentliche Auseinandersetzung entwickelt, die in den Reaktionen auf die im November 2018 bekannt gewordenen klinischen Experimente in China einen vorläufigen Höhepunkt fand. Dabei werden grundsätzliche biomedizinische und moralische Einwände gegenüber solchen generationenübergreifenden Genomveränderungen diskutiert. Im Gegensatz dazu stehen in der Diskussion über die **somatische Gentherapie mittels Genome Editing** die Hoffnungen auf eine Verbesserung und Erweiterung genterapeutischer Möglichkeiten im Vordergrund. Sowohl bei somatischen Anwendungen als auch bei Keimbahneingriffen geht es zudem um die Frage der Sicherheit der Anwendung, d. h. um die Präzision und um die Abschätzbarkeit von unerwünschten Nebenwirkungen.

Werkzeuge des Genome Editings

Zinkfinger-nukleasen und **Transcription-Activator-like-Effector-Nukleasen** (TALEN) werden seit Mitte der 1990er Jahre entwickelt. Sie kombinieren Funktionen zur Erkennung einer bestimmten DNA-Sequenz und zum Schneiden des DNA-Doppelstrangmoleküls an dieser Stelle. Genome-Editing-Werkzeuge auf Basis des seit 2012 entwickelten **CRISPR-Cas9**-Systems können aufgrund der Verwendung von

Auftraggeber

Ausschuss für Bildung, Forschung und
Technikfolgenabschätzung
+49 30 227-32861
bildungundforschung@bundestag.de

RNA-Molekülen anstelle von Proteinen zur DNA-Sequenzerkennung sehr viel einfacher, schneller und günstiger hergestellt werden und zudem gleichzeitig an mehreren Stellen schneiden.

Trotz gezielter Ansteuerung von DNA-Zielsequenzen kann es bei der Anwendung von Genome Editing zu nicht beabsichtigten Veränderungen an anderen Stellen des Genoms als der eigentlichen Zielsequenz kommen (Off-Target-Effekte). Dies kann zur Inaktivierung von Genen und deren Funktion, zu Veränderungen in der Menge der Genprodukte oder zu Verknüpfungen unterschiedlicher Chromosomen-teile (Translokationen) führen. Auch an der anvisierten Stelle kann nur begrenzt gesteuert werden, mit welchen Mechanismen die Zelle den Doppelstrangbruch repariert. Es kann zu ungeplanten Einfügungen oder (teils sehr umfanglichen) Entfernungen von genetischen Informationen kommen, sodass zwar häufig eine Inaktivierung von Genfunktionen erreicht werden kann, eine gezielte Sequenzänderung oder das gezielte Einfügen bzw. der Austausch von Genen aber nach wie vor Herausforderungen darstellen.

Bei zwei weiteren, auf dem CRISPR-Cas9-System beruhenden Werkzeugen, dem **Base** und dem **Prime Editing**, wird nicht das ganze DNA-Doppelstrangmolekül geschnitten, sondern ein modifiziertes Cas-Protein verwendet, das nur einen Einzelstrang auftrennt. Mittels weiterer, in die Werkzeuge eingefügter Enzyme wird an dieser Stelle eine Base in eine andere umgewandelt (Base Editing) bzw. werden mitgelieferte RNA-Moleküle in die jeweils gewünschte Abfolge von DNA-Molekülen umgewandelt und in den Strang eingefügt (Prime Editing). Beide Verfahren stellen geringere unerwünschte Nebenwirkungen (weniger Off-Target-Effekte) und mehr Kontrolle über die Umwandlung der genetischen Information in Aussicht. Insbesondere das Prime Editing wurde bisher aber nur versuchsweise im Labor angewendet.

Anwendungsmöglichkeiten am Menschen

Mithilfe von Genome-Editing-Werkzeugen kann in der **Grundlagen- und präklinischen Forschung** die Rolle einzelner Gene in basalen zellulären und medizinisch relevanten Prozessen genomweit untersucht und es können neue Zielmoleküle für Medikamente identifiziert werden. Des Weiteren können Modelle zur Erforschung von Krankheiten in Tieren und menschlichen Zellen differenzierter als bislang hergestellt werden (z. B. durch Forschung an induzierten pluripotenten Stammzellen und Organoiden anstelle von Lebewesen). Schließlich erhofft man sich ein besseres Verständnis der Ursachen von Infertilität als Folge von frühen embryonalen Arretierungen, indem Funktionsanalysen von Genen in frühen menschlichen Embryonen durchgeführt werden. Forschungen an menschlichen Embryonen sind in Deutschland allerdings durch das Embryonenschutzgesetz untersagt. Insbesondere aus Teilen der Wissen-

schaft wird eine Öffnung gefordert, um Forschungsziele wie ein besseres Verständnis der frühen Embryonalentwicklung erreichen zu können. Entsprechende Erkenntnisse aus Tierversuchen sind nur begrenzt auf den Menschen übertragbar.

Im Bereich der **somatischen Gentherapie** wurden in den letzten Jahren in Europa und den USA mehrere Therapien für monogene Erbkrankheiten und Krebsarten zugelassen, die auf dem ungesteuerten Einbringen zusätzlicher Gene in Körperzellen beruhen. Genome-Editing-Verfahren sollen durch den zielgenaueren Einbau von Genen ins Genom das Risiko einer Insertionsmutagenese, wodurch ungewollt intakte genetische Strukturen in ihrer Funktion gestört (z. B. ausgeschaltet oder unerwünscht aktiviert) werden, verringern und damit die Therapien effizienter und sicherer machen. Außerdem könnten theoretisch erstmals Krankheiten behandelt werden, bei denen vorhandene Gensequenzen verändert werden müssen (z. B. Huntington-Krankheit). Auch Eingriffe in die Genregulation sowie eine Inaktivierung von Genen werden durch Genome Editing prinzipiell möglich und erlauben potenziell neue gentherapeutische Anwendungsmöglichkeiten (z. B. bei Therapien gegen die Blutkrankheit β -Thalassämie sowie bei Krebsimmuntherapien).

Erste klinische Studien mit Anwendung von Genome Editing wurden begonnen, in Deutschland wird beispielsweise eine Patientin mit β -Thalassämie behandelt. Wie bei den konventionellen Ansätzen stellt der vergleichsweise ineffiziente und nur teilweise gewebspezifische Gentransfer eine Herausforderung dar. Insbesondere Erbkrankheiten, bei denen Schäden in mehreren und zum Teil schwer mit den Genome-Editing-Werkzeugen zu erreichenden Organen hervorgerufen werden (Mukoviszidose, muskuläre Dystrophien), sowie Krankheiten, bei denen eine Genmutation bereits sehr früh (z. B. schon im Uterus oder zum Zeitpunkt der Geburt) zu schweren oder irreversiblen Schäden führt (z. B. bestimmte Stoffwechselerkrankungen), können mit somatischen Gentherapieansätzen derzeit nicht oder nicht effizient behandelt werden. **Herausforderungen** stellen sich auch bei den Genome-Editing-Ansätzen durch Off-Target-Effekte, unbeabsichtigte Schäden am Zielort (»on target«) sowie Immunreaktionen gegen die (aus Bakterien stammenden) Editingwerkzeuge.

Zur Gewährleistung der Sicherheit der Anwendung bestehen in Deutschland etablierte (medizin)rechtliche Regularien. In ethischer und sozialer Hinsicht geht es außerdem um die Zugangsgerechtigkeit zu den voraussichtlich weiterhin hochpreisigen Gentherapien, die eine Herausforderung für das bestehende Erstattungssystem für Medikamente darstellen.

Gezielte genetische Veränderungen von Keimbahnzellen werden durch Genome Editing überhaupt erst möglich. Durch sie können potenziell alle Zellen eines entstehenden Organismus zum frühest möglichen Zeitpunkt erreicht werden. Dadurch könnten Gentherapien auch in Fällen eingesetzt

werden, die mit somatischen Gentherapien nicht oder nicht effizient behandelbar sind.

Ergebnisse entsprechender **Experimente an menschlichen Embryonen** wurden erstmals 2015 veröffentlicht. In China kam es offenbar 2018 zur Geburt von mindestens einem Zwillingpaar mit verändertem Genom. Eine unabhängige Bestätigung dieses gegen geltende rechtliche Bestimmungen und ethische Anforderungen durchgeführten Experiments erfolgte bisher nicht. Aufgrund der geringen Editierungseffizienz und des Risikos von Off-Target-Mutationen, aber auch des unzureichenden Wissens über das Zusammenspiel der

nige Embryonen ohne Gendefekt entstehen würden, aus denen eine Auswahl getroffen werden könnte);

- › die präventive Veränderung von Genvarianten, die mit einem sehr hohen Krankheitsrisiko verbunden sind (z. B. Mutationen, die Brust- und Eierstockkrebs auslösen können), sofern Embryonen ohne solche Mutationen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit oder gar nicht entstehen können;
- › Ansätze zur Beseitigung früher Arretierungen von Embryonen (deren Zellen sich aufgrund einzelner Gendefekte nach der In-vitro-Fertilisation nicht mehr vermehren) in Eizellvorläuferzellen oder befruchteten Eizellen, vorausgesetzt, die Ursachen lassen sich auf einzelne Gene zurückführen.

Entsprechende Fälle, bei denen nicht die weniger riskante PID angewendet werden kann, sind noch äußerst selten. Ein genetisches Enhancement, also eine Verbesserung bestimmter Merkmale durch Keimbahneingriffe ohne medizinische Indikation, erscheint auf absehbare Zeit unrealistisch, da zu wenig über die Wirkung von Genvarianten und deren Zusammenspiel bekannt ist, insbesondere in Bezug auf komplexe Merkmale, wie z. B. kognitive Fähigkeiten.

Rechtliche und ethische Bewertung von Keimbahneingriffen

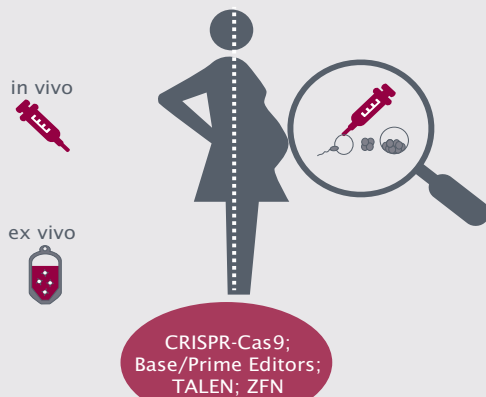
Unabhängig von ihrem Anwendungszweck werden Keimbahneingriffe international beinahe einhellig als ethisch nicht vertretbar angesehen, da eine **sichere Anwendung bislang nicht gewährleistet** ist. Insbesondere Off-Target-Veränderungen und Mosaikbildungen (wobei in einem Organismus Zellen mit unterschiedlicher genetischer Information entstehen) stellen Gesundheitsrisiken für mögliche genomeditierte Kinder sowie für nachfolgende Generationen dar. Medizinethische Standards, wie die Einholung eines informierten Einverständnisses der Behandelten, lassen sich im Fall von Keimbahneingriffen nicht im herkömmlichen Sinne einhalten und gesundheitliche Folgen müssten über mehrere Generationen hinweg beobachtet werden.

Gesundheitliche Risiken sind auch der zentrale Grund für das **in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz bestehende Verbot** von Keimbahneingriffen. Durch neue medizinische Verfahren wie den Zellkerntransfer sowie die zukünftigen

Mögliche Anwendungen des Genome Editings am Menschen

somatische Gentherapie

Keimbahntherapie



Wo erfolgt der Eingriff?

- › in Körperzellen, aus denen keine Geschlechtszellen hervorgehen
- › in Zellen der Keimbahn (Ei-/Samenzellen, einzelliger Embryo)

Wer ist betroffen?

- › nur die behandelte Person
- › auch Nachkommen

Wie erfolgt der Eingriff?

- › im Körper (in vivo) bzw. an entnommenen Zellen (ex vivo)
- › in einzelligen Embryonen bzw. bei der Befruchtung (in vitro)

Was soll mit dem Eingriff bewirkt werden?

- › Verbesserung/Ermöglichung der Therapie monogener Erkrankungen
- › Ermöglichung der intrauterinen Therapie von erbten Krankheiten, die sich sehr früh oder multiorganisch manifestieren
- › Ermöglichung der Therapie chronischer Infektionen
- › Verbesserung/Ermöglichung von Immuntherapien für Krebs
- › Ermöglichung von ...
- › Therapien monogener Erkrankungen
- › Therapien von erbten Krankheiten, die sich sehr früh oder multiorganisch manifestieren
- › Korrekturen von Genvarianten, die mit hohen Krankheitsrisiken assoziiert sind
- › Therapien für Infertilität

menschlichen Gene erscheinen **zunächst nur Anwendungen als technisch realisierbar, bei denen ein einzelnes Gen verändert oder korrigiert werden müsste**. Hierzu gehören:

- › die Verhinderung der Weitergabe monogener Erbkrankheiten bei Paaren, bei denen eine Präimplantationsdiagnostik (PID) nicht erfolgversprechend ist (weil keine oder zu we-

tig auch beim Menschen möglich erscheinende Herstellung von Keimzellen aus induzierten pluripotenten Stammzellen könnten sich Regelungslücken im Embryonenschutzgesetz ergeben. Allerdings haben diese bislang keine erkennbare praktische Relevanz und könnten voraussichtlich schnell geschlossen werden. International bestehen in vielen Ländern Verbote klinischer Keimbahn Eingriffe, die allerdings häufig nicht gesetzlich fundiert oder nicht eindeutig formuliert sind. 2018 wurde bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Expertengruppe eingerichtet, die globale Regulierungsmechanismen für Genome Editing am Menschen erarbeitet.

Grundsätzliche ethische Einwände gegen Keimbahn Eingriffe werden durch die Eingriffe in das Selbstbestimmungsrecht bzw. die Persönlichkeitsrechte noch ungeborener Menschen begründet. Manche in die Debatte Involvierte befürchten auch, dass Keimbahn Eingriffe Grundvoraussetzungen des Zusammenlebens infrage stellen könnten, weil menschliche Autonomie nicht mehr unbedingt wechselseitig angenommen werden kann. Außerdem könnte die Etablierung bestimmter Normvorstellungen bezüglich der genetischen Ausstattung des Menschen der Diskriminierung von Menschen, die von diesen Vorstellungen abweichen, Vorschub leisten. Zugunsten von Keimbahn Eingriffen wird darauf verwiesen, dass diese für betroffene Menschen ggf. die einzige oder eine vorzuziehende Möglichkeit darstellen, genetisch verwandte Kinder ohne Erbkrankheiten auf die Welt bringen zu können.

Handlungsfelder

Im **Bereich der somatischen gen- und zellbasierten Therapien** haben die Genome-Editing-Verfahren eine Vielzahl von Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten angestoßen, bisherige Ansätze zu verbessern bzw. neue zu entwickeln. Erste klinische Erprobungen wurden begonnen. Hier bestehen in den kommenden Jahren konkrete politische Handlungsmöglichkeiten im Sinne einer **Unterstützung von Forschung und Entwicklung** durch die öffentliche Hand, etwa durch **Steuer Vorteile für FuE-Investitionen** sowie **Mega-Fonds-Modelle** zur Finanzierung risikoreicher, aber möglicherweise hochprofitabler Vorhaben. Mit Blick auf die wohl auch weiterhin meist hohen Kosten ließen sich bestehende **Erstattungsmodelle** durch erfolgsabhängige Modelle ergänzen und die Wirkung

TAB-Arbeitsbericht Nr. 191

Genome Editing am Menschen

Steffen Albrecht, Harald König, Arnold Sauter



Projektinformationen

www.tab-beim-bundestag.de/de/untersuchungen/u30900.html

Projektleitung und Kontakt

Dr. Steffen Albrecht

+49 30 28491-111

albrecht@tab-beim-bundestag.de

von Innovationsanreizen auf die Arzneimittelentwicklung für seltene Erkrankungen genauer untersuchen.

Der zukünftige **Umgang mit möglichen Keimbahn Eingriffen** ist demgegenüber viel stärker Gegenstand politischer und gesellschaftlicher Debatten. **Die Zahl realistischer Anwendungsszenarien ist jedoch gering** und die Ungewissheit bezüglich ihrer Realisierungsmöglichkeiten groß. Falls in Deutschland Forschung zur Erlangung von Erkenntnissen angegangen werden sollte, die den Weg zu Keimbahn Eingriffen weisen könnten, müsste zunächst das gesetzliche Verbot von Experimenten an Embryonen geändert werden. Bereits für entsprechende Initiativen, noch mehr aber für weitergehende Schritte auf diesem Weg dürften eine breite gesellschaftliche Meinungsbildung und Debatte wichtige Voraussetzungen sein, deren Stärkung von vielen wissenschaftlichen und zivilgesellschaftlichen Akteuren eingefordert wird. Angesichts des wenig belastbaren Wissens über Erfolgsraten und mögliche Nebenwirkungen sowie entsprechend hypothetischer Anwendungsszenarien dürfte der Ertrag einer Debatte über die Ermöglichung von Keimbahn Eingriffen gegenwärtig jedoch begrenzt bleiben. Mit Blick auf die internationale Ebene könnte auf Vereinbarungen hingewirkt werden, die **Forschung zu Keimbahn Eingriffen durch kompetente Institutionen zu überwachen** und bis zur Erfüllung der Anforderungen hinsichtlich der medizinischen Sicherheit, ethischen Vertretbarkeit und gesellschaftlichen Akzeptanz keine klinischen Versuche durchzuführen.

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) berät das Parlament und seine Ausschüsse seit 1990 in Fragen des wissenschaftlich-technischen Wandels. Das TAB ist eine organisatorische Einheit des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) im Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Zur Erfüllung seiner Aufgaben kooperiert es seit September 2013 mit dem IZT – Institut für Zukunftsstudien und Technologiebewertung gGmbH sowie der VDI/VDE Innovation + Technik GmbH. Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung entscheidet über das Arbeitsprogramm des TAB, das sich auch aus Themeninitiativen anderer Fachausschüsse ergibt. Die ständige »Berichterstattergruppe für TA« besteht aus dem Ausschussvorsitzenden Dr. Ernst Dieter Rossmann (SPD) sowie je einem Mitglied der Fraktionen: Stephan Albani (CDU/CSU), René Röspel (SPD), Dr. Michael Ependiller (AFD), Prof. Dr. Andrew Ullmann (FDP), Ralph Lenkert (Die Linke), Dr. Anna Christmann (Bündnis 90/Die Grünen).