

Stellungnahme „Genom-Editierung: Perspektiven für die Humanmedizin“

Der Vorstand der Bundesärztekammer hat in seiner Sitzung vom 20.08.2021 auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats diese Stellungnahme beraten und beschlossen.

Vorwort

Nach den großen Fortschritten in der Aufklärung des menschlichen Genoms zielen neue Methoden auf gezielte Veränderungen von Genomsequenzen – die sog. Genom-Editierung – ab. Mit der Beschreibung des CRISPR/Cas-Systems wurde ein Meilenstein erreicht, der durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie im Jahr 2020 gewürdigt wurde: Die Designer-Nuklease CRISPR/Cas ist verblüffend einfach und kostengünstig in ihrer Anwendung und kann DNA mit großer Präzision schneiden. Auf Grund dieser Eigenschaften hat CRISPR/Cas vielen Laboren den Zugang zur Genom-Editierung eröffnet, durch die es möglich ist, ein Gen an eine gezielte Position einzufügen, auszutauschen, zu inaktivieren oder sogar seine Sequenz zu verändern. Bei der konventionellen Gentherapie (sog. Genadditionstherapie) hingegen wird ein Gen zusätzlich in die Zelle eingeschleust, das vorhandene Gen aber nicht verändert bzw. keine gezielte Veränderung des Genoms vorgenommen. Neben der bereits breiten Anwendung der Genom-Editierung in der Grundlagenforschung wird erwartet, dass die Translation in die klinische Medizin in absehbarer Zeit neue therapeutische Perspektiven eröffnen wird, indem ungünstige, zu Krankheiten führende Genmutationen mittels Designer-Nukleasen gezielt adressiert werden können. Doch neben den Erwartungen, die sich für die Medizin verbinden, besteht auch die Sorge, dass mit dem Eingriff in die genetische Information unvorhergesehene Nebenwirkungen einhergehen und ethische Grenzen überschritten werden können.

Um der Ärzteschaft und der Öffentlichkeit ein realistisches Bild des aktuellen Entwicklungsstandes der Genom-Editierung, ihres Potenzials, aber auch der Grenzen und Risiken bei der Anwendung am Men-

schen zu vermitteln, hat im Auftrag des Vorstands der Bundesärztekammer ein interdisziplinär besetzter Arbeitskreis des Wissenschaftlichen Beirats unter der Federführung von Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen die Stellungnahme „Genom-Editierung: Perspektiven für die Humanmedizin“ erarbeitet. Diese Stellungnahme gibt in Abgrenzung von der konventionellen Gentherapie einen Überblick über das Prinzip und die Methoden der Genom-Editierung. Neben der Darstellung der gegenwärtigen Anwendungsfelder in den Grundlagenwissenschaften wird über den Stand der klinischen Forschung informiert und unter Berücksichtigung der technischen Hürden, aber auch rechtlicher und ethischer Aspekte ein Ausblick auf mögliche zukünftige Behandlungsperspektiven für Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen eröffnet. Den ehrenamtlich tätigen Mitgliedern des Arbeitskreises danken wir an dieser Stelle ausdrücklich für ihre wertvollen Beiträge, die konstruktiven Diskussionen und nicht zuletzt die unter erschwerenden Pandemiebedingungen geleistete Arbeit.

Neben der Bereitstellung einer informativen Bestandsaufnahme der für die Humanmedizin wesentlichen Aspekte der Genom-Editierung für Ärztinnen und Ärzte ebenso wie für die interessierte Öffentlichkeit ist mit der Erarbeitung der vorliegenden Stellungnahme auch die Hoffnung verbunden, eine Diskussion über diesen komplexen Themenbereich zu unterstützen und positive Impulse für die Translation in die klinische Anwendung zu bewirken. Der kontinuierliche Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Patientenversorgung ist nicht nur ein Garant für eine langfristig qualitativ hochwertige Behandlung gemäß dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft, sondern untermauert auch die Bedeutung von Forschung und Wissenschaft in der Medizin.



Dr. med. (I) K. Reinhardt
Präsident der Bundesärztekammer
und des Deutschen Ärztetages



Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. C. Scriba
Vorsitzender des Wissenschaftlichen
Beirats der Bundesärztekammer



Prof. Dr. med. M. Nöthen
Federführender des Arbeitskreises
„Genom-Editierung“

1 Einführung

Das gezielte Eingreifen des Menschen in die genetische Information, d. h. die gezielte Veränderung der DNA-Sequenz, auch Genom-Editierung genannt, eröffnet für die Medizin neue Perspektiven sowohl für die Prävention als auch für die Behandlung von Krankheiten. Dies gilt insbesondere, da mit dem Eingriff in die genetische Information ursächliche Prozesse von

Krankheiten direkt adressiert werden können. Die Techniken der Genom-Editierung werden seit vielen Jahren erforscht und haben gerade in der letzten Zeit große Fortschritte hinsichtlich Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit gemacht. Ein Meilenstein der Entwicklung ist die Beschreibung des CRISPR/Cas9-Systems im Jahr 2012, die 2020 mit der Verleihung des Chemie-Nobelpreises an die Wissenschaftlerinnen Emmanuelle

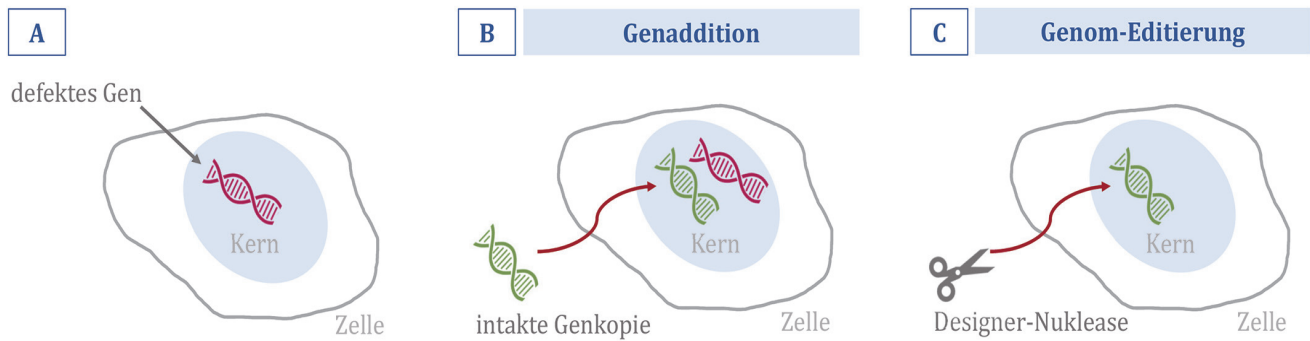


Abb. 1: Prinzipien der Gentherapie: Genaddition und Genom-Editierung.

A) Veränderungen im Erbgut, sogenannte Mutationen, können dazu führen, dass aufgrund eines defekten Gens bestimmte Proteine nicht gebildet werden. Dies kann Krankheiten verursachen. Das Konzept der Gentherapie beruht darauf, dass durch die Einbringung einer intakten Genkopie, das bisher fehlende Protein hergestellt und die Krankheit so behoben werden kann. Während bei der Genaddition (konventionelle Gentherapie) die intakte Kopie zusätzlich in die Zelle eingebracht wird (B), eröffnet die Genom-Editierung die Möglichkeit einer Reparatur des mutierten Gens (C).

Charpentier und Jennifer A. Doudna gewürdigt wurde. Neben den Erwartungen, die sich mit der Genom-Editierung für die Medizin verbinden, besteht aber auch die Sorge, dass mit dem Eingriff in die genetische Information ethische Grenzen überschritten werden können.

Wegen der großen Bedeutung der Genom-Editierung für die Forschung bis hin zu praktischen Anwendungen in medizinischen und nicht-medizinischen Bereichen sind in den letzten Jahren eine Reihe von Stellungnahmen verfasst worden, die das Thema einschließlich der ethischen und rechtlichen Implikationen mit unterschiedlicher Perspektive und Tiefe ausloten. Mit der vorliegenden Stellungnahme kommt die Bundesärztekammer ihrem Auftrag nach, Ärztinnen und Ärzten aktuelle Entwicklungen der Medizin zu verdeutlichen, damit diese ihren Beruf dem Stand der Erkenntnisse der Wissenschaft entsprechend ausüben können (vgl. [Muster-]Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte [MBO-Ä]). Zugleich besteht die Notwendigkeit, den wissenschaftlichen Fortschritt in seiner technischen Bedingtheit verständlich zu machen, aber auch in der klinischen Erprobung befindliche oder zukünftig denkbare klinische Anwendungen zu skizzieren. In diesem Rahmen sollen sowohl die Chancen und Risiken der Genom-Editierung für die Medizin betrachtet werden als auch erste Bereiche möglicher klinischer Anwendung. Die Genom-Editierung hat in dieser Hinsicht ohne Zweifel großes Potenzial. Auch wenn noch keine Anwendung der Genom-Editierung am Patienten eine Zulassung erhalten hat, so haben verbesserte Techniken der Genom-Editierung den Weg in mittlerweile weltweit 56 klinische Studien geebnet, 36 davon mit aktiver Rekrutierung von Probanden (www.clinicaltrials.gov, Stand März 2021).

Abzugrenzen von der Genom-Editierung, dem Thema dieser Stellungnahme, ist die konventionelle Gentherapie, auch Genadditionstherapie genannt, die bereits heute erfolgreich in der Klinik angewendet wird (**Abb. 1**). So haben bisher (Stand März 2021) neun Gentherapeutika zur Behandlung einzelner monogener Erbkrankheiten und Tumorentitäten in Europa eine Zulassung erhalten. Das grundlegende Prinzip der Genadditionstherapie ist vergleichsweise einfach: Mithilfe eines Vektors wird ein therapeutisch aktives Gen in ausgewählte Zellen bzw. Organe des Patienten eingeschleust, wo es dann seine Wirkung entfalten kann. Die konventionelle Gentherapie stößt jedoch dann an ihre

Grenzen, wenn das eingeschleuste Gen einer strengen zeit- und zelltyp-spezifischen Expressionskontrolle unterliegen muss, wie etwa bei Genen, die für Wachstumsfaktoren oder Signaltransduktoren kodieren. Zudem erlaubt die Genaddition keine Veränderung der Genomsequenz im Sinne einer Reparatur und kein Ausschalten von Genen. So wäre bspw. bei denjenigen Mutationen, die zu einem veränderten Protein und damit über eine abnormale Proteinfunktion zu einer genetischen Krankheit führen (u. a. *gain-of-function*-Mutationen), eine Korrektur der Genomsequenz erstrebenswert. Zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten oder Krebserkrankungen kann das Ausschalten von Genfunktionen sinnvoll sein. In diesen Bereichen liegen mögliche Anwendungen der Genom-Editierung.

Im Folgenden wird zunächst eine Übersicht über das Prinzip und die Methoden der Genom-Editierung gegeben, danach auf die Anwendungen in der klinischen und Grundlagenforschung eingegangen, gefolgt von einer kurzen Betrachtung ethischer und rechtlicher Aspekte.

2 Prinzip und Methoden der Genom-Editierung

Die Editierung des Genoms, d. h. die gezielte Veränderung der DNA-Sequenz, wird durch Schneiden des DNA-Doppelstrangs und eine anschließende Reparatur erreicht.

2.1 Werkzeuge zum gezielten Schneiden der DNA

Zum gezielten Schneiden des DNA-Doppelstrangs werden verschiedene Klassen von Designer-Nukleasen verwendet. In der Medizin relevant sind Zinkfinger-Nukleasen (ZFN), Transkriptionsaktivator-ähnliche Effektor-Nukleasen (TALEN) und das CRISPR/Cas9-System. CRISPR steht dabei für *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* und Cas9 für *CRISPR associated protein 9*. Grundsätzlich bestehen diese programmierbaren Nukleasen aus einer hochspezifischen, DNA-erkennenden Domäne und einer katalytisch aktiven Nuklease-Domäne, welche nach Bindung an die DNA-Zielsequenz die Editierung durch das Schneiden des Genoms einleitet. Die verschiedenen Designer-Nukleasen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Herstellungsprozesses und ihrer Aktivität und Spezifität.

Zusätzlich zur beabsichtigten Wirkung an der eigentlichen Zielsequenz können Designer-Nukleasen auch an Stellen im Erbgut schneiden, die der tatsächlichen Zielsequenz sehr ähnlich sind,

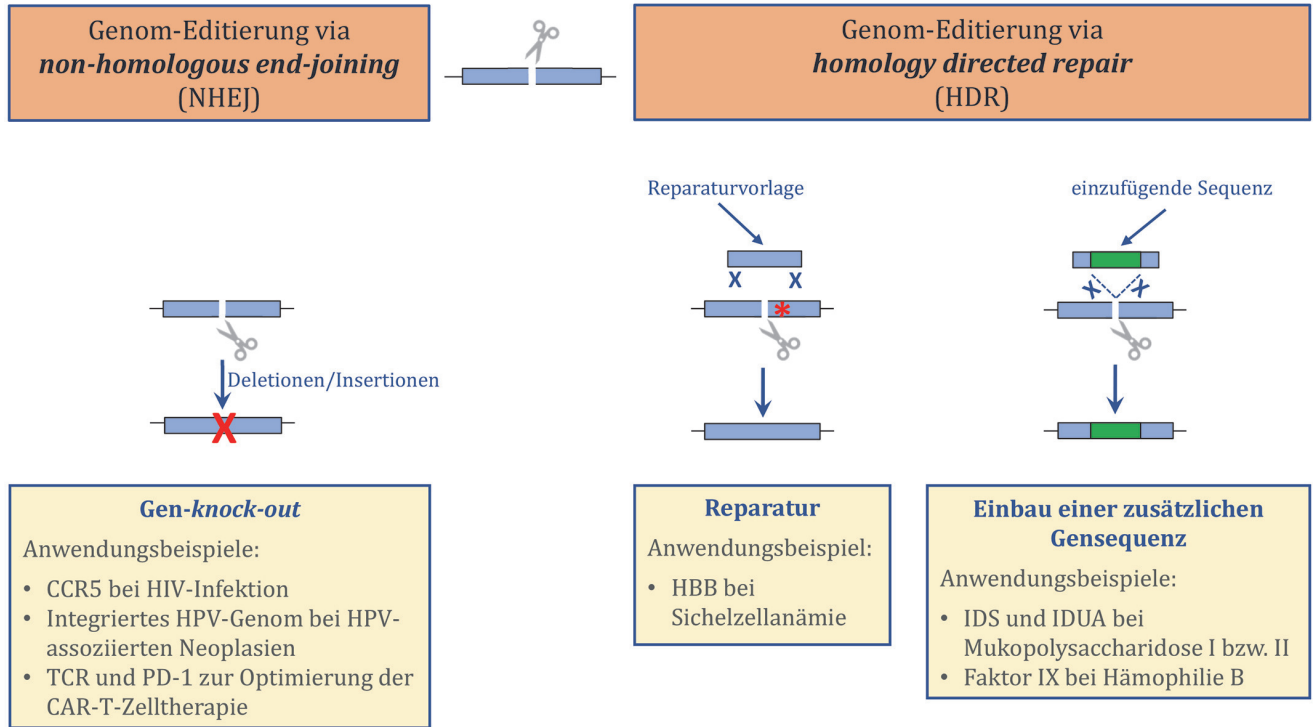


Abb. 2: Prinzip der Genom-Editierung. Designer-Nukleasen führen an der Zielsequenz einen DNA-Doppelstrangbruch ein. Dieser DNA-Doppelstrangbruch kann entweder durch NHEJ oder HDR repariert werden. In Folge der NHEJ kommt es häufig zum Verlust genetischen Materials (Deletionen) oder komplexeren genetischen Umbauten (z. B. Insertions-/Deletionsmutationen) und dadurch zu einem Gen-knock-out. Zur Reparatur oder zur gezielten Insertion von Gensequenzen mittels HDR wird zusätzlich zur Designer-Nuklease eine DNA-Sequenz in die Zelle eingebracht. Sie dient entweder als Reparaturvorlage oder wird zusätzlich ins Wirtsgenom eingefügt. CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CCR5: C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; HBB: Hämoglobin-Untereinheit β ; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPV: Humanes Papillomvirus; IDS: Iduronat-2-Sulfatase; IDUA: α -L-Iduronidase; PD-1: *programmed cell death 1*-Protein; TCR: T-Zell-Rezeptor.

sog. *off-target*-Stellen. Solche Fehlschnitte haben in den meisten Fällen keine negativen Folgen für die betroffene Zelle. Wenn ein Fehlschnitt jedoch in einer kodierenden Region oder in einem kritischen regulatorischen Element gesetzt wird, kann die Zelle im schlimmsten Fall entarten. Daher muss die Spezifität der Genom-Editierungswerkzeuge für die jeweilige Anwendung bestimmt und gegebenenfalls verbessert werden.

2.2 Veränderung der DNA-Sequenz

Die Genom-Editierung nutzt zur Veränderung der DNA-Sequenz zwei zelluläre, miteinander konkurrierende DNA-Reparaturmechanismen. Nach Schneiden der DNA durch eine Designer-Nuklease aktiviert die Zelle einen dieser zwei möglichen Reparaturmechanismen: die nicht-homologe Endverknüpfung (*non-homologous end-joining* – NHEJ) oder die Homologie-vermittelte Reparatur (*homology directed repair* – HDR) (Abb. 2). Die NHEJ ist ein schnell verfügbarer, aber unpräziser Reparaturprozess, bei dem die DNA-Enden häufig fehlerhaft zusammengeführt werden, so dass genetische Veränderungen an der Schnittstelle resultieren können. Werden solche Mutationen zielgerichtet in den kodierenden Bereich eines Gens eingeführt, kann ein funktioneller Ausfall (sog. *knock-out*) des Zielgens herbeigeführt werden. Die HDR andererseits ist ein weniger effizienter aber präziser Reparaturmechanismus der Zelle, den man sich zu Nutze macht, um dem Genom eine bestimmte DNA-Sequenz hinzuzufügen oder sie auszutauschen, etwa zur Korrektur einer *gain-of-function*-Mutation.

2.3 Der Weg in die Zelle: *in-vivo*- und *ex-vivo*-Anwendung

Damit eine Designer-Nuklease ihre Funktion ausüben kann, muss sie in die Zelle eingeschleust werden und im Zellkern in Kontakt mit dem Genom gelangen. Die Designer-Nuklease kann als Protein, Boten-RNA (mRNA) oder DNA eingeschleust werden. Im Falle einer Einschleusung als mRNA oder DNA wird die Designer-Nuklease erst in der Zelle gebildet.

Für die Einschleusung der Designer-Nukleasen stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Welche Methode eingesetzt wird, hängt davon ab, ob die Genom-Editierung *in vivo* oder *ex vivo* erfolgt. Während bspw. erblich bedingte neuromuskuläre Krankheiten *in vivo* therapiert werden, d. h. unmittelbar im Körper des Patienten, kommen bei der Genom-Editierung von Erkrankungen des Blut- und Immunsystems hauptsächlich *ex-vivo*-Ansätze zum Einsatz. Beim letzteren werden dem Patienten Zellen (z. B. Blutstammzellen oder T-Lymphozyten) entnommen und die Designer-Nukleasen in Form von mRNA oder Proteinen mehrheitlich über physikalische Methoden eingeschleust. Anschließend werden die Zellen wieder in den Patienten eingebracht.

Für die *in-vivo*-Anwendung kommen derzeit vorwiegend virale Vektoren zum Einsatz. Virale Vektoren leiten sich von Viren ab und machen sich deren effiziente Strategien für die Einschleusung und Prozessierung genetischen Materials zu Nutze. Neben den viralen Vektoren, werden auch nicht-virale oder synthetische Systeme entwickelt wie bspw. Lipid-Nanopartikel. Die Einschleusung der Vektoren erfolgt in der Regel über die Bin-

dung an einen Rezeptor auf der Zelloberfläche, was die Adressierung spezifischer Zelltypen erlaubt. Die Strategie der Einbringung der Designer-Nuklease bestimmt ihre Verweildauer in der Zelle. Während z. B. Vektoren, die auf den Adeno-assoziierten Viren (AAV) beruhen, die genetische Information zur Bildung der Designer-Nuklease als extrachromosomale DNA ablegen, erlauben synthetische Vektoren das Einschleusen von mRNA oder physikalische Methoden das Einbringen als Protein, letztere mit dem Vorteil einer zeitlich begrenzten Verfügbarkeit der Designer-Nukleasen und somit der Reduktion von *off-target*-Effekten.

3 Genom-Editierung mit Fokus auf die Humanmedizin

Für die Grundlagenwissenschaft ist der Nutzen der Genom-Editierung mittels Designer-Nukleasen unbestritten (s. Abschnitt 3.3). Für die Forschung am Menschen bestehen aber deutlich höhere Anforderungen (s. Abschnitte 4 und 5). Insbesondere um eine klinische Anwendung zu rechtfertigen, muss das Risiko in angemessenem Verhältnis zu ihrem Nutzen stehen. Bei den Risiken sind insbesondere die erwähnten *off-target*-Effekte zu beachten, d. h. die durch unerwünschte Fehlschnitte im Genom außerhalb der DNA-Zielssequenz mögliche Beeinflussung von Funktionen anderer Gene (z. B. Inaktivierung eines Tumorsuppressor-Gens). In den letzten Jahren ist es durch Verbesserung der Designer-Nukleasen gelungen, die Rate der *off-target*-Effekte deutlich zu senken; ein Restrisiko für diese potenziell irreversiblen Nebenwirkungen wird jedoch verbleiben.

Weitere Einschränkungen ergeben sich bei der *in-vivo*-Therapie im Hinblick auf das Einschleusen der Designer-Nukleasen in die Zielzellen. Bevorzugt wird eine lokale *in-vivo*-Anwendung, bei der höhere Vektorkonzentrationen am Zielort erreicht werden können. Für einen Teil der potenziellen Anwendungen ist jedoch eine systemische Applikation erforderlich. Auf Grund der fehlenden Selektivität der derzeitigen Vektoren können neben den eigentlichen Zielzellen der Anwendung auch weitere Zelltypen oder Organsysteme Vektoren aufnehmen, so dass höhere Vektordosen benötigt werden. Zudem schränken bereits vorbestehende Antikörper gegen den viralen Vektor, so z. B. nach durchgemachter Infektion mit dem entsprechenden Adeno-assoziierten Virus, die klinische Anwendung der Designer-Nukleasen *in vivo* ein. Eine Immunogenität kann auch gegen Cas9, einem Bestandteil von Bakterien, vorbestehen und möglicherweise die Wirksamkeit dieser Designer-Nuklease weiter einschränken.

Eine Alternative stellt die *ex-vivo*-Anwendung dar. Hierbei werden dem Patienten Zellen entnommen, die *ex vivo* behandelt und anschließend re-infundiert werden. Durch dieses aufwendigere Verfahren lässt sich die Aufnahme von Vektoren in Nichtzielzellen sowie die Induktion einer Immunreaktion gegenüber Vektoren vermeiden. Allerdings ist das Anwendungsspektrum begrenzt, da zum einen ausreichend Zellen isoliert werden müssen und diese zum anderen ausreichend vital erfolgreich re-appliziert werden müssen. Vor allem Zellen des Blut- und Immunsystems stehen derzeit im Fokus von *ex-vivo*-Anwendungen.

Nachfolgend werden exemplarisch einige aussichtsreiche Anwendungsmöglichkeiten der Genom-Editierung an somatischen Zellen skizziert, bevor auf die Keimbahneingriffe und abschließend auf Anwendungsbereiche in den Grundlagenwissenschaften eingegangen wird. Eine Zusammenfassung der unten aufgeführten Studien findet sich in **Tab. 1**.

3.1 Genom-Editierung somatischer Zellen

3.1.1 Monogene Krankheiten

Mehrere laufende klinische Studien setzen CRISPR/Cas9 *ex vivo* in autologen Blutstammzellen zur Behandlung der β -Thalassämie oder Sichelzellenanämie ein. Um dem Mangel an adultem Hämoglobin (HbA) in diesen Patienten entgegenzuwirken, wird in drei der vier Studien die Expression des fötalen Hämoglobins (HbF) durch Genom-Editierung reaktiviert. Nach der Geburt wird die Expression des in HbF vorkommenden γ -Globins normalerweise durch den Transkriptionsfaktor BCL11A unterdrückt. Das zielgerichtete Entfernen einer GATA1-Bindungsstelle im erythroid-spezifischen Enhancer des BCL11A-Locus verhindert die BCL11A-Expression und führt so zu einer Reaktivierung der Expression von γ -Globin, das die Funktion des fehlenden β -Globins übernimmt.

Wie erwähnt, bieten sich für eine *in-vivo*-Therapie leicht erreichbare Gewebe und Organe, wie die Leber oder das Auge an. Die erste klinische *in-vivo*-Studie setzte ZFNs zur Behandlung der lysosomalen Speicherkrankheit Mukopolysaccharidose Typ 2 (MPSII) ein, auch bekannt als Morbus Hunter. Dabei kamen AAV-Vektoren zum Einsatz, die sowohl die Designer-Nukleasen als auch eine intakte Kopie des bei dieser Erkrankung defekten Gens für das Enzym Iduronat-2-Sulfatase (IDS) in Leberzellen einschleusen. Das entwickelte Konzept sah vor, die eingeschleuste IDS-Genkopie in den Albumin-Locus der Leberzellen des Patienten einzufügen, wodurch es unter die Kontrolle eines starken Promotors gestellt wird. Die im Jahre 2018 vorgestellten Daten zeigten die Sicherheit dieses *in-vivo*-Ansatzes auf, jedoch wenig klinische Wirksamkeit.

Die erste *in-vivo*-Anwendung eines auf CRISPR/Cas9-basierenden Wirkstoffes wurde im Jahre 2019 initiiert. Mittels subretinaler Injektion wird CRISPR/Cas9 mit Hilfe eines AAV-Vektors in die Retina von Patienten mit Leberscher kongenitaler Amaurose Typ 10 (LCA10) eingebracht, um eine zu einem fehlerhaften Protein führende Mutation in einem Intron des CEP290-Gens zu entfernen. Weitere Genom-Editierungsstudien adressieren die Hämophilie und die Mukopolysaccharidose Typ 1 (MPSI) (s. **Tab. 1**).

Für die große Mehrzahl der für eine Genom-Editierung in Frage kommenden monogenen Erkrankungen sind vor dem Einsatz in der Klinik jedoch noch weitere präklinische Studien notwendig.

3.1.2 Infektionserkrankungen

Mögliche Ziele der Genom-Editierung bei Infektionskrankheiten sind die Induktion einer Wirtsresistenz oder das Entfernen bzw. Inaktivieren des Pathogen-Genoms. Die erste klinische Studie mit einer Designer-Nuklease wurde vor rund 10 Jahren zur Therapie der Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) initiiert (s. **Tab. 1**). Mithilfe einer ZFN wurde in *ex vivo* modifizierten autologen T-Lymphozyten von HIV-Patienten das Gen für den C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) inaktiviert. CCR5 ist ein Co-Rezeptor, den bestimmte HI-Virusstämme nutzen, um in die Zelle einzudringen. Obwohl die CCR5-editierten T-Zellen HIV-resistent waren, war die Anzahl der genetisch modifizierten Lymphozyten in den Patienten zu gering, um eine langanhaltende therapeutische Wirkung zu erzielen.

Weitere Studien zur Behandlung von Viruserkrankungen mit Hilfe von Designer-Nukleasen sind in Planung oder bereits gestartet, u. a. zur Behandlung der therapierefraktären Herpes-simplex-Virus-1-Keratitis oder von Papillomvirus-Infektionen zur Vermeidung sowie der Behandlung von Neoplasien.

Tab. 1: Genom-Editierung in exemplarischen klinischen Studien

Adressierte Erkrankung	Verwendete Nuklease	Applikation	Funktionsweise	Studiennummer (Stand im Mai 2021)
Monogene Erkrankungen				
Sichelzellanämie	CRISPR/Cas9	<i>ex vivo</i>	Korrektur der Mutation im HBB-Gen	NCT04774536 (in Vorbereitung)
Sichelzellanämie, β -Thalassämie			Reaktivierung der Expression von HbF durch zielgerichtetes Entfernen einer GATA1-Bindungsstelle im erythroid-spezifischen Enhancer des BCL11A-Locus von autologen CD34+ hämatopoetischer Vorläufer- und Stammzellen	NCT03655678 (aktiv) NCT03745287(aktiv)
Lebersche kongenitale Amaurose Typ 10	ZFN	<i>in vivo</i>	Entfernen der zu einem fehlerhaften Protein führenden Mutation in einem Intron des CEP290-Gens	NCT03872479 (aktiv)
Mukopolysaccharidose Typ 1		Einfügen einer intakten IDUA-Genkopie in den Albumin-Locus der Leberzellen	NCT02702115 (aktiv, nicht rekrutierend)	
Mukopolysaccharidose Typ 2		Einfügen einer intakten IDS-Genkopie in den Albumin-Locus der Leberzellen	NCT03041324 (aktiv, nicht rekrutierend)	
Hämophilie B		Einfügen einer intakten Kopie des Faktor IX-Gens in den Albumin-Locus intakter Leberzellen	NCT02695160 (aktiv, nicht rekrutierend)	
Infektionserkrankungen				
HIV	ZFN	<i>ex vivo</i>	Inaktivierung des CCR5-Gens mit dem Ziel eine Wirtsresistenz zu induzieren	NCT00842634 (abgeschlossen)
HPV-16-Infektion	TALEN	<i>in vivo</i>	Inaktivierung der Onkogene E6 und E7 von HPV-16	NCT03226470 (aktiv)
HSV-1-Keratitis	CRISPR/Cas9		Inaktivierung des HSV-1-Genoms	NCT04560790 (aktiv)
Tumorerkrankungen				
CD22+ akute B-Zell-Leukämie	TALEN	<i>ex vivo</i>	Inaktivierung der Gene für TCR und CD52 in allogenen anti-CD22-CAR-T-Zellen	NCT04150497 (aktiv)
CD123+ akute myeloische Leukämie			Inaktivierung des TCR-Gens in allogenen anti-CD123-CAR-T-Zellen	NCT03190278 (aktiv)
Multiples Myelom	CRISPR/Cas9	<i>ex vivo</i>	Inaktivierung des TCR-Gens in allogenen anti-CS1-CAR-T-Zellen	NCT04142619 (aktiv)
			Inaktivierung der Gene für TCR und B2M in allogenen anti-BCMA-CAR-T-Zellen	NCT04244656 (aktiv)
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	CRISPR/Cas9	<i>ex vivo</i>	Inaktivierung der Gene für TCR und PD-1 in allogenen anti-CD19-CAR-T-Zellen	NCT04637763 (aktiv)
Multiples Myelom, Melanom, synoviales Sarkom, Liposarkom			Inaktivierung der Gene für TCR und PD-1 in autologen (NY-ESO-1)-TCR-transgenen T-Zellen	NCT03399448 (abgeschlossen)
Mesothelin-exprimierende solide Tumoren			Inaktivierung der Gene für PD-1 und TCR in gegen Mesothelin gerichteten CAR-T-Zellen	NCT03545815 (aktiv)
Nierenzell-Karzinom			Inaktivierung der Gene für TCR und B2M in allogenen anti-CD70-CAR-T-Zellen	NCT04438083 (aktiv)

B2M: β 2 Mikroglobulin; BCMA: *B-cell maturation antigen*; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CCR5: C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; CRISPR/Cas9: *clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9*; HBB: Hämoglobin-Untereinheit β ; HbF: fötales Hämoglobin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPV: Humanes Papillomvirus; HSV-1: Herpes-simplex-Virus-1; IDS: Iduronat-2-Sulfatase; IDUA: α -L-Iduronidase; NCT: *national clinical trial*; PD-1: *programmed cell death 1-Protein*; TALEN: *transcription activator-like effector nuclease*; TCR: T-Zell-Rezeptor; ZFN: Zinkfinger-nuklease.

3.1.3 Tumorerkrankungen

Anwendungen von Designer-Nukleasen in der Onkologie werden vornehmlich *ex vivo* zur Optimierung der Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) erforscht. Die Immunzelltherapie mit CAR-T-Zellen findet derzeit große Beachtung, da sie in mehreren klinischen Anwendungen bei Krebspatienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung zu aufseherregenden Therapieerfolgen geführt hatte. Prospektiv randomisierte Studien zur Behandlung mit CAR-T-Zellen liegen nicht vor. Allerdings ist gut belegt, dass die Behandlung in 20 bis 30 %

der Fälle mit schweren, z. T. lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden sein kann. Am bedeutsamsten sind der sog. „Zytokin-Sturm“ und schwere, meist transiente neurologische Störungen sowie eine B-Zell-Aplasie, verbunden mit einer Immunschwäche.

In Kombination mit der Genom-Editierung wird die CAR-T-Zelltherapie weiterentwickelt und auf zusätzliche Tumorentitäten ausgedehnt. Im Rahmen klinischer Studien zur kurativen Behandlung hämatologischer und solider Tumoren, u. a. der akuten myeloischen Leukämie, des Multiplen Myeloms, verschiedener

B-Zell-Neoplasien sowie verschiedener solider Tumorentitäten (s. **Tab. 1**), werden geneditierte CAR-T-Zellen bzw. geneditierte Tumor-spezifische T-Lymphozyten eingesetzt. Die Genom-Editierstrategien zielen einerseits darauf ab, die Immunantwort gegen die malignen Zellen zu verstärken, bspw. über den genetischen *knock-out* von Immuncheckpoints, wie etwa PD-1 (*programmed cell death 1*). Weitere Ansätze prüfen den Einsatz allogener CAR-T-Zellprodukte, also universell einsetzbarer Immunzelltherapeutika, die über das zielgerichtete Ausschalten des T-Zell-Rezeptors und/oder des HLA-I-Komplexes hergestellt werden.

3.2 Genom-Editierung von Keimbahnzellen

Im Vergleich zur Anwendung der Genom-Editierung an somatischen Zellen ist die Veränderung des menschlichen Erbguts an Embryonen und Keimbahnzellen (Eizellen, Spermien und deren direkten Vorläuferzellen) ethisch ungleich problematischer (s. Abschnitt 5). Das über 30 Jahre alte Embryonenschutzgesetz verbietet in Deutschland jegliche Intervention an Keimbahnzellen (s. Abschnitt 4). In einigen Ländern (z. B. China, Schweden, Großbritannien) ist die Forschung an Embryonen in unterschiedlichem Ausmaß jedoch erlaubt; entsprechende Forschungsergebnisse zur Anwendung der Genom-Editierung wurden bereits veröffentlicht und weitere sind zu erwarten. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse könnten eine Verschiebung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses bewirken und Auswirkungen auf die ethische Einschätzung haben.

Im Folgenden werden unterschiedliche Anwendungsbereiche der Genom-Editierung an Keimbahnzellen aus dem internationalen Raum vorgestellt.

3.2.1 Monogene Erkrankungen

Im Gegensatz zur Anwendung an somatischen Zellen können die Genom-Editierungswerkzeuge ohne die Gefahr der beschriebenen immunologischen Nebenwirkungen in Keimbahnzellen eingebracht werden (s. Abschnitt 3). Die genetische Veränderung wird an die Tochterzellen weitergetragen und erlaubt bei ausreichender Effizienz eine Gentherapie nicht nur der leicht zugänglichen Gewebe, sondern die Korrektur einer Mutation in weitestgehend allen menschlichen Zellen. Entsprechend gravierend können sich hier jedoch z. B. *off-target*-Effekte auswirken.

Für den Fall eines hohen Risikos für eine Erkrankung bei den Nachkommen auf Grund einer bekannten Genmutation bei einem oder beiden Elternteilen ist die Auswahl von nicht von der Mutation betroffenen Embryonen im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik (PID) die Methode der Wahl in Deutschland. Es gibt jedoch einige seltene Konstellationen, bei denen die PID nicht in Frage kommt. Dies ist bspw. der Fall, wenn beide Elternteile homozygot für eine krankheitsauslösende rezessive Mutation sind oder bei einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung ein Elternteil homozygot für diese Mutation ist. Auch können zu wenige Embryonen für eine PID zur Verfügung stehen oder die Chancen einer erfolgreichen *in-vitro*-Fertilisation (IVF) aufgrund eines Mangels an geeigneten Embryonen gering sein. Insbesondere für diese Fälle könnte in Zukunft, wenn eine Behandlung mittels Eizell- oder Samenspende für die betroffenen Paare keine Option darstellt, die Genom-Editierung an Keimzellen als Behandlungsansatz diskutiert werden.

3.2.2 Multifaktorielle Erkrankungen

Schwieriger erscheint derzeit die Anwendung der Genom-Editierung zur Verringerung des Risikos der Entwicklung einer multifaktoriell bedingten Krankheit, die durch das Zusammenspiel von exogenen Einflüssen und mehreren (häufig hunderten) Genvarianten verursacht wird. Zwar ist inzwischen auch die simultane Editierung verschiedener Stellen des Genoms möglich, jedoch steigt in diesen Fällen entsprechend auch die Gefahr von *off-target*-Mutationen und DNA-Umlagerungen, die dann entstehen können, wenn Designer-Nukleasen gleichzeitig an zwei Stellen im Genom schneiden. Da bei multifaktoriellen Erkrankungen nicht nur die genetische Disposition, sondern auch exogene Einflüsse eine Rolle spielen, bestünde immer ein Restrisiko für eine Erkrankung bei in Kauf zu nehmenden, nicht reversiblen unerwünschten *off-target*-Effekten. Die potenziellen Nebenwirkungen der Genom-Editierung müssten in diesem Fall entsprechend einer Risiko-Nutzen-Abwägung extrem niedrig sein, um eine Anwendung zu legitimieren.

3.2.3 Genetic enhancement

Der Übergang von der Anwendung der Genom-Editierung im Rahmen einer Risikoreduktion für das Auftreten multifaktorieller Erkrankungen zum sog. *genetic enhancement* ist fließend. Bei dem *genetic enhancement* handelt es sich um die Veränderung von Genen mit dem Ziel einer Verbesserung von physischen, mentalen oder kognitiven Fähigkeiten. Unter dem Begriff werden jedoch auch teilweise Behandlungen subsumiert, die der Verlängerung der Lebenserwartung oder der Prävention unerwünschter physischer Eigenschaften analog der ästhetischen Chirurgie dienen. Nicht nur aus gesellschaftlicher Perspektive, sondern insbesondere auch aus medizinischer Sicht begründet die Nutzen-Risiko-Abwägung ein fortbestehendes Verbot der Anwendung der Genom-Editierung jenseits der Prävention und Behandlung von Erkrankungen.

3.3 Grundlagenwissenschaft

Auch außerhalb der klinischen Anwendung am Menschen hat die Genom-Editierung in der Medizin eine herausragende Bedeutung gewonnen. Dies betrifft sowohl die Grundlagenforschung wie auch die präklinische Forschung zu neuen Therapien und Diagnoseverfahren. Die Bedeutung lässt sich, wie nachfolgend dargestellt, in drei Bereichen verdeutlichen: 1. Grundlagenforschung an Zellen, 2. *in-vitro*-Forschung an humanen Zellen mit definiertem (ggf. pathologischem) Genotyp, z. B. an induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC), 3. präklinische *in-vivo*-Forschung in Tiermodellen.

3.3.1 Grundlagenforschung an Zellen

In vitro können Gene gezielt eliminiert oder manipuliert werden, um die Funktion der durch diese Gene kodierten Proteine zu analysieren. Das CRISPR/Cas9-System hat durch seine einfache Anwendung vielen Laboren den technischen Zugang zur Genom-Editierung ermöglicht und ältere ineffizientere Methoden weitestgehend abgelöst. Im größeren Maßstab können mit genomweiten oder auf bestimmte Prozesse zugeschnittenen CRISPR/Cas9-Bibliotheken „flächendeckend“ individuelle Gene eines Genoms abgeschaltet und so der Einfluss dieser Gene auf einen bestimmten Phänotyp (wie zum Beispiel die „zelluläre Fitness“) im Hochdurchsatzverfahren quantifiziert werden. So lassen sich bspw. essenzielle Gene für das Überleben von Tumor-

zellen identifizieren. Ein solcher Ansatz wird im „*Project Achilles*“ des Broad Instituts (Cambridge, USA) verfolgt, das sich zum Ziel gesetzt hat, alle genetischen Vulnerabilitäten verschiedenster Tumorzelllinien zu identifizieren. Die Ergebnisse werden der Öffentlichkeit in der „*Cancer Dependency Map*“ (www.depmap.org) zugänglich gemacht.

3.3.2 *In-vitro*-Forschung an humanen Stammzellen

Eine besondere Bedeutung fand die Genom-Editierung nach der Entdeckung der induzierten pluripotenten Stammzellen (Nobelpreis für Physiologie bzw. Medizin an Shinya Yamanaka und John Gurdon 2012): Durch eine zeitlich beschränkte Expression weniger, definierter Transkriptionsfaktoren können differenzierte Zellen (z. B. Fibroblasten aus der Haut) in iPSC rückentwickelt werden. Aus diesen lassen sich wiederum über Differenzierungsprotokolle gewebetypische Zellen gewinnen, wie z. B. Kardiomyozyten. Beispielhaft können so von einem Patienten mit einer genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung, die zu einer Kardiomyopathie führt, aus Fibroblasten Zellen generiert werden, die Kardiomyozyten ähnlich sind und die *in vitro* im Gewebeverbund rhythmisch kontrahieren. Das Potenzial der iPSC-Technologie wird in Kombination mit Genom-Editierverfahren deutlich erweitert. Sie erlaubt die zielgerichtete Erzeugung neuartiger Krankheitsmodelle, bspw. auf der Basis von aus iPSC-abgeleiteten Organoiden. Das aus Patientenproben gewonnene pathologische Zellmodell kann direkt mit einem mittels Designer-Nukleasen korrigierten isogenen Organoid verglichen werden. Umgekehrt lassen sich in eine normale iPSC-Linie mittels Genom-Editierung beliebige Mutationen einführen. Im Bereich der Krebsforschung ermöglicht dies bspw. das isolierte Studium pathogener Signalwege oder das Ansprechen auf pharmakologische Wirkstoffe – ohne störende Einflussnahme eines andernfalls allo-genen genetischen Kontexts.

3.3.3 *In-vivo*-Forschung in Tiermodellen

In der präklinischen Forschung ist die Ausschaltung (sog. *knock-out*) definierter Gene seit 30 Jahren ein unersetzliches Arbeitsmodell, um die spezifischen Funktionen von Genen im Organismus besser zu verstehen. Für die grundlegenden Arbeiten zur Etablierung der *knock-out*-Maus, dem sog. *gene targeting*, erhielten 2007 die Wissenschaftler Oliver Smithies, Mario Capecchi und Martin Evans den Nobelpreis in Physiologie bzw. Medizin. Bei der ursprünglichen Etablierung von *knock-out*-Mäusen waren ein oder mehrere Gene in allen Zellen ausgeschaltet. Durch den molekularbiologischen Fortschritt war es in der Folge möglich, sowohl zeitlich als auch auf bestimmte Zelltypen beschränkte *knock-out*-Mäuse herzustellen.

Nicht zuletzt durch die CRISPR/Cas-Methodik haben sich die Möglichkeiten einer gezielten Ausschaltung von Genen massiv erweitert und gleichzeitig in der Durchführung erleichtert und beschleunigt. Dadurch konnten in jüngerer Vergangenheit eine Vielzahl von genetisch-erzeugten Krankheitsmodellen in der Maus (*genetically engineered mouse models*, GEMM) etabliert werden, die es ermöglichen, den genetischen Einfluss auf die Pathogenese, zum Beispiel von Onkogenen in der zellulären Evolution von Tumoren, zu erforschen. Die bereits für *in-vitro*-Anwendungen eingeführten komplexen CRISPR/Cas-Bibliotheken können mittlerweile auch *in vivo* angewandt werden, um im Tiermodell den Einfluss bestimmter Genprodukte auf die Pathogenese einer Erkrankung oder das therapeutische Ansprechen *in situ* zu studieren.

4 Die geltende Rechtslage

Für die Anwendung der Genom-Editierung sind an somatischen Zellen und Keimbahnzellen unterschiedliche Rechtsgrundlagen einschlägig, die nachfolgend skizziert werden.

4.1 Somatische Gentherapie

Die somatische Gentherapie mittels Genom-Editierung unterliegt den allgemeinen medizinrechtlichen Anforderungen: Erforderlich sind eine Risiko-Nutzen-Abwägung und die Einwilligung des Patienten nach ärztlicher Aufklärung, die den erwarteten Nutzen einerseits und die Risiken und Nebenwirkungen andererseits verständlich erläutert und alles im Vergleich mit ernsthaft in Betracht kommenden Alternativen darstellt. Insbesondere ist – soweit zutreffend – auch die fehlende Erprobung des Verfahrens darzustellen.

Die spezielle Rechtslage ist sehr komplex, weil verschiedene gesetzliche Bestimmungen einschlägig sein können. Im Zentrum steht das Arzneimittelgesetz (AMG), ggf. in Verbindung mit der Verordnung (VO) (EG) 1394/2007 (ATMP-VO) über *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP). Bei einer gentechnischen Veränderung von Zellen erfasst das Gentechnikgesetz die *in-vitro*-Teilschritte der Verfahren, die der unmittelbaren Anwendung von gentechnisch veränderten Organismen am Menschen vor- oder nachgelagert sind. Durch alle diese Vorschriften sollen die Qualität und Sicherheit der Verfahren bzw. Produkte gewährleistet werden.

4.2 Keimbahninterventionen

Neben dem allgemeinen Verbot der Verwendung von Embryonen zu einem nicht ihrer Erhaltung dienenden Zweck, also insbesondere für Forschungszwecke (§ 2 Abs. 1), enthält das aus dem Jahr 1990 stammende Embryonenschutzgesetz (ESchG) in seinem § 5 ein spezielles grundsätzliches Verbot von Keimbahninterventionen und ihrer versuchsweisen Durchführung. Das Verbot gilt unabhängig davon, ob der Eingriff zu therapeutischen Zwecken, zur Optimierung (*enhancement*) oder zu Forschungszwecken durchgeführt wird. Dabei hat der Gesetzgeber sein Verbot technisch-pragmatisch lediglich auf die mit dem Eingriff verbundenen Gefahren für die nach der Intervention geborenen Menschen gestützt. Es handele sich um unverantwortbare Menschenversuche mit dem Risiko schwerer gesundheitlicher Schädigungen. Diese Begründung ist heute sicher noch tragfähig, fällt aber weg, wenn Keimbahninterventionen in Zukunft einmal hinreichend sicher durchführbar sind. Spätestens dann stellt sich die Frage, ob und in welcher Form das ESchG geändert werden muss.

Das Gesetz enthält mehrere Ausnahmen vom grundsätzlichen Verbot der Keimbahnintervention:

So sind nicht zielgerichtet angestrebte Keimbahnveränderungen durch eine medizinische Behandlung ausdrücklich vom Verbot ausgenommen (§ 5 Abs. 4 Nr. 3 ESchG). Genannt werden im Gesetz Impfungen, strahlen-, chemotherapeutische und andere Behandlungen, mit denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist. In allen diesen Fällen hat die Heilung des konkreten Individuums Vorrang vor unbeabsichtigten Schädigungen eventueller Nachkommen.

Nach § 5 Abs. 4 Nr. 1 und 2 ESchG sind reine *in-vitro*-Versuche an Zellen (ohne Entstehung eines Embryos und ohne Betroffenheit eines geborenen Menschen) nicht verboten. Hier steht in der Tat die Forschungsfreiheit im Vordergrund.

5 Ethische Implikationen

Außer der Rechtslage sind bei der Genom-Editierung auch die in der Medizin allgemein geltenden ethischen Grundprinzipien zu beachten.

5.1 Genom-Editierung somatischer Zellen

Gezielte Interventionen in das Genom somatischer Zellen unterscheiden sich in ethischer Hinsicht nicht kategorial von anderen medizinischen Eingriffen; auch eine Vielzahl konventioneller Pharmakotherapien beeinflusst in ihrem Wirkmechanismus gezielt die Aktivitäten bestimmter Gene. Sofern die Risiken – nach dem Stand der Wissenschaft – mit größtmöglicher Verlässlichkeit ausgeschlossen sind, bestehen keine grundlegenden ethischen Bedenken gegen somatische Gentherapien. Bei entsprechend günstiger Chancen-Risiken-Abwägung können sie sogar künftig als Therapien der ersten Wahl ärztlich geboten sein; gesundheitsökonomische Aspekte sind hierbei, wie bei anderen Therapieverfahren auch, mit in die Überlegungen einzubeziehen. Es ist bspw. zu vermuten, dass schon in recht naher Zukunft somatische Gentherapien gegen genetische Enzymdefekte kostengünstiger sein werden als langfristige Enzymersatztherapien.

In der Kommunikation mit Patienten ist zu bedenken, dass der für einen adäquaten *informed consent* erforderliche Umfang der Aufklärung der Komplexität der Maßnahme angemessen sein muss, weshalb somatische Gentherapien auch auf dieser Ebene zeit- und personalaufwendiger sein müssen als konventionelle Therapien (vgl. Kapitel 4.1).

Wie bei anderen medizinisch indizierten Maßnahmen ist bei einer individuellen Entscheidung zwischen konventionellen Behandlungsmethoden einerseits und gentherapeutischen Verfahren andererseits die Patientenautonomie hinsichtlich der Therapiewahl von zentraler Bedeutung. Hier mag es vorkommen, dass, bspw. ausgehend von weltanschaulichen Intuitionen von Natürlichkeit oder von religiösen Vorstellungen, auch rein somatische Genom-Editierungen vom Patienten fundamental abgelehnt werden. Nach einer ausgewogenen ärztlichen Aufklärung über die Behandlungsalternativen ist eine solche Patientenentscheidung unbedingt zu respektieren, selbst dann, wenn für die bestehende Krankheit absehbar eine Therapie mittels somatischer Genom-Editierung einer konventionellen Therapie überlegen wäre.

5.2 Keimbahn-Genom-Editierung

Gerade bei Keimbahneingriffen gilt es, den Proportionalitätsgrundsatz, der generell in der Medizin zur Anwendung kommt, zu beachten. Das heißt, die Risiken einer neuen Technologie wie der Genom-Editierung dürfen nicht größer sein als die Chancen, die mit ihr verbunden sind (vgl. Abschnitt 4.1). Neben der Chancen-Risiken-Abwägung – wenn man von der hier nicht zu erörternden Frage der Übernahme der Kosten einer innovativen, speziell auf den einzelnen Kranken zugeschnittenen Therapie einmal absieht – sind, ausgehend vom ethischen Prinzip der Menschenwürde auch Aspekte von Lebens- und Integritätsschutz, Freiheit, Schadensvermeidung, Natürlichkeit, Gerechtigkeit, Solidarität sowie Verantwortung zu beachten. Diese sollen in dieser Stellungnahme mit Fokus auf die ärztliche Sicht nicht im Einzelnen ausgeführt werden, zumal sie in der vorhandenen Literatur ausführlich abgehandelt worden sind.

Hinsichtlich der ethischen Beurteilung von Keimbahninterventionen ist, wie bereits oben erwähnt, zwischen der Behandlung monogener Erkrankungen und einer Keimbahnintervention zur

Prävention polygener und multifaktorieller Krankheiten zu unterscheiden.

Aus ethischer Sicht sind Keimbahneingriffe bei multifaktoriellen Erkrankungen besonders problematisch. Entscheidungskriterien wären auch hier eine hinreichend sichere und zielführende Anwendung sowie das zu erwartende Ausmaß der jeweiligen Risikoreduktion im Verhältnis zur Schwere der abzuwendenden Krankheit. Angesichts der zurzeit noch bestehenden Unwägbarkeiten in der Entwicklung potenzieller Keimbahneingriffe zur Prävention von multifaktoriellen Erkrankungen ist zu fordern, dass zunächst die bereits zur Verfügung stehenden alternativen Präventionsansätze und Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden, bevor in diese Richtung klinisch geforscht wird.

5.3 Zulassung und Verlaufsbeobachtung

Aus ethischer Sicht gilt es außerdem zu betonen, dass für den Fall einer zukünftigen Etablierung von Keimbahneingriffen wie auch der somatischen Genom-Editierung bei monogenen Krankheiten bestimmte Bedingungen für die Einführung erfüllt sein müssen. Eine bedingte Zulassung (*conditional approval*) oder eine Zulassung unter besonderen Umständen (*approval under exceptional circumstances*) muss mit besonderen Auflagen für die Hersteller verbunden werden. Bei der Letztgenannten ist es nicht möglich, die für eine reguläre Zulassung notwendigen Daten zu generieren, z. B. weil die Erkrankung sehr selten ist und der Aufwand einer Prüfung aufgrund der geringen Fallzahlen unzumutbar wäre. Um die verfügbare Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapeutika kontinuierlich zu erweitern, sollte zum einen eine langfristige und systematische Verlaufsbeobachtung der behandelten Patienten sichergestellt werden. Zum anderen braucht es bei Keimbahneingriffen des Nachweises eines besonderen medizinischen Bedarfs (*unmet medical need*) bei Patienten in besonderen Situationen, etwa einer nicht anders abwendbaren lebensbedrohlichen oder zu dauerhafter Behinderung führenden Erkrankung. Die Kriterien für diesen Bedarf sollten eng gesteckt sein. Es muss darüber hinaus ein deutlicher Effekt zu erwarten sein, bspw. eine erhebliche Verlängerung der Lebenszeit bzw. Lebensqualität.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die in den letzten fünf Jahren – auch dank der grundlagenwissenschaftlichen Forschung in Deutschland – erzielten Fortschritte in der Genom-Editierung eröffnen unbestritten neue Behandlungsperspektiven für Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen. Obwohl viele technische Hürden im Zusammenhang mit der Aktivität und der Spezifität programmierbarer Nukleasen überwunden wurden, stellen das Einbringen der Designer-Nukleasen in die Zielzellen, die Lebensfähigkeit der geneditierten Zellen sowie die Beurteilung des biologischen Risikos von Nuklease-assoziierten Fehlschnitten immer noch Herausforderungen in der klinischen Translation dar. Neben der Förderung grundlagenwissenschaftlicher Forschung ist insbesondere die gezielte Förderung von Projekten zur Überführung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in die medizinische Anwendung für eine gelungene Translation von großer Bedeutung. Erste Ergebnisse aus klinischen Studien geben berechtigten Anlass zur Zuversicht, dass neben der Genaddition mittelfristig viele Patienten auch von der Genom-Editierung profitieren werden.

7 Literatur

- Amtsblatt der Europäischen Union: Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur: L 200/136:1. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=OJ:L:2004:136:TOC> (last accessed on 19 March 2021).
- Amtsblatt der Europäischen Union: Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004: L 324/121. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32007R1394> (last accessed on 22 March 2021).
- Becker M, Noll-Puchta H, Amend D, et al.: CLUE: a bioinformatic and wet-lab pipeline for multiplexed cloning of custom sgRNA libraries. *Nucleic Acids Res* 2020; 48(13): e78. DOI: 10.1093/nar/gkaa459.
- Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften: Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie: Eine Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. https://www.gen-technologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseite/dateien/Publikationen/deutsch_Genomchirurgie-beim-Menschen_2015.pdf (last accessed on 5 March 2021). ISBN: 978-3-939818-57-1.
- Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz: CRISPR-Genom-Editierung am Menschen. https://jm.rlp.de/fileadmin/mjv/Themen/Bio-Ethik/2020-06-29_CRISPR-Genom-Editierung_am_Menschen.pdf (last accessed on 5 March 2021).
- Bonas U, Friedrich B, Fritsch J, et al.: Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen. Halle (Saale): Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V. – Nationale Akademie der Wissenschaften 2017. ISBN: 9783804737303.
- Braun CJ, Bruno PM, Horlbeck MA, Gilbert LA, Weissman JS, Hemann MT: Versatile in vivo regulation of tumor phenotypes by dCas9-mediated transcriptional perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(27): E3892–900. DOI: 10.1073/pnas.1600582113.
- Bundesärztekammer: Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekten. https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/20200601_Stellungnahme_Praezisionsmedizin.pdf (last accessed on 11 March 2021). DOI: 10.3238/baek_sn_praezision_2020.
- Bundesärztekammer: Wissenschaftlichkeit als konstitutionelles Element des Arztberufes. https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/WB/Stellungnahme_Wissenschaftlichkeit.pdf (last accessed on 26 March 2021).
- Charlesworth CT, Deshpande PS, Dever DP, et al.: Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. *Nat Med* 2019; 25(2): 249–54. DOI: 10.1038/s41591-018-0326-x.
- Corbacioglu S: Initial safety and efficacy results with a single dose of autologous CRISPR-CAS9 modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells in transfusion-dependent β -thalassaemia and sickle cell disease. https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/295100/selim.corbacioglu.initial.safety.and.efficacy.results.with.a.single.dose.of.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1766%2Aot_id%3D23239%2Amarker%3D756%2Afeatured%3D16775 (last accessed on 18 March 2021).
- Cornu TI, Mussolino C, Cathomen T: Refining strategies to translate genome editing to the clinic. *Nat Med* 2017; 23(4): 415–23. DOI: 10.1038/nm.4313.
- Dettmer V, Cathomen T, Hildenbeutel M: Genom-Editierung – neue Wege im klinischen Alltag. <https://doi.org/10.1007/s12268-017-0781-9>.
- Deutscher Ethikrat: Eingriffe in die menschliche Keimbahn. <https://www.ethikrat.org/themen/medizin-und-gesundheit/eingriffe-in-die-menschliche-keimbahn/> (last accessed on 18 March 2021).
- Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI): Jahresgutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit Deutschlands 2021. <https://www.e-fi.de/publikationen/gutachten> (last accessed on 26 March 2021).
- Faltus T (Hrsg.): Ethik, Recht und Kommunikation des Genome Editings. Halle an der Saale: Universitätsverlag Halle-Wittenberg 2019. https://uvhw.de/miscellaneous/product/190830_00-202-8.html (last accessed on 18 March 2021).
- Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al.: CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassaemia. *N Engl J Med* 2021; 384(3): 252–60. DOI: 10.1056/NEJMoa2031054.
- Günther H-L, Taupitz J, Kaiser P: Embryonenschutzgesetz: Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen; Kapitel C. II. §5. 2nd ed. s.l.: Kohlhammer Verlag 2014. ISBN: 3170212605.
- Gyngell C, Douglas T, Savulescu J: The Ethics of Germline Gene Editing. *J Appl Philos* 2017; 34(4): 498–513. DOI: 10.1111/japp.12249.
- Hirakawa MP, Krishnakumar R, Timlin JA, Carney JP, Butler KS: Gene editing and CRISPR in the clinic: current and future perspectives. *Biosci Rep* 2020; 40(4): BSR20200127. DOI: 10.1042/BSR20200127.
- Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E: A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012; 337(6096): 816–21. DOI: 10.1126/science.1225829.
- Kirschner J, Cathomen T: Gene Therapy for Monogenic Inherited Disorders. *Dtsch Arztl Int* 2020; 117(51–52): 878–85. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0878.
- Klarmund J, Cathomen T: Grundlagen und klinische Anwendung der Genomeditierung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020; 168(1): 39–46. DOI: 10.1007/s00112-019-00821-x.
- Köhler WR: Zur Geschichte und Struktur der utilitaristischen Ethik. Frankfurt/M.: Haag & Herchen 1979. ISBN: 3881292640.
- Max-Planck-Gesellschaft: Diskussionspapier zur wissenschaftlichen Bedeutung der Genom – Editierung und zu den potenziell damit verbundenen ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Fragen. <https://www.mpg.de/13997972/diskussionspapier-genom-editierung> (last accessed on 18 March 2021).
- Pruszkaj J, Müller M, König S, Cathomen T: Genomeditierung in der Zell- und Gentherapie. *Transfusionsmedizin* 2017; 7(03): 149–61. DOI: 10.1055/s-0043-105031.
- Schmietow B, Eberbach W, Kaulich M: Gene Editing in der Krebsforschung: technische, ethische und rechtliche Aspekte. *Onkologie* 2019; 25(S1): 116–24. DOI: 10.1007/s00761-019-0599-9.
- Taupitz J: Organoide. *MedR* 2020; 38(10): 805–13. DOI: 10.1007/s00350-020-5667-z.
- Taupitz J, Deuring S: Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn: A Comparative Legal Study. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer 2020. ISBN: 9783662590287.
- Tebas P, Stein D, Tang WW, et al.: Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014; 370(10): 901–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1300662.
- Turchiano G, Andrieux G, Klarmund J, et al.: Quantitative evaluation of chromosomal rearrangements in gene-edited human stem cells by CAST-Seq. *Cell Stem Cell*. 2021 Feb 18: S1934–5909(21)00052–7. DOI: 10.1016/j.stem.2021.02.002.
- Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Centrum für Bioethik: Genom-Editierung in der Humanmedizin: Ethische und rechtliche Aspekte von Keimbahnengineering beim Menschen. https://www.uni-muenster.de/imperia/md/content/bioethik/cfb_drucksache_4_2018_genom_editierung_13_06_final.pdf (last accessed on 18 March 2021).

8 Mitglieder des Arbeitskreises

Prof. Dr. rer. nat. Hildegard Büning
Stellvertretende Direktorin des Instituts für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. rer. nat. Toni Cathomen
Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. med. Andreas Crusius
Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer, Präsident der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern

Prof. Dr. med. Stefan Endres
Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Direktor der Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln (AöR)

Prof. Dr. med. Wolfram Henn
Leiter der Genetischen Beratungsstelle am Institut für Humanogenetik, Universitätsklinikum Homburg/Saar

Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Robert Jütte
Leiter (i. R.) des Instituts für Geschichte der Medizin, Robert Bosch Stiftung, Stuttgart

Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner
Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ), Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel
Leiter des Universitären Interdisziplinären Kinderwunschzen-
trums Düsseldorf UniKiD, Frauenklinik der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Markus M. Nöthen (Federführender)
Direktor des Instituts für Humangenetik, Biomedizinisches Zen-
trum, Universitätsklinikum Bonn (AöR)

Dr. med. (I) Klaus Reinhardt
Präsident der Bundesärztekammer, Vizepräsident der Ärztekam-
mer Westfalen-Lippe

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter C. Scriba
em. Direktor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Prof. Dr. jur. Jochen Taupitz
Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches, Euro-
päisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht
und Bioethik (IMGB) der Universitäten Heidelberg und Mann-
heim

Prof. Dr. med. Fred Zepp
em. Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

9 Geschäftsführung

Bundesärztekammer
Dezernat Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz, 110623 Berlin
E-Mail: dezernat6@baek.de