

# Medizinrecht

## Schriftleitung

Christian Katzenmeier  
Martin Stellpflug

## Herausgeber

Karl Otto Bergmann  
Franz-Josef Dahm  
Paul Harneit  
Stefan Huster  
Christian Katzenmeier  
Bernd-Rüdiger Kern  
Hans-Friedrich Kienzle  
Adolf Laufs<sup>1</sup>  
Hans-Dieter Lippert  
Frank Ulrich Montgomery  
Gerda Müller  
Eckhard Nagel  
Vera von Pentz  
Hans-Jürgen Rieger  
Markus A. Rothschild  
Andreas Spickhoff  
Martin Stellpflug  
Jochen Taupitz  
Wilhelm Uhlenbruck  
Klaus Ulsenheimer  
Ulrich Wenner  
Albrecht Wienke  
Christiane Wopen

## AUS DEM INHALT

*Susanne Beck, Utako Birgit Barnikol, Dieter Birnbacher, Ulrich Langenberg, Jessica Steinert, Dirk Schulenburg und Heiner Fangerau*  
Prädiktive Medizin – eine rechtliche Perspektive 753

### Wolfram H. Eberbach

Genom-Editing und Keimbahntherapie 758

### Hans-Dieter Lippert

Die klinische Prüfung mit Arzneimitteln in Deutschland nach neuem Recht 773

### Hartmut Münzel

Paradigmenwechsel – Das Verhältnis von Krankenhäusern und Krankenkassen in der aktuellen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts 778

### Sandra Hobusch und Sebastian Ochs

Rechtsprechungsübersicht zum Medizinprodukterecht und zu angrenzenden Gebieten 2015/2016 786

### BGH

Bedeutung der Berufungsinstanz als einer (eingeschränkten) Tatsacheninstanz; medizinischer Standard und Absehen von ärztlichen Maßnahmen (Anm.: Hanns Prütting) 794

### OLG Zweibrücken

Verbot der freiberuflichen Ausübung ärztlicher Tätigkeit in der Rechtsform einer GmbH (Anm.: Martina Jaklin) 798

### LG Heidelberg

Aufklärung versus Organisations- und Übernahmeverschulden (Anm.: Lothar Jaeger) 801

### OVG Nordrh.-Westf.

Öffentlich-rechtliche Folgen einer fehlenden Großhandelserlaubnis innerhalb einer grenzüberschreitenden Vertriebskette des Gefahrenverdachts für Arzneimittel (Anm.)



# Genom-Editing und Keimbahntherapie

– Tatsächliche, rechtliche und rechtspolitische Aspekte –

Wolfram H. Eberbach

## A. Vorgeschichte

### I. Jetzt also doch?

Jetzt also doch: Die bisher so nicht erreichbar einfache, effektive und punktgenaue Einfügung, Entfernung und Umschreibung von Gen-Abschnitten (Gene-Editing, Gen-Editierung) – sie gelingt. Sie gelingt Dank CRISPR/Cas. CRISPR steht als Akronym für *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, Cas für *CRISPR associated*<sup>1</sup>. Sie gelingt nicht nur bei Prokaryoten (Lebewesen ohne Zellkern, also Bakterien und Archaeen), sondern ebenso bei Eukaryoten und damit bei Pflanze, Tier und Mensch<sup>2</sup>.

CRISPR/Cas, die neue Technik zu Änderung des Genoms, wurde erstmals im Jahr 2012 publiziert von *Jennifer Doudna* und *Emmanuelle Charpentier*<sup>3</sup>. Die zwei Forscherinnen haben damit eine neue Gen-Euphorie ausgelöst, die zweite seit den 1990er Jahren – erneut flackert nicht nur, sondern lodert die Flamme der Hoffnung auf noch größere Erfolge der Gentechnik. *Doudna* und *Charpentier* zählen seit ihrer bahnbrechenden Entwicklung zur Prominenz der Genforschung, es wird ihnen gar die Aussicht auf den Nobelpreis attestiert<sup>4</sup>.

Bisher zur Verfügung stehenden Methoden, genetische Veränderungen herbeizuführen, waren in ihrer Anwendung zu unspezifisch, sie waren teuer und der Zeitaufwand war beträchtlich<sup>5</sup>. Dies galt insbesondere für die Anwendung am Menschen.

Mit dem CRISPR/Cas-System zu arbeiten ist dagegen preiswert. Für das Exzym Cas9 etwa, das bei CRISPR als „Schneidewerkzeug“ zum Einsatz kommt, fallen gerade einmal rund 30 Dollar an, die notwendigen RNA-Fragmente wie Sonden und genetische Scheren kann man bestellen. Im Übrigen genügen standardmäßig verwendete Reagenzien. Zudem ist Cas9 so leicht zu verändern, dass es auf „nahezu jedes beliebige Ziel programmiert werden“ kann<sup>6</sup>.

Firmen wie *BioCat GmbH* bringen daher entsprechende Kits auf den Markt<sup>7</sup>. Startups wie *CRISPR Therapeutics*, *Editas Medicine* und *Intellia Therapeutics* wollen das Potential der Entwicklung nutzen<sup>8</sup>. Die Pharma-Industrie hat Witterung aufgenommen und kooperiert in Erwartung eines Milliarden-Marktes mit einschlägigen Start-ups – so etwa *Bayer Leverkusen* mit dem Bio-Unternehmen *Crispr Therapeutics*<sup>9</sup>. Derweil streiten sich *Doudna* und *Charpentier* mit ihrem Konkurrenten *Feng Zhang* um grundlegende Patente<sup>10</sup>.

Die Technik ist so einfach zu handhaben, dass sie von Masterstudenten, Technischen Assistenten und Doktoranten im Bereich Pflanzen- und Tierforschung angewandt wird, um Gene zu verändern<sup>11</sup>. „Was früher ein Jahr gedauert hat, geht jetzt binnen drei Wochen“<sup>12</sup>. Der Gen-Modellbaukasten für Kinder „Genom-Pooly – Das Spiel mit dem Leben“, vor fast 30 Jahren als Zukunftsvision ausgedacht<sup>13</sup>, wird Realität – in der FAZ vom 16.3.2016 berichtet *Jennifer Doudna*: „In den Vereinigten Staaten werden solche Gen-Editing-Kits bereits Grundschulkindern angeboten, die ihre eigenen Bakterien designen können.“<sup>14</sup>

Damit wird morgen der Gen-Baukasten womöglich so real wie heute der Fischer-Baukasten.

Kein Wunder, dass alsbald auch wieder das Schlaglicht des Interesses auf die somatische Gentherapie und auf die Keimbahntherapie fällt. Bisher stehen der somatischen Gentherapie all die typischen Schwächen und Probleme im Weg, die die Technik genetischer Änderungen kennzeichnen. Die Keimbahntherapie war seit je Übungsplatz für kluge theoretische Gedanken.

Die sich nun abzeichnende Entwicklung befördert jedoch Praxis und Theorie der Anwendung der Gentechnik am Menschen in eine neue Dimension. Zurecht hat daher das Bundesministerium für Bildung und Forschung die Förderung von Forschungsverbänden und Klausurwochen zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten der modernen Genom-Editierung ausgeschrieben<sup>15</sup>.

Blicken wir zunächst, um das Neue einschätzen zu können, kurz auf die rund dreißig Jahre Vorgeschichte. Der Gesetzgeber lief dabei ausnahmsweise nicht der tatsächlichen Entwicklung nur hinterher, sondern eilte ihr sogar voraus.

- 1) Vgl. etwa: Wie CRISPR/Cas funktioniert – eine einfache Technologie verbessert die Effizienz der Genom Editierung, pflanzenforschung.de, 28.9.2015, Redaktionsbeitrag. [http://www.pflanzenforschung.de/de/journal/journalbeitrag/wie-crisprcas-funktioniert ...](http://www.pflanzenforschung.de/de/journal/journalbeitrag/wie-crisprcas-funktioniert...); Factsheet: Das CRISPR/Cas-System, pflanzenforschung.de.
- 2) Vgl.: Was CRISPR/Cas leisten kann – Der Editierung von Genomen scheinen technologisch kaum noch Grenzen gesetzt, pflanzenforschung.de, Redaktionsbeitrag, Abfrage am 22.2.2016. <http://www.pflanzenforschung.de/index.php?cID=10583>.
- 3) *Jinek et. al.*, A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity, *Science* vom 1.8.2012 – 337 (6096):816–821; *Cong et. al.*, Multiplex Genom Engineering Using CRISPR/Cas Systems, *Science* v. 3.1.2013 – 339 (6121): 819–823; *Doudna/Charpentier*, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, *Science*, 28.11.2014 – 346 (6213):1077.
- 4) Wie CRISPR/Cas funktioniert, wie Fn. 1, am Ende; ebenso *aerzteblatt.de* v. 20.3.2015: Designer-Embryo – Forscher fordern Moratorium für Gen-Editing.
- 5) Wie CRISPR/Cas funktioniert, wie Fn. 1.
- 6) *Groß*, Gen-Schere weckt Neugier, Hoffnungen und Ängste, *Chem. Unserer Zeit* 2015, Heft 49, S. 158.
- 7) S. z. B. Internetseite von *BioCat GmbH*, Heidelberg: CRISPR/Cas9 Kits – Find Your Gene; ähnlich *horizon discovery*.
- 8) Was CRISPR/Cas leisten kann, wie Fn. 2.
- 9) FAZ v. 22.12.2015, S. 21: *Bayer* kauft sich in biotechnische Schlüsseltechnik ein.
- 10) *Rood*, The Scientist v. 3.4.2015, Who Owns CRISPR? SZ v. 15.1.2016, Streit um „Genschere“-Patent eskaliert. S. auch unten B. I. 3. b).
- 11) S. als Beispiel *Hollricher*, Gene Editing in Zebrafischen mit CRISPR/Cas – Subtile Veränderungen, *Laborjournal online* (letzte Änderung: 13.5.2014) <http://www.laborjournal.de/rubric/methoden/methoden/v.145.lasso>.
- 12) Mit diesen Worten wird der Genforscher *Jaenisch* zitiert von: *Grolle*, Lenkwaffe im Zellkern, *DER SPIEGEL* v. 25.4.2015, Heft 18, S. 116f., 116.
- 13) *Eberbach*, in: *Hirsch/Eberbach*, Auf dem Weg zum Künstlichen Leben, 1987, S. 289ff.
- 14) Interview mit *Doudna* und *Charpentier*, „Unsere Werkzeuge sind keine Vernichtungswaffen“, FAZ v. 16.3.2016, S. N 1.
- 15) Bundesanzeiger v. 14.9.2015 – vgl. auch Bekanntmachung des Ministeriums v. 21.8.2015.

## II. Frühe rechtliche Einschätzungen

### 1. Benda-Bericht

„Im Mai 1984 haben der Bundesminister der Justiz Hans A. Engelhard und der Bundesminister für Forschung und Technologie Dr. Heinz Riesenhuber gemeinsam eine Arbeitsgruppe eingesetzt, die sich unter dem Vorsitz des Präsidenten des Bundesverfassungsgerichts a. D. Prof. Dr. h. c. Ernst Benda mit den neuen Methoden der In-vitro-Fertilisation und der Genomanalyse sowie der künftig zu erwartenden Gentherapie beim Menschen befaßt und die mit den neuen Methoden verbundenen ethischen und rechtlichen Fragen behandelt hat.“

Mit diesen Worten begann der Schlussbericht der nach ihrem Vorsitzenden benannten *Benda-Kommission* vom November 1985<sup>16</sup>. Die als „künftig zu erwartend“ bezeichnete Gentherapie wurde mit aufgenommen, da tatsächlich in den 1980er Jahren in Aussicht stand, die technisch möglich gewordene Isolierung und Reinigung menschlicher Gene werde *irgendwann* zur Gentherapie führen<sup>17</sup>. Der Bericht nahm jedoch an, die Gentherapie werde in *absehbarer* Zeit noch keine Rolle spielen. Daher waren ihr nur gut fünf Seiten des Berichts gewidmet.

Dabei unterschied der Bericht nach dem medizinischen Ziel der Therapie zwischen der sog. *somatischen Gentherapie* – der Einschleusung von Genen in differenzierte Körperzellen (Somazellen) – und der *Keimbahntherapie*, das heißt der Gentherapie an sog. Keimzellen – Ei- und Samenzellen – die das genetische Erbe auf die Nachkommen übertragen.

Der *somatischen Gentherapie* wurde kurz und bündig beschrieben, sie unterscheidet sich „in der ethischen Bewertung grundsätzlich nicht von der Organtransplantation“ ... „Besondere verfassungsrechtliche Probleme stellen sich beim Gentransfer in Körperzellen nicht.“<sup>18</sup> Ihrer Anwendung wurden demnach keine Steine in den Weg gelegt.

Die *Bundesärztekammer* folgte diesem Votum zur somatischen Gentherapie. Sie veröffentlichte 1989 die von ihrer *Zentralen Ethikkommission* erarbeiteten „Richtlinien zur Gentherapie beim Menschen“. Ausdrücklich hob sie im Vorwort hervor, die Auseinandersetzung um die Gentherapie habe schon vor ihrer Realisierung, das heißt antezipatorisch begonnen<sup>19</sup>. Die Einschätzung, die somatische Gentherapie werfe im Vergleich zu anderen innovativen Therapien „keine grundlegenden anderen oder neuen ethischen oder rechtlichen Probleme auf“, sie sei nicht anders zu bewerten als eine Autotransplantation<sup>20</sup>, ist bis heute unverändert.

Für die *Keimbahntherapie* wies die *Benda-Kommission* dagegen darauf hin, dass ein gezielter Gentransfer, bei dem das transferierte Gen genau an der richtigen Stelle eingebaut werde, derzeit noch nicht möglich sei. Daraus folge: „Solange ein gezielter Gentransfer in Keimbahnzellen nicht möglich ist, kommt eine Anwendung der Methode beim Menschen nicht in Betracht.“ Die Ungezieltheit des Gentransfers würde „eine Selektion der wenigen erfolgreich transformierten Embryonen erforderlich machen.“ Damit würde die „Vernichtung artspezifischen menschlichen Lebens in Kauf genommen“ ... „Dies ist aber nicht vertretbar.“<sup>21</sup>

Die Zukunft sah der Bericht skeptisch: „Ob jemals Tierversuche eine hinreichend gesicherte Grundlage für einen gezielten Gentransfer in menschliche Keimbahnzellen liefern werden, erscheint ... zweifelhaft.“ Selbst wenn, beständen hiergegen erhebliche Bedenken: Es gäbe keine Gewähr, dass nur schwerste Gendefekte beseitigt würden; denn die Grenze zwischen Therapie und Eugenik sei schwer zu ziehen. Die Unvollkommenheit gehöre zum Wesen des Menschen, ihn an „vermeintlich richtigen Normen zu messen ... würde ... den Menschen zutiefst in seiner Würde verletzen.“<sup>22</sup> Die *Benda-Kommission* empfahl in Konsequenz ihrer Auffassung, den Gentransfer in die *Keimbahn* zu verbieten<sup>23</sup>.

Eine Einschränkung *zugunsten* der Keimbahntherapie – man sollte sie sich für die spätere Erörterung vormerken<sup>24</sup> – enthält der Benda-Bericht dennoch: Wenn überhaupt jemals, könne eine Keimbahntherapie nur in Betracht kommen bei schwersten monogenen Erbkrankheiten, „die für die Betroffenen mit einem derartigen Maß an Leiden verbunden sind, daß es inhuman wäre, ein solches Leiden nicht zu verhindern“<sup>25</sup>.

### 2. Embryonenschutzgesetz

Wesentliche praktische Einwände gegen die Keimbahntherapie – über die im Benda-Bericht genannten hinaus – waren:

- Ungewiss sei der Ort, an dem sich das übertragene Gen einfügen würde.
- Unabsehbar seien daher die positiven und negativen Auswirkungen.
- Unbekannt sei der Steuerungsmechanismus, dem das neu integrierte Gen unterworfen sei<sup>26</sup>.

Als Folge all der Einwände und Vorbehalte wurde gemäß der Empfehlung der *Benda-Kommission* in das am 1. 1. 1991 in Kraft getretene Embryonenschutzgesetz<sup>27</sup> als § 5 das Verbot der künstlichen Veränderung menschlicher Keimbahnzellen aufgenommen.

Es war durchaus umstritten, ob für diese damals noch gar nicht mögliche medizinische Maßnahme ein *strafrechtliches* Verbot als die härteste staatliche Reaktion (*ultima ratio*) erforderlich und angemessen sei; eine gesundheitsrechtliche Regelung könne genügen<sup>28</sup>. Jedoch waren damals Fortpflanzungsmedizin, Genomanalyse und Gentherapie, die drei von der *Benda-Kommission* diskutierten und rechtlich beurteilten Bereiche, noch nicht Teil der konkurrierenden Gesetzgebung des Bundes<sup>29</sup>. Es bestand daher die Gefahr, dass diese die Menschenwürde sowie die Grundrechte auf

16) In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie – Bericht der gemeinsamen Arbeitsgruppe des Bundesministers für Forschung und Technologie und des Bundesministers der Justiz, J. Schweitzer Verlag, München, 1985, S. 1 – im Folgenden Benda-Bericht.

17) Nachweise bei *Nikol/Höfling*, Aktueller Stand der Gentherapie, DÄBl. 1996, Heft 41, S. A-2620 ff., 2628.

18) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 44.

19) Bundesärztekammer, DÄBl. 1989, Heft 41, S. C-1793 f. In Ziffer 3. der Richtlinien wird die *Keimbahntherapie* uneingeschränkt abgelehnt. Die Richtlinien umfassten lediglich zwei Seiten – dies zeigt, dass man zu den neuen Entwicklungen noch nicht viel sagen konnte. Im Jahr 1995 folgte eine neue, sehr viel umfangreichere Fassung der Richtlinien, vgl. DÄBl. 1995, Heft 11, S. C 507 ff.; in seiner Sitzung v. 20. 11. 2009 hat der Bundesvorstand der *Bundesärztekammer* jedoch auf Grund geänderter Gesetzeslage die Außerkraftsetzung der Richtlinie beschlossen, DÄBl. 2010, Heft 3, S. A-205.

20) S. nur *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, Entwicklung der Gentherapie – Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung, 2007, insbesondere S. 19 ff.

21) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 45.

22) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 45, 46.

23) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 47. S. hierzu auch das abweichende Sondervotum von *Doerfler*, S. 52 ff., 53.

24) Vgl. unten, C. III. 3. b).

25) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 46.

26) *Kaiser*, in: *Keller/Günther/Kaiser*, Embryonenschutzgesetz, Kommentar, 1. Aufl., 1992, Einführung A. VIII, Rdnr. 34.

27) Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) v. 13. 12. 1990, BGBl. 1990 I, S. 2746, zuletzt geändert durch Gesetz v. 21. 11. 2011, BGBl. 2011 I, S. 2228. Kritisch gegenüber dem Gesetz etwa *Laufs*: Das Gesetz könne „im Ganzen nicht befriedigen“, in: *Laufs/Uhlenbruck*, Handbuch des Arztrechts, 3. Aufl. 2002, 22. Kapitel, § 129, Rdnr. 18.

28) Zur Diskussion Bundes-Landesrecht siehe *Keller*, in: *Keller/Günther/Kaiser*, wie Fn. 26, Einführung B. II. Rdnrn. 3 ff.; ferner *Taupitz*, in: *Günther/Taupitz/Kaiser*, Embryonenschutzgesetz, Kommentar, 2. Aufl. (des in Fn. 26 aufgeführten Werks), 2014, Kapitel B. III, Rdnr. 17.

29) S. nur *Müller-Terpitz*, in: *Spickhoff*, Medizinrecht, 2. Aufl., 2014, 190 ESchG, Vorbem., Rdnr. 3.

Leben und körperliche Unversehrtheit, Art. 1 Abs. 2 und Art. 2. Abs. 2 GG, fundamental berührenden Eingriffe<sup>30</sup> von den Ländern in verschiedener Weise geregelt würden. Für die betroffenen höchstrangigen Verfassungswerte schien dies nicht akzeptabel. Zudem war die klare *Kommunikation von Werten*, wie sie im Besonderen dem Strafrecht eigen ist<sup>31</sup>, hier ausdrücklich gewünscht. Mangels Zuständigkeit in diesen gesundheitlichen Fragen, kam daher damals nur das (Neben)Strafrecht – nach Art. 74 Abs. 1 Nr. a GG als Bereich der konkurrierenden Gesetzgebungszuständigkeit des Bundes – in Betracht.

### 3. Gentherapiegesetz

Zeitweilig wurde diskutiert, ob ein eigenes Gentherapiegesetz erforderlich sei. Die *Benda-Kommission* hatte jedoch schon 1985, also *ante festum*, festgestellt, es bestehe für die Gentherapie „zur Zeit“ kein rechtlicher Handlungsbedarf<sup>32</sup>. Ebenso formulierte im Jahr 1997 – die Gentherapie hatte inzwischen seit Jahren experimentelle Anwendung gefunden – die *Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“* in Ziffer 4 ihrer Empfehlungen: „Für die sichere Anwendung der somatischen Gentherapie ist ein spezielles Gentherapiegesetz nicht erforderlich.“<sup>33</sup>

Dies entsprach der allgemeinen Meinung. Kontrovers diskutiert wurden nur Detailfragen, etwa, ob der einzelne Heilversuch, der nicht im Rahmen einer klinischen (Arzneimittel-)Prüfung erfolgt, von den Regelungen des Arzneimittelgesetzes oder den Richtlinien der Bundesärztekammer erfasst werde<sup>34</sup>; ferner, ob das ärztliche Standesrecht überhaupt ein geeignetes Instrument zur Regelung der Gentherapie sei<sup>35</sup>.

Das Auffangnetz rechtlicher Regelungen besteht daher aus den allgemeinen Gesetzen, die im Einzelfall bei der somatischen Gentherapie zur Anwendung kommen können, wie: Arzneimittelgesetz<sup>36</sup>, Arbeitsschutzgesetz, Bundes-Seuchengesetz, Gentechnikgesetz – es gilt nach § 2 Abs. 3 GenTG nicht für die Anwendung der Gentechnik am Menschen, *in vitro* vorgenommene Teilschritte vor dieser Anwendung können jedoch diesem Gesetz unterfallen<sup>37</sup> – Embryonenschutzgesetz, Zivil- und Strafrecht sowie das Patentgesetz<sup>38</sup>.

Die somatische Gentherapie konnte also fürderhin trotz (oder wegen?) eines fehlenden speziellen Gentherapiegesetzes ihre eigenen, ihr angemessenen wissenschaftlichen und fachlichen Standards entwickeln.

### III. Somatische Gentherapie

Der Fortgang der gesteuerten Beeinflussung und Änderung von Genen gleicht einer Springprozeßion von Hoffen und Bangen, von Freude und Frust. Letztlich ging es jedoch insgesamt stetig bergauf.

#### 1. Erste Schritte

„Am 14. September 1990 begann mit offizieller Genehmigung der amerikanischen Gesundheitsbehörden die erste gentherapeutische Behandlung eines Menschen.“<sup>39</sup> Die Patientin, die knapp vierjährige *Ashanti DeSilva*, litt an einem schweren kombinierten Immundefekt (*severe combined immunodeficiency*, SCID). Sie war ständig krank und lebte daher bis dahin unter Quarantäne. Aus ihr sei, bei weiteren gelegentlichen Auffrischungen der Therapie, ein gesundes, temperamentvolles neunjähriges Mädchen voller Lebensfreude geworden<sup>40</sup>.

*W. French Anderson*, einer der Behandler von *Ashanti DeSilva* und Pionier der Gentechnik am Menschen, prognostizierte im Jahr 1997<sup>41</sup>, die Gentherapie an somatischen Zellen werde die vierte Revolution in der Medizin sein (nach Hygiene, Anästhesie, Impfstoffen und Antibiotika), da „fast jede Erkrankung zumindest teilweise daher rührt, daß wenigstens ein Gen nicht optimal arbeitet.“ Gentherapeutische

Verfahren würden daher „aller Voraussicht nach die Medizin des kommenden Jahrhunderts grundlegend wandeln“.

#### 2. Behandlungsmethoden

Die Euphorie war allen denkbaren Schwierigkeiten zum Trotz zunächst groß. Die Behandlung mit genetisch veränderten Zellen sollte der Therapie, der Prävention, jedoch auch der Diagnostik dienen<sup>42</sup>. Für viele bis dahin unheilbare Krankheiten schienen sich Heilungschancen abzuzeichnen, insbesondere für das Erzübel Krebs, ebenso etwa für Infektionskrankheiten, Gefäßkrankheiten etc.<sup>43</sup>. Auch HIV/AIDS waren schon bald im Visier der Behandler.

Für die Gentherapie<sup>44</sup> bediente man sich sog. Vektoren („Genfähren“), in der Regel Viren, da sie im Lauf der Evolution ihre Strategie optimiert haben, Erbinformation in die Zellen und dort meist in den Zellkern einzufügen<sup>45</sup>. Die Viren werden jedoch, um nicht mehr Schaden als Nutzen zu stiften, um ihr infektiöses Potential „entschärft“<sup>46</sup>. Beispiele für solche Genfähren sind etwa Retroviren, Lentiviren, Adenoviren oder Adeno-assoziierte Viren<sup>47</sup>. Daneben kamen je nach Versuch auch nichtvirale Vektoren in Betracht. Viren als Vektoren erwiesen sich jedoch als besonders effektiv<sup>48</sup>.

30) Vgl. die Amtliche Begründung zu § 5 ESchG, in *Eberbach/Lange/Ronellenfisch*, GenTR/BioMedR, 93. Aktualisierung, September 2016, Teil II, C. II, § 5 ESchG, Rdnr. 3; ebenso *Günther*, in: *Keller/Günther/Kaiser*, wie Fn. 26, § 5 ESchG, Rdnr. 2.

31) S. hierzu *Eberbach/Lange/Ronellenfisch*, wie Fn. 30, ESchG, Vorschriften mit Amtlicher Begründung, vor § 1 ESchG, Rdnr. 6.

32) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 45.

33) Abschlußbericht der Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“, v. 30.5.1997 – veröffentlicht u. a. in: *Eberbach/Lange/Ronellenfisch* (Hrsg.), wie Fn. 30, Teil II, F., Richtlinien, Stellungnahmen, Empfehlungen.

34) S. hier nur *Vesting*, ZRP 1997, 21 ff.

35) Bejahend: *Wagner/Morse*, NJW 1996, 1565 ff.; verneinend: *Vesting*, NJW 1997, 1605 ff.

36) Arzneimittel für neuartige Therapien sind u. a. Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika, vgl. §§ 4 Abs. 9 und 4b AMG – zum Verhältnis dieser Vorschriften zum EU-Recht s. *Müller*, MedR 2011, 698 ff. Die Anwendung der Gentherapie am Menschen ist in der Regel ein Heilversuch, damit sind die §§ 40 ff. AMG zu beachten.

37) Hierauf verweist die Amtliche Begründung zu § 2 GenTG, vgl. *Eberbach/Lange/Ronellenfisch* (Hrsg.), wie Fn. 30, § 2, Rdnr. 6d – ehemals stand die Regelung des jetzigen Absatz 3 in Absatz 2.

38) S. zu Anwendungsfragen des Patentrechts nur *Strauss*, GRUR 1996, 10 ff.: Nach seiner Ansicht können wohl „alle wichtigen Verfahren und Produkte, die bei der Gentherapie zum Einsatz gelangen, patentiert werden“, allerdings nicht das Gesamtverfahren Gentherapie.

39) So lautet der Beginn des Aufsatzes des Genetikers und Molekularbiologen *W. French Anderson*: „Gentherapie“, *Spektrum der Wissenschaft*, Digest 6, 1997, S. 71 – vgl. dort auch zum Folgenden. Vgl. ferner *Meran*, Erste somatische Human-Gentherapie in den USA genehmigt, in: *WMW*, 1990, Nr. 3, Diskussionsforum Medizinische Ethik.

40) *Anderson*, wie Fn. 39, S. 71.

41) Zu den folgenden Zitaten *Anderson*, wie Fn. 39, S. 71.

42) So *Cichutek*, Somatische Gentherapie – Stand der Klinischen Forschung und Regularien in Deutschland, in: *Eberbach/Lange/Ronellenfisch*, GenTG/BioMedR, Kommentar, wie Fn. 30, Teil II, A. II, Einführung, Rdnr. 1.

43) *Kaiser*, in: *Günther/Taupitz/Kaiser*, Embryonenschutzgesetz, wie Fn. 28, Kapitel A. III., Rdnrn. 150 ff.

44) Zum folgenden vgl. die Beschreibung bei *Anderson*, wie Fn. 39, S. 71 f.

45) *Büning*, Gentherapie – Was ist das? *Pharm. Unserer Zeit* 2011, S. 194 ff., 194, auch zum Folgenden.

46) S. die Erläuterungen bei *Winckler*, Virale Gentransfer-Arzneimittel, *Pharm. Unserer Zeit* 2011, S. 204 ff., 205, auch zum Folgenden.

47) Ausführlich hierzu *Winckler*, wie Fn. 46, S. 204 ff.

48) S. etwa die Aufstufung von Vektoren bei *Nikol/Höfling*, wie Fn. 17, S. A-2612.

„Retrovirale Vektoren sind zur Zeit das Mittel der Wahl für einen klinischen Gentransfer“ hieß es, sie führten zu einer hohen Effizienz und das transferierte Gen werde stabil in das zelluläre Genom eingebaut. Allerdings müssten auch die möglichen Risiken gesehen werden – so könnten Retroviren „durch Insertion in kodierende Sequenzbereiche wichtige zelluläre Gene, wie Tumorsuppressorgene, inaktivieren.“<sup>49</sup>

Die ab Ende der 1980er Jahre durchgeführten genterapeutischen Arbeiten waren noch keine Behandlung, sondern klinische Studien zur Vorbereitung einer Therapie. So wurden in den USA bis etwa Mitte der 1990er Jahre knapp 150 und in Europa 36 klinische Testungen registriert, in den USA mit ca. 600, in Europa mit etwa 70 Patienten. Die Tests galten vorrangig monogenetischen Krankheiten, Infektionskrankheiten, Krebs- und vaskulären Erkrankungen sowie der Rheumatoiden Arthritis<sup>50</sup>.

Die angewandten Behandlungsmethoden sind mit vielen Änderungen und Neuerungen in Details bis heute grundsätzlich dieselben geblieben. Je nach Defekt kommen verschiedene Strategien in Betracht:

- Mit der *Substitutionstherapie* wird ein fehlerhaftes Gen ersetzt.
- Die *Additionstherapie* hilft, die Expression eines Gens zu verstärken.
- Durch die *Suppressionstherapie* wird eine fehlerhafte Genaktivität ausgeschaltet<sup>51</sup>.

Am (relativ) einfachsten ist das Vorgehen *ex vivo*<sup>52</sup>: Die genetische Änderung wird an dem Patienten entnommen (Blut- oder Organ-)Zellen durchgeführt, sodann werden sie re-infundiert. Der Aufwand für dieses Verfahren ist dennoch groß, zudem muss wegen der begrenzten Lebensdauer der veränderten Zellen die Therapie – wie etwa bei *Ashanti DeSilva* – immer erneut wiederholt werden<sup>53</sup>. *Ex vivo*-Therapien wurden und werden inzwischen bei unterschiedlichen Erkrankungen angewandt, etwa bei schweren Immundefekten und zur Krebsbehandlung<sup>54</sup>.

Wegen des großen Aufwandes des *ex vivo*-Verfahrens bemühte man sich alternativ, die Gene *in vivo*, also mittels Genfähre direkt in den Körper und dort vornehmlich unmittelbar in das behandlungsbedürftige Gewebe oder konkrete betroffene Organ einzubringen (auch sog. *in situ*-Therapie)<sup>55</sup>. Beispiele sind die Bronchialschleimhaut bei der cystischen Fibrose (Mukoviszidose), die die Lungenfunktion einschränkt, oder das Muskelgewebe bei Muskeldystrophie, um dem Muskelschwund entgegenzuwirken<sup>56</sup>.

### 3. Einschränkungen, Rückschläge

Obwohl die *in vivo* genterapeutisch behandelten Zellen unmittelbar in das betreffende Gewebe oder Organ injiziert wurden, war – zumal in den ersten Jahren der Durchführung solcher Therapien – oft kein Einbau des gesunden Gens in den Zielzellen festzustellen. Teilweise produzierte das Gen nicht die notwendige Menge Protein, teilweise hatten die neuen Zellen eine nur kurze Lebensdauer<sup>57</sup>.

Bei den Vektoren (Genfähren) war trotz ihrer ständigen Fortentwicklung<sup>58</sup> das *grundlegende Problem*, dass sie nicht spezifisch genug waren<sup>59</sup>: Sie inserierten das Gen nicht – oder nicht nur – an die vorgesehene Stelle in den Chromosomen, sondern integrierten sich (auch) an anderen Stellen<sup>60</sup>.

Die Einfügung am falschen Gen-Ort birgt jedoch die Gefahr, die Regulation gesunder Zellen zu verändern, etwa zu Überexpression oder Inaktivierung eines Gens zu führen. Dies kann unabsehbare Folgen provozieren – bis hin zur Auslösung von Krebswachstum<sup>61</sup>. Ebenso wenig kann ausgeschlossen werden, dass ein als Genfähre verwendetes „gezähmtes“ Retrovirus im Organismus mit Hilfe dort vorgefundener anderer Viren seine ursprüngliche Gefährlichkeit (Pathogenität) wiedergewinnt<sup>62</sup>.

Schwerwiegende Rückschläge, auch Aufsehen erregende Todesfälle<sup>63</sup>, blieben zwar nicht aus<sup>64</sup>. Dennoch hatte

bereits im März 1995 die *Bundesärztekammer* auch in ihren neuen „Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen“ betont, die somatische Gentherapie stehe zwar erst am Anfang ihrer Entwicklung, sie sei jedoch in geeigneten Fällen medizinisch und ethisch vertretbar<sup>65</sup>. Ebenso hatte im Mai 1997 die „*Bund-Länder-Arbeitsgruppe Somatische Gentherapie*“ in ihrem Abschlussbericht festgestellt:

- Die somatische Gentherapie berge das Potential für eine erfolgreiche Bekämpfung schwerer, bisher unbehandelbarer Krankheiten;
- ethisch werfe die Therapie keine grundsätzlich neuen Probleme auf;
- eines speziellen Genterapiegesetzes bedürfe es nicht, da für diese Therapie einschlägige klare rechtliche Vorschriften bestünden, insbesondere das Arzneimittelrecht sowie das ärztliche Berufsrecht<sup>66</sup>.

Nicht fehlende Regelungen, sondern *peinlich-genaue Einhaltung* der Behandlungsstandards steht daher bei Durchführung der somatischen Gentherapie im Vordergrund.

### 4. Fortschritte

In den Folgejahren gab es neben Fehlschlägen jedoch auch immer wieder Erfolgsmeldungen, etwa: „Eine neue Chance für die Gentherapie?“<sup>67</sup> – es sei Zeit für neue Erfolge der Gentherapie, wird die Zeitschrift *Nature* zitiert, unter

49) *Leib-Mösch*, Retroviren in der Gentherapie, AIDS-Forschung (AIFO) 1993, 171 f. – auch zum Folgenden.

50) S. zu den Zahlenangaben und Krankheiten *Nikol/Höfling*, wie Fn. 17, S. A-2622 f.

51) So die Erläuterung bei *Langer/Cichutek*, Klinische Anwendung der Gentherapie, Pharm. Unserer Zeit, 2011, S. 254 ff., 255.

52) Zu den nachfolgend erläuterten Techniken siehe auch *Cichutek*, wie Fn. 42, Rdnrn. 5 f.

53) S. zu diesem Verfahren *Nikol/Höfling*, wie Fn. 17, S. A-2620 f.

54) S. diese und weitere Beispiele bei *Bünning*, wie Fn. 45, S. 195 ff.

55) Die nachfolgenden Ausführungen zu den verschiedenen Varianten der Gentherapie und ihren Gefahren beruhen im Wesentlichen auch auf den Ausführungen von *Anderson*, wie Fn. 39, S. 71 ff.

56) Zu weiteren Beispielen siehe *Langer/Cichutek*, wie Fn. 51, S. 255 ff.

57) Zu Nutzen und Risiken der Gentherapie vgl. *Cichutek*, wie Fn. 42, Rdnrn. 15 ff.

58) S. die Beschreibung der Entwicklung bei *Nikol/Höfling*, wie Fn. 17, S. A-2625 f.

59) S. zur Darstellung und Bewertung der verschiedenen Vektoren – sowie zum Folgenden – den Bericht des TAB – Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag: Stand und Perspektiven naturwissenschaftlicher und medizinischer Problemlösungen bei der Entwicklung genterapeutischer Methoden, TAB-Arbeitsbericht Nr. 25, Mai 1994.

60) *Bünning*, wie Fn. 45, S. 195; TAB-Bericht, wie Fn. 59, S. 22 f.

61) *Langer/Cichutek*, wie Fn. 51, S. 260.

62) TAB-Bericht, wie Fn. 59, S. 27.

63) DÄBl. 1999, Heft 44, S. A-2792 ff.: Nach erstem Todesfall müssen alle Fakten auf den Tisch. SZ v. 9.11.1999, S. V 2/14: Lebensgefahr durch Gentherapie? Interview mit Prof. *Klaus Cichutek*, Paul-Ehrlich-Institut. S. auch etwa FAZ v. 21.11.2010, S. N 1 f.: Eine neue Chance für die Gentherapie? DER SPIEGEL, 1999, Heft 46, S. 268 ff.: Ende einer Irrfahrt. Gar von sechs Toten bei einer Gentherapie wegen Herzleiden berichtet die SZ v. 23.11.1999, S. V 2/13, Überschrift: Der Glaube war stärker als die Gentherapie. DER SPIEGEL 2001, Heft 20, S. 72 ff., nennt den College-Schüler *Jeese Geislinger* als erstes Opfer der Gentherapie.

64) DER SPIEGEL 1995, Heft 47, S. 240 ff., 240: Mit viel Geld und Hoffnungen wurde die Gentherapie gestartet. Jetzt stagniert sie. SZ v. 2.5.1996, S. 36: Was Genterapeuten die Arbeit schwer macht.

65) S. Ziff. 2.1 und 2.3 der Richtlinien, DÄBl. 1995, Heft 11, S. C-507 ff. Vgl. jedoch zur Außerkraftsetzung der Richtlinie oben Fn. 19.

66) S. die Zusammenfassung der Feststellungen und Empfehlungen der Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“, veröffentlicht in NJW 1998, S. 2728 f.

67) So fragt die FAZ v. 21.1.2010, S. N 1 f. – auch zum Folgenden.

Hinweis auf vielversprechende Gentherapieversuche am Menschen. Oder: „EMA: Grünes Licht für Gentherapie bei Lipoproteinlipase-Mangel“<sup>68</sup> – die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) habe einem niederländischen Pharmahersteller erstmals die Zulassung erteilt für ein Gentherapiemedikament<sup>69</sup>. Zudem gab es Versuche – zunächst an Mäusen – zur Behandlung der meist zur Blindheit führenden Retinitis pigmentosa<sup>70</sup>.

Von besonderem Interesse blieb stets die Problematik der sog. Genfähren, denn zumal veränderte Retroviren verursachten womöglich Tumore, wo eigentlich Tumore bekämpft werden sollten. Der Biochemiker Klaus Cichutek resümierte jedoch zu Recht, die Gentherapie habe langfristig das Potential, einige konventionelle Behandlungsmethoden zu verdrängen<sup>71</sup>.

Tatsächlich wurden in der Zeit zwischen dem ersten Einsatz dieses Verfahrens bis zum Jahr 2011 – in Fortschreibung der oben berichteten Zahlen – weltweit rund 1.600 Studien mit mehr als 10.000 Patienten, und bis zum Jahr 2015 rund 2.000 Studien durchgeführt<sup>72</sup>.

## 5. Fazit

Alles in allem: Die Zahl durchgeführter Gentherapien und Gentherapieversuche war und ist weltweit groß; Fortschritte gab es immer wieder in Teilbereichen. So wurde berichtet, es seien zumindest bei einzelnen Patienten Heilung oder Linderung erreicht worden bei Erbkrankheiten des Knochenmarks, sowie bei Stoffwechsel-Defekten. Doch nahezu alle Therapien befinden sich nach wie vor im Stadium des Heilversuchs. Im Jahr 2012 sei in Europa mit Glybera sogar das erste Gentherapeutikum zugelassen worden. Nachdem jedoch die nachgeforderten Daten zu Sicherheit und Effizienz nicht geliefert wurden, sei der Fortgang unklar<sup>73</sup>. Im Großen und Ganzen blieben gar zu oft die Erfolge wesentlich hinter den anfänglichen Höhen hehrer Hoffnungen zurück. Denn: Die gentechnischen Instrumente genügen nicht. Insbesondere:

- Die Genfähren sind nach wie vor risikobehaftet.
- Unsicher ist, ob sich die veränderten Gene an den vorgesehenen Stellen integrieren, den richtigen „Anlageplatz“ finden. Wenn nicht, kann die Integration am falschen Ort unkontrolliertes Zellwachstum auslösen.
- Die erzielte Gen-Expression genügt oft nicht dem Bedarf. Die Therapie muss ggfs. mehrfach wiederholt werden.
- Die Gentherapie ist aufwendig und sie ist teuer. Viele Therapien sind noch nicht anwendungsreif, sondern im Versuchs-Stadium.

## B. Genom-Editing – Genetische Maßschneiderei

Jetzt beginnt sich jedoch die oben zitierte Prognose von W. French Anderson zu realisieren: Mit Hilfe der neuen CRISPR/Cas-Techniken würden, so heißt es, die am schwersten wiegenden Einwände gegen die Gentherapie – ungenau, unberechenbar, aufwendig und teuer – allesamt beseitigt. Zudem fließen die Gentherapie und die wesentlich genetisch fundierte, personalisierte (oder individualisierten) Medizin<sup>74</sup> zunehmend ineinander<sup>75</sup>.

### I. Genom-Editing

Was ist nun neu?

#### 1. Zinkfinger-nukleasen, TALENs

Unter dem Begriff Genom-Editing werden mehrere moderne gentechnische Verfahren subsumiert, die es ermöglichen, zielgerichtete Veränderungen im Erbgut herbeizuführen. Sie sind jedoch von unterschiedlicher Praktikabilität.

Zu den – schon etwas länger verfügbaren – neueren Methoden zählen Zinkfinger-nukleasen (ZFN) sowie TALENs

(Transcription Activator-like Effector Nucleases). Mit ihnen kann man DNA-Sequenzen präzise und grundsätzlich effizient schneiden und verändern; mit Hilfe ihrer eigenen Reparaturmechanismen wird die DNA wieder repariert<sup>76</sup>. Die TALENs werden auch als Designer-Nukleasen bezeichnet, da man sie präzise an die gewünschte Ziel-DNA anpassen kann<sup>77</sup>.

Jedoch ist es schwierig, die benötigten Enzyme herzustellen. Die Herstellung zum Beispiel einer Zinkfinger-nuklease ist mit 5.000 Dollar sehr kostenintensiv. Die Effizienz der ZFN ist zudem begrenzt.

Insgesamt standen die Schwierigkeiten dieser Techniken ihrer allgemeinen Durchsetzung entgegen<sup>78</sup>. Denn entweder musste die Schnittstelle passen (z.B. für Restriktionsenzyme), oder es mussten die eingesetzten Enzyme zuerst für die vorgesehene Stelle präpariert werden.

#### 2. CRISPR/Cas

Der wirkliche Durchbruch zur „genetischen Maßschneiderei“ gelang erst mit CRISPR/Cas, denn diese Methode ist im Vergleich zu den bisherigen Methoden schneller, ziel-sicherer und billiger.

CRISPR/Cas9 macht für sein Verfahren eine Anleihe bei dem Abwehrmechanismus von Bakterien gegen angreifende Viren – sie entfernen mit genetischen Scheren deren gefährliches Potential<sup>79</sup>. Genom-Editing mit CRISPR/Cas9 erfolgt in drei Schritten:

(1) Molekulare Sonden – Proteine, DNA- oder RNA-Abschnitte – werden als Führungs-RNA (guideRNA), einer Art genetischer Pfadfinder, eingesetzt. Sie suchen und „erkennen“ die Zielsequenz im Genom.

(2) Die Sonde führt das üblicherweise verwendete Enzym Cas9 zu diesem Ziel. Dort angelangt, schneidet das „molekulare Skalpell“ Cas9 den DNA-Doppelstrang an der geplanten Stelle.

(3) Das natürliche Reparatursystem der Zelle fügt die getrennten DNA-Stränge wieder zusammen. Dabei können

68) aerzteblatt.de v. 20.7.2012, unter Hinweis auf NEJM 2011; 365:2357–65.

69) S. Klein, Lipoproteinlipase-(LPL-)Defizienz, familiär (letzte Änderung 2.2.2016), Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, www.medizinische-diagnostik.de

70) aerzteblatt.de v. 30.7.2012: Neuer Ansatz für Retinitis pigmentosa, m. v. N.

71) Cichutek, wie Fn. 42, Rdnr. 36.

72) Vgl. die Zahlen bei Langer/Cichutek, wie Fn. 51, S. 255; sowie; wissenschaft.de, Gentherapie – Hoffnung trotz ständiger Rückschläge.

73) S. den Bericht in wissenschaft.de: Gentherapie – Hoffnung trotz ständiger Rückschläge.

74) S. hierzu Eberbach, Juristische Aspekte einer individualisierten Medizin, MedR 2011, 757 ff.

75) S. nur Leisegang/Uckert, Designer t-Zellen – neue Möglichkeiten für die Immuntherapie von Krebs, BIOSpektrum, Heft 2015, Heft 4, S. 402 ff., 405.

76) S. Lexikon – transgen.de: Genom Editing; aufgerufen am 31.1.2016: <http://www.transgen.de/lexikon/1844.genom-editing.html>. In der „Allgemeinen Stellungnahme zur Verwendung der Zinkfinger-Nuklease-Technologie 1 (ZFN-1)“ der Zentralen Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) v. Dezember 2001 findet sich eine genauere Beschreibung der Funktionsweise dieser Technik, die Stellungnahme ist u. a. zu finden bei: Eberbach/Lange/Ronellenfisch, GenTR/BioMedR, wie Fn. 30, Teil I, G., ZKBS Nr. 123.

77) Transparenz Gentechnik Lexikon, Stichwort TALEN, aufgerufen 31.1.2016.

78) Ledford, Gentechnik: CRISPR verändert alles, Spektrum der Wissenschaft, S. 3, auch zum Folgenden, <http://www.spektrum.de/news/gentechnik-crispr-erleichtert-die-manipulation/1351915>. Abfrage am 31.1.2016.

79) Doudna, Genome-editing revolution: My whirlwind year with CRISPR, Nature, Volume 528, Issue 7583 (11.12.2015).

DNA-Bausteine, die an dieser Stelle verfügbar sind, in den DNA-Strang eingebaut werden, es können stumme Gene aktiviert oder neue DNA-Stücke mit integriert werden<sup>80</sup>.

Das Verfahren lässt sich so verändern, dass es in der Lage ist, „jede beliebige DNA-Sequenz spezifisch zu erkennen“<sup>81</sup>. „Somit können Forscher eine einzige oder sogar mehrere Punktmutationen im Genom umschreiben. Möglich ist auch, ganze DNA-Abschnitte präzise zu entfernen (...) bzw. einzufügen ...“<sup>82</sup>. „Cas9 ist außerdem in der Lage, mehrere DNA-Abschnitte zeitgleich zu erkennen ... Dies ist eine Eigenschaft, die für das sogenannte *Multiplexing* Voraussetzung ist. Durch das *Multiplexing* können mehrere Gene gleichzeitig umgeschrieben werden.“<sup>82</sup>

Grundsätzlich werden bei dieser Methode genetischer Veränderung keine „artfremden“ Gene in das behandelte bzw. bearbeitete Genom eingefügt. Bei Pflanzen etwa sollen zum Beispiel in Wildpflanzen auftretende Resistenzgene in die entsprechende Kulturpflanze übertragen werden. Es werden demnach genetische Änderungen herbeigeführt, wie sie ebenso zufällig „in der Natur“, das heißt evolutionär auftreten könnten. Auch die zum Schneiden des Genoms verwendeten, meist synthetisch hergestellten Enzyme oder kleinen DNA-Abschnitte werden nicht dauerhaft in das Genom eingefügt. Im Ergebnis sind daher die solcherart modifizierten Pflanzen von natürlichen Pflanzen nicht zu unterscheiden<sup>83</sup>.

Bei der Anwendung am Menschen stehen für die Gentherapie – wie bisher – vor allem schwere genetische Defekte im Vordergrund. CRISPR/Cas bietet die Aussicht, mit zielgenaueren Änderungen des Erbguts die somatische Gentherapie auf eine höhere Stufe zu führen. Demgemäß haben chinesische Forscher versucht, mit CRISPR/Cas in menschlichen Zellen das Gen der Beta-Thalassämie auszuschalten<sup>84</sup>. In einer Londoner Klinik sei es bereits gelungen, ein an aggressiver Leukämie erkranktes Mädchen zu heilen<sup>85</sup>.

Die neue Technik hat seit den ersten Veröffentlichungen mit atemberaubender Geschwindigkeit Verbreitung gefunden – billig, einfach, schnell und auch noch zielgenau: Nach der PCR (polymerase chain reaction) im Jahr 1985 sei dies der nächste große wissenschaftliche Durchbruch<sup>86</sup>.

### 3. Goldgräberstimmung

Bei solchen Aussichten wundert nicht, dass Forschung und Industrie kollektiv in einen Goldrausch verfallen.

#### a) Forschung

Seit dem Durchbruch mit CRISPR/Cas wächst die Zahl entsprechender Studien und Vorhaben rasant. Bereits in Anwendung befindet sich CRISPR/Cas etwa für: Hefepilze, Multiplex-Änderungen von gleichzeitig sechs Weizenarten<sup>87</sup>, krankheitsresistenten Reis, Mais, Soja, Petunien und Tomaten<sup>88</sup>, Champignons ohne braun anlaufende Schnittstellen<sup>89</sup>, mit Vitaminen angereicherte süße Orangen, Minischweine, hornlose Rinder<sup>90</sup> und Mäuse.

Die Maus-Experimente mit CRISPR/Cas sollen helfen, eine Mutation zu korrigieren, die beim Menschen mit einer autosomal-rezessiven Stoffwechselerkrankung (Tyrosinämie) verknüpft ist. Das Verfahren komme auch für die Hämophilie in Betracht<sup>91</sup>, das heißt, das Ziel solcher Forschung ist die spätere Anwendung beim Menschen<sup>92</sup>.

Die Miterfinderin der CRISPR/Cas-Technik, *Jennifer Doudna*, nimmt an, dass diese Technik bei der Änderung des Genoms von menschlichen Stammzellen angewandt werden könne<sup>93</sup>. Sie hoffe, dass eines Tages auch Krankheiten wie Muskeldystrophie, Cystische Fibrose und Sichelzellanämie ausgeremert („eliminate“) werden könnten<sup>94</sup>.

#### b) Unternehmen, Patente

In Windeseile wurden und werden Unternehmen gegründet, die auf der CRISPR/Cas-Welle reiten, etwa:

- *CRISPR Therapeutics* will „transformierende genbasierte Medikamente für Patienten mit schweren Krankheiten ... entwickeln“<sup>95</sup>, es ging dafür u. a. ein Joint Venture mit *Bayer Leverkusen* ein<sup>96</sup>.
- *CARIBOU BIOSCIENCES* sieht sich als Pionier der CRISPR/Cas-Genom-Bearbeitung. Auf entsprechenden Technologie-Plattformen will das Unternehmen, unterstützt von *Novartis* und *Intellia Therapeutics*, menschliche und tierische Therapeutika, neue Krankheitsmodelle, Genomics sowie Pflanzen mit verbesserten Merkmalen voranbringen<sup>97</sup>.
- *Intellia Therapeutics* hat seinerseits *eXtella* gegründet, das CRISPR/Cas insbesondere im Rahmen der Immun-Onkologie, Autoimmun-Krankheiten und Entzündungskrankheiten für neue Therapien nutzen will<sup>98</sup>.
- Das im Jahr 2013 gegründete Unternehmen *editas Medicine* hat das Ziel, mit Genom-Editierung eine neue Klasse von Human-Therapeutika herzustellen<sup>99</sup>.
- *Sangamo BioSciences* will unter Einsatz der CRISPR/Cas-Technik gegen Krankheiten vorgehen wie die Blutkrankheit  $\beta$ -Thalassämie, aber auch HIV/AIDS<sup>100</sup>.

Längst beobachtet jedoch die Forscherszene nicht mehr mit weltentrückt leuchtenden Augen, was aus ihren Entdeckungen in der wahren Welt und Warenwelt wird. Wissenschaft und Wirtschaft gehen dabei Hand in Hand: Ausweislich der Internetseiten der jeweiligen Unternehmen ist *Jennifer Doudna* beteiligt an *Intellia* und an *CARIBOU BIOSCIENCES*, *Emmanuelle Charpentier* ist Mitgründerin

- 
- 80) transparenz Gentechnik Lexikon, Stichwort TALEN, aufgerufen 31.1.2016; siehe auch transgen.de: CRISPR, TALEN & Co: Neue Züchtungsverfahren in der Übersicht <http://www.transgen.de/forschung/1545.neue-zuechtungsverfahren-uebersicht.html>, sowie: transgen.de, Genom-Editing: Naturidentische Gentechnik <http://transgen.de/forschung/1544.genom-editing.html>, vgl. ferner [aerzteblatt.de](http://aerzteblatt.de) v. 23.4.2016: Forscher heilen Tyrosinämie bei Mäusen mit Genom-Editing.
  - 81) Wie CRISPR/Cas funktioniert, wie Fn. 1, unter Hinweis auf *Doudna & Charpentier* 2014, *Science* 346 (6213):1258096; [pflanzenforschung.de](http://pflanzenforschung.de): Factsheet – Das CRISPR/Cas-System, wie Fn. 1.
  - 82) Was CRISPR/Cas leisten kann, wie Fn. 2, Hervorhebung vom Verf.; <http://www.pflanzenforschung.de/index.php?cID=10583>.
  - 83) transgen.de, Genome Editing: Naturidentische Gentechnik <http://www.transgen.de/forschung/1544.genom-editing.html>.
  - 84) *Schmedt*, DÄBl. 2016, Heft 3, S. A-51 ff.
  - 85) CRISPR: Die bessere Gentechnik, S. 2. <http://transgen.de/aktuell/2534.crispr-bessere-gentechnik.html>.
  - 86) So der Genetiker *Schimenti*, zitiert in: *Ledford*, *Spektrum der Wissenschaft*, wie Fn. 78.
  - 87) Was CRISPR/Cas leisten kann, wie Fn. 2.
  - 88) Lexikon transgen.de – Genom Editing, letzte Aktualisierung: 16.2.2016, <http://www.transgen.de/lexikon/1844.genom-editing.html>
  - 89) FAZ v. 29.4.2016, S. 20: Leuchtend optimiert.
  - 90) *Ledford*, *Spektrum der Wissenschaft*, wie Fn. 78, S. 8; FAZ v. 29.4.2016, S. 20: Leuchtend optimiert.
  - 91) [aerzteblatt.de](http://aerzteblatt.de) v. 7.2.2016: Forscher heilen Tyrosinämie bei Mäusen mit Genom-Editing.
  - 92) *Ledford*, *Spektrum der Wissenschaft*, wie Fn. 78, S. 7.
  - 93) *Doudna*, wie Fn. 79. S. hierzu *Ding/Regan/Xia* u. a., Enhanced Efficiency of human Pluripotent Stem Cell Genom Editing through TALENs with CRISPRs, *Cell Stem Cell* 12, April 4, 2013, 393–394.
  - 94) *Doudna*, wie Fn. 79.
  - 95) <http://crisprtx.com/about-us/overview.php>.
  - 96) FAZ v. 22.12.2015, S. 21: Bayer kauft sich in biotechnische Schlüsseltechnik ein.
  - 97) <http://cariboubio.com/about-us>.
  - 98) <http://www.intelliatx.com/crispr-technology/>.
  - 99) <http://www.editasmedicine.com/about.php>.
  - 100) *Groß*, wie Fn. 6.

von *CRISPR Therapeutics*. Deren beider Konkurrent *Feng Zhang*<sup>101</sup> hat die Hände im Spiel bei *editas MEDICINE*, ein Unternehmen, das bereits Anfang 2016 an die Börse (NASDAQ) ging<sup>102</sup>.

Dieser Wille zum wirtschaftlichen Erfolg in einem mutmaßlichen Milliardenmarkt hat zwischen den Beteiligten – bzw. ihren Universitäten – zu einem handfesten Patentstreit geführt. *Doudna* und *Charpentier* (*University of California, Berkeley*) reichten zwar ihren Patentantrag bereits im März 2013 ein, *Zhang* (*Broad Institute and MIT*) erst im Oktober 2013, jedoch verbunden mit einem Antrag auf vorrangige Bearbeitung. Das *Patent and Trademark Office (USPTO)* erteilte ihm daher als erstem das Patent. Damit gehört es nach US-Recht ihm<sup>103</sup>.

Neben den Komplettanbietern entwickelt sich genauso schnell das Angebot der Komponenten: *The ODIN* bietet für nur 160 US-Dollar den *DIY Hefe CRISPR Kit* – es enthalte alles, was man für eine präzise Genom-Änderung der Hefe benötige, CRISPR Cas9 Plasmide, guideRNA und Donor-DNA-Vorlagen<sup>104</sup>. Das Unternehmen *SYNTHEGO* bietet das *CRISPRrevolution EZ RNA Kit* an; es koste pro Genom-Ziel nur 59 US-Dollar. Das Kit umfasse alle Komponenten, die man für eine erfolgreiche CRISPR/Cas-Arbeit benötige, einschließlich hoch-optimierter crRNA und tracrRNA<sup>105</sup>. *GenScript* bietet „CRISPR vectors and gRNA sequences from Broad Institute“ – „199 US-Dollar/clone includes gRNA design and any vector“<sup>106</sup>. *Addgene* schließlich bietet im Bereich Genom-Editing Informationen für die Planung von CRISPR-Experimenten, Software für das gRNA-Design etc.<sup>107</sup>.

Bei alle dem steht die Erforschung der CRISPR/Cas-Mechanismen erst am Anfang. So wird etwa die Rolle weiterer Proteine erforscht wie Cas1 und Cas2<sup>108</sup>. Mit der Rekombinase *BreC1* wurde zielgenau und sicher das Provirus von klinischen HIV-1-Isolaten aus menschlichen Wirtszellen geschnitten und entfernt – damit eröffnet sich die Perspektive auf die Heilung von HIV<sup>109</sup>. Das CRISPR/Cas-System wird auch durch Änderung des Verfahrens weiterentwickelt, etwa die Zuführung von CRISPR und Zielgen mit der Andenoviren-Fähre, getrennt davon Cas9 in Liposomen verpackt als intravenöse Injektion<sup>110</sup>. Zudem könne die „zelleigenen Reparaturmaschinerie, die am Ende die Genschnipsel zusammenfügt“, noch optimiert werden<sup>111</sup>.

## II. Editing-Fehler: Off-Target-Cuts

Das CRISPR/Cas-Verfahren stellt zweifellos einen großen, bedeutenden Fortschritt dar, denn es ist einfacher, schneller und billiger als alle anderen Verfahren bisher. Es ist zudem variabel in der Auswahl des Zielgens.

Die Zielgenauigkeit ist jedoch zumindest für bestimmte Anwendungen noch der schwächste Punkt: Es kommt, wie im Rahmen der Forschung festgestellt wurde, zu sogenannten *off-target-cuts* – die Führungs-RNA CRISPR verpasst das richtige Ziel und das Cas9-Enzym schneidet die DNA an der falschen Stelle<sup>112</sup>. Dies geschieht teilweise mit beträchtlicher Häufigkeit<sup>113</sup>. Ein Grund ist die nicht immer genügende Spezifität von Cas9<sup>114</sup>. Die Folgen solcher *off-target-cuts* können etwa zu Mutationen, Verlust von Chromosomen etc. führen, die ungewollte Funktionen nach sich ziehen oder zytotoxisch (zellschädigend) wirken<sup>115</sup>.

Für die Anwendung der Gentherapie am Menschen – anders wohl als bei Pflanzen und Tieren – ergeben sich hieraus beträchtliche Einschränkungen<sup>116</sup>. Werden *ex-vivo*-Verfahren angewandt, also etwa Blut- oder Stammzellen entnommen, genetisch verändert und dann re-infundiert, kann vor der Rückübertragung eine Prüfung stattfinden, ob es zu *off-target cuts* kam. Bei einer *in-vivo*-Anwendung könnten sich jedoch solche „Fehlschnitte“ der DNA als

gefährlich erweisen. Wie bei jedem ungenauen Verfahren zur genetischen Änderung, so den meisten bisher gebräuchlichen, können durch CRISPR/Cas verursachte Fehler etwa das Zellwachstum beschleunigen und damit zu Krebs führen<sup>117</sup>.

Für die *somatische* Gentherapie gemahnt dies weiterhin, bei aller CRISPR/Cas-Euphorie, zur Vorsicht. Es ist jedoch zu erwarten, dass sie durch CRISPR gewaltigen Aufwind erfahren wird. Für die *Keimbahntherapie* bedeutet die Gefahr der *off-target-cuts* zwar derzeit ein eindeutiges „Nein“. Die Frist läuft jedoch ab, bis diese Schranke fällt.

## C. Neuer Anlauf zur Keimbahntherapie

Wie beim ersten „Schub“ der Gentherapie, in den 1990er Jahren – dem eine lange Phase ernüchterter, jedoch konsequenter Forschung folgte – ist durch CRISPR/Cas nun erneut eine Zeit hochgesteckter Ziele und noch höherer Erwartungen ausgebrochen. Die somatische Gentherapie wird sicherlich von der neuen Technik bald profitieren. Doch ewig lockt die Keimbahn – der Ehrgeiz ist angestachelt, der Weg zur Keimbahntherapie erscheint deutlich kürzer, als noch vor wenigen Jahren gedacht. Erste Schritte in diese Richtung werden unternommen.

### I. Annäherungen

#### 1. Anwendungen an Tier und Mensch

Im Jahr 2014 zum Beispiel wurden bei einer somatischen Gentherapie Erfolge erzielt mit einer Phase-I-Studie (einer dem Sicherheitsnachweis dienenden Studie) bei der Bekämpfung von HIV/AIDS mit Hilfe einer *Zinkfinger-nuklease*. Es handelte sich um eine *ex-vivo*-Therapie: Dabei wurden Blutproben der Patienten T-Zellen entnommen, um ein bestimmtes Gen (CCR5) aus dem Erbgut zu edieren. So sollte Resistenz gegenüber dem HI-Virus erzeugt werden. Die „überarbeiteten“, edierten, Zellen wurden den

- 101) Was CRISPR/Cas leisten kann, wie Fn. 2, mit Nachweisen; ferner *Rood*, in: *The Scientist* 3. 4. 2015, Who Owns CRISPR – auch zum Folgenden.
- 102) *Green*, *Aktie*, 2. 4. 2016: CRISPR Gene-Editing Startup Editas geht an die Börse <http://www.wired.com/2016/crispr-gene-editing-uspart-editas-goes-public-as-patent-battle-rages/>.
- 103) *Green*, wie Fn. 102.
- 104) <http://www.the-odin.com/diy-yeast-crispr-kit/>.
- 105) <http://crispr.synthego.com/>.
- 106) gRNA Konstrukte & Cas9 Plasmide für das CRISPR Genom Editing – GenScript [http://gencript.com/CRISPR-gRNA-constructs.html?src=google&gclid\\_CMuOlp7OgcwCFcE\\_GwodEY8GFg](http://gencript.com/CRISPR-gRNA-constructs.html?src=google&gclid_CMuOlp7OgcwCFcE_GwodEY8GFg).
- 107) *Addgene*: CRISPR Plasmide und Ressourcen [http://www.addgene.org/CRISPR/?gclid=CIS\\_h5PPgcwCFRNGwodWx-QH8g](http://www.addgene.org/CRISPR/?gclid=CIS_h5PPgcwCFRNGwodWx-QH8g).
- 108) S. die Nachweise bei *Groß*, wie Fn. 6.
- 109) LABO online, 25. 2. 2016: Aids vollständig heilbar? Rekombinase schneidet HIV-Erbgut heraus.
- 110) *aerzteblatt.de* v. 23. 4. 2016: Forscher heilen Tyrosinämie bei Mäusen mit Genom-Editing.
- 111) So *Charpentier* im Interview mit der FAZ, wie Fn. 14.
- 112) *Ledford*, wie Fn. 78, S. 7; s. das Beispiel in *aerzteblatt.de* v. 23. 4. 2016: Forscher heilen Tyrosinämie bei Mäusen mit Genom-Editing.
- 113) Hierzu *Ledford*, wie Fn. 78, S. 7f.
- 114) S. die Angaben des Unternehmens *Addgene*: CRISPR/Cas Leitfaden – Übersicht, S. 2: Verbesserung der Spezifität mit Cas9 Nickase.
- 115) S. *Fine/Craduci/Bao*, in: *Cathomen/Hirsch/Porteus* (Hrsg.), *Genom Editing*, 2016, 187 ff., 187 und 195 ff.
- 116) Hierauf verweisen etwa *Ding/Regán/Xia* u. a., wie Fn. 93, S. 394: „... it may present difficulties when trying to knock in or correct a mutation at a specific location.“
- 117) S. *Ledford*, *Spektrum der Wissenschaft*, wie Fn. 78, S. 7f.



Patienten re-infundiert. Der Versuch erwies sich als hinlänglich sicher<sup>118</sup>. Allerdings führte die Behandlung zu einer erhöhten Anfälligkeit für andere gefährliche Viren<sup>119</sup> – also eine Art „Defektheilung“<sup>120</sup>.

Mit CRISPR/Cas sollen solche Verfahren künftig einfacher, schneller und noch sicherer werden. Entsprechende Versuche sind geplant<sup>121</sup>.

Bei einer erfolgreichen somatischen Genom-Editierung mittels TALENs sei in Großbritannien ein drei Monate altes Mädchen erfolgreich wegen akuter lymphatischer Leukämie (ALL) behandelt worden<sup>122</sup>.

Als eine Art „ungewolltes Zwischenstadium“ könnte man die *intrauterine Genterapie* ansehen. Mit dieser experimentellen somatischen Genterapie sollen schon präventiv schwere, frühmanifestierende genetische Erkrankungen behandelt werden. Eine solche Behandlung könne einerseits sehr effektiv sein, andererseits bestehe ein erhöhtes Risiko, dass sich das behandelte Gen auch in die Keimbahn integriert<sup>123</sup>.

Noch höher wäre dieses Risiko bei einer *Präimplantations-Genterapie*. Einerseits ist eine somatische Genterapie in diesem Stadium einfacher, „weil sie nur an einer oder an wenigen Zellen in-vitro vorgenommen werden muss.“<sup>124</sup> Andererseits wäre hier das Eindringen des reparierten oder zusätzlich eingebrachten Gens in die Keimbahn noch weniger vermeidbar.

Die Keimbahn war tatsächlich das Ziel eines Versuchs, mittels TALEN eine Genom-Editierung an Mäusen auszuprobieren. Das Besondere: Die Eizellen der Mäuse waren mit humanen Zellen fusioniert worden, so dass an ihnen zwei menschliche Formen von Mitochondriopathie behandelt werden konnten. Beide erblichen Krankheiten konnten erfolgreich korrigiert werden<sup>125</sup>.

Mit einer CRISPR/Cas-Keimbahntherapie rückten drei Forschergruppen im Mausmodell der Muskeldystrophie zu Leibe. Sie verwendeten dafür befruchtete Maus-Eizellen, um an der vererblichen genetischen Krankheit zu forschen<sup>126</sup>. Es seien alsbald von den Gruppen Patente angemeldet worden<sup>127</sup>.

Ebenfalls mit CRISPR/Cas haben chinesische Forscher die Gene von kleinen Rennhunden (Beagles) erfolgreich so verändert, dass sie mehr Muskelwachstum erreichten. Hierfür wurde das *Mystatin-Gen*, das das Muskelwachstum hemmt, zerstört. Die Hunde – sie sehen auf Bildern aus wie nach wochenlangem Training in der „Mucki-Bude“ – könnten nun schneller und ausdauernder laufen. Letztlich zielten diese Versuche darauf ab, künftig bei Menschen etwa Muskeldystrophie und Parkinson zu bekämpfen<sup>128</sup>.

Im Nahbereich liegen jedoch, möchte man einwenden, womöglich eher Anwendungen im Gen-Doping.

Die Genom-Editierung der Keimbahn bei Tieren wird weltweit intensiv beforscht. Mit CRISPR/Cas sei es zum Beispiel gelungen, Retroviren aus dem Genom von Schweinen zu schneiden – dies erhöhe die Sicherheit einer künftigen Xenotransplantation<sup>129</sup>.

Mit dem TALEN-System seien Schweine entstanden, die mit weniger Fressen mehr Fett entwickeln, Rinder mit mehr Muskelmasse für die Fleischproduktion und Rinderbullen ohne Hörner. Man arbeite ebenso etwa an Hühnern, die nur weibliche Nachkommen haben – des Eierlegens wegen<sup>130</sup>.

Somatische Genterapien mit Genom-Editing stellen notwendig zugleich „Mutproben“ für eine spätere Keimbahntherapie dar: Je sicherer die somatische Genterapie gelingt, desto näher rückt die Therapie der Keimbahn. Unmittelbarer hierauf zielt die Forschung im Tiermodell, das heißt an Keimzellen und der Keimbahn von Tieren. Seit je ist die Forschung an Tieren die Vorstufe zur Anwendung am Menschen.

## 2. Griff nach der menschlichen Keimbahn

Mit einem Keimbahngriff könnten schon bei der In-vitro-Fertilisation etwa aus Keimzellen oder aus befruchteten Eizellen, dem Embryo krankheitsverursachende Gene ent-

fernt werden. Damit wären auch die Nachkommen des aus diesem Embryo entstehenden Menschen von dieser Krankheit befreit. Zugleich wäre der Weg zur Keimbahntherapie am Menschen beschritten.

Angesichts dieser Perspektive wurden Stimmen laut aus der Forschergemeinde, die eine öffentliche Diskussion forderten, bevor diese Richtung eingeschlagen würde. Andere verwiesen darauf, dass die Entwicklung der Technik noch bei weitem nicht so weit sei<sup>131</sup>.

Bevor dies ausdiskutiert war, begann die Anwendung an der menschlichen Keimbahn mit einem weltweit vernommenen Paukenschlag. Im April 2015 veröffentlichten chinesische Forscher, dass sie mit CRISPR/Cas Manipulationsversuche an 86 menschlichen Embryonen – sie stammen von einer Fertilitätsklinik – durchgeführt hatten. Dabei sollte ein zur Beta-Thalassämie führender Gendefekt beseitigt werden<sup>132</sup>. Betont wurde ausdrücklich, dass es sich um sowieso nicht entwicklungsfähige Embryonen gehandelt habe. Das Ergebnis war auch insofern von besonderem Interesse, als die vorgenommene genetische Änderung, der Einbau eines intakten Gens, nur bei ganz wenigen Embryonen erfolgreich war. Zudem waren unvorhergesehen genetische Veränderungen aufgetreten<sup>133</sup>.

- 118) S. den Bericht in *aerzteblatt.de* v. 6.3.2014: HIV – Erste Erfolge mit Gen-Editing. S. hierzu auch *Medscape*, 31.1.2016: Andocken unmöglich – Gen-Editing könnte Blutzellen gegen HIV resistent machen <http://deutsch.medscape.com/artikel/4902417>.
- 119) Hierauf verweist *Hacker*, *FAZ* v. 9.5.2016, S. 6: Der Grund des Lebens.
- 120) „Defektheilung“ bezeichnet die Besserung eines Gesundheitszustandes, die jedoch nicht zu einer vollständigen Wiederherstellung der Gesundheit führt, z.B. Narben, Beeinträchtigung der Hirnfunktion nach OP. <http://de.wikipedia.org/wiki/Defektheilung>.
- 121) *Simm*, Andocken unmöglich – Gen-Editing könnte Blutzellen gegen HIV resistent machen, in: *Medscape*, 18.7.2014, aufgerufen 31.1.2016: <http://deutsch.medscape.com/artikel/4902417>.
- 122) *FAZ* v. 11.11.2015, S. N 1: Krebskrankes Baby mit Genchirurgie geheilt?
- 123) Vgl. hierzu *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften* (Hrsg.), *Genterapie in Deutschland – eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme – Kurzfassung*, 2011, S. 12.
- 124) *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften*, *Genomchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie*, 2015, S. 14f.
- 125) *S. CELL PRESS* v. 23.4.2015: Genom Editing in mitochondria prevents inheritance of diseases; *aerzteblatt.de*, 27.4.2015: Genom Editing lindert Mitochondriopathien im Tierexperiment.
- 126) *Wade*, Gene Editing Offers Hope für Treating Duchenne Muscular Dystrophy, Studie, in: *The New York Times* v. 31.12.2015.
- 127) Kritisch zu diesen Versuchen der Bericht in *aerzteblatt.de* v. 4.1.2016: CRISPR/Cas – Umstrittener Gen-Editor heilt Muskeldystrophie bei Mäusen.
- 128) *Kanmler*, Trend Nachrichten: Gen-Doping – Chinesische Forscher verwandeln kleine Hunde in Muskelpakete, in: *Trends der Zukunft*, 28.11.2015.
- 129) *aerzteblatt.de* v. 25.12.2015: Jahresrückblick – CRISPR-Genom-Editor lösen Hoffnungen und Ängste aus.
- 130) *Harmon*, On the Farm and at the Table, Gene-Edited Animals, in: *The New York Times/International Weekly* v. 4.12.2015, S. 1 und 4. Damit entfele auch das Schreddern männlicher Küken.
- 131) *aerzteblatt.de* v. 20.3.2015: Designer-Embryos – Forscher fordern Moratorium für Gen-Editing, unter Hinweis auf die Veröffentlichung in *Nature* 2015, 519: 410 – 411.
- 132) *aerzteblatt.de* v. 24.4.2015: Genom-Editing: Forscher aus China manipulieren menschliche Embryonen, mit Nachweisen. Siehe auch *Hacker*, wie Fn. 119.
- 133) *Rüschmeyer*, Eingriff in das Konzert der Moleküle, *FAS* v. 7.2.2016. [spiegel.online](http://spiegel.online) v. 23.4.2015: Forscher manipulieren Erbgut menschlicher Embryonen.

Trotzdem sei CRISPR „wahrscheinlich der einzige Weg, um direkt mit frühen Embryos zu arbeiten ... Das Modifizieren der Funktion spezifischer Gene wird uns erlauben, die Regulierung der frühen menschlichen Entwicklung besser zu verstehen“, wird der Stammzellforscher *Peter Andrews* zitiert. Auch eine künftige Keimbahntherapie sei denkbar: „Natürlich könnte Crispr eines Tages dazu benutzt werden, um das Genom von Embryonen zu editieren und diese dann heranwachsen zu lassen.“<sup>134</sup> Ähnlich geht der Nobelpreisträger *David Baltimore* davon aus, dass eine Keimbahntherapie eines Tages nicht mehr so problematisch sei wie heute<sup>135</sup>.

Ebenfalls mit lautem Presse-Echo erteilte die *Human Fertilisation and Embryo Authority (HFEA)* in Großbritannien die Erlaubnis, Gensequenzen menschlicher Embryonen zu editieren. Dies solle dazu helfen jene Gene zu erforschen, die mitursächlich dafür sind, dass sich Embryos positiv entwickeln. Damit wolle man einen Beitrag zur Verbesserung der Erfolgsrate bei der Künstlichen Befruchtung leisten. Die Versuche sollen in den ersten sieben Tagen nach der Befruchtung der Eizellen stattfinden. Dabei sollen Gene des Embryos verändert werden. Auf keinen Fall dürften die so behandelten Embryos einer Frau eingepflanzt werden<sup>136</sup>.

Diese Entwicklung wird vermutlich beschleunigt werden durch andere Forschungen an menschlichen Embryonen, die zwar nicht unmittelbar auf die Gentherapie zielen, für sie jedoch hilfreich und nützlich sein werden: die immer längere extraterine Kultivierung menschlicher Embryonen. Rund zwei Wochen lang wurde dabei die Entwicklung, die Selbstorganisation von mütterlichen Einflüssen unabhängiger Embryonen beobachtet. Ziel war unter anderem, Ursachen von frühen Fehlgeburten zu untersuchen. Prompt wurde der Ruf laut, angesichts der immer länger möglichen extrakorporalen Entwicklung von Embryonen, die bisher international akzeptierte „14-Tage-Regel“ (Kultivierung von Embryonen im Labor nicht länger als 14 Tage) zu überprüfen<sup>137</sup>. Kommt es zu einer solchen Fristverlängerung, nützt dies auch jeder Art Gentherapie.

Mit anderen Worten: Solche Grenzen halten gerade so lange, wie sie nicht ernstlich stören. Sowie sie sich als deutliche Restriktion erweisen, sind ihre Tage gezählt<sup>138</sup>.

## II. Moratorium

Da beißt also keine Labormaus mehr den Faden ab: Die menschliche Keimbahn ist im Visier der Forschung.

### 1. Stellungnahmen

Die Stellungnahmen zur Keimbahntherapie sind kontrovers wie je. Einerseits wird darauf verwiesen, es bestehe bis auf weiteres die Gefahr, dass sich nicht nur gewollte, sondern auch ungewollte Veränderungen an die Nachkommen vererben. Die *International Society for Stem Cell Research* hat sich daher in einer Stellungnahme zu den chinesischen Versuchen für ein Moratorium ausgesprochen<sup>139</sup>.

Die Forderung nach einem Moratorium wird auch von anderen Wissenschaftlern<sup>140</sup> sowie von Forschungsinstitutionen und Akademien erhoben<sup>141</sup>. Das Schlussdokument des „Human Gene Editing“-Summit, der Internationalen Tagung von Wissenschaftsakademien im Dezember 2015 in *Washington D. C.*<sup>142</sup>, sprach sich – ohne das Wort Moratorium zu erwähnen<sup>143</sup> – dafür aus, auf unbestimmte Zeit keine Keimbahntherapie am Menschen durchzuführen. Nach Abwägung des Für und Wider plädiert auch etwa *Jörg Hacker*, Präsident der *Leopoldina*, für ein Moratorium von beispielsweise fünf Jahren. In dieser Zeit könnten „die wissenschaftliche Entwicklung, aber auch die gesellschaftliche Situation und die ethischen Implikationen sorgfältig analysiert werden.“<sup>144</sup>

Ähnlich formulierte die CRISPR/Cas-Miterfinderin *Jennifer Doudna*: Alle, die in Washington das Schlussdoku-

ment unterschrieben hätte, seien sich einig gewesen, dass man „umsichtig vorgehen sollte, speziell wenn es um Anwendungen in die Keimbahn, um Embryonen oder Keimzellen geht ... Wir lehnen solche klinischen Anwendungen ab, bis die ethischen genauso wie die technischen und wissenschaftlichen Fragen geklärt sind.“<sup>145</sup>

Ein gewisser „Zukunftsvorbehalt“ wird also doch angebracht. Deutlicher äußerte dies die *Anglikanische Kirche*: Man wolle niemand abhalten, „von einem großen Fortschritt in der Genetik und künstlichen Befruchtung zu profitieren“<sup>146</sup>. Die veränderten Embryos dürfen jedoch keiner Frau eingepflanzt werden. Aus *Deutschland* – wo die Keimbahntherapie in § 5 ESchG verboten ist – ist dagegen kritisch zu hören: „Dass solche Eingriffe nicht durchgeführt werden, war bislang internationaler Konsens ...“; es sei fraglich, ob die künstliche Befruchtung ein so wichtiges Ziel sei, dafür genetische Risiken einzugehen<sup>147</sup>.

Andererseits hört man auch die positive Erwartung: Eine genetische Veränderung menschlicher Embryos sei nur eine Frage der Zeit, dies stelle jedoch kein Bedrohungsszenario dar. Im Gegenteil sprächen klare ethisch Gründe dafür, bestimmte Erbkrankheiten auf diese Weise zu behandeln<sup>148</sup>.

Es scheint jedoch, dass die Mehrheit (zumindest der öffentlich geäußerten Meinungen) zu Vorsicht und Abwarten rät – mit einer „kleinen“ Einschränkung: Experimente an nicht für die Menschwerdung vorgesehenen Embryonen sollen weiterhin statthaft sein, da sie dazu beitragen, Kenntnisse über menschliche Zellen und über Krankheiten zu gewinnen. Die *Schwedische Akademie* habe dementsprechend dafür plädiert, auch bei einem „Moratorium“ die Möglichkeit zu erhalten, solche Embryonen zu Forschungszwecken zu verwenden<sup>149</sup>.

134) Rüschenmeyer, wie Fn. 133.

135) Interview „Die Moral kann sich ändern“, in: DER SPIEGEL, 25. 4. 2015, Heft 18, S. 118f., 119.

136) S. den Bericht in *aerzteblatt.de*, 1. 2. 2016: London gibt grünes Licht für Genmanipulation an Embryos. S. hierzu auch die Presseberichte etwa in FAZ, 2. 2. 2016, S. 1: Genetische Veränderung an Embryonen erlaubt“, *International New York Times*, 2. 2. 2016: Britain allows gene editing on human embryos in test; SZ v. 2. 2. 2016: Erstmals Eingriffe ins menschliche Erbgut erlaubt.

137) FAZ v. 5. 5. 2016, S. 8: Menschliche Embryonen wachsen in Laborschalen.

138) Ein Beispiel hierfür war die Frist 1. 1. 2002 in § 4 Abs. 2 Nr. 1.a) StZG: Als sie anfang, die Stammzellforschung in Deutschland wirklich zu beeinträchtigen, wurde sie mit allerlei guten Gründen auf den 1. 5. 2007 verschoben.

139) *aerzteblatt.de*, wie Fn. 132.

140) Etwa *Edward Lanphier* von *Sangamo BioSciences*, vgl. *Groß*, wie Fn. 6, S. 158, unter Hinweis auf *Baltimore et. al.*, *Science* 2015, 348, 36; ferner *aerzteblatt.de* v. 20. 3. 2015, Designer-Embryos – Forscher fordern Moratorium für Gen-Editing.

141) S. etwa *Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Genomchirurgie*, wie Fn. 124, S. 7 u. 9; ebenso *Leopoldina, acatech, Union der Deutschen Akademien der Wissenschaft* in Kooperation mit der DFG: Chancen und Grenzen des genome editing, September 2015, S. 4 u. 14.

142) S. *Richter-Kuhlmann*, DÄBl. 2015, Heft 49, S. A-2092ff.

143) So *Doudna*, im Interview wie Fn. 14: Den Begriff „Moratorium“ habe man in Washington nicht gewollt, da er bedeutete, dass man etwas erzwingen könne.

144) *Hacker*, wie Fn. 119. S. auch *Schmedt*, DÄBl. 2016, Heft 3, S. A-51f.: Genchirurgie – Der Preis des Fortschritts.

145) *Doudna* im Interview, Fn. 14.

146) Vgl. *International New York Times* v. 2. 2. 2016: Britain allows gene editing on human embryos in test.

147) So werden der Stammzellforscher *Hans Schöler* und der Ethiker *Dieter Sturm* zitiert in *aerzteblatt.de* v. 2. 2. 2016: London gibt grünes Licht für Genmanipulation an Embryos.

148) So *Fischer*, Wer hat Angst vorm CRISPR/Cas9-Baby? *Spektrum der Wissenschaft*, 14. 10. 2015: <http://www.spektrum.de/news/meinung-wer-hat-angst-vorm-crispr-cas9-baby/1371020>.

149) So *Charpentier* und *Doudna* im FAZ-Interview, Fn. 14.

Die alte Melodie „Spiel mir das Lied von der Keimbahn“ wird also erneut dissonant intoniert – vielstimmig begleitet von den Medien mit teils martialischen Töne, wie: „Forscher manipulieren Erbgut menschlicher Embryonen“<sup>150</sup>, „Lenkwaffe im Zellkern“<sup>151</sup>, „Lenk Waffen im Erbgut“<sup>152</sup>.

## 2. Kritik

Zwischen Wissenschaftlern vereinbarte Moratorien sind kein taugliches Mittel zur – zeitweiligen – Begrenzung der Forschung. Ihre Einhaltung ist nicht effektiv überprüfbar, und da sie auf Freiwilligkeit beruhen, sind sie nicht zwingend durchsetzbar.

### a) Vor dem Moratorium

Wenn vorgeschlagen wird, die Zeit des Moratoriums zu nutzen für eine sorgfältige Analyse der gesellschaftlichen Situation und der ethischen Implikationen der Keimbahntherapie, begegnen dem immer wieder die gleichen Fragen:

- Wie sorgfältig ist sorgfältig genug?
- Wer bestimmt nach fünf Jahren, ob nun die „Zeit reif“ ist für die Anwendung der Keimbahntherapie? Und nach welchem Maßstab?
- Hängt dies wieder ab von einer Vereinbarung der Wissenschafts-Community – und mit welcher Legitimation?
- Ist es überhaupt mit Artikel 5 Abs. 3 GG vereinbar, die Forschungsfreiheit des Einzelnen mittels solcher Abreden einschränken zu wollen? Auch wenn diese Freiheit ein Abwehrrecht gegen staatliche Bevormundung ist: Muss sie nicht ebenso verteidigt werden gegen eine Bevormundung durch die Gleichen?
- Was geschieht mit dem Heißsporn, der sich durch die Abrede nicht abhalten lässt und dennoch experimentiert? Wird er beim Versagen verdammt – aber bei Erfolg, trotz Verstoß gegen die Abrede, nobilitiert?
- Hätte der Erfolg nicht auf andere Forscher einen enormen Sog-Effekt, der die Moratoriumsabrede hinwegfegt?
- Ist es – außerhalb der dezidierten Sicherheitsforschung<sup>153</sup> – nicht die moralische Pflicht derer, denen die Gesellschaft das hohe Gut der Wissenschaftsfreiheit anvertraut hat, sie auch zum Nutzen dieser Gesellschaft wahrzunehmen und zu deren Fortschritt, Gesundheit und Wohlstand beizutragen? Steht nicht bei der Forschung zur Keimbahntherapie die Bekämpfung von schweren Krankheiten so im Vordergrund, dass sie nicht um ihrer theoretischen Missbrauchbarkeit willen gebremst werden sollte?

All diese Fragen nach Wertmaßstäben, Legitimation, Wissenschaftsfreiheit, „Dual-Use-Problematik“ bei Keimbahn-Eingriffen, sowie nach eventuellen Folgen eines Moratoriums, müssten geklärt sein, bevor es verkündet wird. Es ist falsch zu glauben, mit der Verabredung einer Forschungspause seien die Probleme zunächst gelöst oder verschoben. Es werden stattdessen andere Probleme, wie die angesprochenen, aufgeworfen – Probleme, die eigentlich zu lösen sind, bevor das Moratorium gelten soll.

### b) Nach dem Moratorium

Bemerkenswert ist, dass die Forderung nach einem Moratorium bei der Gentechnik nicht zum ersten Mal erhoben wird. Schon die *Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“* hat in ihrem Bericht 1987 ein Moratorium für Freisetzungsversuche mit gentechnisch veränderten Mikroorganismen vorgeschlagen<sup>154</sup>. Die *Bundestagsfraktion DIE GRÜNEN* ist in ihrem Entschließungsantrag BT-Drs. 11/6851 darüber hinausgegangen und forderte ein solches fünfjähriges Moratorium gleich für die gesamte Gentechnik. Auch damals wurde damit der Vorschlag verbunden, man solle den Aufschub intensiv nutzen, um die gentechnischen Verfahren zu erforschen, einschließlich

möglicher „synergistischer“ Effekte der gentechnischen Veränderung von Organismen<sup>155</sup>.

Jedoch gilt erneut: Die Entscheidungssituation wird dadurch nicht wesentlich verbessert. Auch nach dem Keimbahn-Moratorium sind dieselben Grundwerte betroffen wie zuvor. Und auch die relevanten Argumente für und wider den Versuch, eine Keimbahntherapie durchzuführen, sind grundsätzlich dieselben wie seit über 30 Jahren. Noch so viele Forschungsfolgenforschung wird die Fundamentalpositionen von Pro und Contra einander nicht näher bringen. Und zentrale, auf die Zukunft gerichtete Fragen können nicht beantwortet werden:

- Was wird, wenn die Keimbahntherapie Wirklichkeit wird?
- Wie verändert sie das Menschbild?
- Was wird „Würde des Menschen“ dann bedeuten?
- Welche Verantwortung werden Eltern und Ärzte tragen? ... usw.

Aber auch ganz praktische Fragen werden sich wohl stellen, die heute kaum beantwortbar sind, etwa:

- Wie kann Schadenersatz geleistet werden, wenn im Erwachsenenalter eines als Embryo mit Keimbahntherapie behandelten Menschen erkennbar wird, dass die Behandlung verschuldet vererbliche Nebenfolgen hat?<sup>156</sup>
- Das heißt: Wie geht man mit „Generationenschäden“ um?
- Wie sollen sie in Geld gemessen werden?
- Besteht ein Anspruch des betroffenen Menschen – und gegen wen? – auf kostenlose „Reparatur“, eine Art „Mängelbeseitigung“, auf „Überschreiben“ der ungewollten genetischen Änderung an einem von ihm stammenden Embryo<sup>157</sup>?
- Überstiegen solche Haftungsfragen nicht, was der Einzelne (Forscher, Arzt, Eltern) verantworten kann? Bedürfte es daher eines „Nationalen Versicherungsfonds für Keimbahntherapie-Schäden“?

All diese und andere Probleme sind durch ein Moratorium kaum lösbar. Andererseits steht die Forschung an der Keimbahntherapie nicht unmittelbar vor am Menschen anwendbaren Ergebnissen – Probleme wie off-target-cuts und mangelnde Spezifität stehen dem entgegen. Erneute Durchbrüche wie CRISPR/Cas sind jedoch durchaus in

150) Merlot, Spiegel online, 23. 4. 2015, 17:17 Uhr.

151) Grolle, DER SPIEGEL v. 25. 4. 2015, Heft 18, S. 116f.

152) Albrecht, FAS v. 26. 4. 2015, S. 55.

153) S. *DFG* und *Leopoldina*: Wissenschaftsfreiheit und Wissenschaftsverantwortung – Empfehlungen zum Umgang mit sicherheitsrelevanter Forschung, insbesondere der Dual-Use-Problematik, Stand: 2014, S. 9ff.

154) S. *Catenhusen/Neumeister* (Hrsg.), Bericht der Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“, J. Schweitzer Verlag (jetzt Campus Verlag), 1987; der Bericht ist auch veröffentlicht in der Reihe „Zur Sache“ 1/87 des Deutschen Bundestages. Das geforderte Moratorium ergibt sich aus der Empfehlung D 3, 2.1: Die gezielte Freisetzung genetisch veränderter Mikroorganismen sei zu untersagen, nach fünf Jahren solle neu darüber entschieden werden.

155) S. zum Ganzen *Eberbach*, in: *Eberbach/Lange/Ronellenfitsch* (Hrsg.), Fn. 30, Einführung Gentechnik und Recht, RdNr. 11 ff. – auch zum Folgenden.

156) *Hans Jonas*, Lasst uns einen Menschen klonieren – Von der Eugenik zur Gentechnologie, in: *Technik, Medizin und Ethik*, 1987, S. 162ff., S. 200, weist darauf hin: „Taten an anderen, für die man diesen nicht Rechenschaft zu stehen braucht, sind unrecht“.

157) S. hierzu Interview mit *Kevin Esvelt*, dem „Erfinder“ des genetischen „Gene Drive“ – Interview mit *Krautreporter* v. 7. 4. 2016: Die neue Entstehung der Arten; sowie *Osterkamp*, *Gentechnik mit Selbsterstörung*, *Spektrum der Wissenschaft*, 19. 5. 2015 <http://www.spektrum.de/news/gentechnik-mit-selbsterstoe-rung/12346934>. Näher hierzu unten C. III. 2. b) (2).

Rechnung zu stellen. Die Zeit bis dahin kann und muss auch ohne Moratorium genutzt werden, denkbare – und undenkbar! – Fragen nach der Zukunft der Gentechnik am Menschen zu stellen. Stichworte mögen etwa „Vorstellungen von Natürlichkeit, Diversität, Schöpfung, Moral und Verantwortung“, aber auch die Verteilungsgerechtigkeit sein<sup>158</sup>. Über ihre Beantwortung wird man dann trefflich streiten.

### III. Keimbahntherapie – Rechtspolitische Überlegungen

#### 1. Fort-Schritt

Der Mensch will sich verbessern – das ist nicht neu. Vielmehr ist es seit jeher das Bestreben des Menschen, nicht nur Krankheiten zu heilen, sondern sich präventiv gegen Erkrankung zu schützen und hierfür seine Abwehrkräfte zu stärken, zu stärken auch über das Maß hinaus, das ihm seine Natur mitgegeben hat.<sup>159</sup> Das genügt aber nicht. Er träumt – und die Literatur erzählt – von übernatürlichen Kräften (*Herkules*), von Unverwundbarkeit (*Archilles* – bis auf die Ferse) und Tarnkappen (*Siegfried* entwendet sie *Alberich*). Kräuterweiblein (oder -hexen) und Druiden kochen geheimnisvollen, kräftigenden Sud. Körperteile von starken Tieren zu essen soll deren Stärke vermitteln, Edelsteine verleihen psychische Kräfte oder mehrern womöglich den Reichtum<sup>160</sup> – die Geschichte der Menschheit ist auch eine Geschichte, dem eigenen Ungenügen entfliehen zu wollen. Der Mensch will mehr – seit Anbeginn.

Dafür probiert er aus, experimentiert er und forscht. Immer wieder gab es das völlig Neue, das von Zeitgenossen womöglich als „das Ende der Zeit“ ängstlich beargwöhnt wurde, weil es in nie gekannte Dimensionen führte – die Dampfmaschine, das Auto, das Flugzeug, nie gekannte Kraft, Geschwindigkeit, das Fliegen ... Aber auch Impfungen, Transplantationen, In-vitro-Fertilisation – und so auch die Gentechnik.

Der Mensch ist damit der Verwirklichung seiner prometeischen Träume von völliger Selbstbestimmung sehr nahe gekommen – und es gibt keinerlei rationalen, plausiblen Grund für die Annahme: Aber gerade der nächste Schritt kommt nicht. Er kommt.

In dem Maß, wie die somatische Gentherapie sicherer wird, in dem Maß, wie die Keimbahntherapie im Tiermodell sowie an frühen menschlichen Embryonen Erfolge vorweisen kann, rückt allmählich auch die Keimbahntherapie am Menschen näher. Man muss sich nicht darauf freuen, man muss es nicht mögen, man kann berechnete und tiefe Einwände dagegen haben<sup>161</sup> – die Entwicklung, zumal wenn sie global ist, nimmt darauf keine Rücksicht. Und Moratorien bremsen sie nicht.

#### 2. Pro und Contra

Die Argumente, die für und gegen die Keimbahntherapie vorgetragen werden, sind – wie erwähnt – seit langem grundsätzlich unverändert.

##### a) Contra-Argumente

Die *Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“* teilte die Einwände gegen eine Keimbahntherapie in ihrem Bericht von 1987 ein in kategorische und pragmatische Argumente<sup>162</sup>.

##### (1) Kategorische Argumente sind etwa:

- Die Menschlichkeit des Menschen beruht auf seinem natürlichen Werden, dass er „geworden“ ist und nicht „gemacht“.
- Er verdankt seine körperlichen und geistigen Anlagen dem Zufall – oder der göttlichen Schöpfung – nicht der Willkür seiner Eltern.
- Seinen individuellen Eigenwert verdankt er dieser Unabhängigkeit von menschlichen Eingriffen<sup>163</sup>.

- Die Unvollkommenheit gehöre zum Wesen des Menschen, es würde ihn zutiefst in seiner Würde verletzen, wolle man ihn an angeblich richtigen Normen messen<sup>164</sup>.

##### (b) Als pragmatische Einwände werden zum Beispiel vorgetragen<sup>165</sup>:

- Die Keimbahntherapie sei für die Betroffenen mit unkalkulierbaren Risiken verbunden.
- Sie setzt voraus, dass an eigentlich lebensfähigen menschlichen Embryonen geforscht wird. Dies führe notwendig und nicht hinnehmbar zur Vernichtung artspezifischen menschlichen Lebens<sup>166</sup>.
- Der Eingriff enthalte das Potential zur Menschzüchtung, denn es bestünde keine Gewähr dafür, dass nur schwerste Gendefekte beseitigt würden – das *Dammbruch-Argument*.
- Es sei bis jetzt über die „epigenetischen Effekte“, die Beeinflussung von Genen durch die Umwelt, viel zu wenig bekannt; es könnte daher zu ganz unvermuteten Folgen des Eingriffs kommen<sup>167</sup>.
- Die Keimbahntherapie komme nur bei sehr wenigen monogenetischen Krankheiten in Betracht, dagegen gäbe es viele polygenetische Erkrankungen, deren Zusammenwirken man erst langsam zu verstehen beginne.
- Off-target-cuts und andere Fehleranfälligkeiten von CRISPR/Cas könnten zu sog. Mosaiken führen, Individuen, bei denen nur ein Teil der Zellen das veränderte Gen inkorporiert hätten.
- Die einmal erfolgte genetische Korrektur könne nicht mehr rückgängig gemacht werden.

##### b) Pro-Argumente

Die Überlegungen zugunsten der Keimbahntherapie sind im Wesentlichen pragmatische Natur. Denn kategorische Argumente haben es an sich, dass sie für die, die sie vortragen, eben nicht „zur Diskussion stehen“ – nach dem Grundsatz: „In den letzten Fragen lässt man sich nicht überstimmen“<sup>168</sup>.

Tatsächlich gibt es im Grundsätzlichen keine Kompromisse: Schon die erste zugelassene Keimbahntherapie am Menschen ist der Tabu-Bruch. Wie in anderen umstrittenen Bereichen gibt es den Kompromiss „ein bisschen von“ nicht – ein bisschen schwanger, ein bisschen Embryonenforschung, ein wenig Stammzellforschung, nur ein bisschen grüne Gentechnik ...

158) So die Aufzählung von relevanten Fragen in der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, „Richtlinie zur Förderung von Forschungsverbänden und Klausurwochen zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten moderner Verfahren der Genom-Editierung und deren möglicher Anwendungen“, wie Fn. 15, unter 1.1 Anwendungszweck.

159) S. etwa Pollak, *Wissen und Weisheit der alten Ärzte – die Heilkunde der frühen Hochkulturen*, 1993.

160) Vgl. Schipperges, *Der Garten der Gesundheit – Medizin im Mittelalter*, 1985, S. 125.

161) Eindrucksvoll Jonas, wie Fn. 156, S. 198 ff.

162) S. zum Folgenden *Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“*, BT-Drs. 10/6775, veröffentlicht in: Deutscher Bundestag, Zur Sache, wie Fn. 154, S. 187 f. = Ziff. 6.3.3.7 des Berichts.

163) Strikt ablehnend auch z.B. Laufs, in: Laufs/Uhlenbruck, Fn. 27, 22. Kapitel, § 129, R.dnr. 46 ff.

164) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 45 f.

165) S. zu weiteren pragmatischen Einwänden bereits oben A. II. 2.

166) Unter anderem hierauf stellt auch der Benda-Bericht ab, Fn. 16, S. 45.

167) Dieser Einwand und die drei folgenden wurden vorgetragen von Hacker, wie Fn. 119.

168) S. Guggenberg, *Die neue Macht der Minderheit*, Merkur – Deutsche Zeitschrift für europäisches Denken, 1983, S. 123 ff., 131.

Ebenso haben es kategorische Argumente an sich, dass sie Beweisen und damit auch deren Widerlegung nicht zugänglich sind. Denn sie werten mit absoluten Begriffen wie „Menschlichkeit“ und „Vollkommenheit“.

#### (1) Fragen

Dennoch kann man Fragen an diese kategorische Ablehnung stellen, etwa:

- Die Menschlichkeit des Menschen beruhe auf seinem natürlichen Werden – wie sollte es bewiesen werden, solange man ein „unnatürliches Werden“ nicht probieren kann?
- Unvollkommenheit gehöre zu Wesen und Würde des Menschen – wäre er im Fall der Beseitigung einer erblichen Krankheit plötzlich „vollkommen“, und nicht einfach nur „weniger krank“? Selbst bei von den Eltern gewünschten „Verbesserungen“, beim Enhancement: Würden etwa mehr Größe oder mehr Intelligenz je zur „Vollkommenheit“ führen?
- Und ist es nicht äußerst gefährlich, die Würde eines Menschen daran zu knüpfen, ob er „geworden“ ist oder „gemacht“<sup>169</sup>, ob er von seinen Eltern „verbessert“ wurde oder „naturbelassen“ blieb? Wird nicht jedes Kind unschuldig geboren und ist ein Mensch, dem die in Artikel 1 Abs. 1 GG geschützte Würde zukommt?

#### (2) Pragmatische Überlegungen

Den pragmatischen Argumenten kann man ebenso pragmatische Überlegungen entgegenhalten:

- Medizinische Behandlungen, zumal Eingriffe, sind stets risikobehaftet – für Heilversuche gilt dies *per definitionem*. Die ersten Organtransplantationen etwa wurden von den Behandelten nur kurze Zeit überlebt. Diese Eingriffe waren jedoch der Anfang eines stetigen Fortschritts. Trotzdem wirken sie sich nach wie vor ein Leben lang aus, erfordern stete Medikamenteneinnahme. Aber hat sich das Risiko nicht dennoch gelohnt?
- Unbestreitbar ist die Forschung für die Keimbahntherapie mit verbrauchender Embryonenforschung verbunden. Gilt dasselbe aber nicht auch für die Stammzellforschung an embryonalen Stammzellen? Ist dieser Sündenfall nicht längst passiert? Es könnte schon als „ein wenig verlogen“ bezeichnet werden, mit §2 ESchG die Forschung an in Deutschland gewonnenen Embryonen zu verbieten<sup>170</sup> – an vom Ausland importierten embryonalen Stammzellen jedoch nach dem Stammzellgesetz grundsätzlich zuzulassen<sup>171</sup>. Tatsächlich wurde schon früh diskutiert, was mit den sog. „überzähligen Embryonen“ der In-vitro-Fertilisation geschehen solle. Sie als „Embryospende“ auf Ersatzmütter zu übertragen, ist eine mit allerlei Gesetzesinterpretatorischem Aufwand für rechtens erklärte (Not-)Lösung – die allerdings im berechtigten Impetus ihre Begründung hat, den Embryo ins Leben zu bringen<sup>172</sup>. Statt Embryospende oder sie „für alle Ewigkeit“ zu kryokonservieren, ist jedoch auch nach wie vor eine denkbare Lösung, sie – zumindest de lege ferenda – sie der Forschung zur Verfügung zu stellen<sup>173</sup>.
- Die zur Verfügung stehenden Methoden waren bisher für eine Keimbahn-Anwendung am Menschen indiskutabel. Mit CRISPR/Cas ist eine erfolgreiche Keimbahntherapie zwar ebenfalls noch nicht ins Stadium der Realisierung gelangt. Dafür ist die Gefahr durch off-target-cuts und andere Einschränkungen noch viel zu groß. Sie ist ihr jedoch schon erkennbar näher gerückt – viel näher, als man sich dies um die 1990er Jahre, zu Beginn des Wegs zur Gentherapie, vorstellen konnte. Trotzdem wird von keiner Seite der baldigen Anwendung der Keimbahntherapie am Menschen das Wort geredet.

- Es spricht indessen nichts dagegen, dass es wiederum weiterentwickelte und neue Methoden geben wird, die ermöglichen werden, auch diese letzten Schritte zur grundsätzlich sicheren Keimbahntherapie zu gehen. Vieles, was auf diesem Weg als praktisch nicht realisierbar, ja als undenkbar galt – zum Beispiel die Analyse eines gesamten Genoms in Tagesfristen – ist Wirklichkeit geworden. Es ist einfach nicht plausibel zu sagen: „Wir gingen zwar schon viele Schritte – aber der nächste Schritt, der kommt nicht.“ Das heißt, die Keimbahntherapie wird möglich sein.
- Der Umstand, dass eine Keimbahntherapie nur bei monogenetischen Erbkrankheiten anwendbar sein würde, dürfte kaum ein Grund sein, von ihr abzuweichen. Es ist keine Besonderheit, neue Therapien erst bei den „leichteren“ Fällen anzuwenden. Zudem sind auch komplexe menschliche Krankheiten im Blick – um ihre Therapierbarkeit studieren zu können, sollen bei Primaten entsprechende Genveränderungen vorgenommen werden<sup>174</sup>.
- Die Unumkehrbarkeit der durch die Keimbahntherapie bewirkten Änderungen ist zumindest dann kein durchschlagender Einwand, wenn eine „Überschreibung“ oder Korrektur doch möglich wäre. Nach Kevin Esvelt könne zum Beispiel bei einem vorgenommenen Gene-Drive ein Counter-Gene-Drive entwickelt werden, der den anderen überschreibe<sup>175</sup>. Nach einem anderen Bericht werde am MIT an CRISPR-Techniken gearbeitet, die mit einer Art „Selbstzerstörungs-Mechanismus“ die in einen Organismus eingeführten Änderungen wieder auf

169) Auch das aus der In-vitro-Fertilisation entstandene Kind ist „gemacht“, nicht „gezeugt“.

170) S. nur Müller-Terpitz, Fn. 29, 190 ESchG, Rdnr. 2.

171) Dies liegt in etwa auf einer Linie mit ähnlich moralisch zwiespältigen Phänomenen: gegen Atomstrom, doch notfalls wird er importiert; gegen Fracking, doch das so gewonnene Öl wird gekauft – und eben keine Forschung an aus Deutschland stammenden Embryonen, durchaus jedoch an embryonalen Zellen, die im Ausland aus Embryonen entnommen wurden.

172) S. hierzu nur Deutscher Ethikrat, Embryospende, Embryoadoptio und elterliche Verantwortung, 2016, S. 34f.

173) Das Thema ist nach wie vor äußerst umstritten. Vgl. mit ausführlichen Nachweisen Eberbach, Forschung an menschlichen Embryonen – Konsensfähiges und Begrenzungen, in: Fuchs (Hrsg.), Möglichkeiten und Grenzen der Forschung an Embryonen, 1990, S. 159ff., insbes. S. 161f.; auch veröffentlicht in ZRP 1990, 217ff. Zu den Argumenten pro und contra Embryonen-Forschung siehe auch Akademie für Ethik in der Medizin: Embryonen-Forschung – zulassen oder verbieten? Broschüre, 1989. S. zur gegenüber der Zeit der Verabschiedung des ESchG geänderten Situation und evtl. Sinnhaftigkeit einer Forschung an Embryonen Günther, Fn. 28, Kapitel B.V., Rdnr. 80, sowie §2, Rdnrn. 51ff. Dafür, das Verbot der Forschung an Embryonen beizubehalten vgl. etwa Müller-Terpitz, ZRP 2016, 51ff., sub III.1. Im Ergebnis ebenso (verbrauchende Embryonenforschung verstößt gegen die Menschenwürde) Lang, in: Epping/Hillgruber, Grundgesetz – Kommentar, 2. Aufl., 2013, Art. 1 GG, Rdnrn. 22ff. Umgekehrt Herdegen, in: Maunz-Dürig, Grundgesetz – Kommentar, Stand: 75. EL, September 2015, Art. 1, Rdnr. 114: „Ein striktes Verbot ... muss sich eine andere Rechtfertigung suchen als den Würdeschutz.“

174) Larson/Schaffer, MIT Technology Review: Die Fähigkeit, Primaten mit absichtlichen Mutationen zu erzeugen, könnte leistungsstarke neue Möglichkeiten bieten, komplexe genetische Störungen des Gehirns zu untersuchen. Zugrunde liegt dem eine Forschungsprojekt in China, bei dem eine gentherapeutische Veränderung von gleichzeitig drei Genen bei Makaken durchgeführt wurde – dies kündige eine neue Ära der Biomedizin an, in der komplexe Krankheiten modelliert und bei Affen untersucht werden könne: <https://www.technologyreview.com/s/526511/genom-editing/>.

175) So Esvelt, Fn. 157.

sicherem Weg rückgängig machen können – der Vorgang werde über einen „Kontrollschalter“ in Gang gesetzt<sup>176</sup>.

### c) Dammbuch-Argument

Ein Argument, das besonderer Betrachtung bedarf, ist das Dammbuch-Argument.

Die, die eine Überschreitung der absolut gesetzten Grenze befürchten, sehen nur eine mögliche Folge: Man betritt damit eine schiefe Ebene („slippery slope“) – von nun an geht's bergab. Diese verbreitete Angst – Angst auch vor dem unkalkulierbaren Neuen – wird von *Jeremy Rifkin*, dem US-amerikanischen Wissenschaftskritiker, auf den Nenner gebracht:

„Wenn wir erst einmal den Entschluß gefaßt haben, Gentechnik zu betreiben, gibt es kein Halten mehr. Wenn Diabetes, Sichelzellenanämie und Krebs geheilt werden sollen durch eine Änderung des genetischen Aufbaus eines Menschen, warum soll man dann nicht auch Kurzsichtigkeit, Farbenblindheit und Linkshändigkeit beseitigen? Was soll in der Tat eine Gesellschaft davon abhalten, eine bestimmte Hautfarbe zu einer Krankheit zu erklären ...?“<sup>177</sup>

*Rifkin* spricht nicht nur den befürchteten Dammbuch, sondern damit zugleich den fließenden Übergang zur Verbesserung des Menschen, zum Enhancement an<sup>178</sup>. Dieser Übergang könnte – jenseits der Panikmache vor möglichen hypertrophen gesellschaftlichen oder Elternwünschen – sehr viel naheliegender die Prävention sein. In ihr fließen am ehesten Krankheit und Gesundheit ineinander und verwischen sich die Grenzen. Ganz allgemein sind „Krankheit“ – und komplementär „Gesundheit“ – oszillierende Begriffe, die seit je auch von verfügbaren Therapien abhängig waren.

Indes ist das Dammbuch-Argument veritabel für die verschiedensten Themen: Es gilt der Atomenergie, der grünen Gentechnik und Gentechnikanwendung am Menschen ... Es ist überall da einsetzbar, wo Entwicklungen, sind sie einmal in Gang gesetzt, *de facto* nicht mehr rückholbar sind. Was nützte jedoch ein Totalverbot, wenn zugleich mit der Landesgrenze das Verbot überschritten werden könnte, weil das Nachbarland anderen Vorstellungen folgt? Endet dann die „schöne heile Welt“ in z. B. 500 km Entfernung?

Würde in Deutschland das Verbot der Keimbahntherapie uneingeschränkt beibehalten, würde womöglich – wieder einmal – ein Therapie-Tourismus ins Ausland erfolgen. Nicht immer wäre dann womöglich der nötige Behandlungsstandard gewährleistet. Es steht jedoch einem Staat schlecht an, seinen Bürgern den eigentlich möglichen besseren Standard im eigenen Land vorzuenthalten.

Mit der fortdauernden Restriktion würde Deutschland erneut einen Weg einschlagen, der schon in der Vergangenheit nicht weit führte: Man war

- gegen *Abtreibung* – und hat sie heute doch; 1976 wurde die Fristenregelung verabschiedet,
- gegen *Geschlechtswahl* bei der In-vitro-Fertilisation – und hat sie heute doch; § 3 Satz 2 ESchG sieht sie für schwere geschlechtsgebundene Erbkrankheiten vor. In der *Benda-Kommission* war sie äußerst umstritten, auch hier wurde das Dammbuch-Argument vorgetragen;
- gegen *Forschung an menschlichen Embryonen* – und hat sie heute doch; in § 4 Abs. 2 Nr. 1. a) StZG wurde als Kompromiss zur Vermeidung eines völligen Verbots vorgesehen, es dürfe an embryonalen Stammzellen (nur) geforscht werden, wenn sie *im Ausland* vor dem 1. 5. 2002 gewonnen worden waren; die Frist wurde jedoch später verlängert bis zum 1. 5. 2007 – sie ist von zweifelhafter Haltbarkeit. Auch die in § 5 StZG gesetzte Grenze, diese Forschung dürfe nur durchgeführt werden zur Verfolgung „hochrangiger Forschungsziele“, hat sich als keine zu hohe Hürde erwiesen – bisher wurde noch kein Forschungsantrag von der „Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellforschung“ (§§ 8

und 9 StZG) wegen zu „niedrigrangiger“ Ziele abgelehnt<sup>179</sup>,

- gegen die *Präimplantationsdiagnostik* – und hat sie heute doch; § 3a ESchG, der nach langer, heftiger Diskussion<sup>180</sup> in das Gesetz eingefügt wurde, ermöglicht heute bei einem hohen Risiko einer schweren Erbkrankheit eine PID durchzuführen. Erneut war mit dem Dammbuch-Argument darauf hingewiesen worden, es bestehe die Gefahr, dass die hohe Hürde im Lauf der Zeit niedriger gesetzt werde.

Es spricht nichts dafür, dass es diesmal anders würde, wenn man sich wieder hinter absoluten Verboten verschanzte – sie werden irgendwann wanken und fallen. Denn beim Dammbuch-Argument stehen sich zwei ungleiche Kombattanten gegenüber: hier abstrakte Angst – da konkretes Leiden.

*Fazit:* All diese Gründe – die Argumente gegen die kategorische Ablehnung sowie die pragmatischen Überlegungen – machen plausibel, dass die Keimbahntherapie verwirklicht werden wird, sie ist schon wesentlich näher gerückt. Sie wird kommen.

### 3. Lockerung § 5 ESchG

Derzeit jedoch verbietet in Deutschland § 5 ESchG die Keimbahntherapie am Menschen. Absatz 1 verbietet die Änderung einer menschlichen Keimbahnzelle. Absatz 4 stellt klar, dass außerhalb des Körpers zulässig veränderte Keimzellen und Keimbahnzellen<sup>181</sup> nicht für eine künstliche Befruchtung bzw. Übertragung verwendet dürfen. Insgesamt ist die eindeutige Intention: Es soll kein Mensch geboren werden, dessen Genom nicht auf natürliche Weise entstanden ist, sondern durch gentechnische Eingriffe verändert wurde. Daher ist die Keimbahntherapie selbst dann verboten, wenn sie Heilzwecken dienen soll<sup>182</sup>.

#### a) Frühere Änderungsvorbehalte

Es ist jedoch auffällig, dass viele, die sich seiner- oder in ihrer Zeit für ein Verbot aussprachen, dies nicht für „nun und alle Ewigkeit“ forderten, sondern eine ganz wesentliche, hier bedeutsame Einschränkung vorsahen:

- Die *Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“* hielt es 1987 zwar für nicht absehbar, jedoch nicht für unvorstellbar, dass die technischen Risiken einer Keimbahntherapie auf ein vertretbares Maß reduziert werden könnten. Sie sah daher „gegenwärtig“ hinreichende Gründe, ein gesetzliches Verbot zu fordern. Zu Recht stellte sie fest, es sei kein zu hoher Preis, wenn später einmal vor einer Zulassung der Keimbahntherapie eine Gesetzesänderung notwendig

176) *Osterkamp*, Gentechnik mit Selbstzerstörung, Spektrum der Wissenschaft, 19. 5. 2015, unter Hinweis auf Arbeiten von *Caliendo* und *Voigt* am MIT. <http://www.spektrum.de/news/gentechnik-mit-selbstzerstoerung/12346934>.

177) *Jeremy Rifkin* zitiert bei *Fletcher*, Ethische Diskussion der Gentherapie, in: *Sass* (Hrsg.) Genomanalyse und Gentherapie, 1991, S. 240 ff., 258.

178) S. mit weiteren Nachweisen hierzu – und auch zum Folgenden – *Eberbach*, Die Verbesserung des Menschen, MedR 2008, 325 ff., zur Keimbahntherapie S. 331 f. Zur Verbesserung bereits mit einer somatischen Gentherapie *Anderson*, Genetik und die Verformbarkeit des Menschen, in: *Sass* (Hrsg.), Fn. 177, S. 17 ff.

179) Vgl. hierzu die bisher veröffentlichten Tätigkeitsberichte der Kommission sowie das vom *Robert-Koch-Institut* veröffentlichte Register der begutachteten Anträge nach § 11 StZG.

180) S. hierzu nur *Müller-Terpitz*, Fn. 29, § 3a ESchG, Rdnrn. 1–3.

181) Zur Definition von Embryo und Keimbahnzelle vgl. § 8 Abs. 1 und 3 ESchG. Die *Gendiagnostik* an Keim- und Keimbahnzellen – etwa im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik – fällt nicht unter das Verbot, zutreffend *Günther*, Fn. 28, § 5 ESchG, Rdnr. 12.

182) *Müller-Terpitz*, Fn. 29, § 5 ESchG, Rdnr. 2.

sei, um das Verbot aufzuheben<sup>183</sup>. Diese Situation steht nun bevor.

- Auch der Benda-Bericht schränkte, wie bereits zitiert, seine Forderung nach einem Verbot vorsichtig ein: Wenn überhaupt jemals, könne eine Keimbahntherapie nur bei schwersten monogenen Erbkrankheiten erwogen werden, „die für die Betroffenen mit einem derartigen Maß an Leiden verbunden sind, dass es inhuman wäre, ein solches Leiden nicht zu verhindern“<sup>184</sup>.
- Sogar Hans Jonas mit seinem zu recht so hohen Anspruch an die Verantwortung, konzedierte – nachdem er für eine äußerste, ängstliche Behutsamkeit bei einer etwaigen Anwendung „der wachsenden Macht biologischer Kunst auf den Menschen“ plädiert hat: „Verhütung von Unglück allein ist hier erlaubt, kein Probieren neuartigen Glücks.“<sup>185</sup>
- John C. Fletcher etwa kommt in seinen ethischen Erwägungen zum Ergebnis: Es ist unvertretbar, die Erfahrung zu blockieren, ob eine Keimbahntherapie überhaupt möglich ist, nur aus „genicity“-Angst, sie könnte mißbraucht werden“<sup>186</sup>.

#### b) Behandlungspflicht

Tatsächlich wäre es wohl, wenn die Keimbahntherapie möglich sein wird, ärztlich-ethisch nicht vertretbar, es wäre womöglich sogar ein ärztlicher Behandlungsfehler, würde einem betroffenen Menschen oder einem Paar verweigert, seine Nachkommen vor einer schweren Erbkrankheit zu bewahren.

Wenn eine medizinische Handlungsoption besteht, ist ihre Nichtanwendung begründungspflichtig. Wo sollte diese Begründung herkommen, wie sollte sie lauten, angesichts der Möglichkeit, ein schweres erbliches Leiden zu verhindern und zu bannen – ein Leiden von Kindern, das den Alltag der betroffenen Eltern beherrscht und ihnen in vielen Fällen das Kind vorzeitig entreißt; und das die Betroffenen selbst quält und womöglich vorzeitig sterben lässt?

Das Blatt hat sich dann gänzlich gewendet. Bis dahin heißt es: „Wir wollen Ihnen so gern helfen – aber wir können nicht.“ Dann aber, wie wollte man dann einem Menschen oder einem Paar erklären: „Wir können zwar Ihr und Ihrer Nachkommen schweres Schicksal mildern oder abwenden – aber wir wollen es nicht!“

Es ist zu bedenken, ob und inwieweit der Staat eine nach wissenschaftlichem Dafürhalten sichere ärztliche Behandlung überhaupt verbieten dürfte. Die Situation ist dann nämlich anders als zu der Zeit, als mit § 5 ESchG Experimente am Menschen mit einer völlig untauglichen, unausgereiften Keimbahntherapie verhindert werden sollten – das Verbot gewährte Schutz für Leben und körperliche Unversehrtheit. Nun würde das fortbestehende Verbot jedoch das Gegenteil bewirken: es würde Leben und Körper bedrohen, weil es deren Besserung und Heilung verhinderte.

Damit ist Artikel 2 Abs. 2 GG und die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts berührt, wenn eine staatliche Vorschrift bewirkt, dass Kranken eine Therapie vorenthalten wird, die nach dem Stand der medizinischen Forschung das Leben zu verlängern bzw. das Leiden nicht unwesentlich zu mindern vermag<sup>187</sup>. Dies führt nach dem sog. Nikolausbeschluss des Bundesverfassungsgerichts bei lebensbedrohlichen Erkrankungen dazu, dass auch nicht der Schulmedizin entsprechende, alternative Behandlungen durchgeführt werden können<sup>188</sup> – der Staat habe eine aus Art. 2 Abs. 2 GG erwachsende Schutzpflicht für das Leben<sup>189</sup>. Mit einer solchen Schutzpflicht ist es unvereinbar, medizinische Therapien zu verhindern.

Denn letztlich hat, wenn sie möglich ist, die Verhinderung von großem, generationenlangem Leid Vorrang vor allem anderen.

#### c) Selbstbestimmung

Ein kritischer Hinweis gegenüber der Keimbahntherapie lautet, dass sie eine „Fremdbestimmung über nachfolgende Generationen“ darstelle und damit das Prinzip der Selbstbestimmung (Autonomie) berühre<sup>190</sup>.

Dies ist gänzlich zutreffend. Jedoch gilt dies zumindest in vergleichbarer Weise auch für Präimplantationsdiagnostik (PID), Pränataldiagnostik (PND) sowie Abtreibung. Die Fremdbestimmung liegt hier jedoch vielleicht nicht so offen zutage, denn der einmal implantierte und bis zur Geburt ausgetragene Embryo wird ja „in Ruhe gelassen“. Die Fremdbestimmung fand jedoch schon vorher statt – gegenüber den Embryonen, denen man die Chance zu leben verweigert oder wieder genommen hat. Und gegenüber dem Embryo, den man bestimmt hat zu leben. Beides waren Willensentscheidungen über das Leben anderer, das heißt Fremdbestimmung.

Im einen Fall ging demnach dem Leben ein Akt der Vernichtung voraus – im anderen Fall eine gentherapeutische Manipulation. Im Ergebnis leben im einen wie im anderen Fall später Menschen, die ihr So-Sein einer manipulativen, selektiven Fremdbestimmung verdanken: Dass sie so bleiben durften, wie sie sind – oder so wurden, wie sie sind.

Diese Konfrontation mit der Selbstbestimmung ist letztlich keine Besonderheit der Keimbahntherapie. Seit je galt, dass man mit den Genen leben muss, wie man sie von den Eltern mitbekommen hat. Dies gilt für das Kind, das bei einer PID oder PND das Lebenslos gezogen hat, es gilt bei dem Kind, das durch vorgeburtliche Erkrankungen der Mutter (wie Röteln), aber womöglich auch durch deren Drogen-, Nikotin- oder Alkoholkonsum geschädigt wurde.

Wenn jedoch umgekehrt Eltern mit einer Keimbahntherapie dem Kind und weiteren Nachkommen ersparen, schwere Krankheiten erdulden zu müssen, werden sie sich wohl mit guten Gründen durch eine – fiktive – mutmaßliche Einwilligung der Betroffenen gerechtfertigt fühlen dürfen<sup>191</sup>.

In den Bereich der bloßen Spekulation kommt man – weil es sich meist um polygenetisch begründete Merkmale und Eigenschaften handelt – wenn man hypostasiert, den Nachkommen werde durch die Entscheidung der Eltern mittels Keimbahntherapie eine Verbesserung zugutekommen. Zu erwarten ist die Akzeptanz, wenn dem Betroffenen etwa ein verbessertes Immunsystem zugutekommt. Die Übergänge zwischen Prävention und „Enhancement“, zur reinen „Verbesserung des Menschen“, sind jedoch fließend<sup>192</sup>.

Abzulehnen und zweifellos von keiner mutmaßlichen Einwilligung gedeckt sind dagegen solche Keimbahnein-

183) Enquete-Kommission „Chancen und Risiken der Gentechnologie“, in: Zur Sache 1/87, Fn. 154, S. 189 und 190.

184) Benda-Bericht, Fn. 16, S. 46., und oben A. II. 1.

185) Jonas, Fn. 156, S. 162 ff., 201 f.

186) Fletcher, Ethische Diskussion der Gentherapie am Menschen, in: Sass (Hrsg.), Fn. 177, S. 263.

187) BVerfG, NJW 1999, 3399 ff., 3400.

188) BVerfG, NJW 2006, 891 ff., 894, Rdnr. 65 – es ging dabei um die Kostenübernahme durch die GKV.

189) S. hierzu Lang, Fn. 173, Art. 2 GG, Rdnr. 82. Ronellenfitsch, in: Eberbach/Lange/Ronellenfitsch (Hrsg.), Fn. 30, Teil II, A., Einf. Biomedizin, Rdnr. 20, folgert hieraus mit beachtenswerten Gründen, § 5 ESchG sei womöglich verfassungswidrig, wenn er prophylaktisch eine Keimbahntherapie verhindere.

190) So Fuchs, in: Sass (Hrsg.), Fn. 177, S. 324 ff., 327.

191) So wohl auch Fuchs, wie Fn. 190, S. 327.

192) S. hierzu Eberbach, Die Verbesserung des Menschen, MedR 2008, 325 ff., insbes. zum Einsatz der Gentechnik, ferner möglicherweise zur Prävention als „Bindeglied“ zwischen Behandlung und Verbesserung, S. 331 f.

griffe, die man gemeinhin als „verrückt“, „verschroben“, „Mode bedingt“ o.ä. ansehen würde. Jedoch wird es dabei viele Übergänge geben von geringfügig bis extrem. Und nicht wenige denkbare Veränderungen werden die einen für nachvollziehbar und noch vertretbar ansehen, andere als „abseitig“. Die Gesellschaft bietet heute nicht mehr die als verpflichtend angesehenen Maßstäbe, wie sie vielleicht früher bestanden. Es wäre jedoch vermessen zu glauben, man könne all diese weit entfernten Fragen heute beantworten.

#### d) Präimplantations- und Pränataldiagnostik

Der Einwand ist denkbar, man brauche die Keimbahntherapie nicht, weil man mit PID und PND letztlich dasselbe Ziel erreichen könne. Auch damit werde die Gesundheit künftiger Nachkommenschaft positiv beeinflusst<sup>193</sup>.

Ein wesentlicher Unterschied<sup>194</sup> besteht jedoch durchaus: Das Embryonenschutzgesetz beruht auf der Überzeugung, dass schon den frühesten menschlichen Entwicklungsstufen Würde innewohnt und Lebensschutz gebührt<sup>195</sup>. Das Ziel des Gesetzes ist es daher, zu gewährleisten, dass ein einmal entstandener Embryo ins Leben kommt. Bei der PID ist dies jedoch gerade nicht der Fall – wenn die Gendiagnostik eine schwere Erbkrankheit ergeben hat, wird der Embryo vernichtet. Insofern ist § 3a ESchG eine Durchbrechung der ursprünglichen Intention des Gesetzes.

Ebenso wird mit der Abtreibung im Rahmen des § 218a StGB, die wohl in der Regel die ehemalige embryopathische Indikation als Hintergrund hat, der Embryo getötet.

PID und PND sind also brutale, für den Embryo tödliche „Problemlösungen“ – nicht der Gendefekt wird beseitigt, sondern sein Träger. Nur mit der Keimbahntherapie werden beide Ziele zugleich erreicht: Die Erbkrankheit zu beseitigen und den Embryo ins Leben zu bringen<sup>196</sup>. Dieses Leben hat jedoch einen „Preis“: Die Therapie, der sich dieses Leben verdankt, ist mißbrauchbar.

#### e) Mißbrauchbarkeit

Der fortbestehende Grund, die Keimbahntherapie auch bei ihrem medizinischen Gelingen weiterhin zu verbieten, wird insbesondere in dieser Gefahr ihres Mißbrauchs gesehen. Die Möglichkeit, nicht nur echtes, großes Leid auf Generationen hinaus zu verhindern, sondern womöglich auch irrealer oder gar surrealer Verbesserungsträume zu verfolgen – wie etwa von *Jeremy Rifkin* beschrieben<sup>197</sup> – rechtfertigen den Verzicht.

Der Mißbrauchs-Einwand ist jedoch so veritabel wie das Dammbbruch-Argument. Beide sind vom Grundsatz her unwiderlegbar:

- das Dammbbruch-Argument, weil es zu widerlegen nur möglich ist, wenn man den „Damm durchbricht“, um dann zu sehen, dass es doch nicht nur bergab geht;
- der Mißbrauchs-Einwand, weil der Mißbrauch irgendwann und irgendwo auftreten kann, er ist nie entkräftet vor dem Ende der Zeit.

So denkbar daher der Mißbrauch ist – und Mißbrauch seiner Möglichkeiten scheint im Menschen angelegt<sup>198</sup> – so wenig ist die Mißbrauchbarkeit in der Regel ein tauglicher Gradmesser für Wert und Wünschbarkeit von Neuerungen<sup>199</sup>.

- Bei der Keimbahntherapie ist zudem zu bedenken, dass
- zunächst weit im Vordergrund steht, monogenetische Krankheiten zu heilen; auf mehreren Genen beruhende Erkrankungen in den Blick nehmen zu können, wird noch viel längere Zeit dauern;
- die Behandlung schwierig ist und nicht irgendwem, sondern Ärzten vertraut ist, die ihrem Berufsrecht und ihrer Berufsethik gerecht werden müssen.

Die Mißbrauchbarkeit der Keimbahntherapie ist also kein hinreichender Grund, sie zu verbieten. Sie ist allerdings zwingender Anlass, ihren Zugang streng zu regeln.

#### IV. Vorschlag

Als das Embryonenschutzgesetz, entsprechend seinem § 13, am 1. Januar 1991 in Kraft trat<sup>200</sup>, war es gleichsam ein „futuristisches“ Gesetz – es regelte mit § 5 einen damals noch nicht ansatzweise, sondern anscheinend erst in ferner Zukunft realisierbaren Sachverhalt.

Es hat jedoch nur rund 25 Jahre seit Inkrafttreten des Gesetzes gedauert, dass neue Methoden gefunden wurden, die kein oder viel weniger Gefährdungspotential aufweisen als die bisherige Gentechnik mit rekombinante DNA. Zinkfinger-Nukleasen und TAKLENS waren Vorboten einer präziseren genetischen Manipulation. CRISPR/Cas ist ein revolutionärer Durchbruch mit großem Potential. Diese Entwicklung macht plausibel, dass es weiterhin große Fortschritte und Durchbrüche geben wird bei den „genetischen Werkzeugen“ bzgl. Effizienz, Spezifität und Lokalisation. Damit ist die weitere und verbesserte Anwendung am Menschen programmiert.

Geht man, wie dargestellt, davon aus, dass damit auch die Keimbahntherapie viel näher gerückt ist, dass sie – ob es einem passt oder nicht – unvermeidbar vor der Tür steht, könnte und sollte dies Anlass sein für einen erneuten mutigen, vorausschauenden gesetzgeberischen Akt<sup>201</sup>.

Vorausgesetzt, die Keimbahntherapie wird künftig von Seiten der Wissenschaft und Ärzte, genau wie dies bei anderen Therapien zu fordern ist, als eine sichere Behandlungsmethode gewertet, gälte es, im Bereich der Wertungen des Embryonenschutzgesetzes zu bleiben, und im Sinne eines Verbots mit Erlaubnisvorbehalts

- das absolute Verbot des § 5 ESchG aufzuheben,
- die Keimbahntherapie unter vorsichtigen, restriktiven Bedingungen zuzulassen,

193) So zum Beispiel *Fletcher*, Fn. 177, S. 240 ff., 243.

194) Dass die PID und Keimbahntherapie nicht zu vergleichen seien, betont auch *Hacker*, Fn. 119.

195) Zutreffend *Müller-Terpitz*, Fn. 29, 190 ESchG, Vorbem. § 1, Rdnr. 2 – auch zum Folgenden.

196) S. auch *Fletcher*, Fn. 177, S. 240 ff., 263: „Genetisch indizierte Schwangerschaftsabbrüche wären unnötig, wenn die Keimbahntherapie anwendbar wäre.“ *Ronellenfitsch*, in: *Eberbach/Lange/Ronellenfitsch* (Hrsg.) Fn. 30, Teil II, A., Einf. Biomedizinrecht, Rdnr. 19, verweist zurecht darauf, dass letztlich Kinder pränatal stets unvermeidbar dem Verhalten der Eltern ausgesetzt sind, insofern muss jeder mit den Genen leben, die ihm seine Eltern ungewollt oder gewollt mitgegeben haben.

197) S. oben, Fn. 177.

198) Ironisch könnte man überlegen, ob diese missliche Eigenschaft keimbahntherapeutisch behandelbar sei.

199) Dies gilt auch für andere Therapien – andernfalls dürfte man etwa Betäubungsmittel, Schmerzmittel und Neuroleptika nicht zulassen, da sie für Rauschgiftsüchtige bzw. für körperliches und Hirn-Doping verwendet werden können. Tabak, Alkohol und Drogen fordern jährlich rund 7 Mio Todesopfer, *Spektrum.de* – News – 25.2.2013. Zudem müsste man ernsthaft den Genuss (oder Mißbrauch) von Nikotin und Alkohol durch Schwangere unterbinden, da hierdurch zumindest die unmittelbare Nachkommenschaft betroffen ist. Auch in anderen Gebieten könnte man jedoch Zweifel hegen an Neuerungen – sogar ohne dass ausdrücklich Mißbrauch vorliegt – wohl ohne die Neuerung als solche missen zu wollen: Jährlich gibt es weltweit ca. 1,25 Mio Verkehrstote, vgl. *Spiegel online*, 19.10.2015, WHO-Verkehrsstatistik.

200) Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) v. 13.12.1990, BGBl. I, S. 2746.

201) Nicht entgegensteht das „Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin – Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin“, v. 4.4.1997. Es sieht in seinem Artikel 13 vor, dass Interventionen, die auf eine Änderung des menschlichen Genoms gerichtet sind, nicht vorgenommen werden dürfen, wenn sie auf eine Veränderung des Genoms von Nachkommen gerichtet sind. *Deutschland* hat dieses Übereinkommen bisher weder unterzeichnet noch ratifiziert.



- sich hierfür an dem Modell der für schwerste erbliche Krankheiten zugelassenen Geschlechtswahl nach § 3 Satz 2 ESchG zu orientieren,
  - zusätzliche Verfahrensregelungen in Anlehnung an § 3a ESchG vorzusehen
  - und die Behandlung, entsprechend § 9 ESchG, unter Arztvorbehalt zu stellen.
- Es wäre ein Irrweg, sich weiterhin hinter einem ausnahmslosen Verbot zu verschanzen, hoffend, man könne der künftigen Entwicklung entgegen<sup>202</sup>. Sinnvoller ist es, sich auf die Zukunft vorzubereiten.

202) Dazu gehört auch z.B. die synthetische Biologie, die in der Gentherapie bereits eine Rolle spielt, vgl. hierzu „Technikfolgenabschätzung – Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie“, BT-Drs. 18/7216, v. 7. 1. 2016, insbes. S. 66ff. Zu dem in der *Harvard Medical School* in *Boston* am 10. 5. 2016 erörterten Plan, ein gesamtes menschliches Genom zu synthetisieren vgl. *International Herald Tribune* v. 14. 5. 2016: Scientists are now contemplating the fabrication of a human genome ... it would be a follow-up to the original Human Genome Project ... the new project would involve not reading, but rather writing the human genome – synthesizing all three billion units from chemicals ...“

DOI: 10.1007/s00350-016-4402-2

## Die klinische Prüfung mit Arzneimitteln in Deutschland nach neuem Recht\*

Hans-Dieter Lippert

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln sind ein Instrument, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fertigarzneimitteln im Rahmen des Zulassungsverfahrens festzustellen. Dieses Verfahren hat immer wieder, zuletzt 2001 durch die Richtlinie 2001/20/EG, größere Veränderungen erfahren. Die VO (EU) 536/2014 legt nunmehr das Verfahren für die Genehmigung von klinischen Prüfungen in der gesamten EU verbindlich fest. Lediglich die Einbindung der Ethik-Kommissionen in das Verfahren verbleibt noch dem nationalen Gesetzgeber zur Regelung. Diese hat er inzwischen mit den neuen §§ 40 ff. AMG geschaffen.

### I. Einleitung

Fertigarzneimittel dürfen in Deutschland überwiegend nur dann in den Verkehr gebracht werden, wenn sie über eine Zulassung, sei es eine nationale oder eine EU-weite, verfügen. Eine Voraussetzung hierfür ist, dass Arzneimittel vor der Zulassung in einer klinischen Prüfung auf ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit am Menschen untersucht worden sind. Das Verfahren der klinischen Prüfung mit Arzneimitteln ist von Anfang an in §§ 40 ff. AMG geregelt gewesen. Seine Einführung 1976 war die Reaktion auf die Contergan-Katastrophe. Das nationale Verfahren wurde in der Folgezeit schrittweise verfeinert. Insbesondere wurden die Ethik-Kommissionen in das Verfahren einbezogen, zunächst beratend über das ärztliche Berufsrecht, sodann aber ab 1994 zwingend im AMG<sup>1</sup>. Parallel dazu gab es auf EU-Ebene Bestrebungen, dieses Verfahren zu vereinheitlichen und vor allem zu beschleunigen. Mit der Richtlinie 2001/20/EG gelang es nur teilweise, dieses Ziel zu erreichen. Zwar gibt es eine Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde. Aber die zustimmende Bewertung einer Ethik-Kommission, ohne die die klinische Prüfung nicht durchgeführt werden darf, ist am Sitz des jeweiligen Prüfers einzuholen. Bei Prüfungen, die an mehreren Prüforten durchgeführt werden (multizentrische Prüfungen), bewertet jede zuständige Ethik-Kommission die Gegebenheiten vor Ort, ehe das Ergebnis zusammengeführt wird. Bei länderübergreifenden internationalen kli-

nischen Prüfungen musste auch nach diesen landesrechtlichen Vorschriften die Bewertung einer Ethik-Kommission eingeholt und zudem vergütet werden.

Niemand hat in Abrede gestellt, dass das Verfahren nach der Richtlinie 2001/20/EG für die Teilnehmer an klinischen Prüfungen einen erhöhten Schutz gegenüber dem bisherigen Vorgehen zur Folge gehabt hat. Der Preis dafür war aber hoch und der Zeitaufwand gerade bei multizentrischen Prüfungen trotz enger Bearbeitungsfristen deutlich länger. Der hieraus abgeleitete Nachteil im Wettbewerb zu Akteuren in anderen Regionen mündete in die Forderung nach einer einzigen Genehmigung pro Mitgliedstaat unter zeitlicher Beschleunigung des Verfahrens. Mit der VO (EU) 536/2014 wird der Versuch unternommen, diese Ziele zu verwirklichen. Der hervorstechende Unterschied zur vorherigen Regelung ist die sofortige und einheitliche Geltung der Verfahrensregelungen, weil die Verordnung unmittelbar geltendes Recht ist und keiner aufwendigen Umsetzung in das nationale Recht der einzelnen Mitgliedstaaten mehr bedarf, vorausgesetzt, das EU-Portal, über das das gesamte Verfahren abgewickelt werden soll, funktioniert. Ob das neue Verfahren eine Kostenersparnis zur Folge haben wird, muss allerdings erst noch unter Beweis gestellt werden. Schon jetzt lebt die neue Regelung mit dem Ruch, den Versuch unternommen zu haben, die dem Schutz der Teilnehmer verpflichteten Ethik-Kommissionen aus dem Genehmigungsverfahren zu drängen. Allerdings letztlich vergebens. Nicht registrierten Ethik-Kommissionen verbleibt künftig nur noch die Bewertung von Humanexperimenten nach ärztlichem Berufsrecht, eben *Ethica Minima*.

### II. Das Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen nach der VO (EU) 536/2014

Nach den derzeit noch anwendbaren Verfahrensvorschriften für die Genehmigung klinischer Prüfungen mit Arz-

Rechtsanwalt Dr. iur. Hans-Dieter Lippert,  
KNORR Rechtsanwälte AG,  
Frauenstraße 11, 89079 Ulm, Deutschland

\* Dieser Beitrag ist dem langjährigen Mitherausgeber und Mitautor unserer Kommentare zum AMG und zum MPG, Prof. Dr. iur. Dr. h. c. mult. Erwin Deutsch in Dankbarkeit gewidmet. Er ist am 11. 3. 2016 verstorben.

1) Fünftes Gesetz zur Änderung des AMG v. 9. 8. 1994 BGBl. I. S. 2071. Zur klinischen Prüfung vgl. auch *Deutsch/Spickhoff*, *Medizinrecht*, 7. Aufl. 2014, Rdnrn. 1308 ff. m. w. N.