Genet(h)ik – ohne „Strangbruch kein Dammbruch“?

Eine vergleichende Bewertung der Genom- und Epigenom-Editierung aus naturwissenschaftlicher, ethischer und juristischer Sicht

Vortrag auf der Jahrestagung der Akademie für Ethik in der Medizin 2021
25. September 2021
Sektion 11: Neue Eugenik der Zukunft? Ethik, Genetik und Gesellschaft

Ali Güneş[1], Ralf Müller-Terpitz[1], Eva Winkler[2], Karla Alex[2]

[1] Universität Mannheim, Rechtswissenschaftliche Fakultät
[2] Universität Heidelberg, Sektion Translationale Medizinethik (NCT, Uniklinikum Heidelberg)

guenes@uni-mannheim.de
karla.alex@uni-heidelberg.de

Translationale Medizinethik, Universität Heidelberg (NCT, Uniklinik):
Prof. Dr. Dr. Eva Winkler;
Karla Alex

Rechtswissenschaften, Universität Mannheim:
Prof. Dr. Ralf Müller-Terpitz;
Ass. jur. Ali Güneş

DFG-Projekt

COMParative ASSessment of Genome and Epigenome Editing in Medicine: Ethical, Legal and Social Implications

(COMPASS-ELSI)

Förderzeitraum: 2019-2021

Web: NCT-Heidelberg; EPOC; COMPASS-ELSI

Gliederung

Genom- und Epigenom-Editierung:

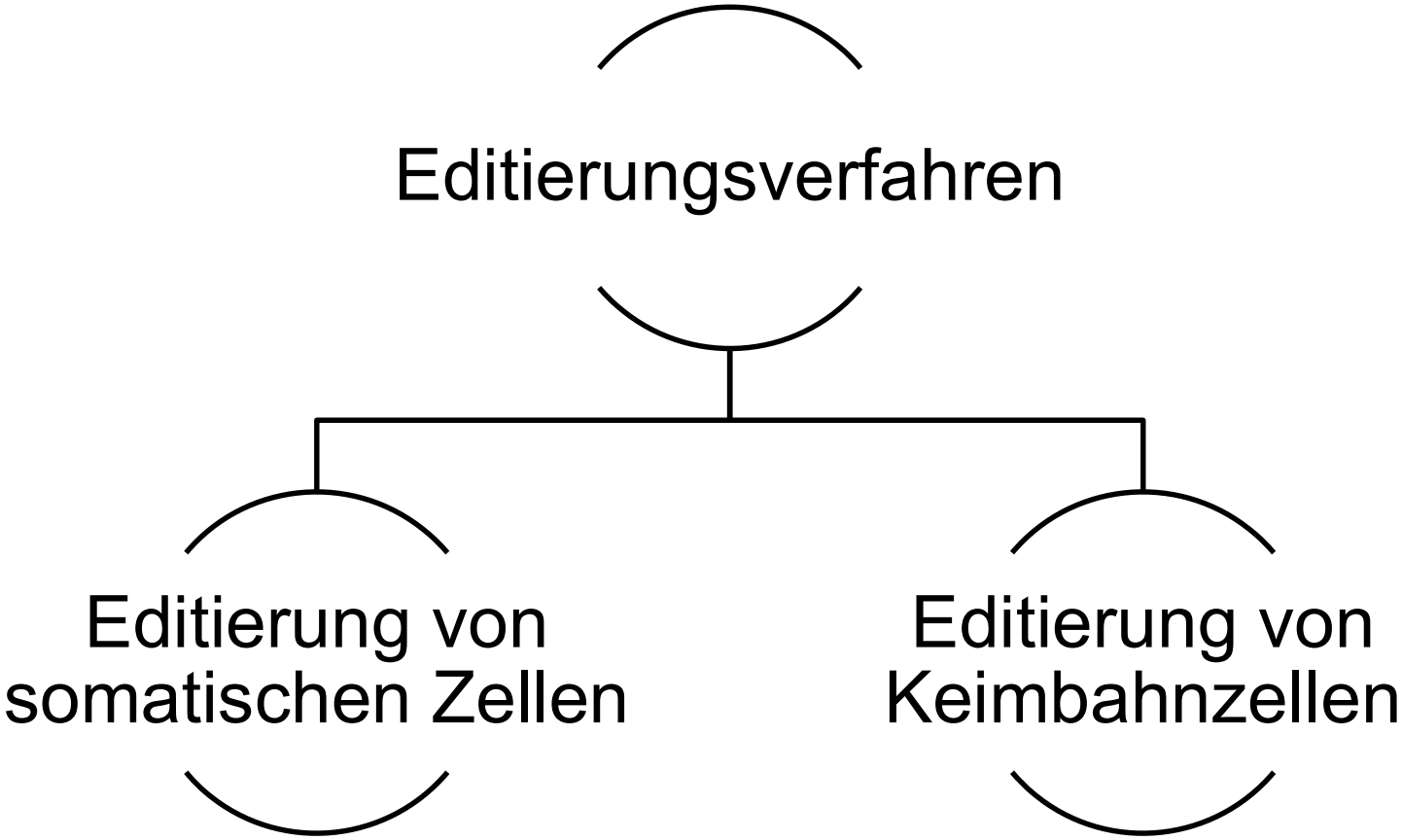
I. Naturwissenschaftlicher Hintergrund

II. Rechtliche Rezeption

III. Ethische Überlegungen

IV. Zusammenfassung

Interventionstypen



- Editierungsverfahren eröffnen perspektivisch die Möglichkeit eines zielgerichteten, sicheren und effektiven Eingriffs in die DNA
- Genomeditierung: Zielgerichtete Manipulation und Modifizierung des Erbguts lebender Zellen durch Veränderung der konkreten Basenabfolge
- Effektivitäts- und Spezifitätsprobleme: On-Target-Effekte, Off-Target-Effekte, immunpathogene Mechanismen durch virale Vektoren
- Anwendungsszenarien: monogenetische Erkrankungen wie z.B. Hämoglobinopathien, Mukoviszidose, verschiedenen Muskeldystrophien
- Mehrwert Keimbahnintervention: Erkrankungen mit kurzen therapeutischem Fenster vor Geburt; weniger Anwendungskomplikationen aufgrund geringer Zellanzahl

- Epigenomeditierung: gezielte Änderung einzelner oder mehrerer epigenetischer Zustände mit dem Ziel, die Transkription der DNA sowie die Genexpression zu modifizieren, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern
- Anwendungsszenarien: v.a imprinting disorders mit schwerer Symptomatik: Angelman-Syndrom, Kogami-Ogata Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und Temple Syndrom
- Epigenetische Veränderungen über Zellgenerationen vererbbar; jedoch Löschung epigenetischer Muster bei Gametogenese und Embryogenese

- Unterliegt allgemeinen ärztlichen Schranken eines Heilversuchs (in diesem Fall Neulandversuch) bzw. einer klinischen Prüfung
- ➢ Entscheidend: Beachtung ärztlicher Aufklärungspflichten und informierte Einwilligung des Patienten

- Embryonaltherapie: Embryo selbst nicht einwilligungsfähig, seine Würde ist jedoch verfassungsrechtlich geschützt
- ➢ Rechtliche Lösung: stellvertrende Einwilligung der Eltern
- ➢ Aber: Pluripotenz vieler Zellen zum Eingriffszeitpunkt → jeder Eingriff wird zur Keimbahnintervention uns ist unter dem gegenwärtigen Regelungsregime verboten

- Kategorisches Verbot der Keimbahnintervention in § 5 Embryonenschutzgesetz (ESchG):

→ § 5 Abs. 1 Embryonenschutzgesetz („ESchG“): „Wer die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.“

(1) Genomeeditierung

- *Verfahrensbezogene* oder *produktbezogene Sichtweise* der künstlichen Veränderung?

→ *Verfahrensbezogene Sichtweise* ist zur Realisierung des gesetzgeberischen Schutzzweckks zu bevorzugen; entscheidend: Einsatz künstlicher Gentechnologie mit unvorhersehbaren Interventionsrisiken

(2) Epigenomeditierung

- Auslegungsfrage: Epigenetische Information Teil der Erbinformation?
- Enge Auslegung des Begriffes der Erbinformation, da ESchG Strafgesetz → Epigenomeditierung ist nicht verboten

- Bewertungshypothese: Editierungsmethoden können sicher, präzise und effektiv zu genetischen Modifikationen eingesetzt werden

a) Therapeutische Keimbahnintervention
   - Recht auf körperliche Unversehrtheit des zukünftigen Individuums spricht verfassungsrechtlich für die Zulassung der therapeutischen Keimbahnintervention
   - Recht auf Leben erfordert insbesondere in den Fällen der Pränatalgentherapie eine Zulassung der Keimbahnintervention, da sie Selektionsentscheidungen vorbeugen kann
   - Einwände wie die Verletzung einer Gattungswürde oder eine Dammbruchgefahr überzeugen juristisch nicht

b) Nichttherapeutische Keimbahnintervention

- Legitimation über das Selbstbestimmungsrecht des Patienten scheidet aus, da er nicht in die Entscheidung über seine genetische Verbesserung eingebunden werden kann
- Keine Legitimation über stellvertretende Einwilligung; Maßnahme zu Optimierungszwecken verstößt gegen Verbot der Instrumentalisierung potentieller Nachkommen
- Zustimmung kann nicht unterstellt werden; künftiges Individuum wird zur Projektionsfläche der Norm- und genetischen Ausstattungsvorstellungen der Eltern
- Selbstbestimmungsrecht der Eltern oder Fortpflanzungsfreiheit bezieht sich nicht auf genetische Positivausstattung des Nachwuchses

III. Ethische Überlegungen zu Genom- und Epigenom-Editierung

III. Ethische Überlegungen zu Genom- und Epigenom-Editierung

- **Diskurse:** Epigenetik; Genom-Editierung

- Wann ist ein Eingriff sicher genug?
  normative Unsicherheit kann über epistemisch-empirische Unsicherheit hinausgehen:

  - **Konzepte von Intention (Vererbbarkeit intendiert?)**
  - **moralischer Status Embryo**
  - **Autonomie (Patient, Fetus, Embryo?)**

- **Epigenetisches Enhancement?**

  WHO, 12.Juli 2021:"Human genome editing: A framework for governance"
  S.47-49: Somatic human genome editing and epigenetic editing to enhance athletic ability

Normative Unsicherheit: Konzept und Bewertung der (fehlenden) Intention zur Vererbbarkeit

Table 2. Comparison of different genome editing and epigenome editing approaches regarding intention of inheritability

Editing approaches	germline genome editing		in vivo (esp. in utero) somatic genome editing	1. germline epigenome editing (clinical application unlikely); 2. somatic epigenome editing (in vivo & ex vivo); 3. ex vivo somatic genome editing
Intervention goals	generate inheritable effects to prevent disease of edited embryo and of future generations	prevent disease of edited embryo	prevent/treat disease of edited individual	prevent/treat disease of edited individual
Intervention results regarding inheritability	intervention results are inheritable		intervention results are potentially inheritable	intervention results are not inheritable
Intention of inheritability of intervention results with narrow concept of intention *(Lee 2017; McIntyre 2019)* ?	intention of inheritability	no intention of inheritability, but inheritability is forseeable	no intention of inheritability, but potential inheritability is foreseable	no (possibility of) inheritability, inheritability is neither foreseable nor intended
Intention of inheritability of intervention results with broad concept of intention *(Taylor 2004)* ?	*direct intention* of inheritability	*indirect intention* of inheritability	*conditional intention* of inheritability	no (possibility of) inheritability, inheritability is neither foreseable nor intended

Aus: Alex & Winkler (under review): Ethical assessment of epigenome editing and comparison with the discours on genome editing: Guiding quesitons and first answers

IV. Zusammenfassung

IV. Zusammenfassung

u.U. vergleichbare Anwendungsszenarien von Genom- und Epigenom-Editierung

Sicherheitsrisiken der Epigenom-Editierung u.U. niedriger

Rechtlich: Only when it is safe! ⇨ Eingriffe in Genom- und Epigenom, die sicher genug sind, sollten zulässig sein (auch Keimbahn)

Ethisch: *Only when it is safe?* ⇨ normative Unsicherheit kann über naturwissenschaftliche Unsicherheit hinausgehen

Literatur (Projektpublikationen)

Müller-Terpitz R (2021) „Genforschung und Gentherapie im Zeitalter der Genom- und Epigenom-Editierung – welche rechtlichen Grenzen sind (noch) haltbar?“ Wissenschaftsrecht 54 (2), S. 225–253.

Alex K, Winkler EC (forthcoming [2021]) „Ethischer Diskurs zu Epigenetik und Genom-Editierung: Die Gefahr eines (epi-)genetischen Determinismus und naturwissenschaftlich strittiger Grundannahmen.“ In: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (Hg.), Fünfter Gentechnologiebericht. Baden-Baden, Nomos.

Alex K, Winkler EC (under review) “Ethical Assessment of Epigenome Editing and Comparison with the Discourse on Genome Editing: Guiding Questions and First Answers” (Zeitschriftenartikel)

Alex K (2021) „Ethical conceptualization of a sustainable right to health(care).“ In: Schildmann J, Buch C, Zerth J (Hg.), Defining the value of medical interventions: Normative and empirical challenges. Stuttgart, Kohlhammer, 2021, S. 28-48.

Alex K, Winkler EC (under review) „Is Dupras‘ and Bunnik‘s Framework for Assessing Privacy Risks in Multi-Omic Research and Databases still too exepitionalist?“ (Open Peer Commentary)

Kontakt:
guenes@uni-mannheim.de
karla.alex@med.uni-heidelberg.de

Vielen Dank!