



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

 **acatech**
DEUTSCHE AKADEMIE DER
TECHNIKWISSENSCHAFTEN

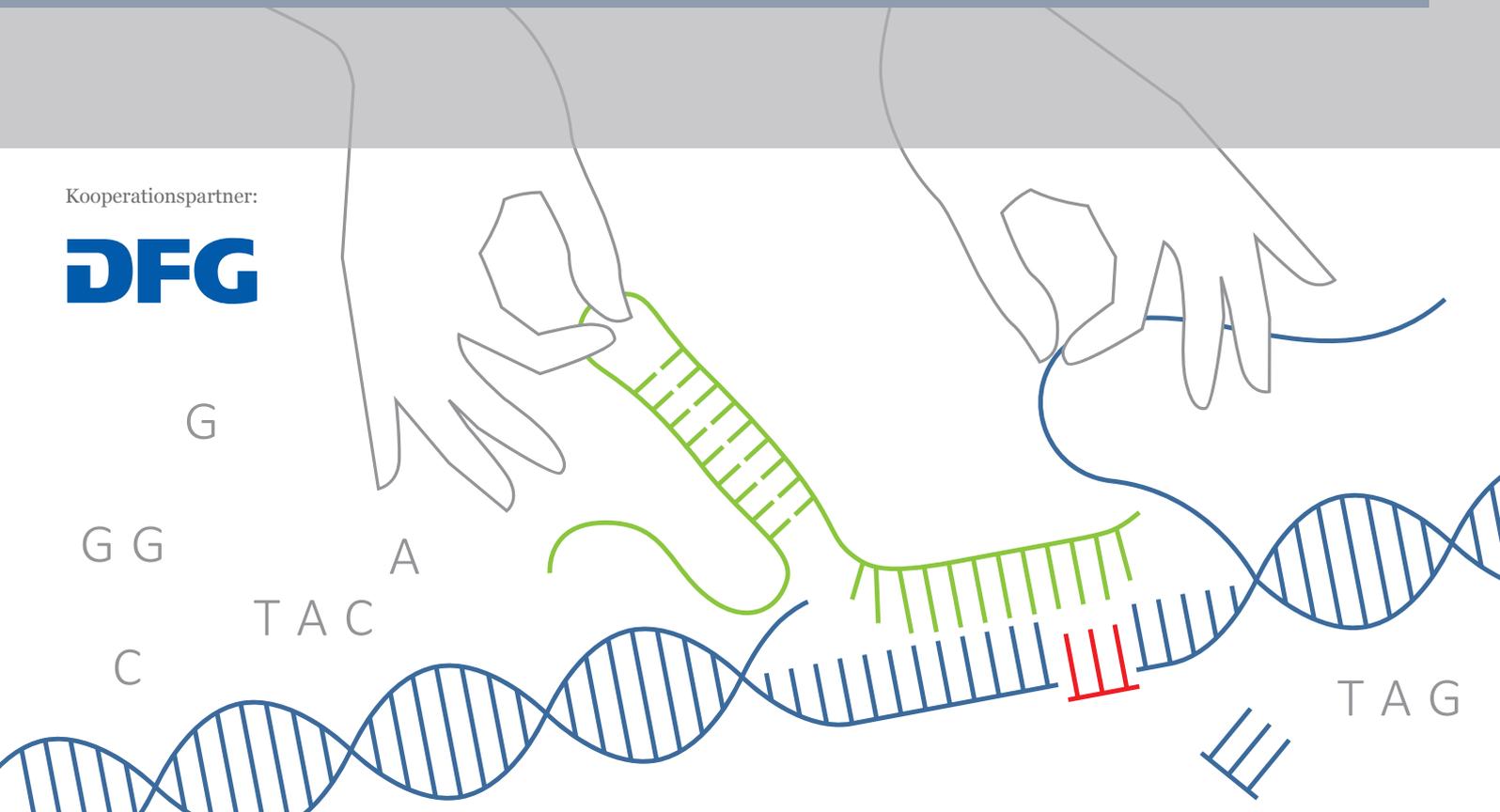
 **UNION**
DER DEUTSCHEN AKADEMIEN
DER WISSENSCHAFTEN

September 2015
Stellungnahme | Statement

Chancen und Grenzen des *genome editing* *The opportunities and limits of genome editing*

Kooperationspartner:

DFG



Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina | www.leopoldina.org

Deutsche Forschungsgemeinschaft | www.dfg.de

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften | www.acatech.de

Union der deutschen Akademien der Wissenschaften | www.akademienunion.de

Impressum

Herausgeber

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. (Federführung)
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40, 53175 Bonn

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e. V.
Residenz München, Hofgartenstraße 2, 80539 München

Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e. V.
Geschwister-Scholl-Straße 2, 55131 Mainz

Redaktion

Dr. Johannes Fritsch, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Henning Steinicke, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Kontakt: politikberatung@leopoldina.org

Gestaltung und Satz

unicommunication.de, Berlin

Titelgrafik

Sisters of Design – Anja Krämer & Claudia Dölling GbR
Universitätsring 11
06108 Halle (Saale)

Druck

Druckhaus Köthen GmbH & Co.KG
Friedrichstr. 11/12
06366 Köthen (Anhalt)
druckhaus@koethen.de

1. Auflage

ISBN: 978-3-8047-3493-7

Bibliographische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie, detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zitiervorschlag:

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2015): Chancen und Grenzen des *genome editing*/The opportunities and limits of genome editing. Halle (Saale), 30 Seiten.

Chancen und Grenzen des *genome editing*
The opportunities and limits of genome editing

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
1. Anlass für die Stellungnahme	5
2. Prinzipien des genome editing	6
3. Anwendung des genome editing.....	7
3.1 Einsatz in der Grundlagenforschung	7
3.2 Anwendung in der Biotechnologie und Pflanzenzüchtung	7
3.3 Die besondere Situation der gene-drive-Methode	9
3.4 Anwendung in der Medizin	9
3.5 Genetische Eingriffe in die menschliche Keimbahn	11
4. Konsequenzen und Empfehlungen	13
5. Methoden.....	15

Contents

Summary	19
1. Background to the Statement	20
2. Principles of genome editing.....	21
3. Application of genome editing	22
3.1 Use in basic research.....	22
3.2 Application in biotechnology and plant breeding	22
3.3 The special situation of the gene-drive technique.....	23
3.4 Application in medicine.....	24
3.5 Genetic interventions in the human germline	25
4. Consequences and recommendations	27
5. Methods	29

Zusammenfassung

Neue, häufig unter dem Begriff *genome editing* oder Genomchirurgie zusammengefasste Methoden revolutionieren derzeit die molekularbiologische Forschung. Verfahren wie CRISPR-Cas9 ermöglichen überraschend einfache Eingriffe zur kontrollierten Veränderung im Erbgut, die effizienter sind als die bisher verfügbaren Methoden. Dadurch werden neu dimensionierte Möglichkeiten für die molekularbiologische Grundlagenforschung eröffnet, insbesondere bei molekulargenetisch bisher schwer zugänglichen Organismen und für die Aufklärung wenig verstandener Genfunktionen. Darüber hinaus erschließt diese methodische Innovation auch die breite Anwendungsseite mit neuen Optionen in der Pflanzenzüchtung und Biotechnologie. Auch gentherapeutische Verfahren an Körperzellen (somatische Gentherapie) bei genetisch bedingten Krankheiten des Menschen werden von den neuen Methoden voraussichtlich erheblich profitieren. Dafür ist weiterhin zielstrebige Grundlagenforschung notwendig und Deutschland sollte sich an dieser wichtigen Entwicklung in ihrer gesamten Breite beteiligen sowie mit Blick auf Mensch und Umwelt die sichere und verantwortungsbewusste Anwendung des *genome editing* mitgestalten.

Im April 2015 haben chinesische Forscher an nicht entwicklungsfähigen menschlichen Embryonen das Potential von CRISPR-Cas9 bezüglich einer Veränderung des menschlichen Genoms untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Methode für eine solche Anwendung bei weitem noch nicht ausgereift ist. Derartige Experimente werfen darüber hinaus erneut weitreichende soziale, ethi-

sche und rechtliche Fragen im Hinblick auf die Therapie erblicher Erkrankungen sowie die Unversehrtheit der menschlichen Keimbahn auf und berühren die Grenzen der Wissenschaftsfreiheit. In Deutschland ist eine Intervention in die Keimbahn bzw. Verwendung veränderter Keimzellen zur Befruchtung nach § 5 des Embryonenschutzgesetzes verboten.

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften – acatech, die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) machen darauf aufmerksam, dass *genome editing* ein hohes wissenschaftliches Potential besitzt und in vielen Bereichen ethisch und rechtlich unbedenklich ist. Die Methoden des *genome editing* sind nicht automatisch mit vereinzelt potentiell missbräuchlichen bzw. ethisch und rechtlich noch zu bewertenden Anwendungen gleichzusetzen. Die DFG und die Akademien sprechen sich im Hinblick auf sämtliche Formen der künstlichen Keimbahnintervention beim Menschen, bei der Veränderungen des Genoms an Nachkommen weitergegeben werden können, für ein internationales Moratorium aus, um offene Fragen transparent und kritisch zu diskutieren, den Nutzen und potentielle Risiken der Methoden beurteilen zu können und Empfehlungen für zukünftige Regelungen zu erarbeiten. Das Moratorium sollte aber nicht dazu beitragen, die methodische Fortentwicklung und damit die aussichtsreichen neuen Einsatzmöglichkeiten des *genome editing* für die Forschung und Anwendung generell einzuschränken.

1. Anlass für die Stellungnahme

Neue Verfahren des *genome editing*, insbesondere die CRISPR-Cas9-Methodik, wurden vor wenigen Jahren als molekulargenetische Werkzeuge entwickelt. Die Techniken sind im Vergleich zu herkömmlichen Methoden unkompliziert, zeitsparend und kostengünstig und finden bereits weltweit Anwendung in der molekulargenetischen Forschung, Biotechnologie und Biomedizin. Hinsichtlich der großen Bandbreite der Einsatzmöglichkeiten des *genome editing* in der Grundlagenforschung und Anwendung muss festgehalten werden, dass die überwiegende Zahl der Einsatzbereiche rechtlich und ethisch als unbedenklich einzuschätzen ist. Allerdings werfen die neuen Verfahren vereinzelt auch Fragen hinsichtlich der verantwortbaren Grenzen ihres Einsatzes auf.

Chinesische Forscher haben durch Experimente an nicht entwicklungsfähigen menschlichen Embryonen¹ gezeigt, dass nach dem derzeitigen Kenntnisstand das *genome editing* an solchen Zellen noch nicht ausreichend effizient und akkurat für eine verantwortbare Anwendung in der Medizin ist. Damit ist auch die Debatte, ob und unter welchen Bedingungen Gentherapien, insbesondere solche mit Auswirkungen auf die Keimbahn, zukünftig möglich sein sollen, erneut entbrannt. Es gibt zahlreiche Aufforderungen zu einem freiwilligen internationalen Moratorium, das sämtliche Formen von molekulargenetischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn unterbinden soll.

¹ In dieser Stellungnahme wird der Begriff „Embryo“ nach Definition des Embryonenschutzgesetzes verwendet.

2. Prinzipien des *genome editing*

Seit der Entdeckung der Restriktionsendonukleasen (Genschere) vor über 40 Jahren sind Molekularbiologen in der Lage, gezielt Gene im Genom eines Organismus zu verändern. Vor wenigen Jahren sind nun sogenannte Zinkfinger-Nukleasen, TALENs (*transcription activator-like effector nucleases*) und CRISPR-Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR-associated proteins*) als steuerbare Genschere entdeckt bzw. weiterentwickelt worden. Dadurch steht der Forschung ein neues instrumentelles Repertoire für molekulargenetische Arbeiten zur Verfügung. Diese neuen Werkzeuge sind so programmierbar, dass sie nahezu jeden beliebigen Ort in der DNA-Sequenz des Genoms punktgenau ansteuern und dort einen Schnitt setzen können. Dies ermöglicht in einem weiteren Schritt den zielgerichteten Austausch oder die Entfernung einzelner DNA-Bausteine bis hin zu ganzen Nukleotid-Abfolgen. Während die Programmierung und der Einsatz von Zinkfinger-Nukleasen und TALENs noch recht umständlich und kostenintensiv sind, kann die CRISPR-Cas9-Methode sehr effizient, zeitsparend und kostengünstig angewendet werden. Sie nimmt deshalb weltweit in immer mehr Forschungslaboratorien Einzug.

Die CRISPR-Sequenzen wurden 1987 in dem Bakterium *Escherichia coli* entdeckt.² Erst 20 Jahre später erkannten Wissenschaftler, dass diese regelmäßigen

Blöcke nahezu identischer DNA-Sequenzen im Genom zahlreicher Bakterien und Archaeen vorkommen und ein Bestandteil des adaptiven Immunsystems zur Abwehr von Viren (Bakteriophagen) sind.³ Zu diesem System gehören auch die Cas-Proteine. Das sind Genschere, die bestimmte RNA-Sequenzen als zielführende Moleküle binden können. Die gebundene Leit-RNA bestimmt letztlich, welche komplementäre DNA von der Genschere angesteuert und punktgenau geschnitten wird. Ein entscheidender Durchbruch für die Anwendung von CRISPR-Cas9 für das *genome editing* gelang im Jahre 2012, als die Arbeitsgruppen um Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna die grundlegenden Mechanismen der Leit-RNA-Bindung und Zielerkennung des Systems entschlüsselten und damit erstmalig strategisch anpassen konnten.⁴

2 Vgl. Ishino Y et al. (1987) Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of Bacteriology* 169(12): 5429–5433.

3 Vgl. Barrangou R et al. (2007) CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 315(5819): 1709–1712.

4 Vgl. Jinek M et al. (2012) A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337(6096): 816–821.

3. Anwendung des *genome editing*

3.1 Einsatz in der Grundlagenforschung

Bis vor einigen Jahren war die molekulargenetische Forschung primär auf Modellorganismen wie z. B. die Fruchtfliege, Maus oder Bäckerhefe angewiesen, da nur für diese Organismen entsprechende molekularbiologische Werkzeuge und hinreichendes Grundlagenwissen vorlagen. Innerhalb kurzer Zeit konnte die CRISPR-Cas9-Methode bereits in mehreren Mikroorganismen, Pflanzen, Tieren bis hin zum Affen⁵ und in menschlichen Zellen⁶ eingesetzt werden, und nun werden damit sogar molekulargenetisch bisher wenig zugängliche Organismen⁷ für die Forschung und Anwendung erschlossen. Zudem erleichtert die Präzision und Effizienz der Methode auch die Aufklärung der Funktion wenig verstandener Gene bzw. Genvarianten und deren Wechselwirkungen in Netzwerken von Genen.

Insbesondere war bei Arbeiten mit höheren Tieren und Pflanzen für die Ausschaltung und Veränderungen einzelner Gene bisher üblicherweise eine sehr große Zahl von Versuchstieren und -pflanzen nötig und diese Arbeit dauerte mehrere Monate bis Jahre. Aufgrund des besonderen Funktionsmechanismus sowie der hohen Selektivität und Effi-

zienz von CRISPR-Cas9 können nun in zahlreichen Organismen bereits in wenigen Wochen in jeweils beiden Genkopien auf den Chromosomen mehrere Gene gleichzeitig verändert werden. Dies bedeutet eine große Zeitersparnis. Prinzipiell kann auch die Zahl der für das jeweilige Forschungsvorhaben notwendigen Versuchsobjekte deutlich reduziert werden, und Methoden wie das *gene drive* (s. Kap. 3.3) rücken in den Bereich des Möglichen. Da mit dem Verfahren gleichzeitig mehrere gezielte genetische Veränderungen in das Genom eingefügt werden können, ist es voraussichtlich möglich, in Modellorganismen auch das relevante komplexe genetische Gefüge multifaktorieller menschlicher Erkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen) nachzustellen sowie Krankheitsursachen, -verläufe und potentielle Therapie- bzw. Präventionsmaßnahmen effizienter zu erforschen als bisher.

3.2 Anwendung in der Biotechnologie und Pflanzenzüchtung

Der Einsatz moderner *genome-editing*-Methoden gewinnt aufgrund der damit verbundenen Zeit- und Kostenersparnis gegenüber konventionellen Verfahren in der Biotechnologie zunehmend an Bedeutung und eroberte innerhalb kurzer Zeit zahlreiche Anwendungsbereiche in der Biotechnologie und Pflanzenzüchtung. Dazu gehören beispielsweise:

- die Erzeugung einer Hefe mit erhöhter Ausbeute von Mevalonat, einer Schlüsselsubstanz für die Synthese von Krebs-

5 Vgl. Niu Y et al. (2014) Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos. *Cell* 156(4): 836–843.

6 Vgl. Mandal P K et al. (2014) Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell* 15: 643–652.

7 Vgl. Vinayak S et al. (2015) Genetic modification of the diarrhoeal pathogen *Cryptosporidium parvum*. *Nature* 523(7361): 477–480 und Beverley SM (2015) Parasitology: CRISPR for *Cryptosporidium*. *Nature* 523(7561): 413–414.

- medikamenten, Nahrungsergänzungstoffen und Antimalariamitteln,⁸
- die Entwicklung einer Holzzucker (Xylose)-abbauenden Hefe mit dem Ziel der Biotreibstoffproduktion,⁹
 - die rationale Beeinflussung von Biosynthesewegen zur Erhöhung der Ausbeute von Stoffwechselprodukten bei *Streptomyces*, einer wichtigen Bakteriengattung für die industrielle Produktion von Antibiotika, bei gleichzeitiger Verringerung von unerwünschten Begleitsubstanzen,¹⁰
 - die selektive Eliminierung krankheitsverursachender bzw. antibiotikaresistenter Keime unter Erhaltung von harmlosen und nützlichen Mikroben,¹¹
 - die molekulare Züchtung einer bakterienresistenten Reispflanze¹² und von mehlauresistentem Weizen¹³ sowie aussichtsreiche Modellstudien in weiteren Nutzpflanzen wie Mais, Tabak, Kartoffel, Soja, Tomate und Orange.¹⁴

Konventionelle gentechnische Züchtungsmethoden hinterlassen in der Regel Erbgutabschnitte von den als Genfahre benutzten Bakterien oder Viren. Diese Fremdsequenzen sind normalerweise im Produkt des gentechnischen Verfahrens leicht nachweisbar und kennzeichnen den Organismus deutlich als „gentechnisch verändert“. Mit Hilfe des *genome editing*

ist es möglich, die Genabschnitte verschiedenster Organismen zu entfernen oder zu modifizieren, ohne dass Fremdsequenzen eingefügt werden. Da derartige genetische Veränderungen auch spontan durch natürlich auftretende Mutationen entstehen können, ist anhand des veränderten Erbguts oft nicht mehr unterscheidbar, ob die jeweilige Modifikation durch einen natürlichen oder menschgemachten Prozess zustande gekommen ist. In einer Stellungnahme der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) werden mittels Zinkfinger-nukleasen veränderte Organismen nicht als „gentechnisch verändert“ eingestuft, sofern diese Genscheren in Form von kodierender RNA oder als Protein in die Zellen eingeführt wurde. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kam die ZKBS bei der Bewertung der Oligonukleotid-gerichteten Mutagenese, auch als RTDS (*rapid trait development system*) bezeichnet.¹⁵ Bei diesem *genome editing*-Verfahren wird der natürliche Mechanismus der Genreparatur in Pflanzen genutzt, um in ihnen gezielt Mutationen hervorzurufen. Die neuen mittels *genome editing* gewonnenen Pflanzensorten lassen sich somit mitunter auch nicht von konventionell, z. B. mit Hilfe von Chemikalien oder radioaktiver Strahlung gezüchteten Pflanzen abgrenzen. Die Wissenschaftsakademien haben bereits zu den weitreichenden regulatorischen Konsequenzen für die Einordnung, Bewertung und Zulassung der mittels neuer molekularer Züchtungsmethoden gewonnenen Sorten Stellung bezogen.¹⁶

8 Vgl. Jakočiūnas T et al. (2015) Multiplex metabolic pathway engineering using CRISPR/Cas9 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering* 28: 213–222.

9 Vgl. Tsai C-S et al. (2015) Rapid and marker-free re-factoring of xylose-fermenting yeast strains with Cas9/CRISPR. *Biotechnology Bioengineering* DOI: 10.1002/bit.25632.

10 Vgl. Huang H et al. (2015) One-step high-efficiency CRISPR/Cas9-mediated genome editing in *Streptomyces*. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 47: 231–243.

11 Vgl. Bikard D et al. (2014) Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nature Biotechnology* 32: 1146–1150.

12 Vgl. Jiang W et al. (2013) Demonstration of CRISPR/Cas9/sgRNA-mediated targeted gene modification in Arabidopsis, tobacco, sorghum and rice. *Nucleic Acids Research* 41: e188.

13 Vgl. Wang Y et al. (2014) Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nature Biotechnology* 32: 947–951.

14 Vgl. Bortesi L und Fischer R (2015) The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. *Biotechnology Advances* 33: 41–52.

15 Siehe Stellungnahme der ZKBS, abrufbar unter: www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/01_Allgemeine_Stellungnahmen_deutsch/04_Pflanzen/Neue_Techniken_Pflanzenzuechtung.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (letzter Zugriff: 31. August 2015). Siehe auch Bescheid des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zu einer mittels RTDS veränderten Raps-Sorte der Firma Cibus (Aktenzeichen 42050).

16 Siehe Leopoldina et al. (2015) Akademien nehmen Stellung zu Fortschritten der molekularen Züchtung und zum erwogenen nationalen Anbauverbot gentechnisch veränderter Pflanzen. Abrufbar unter: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015-03-26_Ad-Hoc-Stellungnahme_Gruene_Gentechnik.pdf (letzter Zugriff: 31. August 2015).

3.3 Die besondere Situation der *gene-drive*-Methode

Bei dem Prozess des *gene drive* ist die Wirksamkeit der Übertragung einzelner Gene auf die Nachkommen über die in höheren Organismen üblichen 50 Prozent erhöht. Dies kann dadurch geschehen, dass mittels aktiver Enzyme in der Keimbahn einzelne Gene bzw. Genveränderungen auf weitere Chromosomen übertragen werden, sodass mehrfache Genkopien vererbt werden.¹⁷ Dieses in der Natur eher seltene Ereignis kann durch *genome editing* gezielt in Gang gesetzt werden und es ist vorgeschlagen worden, mittels *gene drive* veränderte Gene in Wildtyp-Populationen von Schädlingen einzutragen, um sie unschädlich zu machen.¹⁸ Man denke z. B. an die Bekämpfung der Malaria und des Dengue-Fiebers oder an die Eindämmung invasiver Arten wie die Aga-Kröte oder die Ratte in Australien.

Die Erreger der Malaria werden durch die *Anopheles*-Mücke auf den Menschen übertragen. Seit vielen Jahren arbeiten Forschergruppen weltweit daran, die Verbreitung von Malaria durch die Erzeugung genetisch veränderter *Anopheles*-Mücken, die den Erreger nicht mehr übertragen können, einzudämmen – bisher mit bescheidenem Erfolg. Bei der kürzlich im Fruchtfliegenmodell weiterentwickelten Methode, der sogenannten mutagenen Kettenreaktion (*mutagenic chain reaction*), die unter die *gene-drive*-Kategorie fällt, wird ein genetisches Element auf Basis des CRISPR-Cas9-Systems in das Erbgut der Fliegen eingefügt. Die genetische Veränderung verbreitet sich sehr effizient und gezielt auf jeweils beide

Kopien des betroffenen Gens, auch in den folgenden Tochtergenerationen.¹⁹ Somit werden nahezu alle Nachkommen einer Kreuzung mit solch einem rekombinanten Organismus stets reinerbig (homozygot) für die neue Genvariante. Damit sich die genetische Veränderung innerhalb von 10 – 20 Generationen über eine gesamte Population verbreitet, muss allerdings noch eine sehr große Zahl veränderter Organismen, die einen substantiellen Anteil an der bereits vorhandenen Gesamtpopulation darstellt, in diese eingebracht werden. Die veränderten Organismen unterliegen zudem weiterhin der natürlichen Selektion und könnten sich daher in der Natur tatsächlich nur dann nachhaltig verbreiten, wenn sie bis zum geschlechtsfähigen Alter überleben und keine entscheidenden Nachteile gegenüber ihren natürlichen Artgenossen aufweisen.

Freisetzungsversuche von mittels *gene drive* modifizierten Organismen sind bisher nicht durchgeführt worden und würden sehr umfangreiche Risikobewertungen, wie sie etwa in Deutschland bereits das Gentechnikgesetz vorschreibt, voraussetzen. Ob zur Ausrottung von Seuchen oder zur Bekämpfung von Schädlingen in der Landwirtschaft – derartige Eingriffe in Ökosysteme können sehr weitreichende Folgen haben, so dass es zunächst noch der Entwicklung entsprechender Rückhol- bzw. Schutzmaßnahmen sowie eines gesellschaftlichen Diskurses über den Einsatz und die Grenzen dieser Anwendung bedarf.²⁰

3.4 Anwendung in der Medizin

CRISPR-Cas9 findet bereits in der Grundlagenforschung und der Biotechnologie Anwendung und es liegt nahe, auch die

¹⁷ Zu diesen natürlichen, weit verbreiteten und häufig als "egoistische genetische Elemente" (*selfish genetic elements*) bezeichneten DNA-Sequenzen gehören u. a. Transposons, Retrotransposons, IS-Elemente und endogene Viren. Vgl. Werren JH (2011) Selfish genetic elements, genetic conflict, and evolutionary innovation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 108(Supplement 2): 10863–10870.

¹⁸ Vgl. Oye KA et al. (2014) Regulating gene drives. *Science* 345(6197): 626–628.

¹⁹ Vgl. Gantz VM und Bier E (2015) The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348(6233): 442–444.

²⁰ Vgl. Ledford H (2015) Caution urged over DNA editing in wild. *Nature* 524: 16 sowie Oye KA et al. (2014) Regulating gene drives. *Science* 345(6197): 626–628.

Einsatzmöglichkeiten in der Medizin zu ergründen. Kürzlich wurde die erste erfolgreiche Anwendung von CRISPR-Cas9 zur Korrektur einer erblichen Mutation und der damit einhergehenden Stoffwechselerkrankung Tyrosinämie in Mäusen veröffentlicht.²¹ Zudem konnte in menschlichen Blutstammzellen das Gen *CCR5* so verändert werden, wie es natürlicherweise bei einem geringen Teil der Weltbevölkerung mit einer angeborenen Resistenz gegenüber HIV vorkommt, so dass die Zellen immun gegen das Virus werden.²² Beide Arbeiten demonstrieren eindrucksvoll das Potential des Verfahrens. Gerade das Beispiel der Stoffwechselerkrankung zeigt aber auch die Grenzen des jetzigen Entwicklungsstandes. Es mussten große Mengen Flüssigkeit in das Blut der Mäuse eingeführt werden, damit ausreichend Cas9-Protein und Leit-RNA in die Leber gelangten. Die genetische Veränderung war nur in einem Bruchteil (0,1 Prozent) der Leberzellen zu finden, was in diesem Fall zwar bereits zu einer Heilung führte, jedoch bei vielen anderen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen nicht ausreichen dürfte.

Genetische Veränderungen, die in Körperzellen zu therapeutischen Zwecken (somatische Gentherapie) eingeführt worden sind, verändern – bis auf wenige Ausnahmen²³ – nicht die Keimzellen und sind daher nicht erblich. Klinische Studien mit CRISPR-Cas9-basierten Gentherapien an Körperzellen werden in der Fachwelt bereits in den kommenden Jahren erwartet. Dabei können die CRISPR-Cas9-Komponenten entweder durch direkte Injektion in Organe oder Gewebe eingebracht wer-

den, oder bestimmte Zelltypen werden außerhalb des Körpers behandelt, z. B. Blutstammzellen von Patienten mit erblichen Blutbildungsstörungen, Stoffwechselerkrankungen oder Immundefekten, und anschließend rücktransplantiert.

Auf dem Wege zur Anwendung des *genome editing* in der Medizin sind noch einige Herausforderungen zu meistern. So sollten die grundlegenden molekularen Wirkmechanismen des CRISPR-Cas9-Systems weiter erforscht werden. Für die Anwendung im klinischen Kontext ist eine weitere Erhöhung von Effizienz, Selektivität und Sicherheit der Methode notwendig, damit zum einen nur die gewünschten Zelltypen genetisch verändert werden und zum anderen unbeabsichtigte Mutationen an anderen Stellen im Genom (*off-target-Mutationen*) verhindert werden. Weiterhin fehlen prinzipiell für die verantwortbare Veränderung von Gensequenzen in menschlichen Zellen häufig noch die notwendigen Einblicke in das komplexe Wechselspiel der Gene bzw. individuellen Genvarianten. Und es müssen genomweite Fachkenntnisse über die Funktionsweise des die DNA verpackenden Chromatins gewonnen werden. Auf dieser als Epigenetik bezeichneten Ebene wird entschieden, ob und wie stark ein bestimmtes Gen aktiviert bzw. gehemmt wird. Die Wissenschaft beginnt gerade erst, das Chromatin, auf das auch Umweltfaktoren einen bedeutsamen Einfluss haben, in Ansätzen zu verstehen. Daher sind die Langzeitkonsequenzen selbst bei sehr einfachen genetischen Veränderungen heute in der Regel noch nicht verlässlich vorhersehbar. Interessanterweise entwickelt sich CRISPR-Cas9 auch hier zu einer Schlüsseltechnologie, da sich damit erstmals gezielt das Epigenom beeinflussen lässt.²⁴ Die Erforschung der Epigenetik steht also vor ganz neuen Möglichkeiten.

21 Vgl. Yin H et al. (2014) Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nature Biotechnology* 32(6): 551–553.

22 Vgl. Mandal P K et al. (2014) Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell* 15: 643–652.

23 Vgl. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2015) Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Abrufbar unter: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf (letzter Zugriff: 31. August 2015).

24 Vgl. Hilton IB et al. (2015) Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nature Biotechnology* 33: 510–517.

3.5 Genetische Eingriffe in die menschliche Keimbahn

Im April 2015 haben chinesische Wissenschaftler Arbeiten zum *genome editing* an menschlichen Embryonen publiziert.²⁵ Die Forscher hatten in diesem Vorhaben bewusst Embryonen ausgewählt, die nicht entwicklungsfähig und zuvor bei künstlichen Befruchtungen aussortiert worden waren. Um das Potential der CRISPR-Cas9-Methode zu untersuchen, sollte an den nicht entwicklungsfähigen Embryonen eine Mutation in das Beta-Globin-Gen eingeführt werden. Mutationen in diesem Gen führen zu der autosomal rezessiv erblichen Blutbildungsstörung Thalassämie, die in China häufig ist. Die geringe Effizienz und zahlreiche *off-target*-Mutationen, die die chinesischen Forscher als Ergebnis ihrer Experimente dokumentierten, machen deutlich, dass sich eine solche Anwendung des CRISPR-Cas9-Verfahrens derzeit noch in den Anfängen der Erforschung befindet. Die Wissenschaft sollte also bezüglich der Anwendungsversprechen zunächst zurückhaltend und realistisch bleiben sowie keine unbegründeten Ängste oder überzeichneten Hoffnungen wecken, wie dies Anfang der 1990er Jahre im Zuge erster klinischer Studien zur Gentherapie geschah.

Die chinesische Veröffentlichung hat die Debatte, ob und unter welchen Bedingungen Gentherapien mit Auswirkungen auf die Keimbahn zukünftig möglich sein sollten, erneut entzündet. Zahlreiche Wissenschaftler haben sich bereits für ein freiwilliges internationales Moratorium ausgesprochen,²⁶ um vor der Anwendungsreife des Verfahrens die wissenschaftlichen, medizinischen, ethi-

schen, juristischen und regulatorischen Implikationen der neuen Möglichkeiten des *genome editing* an menschlichen Keimbahnzellen²⁷ zu diskutieren. Während genetische Eingriffe in die menschliche Keimbahn in Deutschland²⁸ wie in 13 weiteren europäischen Ländern²⁹ verboten sind, sind internationale Meinungsführer, z. B. in den USA und Großbritannien³⁰, teilweise bereit, bestimmte Ausnahmen in Betracht zu ziehen, etwa bei der Grundlagenforschung zur Therapie schwerwiegender monogener erblicher, d. h. durch Mutation in einem einzelnen Gen verursachter Erkrankungen, oder bei dem Ziel, lebenslange Risiken für bestimmte Infektions- oder Volkskrankheiten zu minimieren.

Wir sind weit davon entfernt, das „Konzert der Gene“ des Menschen zu verstehen. Sogar eine sehr gezielte Veränderung der genetischen Information in der

27 Keimbahnzellen sind im Sinne des Embryonenschutzgesetzes „alle Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung“.

28 Vgl. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2015) Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Abrufbar unter: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf (letzter Zugriff: 31. August 2015). Das Papier analysiert die Lücken und Unstimmigkeiten im Embryonenschutzgesetz bezogen auf Keimbahneingriffe. Der Gesetzgeber stütze sein Verbot im § 5 des deutschen Embryonenschutzgesetzes lediglich darauf, dass „die Methode eines Gentransfers in menschliche Keimbahnzellen ohne vorherige Versuche am Menschen nicht entwickelt werden kann“ und „die irreversiblen Folgen der in der Experimentierphase zu erwartenden Fehlschläge (...) jedenfalls nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand nicht zu verantworten“ seien. Diese Begründung würde nicht mehr ausreichen, wenn die Folgen einer Keimbahnveränderung zukünftig hinreichend sicher prognostizierbar sein sollten. Darüber hinaus werden die Begriffe „Embryo“ und „Keimbahn“ in der wissenschaftlichen Community bis hin zur Rechtsprechung teils mit recht unterschiedlicher Bedeutung verwendet. Ein Moratorium sollte auch der Notwendigkeit einer Vereinheitlichung des Verständnisses dieser Begriffe Rechnung tragen.

29 Vgl. Araki M und Ishii T (2014) International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology* 12(1): 108.

30 Vgl. gemeinsame Stellungnahme britischer Wissenschaftsorganisationen (2015) Genome editing in human cells – initial joint statement. Abrufbar unter: www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@policy_communications/documents/web_document/wtp059707.pdf (letzter Zugriff: 17. September 2015).

25 Vgl. Liang P et al. (2015) CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trinuclear zygotes. *Protein and Cell* 6(5): 363–372.

26 Vgl. Baltimore D et al. (2015) A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 348(6230): 36–38, weiterhin Lanphier E et al. (2015) Don't edit the human germ line. *Nature* 519: 410–411 sowie Fußnote 28.

menschlichen Keimbahn kann unvorhersehbare Auswirkungen mit sich bringen. Selbst wenn die Effizienz, Spezifität und Sicherheit des *genome editing* eines Tages den Ansprüchen für die verantwortliche Anwendung zur generationsübergreifenden Heilung schwerer erblicher Erkrankungen genügen, so muss darüber Klarheit herrschen, ob und unter welchen Umständen Eingriffe in die Keimbahn verantwortbar sind. Ein Moratorium sollte sicherstellen, dass auch in Zukunft der Umgang mit diesen Methoden sicher, transparent und nach ethischen Prinzipien erfolgt.

4. Konsequenzen und Empfehlungen

1. Die DFG und die Akademien machen darauf aufmerksam, dass *genome editing* als Methode ein hohes wissenschaftliches Potential besitzt, in vielen Bereichen ethisch und rechtlich unbedenklich ist und dass die Techniken keineswegs automatisch mit ethisch und rechtlich noch zu bewertenden Anwendungen gleichzusetzen sind. Die neuen Methoden versprechen effiziente, gezielte und damit besser kontrollierbare Erbgutveränderungen, als dies mit den bisher verfügbaren Methoden möglich war. Sie eröffnen neue Dimensionen für die gesamte molekularbiologische Grundlagenforschung sowie die Anwendung, insbesondere in der Pflanzenzüchtung, der industriellen Biotechnologie und der Biomedizin.
2. Neben dem bereits begonnenen innerwissenschaftlichen Dialog sollte die Debatte zu den wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Möglichkeiten, Grenzen und Konsequenzen des *genome editing* in die Öffentlichkeit getragen werden, insbesondere mit Blick auf therapeutische Anwendungen und gezielte, potentiell weitreichende Eingriffe in Ökosysteme. Dabei ist darauf zu achten, dass der Diskurs durch Aufklärung und Transparenz des Forschungs- und Entwicklungsstandes sachlich gehalten und eine möglichst evidenzbasierte Entscheidung zum Umgang mit den Methoden erreicht wird. Verfahren des *genome editing* sollten weiter erforscht und verbessert werden. Deutschland sollte sich an dieser wichtigen Forschung in ihrer gesamten Breite beteiligen sowie mit Blick auf Mensch und Umwelt die sichere und verantwortungsbewusste Anwendung des *genome editing* mitgestalten.
3. Im Hinblick auf die Bewertung einer medizinischen Anwendung des *genome editing* sollten explizit die konkreten Unterschiede sowie Vor- und Nachteile zwischen der Gentherapie an Körperzellen einerseits und vererbaren genetischen Veränderungen an Keimbahnzellen andererseits verdeutlicht werden. Vor dem Einsatz der neuen Methoden des *genome editing* zur somatischen Gentherapie, z. B. an Blutstammzellen von Patienten mit erblichen Blutbildungsstörungen, Stoffwechseldefekten oder Immundefekten, sollten die Vor- und Nachteile, insbesondere aber die Langzeitfolgen sorgfältig erforscht und gegenüber etablierten Methoden, z. B. der Stammzelltransplantation, abgewogen werden.
4. Die DFG und die Akademien unterstützen ausdrücklich ein freiwilliges internationales Moratorium für sämtliche Formen der künstlichen Keimbahnintervention beim Menschen, bei der Veränderungen des Genoms an Nachkommen weitergegeben werden können. Das Moratorium sollte genutzt werden, um offene Fragen transparent und kritisch zu diskutieren, den Nutzen und potentielle Risiken der Methoden beurteilen zu können und um Empfehlungen für zukünftige Regelungen zu erarbeiten. Das Moratorium sollte auch der Notwendigkeit einer Vereinheitlichung der Definitionen der Begriffe „Embryo“ und „Keimbahn“ Rechnung tragen (siehe Fußnote 28, S. 11). Es sollte aber nicht dazu beitragen, die methodische Fortentwicklung und damit die aussichtsreichen neuen Einsatzmöglichkeiten des *genome editing* für die Forschung und Anwendung generell einzuschränken. Hinsichtlich der ethisch-juristischen und

sozialpolitischen Abwägungen eines *genome editing* beim Menschen wird auf die Stellungnahme der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften verwiesen, die das Thema detailliert beleuchtet.³¹

5. Aufgrund der zunehmend schwindenden Differenzierbarkeit zwischen den durch natürliche Prozesse, konventionelle Züchtungsmethoden und mittels *genome editing* erzielten genetischen Veränderungen in der Tier- und Pflanzenzüchtung bedarf es der Entwicklung neuer Verfahren für eine produktbasierte Bewertung und Regulation „gentechnisch veränderter“ Organismen sowie der Stärkung und Erhaltung der biologischen Sicherheitsforschung in Deutschland.³²

³¹ Siehe Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (2015) Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Abrufbar unter: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf (letzter Zugriff: 31. August 2015).

³² Vgl. Leopoldina et al. (2015) Akademien nehmen Stellung zu Fortschritten der molekularen Züchtung und zum erwogenen nationalen Anbauverbot gentechnisch veränderter Pflanzen. Abrufbar unter: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015-03-26_Ad-Hoc-Stellungnahme_Gruene_Gentechnik.pdf (letzter Zugriff: 31. August 2015).

5. Methoden

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Frank Buchholz	Medical Systems Biology, Technische Universität Dresden
Prof. Dr. Bärbel Friedrich	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Prof. Dr. Elisabeth Gräß-Schmidt	Evangelisch-Theologische Fakultät, Eberhard Karls Universität Tübingen
PD Dr. Ralf Kühn	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
Prof. Dr. Albrecht Müller	Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Prof. Dr. Bernd Müller-Röber	Lehrstuhl für Molekularbiologie, Universität Potsdam
Prof. Dr. Peter Propping	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. Alfred Pühler	Center für Biotechnologie, Universität Bielefeld
Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger	Institut für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Jochen Taupitz	Juristische Fakultät, Universität Mannheim
Prof. Dr. Jörg Vogel	Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker	Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Wissenschaftlicher Referent der Arbeitsgruppe

Dr. Johannes Fritsch	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
----------------------	--

Externe Gutachter

Prof. Dr. Emmanuelle Charpentier	Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin
Prof. Dr. Christiane Nüsslein-Volhard	Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen
Prof. Dr. Klaus Tanner	Theologische Fakultät, Universität Heidelberg

Die Akademien und die Deutsche Forschungsgemeinschaft danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für ihre Arbeit zur Erstellung der Stellungnahme und den Gutachtern für ihre konstruktiven Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge, die in der endgültigen Fassung berücksichtigt wurden.

Vorgehensweise

Auf Beschluss des Ständigen Ausschusses der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und des Vorstands der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde im Juni 2015 die Arbeitsgruppe eingerichtet. Der Text wurde im August 2015 fertiggestellt und im folgenden Monat begutachtet sowie von den Präsidenten der im Ständigen Ausschuss der Leopoldina vertretenen Akademien und dem Präsidium der Deutschen Forschungsgemeinschaft verabschiedet.

Ansprechpartnerin bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Dr. Dorette Breitkreuz

Gruppe Lebenswissenschaften 2

The opportunities and limits of genome editing

Summary

Modern molecular techniques often referred to as “genome editing” or “genome surgery” are currently revolutionising molecular biology research. Technologies such as CRISPR-Cas9 allow for surprisingly simple, controlled gene modifications that are more efficient than the previously available methods. This opens up new scope for molecular biological basic research, particularly into organisms that were not previously accessible for molecular genetic purposes, and for elucidating poorly understood gene functions. This methodological innovation also allows for far-reaching applications, from new options for plant breeding and biotechnology to somatic gene therapy for human genetic diseases. Focused basic research is still required, and Germany should be contributing on all levels to these important developments, as well as helping to ensure a safe and responsible application of genome editing that respects the needs of humanity and the environment.

In April 2015, Chinese researchers studied the potential CRISPR-Cas9 has to change the human genome in non-viable human embryos. The results of the study show that the methods behind such an application are far from adequately developed. Such experiments also raise far-reaching social, ethical and legal questions regarding the treatment of hereditary diseases and the integrity of the human germline; they also come close to overstepping the boundaries of scientific freedom. In Germany, germline therapy and the use of modified germ cells for fertilisation is prohibited under Section 5 of the German Embryo Protection Act.

The National Academy of Sciences Leopoldina, acatech – the National Academy of Science and Engineering, the Union of German Academies of Sciences and Humanities, and the German Research Foundation (*Deutsche Forschungsgemeinschaft* – DFG) stress the great scientific potential of genome editing. They point out that it is ethically and legally acceptable in many areas. The new techniques should not be automatically equated with sporadic cases of improper use or with applications whose ethical and legal ramifications have not yet been assessed. The DFG and the academies endorse the call for an international moratorium on all forms of human germline engineering that could have an impact on the genome of the offspring. The moratorium should give scientists, politicians and society the opportunity to discuss unresolved questions in a transparent and critical way, to evaluate the benefits and potential risks of the techniques, and to develop recommendations for future regulations. However, the moratorium should not constitute a general restriction on methodological developments and thus limit any promising new genome editing approaches for use in research and application.

1. Background to the Statement

New methods of genome editing, in particular the CRISPR-Cas9 technology, were developed a few years ago as molecular genetic tools. Because they are simple, time-saving and cost-effective in comparison to conventional methods, they have already been applied worldwide in molecular genetic research, biotechnology and biomedicine. It must be stressed that most of the wide range of possible uses of genome editing in basic research and application are ethically and legally acceptable. At the same time, the new procedures are raising questions about the responsible limits of their use.

In experiments on non-viable human embryos¹, Chinese researchers showed that the genome editing approaches currently available for these types of cells are still not efficient and accurate enough for responsible medical application. Their findings have retriggered the debate on whether and under what conditions gene therapies – particularly those affecting the germline – should be possible in the future. There have been calls for a voluntary international moratorium that would prohibit all forms of molecular genetic intervention in the human germline.

¹ This statement uses the term “embryo” according to the definition used in the German Embryo Protection Act.

2. Principles of genome editing

Since restriction endonucleases (“gene scissors”) were discovered over 40 years ago, molecular biologists have been in a position to modify specific genes within the genome. Over the past few years, so-called “zinc finger nucleases”, TALENs (transcription activator-like effector nucleases), and CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR-associated proteins) have been discovered and developed as gene scissors. This has given researchers working in molecular genetics a new range of tools that can precisely target and make a cut at almost any point in the DNA sequence of the genome. This allows the additional step of precisely exchanging or removing specific DNA building blocks or entire DNA stretches. While the programming and use of zinc finger nucleases and TALEN is still quite cumbersome and expensive, the CRISPR-Cas9 method can be used very efficiently, saving time and costs. It is therefore becoming commonplace in more and more research laboratories worldwide.

The CRISPR sequences were discovered in the bacterium *Escherichia coli* in 1987.² It was not until 20 years later that scientists realised that these periodic blocks of nearly identical DNA sequences occur in the genome of numerous bacteria and archaea, and are part of their adaptive immune system to protect against bacteriophage infections.³ This system also includes the Cas proteins, gene scissors that can bind specific RNA sequences, which subsequently act as guide molecules. The bound guide RNA ultimately determines which complementary DNA within the genome is targeted and precisely cut by the gene scissors. A major breakthrough in the application of CRISPR-Cas9 for genome editing was achieved in 2012, when research groups led by Emmanuelle Charpentier and Jennifer Doudna deciphered the basic mechanisms of guide RNA binding and the target recognition of the system and were thus able to develop these elements into a biotechnological tool for the first time.⁴

2 Cf. Ishino Y et al. (1987) “Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product”. *Journal of Bacteriology* 169(12): 5429–5433.

3 Cf. Barrangou R et al. (2007) “CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes”. *Science* 315(5819): 1709–1712.

4 Cf. Jinek M et al. (2012) “A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity”. *Science* 337(6096): 816–821.

3. Application of genome editing

3.1 Use in basic research

Until a few years ago, molecular genetic research was primarily dependent on model organisms, such as fruit flies, mice or baker's yeast, since these organisms were the only ones for which there were corresponding molecular biological tools and sufficient basic knowledge. Within a short time, the CRISPR-Cas9 technique has already been applied to several microorganisms, plants and animals (including monkeys⁵) and to human cells⁶, and now even organisms that were hitherto largely inaccessible for molecular genetic studies have become available for research and applications.⁷ In addition, the technique's precision and efficiency makes it possible to elucidate the functions of previously poorly understood genes and gene variants, as well as their interactions in gene networks.

Previously, especially when working with more complex animals and plants, the deactivation or modification of individual genes would usually require a very large number of test animals and plants and would take several months or years. Due to the specific functional mechanism and the higher selectivity and efficiency of CRISPR-Cas9, different genes in a variety of organisms can now

be modified at the same time in both gene copies in a given genome, in a process that takes just a few weeks. In principle, the number of test subjects required for the respective research projects can thus be significantly reduced, and procedures such as gene drive (see Ch. 3.3) become feasible. The possibility of simultaneously introducing several targeted genetic modifications in principal allows researchers to reconstruct relevant complex genetic structures of human multifactorial diseases (e.g. Alzheimer's disease or cardiovascular disease) in model organisms. Therefore, the causes and progression of these diseases could also be explored more efficiently than previously, as could potential therapies and preventive measures.

3.2 Application in biotechnology and plant breeding

The use of modern genome editing methods is of increasing interest due to the significant reductions in time and cost they offer over conventional processes. In view of the relatively short time genome editing has been available, it has opened up an astonishing number of new application approaches. Applications to date include:

- Creation of a yeast strain with an increased yield of mevalonate, a key substance in the synthesis of anti-cancer drugs, nutritional supplements and anti-malaria drugs⁸

5 Cf. Niu Y et al. (2014) "Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos". *Cell* 156(4): 836–843.

6 Cf. Mandal PK et al. (2014) "Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9". *Cell Stem Cell* 15: 643–652.

7 Cf. Vinayak S et al. (2015) "Genetic modification of the diarrhoeal pathogen *Cryptosporidium parvum*". *Nature*. 523 (7361), 477–480 and Beverley SM (2015) "Parasitology: CRISPR for *Cryptosporidium*". *Nature* 523(7561): 413–414.

8 Cf. Jakočiūnas T, et al. (2015) "Multiplex metabolic pathway engineering using CRISPR/Cas9 in *Saccharomyces cerevisiae*". *Metabolic Engineering* 28: 213–222.

- Development of a yeast strain that degrades wood sugar (xylose) as a potential source of bio-fuel⁹
- Rational modification of biosynthetic pathways for increasing the yield of desired metabolites, or reducing the formation of undesired ones, in *Streptomyces*, an important bacterial genus for the industrial production of antibiotics¹⁰
- Selective elimination of antibiotic-resistant, pathogenic germs without killing harmless or beneficial microbes¹¹
- Molecular breeding of bacteria-resistant rice¹² and powdery mildew-resistant wheat¹³, as well as promising model studies in other crops – such as maize, tobacco, potato, soybean, tomato and orange¹⁴

Conventional genetic engineering breeding methods usually leave traces of genetic material from the bacteria or viruses used as gene shuttles. These foreign sequences are generally easily detectable in the product of the genetic engineering process and clearly characterise the organism as “genetically modified”. With the recent advances in genome editing, it is now possible to remove sections of genetic material from various organisms or to modify them without inserting foreign gene sequences. Since such genetic modifications can also happen spontaneously through naturally occurring mutations, it is often impos-

sible to distinguish whether the modification in question was natural or human-induced. A statement by Germany’s Central Committee on Biosafety (ZKBS) classifies organisms modified by means of zinc finger nucleases as “not genetically modified” when the gene scissors were introduced into the cells as an encoding RNA or as a protein. The ZKBS reached a similar conclusion when evaluating oligonucleotide-directed mutagenesis, also known as RTDS (rapid trait development system). In this genome editing process, the natural mechanism of gene repair in plants is used to deliberately create mutations.¹⁵ In some cases, the new plant varieties obtained by means of genome editing are not readily distinguishable from conventionally bred plants, e.g. those bred using chemicals or irradiation. The academies have already taken a stance on the far-reaching regulatory consequences for the classification, assessment and approval of the plant varieties obtained by new molecular breeding methods.¹⁶

3.3 The special situation of the gene-drive technique

Gene drive increases the effectiveness of transmission of individual genes to the progeny in higher organisms by more than the usual 50 percent. This can occur through the transfer of individual genes or gene mutations to further chromosomes using endogenous enzymes active in the germline, so that multiple copies of a gene

9 Cf. Tsai C-S et al. (2015) “Rapid and marker-free re-factoring of xylose-fermenting yeast strains with Cas9/CRISPR”. *Biotechnology Bioengineering* DOI: 10.1002/bit.25632.

10 Cf. Huang H et al. (2015) “One-step high-efficiency CRISPR/Cas9-mediated genome editing in *Streptomyces*.” *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 47: 231–243.

11 Cf. Bikard D et al. (2014) “Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials”. *Nature Biotechnology* 32: 1146–1150.

12 Cf. Jiang W et al. (2013) “Demonstration of CRISPR/Cas9/sgRNA-mediated targeted gene modification in *Arabidopsis*, tobacco, sorghum and rice”. *Nucleic Acids Research* 41: e188.

13 Cf. Wang Y et al. (2014) “Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew”. *Nature Biotechnology* 32: 947–951.

14 Cf. Bortesi L & Fischer R (2015). “The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond”. *Biotechnology Advances* 33: 41–52.

15 See the statement by the ZKBS available at: www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/02_Allgemeine_Stellungnahmen_englisch/05_plants/zkbs_plants_new_plant_breeding_techniques.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (last accessed: 31 August 2015). See also the decision taken by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety on a modified oilseed rape variety produced by the company Cibus using RTDS (Ref No. 42050).

16 See Leopoldina et al. (2015) “Academies issue statement on progress in molecular breeding and on the possible national ban on cultivation of genetically modified plants”. Available at: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_03_26_Statement_on_Molecular_Breeding_final.pdf (last accessed: 31 August 2015).

are inherited.¹⁷ This event is rather rare in nature, but can be assisted in a targeted way with genome editing. There have been proposals to use gene drive to introduce modified genes into wild-type pest populations in a bid to render them harmless.¹⁸ It could be applied, for example, in the fight against malaria and dengue fever or in the containment of invasive species, such as cane toads and rats in Australia.

Malaria pathogens are transmitted to humans by the *Anopheles* mosquito. For many years, researchers worldwide have been working to curb the spread of malaria by creating genetically modified *Anopheles* mosquitoes that cannot transmit the malaria pathogens. Thus far, they have had only limited success. Mutagenic chain reaction, an instance of the gene-drive technique that was recently further developed in fruit fly models, involves a genetic element based on the CRISPR-Cas9 system being inserted into the genome of the fly.¹⁹ The genetic modification spreads in a very efficient and targeted manner to both copies of the gene in question, including in subsequent filial generations. Thus, almost all offspring of crossbreeding with such a recombinant organism become homozygous for the new gene variant. However, to spread the genetic modification over an entire population within ten to twenty generations, a very large number of modified organisms, representing a substantial proportion of the existing total population, must be introduced. The modified organisms also remain subject to natural selection, and might therefore only be able to sustainably spread in nature if they survive until

sexual maturity and have no significant disadvantages compared to their natural counterparts.

There have not yet been any experimental releases of organisms modified by means of gene drive, and any such step would require extensive risk assessments, such as those already required by the Genetic Engineering Act in Germany. Interventions in ecosystems – whether the goal is to eradicate epidemics or to control crop pests – can have far-reaching consequences. Therefore, we need to develop appropriate protective and/or retrieval measures and to conduct social discourse on the use of this technique and where its boundaries should lie.²⁰

3.4 Application in medicine

Since CRISPR-Cas9 is being successfully applied in basic research and biotechnology, it would seem worthwhile to devote more attention to exploring its possibilities in medicine. A recent publication presented the first successful application of CRISPR-Cas9 in correcting an inherited mutation in mice and thus curing the metabolic disease tyrosinemia.²¹ Moreover, researchers were able to alter the gene *CCR5* in human blood stem cells to recreate the naturally occurring mutation that a few individuals in the world have, giving them an innate resistance to HIV.²² These two advances are impressive examples of the potential of the method. And yet, the tyrosinemia example also shows the shortcomings in the current state of development. Large quantities of liquid had to be introduced into the blood of the mice for sufficient Cas9 enzyme and guide

¹⁷ These natural and widespread DNA sequences are often called “selfish genetic elements” and include transposons, retrotransposons, IS elements and endogenous viruses. Cf. Werren JH (2011) “Selfish genetic elements, genetic conflict, and evolutionary innovation”. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 108 (Supplement 2): 10863–10870.

¹⁸ Cf. Oye KA et al. (2014) “Regulating gene drives”. *Science* 345(6197): 626–628.

¹⁹ Cf. Gantz VM and Bier E (2015) “The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations.” *Science* 348(6233): 442–444.

²⁰ Cf. Ledford H (2015) “Caution urged over DNA editing in wild”. *Nature* 524: 16 and Oye KA et al. (2014) “Regulating gene drives”. *Science* 345(6197): 626–628.

²¹ Cf. Yin H et al. (2014) “Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype”. *Nature Biotechnology* 32(6): 551–553.

²² Cf. Mandal PK et al. (2014) “Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9”. *Cell Stem Cell* 15: 643–652.

RNA to reach the liver. The genetic change was only seen in a fraction (0.1%) of the liver cells, which, although this did lead to a cure in this case, may not be sufficient for many other genetic metabolic diseases.

Except in a few cases²³, genetic changes that are introduced into somatic cells for therapeutic purposes (somatic gene therapy) do not change the germ cells and are therefore not hereditary. The scientific community expects to see clinical trials with CRISPR-Cas9-based gene therapies for somatic cells in the coming years. The CRISPR-Cas9-components can be introduced either via direct injection into organs or tissue, or by treating certain types of cells outside of the body – e.g. blood stem cells from patients with hereditary blood disorders, metabolic disorders or immune deficiencies – and then transplanting them back.

However, before the technique can be used in medical applications, there are several challenges to overcome. First, the basic molecular mechanisms of the CRISPR-Cas9 system must be explored further. Moreover, there must be an increase in efficiency, selectivity and safety, so that only the specifically desired cell types are genetically modified, and unintended mutations elsewhere in the genome (off-target mutations) are prevented. There is still a significant lack of the necessary insight into the complex interplay between human genes and/or individual gene variants and of genome-wide knowledge about the functioning of the chromatin that packages the DNA. It is at this epigenetic level that decisions are made on whether, and to what extent, a particular gene is activated or inhibited. Scientists are only just beginning to gain a rudimentary understanding of chroma-

tin, which is also significantly influenced by environmental factors. That means that they are not yet able to reliably predict the long-term consequences of even simple genetic changes. Interestingly, CRISPR-Cas9 is becoming a key technology in this area too, as it has enabled scientists to influence the epigenome in a targeted way for the first time²⁴ and has placed completely new possibilities at the fingertips of epigeneticists.

3.5 Genetic interventions in the human germline

In April 2015, Chinese scientists published their studies into genome editing in human embryos.²⁵ The researchers had deliberately selected abnormal embryos rejected by an in vitro fertility clinic. To investigate the potential of the CRISPR-Cas9 technique, a mutation was to be introduced into the beta globin gene of these non-viable embryos. Mutations in this gene lead to thalassemia, an autosomal recessive blood disorder common in China. The low efficiency and numerous off-target mutations that the Chinese researchers documented as a result of their experiments show that such an application of the CRISPR-Cas9 technique is still very much in the development phase. For the time being, therefore, scientists should remain realistic about the potential applications and not raise unfounded fears or exaggerated hopes, as happened in the early 1990s following the first clinical trials of gene therapy.

The Chinese publication re-ignited the debate on whether and under what conditions gene therapies that affect the human germline should be possible in

²³ Cf. Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (2015) *Human genome surgery – towards a responsible evaluation of a new technology*. Available at: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Human-Genome-Surgery_PDF-A1b-1.pdf (last accessed: 25 September 2015).

²⁴ Cf. Hilton IB et al. (2015) “Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers”. *Nature Biotechnology* 33: 510–517.

²⁵ Cf. Liang P et al. (2015) “CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes”. *Protein and Cell* 6(5): 363–372.

the future. Many scientists have already called for a voluntary international moratorium²⁶ to allow time to discuss the scientific, medical, ethical, legal and regulatory implications of genome editing of human germline cells²⁷ before any applications are ready. While genetic modifications of the human germline are prohibited in Germany²⁸ and in 13 other European countries²⁹, some international opinion leaders, for example in the United States and the United Kingdom³⁰, are prepared to consider certain exceptions. Such exceptions might be for basic research into treatment of serious monogenic hereditary diseases, i.e. diseases caused by mutation in a single gene, or for efforts to minimise the risks associated with certain infectious and common diseases.

We are far from understanding the “concert of human genes”. Even targeted modification of genetic information in the human germline may have an unforeseeable impact. Even if the efficiency, specificity and safety of genome editing do one day meet the requirements for the responsible application of the techniques and can be used to stop severe hereditary diseases being passed on to subsequent generations, it must be clear whether and under what circumstances intervention in the germline is acceptable. A moratorium should ensure that – in the future, too – these methods are dealt with safely, transparently and in accordance with ethical principles.

26 Cf. Baltimore D et al. (2015) “A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification”. *Science* 348(6230): 36–38 and Lanphier E et al. (2015) “Don’t edit the human germ line”. *Nature* 519: 410–411 as well as footnote 28.

27 Germ line cells are, for the purpose of the German Embryo Protection Act, “all cells that, in one cell-line, lead from the fertilised egg to the egg and sperm cells of the resultant human being and, further, the egg cell from the insertion of or penetration by the sperm cell until the completion of fertilisation by fusion of the nuclei”.

28 Cf. Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (2015) *Human genome surgery – towards a responsible evaluation of a new technology*. Available at: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Human-Genome-Surgery_PDF-A1b-1.pdf (last accessed: 25 September 2015). The paper analyses the loopholes and inconsistencies in the Embryo Protection Act with regard to germline interventions. For example, the ban in Section 5 of the German Embryo Protection Act only rests on the assumption that “the technique of gene transfer into human germline cells cannot be developed without prior experimentation on humans” and the declaration that “the irreversible consequences of the failures that are to be expected in the experimental phase [...] cannot be justified, at least according to the present state of knowledge”. This rationale would no longer apply should the consequences of a germline modification be able to be predicted with adequate certainty in the future. In addition, in the scientific community, up to the Court, the terms „embryo“ and „germ line“ are partly used with quite different meanings. A moratorium should also take into account the need to harmonize the understanding of these concepts.

29 Cf. Araki M and Ishii T (2014). “International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization.” *Reproductive Biology and Endocrinology* 12(1): 108.

30 Cf. joint statement of UK science bodies (2015) „Genome editing in human cells – initial joint statement“. Available at: www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@policy_communications/documents/web_document/wtp059707.pdf (last accessed: 17 September 2015).

4. Consequences and recommendations

1. The DFG and the academies consider it important to stress the great potential of genome editing as a scientific technique, that it is ethically and legally acceptable in many areas, and that these methods should not be automatically equated with applications whose ethical and legal ramifications have not yet been assessed. The new techniques promise more efficient, more targeted and thus more controllable genetic modifications than has been possible with the methods available to date. They open up new dimensions for all molecular biological basic research and for potential applications in plant breeding, industrial biotechnology and biomedicine.

2. Alongside the scientific dialogue that has already begun, there should be public debate on the scientific, ethical and legal possibilities of genome editing and on its limits and consequences, particularly with regard to therapeutic applications and to targeted, potentially far-reaching interventions in ecosystems. It is important to have an objective debate that informs all stakeholders in a clear and transparent manner about the status of research and development into the techniques, and to ensure that any decisions taken are based on sound scientific evidence. The techniques should be studied and improved further, and Germany should be contributing on all levels to these important developments, as well as helping to ensure a safe and responsible application of genome editing that respects the needs of humanity and the environment.

3. Before we can properly assess the potential medical applications of genome editing, we must gain an explicit overview of the concrete differences between, and advan-

tages and disadvantages of, gene therapy of somatic cells on the one hand and inheritable genetic changes in germline cells on the other. And before we can use these new genome editing techniques for somatic gene therapy, for example on blood stem cells from patients with hereditary blood disorders, metabolic defects or immunodeficiencies, we must carefully research the pros and cons and in particular the long-term effects, and compare these with established procedures such as stem cell transplantation.

4. The DFG and the academies endorse the call for an international voluntary moratorium on all forms of human germline engineering that could have an impact on the genome of the offspring. The moratorium should give us all the opportunity to discuss unresolved questions in a transparent and critical way, to evaluate the benefits and potential risks of the techniques, and to develop recommendations for future regulations. The moratorium should also take into account the need to harmonize the definition of the terms “embryo” and “germ line” (see footnote 28, page 26). However, it should not constitute a general restriction on methodological developments and thus limit any promising new genome editing approaches for use in research and application. The statement by the “Gene Technology Report” interdisciplinary working group at the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities examines in detail the ethical, legal, social and political ramifications of genome editing in humans.³¹

³¹ Cf. Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (2015) *Human genome surgery – towards a responsible evaluation of a new technology*. Available at: www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Human-Genome-Surgery_PDF-A1b-1.pdf (last accessed: 25 September 2015).

5. It is becoming increasingly difficult to distinguish between the genetic modifications in animal and plant cultivation and breeding that are obtained by natural processes, through conventional breeding methods, and by means of genome editing. There is thus a clear need for new processes for the product-based assessment and regulation of “genetically modified” organisms. We must also ensure that the quality of biological safety research in Germany remains at a high level.³²

³² Cf. Leopoldina et al. (2015) “Academies issue statement on progress in molecular breeding and on the possible national ban on cultivation of genetically modified plants”. Available at: www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_03_26_Statement_on_Molecular_Breeding_final.pdf (last accessed: 31 August 2015).

5. Methods

Members of the working group

Prof. Frank Buchholz	Medical Systems Biology, Technical University of Dresden
Prof. Bärbel Friedrich	German National Academy of Sciences Leopoldina
Prof. Elisabeth Gräß-Schmidt	Faculty of Protestant Theology at the University of Tübingen
Dr Ralf Kühn (PD)	Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin
Prof. Albrecht Müller	Institute of Medical Radiology and Cell Research, University of Würzburg
Prof. Bernd Mueller-Roeber	Professor of Molecular Biology, University of Potsdam
Prof. Peter Propping	Institute of Human Genetics, University of Bonn
Prof. Alfred Pühler	Center for Biotechnology, Bielefeld University
Prof. Brigitte Schlegelberger	Institute of Human Genetics, Hannover Medical School
Prof. Jochen Taupitz	Department of Law, University of Mannheim
Prof. Jörg Vogel	Institute for Molecular Infection Biology, University of Würzburg
Prof. Ernst-Ludwig Winnacker	Gene Center of the University of Munich

Scientific officer of the working group

Dr Johannes Fritsch	German National Academy of Sciences Leopoldina
---------------------	--

External reviewers

Prof. Emmanuelle Charpentier	Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin
Prof. Christiane Nüsslein-Volhard	Max Planck Institute for Developmental Biology, Tübingen
Prof. Klaus Tanner	Faculty of Theology, University of Heidelberg

The academies and the German Research Foundation thank the members of the working group for their dedication to completing this statement, and the reviewers for their constructive remarks and suggestions for improvement, which were incorporated into the final version.

Procedures

The working group was established in June 2015 following a decision by the Standing Committee of the German National Academy of Sciences Leopoldina and the Executive Board of the German Research Foundation. In August 2015, the statement was finalised, and in September the final version was scrutinised by the external reviewers and approved by the Academy Presidents in the Standing Committee of the Leopoldina as well by the Executive Committee of the German Research Foundation.

Contact at the German Research Foundation

Dr Dorette Breitkreuz

Division Life Sciences 2

Ausgewählte Publikationen der Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung

Medizinische Versorgung im Alter – Welche Evidenz brauchen wir? (2015)

Public Health in Deutschland: Strukturen, Entwicklungen und globale Herausforderungen (2015)

Perspektiven der Quantentechnologien (2015)

Akademien nehmen Stellung zu Fortschritten der molekularen Züchtung und zum erwogenen nationalen Anbauverbot gentechnisch veränderter Pflanzen (2015)

Die Energiewende europäisch integrieren – Neue Gestaltungsmöglichkeiten für die gemeinsame Energie- und Klimapolitik (2015)

Palliativversorgung in Deutschland – Perspektiven für Praxis und Forschung (2015)

Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen (2014)

Akademien fordern Konsequenzen aus der Ebolavirus-Epidemie (2014)

Frühkindliche Sozialisation – Biologische, psychologische, linguistische, soziologische und ökonomische Perspektiven (2014)

Zur Gestaltung der Kommunikation zwischen Wissenschaft, Öffentlichkeit und den Medien – Empfehlungen vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungen (2014)

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen – Ad-hoc-Stellungnahme zum „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“ (2014)

Tierversuche in der Forschung – Empfehlungen zur Umsetzung der EU-Richtlinie 2010/63/EU in deutsches Recht (2012)

Präimplantationsdiagnostik (PID) – Auswirkungen einer begrenzten Zulassung in Deutschland (2011)

Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention (2010)

Alle Publikationen der Schriftenreihe sind auf den Internetseiten der Akademien als kostenfreies pdf-Dokument verfügbar.

Deutsche Akademie der Naturforscher
Leopoldina e.V.
Nationale Akademie der Wissenschaften

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

acatech – Deutsche Akademie
der Technikwissenschaften e.V.

Union der deutschen Akademien
der Wissenschaften e.V.

Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 472 39-867
Fax: (0345) 472 39-839
E-Mail: politikberatung@leopoldina.org

Berliner Büro:
Reinhardtstraße 14
10117 Berlin

Kennedyallee 40
53175 Bonn
Postanschrift: 53170 Bonn
Tel.: (0228) 885-1
Fax: (0228) 885-2777
E-Mail: postmaster@dfg.de

Berliner Büro:
Markgrafenstraße 37
10117 Berlin

Residenz München,
Hofgartenstraße 2
80539 München
Tel.: (089) 5 20 30 9-0
Fax: (089) 5 20 30 9-9
E-Mail: info@acatech.de

Berliner Büro:
Pariser Platz 4a
10117 Berlin

Geschwister-Scholl-Straße 2
55131 Mainz
Tel.: (06131) 218528-10
Fax: (06131) 218528-11
E-Mail: info@akademienunion.de

Berliner Büro:
Jägerstraße 22/23
10117 Berlin

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften unterstützen Politik und Gesellschaft unabhängig und wissenschaftsbasiert bei der Beantwortung von Zukunftsfragen zu aktuellen Themen. Die Akademiemitglieder und weitere Experten sind hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem In- und Ausland. In interdisziplinären Arbeitsgruppen erarbeiten sie Stellungnahmen, die nach externer Begutachtung vom Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina verabschiedet und anschließend in der *Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung* veröffentlicht werden.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft dient der Wissenschaft in allen ihren Zweigen durch die finanzielle Unterstützung von Forschungsaufgaben und durch die Förderung der Zusammenarbeit unter den Forscherinnen und Forschern.

Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung