

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**„Gene-Editing“-Verfahren Stellungnahme der
DVR-Mitglieder AAD, ADI, AGRBM, DGA, DGGEF, D.I.R, SRBM
und SEF unter Federführung der DGRM**

Schorle H, Tüttelmann F

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2016; 13 (1), 18-21

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

„Gene-Editing“-Verfahren

Stellungnahme der DVR-Mitglieder AAD, ADI, AGRBM, DGA, DGGEF, D.I.R, SRBM und SEF unter Federführung der DGRM*

H. Schorle^{1#}, F. Tüttelmann^{2#}

In der vorliegenden Arbeit wird das Verfahren des „Gene-Editing“ kurz erläutert und die Chancen und Risiken einer Anwendung an der menschlichen Keimbahn betrachtet. Weiterhin werden die Auswirkungen auf die Gesellschaft beleuchtet sowie die derzeit laufenden Diskussionen auf wissenschaftlicher als auch auf sozio-politischer Ebene aufgezeigt. Die Bildung einer Arbeitsgruppe, die sich dauerhaft mit diesem Thema befasst, erscheint angebracht.

Schlüsselwörter: Gene-Editing, CRISPR/Cas9, Keimbahntherapie

“Gene-Editing” – Statement of the DVR-Members AAD, ADI, AGRBM, DGA, DGGEF, D.I.R, SRBM, and SEF, managed by DGRM. The paper presents a short synopsis of the novel “Gene-Editing” technology and its risks and benefits with regard to its application in the human germ line. The potential impact on society and the ongoing socio-political discussion are summarized. The installation of a task-force that continuously addresses these issues seems reasonable. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2016_Online: 13 (1): 18–21.**

Key words: CRISPR/Cas9, Gene Editing, Germ Line Therapy

■ I. Hintergrund

In den vergangenen Jahren wurden in den Grundlagewissenschaften Werkzeuge entwickelt, die es erlauben, mit hoher Präzision und hoher Effizienz gezielt genetisches Material zu verändern. Diese „Genome Editing“ oder „Gene-Editing“ genannten Verfahren benutzen einen aus Bakterien abgeleiteten Mechanismus der adaptiven Immunabwehr, das CRISPR/Cas9-System.

Das System basiert auf 2 Komponenten: Eine davon ist eine RNA (single guide = sgRNA), die einerseits homolog (also passend) zum Zielbereich im Genom ist und sich dort anlagern („annealen“) kann und andererseits in der Lage ist, das Cas9-Protein zu binden.

Cas9 ist in der Lage, DNA zu schneiden, es ist eine Nuklease. Durch die Verwendung von CRISPR/Cas9 wird sequenzspezifisch gezielt im Genom ein Doppelstrangbruch erzeugt. Durch die anschließende, zelleigene Reparatur werden kleine, wenige Basenpaare lange Insertionen oder Deletionen (sogenannte „Indels“) eingefügt. Gibt man der Reaktion homologe DNA-Elemente zu, so kann es zu

homologer Rekombination kommen und die beschädigte Stelle im Genom wird repariert. Wenn die homologen DNA-Elemente kleine Mutationen aufweisen, können so gezielt Punktmutationen eingeführt oder bestehende Mutationen „ausgebessert“ werden.

Diese Technik wurde 2012 zum ersten Mal beschrieben und hat sich aufgrund der einfachen Anwendung und der großen Effizienz bereits in allen Bereichen der Lebenswissenschaften durchgesetzt. Neben Zell-Linien können mittlerweile auch Gene in der Keimbahn von Modellsystemen (Maus, Ratte, Zebrafisch) mit dieser Technik schnell und gezielt verändert werden. Darüber hinaus wird das „Gene-Editing“ auch eingesetzt, um das Genom von Nutztieren gezielt zu verändern, beispielsweise zur Generierung von Rindern, denen keine Hörner wachsen. Die Einfachheit der Methode führte zur Diskussion, ob die CRISPR/Cas9-Technologie therapeutisch am Menschen zur Reparatur von Erbkrankheiten angewendet werden kann und sollte.

Aufgrund technischer Aspekte – die Methode ist (noch) nicht frei von Nebenwirkungen (sogenannte „off-Target“-Effek-

te) – und ethischer Gründe wurde am 15. März 2015 von der International Society for Stem Cell Research (ISSCR) ein Moratorium veröffentlicht, nach dem die Experimente an der Keimbahn des Menschen bis auf Weiteres ausgesetzt werden sollen: <http://www.isscr.org/home/about-us/news-press-releases/2015/2015/03/19/statement-on-human-germline-genome-modification>.

In Ausgabe 6 von *Protein and Cell* veröffentlichte eine Arbeitsgruppe aus China (Guangzhou) Daten, die zeigen, dass es möglich ist, in humanen befruchteten Eizellen mit der CRISPR/Cas9-Technik gezielt Gene zu verändern. Die verwendeten Eizellen waren im Rahmen einer IVF-Behandlung entstanden und waren Trippronukleär, also nicht lebensfähig. Diese Gruppe hatte sich über das Moratorium hinweg gesetzt und die Ergebnisse am 30. März 2015 bei der Zeitschrift eingereicht. Die Arbeit wurde bereits am 1. April akzeptiert. Herausgeber und Verlag sahen in der vom ISSCR publizierten Schrift kein Hindernis zur Publikation der Daten [1].

Der Diskurs über die Anwendung von CRISPR/Cas9 in der humanen Keim-

Eingegangen und akzeptiert: 14. Januar 2016

Verantwortlich für den Inhalt: DGRM

* Abkürzungen: AAD: Arbeitskreis Andrologie der Dermatologen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) e.V.; ADI: Arbeitskreis Donogene Insemination e.V.; AGRBM: Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V.; DGA: Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.; DGGEF: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V.; D.I.R: Deutsches IVF-Register; SRBM: Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin (SRBM) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) e.V.; SEF: Stiftung Endometriose Forschung; DGRM: Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V.

Aus dem ¹Institut für Pathologie, Universität Bonn; ²Institut für Humangenetik, Universität Münster

[#]Mitglied der initiierten Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Hubert Schorle, Abteilung für Entwicklungspathologie, Institut für Pathologie, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53127 Bonn; E-Mail: hubert.schorle@ukb.uni-bonn.de

bahn gewann in der Folge weiter an Dynamik, unter anderem wurde am 3. April 2015 vom Magazin *Science* in einem Bericht zum Treffen eines im Januar 2015 stattgefundenen Expertengremiums (IGI Forum on Bioethics; Napa, California) zitiert: „*We discourage germline genome modification for clinical application in humans, while [...] implications of such activity are discussed [...]*“ [2]. Dies war eine klare Empfehlung, nicht mit der Anwendung fortzufahren, solange nicht die Folgen von CRISPR-basiertem „Gene-Editing“ der menschlichen Keimbahn diskutiert werden und nicht absehbar sind.

In der Folge wird in *Science* wie auch in anderen Magazinen über die Tragweite diskutiert. Robert Pollack von der Columbia University spricht sich für ein rigoroses und komplettes Verbot von CRISPR/Cas9 in der menschlichen Keimbahn aus. Er warnt, dass dadurch eine neue Form der Eugenik ausgelöst werden könnte (Titel: „Eugenics lurk in the shadow of CRISPR“ [3]).

Diesem strikten Verbot widerspricht Henry I. Miller (Fellow in Scientific Philosophy and Public Policy an der Stanford University) ebenfalls in *Science* in der Ausgabe von 19. Juni 2015 [4]. Unter dem Titel „Germline gene therapy: We're ready“, wirft er Pollack (sinngemäß) vor, dass er abstrakte Bedenken über Eugenik bemüht, aber gleichzeitig bemerkenswert unsensibel gegenüber Patienten mit „schrecklichen“ Erbkrankheiten sei. Als Beispiel führt er die Sichelzellanämie an, welche durch Mutationen im humanen beta-Globin-Gen ausgelöst wird und autosomal-rezessiv – mit einem Wiederholungsrisiko von 25 % für Geschwister eines betroffenen Kindes – vererbt wird. Dies, so führt er aus, sei ein klarer Fall für eine Keimbahntherapie durch „Gene-Editing“. Tatsächlich sind weltweit mehr als 270 Millionen Personen Träger eines mutierten Allels, ca. 1 % aller Geburten (oder 330.000 Kinder) haben somit das Risiko, an Sichelzellanämie zu erkranken. Die mutierten Allele sind vor allem im mittleren Osten, der Sub-Sahararegion und in Asien prävalent [5, 6] eine CRISPR-basierte Keimbahntherapie würde demnach eine signifikante Zahl an Patienten heilen können bzw. die Krankheit gar nicht erst auftreten lassen.

In Deutschland hat eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter Leitung von Jens Reich die „Stellungnahme zur Genomchirurgie beim Menschen mit Bewertung“ publiziert. Die Kommission stellt fest, „*dass das ‚Gene-Editing‘ nach entsprechender Vervollkommnung der Wirksamkeit und Spezifität der Methode in zunehmendem Maße auch therapeutisch eingesetzt werden kann*“ [7]. In der Stellungnahme der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften (acatech), der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften und der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit dem Titel „*Chancen und Grenzen des ‚genome editing‘*“ wird das hohe wissenschaftliche Potenzial betont; die Autoren plädieren für ein internationales Moratorium, um die kritische Diskussion von offenen Fragen zu fördern [8].

Mit der Thematik des „Gene-Editing“ hat sich eine internationale Experten-Gruppe, einberufen von der Akademie der Wissenschaften der USA, der britischen Royal Society und der Chinesischen Akademie der Wissenschaften unter der Leitung des Nobelpreisträgers Prof. Dr. David Baltimore (CalTec Pasadena) im Dezember 2015 in einer mehrtägigen Konferenz in Washington D. C. beschäftigt (International Summit on Human Gene Editing; <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm>). Die Kommission umfasste insgesamt 12 Personen, darunter aus Deutschland den ehemaligen Leiter des Genzentrums in München, Prof. em. Dr. Ernst Ludwig Winnacker.

In ihrer Stellungnahme (siehe: <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>) formuliert die Gruppe 4 Eckpunkte, die wir im Folgenden sinngemäß wiedergeben:

1.) Grundlagenforschung und klinische Forschung: Grundlagenforschung und klinische Forschung an und mit dem CRISPR/Cas9-System ist notwendig und muss unter Einhaltung der nationalen Rechtslage und der nationalen Ethikstandards fortgeführt werden. Dabei soll (i) die Technik selbst in humanen Zellen weiter verbessert, (ii) die potenziellen Risiken und Benefits der klinischen An-

wendung untersucht und (iii) das Verständnis der Biologie der humanen Embryonen und der Keimzellen besser untersucht werden. Wenn im Lauf der Experimente frühe humane Embryonen oder Keim(bahn)zellen einem „Gene-Editing“ unterzogen werden, sollten diese nicht zur Etablierung einer Schwangerschaft benutzt werden.

2.) Klinische Anwendung – somatische Therapie: Einige viel versprechende klinische Anwendungen zielen auf die genetische Modifikation von differenzierten somatischen Zellen, also Zellen, deren Genom nicht an die nächste Generation vererbt wird. Es wurde diskutiert, inwieweit man die Technik zur Reparatur der Sichelzellanämie oder zur Verbesserung des Immunsystems hinsichtlich Erkennung von Tumorzellen einsetzen kann. Hierbei müssen die Risiken von weiteren unerwünschten Mutationen durch die sogenannten „off-Target“-Effekte der sgRNA/Cas9 untersucht und gegenüber dem therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Weil diese klinische Anwendung nur den behandelten Patienten betreffen, ist hier schon ein ausreichender, aber selbstverständlich anzu- passender gesetzlicher und ethischer Rahmen vorgegeben, der es erlaubt, eine Nutzen-/Risiko-Analyse durchzuführen.

3.) Klinische Anwendung – Keimbahn: Im Prinzip kann durch „Gene-Editing“ bereits das genetische Material der Gameten oder aller Zellen eines frühen Präimplantationsembryos gezielt verändert werden. Dadurch sind alle Zellen im Körper dieses Individuums Träger dieser Modifikation. Durch die Keimzellen wird diese Modifikation dann in den menschlichen Genpool eingebracht. Hier gehen die prinzipiellen Möglichkeiten von der Reparatur schwerer Erbkrankheiten bis hin zur „Verbesserung“ von bestimmten Eigenschaften. Die angedachten Modifikationen reichen von der Herstellung natürlich entstandener Genvarianten bis hin zu vollkommen neuen genetischen Veränderungen, die eine Verbesserung versprechen.

Das „Gene-Editing“ der Keimbahn wirft mehrere Fragen auf:

(i) das Risiko der „off-Target“-Effekte und ggfs. das unvollständige Editing in nur einem Teil der Zellen (die Bildung eines genetischen Mosaiks);

- (ii) die Schwierigkeit, schädigende Einflüsse dieser genetischen Änderungen unter der Vielzahl der im humanen Genom vorliegenden weiteren genetischen Variationen, gepaart mit den unterschiedlichsten Lebensbedingungen, nicht vorhersagen zu können;
- (iii) der Aufgabe, nicht nur die biologischen Konsequenzen für den Patienten, sondern auch für dessen Nachkommen in Betracht ziehen zu müssen;
- (iv) die Tatsache, dass eine Mutation, einmal in den menschlichen Genpool eingeführt, nur sehr schwer oder gar nicht rückgängig gemacht werden könnte, und dass man gegebenenfalls die Ausbreitung der Mutation weder kontrollieren noch verhindern kann;
- (v) die Möglichkeit, dass genetische „Verbesserungen“ das soziale Ungleichgewicht in der Bevölkerung weiter verschärfen bzw. es einen gesetzlichen Zwang geben könnte, solche „Verbesserungen“ vornehmen zu müssen;
- (vi) die moralischen und ethischen Konsequenzen der absichtlichen und zielgerichteten Veränderung der humanen Evolution durch diese Technologie.

Es wäre in höchstem Maße unverantwortlich, mit jeder Art des „Gene-Editing“ in der menschlichen Keimbahn zu beginnen bzw. fortzufahren, bevor nicht (i) die zentralen Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekte unter Einbeziehung einer Nutzen-/Risiko-Analyse durchgeführt und Alternativen betrachtet wurden und (ii) ein breiter Konsens über die Angemessenheit der Anwendung und Nutzung dieser Technik in unserer Gesellschaft besteht. Darüber hinaus sollte die klinische Anwendung des „Gene-Editing“ nur unter angemessener Kontrolle der zuständigen Behörden stattfinden.

Derzeit gibt es keinen Vorschlag für eine klinische Anwendung, der alle Kriterien erfüllt: Die Sicherheitsaspekte sind nicht adäquat bearbeitet; die Fälle mit überzeugendem Benefit sind sehr begrenzt; in viele Nationen (Ländern) ist die Keimbahnmodifikation am Menschen gesetzlich verboten. Allerdings sollte die klinische Anwendung des „Gene-Editings“ ab jetzt in regelmäßigen Abständen unter den Aspekten des technologischen Fortschritts und im gesamtgesellschaftlichen Konsens diskutiert und ggfs. die Regelungen und Gesetze an neue Sachverhalte angepasst werden.

4.) Die Notwendigkeit eines ständigen Forums: Während jede Nation das Recht hat, solche Aktivitäten unter ihrer jeweiligen Jurisdiktion zu regeln, teilen sich alle Menschen weltweit das gemeinsame humane Genom. Die Internationale Gemeinschaft sollte darauf hinarbeiten, gemeinsame, harmonisierte Normen zu etablieren, die den akzeptablen Einsatz der humanen Keimbahnmodifikation definieren, um unerlaubten Aktivitäten vorzubeugen und gleichzeitig das Gemeinwohl und die Gesundheit voranzubringen.

Wir rufen die Nationalen Wissenschaftsakademien, die diesen Gipfel einberufen haben, auf, die Führung zu übernehmen und ein internationales Forum einzuberufen, um die potenziellen klinischen Anwendungen diskutieren zu können, nationalen und anderen Meinungsbildnern Entscheidungshilfen zu geben, Empfehlungen und Richtlinien zu fassen und die Koordination dieser Aktivitäten unter den Nationen zu unterstützen.

Das Forum sollte alle Nationen einschließen und eine möglichst breite Palette an Expertisen abdecken – biomedizinische Forscher, Sozialwissenschaftler, Ethiker, Krankenversicherungen, Patienten und Familien, Menschen mit Behinderungen, politische Entscheidungsträger, Wissenschaftsförderer, Vertreter der Kirchen, Vertreter der öffentlichen Meinung, Repräsentanten aus der Industrie und „normale“ Bürger.

■ II. Gesetzliche Lage in Deutschland derzeit

„Das in Deutschland geltende Embryonenschutzgesetz verbietet strafbewehrt in § 5 Abs. 1 ESchG jede künstliche Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen und in § 5 Abs. 2 die Verwendung einer menschlichen Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung. Damit verbietet das Gesetz auch den Versuch einer Keimbahntherapie, also den Versuch der Heilung genetisch bedingter Krankheiten und Leiden durch Veränderung oder Austausch der defekten DNA-Sequenz mittels Eingriffs in die Gameten, die Vorkerne oder die Zellen der Keimbahn. Ausgenommen von dem Verbot ist die künstliche Veränderung der Erbinformation einer außerhalb des Körpers befindlichen Keimzelle, wenn ausgeschlossen

ist, dass diese zur Befruchtung verwendet wird (§ 5 Abs. 4 Nr. 1 ESchG)“ (zitiert aus [7]).

Zusammenfassend ist „Gene-Editing“ an menschlichen Embryonen derzeit in Deutschland in jedem Fall verboten. Im Gegensatz dazu ist „Gene-Editing“ zu Forschungszwecken an Keimzellen erlaubt, wenn diese nicht zur Befruchtung verwendet werden.

■ III. Ausblick

Somit sind in Deutschland derzeit Versuche und Anwendungen von CRISPR/Cas9 an und mit menschlichen Embryonen zum Zweck der Keimbahntherapie explizit verboten. Die vom „International Summit on Human Gene-Editing“ vorgestellte Stellungnahme erwähnt diese Situation. Aber sie fordert klar eine Initiative zur globalen Harmonisierung der Gesetze basierend auf der Tatsache, dass alle Menschen ein gemeinsames Genom haben. Sollte eine solche Harmonisierung nicht stattfinden, werden klinische Anwendungen in einem Staat erlaubt sein, während sie womöglich im Nachbarstaat unter Strafe stehen. Vor diesem Hintergrund sind wir gefordert, uns der Diskussion zu stellen. Das Ziel sollte dabei sein, das deutsche Embryonenschutzgesetz im internationalen Diskurs im Konsens mit anderen Nationen anzupassen. Als Konsequenz könnte das „Gene-Editing“ in der Keimbahn des Menschen in Deutschland unter bestimmten Voraussetzungen für bestimmte Erkrankungen zugelassen werden.

Es ist absehbar, dass eine Diskussion über die Nutzen und Risiken des „Gene-Editing“ der menschlichen Keimbahn in Deutschland auf sehr große Vorbehalte stoßen wird. Gerade die deutsche Gesellschaft ist durch die Erfahrungen der humangenetischen Eugenik und dem Rassenwahn des Nationalsozialistischen Regimes besonders sensibilisiert. Unabhängig davon verlangen Vorschläge zur „Verbesserung“ des Genoms mit dem Ziel, einen leistungsfähigeren Menschen zu schaffen, generell nach einer sehr genauen und sehr kritischen Betrachtung.

Nichtsdestotrotz sollten wir uns der Aufgabe stellen und uns Gedanken machen, wie wir uns positionieren, sollten die erwähnten technischen Probleme („off-

Target“-Effekte, unerwünschte Mutationen und Mosaikbildung) eines Tages bewältigt sein. Nach der Geschwindigkeit, mit der sich das Feld der CRISPR/Cas9-Technologie derzeit bewegt, wird dieser Tag in greifbar naher Zukunft sein. Ein weiterer Schritt zur Anwendung des „Gene-Editing“ in der menschlichen Keimbahn ist gerade erfolgt. Dr. Kathy Niakan vom Francis Crick Institute in London (England) hatte beantragt, mit der „Gene-Editing“-Technik das Genom von menschlichen Eizellen zu modifizieren, um die Grundlagen der Fertilität weiter zu erforschen. Die britische HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority) erklärte am 1. Februar 2016, dass die Experimente gesetzeskonform sind. Eine Entscheidung der Health Research Authority, welche auch die ethische Vertretbarkeit der Experimente betrachtet, steht derzeit noch aus [9].

Als interdisziplinäre wissenschaftliche Fachgesellschaft auf dem Gebiet der humanen und veterinären Reproduktionsmedizin ergreift die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin die Initiative, um ggfs. innerhalb des Dachverbands Reproduktionsbiologie und -medizin eine Kommission ins Leben zu rufen, welche den Auftrag hat, (i) den Fortschritt auf diesem Feld zu begleiten und zu kommentieren und für die Mitglieder der Reproduktionsbiologie/-medizin im deutschsprachigen Raum aufzubereiten, (ii) den Kontakt mit dem Gesetzgeber zu suchen und Entscheidungshilfen anzubieten und (iii) die breite Öffentlichkeit transparent zu informieren. So könnte nach gesellschaftlichem Konsens ggfs. die Technologie angewendet werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triprenuclear zygotes. *Protein Cell* 2015; 6: 363–72.
2. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Alta Charo R, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015; 348: 36–8.
3. Pollak R. Eugenics lurk in the shadow of CRISPR. *Science* 2015; 348: 871.
4. Miller HI. Germline gene therapy: We're ready. *Science* 2015; 348: 1325.
5. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 480–7.
6. Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. *Int Jnl Lab Hem* 2013; 35: 297–305.
7. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebereich (Hrsg). Genomchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Eine Analyse der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften. Berlin, 2015; 1–31 (http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf).
8. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (Hrsg). Chancen und Grenzen des „genome editing“/The opportunities and limits of genome editing. Halle (Saale), 2015; 1–30 (http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2015/stellungnahme_genome_editing_2015.pdf).
9. HFEA approval for new “gene editing” techniques. <https://www.crick.ac.uk/news/science-news/2016/02/01/hfea-decision/>

(Alle Links zuletzt gesehen: 4/2/2016)