

Joint Statement on the Ethics of Heritable Human Genome Editing

Published 3 March 2020

By

Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé
(National Advisory Committee on Ethics in life sciences and health, France)

Deutscher Ethikrat
(German Ethics Council)

Nuffield Council on Bioethics (UK)



Deutscher Ethikrat

**NUFFIELD
COUNCIL ON
BIOETHICS**

Joint Statement on the Ethics of Heritable Human Genome Editing

Recent attempts and plans to alter the genomes of future children reflect a growing interest in making genetically modified humans a reality. The moral and societal issues raised by these developments demand a level of public ethical reflection that is not yet met by current initiatives.

The Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (French National Advisory Committee on Ethics in life sciences and health), the Deutscher Ethikrat (German Ethics Council) and the United Kingdom's Nuffield Council on Bioethics jointly call on governments and stakeholders around the world to put ethical considerations at the core of any future discussion and of the development of global governance of heritable genome editing.

Genome editing techniques that permit the deliberate alteration of targeted DNA sequences in living cells could theoretically be used in assisted reproduction to alter the DNA of human sperm or eggs, or their precursors, or of an early human embryo before it is transferred to the womb in order to influence the characteristics of a future person ("heritable genome editing"). Whilst the available methods are not yet considered safe enough for clinical use, and their premature use by Chinese scientist He Jiankui to change the genomes of twins born in 2018 was widely condemned – both within and beyond China – as ethically unacceptable, these safety concerns may diminish if future development of the techniques manages sufficiently to reduce current limitations and risks. Already, other scientists have announced plans to launch other clinical attempts at heritable human genome editing should ethical and regulatory review permit.

Although it is currently impossible to predict when or, indeed, whether an appropriate safety threshold will ever be met, the potential applications of heritable human genome editing appear so far-reaching that many committees, think tanks and individuals around the world have been contemplating their societal relevance and moral permissibility. Both a WHO committee and an international commission put together by scientific academies have begun to develop governance standards for potential future applications of heritable human genome editing. Many current initiatives do however involve a fairly narrow selection of stakeholders and a focus on practical issues such as risk-opportunity assessments or on questions of *how* and *when* applications of heritable genome editing might become appropriate.

The United Kingdom's *Nuffield Council on Bioethics*, the *French Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE)* and the *Deutscher Ethikrat*, which all provide advice on the ethical aspects of developments in medicine and the life sciences, have a long-standing and close working relationship. For several years they have been exchanging information and discussing their findings on heritable genome editing. In all three countries heritable genome editing is prohibited by law, albeit through different mechanisms. Confidence in these prohibitions frames the advice to respective national authorities. The situation is different in other jurisdictions, where the rules may be unclear, unenforced, or non-existent.

With our individual reports on the subject now published, we would like to draw attention to some fundamental points of consensus among our individual findings¹. We jointly affirm that future deliberations concerning heritable human genome editing require a stronger focus on fundamental ethical questions and principles, to ensure that global discourse and regulation proceed on sound ethical grounds. We call for consideration of the following points:

- 1. Recognising that heritable genome editing raises profound ethical issues of international scope, that many jurisdictions do not have effective legal controls in force, and that there is no international authority capable of enacting universal measures, we call on all jurisdictions to bring heritable genome editing unambiguously within the control of relevant public authorities and to make its abuse subject to appropriate sanction.**
- 2. There should be no clinical attempt to use heritable genome editing until there has been broad societal debate about the acceptability of the interventions in question. This debate must go beyond a mere risk and opportunity analysis and take into account appropriate ethical principles. Such debate should happen from the local to the international level and must involve all relevant societal groups to determine appropriate ethical standards for the assessment of possible future applications.**
- 3. No further attempts at clinical use of heritable genome editing should be made before research has reduced the considerable uncertainty about the risks of clinical use to an acceptable level.**
- 4. Before clinical trials or applications of heritable genome editing are permitted, the risks of adverse effects for individuals, groups and society as a whole must have been appropriately assessed and measures must be in place to monitor and review these.**

The three councils make different but complementary recommendations as to what appropriate ethical principles should be taken into account and the role they should play. With cultural nuances all three councils consider it essential that any ethically permissible application should not increase disadvantage, discrimination or division in society (the principle of solidarity and social justice). This principle is one of the two guiding principles proposed by the *Nuffield Council*, alongside the principle that any intervention should be consistent with the welfare of the future person. The French and German councils also emphasise the ethical concepts of non-maleficence and beneficence. In addition, the *Deutscher Ethikrat* recommends consideration of the ethical concepts of human dignity, protection of life and integrity, freedom, naturalness and responsibility.

All three councils can conceive of cases where the clinical application of heritable genome editing could be morally permissible. We do not, therefore, consider the human germline categorically inviolable. The councils differ, however, in the scope they are willing to consider for such potential permissibility. Whilst all three reports offer reasons to conclude that the use of heritable genome editing could be acceptable to prevent the intergenerational transmission of serious hereditary disorders, the *CCNE* expresses a complete ethical opposition to 'enhancement' applications. The *Deutscher Ethikrat* recommends that the assessment of such applications should be made on a case-by-case basis. The *Nuffield Council* does not advocate distinguishing acceptable and unacceptable uses on a categorical basis but recognises that judgements must take into account the interests and responsibilities of those affected in a given sociotechnical context.

We jointly encourage all participants in debates around heritable genome editing and the respective decision makers to reflect on the examples of ethical deliberation provided in our individual reports. The large range of conceivable applications and their related opportunities, risks and ethical and societal challenges calls for evaluative procedures that deal appropriately with this complexity and proceed with adequate caution, responsibility and transparency.

¹ Nuffield Council on Bioethics (2016) *Genome editing: an ethical review*; Deutscher Ethikrat (2017) *Germline intervention in the human embryo: German Ethics Council calls for global political debate and international regulation* (ad hoc recommendation); Nuffield Council on Bioethics (2018) *Genome Editing and Human Reproduction: social and ethical issues*; Deutscher Ethikrat (2019) *Intervening in the Human Germline*; CCNE (2019) *Opinion 133 on Ethical Challenges of Gene Editing: Between Hope and Caution* (its ethical reflections also cover the impact of germline modifications in other living species, including on human health and through the disruption of evolutionary systems).

Gemeinsame Erklärung zur Ethik von Eingriffen in die menschliche Keimbahn

Jüngste Versuche und Pläne, in die Genome künftiger Kinder einzugreifen, spiegeln ein wachsendes Interesse wider, genetisch veränderte Menschen Wirklichkeit werden zu lassen. Die moralischen und gesellschaftlichen Fragen, die durch diese Entwicklungen aufgeworfen werden, erfordern ein Maß an öffentlicher ethischer Reflexion, dem aktuelle Initiativen noch nicht gerecht werden.

Frankreichs Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé, der Deutsche Ethikrat und der britische Nuffield Council on Bioethics rufen Regierungen und Interessenvertreter in der ganzen Welt gemeinsam dazu auf, bei jeglicher künftigen Diskussion von Keimbahneingriffen und bei der Entwicklung globaler Regulierungsansätze ethische Überlegungen in den Mittelpunkt zu stellen.

Genome-Editing-Techniken, die eine gezielte Veränderung von DNA-Sequenzen in lebenden Zellen erlauben, könnten theoretisch in der Fortpflanzungsmedizin dazu eingesetzt werden, die DNA in menschlichen Spermien oder Eizellen, in deren Vorläuferzellen oder in frühen menschlichen Embryonen vor dem Transfer in die Gebärmutter zu verändern, um die Eigenschaften einer künftigen Person zu beeinflussen („erbliches Genome-Editing“, „Keimbahneingriff“). Die aktuell verfügbaren Methoden gelten als noch nicht sicher genug für eine klinische Anwendung und ihr vorzeitiger Einsatz durch den chinesischen Wissenschaftler He Jiankui zur Veränderung der Genome von 2018 geborenen Zwillingen wurde sowohl innerhalb als auch außerhalb Chinas weithin als ethisch unakzeptabel verurteilt. Doch Sicherheitsbedenken könnten nachlassen, falls es in Zukunft gelingen sollte, die derzeitigen Einschränkungen und Risiken durch Weiterentwicklung der Techniken ausreichend zu reduzieren. Andere Wissenschaftler haben bereits Pläne angekündigt, weitere klinische Versuche zum erblichen Genome-Editing durchzuführen, falls eine ethische und behördliche Überprüfung dies zulässt.

Obwohl es derzeit nicht möglich ist vorherzusagen, wann oder ob eine angemessene Sicherheitsschwelle jemals erreicht wird, scheinen die potenziellen Anwendungen von Keimbahneingriffen so weitreichend zu sein, dass viele Gremien, Think Tanks und Individuen auf der ganzen Welt über ihre gesellschaftliche Relevanz und moralische Zulässigkeit nachdenken. Sowohl ein WHO-Ausschuss als auch eine internationale Kommission, die von wissenschaftlichen Akademien zusammengestellt wurde, haben damit begonnen, Governance-Standards für mögliche zukünftige Anwendungen erblicher Veränderungen des menschlichen Genoms zu entwickeln. Viele aktuelle Initiativen beziehen jedoch eine eher enge Auswahl von Interessenvertretern ein und konzentrieren sich auf praktische Aspekte, wie zum Beispiel Risiko-Chancen-Abwägungen, oder auf die Fragen, *wie* und *wann* eine klinische Anwendung von Keimbahneingriffen angemessen werden könnte.

Der britische Nuffield Council on Bioethics (NCOB), das französische Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) und der Deutsche Ethikrat, die alle zu ethischen Aspekten der Entwicklungen in der Medizin und den Lebenswissenschaften beraten, arbeiten seit Langem eng zusammen. Seit mehreren Jahren tauschen sie Informationen und ihre jeweiligen

Diskussionsergebnisse zum Thema Genome-Editing aus. In allen drei Ländern sind Keimbahneingriffe gesetzlich verboten, wenn auch durch unterschiedliche Mechanismen. Das Vertrauen in diese Verbote bildet den Rahmen für die Beratung der jeweiligen nationalen Behörden. Eine andere Situation stellt sich in anderen Rechtsordnungen dar, in denen die Regeln mitunter unklar sind, nicht durchgesetzt werden oder gänzlich fehlen.

Nachdem unsere jeweiligen Stellungnahmen¹ zum Thema Genome-Editing inzwischen veröffentlicht sind, möchten wir nun auf einige grundsätzliche Übereinstimmungen aufmerksam machen. Wir bekräftigen gemeinsam, dass künftige Beratungen zu erblichen Genomveränderungen beim Menschen eine stärkere Konzentration auf grundlegende ethische Fragen und Prinzipien erfordern, um sicherzustellen, dass der globale Diskurs und die Regulierung auf soliden ethischen Grundlagen erfolgen. Wir fordern die Berücksichtigung der folgenden Punkte:

- 1. In Anerkennung der Tatsache, dass erbliche Veränderungen des menschlichen Genoms tiefgreifende ethische Fragen von internationaler Tragweite aufwerfen, dass in vielen Rechtsordnungen keine wirksamen gesetzlichen Kontrollen in Kraft sind und dass es keine internationale Behörde gibt, die in der Lage ist, universelle Maßnahmen zu erlassen, rufen wir alle Staaten auf, erbliches Genome-Editing eindeutig der Kontrolle der zuständigen öffentlichen Behörden zu unterstellen und seinen Missbrauch mit angemessenen Sanktionen zu belegen.**
- 2. Es sollten keine klinischen Versuche zum Einsatz von Keimbahneingriffen durchgeführt werden, bevor nicht eine breite gesellschaftliche Debatte über die Vertretbarkeit der betreffenden Interventionen stattgefunden hat. Eine solche Debatte muss über reine Risiko-Chancen-Analysen hinausgehen und angemessene ethische Grundsätze berücksichtigen. Sie sollte zudem von der lokalen bis zur internationalen Ebene geführt werden und muss alle relevanten gesellschaftlichen Gruppen einbeziehen, um angemessene ethische Standards für die Bewertung möglicher zukünftiger Anwendungen festzulegen.**
- 3. Es sollten keine weiteren klinischen Versuche zum Einsatz von Keimbahneingriffen durchgeführt werden, solange die Forschung die beträchtliche Unsicherheit zu den Risiken klinischer Anwendungen noch nicht auf ein akzeptables Niveau reduziert hat.**
- 4. Bevor klinische Studien zu oder Anwendungen von Keimbahneingriffen zugelassen werden, müssen die Risiken nachteiliger Auswirkungen für Einzelpersonen, Gruppen und die Gesellschaft als Ganzes angemessen bewertet worden sein, und es müssen Maßnahmen zur Überwachung und Überprüfung dieser Risiken vorhanden sein.**

Die drei Räte sprechen unterschiedliche, aber einander ergänzende Empfehlungen aus, welche ethischen Grundsätze berücksichtigt werden sollten und welche Rolle diese spielen sollten. Mit kulturell geprägten Abstufungen halten es alle drei Räte für wesentlich, dass eine ethisch zulässige Anwendung nicht zu verstärkten Benachteiligungen, Diskriminierungen oder Spaltungen in der Gesellschaft führen darf (Prinzip der Solidarität und sozialen Gerechtigkeit). Dieses Prinzip ist eines der beiden vom NCOB vorgeschlagenen Leitprinzipien, neben dem Prinzip, dass jede Intervention mit dem Wohlergehen der zukünftigen Person vereinbar sein sollte. Der französische und der deutsche Ethikrat betonen zudem die ethischen Prinzipien der Schädigungsvermeidung und der Wohltätigkeit. Darüber hinaus empfiehlt der Deutsche Ethikrat die Berücksichtigung der Orientierungsmaßstäbe Menschenwürde, Lebens- und Integritätsschutz, Freiheit, Natürlichkeit und Verantwortung.

Alle drei Räte können sich Fälle vorstellen, in denen die klinische Anwendung erblichen Genome-Editings moralisch zulässig sein könnte. Wir halten also die menschliche Keimbahn nicht für kategorisch unantastbar. Die Räte unterscheiden sich jedoch in den Spielräumen, in denen sie eine solche Zulässigkeit für möglich halten. Während alle drei Berichte Argumente für die Schlussfolgerung anbringen, dass Keimbahneingriffe akzeptabel sein könnten, um die Vererbung schwerer Erkrankungen zu verhindern, lehnt das CCNE jegliche „Enhancement“-Anwendungen vollständig ab. Der Deutsche Ethikrat empfiehlt, dass die Beurteilung solcher Anwendungen von Fall zu Fall erfolgen sollte. Der NCOB spricht sich nicht dafür aus, akzeptable und inakzeptable Anwendungen kategorisch zu unterscheiden, sondern erkennt an, dass

bei Beurteilungen die Interessen und Verantwortlichkeiten der Betroffenen im konkreten soziotechnischen Kontext berücksichtigt werden müssen.

Wir empfehlen gemeinsam, dass alle an Debatten zu Keimbahneingriffen Teilnehmenden und die jeweiligen Entscheidungsträger die Beispiele zu ethischen Abwägungen in unseren individuellen Stellungnahmen in ihre Überlegungen mit einbeziehen. Die große Bandbreite der denkbaren Anwendungen und die damit verbundenen Chancen, Risiken und ethischen und gesellschaftlichen Herausforderungen erfordern Bewertungsverfahren, die mit dieser Komplexität angemessen umgehen und mit adäquater Vorsicht, Verantwortung und Transparenz vorgehen.

¹ Nuffield Council on Bioethics (2016) *Genome editing: an ethical review*; Deutscher Ethikrat (2017) *Keimbahneingriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung* (Ad-hoc-Empfehlung); Nuffield Council on Bioethics (2018) *Genome Editing and Human Reproduction: social and ethical issues*; Deutscher Ethikrat (2019) *Eingriffe in die menschliche Keimbahn*; CCNE (2019) *Opinion 133 on Ethical Challenges of Gene Editing: Between Hope and Caution* (die ethischen Überlegungen der Stellungnahme gelten auch den Auswirkungen von Keimbahneingriffen in anderen Arten, sowohl mit Blick auf die menschliche Gesundheit als auch durch die Störung evolutionärer Systeme).