

Vor wenigen Wochen wurden die Wissenschaftlerinnen Emmanuelle Charpentier vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und Jennifer Doudna von der University of California, Berkeley mit dem Paul-Ehrlich-Preis, einem der renommiertesten Wissenschaftspreise Deutschlands, ausgezeichnet. Ehrlich, der Nobelpreisträger des Jahres 1908 und Namensgeber der Auszeichnung, gilt zu Recht als Begründer der Chemotherapie und Entwickler der ersten Medikamente gegen Krebs und Infektionen. Der Leitspruch seiner Arbeiten lautet: „Zielen lernen durch chemische Variation.“ Ehrlich zielte auf Infektionserreger und Krebszellen mit Hilfe seiner „Zauberkegel“, den Vorläufern heutiger Medikamente.

Waren es bei Ehrlich die „Zauberkegel“, die seinen Ruhm begründeten, so sind es bei Doudna und Charpentier wahrhaftige „Zauberschere“, die sie entwickelten und die heute, hundert Jahre nach den Zauberkegeln, die Biologie und die Medizin zu revolutionieren scheinen. Mit Hilfe dieser Zauberschere, CRISPR/Cas genannt, sind Biologen und Mediziner heute in der Lage, die Erbsubstanz, das Genom, umzuschreiben, es wie einen Buchtext zu edieren. Deshalb wird die neue Methode der „biologischen Textverarbeitung“ auch „genome editing“ genannt.

Die Genomeditierung basiert auf den großen Fortschritten, die die Lebenswissenschaften in den vergangenen Jahrzehnten erzielt haben. Erwin Schrödinger schrieb im Jahre 1943 in seinem Essay „Was ist Leben?“, dass die stoffliche Grundlage des Lebens noch völlig unbekannt sei. Allerdings konnten James Watson und Francis Crick schon 1953 zeigen, auf welcher stofflichen Grundlage die Vererbung beruht, nämlich der Desoxyribonukleinsäure, kurz DNA genannt. Werner Arber und seine Mitsstreiter fanden in den 1970er Jahren heraus, dass es molekulare Scheren gibt, die die Erbsubstanz schneiden können. Auch wenn der Einsatz der Scheren damals noch recht begrenzt war, sie waren doch Türöffner der „klassischen“ Gentechnik. Neben diesen Scheren wurden weitere Faktoren entdeckt, die die losen Enden der geschnittenen Erbsubstanz wieder zusammenfügen, so dass es möglich wurde, im Labor Organismen mit neuen Eigenschaften herzustellen und Gene in Vertreter anderer Arten zu übertragen. So wurden schon damals Gene für menschliches Insulin in Hefe- und Bakterienzellen vermehrt.

Während in den 1970er Jahren diese Techniken ausgefeilt wurden, mehrten sich in der Wissenschaft die Stimmen derer, die außer auf die Potentiale auch auf die möglichen Risiken der neuen biologischen Werkzeuge hinwiesen. Im Jahr 1975 schlugen Wissenschaftler anlässlich einer Tagung im kalifornischen Asilomar Regularien für die sich neu entwickelnde Gentechnik vor. Diese Regeln werden heute noch angewandt. Ihnen liegt die Überzeugung zugrunde, dass die möglichen Risiken, die die neue Technologie birgt, durch konsequente Beachtung von Sicherheitsstandards beherrschbar sind.

Die „klassische“ Gentechnik ist eine Erfolgsgeschichte ohnegleichen. Die neue Technologie hat sich als sehr sicheres Werkzeug für die biologische Grundlagenforschung erwiesen. Sie ist aber auch in vielen Bereichen des Alltags angekommen. Insbesondere die sogenannte „rote Gentechnik“, also ihre Anwendung in der Medizin, hat eine große Zahl von Medikamenten hervorgebracht. Mit ihrer Hilfe kann man beispielsweise Infektionen verhindern – man denke an die Hepatitis-Schutzimpfung – sowie Diabetes durch Insulin behandeln. Auch in der Krebstherapie werden gentechnisch hergestellte Wirkstoffe angewendet. In Deutschland sind momentan mehr als 150 Medikamente zugelassen, die mittels gentechnischer Verfahren hergestellt werden. Die „rote Gentechnik“ erfreut sich in der Bevölkerung großer Zustimmung.

Für die sogenannte „grüne Gentechnik“ gilt dies nicht. In Deutschland und in anderen Staaten der Europäischen Union schlägt der Gentechnik in der Pflanzenzüchtung große Skepsis entgegen. In anderen Teilen der Welt aber ist die grüne Gentechnik sehr weit verbreitet und akzeptiert. So werden momentan auf etwa 14 Prozent der weltweit zur Verfügung stehenden Anbauflächen gentechnisch veränderte Pflanzen angebaut, von Sojabohnen über Baumwolle bis hin zu Raps oder Mais. Die Auseinandersetzungen über die „grüne Gentechnik“ zeigen, dass neben dem fachlichen Diskurs auch ethische und rechtliche Bewertungen für die öffentliche Meinungsbildung über Chancen und Risiken neuer Technologien von großer Bedeutung sind.

Was ist nun das Besondere der neuen Zauberschere, die den Namen CRISPR/Cas („Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated“) tragen? Seit langem ist bekannt, dass Bakterien von sogenannten Bakterienviren abgetötet werden können. Allerdings war auffällig, dass einige Bakterien unter bestimmten Bedingungen resistent gegen diese Viren geworden waren. Die Resistenz war bedingt durch das Wirken der schon erwähnten molekularen Scheren, die die Erbsubstanz der Viren erkennen und diese gezielt zerschneiden. Somit übernehmen die Scheren die Rolle eines „bakteriellen Immunsystems“. Zunächst wurden die CRISPR/Cas-Scheren bei Mikroorganismen beschrieben, die aus salzhaltigen Seen oder aus Joghurtkulturen isoliert worden waren. Später wurde bekannt, dass solche Systeme bei vielen Bakterienarten vorkommen.

Die beiden Wissenschaftlerinnen Charpentier und Doudna konnten nun zeigen, dass der Krankheitserreger *Streptococcus pyogenes* eine besonders effiziente Variante bildet, die CRISPR/Cas9 genannt wird. Die CRISPR/Cas9-Schere arbeitet in drei Schritten: Nach dem Erkennen bestimmter Genomteile schneidet sie chirurgisch präzise Gene aus dem Genomverband heraus, verändert sie oder fügt neue hinzu. Dann wird die entstandene Lücke geschlossen.

Warum ist dieses System so bedeutend für die lebenswissenschaftliche Forschung und die Biotechnologie? Die Antwort ist leicht zu geben: Dieses neue Instrument ist universell, also bei sehr vielen Organismen einsetzbar, es arbeitet sehr präzise, zielt also genau (um Ehrlich zu zitieren) und ist in der Lage, eine große Zahl von Genen sehr schnell und effizient zu verändern. Rückstände von CRISPR/Cas sind im veränderten Genom in der Regel nach kurzer Zeit nicht mehr nachweisbar.

In den vergangenen drei Jahren wurden mittels CRISPR/Cas9 große Fortschritte in der Grundlagenforschung erzielt. So ist es möglich zu untersuchen, welche Gene beziehungsweise Produkte an der Verbreitung von Infektionserregern beteiligt sind oder welche Prozesse bei der Entstehung von Krebs eine besondere Rolle spielen. Erfolgreiche Anwendungen sind im nicht-humanen Bereich in großer Anzahl beschrieben worden. Hierbei geht es unter anderem darum, Pflanzen zu entwickeln, die resistent gegen Trockenheit, Schädlinge und hohen Salzgehalt der Böden sind oder die zur zukünftigen Energieversorgung beitragen können.

Darüber hinaus können Nutztiere, beispielsweise Schweine, genetisch so verändert werden, dass ihre Organe zur Xenotransplantation, das heißt als Ersatz für Organe erkrankter Patienten, geeignet sein könnten. Mit Hilfe des CRISPR/Cas9-Systems wurden zudem Gene aus dem Genom von Schweinen entfernt, die ein Krankheitsrisiko beim Menschen darstellen könnten, so dass durch das Ausschalten dieser Gene die Sicherheit bei möglichen Transplantationen erhöht würde. Aus meiner Sicht sind diese Experimente mit CRISPR/Cas9 ethisch nicht problematisch, da keine neuen spezifischen ökologischen oder medizinischen Risiken zu erwarten sind.

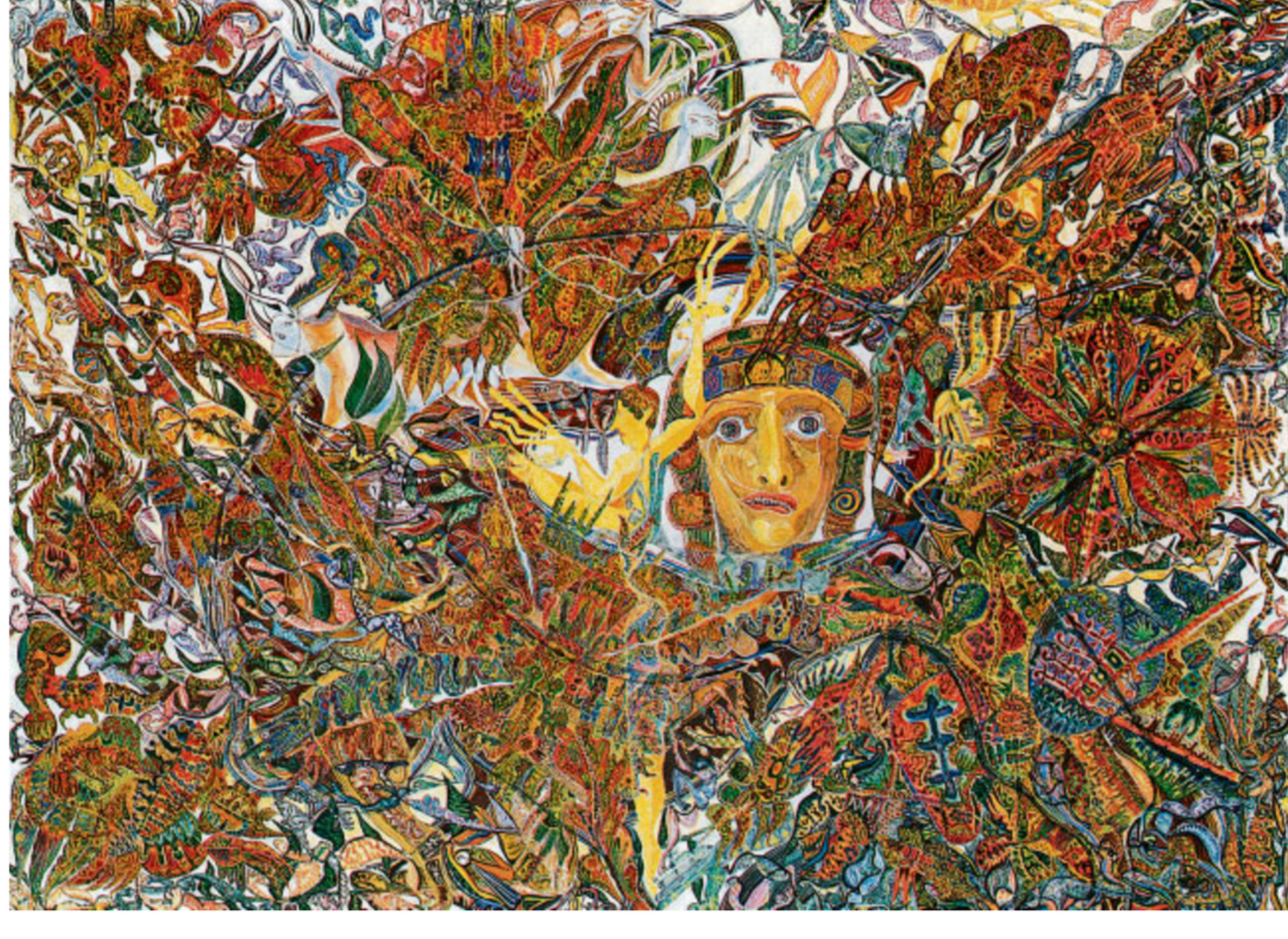
Es gibt allerdings einen neuen Aspekt, der gesondert betrachtet werden muss: Es handelt sich um das sogenannte „gene drive“. Hier wird Erbmateriale auf der Basis von CRISPR/Cas9 in Genome von sich geschlechtlich vermehrenden Tieren oder Pflanzen eingefügt. Dieses Erbmateriale kann sich dann unter den Nachkommen einer bestimmten Art und damit in den folgenden Generationen verbreiten. Eine der praktischen Ideen hierbei ist, die Überträger von Infektionserregern, sogenannte Vektoren, auszuschalten oder sie immun gegen die Erreger zu machen.

Ein solcher Vektor könnte die Aedes-Mücke (auch Gelbfiebermücke genannt)

# Der Grund des Lebens

1832 formulierte Johann Wolfgang von Goethe in einem Gespräch mit Eckermann: „Die Fragen der Wissenschaft sind sehr häufig Fragen der Existenz.“ Dies gilt im Zeitalter der Zauberschere und der Genomeditierung ganz besonders.

Von Professor Dr. Jörg Hacker



sein, die Zika-Viren auf den Menschen überträgt. Auch eine Anwendung des „gene drive“ bei der Anophelis-Mücke Überträgerin des Malaria-Erregers, wird erforscht. Hierdurch könnte die Zahl der momentan 600 000 Todesfälle verringert werden, die jährlich durch Malaria-Parasiten verursacht werden.

Allerdings müssten bei der Freisetzung gentechnisch veränderter Insekten auch ökologische Aspekte bedacht werden. Insgesamt hat die neue Methode des „gene drive“ das Potential für eine neue und innovative Infektionsprophylaxe, die jedoch im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Betrachtung sehr genau analysiert werden muss.

Die Genomeditierung kommt nicht nur bei Bakterien, Insekten, Pflanzen oder Nutztieren zur Anwendung – nein, ein besonders wichtiges Anwendungsgebiet ist die Humanmedizin. Bei der ethischen Bewertung von gezielten genetischen Veränderungen beim Menschen muss zunächst einmal eine fundamentale Unterscheidung der menschlichen Zelltypen vorgenommen werden: Zum einen sind es die somatischen Körperzellen, also Haut-, Herz- oder Muskelzellen, die für die Forschung, aber auch für die Therapie, mit Hilfe von CRISPR/Cas in Frage kommen. Möglich ist aber auch, Zellen der menschlichen Keimbahn zu verändern, also Spermien und Eizellen oder embryonale Zellen im frühen Entwicklungsstadium.

Mittels dieser veränderten Keimbahnzellen kann nicht nur Grundlagenforschung betrieben werden. Es ist auch möglich, diese Zellen wieder in die Keimbahn einzubringen, das heißt, sie zu befruchten und in den Uterus einzupflanzen. Damit würden Individuen entstehen, die ihre künstliche genetische Veränderung an folgende Generationen und damit an den gesamten menschlichen Genpool weitergeben können. Daher ist eine grundsätzliche ethische Bewertung im Hinblick auf die Genomeditierung von somatischen Zellen auf der einen und Keimzellen auf der anderen Seite nötig.

Zunächst zur somatischen Genterapie: Hier wird ein Genabschnitt in Körperzellen, der für eine Krankheit verantwortlich ist, durch einen intakten Abschnitt des Erbgutes ersetzt. Die Genterapie hat schon vor vielen Jahren große Hoffnungen für die Heilungen erblicher Erkrankungen geweckt, die nicht alle in Erfüllung gegangen sind. Immerhin sind jedoch seit dem Jahr 1990 weltweit etwa 2200 Fälle von Genterapie dokumentiert. Durch die CRISPR/Cas-Methode scheint die Genterapie jedoch einen neuen Schub zu bekommen. So sollte es möglich sein, therapeutische CRISPR/Cas-Konstrukte direkt in menschliche Organe einzubringen, um krankheitsverursachende Gene im Körper zu korrigieren. Weiterhin könnten Patientenzellen auch außerhalb des menschlichen Körpers so behandelt werden, dass sie einen bestimmten genetischen Defekt nicht mehr tragen. Die „therapierten“

Zellen, etwa Blut- oder Leberzellen, könnten dann wieder in den Körper des Patienten übertragen werden.

In den vergangenen Jahren sind sowohl in der Grundlagenforschung, aber auch in klinischen Studien eine Reihe von Krankheiten identifiziert worden, bei denen es möglich sein sollte, genterapeutische Behandlungen mittels CRISPR/Cas9 durchzuführen. Dies sind beispielsweise Erkrankungen des Blutsystems wie die Thalassämie, die Sichelzellenanämie oder die Bluter-Krankheit (Hämophilie). Dazu gehören ferner erbliche Erkrankungen wie Chorea Huntington oder die Duchenne-Muskeldystrophie, die meist zu einem langsamen, qualvollen Sterben der Patienten führen. Aber auch erbliche Krebserkrankungen, beispielsweise genetische Veränderungen am sogenannten „Brustkrebsgen“, könnten mittels der Genomeditierung angegangen werden.

Eine wichtige, aber nicht völlig unproblematische Anwendung liegt in der Behandlung der Aids-Erkrankung. Es ist bekannt, dass sich das verursachende HI-Virus an eine bestimmte „Eintrittspforte“ von humanen Abwehrzellen bindet, um sich im menschlichen Körper zu vermehren. Man kann diesen Faktor, das CCR5-Gen, nun so verändern, dass den Viren der Zugang in menschliche Zellen verwehrt wird und es zu einer Art Resistenz der behandelten Individuen gegenüber HIV kommt. Dies führte in einer Studie bei der Hälfte der Patienten dazu, dass sie die bisher benötigten Medikamente vollständig absetzen konnten. Andererseits hat sich herausgestellt, dass dieselbe Veränderung im CCR5-Gen eine erhöhte Anfälligkeit der Individuen gegenüber einem anderen gefährlichen Erreger mit sich bringt, dem West-Nile-Virus. Es wird also, wenn man so will, der Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben.

Hier liegt eines der generellen Probleme bei der Genterapie. Wir wissen noch nicht genau, welche zusätzlichen Funktionen sogenannte Krankheitsmoleküle im hormonellen Stoffwechsel oder in Wechselwirkung mit anderen potentiellen Erkrankungen spielen. Insofern müssen bei der Genterapie solche möglichen Nebenwirkungen sorgfältig analysiert werden. Darüber hinaus ist ein Übergreifen der somatischen genetischen Veränderungen auf Keimzellen zu unterbinden. Sonst käme es zu unerwünschten genetischen Veränderungen. Insgesamt erscheint mir jedoch die Genomeditierung in der medizinischen Grundlagenforschung und bei der somatischen Genterapie ethisch wenig problematisch.

Grundsätzlich ist jetzt auch die Möglichkeit gegeben, mit Hilfe des CRISPR/Cas-Systems sehr präzise Veränderungen der Erbsubstanz an Keimzellen oder Embryonen vorzunehmen. So hat eine chinesische Arbeitsgruppe um Junjiu Huang im April 2015 berichtet, dass sie das Gen für Thalassämie in Embryonen verändern konnten. Die in den Experimenten verwendeten Embryonen waren von vornherein nicht entwicklungsfähig. Dennoch haben diese Arbeiten die internationale Diskussion über die Verantwortbarkeit und die möglichen gesellschaftlichen Folgen der Keimbahnintervention beim Menschen neu entfacht.

Eine Forschergruppe um Kathy Niakan vom Francis Crick Institute in London hat zudem vor kurzem von ihrer Genehmigungsbehörde in Großbritannien grünes Licht für Experimente an entwicklungsfähigen menschlichen Embryonen bekommen. Erforscht werden sollen dabei insbesondere Faktoren, die zur Unfruchtbarkeit führen. Auch wenn in beiden Forschungsvorhaben die Einpflanzung der genetisch veränderten Embryonen in den Uterus nicht beabsichtigt ist, so sind doch grundlegende ethische Fragen berührt.

Öffentlich werden momentan in diesem Zusammenhang die Argumente für oder gegen eine Keimbahntherapie mittels „genome editing“ erörtert. Als Pro-Argument wird angeführt, dass für Nachkommen von Personen, die unter einem bestimmten genetischen Defekt leiden, das Risiko, diesen Defekt zu bekommen, nach Keimbahnintervention praktisch gegen null geht. Allerdings ist die Zustimmung von erst in der Zukunft lebenden Individuen im Hinblick auf diese Experimente naturgemäß nicht einzuholen.

Es gibt aber eine ganze Reihe von Argumenten, die meines Erachtens gegen eine Keimbahnintervention sprechen: Erstens ist seit geraumer Zeit bekannt, dass die Aktivität von Genen durch Umweltfaktoren beeinflusst werden kann. Diese sogenannten „epigenetischen Effekte“ sind bisher wenig verstanden. Durch Keimbahnintervention könnte die Epigenetik der entstehenden Zellen und Individuen so verändert werden, dass es zu unerwarteten negativen Effekten kommt. Dies gilt allerdings auch für genetisch veränderte Zellen oder Organe bei der somatischen Genterapie. Hierbei wäre aber nur der jeweilige Patient betroffen, der seine Einwilligung zur Behandlung gegeben hat, jedoch nicht seine potentiellen Nachkommen.

Zweitens käme die Keimbahntherapie nur bei sehr wenigen monogenetischen Krankheiten in Frage. Das sind Erkrankungen, die nur durch ein Gen beziehungsweise sein Produkt verursacht werden. Es gibt jedoch viele polygenetische Erkrankungen, die mehr als eine Ursache haben. Deren Gene und ihre Netzwerke beginnen wir erst zu verstehen. Gerade die großen Volkskrankheiten wie Herz-Kreislauf-Leiden oder neurologische beziehungsweise psychiatrische Erkrankungen, beispielsweise die Alzheimer-Demenz, sind polygenetisch bedingt.

Drittens können genetische Veränderungen nicht nur bekannte positive Effekte,

sondern auch negative Konsequenzen haben, wie die Problematik der Ausschaltung des CCR5-Gens zeigt.

Viertens ist das Wissen über die Effizienz und die Fehleranfälligkeit der CRISPR/Cas9-Methode bisher noch nicht so weit fortgeschritten, als dass es nicht sogenannte „off target“-Effekte gibt. Diese Effekte sind unerwünschte genetische Veränderungen, die bei der Genomeditierung entstehen können. Beispielsweise könnte es als Konsequenz von „off target“-Effekten auch zu sogenannten Mosaiken kommen, also Individuen, bei denen nur ein Teil der Zellen das veränderte Gen, ein anderer Teil noch das ursprüngliche Gen trägt.

Fünftens ist in diesem Zusammenhang von Belang, dass die einmal in der Keimbahn befindlichen Gene nicht mehr ohne weiteres korrigiert und entfernt werden können, sie sind nicht rückholbar. Dies widerspricht dem erweiterten kategorischen Imperativ des Münchener Theologen und Sozialethikers Trutz Rendtorff, den ich für alle Fragen der Folgenabschätzung neuer biomedizinischer Verfahren für grundlegend halte: „Handle so, dass du der Situation, in der du dich befindest, gerecht wirst und dich durch die Folgen deines Handelns noch korrigieren lassen kannst.“

Zwar führen die Befürworter einer Keimbahnintervention ins Feld, dass in vielen Ländern der Welt, so auch in Deutschland, schließlich auch die Präimplantationsdiagnostik (PID) sowie die Pränataldiagnostik gestattet seien. Bei der PID werden durch In-vitro-Befruchtung erzeugte Embryonen von Trägern einer schweren genetischen Erkrankung dahingehend analysiert, ob diese Embryonen den genetischen Defekt tragen. Zu einer Einpflanzung in den Uterus kommt es in der Regel nur dann, wenn dieser Defekt nicht vorhanden ist. Hier wird also im Grunde ebenfalls die Keimbahn beeinflusst, allerdings wird nicht direkt in das Erbgut eingegriffen. Die Folgen einer PID sind somit nicht zu vergleichen mit einer Keimbahnintervention.

Bei den Argumenten für oder gegen die Keimbahntherapie überwiegen aus meiner Sicht die Argumente gegen ein solches Verfahren, jedenfalls zum jetzigen Zeitpunkt. Dies hat nichts mit metaphysischen Aufladungen zu tun, sondern ist einer rationalen Analyse der entsprechenden Effekte geschuldet. Deshalb sollte ein Moratorium vereinbart werden, um die Keimbahnintervention über einen bestimmten Zeitraum, beispielsweise fünf Jahre, zu untersagen. Während dieser Zeit könnten die wissenschaftliche Entwicklung, aber auch die gesellschaftliche Situation und die ethischen Implikationen sorgfältig analysiert werden.

Ein Moratorium wurde schon von zahlreichen Wissenschaftlern, darunter von David Baltimore, Nobelpreisträger vom California Institute of Technology, vorgeschlagen. Auch die deutschen Wissenschaftsakademien und die Deutsche Forschungsgemeinschaft haben sich für ein solches Moratorium ausgesprochen. Im Dezember vergangenen Jahres fand schließlich in Washington D.C. eine internationale Tagung von Wissenschaftsakademien statt, darunter der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. In deren Verlauf wurde ebenfalls über ein solches Moratorium diskutiert. Zwar ist im Schlussdokument von einem „Moratorium“ nicht die Rede, jedoch verständigten sich die Teilnehmer darauf, zunächst auf unbestimmte Zeit keine Keimbahninterventionen beim Menschen durchzuführen. Die Forschung zur Genomeditierung soll jedoch weiter vorangetrieben werden.

Wichtig bei der Bewertung der ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen der Keimbahnintervention ist die Tatsache, dass es sich hier um eine globale Frage handelt, die auch global angegangen werden muss. Allerdings ist die rechtliche Situation in der Regel durch nationale Gesetze charakterisiert, die genauso wie kulturell bedingte Sichtweisen von Land zu Land stark differieren. In Deutschland die genetische Manipulation von menschlichen Embryonen durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Nicht verboten sind jedoch außerhalb des menschlichen Körpers durchgeführte Experimente an Keimzellen, wenn ausgeschlossen ist, dass diese zur Befruchtung verwendet werden.

Bei einer rechtlichen und ethischen Bewertung der Gesamtsituation werden im Lichte des lebenswissenschaftlichen Fortschritts sicherlich auch die gesetzlichen Grundlagen in Deutschland noch einmal in den Blick genommen werden. Bertolt Brecht hat in seinem „Galilei“ darauf hingewiesen, dass die Wissenschaft die Marktplätze erobern müsse. Dies gilt ganz besonders im Hinblick auf die öffentliche Diskussion über den Einsatz der Genomeditierung.

Veränderungen des menschlichen Genoms, die auf eine künstliche genetische „Verbesserung“ von Menschen zielen, sind aus meiner Sicht vollständig abzulehnen. Derartige Gedankenspiele werden auch als „enhancement“ bezeichnet. Zwar ist die menschliche Geschichte auch eine Geschichte der vom Menschen geschaffenen kulturellen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen für seine biologische Evolution. Allerdings hat der Mensch sein Genom bisher noch nie gezielt und generationsübergreifend verändert. Wäre dies der Fall, so würde der Mensch sich dabei, aus meiner Sicht, überheben.

Der Verfasser ist Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften in Halle (Saale). Wolfgang Klähn, Unsere Welt, 1959/1962, Aquarell, 73 x 102 cm