

»Kranke« Genome heilen?

Euphorie um eine neue Technik – und was dahinter steckt

**Isabelle Bartram (Berlin),
Molekularbiologin und
Mitarbeiterin des Gen-
ethischen Netzwerks**

»Ethische Reflexionen«

»Jahrestagung des Deutschen Ethikrates zu Genom-Editierung findet starke öffentliche Resonanz« stand über der Pressemitteilung des Ethikrats vom 23. Juni 2016.

Referiert wurden hier Einschätzungen mehrerer Experten, darunter zwei, die regelmäßig Gehör in Politik und Ärzteschaft finden. Was sie den Medien erklärten, drucken wir hier auszugsweise: »Peter Dabrock, der Vorsitzende des Deutschen Ethikrates, setzte zur Eröffnung der Tagung hohe Maßstäbe: »Undifferenziertes Bedenken-trägertum ist per se genauso wenig die Aufgabe ethischer Reflexion wie die nachträgliche moralische Weihe schon längst etablierter Verfahren.«

Dabrock zufolge gehe es vielmehr darum zu prüfen, »worauf wir als Gesellschaft uns einlassen oder eben nicht einlassen wollen mit Crispr-Cas9 und Co.« [...] Jochen Taupitz von der Universität Mannheim stellte die geltende Rechtslage vor. Demnach verbiete das Embryonenschutzgesetz zwar die künstliche Veränderung der menschlichen Keimbahn, es enthalte aber erhebliche Unklarheiten und Lücken. Die Begründung des Gesetzgebers, Keimbahninterventionen wegen der damit verbundenen Gefahren für die danach geborenen Menschen unter Strafe zu stellen, könnte, so Taupitz, künftig entfallen, wenn derartige Interventionen hinreichend sicher durchgeführt werden könnten.«

Wer die Vorträge dieser und weiterer Experten in ganzer Länge nachhören will, findet Aufnahmen online auf www.ethikrat.org

Die Zeit von CRISPR-Cas9, der neuen Genome-Editing-Technik, ist auch die Zeit einer Krise des Journalismus, dem die zunehmende Ökonomisierung des Wissenschaftssystems gegenübersteht. Kein Wunder, dass sich ein Großteil der Berichterstattung eintönig unkritisch liest und uns ein neues Zeitalter der Krankheitsheilung und Welthungerlösung verspricht. Was ist tatsächlich neu an CRISPR-Cas9? Welche Potenziale, Interessen und Risiken gibt es?

P assend zur teils euphorischen Darstellung in den Medien wurde die Jahrestagung des Deutschen Ethikrates im Juni vom Vorsitzenden Peter Dabrock mit der Ankündigung einer »Revolution der Denkungs- und Handlungsart« eröffnet. Die neuen Möglichkeiten der Keimbahnveränderungen und ihre ethischen Aspekte sollten in Berlin kritisch diskutiert werden. Klar wurde vor allem, dass auch ein Ethikrat vor dem Hype um den Hoffnungsträger CRISPR-Cas9 nicht gefeit ist.

Bricht man diesen Hype auf ein einziges Wort herunter, lautet es »Präzision«. Ähnliche Methoden des Genome-Editings gab es bereits, aber CRISPR-Cas9 stellt einen weiteren Entwicklungsschritt dar. Diese Techniken haben gemeinsam, dass sie das Erbgut (DNA) an bestimmten Stellen schneiden und den zelleigenen Reparaturmechanismus ausnutzen, der als Reaktion auf den Schaden entweder für eine Inaktivierung des betroffenen Gens sorgt oder eine gleichzeitig eingeschleuste fremde DNA-Sequenz einkopieren kann.

Anders als bei früheren Verfahren wird hier also kein zusätzliches Erbgut an einer willkürlichen Stelle eingefügt, sondern vorhandene Sequenzen sollen »umgeschrieben« werden. Bei bisherigen Genome-Editing-Methoden besteht der DNA-bindende Teil aus Proteinen, also Eiweißen, deren passgenaue Herstellung aufwändig ist. Bei CRISPR besteht dieser Teil jedoch aus einem Stück Nukleinsäure (RNA), ähnlich der DNA – seine Bindungseigenschaften sind daher vorhersagbarer, und er ist wesentlich leichter herstellbar. Zudem können mit dem Verfahren verschiedene Veränderungen gleichzeitig vorgenommen werden. Für die Forschung bedeutet dies vor allem eine große Zeit- und Geldersparnis bei der Erzeugung von Modellorganismen sowie die Option zur Entwicklung von Therapieansätzen, die auf genetischen Veränderungen basieren.

Sicher nicht neu an CRISPR-Cas9 ist, dass seine Anwendung keine Unfehlbarkeitsgarantie beinhaltet. Wie seine Vorgänger verträgt das

System eine gewisse Abweichung der Zielsequenz und schneidet daher auch an anderen Orten im Genom – potentiell tausenden. Dieses Phänomen wird als »Off-Target-Effekt« bezeichnet. Er führt zu einer ungeplanten Inaktivierung von Genen oder Chromosomenbrüchen – und kann damit Krebs oder andere unerwünschte Konsequenzen haben.

Konträr zu diesen methodischen Schwachstellen wird CRISPR-Cas9 gerne als »Genomchirurgie« bezeichnet und in einer Publikation der Brandenburgischen Akademie der Wissenschaft wird gar von »gezielter redaktioneller Bearbeitung« des Genoms geredet. Ein Blick auf den aktuellen Forschungsstand zeigt jedoch, dass von dieser Stufe der Kontrolle und Präzision keine Rede sein kann. Selbstverständlich arbeiten ForscherInnengruppen weltweit an der Optimierung dieser und anderer Methoden. Ein absolut perfektes Genome-Editing-Verfahren ist jedoch höchst unwahrscheinlich.

Auch die Existenz eines »Schalters«, der die Veränderungen reversibel machen soll, wie Wis- ▶

Echtes Moratorium?

Einflussreiche Befürworter des Genome Editings sind die großen Lobbyorganisationen der Forschung. Vier von ihnen veröffentlichten im September 2015 eine gemeinsame Stellungnahme zu »Chancen und Grenzen«. In der Zusammenfassung liest man u. a.:

»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 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.«

› senschaftler auf der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates behaupteten, ist Zukunftsmusik.

Abgesehen von der Imperfektion der Werkzeuge, stellt sich die Frage, in welchem Rahmen eine Anwendung am Menschen gerechtfertigt ist. Bei der Jahrestagung wurde vordergründig über eine Anwendung bei monogenetischen (durch eine einzelne Genvariation ausgelöste) Erkrankungen mit Todesfolge im Kindesalter diskutiert. Anhand dieser Extremfälle wollten einige Mitglieder des Ethikrats eine moralische Pflicht konstruieren, »kranke Genome« zu »heilen«.

Was in der Diskussion jedoch vor allem klar wurde, war ein Unverständnis der Mendelschen Vererbungsregeln. Denn den Fall, in dem Menschen, die selber das Erwachsenenalter erreicht haben, mit 100-prozentiger Wahrscheinlichkeit Nachwuchs mit einer solchen schwerwiegenden monogenetischen Erkrankung zeugen werden, gibt es nicht. Als Reaktion auf diesen Einwand erweiterten die Befürworter das mögliche Anwendungsfeld auf polygenetische (also vermeintlich durch das Zusammenspiel verschiedener Genvariationen ausgelöste) Krankheiten wie Alzheimer und Schizophrenie.

Für keine dieser Krankheiten ist jedoch mit Sicherheit geklärt, welche Gene ob und wie tatsächlich eine Rolle spielen; meist existieren nur statistische Korrelationen zwischen genetischen Variationen und Krankheitsbildern. Erst kürzlich ist eine Studie erschienen, die durch Zusammentragen von bereits vorhandenen Sequenzierungsdaten zeigte, dass von 197 in früheren Studien als »schädlich« klassifizierten Genvarianten weniger als fünf Prozent in der Neuuntersuchung statistisch bestätigt werden konnten. Auf der Grundlage der großen Unterschätzung der Komplexität und Diversität des Erbguts von einer »Heilung von Genomen« zu phantasieren, erscheint also mehr als naiv.

Von der Machbarkeit abgesehen, entlarvt die bereitwillige Ausweitung der Diskussion weg von »schwersten Fällen« das fragwürdige Gesundheitsbild der BefürworterInnen, die von einer Gesellschaft ohne dem, was sie als Krankheit und Behinderung ansehen, träumen. Sollte die Veränderung von Keimbahnzellen jemals genehmigt werden, ist sicher, dass auch hier eine Aufweichung von den »schwersten Fällen« hin zu dem, was momentan noch als »Enhancement« (Verbesserung) rhetorisch geächtet wird, dann doch stattfinden wird.


Verhängnisvoll ist auch die Argumentation jener KritikerInnen von Genome Editing, in der Präimplantationsdiagnostik (PID) eine Alternativmethode zu sehen. Beim PID-Verfahren werden Embryonen ausgewählt, deren Erbgut »gesund« ist, eine Veränderung der »kranken« Genvarianten wäre damit überflüssig. Die Verfügbarkeit einer ethisch ebenso problematischen Methode darf nicht zu einer Legitimierung und

Ausweitung dieser selektiven Praxis führen. Ein realistischeres Anwendungsgebiet für CRISPR-Cas9 ist eine nicht vererbare Veränderung von Körperzellen bei monogenetischen Erkrankungen. Mit dem Einsatz in vivo (innerhalb des Körpers) gehen ähnliche Probleme einher wie bei konventioneller Gentherapie. Denn auch hier sollen Viren verwendet werden, um den CRISPR-Komplex in die Zielzellen zu schleusen. Diese bergen jedoch das Risiko, Krebs auszulösen, und ihre Aktivität ist zeitlich und lokal schwer zu begrenzen. Während solche in-vivo-Therapien mit CRISPR-Cas9 noch an Labormäusen getestet werden, haben ex-vivo-Therapien (außerhalb des Körpers) mit Genome-Editing-Verfahren schon die Klinik erreicht. Sowohl in den USA als auch in China sollen demnächst Phase-I-Studien starten, in der KrebspatientInnen auch erstmals mit CRISPR-Cas9 veränderten Immunzellen behandelt werden sollen. Die körpereigenen Zellen wurden so verändert, dass sie die Krebszellen angreifen sollen. Bei vorherigen Studien mit anderen Methoden war dieser Ansatz bei einigen PatientInnen vielversprechend, andere litten an schwersten Nebenwirkungen, es kam auch zu Todesfällen.

Vor diesem Hintergrund ist es essenziell, dafür zu sorgen, dass der Hype um CRISPR und seine verzerrte Darstellung als präzise Wunderwaffe nicht zu einem verfrühten Einsatz am Menschen führt. Denn hinter der glatten, fehlerfreien Darstellung von CRISPR-Cas9 steckt nicht nur wissenschaftlicher Enthusiasmus, sondern auch ökonomisches Kalkül. Seit Erfindung der Methode herrscht ein erbitterter Kampf um die Patente zwischen den Start-Ups ihrer EntwicklerInnen und weiteren Firmen. Während der Patentstreit die Gerichte beschäftigt, hat ein Wettkampf um die erste erfolgreiche Anwendung von CRISPR-Cas9 am Menschen begonnen.

Kritische Stellungnahme

Momentan setzen sich die meisten AkteurInnen noch für ein internationales Moratorium für Keimbahnveränderungen ein. Dies wird von vielen vor allem mit der technischen Fehleranfälligkeit der Methode begründet. Um nicht nur die methodischen, sondern auch die notwendigen ökonomischen, regulatorischen und gesellschaftlichen Kritikpunkte in den Vordergrund zu rücken, plant das Gen-ethische Netzwerk eine umfassende Stellungnahme zu Genome Editing. Sie wird in diesem Dezember veröffentlicht und sich auf die aktuelle Debatten in der Anwendung der neuen Techniken sowohl in Medizin als auch in der Landwirtschaft beziehen.

Die mediale Überhöhung von CRISPR-Cas9 und nicht zuletzt die Jahrestagung des Deutschen Ethikrates haben gezeigt: Es ist notwendig, diese Diskussion nicht anderen zu überlassen! 

»Aktualisierte Welt- und Menschenbilder«

Genom-Editierung ist für das Bundesforschungsministerium (BMBF) offensichtlich ein Top-Thema. Binnen drei Jahren, bis Ende 2019, wird das BMBF rund 3,5 Millionen Euro für interdisziplinäre Projekte bereitstellen, die ethische, rechtliche und soziale Aspekte sowie »mögliche Anwendungen« der Technik an Menschen, Tieren und Pflanzen untersuchen. Die Kurzbeschreibungen der ausgewählten Projekte geben eine Vorahnung, wohin die Forschungsreise gehen soll, hier nur eine kleine Auswahl: Der Mannheimer Juraprofessor Jochen Taupitz soll »den gesetzgeberischen Handlungsbedarf aufzeigen und einen konkreten Handlungsvorschlag formulieren«. Dabei stelle sich »insbesondere bei der Keimbahntherapie die Frage, ob ein Totalverbot, wie es aktuell besteht, verfassungsrechtlich vorgegeben ist«. An der Medizinischen Hochschule Hannover finden bis Herbst 2018 »zwei Gedankenexperimente« statt – »zur Anwendung der CRISPR/Cas-Technologie in Zygoten und zur Anwendung einer »Ein-Generationen-Keimbahntherapie«. Ein kommunikationswissenschaftliches Teilprojekt an der Uni Halle erforscht, »wie die Vorteile und Risiken der Genomeditierung in die Öffentlichkeit, die Politik und zu den entsprechenden Fachkreisen vermittelt werden können«. ForscherInnen aus Hamburg, Hannover und Oldenburg sollen »didaktische Leitlinien zum Thema Genom-Editierung für Schulen und Hochschulen« entwickeln. Zuvor wollen sie »die ethische Bewertungskompetenz von Schülern und Studierenden« ermitteln. Die Erfassung der »durch die Genom-Editierung aktualisierten Welt- und Menschenbilder« sei wichtig, da die jungen Leute »in Zukunft die Anwender der neuen Technologie sein könnten«, heißt es in der Projektskizze.