

# NOVA ACTA LEOPOLDINA

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

Herausgegeben von Jörg HACKER, Präsident der Akademie

---

NEUE FOLGE

NUMMER 418

---

## **Veränderbarkeit des Genoms – Herausforderungen für die Zukunft**

Vorträge anlässlich der Jahresversammlung  
am 22. und 23. September 2017 in Halle (Saale)

Herausgegeben von:

Jörg HACKER (Halle/Saale)  
Präsident der Akademie



**Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –  
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2019  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart**

Redaktion: Dr. Michael KAASCH und Dr. Joachim KAASCH

Titelbild: fotolia.com – ibreakstock

**Die Schriftenreihe Nova Acta Leopoldina erscheint bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, Bundesrepublik Deutschland.**

Die Schriftenreihe wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie das Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitalisierung des Landes Sachsen-Anhalt.

Wir danken der Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung der Veranstaltung.

#### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Die Abkürzung ML hinter dem Namen der Autoren steht für Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

© 2019 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. – Nationale Akademie der Wissenschaften  
Postadresse: Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale), Postfachadresse: 110543, 06019 Halle (Saale)  
Hausadresse der Redaktion: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle (Saale)  
Tel.: +49 345 47239134, Fax: +49 345 47239139  
Herausgeber: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften  
Printed in Germany 2019  
Gesamtherstellung: Druck-Zuck GmbH Halle (Saale)  
ISBN: 978-3-8047-3757-0  
ISSN: 0369-5034  
Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

# Inhalt

HACKER, Jörg: Vorwort .....	7
HEUER, Rolf-Dieter: Verantwortung der Wissenschaft gegenüber Politik und Öffentlichkeit .....	9
FRITSCH, Johannes: <i>Genome Editing</i> – Die Revolution der Biotechnologie und Biomedizin .....	17
WINNACKER, Ernst-Ludwig: Evolution – Natürlich oder von Menschenhand .....	27
STROEBE, Wolfgang: Gäbe es in Deutschland einen Markt für genetisch veränderte Nahrungsmittel? Eine sozialpsychologische Analyse .....	43
TAUPITZ, Jochen, und DEURING, Silvia: <i>Genome Editing</i> an humanen Zellen vor dem Hintergrund des Embryonenschutzgesetzes und des Grundgesetzes .....	63

# ***Genome Editing* – Die Revolution der Biotechnologie und Biomedizin**

Johannes FRITSCH (Berlin)

## *Zusammenfassung*

Wir erleben gerade eine rasante technologie-getriebene Revolution in der molekularbiologischen Forschung. Diese neue Präzisionsgentechnik wird häufig als *Genome Editing* oder Genomchirurgie bezeichnet. Deren Werkzeuge arbeiten weitaus präziser als konventionelle Techniken, so dass Forscher nun in der Lage sind, eine große Zahl von Genen zeitsparend, effizient und kostengünstig zu verändern. Vor allem die Genschere CRISPR/Cas9 hat sich seit ihrer Entdeckung im Jahre 2012 in Forschungslaboren auf der ganzen Welt etabliert und findet breite Anwendung in der molekulargenetischen Forschung, Biotechnologie und Biomedizin. Genomeditierte Agrarprodukte sind bis zur Marktreife entwickelt worden, deren Regulierung ist jedoch international umstritten. *Genome Editing* birgt auch ein großes Potential für die Erforschung genetisch bedingter Erkrankungen und die Entwicklung neuer gentherapeutischer Ansätze. Besondere Relevanz für die Forschung zur somatischen Gentherapie haben allerdings auch genetische Veränderungen an Keimbahnzellen und frühen Embryonen. Mithilfe sogenannter *Gene Drives* kann sich zur Eindämmung von Infektionskrankheiten verändertes Erbmateriale mit hoher Effizienz unter den Nachkommen von bestimmten Insektenarten und damit theoretisch über eine gesamte Insektenpopulation verbreiten. Die molekularbiologischen Arbeiten und Fortschritte müssen in einen kontinuierlichen öffentlichen Diskurs eingebettet sowie ethisch beurteilt und rechtlich geregelt werden.

## *Abstract*

We are currently experiencing a rapid technology-driven revolution in molecular biology research. This new precision genetic engineering is often referred to as genome editing or genome surgery. The tools for these are far more precise than conventional techniques, enabling researchers to quickly, efficiently and cost-effectively edit a large number of genes. Especially the CRISPR/Cas9 gene scissors has been established in research labs around the world since its discovery in 2012 and it is widely used in molecular genetic research, biotechnology and biomedicine. Genome-edited agricultural products have already been approved, but their regulation is internationally controversial. Genome editing also has great potential for the research on genetic diseases and the development of new gene therapy approaches. Of particular relevance for research on somatic gene therapy, however, are genetic changes in germline cells and early embryos. Using so-called gene drives, altered genetic material can be propagated with high efficiency among the offspring of certain insect species and thus theoretically across an entire insect population in order to contain infectious diseases. Molecular biology work and progress must be embedded in a continuous public discourse, ethically assessed and regulated by law.

## **1. Einleitung**

Seit einigen Jahren findet in der molekularbiologischen Forschung und Anwendung eine rasante technologie-getriebene Revolution statt. Diese wird zum einen durch die großen Fortschritte bei der Genomsequenzierung in den letzten beiden Jahrzehnten ermöglicht, zum anderen durch neu entdeckte Werkzeuge für eine Präzisionsgentechnik – häufig als Genomchirurgie oder *Genome Editing* bezeichnet. Dies hat weitreichende Konsequenzen für die

Möglichkeiten der zielgerichteten Veränderung einzelner Gene bis hin zu ganzen Genomen, etwa in der Tier- und Pflanzenzüchtung oder für die Gentherapie bei genetisch bedingten Erkrankungen des Menschen. Dabei machen wir zum einen große wissenschaftliche Fortschritte im Verständnis der hochkomplexen Vorgänge des Lebens, gleichzeitig wird unsere gesellschaftliche Verantwortung bei der zunehmenden Einflussnahme auf diese Vorgänge immer herausfordernder.

## 2. Anfänge der Gentechnik

Das *Genome Editing* basiert auf zahlreichen Fortschritten, welche die Lebenswissenschaften in den vergangenen Jahrzehnten gemacht haben. Gregor MENDEL beschrieb 1865 erstmals die Vererbungsregeln bei Merkmalen von Erbsen, deren Ausprägung von jeweils nur einem Gen bestimmt wird (monogener Erbgang). Fast 80 Jahre später konnte Oswald AVERY im Jahre 1943 nachweisen, dass die Weitergabe erblicher Information bei Bakterien auf der Übertragung von Desoxyribonukleinsäure (DNA) beruht. Indem James WATSON und Francis CRICK 1953 dann zeigten, dass diese DNA als Doppel-Helix (Abb. 1) aufgebaut ist, legten sie den Grundstein zur Entschlüsselung des Codes für den Bauplan des Lebens. Werner ARBER und Kollegen fanden in den 1970er Jahren heraus, dass es in Bakterien Enzyme, sogenannte Restriktionsendonukleasen, gibt, welche an bestimmten Stellen der DNA einen Doppelstrangbruch einfügen und sie damit schneiden können. Neben diesen Restriktionsendonukleasen, deren Einsatz damals noch recht limitiert war, wurden weitere Enzyme, sogenannte Ligasen, in Bakterien entdeckt, die die Enden der geschnittenen DNA wieder zusammensetzen können. Damit war es erstmals möglich, gezielt DNA-Abschnitte zu verändern oder von einer Spezies in eine andere zu übertragen. So konnte schon sehr früh das Gen für menschliches Insulin in Darmbakterien, *Escherichia coli*-Zellen, vermehrt werden, um dieses Hormon in hochreiner Form als Medikament zur symptomatischen Behandlung von Diabetes mellitus zu produzieren.

Die damals entstandene konventionelle Gentechnik hat sich mittlerweile als sehr sicheres Werkzeug der biologischen Grundlagenforschung und für die biotechnologische Anwendung erwiesen. Neben gentechnisch hergestelltem Insulin sind die Produkte der klassischen Gentechnik längst in vielen Bereichen unseres Alltags angekommen – man denke an Waschmittel, Nahrungsergänzungstoffe und Baumwolle. Insbesondere die sogenannte „Rote Gentechnik“ im medizinischen Bereich hat eine große Anzahl von Medikamenten hervorgebracht. Mit ihrer Hilfe kann man beispielsweise Infektionen wie Hepatitis verhindern, Krebserkrankungen therapieren und Gerinnungsstörungen des Blutes behandeln. In Deutschland sind momentan 197 unterschiedliche Wirkstoffe in 249 Medikamenten zugelassen, die mittels gentechnischer Verfahren hergestellt werden.<sup>1</sup>

Während sich die Gentechnik im medizinischen Bereich in der Bevölkerung großer Zustimmung erfreut, gilt dies für die „Grüne Gentechnik“, also bei der Pflanzenzucht und in der Landwirtschaft, nicht. Besonders in europäischen Staaten werden gezielte menschgemachte genetische Veränderungen bei Nutzpflanzen, z. B. die Löschung eines Gens oder die Übertragung von Genen aus einer Spezies in eine andere, mehrheitlich abgelehnt, da sie als „un-

---

1 Stand 14. 8. 2018. Siehe [www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html](http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/amzulassungen-gentec.html).

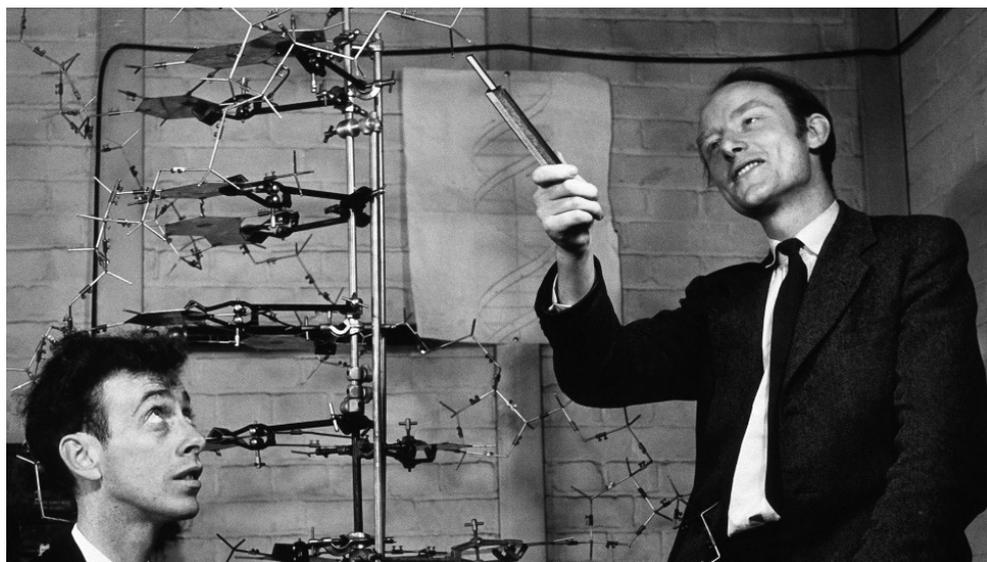


Abb. 1 Francis CRICK (rechts) und James WATSON 1953 mit ihrem Modell zur Doppel-Helix-Struktur der DNA. Quelle: STOCKRAHM 2013 – ZEIT ONLINE © Christie's Images/Reuters

natürlich“ und besonders risikoreich empfunden werden. In anderen Teilen der Welt ist die Grüne Gentechnik aber seit vielen Jahren weit verbreitet und akzeptiert. Hier wurde etwa die Resistenz von Pflanzen gegenüber Trockenheit und Schädlingen, z. B. Fraßinsekten, Mehltau oder bestimmten Bodenbakterien, erhöht. Oder es wurde die Zusammensetzung von Vitaminen, wie dem Provitamin A im sogenannten Goldenen Reis, und Speicherprodukten, wie Fettsäuren und Stärke, angepasst.

Gentechnisch veränderte Organismen (GVO) wurden 2017 auf 190 Mio. Hektar, dies entspricht ca. 14 % des weltweit bearbeiteten Ackerlandes, angebaut. Wissenschaftlich erhobene Daten zeigen, dass bei passenden Standortbedingungen und richtigen Anbaumethoden der Einsatz von diesen GMO in Ertragssteigerungen, höheren Einkommen für die Landwirte und einem verringerten Einsatz von Insektiziden resultieren kann (QAIM 2016). Spezifische Risiken von GMO für Mensch und Umwelt konnten trotz umfangreicher biologischer Sicherheitsforschung nicht wissenschaftlich bestätigt werden<sup>2</sup> und der internationale Trend zu vermehrtem GMO-Anbau ist klar erkennbar. Er steht jedoch im Gegensatz zur politisch-rechtlichen Situation in vielen Ländern, insbesondere in Deutschland, wo inzwischen weder Feldversuche noch kommerzieller Anbau von gentechnisch veränderten Pflanzen stattfinden.

2 Bundesministerium für Bildung und Forschung: 25 Jahre BMBF-Forschungsprogramme zur biologischen Sicherheitsforschung. Abrufbar unter:  
[www.bundesregierung.de/Content/Infomaterial/BMBF/Biologische\\_Sicherheitsforschung\\_pdf\\_1765.html](http://www.bundesregierung.de/Content/Infomaterial/BMBF/Biologische_Sicherheitsforschung_pdf_1765.html).

### 3. Prinzipien der Werkzeuge des *Genome Editing*

Die konventionelle Gentechnik hinterlässt in der Regel leicht nachweisbare Spuren im Erbgut der veränderten Organismen, die diese leicht als GVO kennzeichnen. Häufig handelt es sich dabei um Erbgutabschnitte von Bakterien oder Viren, die als molekulargenetische Werkzeuge benutzt werden. Bei den neuen Genscheren für das *Genome Editing* ist dies anders, denn sie erlauben es, das Erbgut von Organismen weitaus gezielter und kontrollierter zu verändern. Hier sind vor allem die Zinkfinger-nukleasen, TALENs (*Transcription Activator-like Effector Nuclease*) und CRISPR/Cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated*) zu nennen. Da die Anwendung von TALENs und Zinkfinger-nukleasen recht kosten- und zeitintensiv ist, hat sich das unkomplizierte, zeitsparende CRISPR/Cas-Verfahren weltweit als Standardverfahren des *Genome Editing* durchgesetzt.

Die neuen Genscheren sind – anders als die Werkzeuge der konventionellen Gentechnik – nahezu beliebig auf bestimmte Zielsequenzen programmierbar. So kann die Genschere Cas9 mithilfe einer Leit-RNA einen Bereich von ca. 20 Nukleotiden im Genom auffinden und dort schneiden (Abb. 2). Die eigentliche genetische Veränderung erfolgt dann durch eine CRISPR/Cas-unabhängige Reparatur dieses DNA-Schnitts entweder durch die nicht-

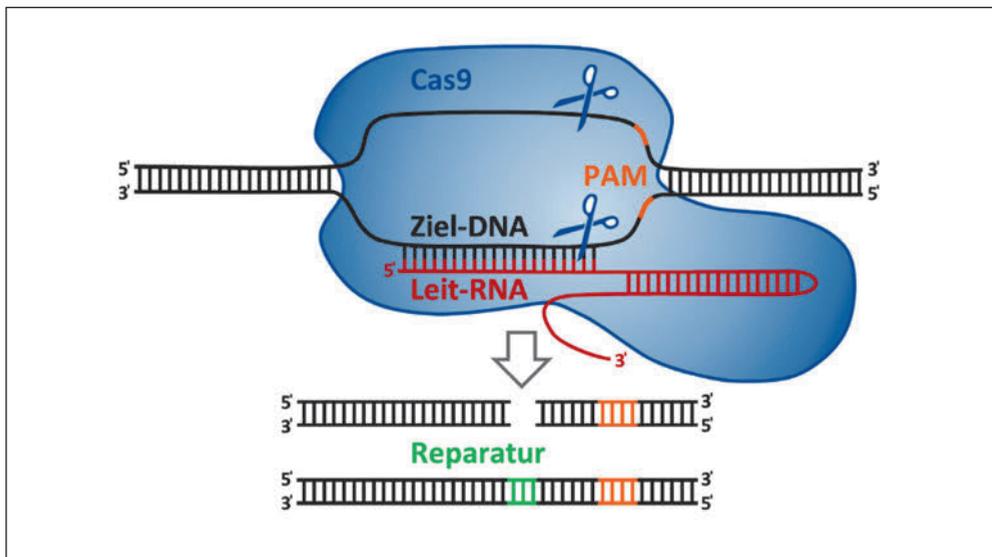


Abb. 2 Schematische Illustration der Funktionsweise von CRISPR/Cas9. CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats*) bezieht sich auf sich wiederholende Sequenzen im bakteriellen Genom. Im Zusammenspiel mit einer Reihe von CRISPR-assoziierten (Cas-) Proteinen bieten die Sequenzen dem Bakterium Schutz vor eindringenden Viren. Cas9, eines der assoziierten Proteine, ist eine Endonuklease, die den DNA-Doppelstrang schneiden kann. Cas9 wird dazu zunächst mithilfe eines 18–20 Nukleotide langen Abschnitts einer gebundenen Leit-RNA (*Guide RNA*) zu seinem Ziel geleitet. Um zu schneiden, muss eine spezifische DNA-Sequenz am 3'-Ende der Leit-RNA liegen. Diese Sequenz wird als *Protospacer Adjacent Motif* (PAM) bezeichnet. Die anschließende CRISPR/Cas-unabhängige Reparatur des DNA-Schnitts kann über zwei Wege erfolgen: Nicht-homologe Endverbindung (*Non-Homologous End-Joining*), die typischerweise zu einer zufälligen Insertion oder Deletion von DNA führt, oder eine homologe Reparatur (*Homologous Repair*), wobei ein homologes DNA-Stück als Reparaturmatrize verwendet wird. © Johannes FRITSCH

homologe Verbindung der DNA-Enden, die typischerweise zu einer zufälligen Insertion oder Deletion führt, oder durch eine homologe Reparatur, wobei ein bereitgestelltes homologes DNA-Stück mit der gewünschten Veränderung als Reparaturmatrize verwendet wird. Neben seiner höheren Präzision ist das CRISPR/Cas-System universell, also bei sehr vielen Organismen, einsetzbar und in der Lage, eine große Zahl von Genen oder nicht kodierenden DNA-Bereichen besonders zeitsparend und effizient zu verändern.

Die Entdeckung des CRISPR/Cas-Systems und seine Entschlüsselung sowie seine Weiterentwicklung zum Standardwerkzeug der Molekularbiologie begann 1993 und dauerte fast zwei Jahrzehnte (LANDER 2016). Seit langem war bekannt, dass Bakterien von Bakteriophagen abgetötet werden können. Allerdings können einige Bakterien unter bestimmten Bedingungen resistent gegen diese Viren werden. Wie sich herausstellte, ist diese Resistenz durch das CRISPR/Cas-System bedingt, welches die DNA der Viren erkennen, gezielt zerschneiden und damit neutralisieren kann. Somit fungiert das CRISPR/Cas-System als eine Art adaptives bakterielles Immunsystem. Die beiden Wissenschaftlerinnen Emmanuelle CHARPENTIER vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin und Jenifer DOUDNA von der *University of California* in Berkeley (CA, USA) konnten schließlich zeigen, dass der Krankheitserreger *Streptococcus pyogenes* eine besonders effiziente Variante mit dem Namen CRISPR/Cas9 bildet. Den beiden Pionierinnen des *Genome Editing* gelang es, erstmals 2012 CRISPR/Cas9 als molekulargenetisches Werkzeug einzusetzen (JINEK et al. 2012). Dies ist ein besonders beeindruckendes Beispiel dafür, wie aus neugiergetriebener Grundlagenforschung in kurzer Zeit eine der bedeutendsten biotechnologischen Anwendungen des Jahrhunderts hervorgehen kann.

#### 4. *Genome Editing* in der Pflanzenzucht

Es ist eine der zentralen Aufgaben der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Politik und Öffentlichkeit zu gesellschaftlichen Herausforderungen, die durch wissenschaftliche Entwicklungen hervorgerufen werden, möglichst neutral und wissenschaftsbasiert zu beraten. Die Leopoldina beschäftigt sich daher schon seit längerem mit Fortschritten der molekularbiologischen Forschung und Biotechnologie und veröffentlicht regelmäßig diesbezügliche Stellungnahmen. So haben die deutschen Wissenschaftsakademien unter Federführung der Leopoldina in ihrer Stellungnahme zu den neuen molekularen Züchtungsmethoden<sup>3</sup> im März 2015 erstmals über das *Genome Editing* informiert und Empfehlungen ausgesprochen. Im September 2015 haben die Akademien dann zusammen mit der DFG in der Stellungnahme *Chancen und Grenzen des genome editing*<sup>4</sup> ausführlich über die aussichtsreichen Potentiale des *Genome Editing*, insbesondere erste Fortschritte bei der Anwendung an menschlichen Zellen, informiert.

Genomeditierte Agrarprodukte sind heute schon bis zur Marktreife entwickelt worden. Aufgrund der hohen Präzision der *Genome-Editing*-Verfahren und des Sachverhaltes, dass die Werkzeuge wieder vollständig aus den Pflanzen entfernt werden können, ist im Ergebnis

---

3 Abrufbar unter: [www.leopoldina.org/fileadmin/redaktion/Publikationen/Nationale\\_Empfehlungen/2015-03-26\\_Ad-Hoc-Stellungnahme\\_Gruene\\_Gentechnik.pdf](http://www.leopoldina.org/fileadmin/redaktion/Publikationen/Nationale_Empfehlungen/2015-03-26_Ad-Hoc-Stellungnahme_Gruene_Gentechnik.pdf).

4 Abrufbar unter: [www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2015\\_3Akad\\_Stellungnahme\\_Genome\\_Editing.pdf](http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf).

häufig nicht mehr nachvollziehbar, ob die Veränderung in den neuen Sorten die Folge einer natürlichen Mutation, einer konventionellen Züchtungsmethode oder eines gezielten molekularbiologischen Eingriffs mittels *Genome Editing* ist. Es ist vor diesem Hintergrund sehr fraglich, ob der vorrangig an bestimmte Verfahren der genetischen Veränderung anknüpfende Regelungsansatz des deutschen und europäischen Gentechnikrechts überhaupt noch praktikabel und zweckmäßig ist. Aus vielerlei Hinsicht erscheint eine Bewertung und entsprechende Regelung der spezifischen Eigenschaften der Produkte der molekularen Züchtung bzw. der konkreten Inhaltstoffe von resultierenden Nahrungsmitteln weitaus sinnvoller. So werden in den USA bereits genomeditierte Champignons, Raps- und Sojapflanzen wie konventionell gezüchtete Sorten reguliert und angebaut, da die jeweiligen genetischen Veränderungen auch mit den konventionellen Züchtungsmethoden hätten erreicht werden können.

Die Wissenschaftsakademien haben sich in der oben genannten Stellungnahme vom März 2015 auch zur neuen *Opt-Out*-Klausel in Richtlinie 2001/18/EG der Europäischen Union (EU) geäußert. Diese Richtlinie stellt es den Mitgliedstaaten seit April 2015 frei, nationale Anbauverbote oder -beschränkungen für bestimmte GVO zu erlassen, selbst wenn diese naturwissenschaftlich als unbedenklich eingestuft und in der EU zugelassen sind. In Deutschland werden von mehreren Seiten seit Jahren pauschale Anbauverbote für GVO bundesweit gefordert. Die Wissenschaftsakademien weisen in diesem Zusammenhang ausdrücklich darauf hin, dass sie durch pauschale, insbesondere naturwissenschaftlich unbegründete Anbauverbote in Deutschland die Forschungs- und Berufsfreiheit, den Schutz des Eigentums sowie die allgemeine Handlungsfreiheit und damit die Chancen der Erforschung, Weiterentwicklung und kommerziellen Nutzung der Grünen Gentechnik akut bedroht sehen. Deutschland und Europa tragen in einer globalisierten Welt mit knappen natürlichen Ressourcen und einer wachsenden Nachfrage eine internationale Verantwortung, die Produktivität der Landwirtschaft unter anderem durch nachhaltige neue Züchtungsmethoden weiter zu steigern. Bei einer Veranstaltung unter dem Titel „Brauchen wir eine neue Gentechnikdefinition?“, die die Leopoldina zusammen mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und dem Deutschen Ethikrat im Februar 2017 in Berlin organisierte, waren sich Experten aus Wissenschaft und Politik einig, dass die Fortschritte beim *Genome Editing* zukünftig auch eine gezielte Ausrichtung der Pflanzenzüchtung auf die ökologisch-orientierte, nachhaltige Landwirtschaft ermöglichen könnte.<sup>5</sup>

Es sollte in diesem Zusammenhang auch betont werden, dass der europäische Gesetzgeber vor Jahren u. a. die Ausnahmeregelung getroffen hat, dass Organismen, deren Erbgut mithilfe radioaktiver Bestrahlung oder chemischer Substanzen verändert wird, nicht als gentechnisch verändert gelten. Bei diesen seit Jahrzehnten praktizierten, als *konventionelle* oder sogar *natürliche* Züchtung eingeordneten zeitaufwendigen Verfahren entstehen häufig viele Tausend über das gesamte Erbgut der Kulturpflanzen verteilte zufällige Mutationen, von denen in der Regel nur ein verschwindend geringer Anteil letztlich für die erwünschten Züchtungserfolge verantwortlich ist. Eine Vielzahl der heute allgemein akzeptierten Kulturpflanzen, z. B. Gerste, Weizen, aber auch Pflanzen wie der Grapefruitbaum, wurde auf diese Weise gezüchtet, so dass Verbraucher tagtäglich umfassend erbgutverändertes Getreide, Obst und Gemüse konsumieren; Produkte also, die im Sinne des Gentechnikgesetzes jedoch nicht als gentechnisch verändert gelten.

---

<sup>5</sup> Siehe Dokumentation der Veranstaltung unter:  
[www.leopoldina.org/wissenschaft/thema-genomchirurgie/brauchen-wir-eine-neue-gentechnik-definition/](http://www.leopoldina.org/wissenschaft/thema-genomchirurgie/brauchen-wir-eine-neue-gentechnik-definition/).

Hier bieten die Methoden des *Genome Editing* weitaus kontrollierbarere und effizientere Möglichkeiten der Züchtung. Deren Forschungs- und Anwendungsperspektive ist allerdings in Anbetracht aktueller Entwicklungen in Europa stark in Frage gestellt. So hat der Europäische Gerichtshof im Juli 2018 festgestellt, dass jede Pflanze, die mittels *Genome Editing* verändert wurde, unabhängig von der Art der genetischen Veränderung der strengen Regulierung des Gentechnikrechts unterliegen muss.<sup>6</sup> Um also in Europa auf den Markt zu gelangen, müssen diese Sorten den langwierigen, kostenintensiven Zulassungsprozess der EU durchlaufen. Damit wird die Erforschung und Entwicklung vorteilhafter Pflanzen mittels *Genome Editing* in Europa unattraktiv, und sie bleibt entweder ganz aus oder die Firmen wandern ab, beispielsweise in die USA.

## 5. Gene Drives

Im Zusammenhang des *Genome Editing* gibt es einen Aspekt, der gesondert betrachtet werden muss: sogenannte *Gene Drives*, die nun mithilfe des *Genome Editing* erstmals in den Bereich des Möglichen rücken. Hier wird Erbmateriale auf der Basis von CRISPR/Cas9 in das Genom von sich geschlechtlich vermehrenden Tieren oder Pflanzen eingefügt. Dieses Erbmateriale kann sich – zumindest unter Laborbedingungen – mit hoher Effizienz unter den Nachkommen einer bestimmten Art und damit in den folgenden Generationen über eine gesamte Population dieser verbreiten. Eine der praktischen Ideen hierbei ist, die Überträger von Infektionserregern, sogenannte Vektoren, gegen jene Erreger resistent zu machen oder die Population des Überträgers so stark zu dezimieren, bis die Erreger mangels funktionierender Infektionskreisläufe verschwinden.

Ein solcher Vektor könnte die *Aedes*-Mücke, auch Gelbfiebermücke genannt, sein, die Zika-Viren auf den Menschen überträgt. Die Viren werden u. a. verantwortlich für weltweit auftretende Missbildungen bei Neugeborenen gemacht. Auch eine Anwendung des *Gene Drive* bei der *Anopheles*-Mücke, dem Überträger des Malaria-Erregers, wird intensiv erforscht. So könnte es zu einer Reduktion der momentan durch die Malaria jährlich verursachten ca. 400 000 Todesfälle kommen. Allerdings zeigen neuere Ergebnisse auch, dass die genetische Vielfalt und Evolutionsprozesse in Wildtierpopulationen schnell zu einer Anreicherung von Individuen führen können, die resistent gegenüber *Gene Drives* sind (CHAMPER et al. 2017, KARAMI NEJADRANJBAR et al. 2018).

Auch die ökologischen Auswirkungen der Freisetzung derart genetisch veränderter Insekten sind bisher kaum abschätzbar. Die für eine Freisetzung erforderliche biologische Sicherheitsforschung und Risikoabschätzung stellen eine große Herausforderung dar. Zudem ist auch die Entwicklung entsprechender Rückholmaßnahmen und internationaler Regularien geboten.<sup>7</sup> Hier sollte neben klassischen Risikobewertungen für die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen unbedingt auch der potentielle Nutzen solch innovativer Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe bedacht werden.

6 Zum Urteil siehe:

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=204387&pageIndex=0&doclang=DE&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=742142>.

7 Vgl. OYE et al. 2014.

## 6. Genome Editing an humanen Körperzellen

Auch für die Biomedizin bedeuten die neuen Möglichkeiten des *Genome Editing* eine Revolution, denn sie bergen ein großes wissenschaftliches Potential für die Erforschung von genetisch bedingten Erkrankungen, etwa in genomeditierten Stammzelllinien oder Tiermodellen, und für die Entwicklung neuer gentherapeutischer sowie weiterer Therapieansätze.

Für die Behandlung von monogenen Erkrankungen, d. h. solchen, die auf einem Defekt in einem einzelnen Gen beruhen, aber auch Infektionskrankheiten, wie der HIV-Infektion, werden durch die neuen Methoden große Fortschritte erwartet, so wie es einst im Zuge der ersten klinischen Versuche zur Gentherapie beim Menschen in den 1980er Jahren der Fall war. Damals verwendete man noch recht unspezifisch genverändernde Virusvektoren. Die großen, teils überzogenen Hoffnungen, die Wissenschaftler damals bei Patienten weckten, wurden leider selten erfüllt, und es zeigten sich unvorhergesehene Nebenwirkungen, da auch nicht intendierte Genveränderungen auftraten.

Mithilfe der neuen Genschere könnten in Zukunft die für die jeweilige monogene Erkrankung verantwortlichen Gendefekte präzise korrigiert werden. Man sollte jedoch mit Heilversprechen weiterhin zurückhaltend sein. Die Anwendung von CRISPR/Cas9 ist zwar einfach, zielgenau und vergleichsweise kostengünstig. Dennoch ist die Voraussetzung für sichere genchirurgische Eingriffe beim Menschen zunächst auch ein hinreichendes Verständnis von den Wechselbeziehungen in sehr komplexen Systemen. Dafür bedarf es vorerst noch weiterer sorgfältiger Grundlagenforschung und umfassender klinischer Studien.

Bei der somatischen Gentherapie, d. h. an Körperzellen, mittels *Genome Editing* sind die Veränderungen in der Regel nicht erblich. In China und den USA laufen bereits erste klinische Studien zu Gentherapien mittels Zinkfinger-nukleasen<sup>8</sup> und CRISPR/Cas-Verfahren<sup>9</sup> zur Behandlung von monogenen Erbkrankheiten und Krebserkrankungen. Für den Einsatz der Genschere direkt im Menschen ist es derzeit allerdings noch eine große Herausforderung, wie man das gesamte betroffene Körpergewebe, z. B. das Nerven-, Muskelgewebe oder solide Tumoren, mit den Genschere erreicht. Dazu ist auch 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. Insbesondere will man auch die Veränderung von Keimbahnzellen (z. B. Eizellen, Spermien und ihre direkten Vorläuferzellen) im Rahmen einer solchen Therapie vermeiden, da diese erblich wären und damit an folgende Generationen weitergegeben werden können.

Darüber hinaus sollen Nutztiere, beispielsweise Schweine, genetisch so verändert werden, dass ihre Organe zur Xenotransplantation, also als Ersatz für erkrankte Organe im menschlichen Körper, geeignet sind. Hierfür wurden mithilfe von CRISPR/Cas9 beispielsweise endogene Viren aus dem Genom von Schweinen entfernt, die nach Transplantation des jeweiligen Organs andernfalls eine schwere Infektion bzw. unerwünschte Veränderungen bis hin zu Tumoren in Patienten auslösen können.<sup>10</sup> Weiterhin wird versucht, die Tiere immunogenetisch dem Menschen ähnlicher zu machen, um Abstoßungsreaktionen durch das menschliche Immunsystem zu minimieren.

---

8 Siehe <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=zinc+finger>.

9 Siehe <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=crispr&cntry=&state=&city=&dist=>.

10 Siehe NTU et al. 2017.

## 7. Forschung an humanen Embryonen

Aktuell werden häufig ethische Aspekte der Keimbahntherapie – bis hin zu dem in Medien oft angeführten „Designerbaby“ – diskutiert. Diese Therapieform ist allerdings noch unrealistisch, da wir für solche generationsübergreifenden Eingriffe das komplexe Zusammenspiel unserer Gene untereinander und mit den einwirkenden Umweltfaktoren noch nicht hinreichend verstehen. Die Wissenschaftsakademien und die DFG haben sich Ende 2015 dafür ausgesprochen, dass jede gezielte künstliche Keimbahnveränderung mit Auswirkungen auf einen später geborenen Menschen beim derzeitigen Stand der Forschung unterbleiben sollte.<sup>11</sup> Allerdings haben genetische Veränderungen an Keimbahnzellen und frühen Embryonen auch besondere Relevanz für die Forschung zur somatischen Gentherapie. Dies wird bereits in mehreren international angesehenen Forschungsinstitutionen, wie dem Karolinska-Institut in Schweden, dem Francis-Crick-Institut in London und dem *Center for Embryonic Cell and Gene Therapy* in den USA untersucht. Dabei können die Ursachen von Erbkrankheiten, die etwa zu Stoffwechselstörungen, Unfruchtbarkeit oder hohen Risiken für Fehlgeburten führen, mittels CRISPR/Cas an diesen Zellen weitaus besser erforscht werden als mit den konventionellen Methoden der klassischen Gentechnik.

Die Forschung an menschlichen Embryonen, selbst in sehr frühen Stadien wie der einzelligen Zygote, ist in vielen europäischen Staaten bei Androhung von Strafe verboten, in Deutschland etwa durch das Embryonenschutzgesetz von 1990.<sup>12</sup> Das Embryonenschutzgesetz deckt jedoch nicht alle Fragen ab, die die neuen Methoden des *Genome Editing* aufwerfen. So ist z. B. fraglich, ob hinreichend sichere genetische Eingriffe an Embryonen, die ihrem Erhalt, also ihrer Gesundheit dienen, überhaupt in Deutschland noch verboten wären. In dem engen gesetzlichen Rahmen des Embryonenschutzgesetzes ist auch die klinische Entwicklung und Anwendung von Keimbahntherapien in Deutschland nicht möglich. Eine Expertengruppe der Leopoldina hat dazu im März 2017 das Diskussionspapier *Ethische und rechtliche Beurteilung des Genome Editing in der Forschung an humanen Zellen* veröffentlicht.<sup>13</sup> Die Autorengruppe möchte mit der Veröffentlichung darauf hinweisen, dass ein kontinuierlicher, breiter öffentlicher Diskurs über das *Genome Editing* an humanen Zellen, wie er international bereits intensiv geführt wird, auch in Deutschland geboten ist.

---

11 Siehe Stellungnahme *Chance und Grenzen des genome editing*. Abrufbar unter:

[www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2015\\_3Akad\\_Stellungnahme\\_Genome\\_Editing.pdf](http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf).

12 Hinsichtlich der anspruchsvollen ethisch-juristischen und sozialpolitischen Abwägungen des *Genome Editing* beim Menschen sollte auf die ausführliche Stellungnahme *Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie* (2015) der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften hingewiesen werden. Abrufbar unter: [www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW\\_Genomchirurgie-beim-Menschen\\_PDF-A1b.pdf](http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf).

13 Abrufbar unter: [www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2017\\_Diskussionspapier\\_GenomeEditing.pdf](http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017_Diskussionspapier_GenomeEditing.pdf).

Literatur

- CHAMPER, J., REEVES, R., OH, S. Y., LIU, C., LIU, J., CLARK, A. G., and MESSER, P. W.: Novel CRISPR/Cas9 gene drive constructs reveal insights into mechanisms of resistance allele formation and drive efficiency in genetically diverse populations. *PLoS Genetics* 13/7, e1006796 (2017)
- KARAMI NEJAD RANJBAR, M., ECKERMANN, K. N., AHMED, H. M. M., SÁNCHEZ C. H. M., DIPPEL, S., MARSHALL, J. M., and WIMMER, E. A.: Consequences of resistance evolution in a Cas9-based sex-conversion suppression gene drive for insect pest management. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115/24, 6189–6194 (2018)
- JINEK, M., CHYLINSKI, K., FONFARA, I., HAUER, M., DOUDNA, J. A., and CHARPENTIER, E.: A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337/6096, 816–821 (2012)
- LANDER, E. S.: The heroes of CRISPR. *Cell* 164/1–2, 18–28 (2016)
- NIU, D., WIE, H. J., LIN, L., GEORGE, H., WANG, T., LEE, I. H., ZHAO, H. Y., WANG, Y., KANN, Y., SHROCK, E., LESHA, E., WANG, G., LUO, Y., QING, Y., JIAO, D., ZHAO, H., ZHOU, X., WANG, S., WIE, H., GÜELL, M., CHURCH, G. M., and YANG, L.: Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* 357/6357, 1303–1307 (2017)
- OYE, K. A., ESVELT, K., APPLETON, E., CATTERUCCIA, F., CHURCH, G., KUIKEN, T., BAR-YAM LIGHTFOOT, S., MCNAMARA, J., SMIDLER, A., and COLLINS, J. P.: Regulating gene drives. *Science* 345/6197, 626–628 (2014)
- QAIM, M.: *Genetically Modified Crops and Agricultural Development*. New York: Palgrave Macmillan US Springer 2016
- STOCKRAHM, S.: Francis Crick und James Watson. Zwei Chaoten knacken die DNA. Mit Glück und kaum Sachverstand entdeckten Francis Crick und James Watson 1953 die Struktur des Erbguts. Dafür gab es den Nobelpreis. ZEIT ONLINE 25. April 2013, aktualisiert 30. März 2014

Dr. Johannes FRITSCH  
Leiter der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Ausschusses  
zum Umgang mit sicherheitsrelevanter Forschung  
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –  
Nationale Akademie der Wissenschaften  
Friedrichstraße 79  
10117 Berlin  
Bundesrepublik Deutschland  
Tel.: +49 160 91212676  
Fax: +49 30 203 8997409  
E-Mail: johannes.fritsch@leopoldina.org