

Bundesarbeitsgemeinschaft

Christinnen und Christen bei
BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN

André Kreye, Sprecher
Rosenfelder Ring 18, 10315 Berlin
Tel.: 0179-79 77 317
Mail: andre.kreye@posteo.de

Katrin Schleenbecker, Sprecherin
Nelkenstr. 41, 45352 Heuchelheim
Tel.: 01578-67 85 714
Mail: katrin@schleenbecker.eu

www.gruene-bag-christInnen.de

(Prof. Dr. Uwe Gerber, Universität Basel/ Schopfheim)

Die sogenannte Gen-Schere: CRISPR/Cas9 wird wie alle Technik ein Segen und Fluch zugleich sein.

(A) Die molekulare 'Gen-Schere' als neue Methode der Genomchirurgie

Die Gesellschaft steht mit dieser Entdeckung vor der Frage: ob genetische Eingriffe nicht nur in Körperzellen (somatische Zellen) erlaubt sein sollen (einschließlich der Präimplantationsdiagnostik), sondern weitergehend therapeutische und gezielt verändernde Eingriffe in die menschliche Keimbahn? Der Deutsche Ethikrat hat sich bei seiner Jahrestagung im Sommer 2016 mit dem Thema CRISPR/Cas9 befasst, um anlässlich entsprechender Experimente, z.B. in China, mehrheitlich im Verbund mit weiteren betroffenen Institutionen, wie z.B. der Deutschen Forschungsgemeinschaft, für ein internationales zeitlich begrenztes Moratorium einzutreten. Und die Ärzteschaft fordert "eine breite gesellschaftliche Debatte, dann muss der Gesetzgeber entscheiden" (Ärzteblatt 113/ Sept. 2016, 593).

Das Neue der Methode CRISPR/Cas9

Die CRISPR/Cas9-Technologie (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) eröffnet Möglichkeiten, das Genom von Pflanzen, Tieren und Menschen auf einfache und effektive Weise mit höchster Präzision zu verändern und somit nicht nur somatische Zellen zu behandeln, sondern in die menschliche Keimbahn einzugreifen. Die Forscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna vom Francis-Crick-Institut in London entdeckten 2011 bei ihren Untersuchungen von Abwehrmechanismen von Bakterien,

vornehmlich des von Mandelentzündung bis zu Scharlach auslösenden Streptococcus pyogenes, dass diese Bakterien die DNA der eindringenden Viren einfach zerschneiden und an der Schnittstelle andere DNA-Sequenzen in das Genom integrieren können. Das Bakterium verwendet ein molekülgroßes Instrument, das aus einem 'Sucher' nach der zu schneidenden Stelle in der Sequenz und einer 'Schere' besteht. Deswegen spricht man bei diesem sich in der Grundlagenforschung befindenden Verfahren von Genomchirurgie, Genome-Editierung oder Gen-Editing und von der Genom-Schere (engl. edit: redigieren). Mit diesem der Natur nachgebauten "biologischen Skalpell" kann man DNA-Stränge an exakt fixierten Stellen schneiden und ergänzen, ohne dass artfremde DNA in das Genom hineingebracht wird, und man kann neue spezifische therapeutische Ansätze entwickeln. So werden Pflanzen 'erschaffen', die es bislang so nicht gab, indem z.B. Agrokonzerne Weizen- und Maissorten schädlings-, dürre-, wind- und gegen Klimaschwankungen resistent und glutenärmer machen. Mit dieser 'Herstellung' kann man neue Tiere und könnte man genetisch veränderte Menschen erschaffen. Zunächst aber zielt man auf die Therapie gut erforschter Krankheiten, die auf einem einzigen genetischen Defekt beruhen. Ziel ist dann, eine gesunde Version des defekten Gens in das Erbgut der Patienten einzuschleusen und so den Defekt auszugleichen. Man muss nicht mehr den umständlicheren und risikoreicheren Weg mittels eines Gen-Shuttles gehen.

Man verspricht sich von diesem gen-chirurgischen Verfahren, Reparaturen von Defekten im Erbgut und krankheitsverursachenden Genmutationen "ohne Nebenwirkungen" vornehmen und weitergehend Veränderungen im Sinne von Perfektionierung erreichen zu können. Man kann Sequenzen von DNA-Strängen, die im Zellkern aus Basenpaaren zu Chromosomen aufgewickelt sind, präzise ausschneiden und durch andere DNA-Sequenzen ersetzen.

In Großbritannien sind für ein entsprechendes Experiment mit der Zielrichtung, die Zusammenhänge beim Verfahren der künstlichen Befruchtung (In-vitro-Fertilisation) herauszufinden, 120 Embryonen freigegeben worden, die maximal zwei Wochen alt sein dürfen und aus der Reproduktionsmedizin stammen als überzählige, überflüssige Embryonen. In Deutschland stellt sich die Frage, ob solche Forschung an menschlichen Embryonen aus Stammzelllinien erlaubt werden darf, die vor dem vom Bundestag festgelegten Stichtag des 1. Mai 2007 gewonnen wurden. Die Manipulation an menschlichen Embryonen, die zur Einführung in die Gebärmutter der Eispenderin gewonnen wurden, bleibt weiterhin verboten durch das Embryonenschutzgesetz mit der Regelung der Präimplantationsdiagnostik von 2011.

Das Verfahren

Mit der CRISPR/Cas9-Methode wird mit der sogenannten Guide-DNA die Schnittstelle bestimmt und dann mit dem Cas9-Protein der Schnitt durchgeführt. Damit der durchgeschnittene Strang bzw. Sequenz schnell repariert wird, verwendet man vornehmlich Zellen von Pilzen, Pflanzen und Tieren, die einen echten Zellkern haben (eukaryotische

Zellen). Wird ein Gen gezielt verändert, dann schleust man zusätzlich zur CRISPR/Cas9-Schere ein synthetisches DNA-Stück in die Zellen, das mit der Schnittstelle überlappt und die intendierte genetische Veränderung kodiert. Diese DNA-Sequenz ist so etwas wie die Vorlage für die DNA-Reparatur und veranlasst die Integration der intendierten Veränderung in das Genom.

(B) Abwägungen

Vor- und Nachteile des Editing-Verfahrens

Als Vorteile gelten die unkomplizierte, effiziente, schnelle und kostengünstige Durchführbarkeit des Eingriffs und die hohe Sicherheit, dass dabei keine artfremde DNA in das Genom geraten könne. Befürworter dieser Technik sprechen von einem Quantensprung in der Medizin, die "den Sieg über Erbkrankheiten in greifbare Nähe rückt" (Ärzteblatt 113/Sept. 2016, 577). Gleichzeitig wird bestritten, dass diese Treffsicherheit und Reinheit garantiert werden können, dass das Cas9-Protein immer in allen Zellen die DNA-Sequenz schneidet (Mosaik-Zellpopulation) und eventuell auch unspezifisch andere Bereiche des Genoms schneidet (off-target-Effekte) und Krebs entstehen lässt und dass das Umfeld der Schnittstelle auf die eingesetzte DNA nicht oder unvorhergesehen reagiere. Weitergehend warnen Kritiker davor, dass die Auswirkungen solcher Eingriffe in die Keimbahn auf spätere Generationen nicht absehbar sind und dass durch das Einbringen genetischer Eigenschaften in die Keimbahn 'künstliche' Lebewesen erschaffen werden könnten. Sie weisen deswegen auf die "ethisch unproblematische" und "deutlich risikoärmere" Präimplantationsdiagnostik (PID) hin, die laut Gesetz vom 21.11.2011 in §3a die PID in Risikofällen auf Grund genetischer Disposition seitens der Frau oder/ und des Mannes zulässt. In beiden Fällen wird eine Selektion vorgenommen, im Fall von CRISPR/Cas9 ist weitergehender Manipulation die Tür geöffnet. Als weitere Alternative kann Stammzelltransplantation genutzt werden.

In den USA haben Behörden bereits entschieden, dass z.B. ein Champignon-Zuchtpilz, dessen Genom mit CRISPR/Cas9 editiert wurde, damit er nicht so schnell braun wird, nicht als genetisch verändert gekennzeichnet werden muss. Deswegen wird darüber diskutiert, ob Eingriffe mittels der Gen-Schere nicht genau genommen gentechnikfrei sind, weil sie keine Spuren hinterlassen und 'naturidentisch' sind? Dagegen wird vor allem seitens Umweltschützern argumentiert, dass in das Erbgut eingegriffen werde und deswegen eine unregulierte Zulassung der mit CRISPR/Cas9 veränderten Pflanzen und Tiere nicht zugelassen werden dürfe. (Und während in den USA ein Produkt zugelassen ist, so lange nicht seine Schädlichkeit nachgewiesen ist - im Sinne einer utilitaristischen Ethik -, zählt im europäischen Raum der Prozess der Veränderung oder Züchtung, so dass oft das Vorsorgeprinzip zum Zuge kommt - im Sinne einer eher kantianisch verwurzelten Vorsorgeethik.) Die EU-Kommission beschied Anfragen zur Freisetzung verschiedener Pflanzen mit dem Hinweis, dass man eine einheitliche Regelung oder mindestens Empfehlung für ganz Europa abwarten solle. Wenn diese 'neuen' Pflanzen und Getreidesorten nicht nach dem geltenden 'alten'

Gentechnikrecht behandelt werden würden, dann entfielen langwierige Zulassungsverfahren mit Testreihen und die Pflanzen- und Saatgutindustrie könnte schnelle Gewinne einfahren. Da umgekehrt der Biolandbau dadurch in Existenznot geraten würde, kämpfen Bioproduzenten weiterhin um Abstandsgarantien, Kennzeichnungs- und Haftungsverpflichtungen.

Bei Kulturpflanzen können klassische, langwierige Kreuzungszüchtungen ersetzt werden, und es können solche Resistenzgene, die durch Optimierungsverfahren verloren gegangen sind, wiederhergestellt oder neu eingebaut werden.

Forscher in China haben mit der CRISPR/Cas9-Methode bereits Minischweine hergestellt, die als Haustiere verkauft werden sollen. An der Harvard University sollen mammutähnliche Elefanten hergestellt werden, indem man Gene der ausgestorbenen Mammuts in das Genom der Elefanten einbaut.

In den Lebenswissenschaften werden zell- und tierbasierte Modelle erstellt, um basale Prozesse wie Fertilisation und Zellteilung zu analysieren und um genetisch bedingte Krankheiten wie Muskeldystrophie oder Mukoviszidose präzise erkennen und behandeln zu können durch Genome Editing. Man wird zuerst solche 'monogene' Krankheiten 'entfernen', die durch ein einziges fehlerhaftes Gen verursacht werden, wie z.B. die Sichelzellanämie, Chorea Huntington und andere Muskeldystrophien wie etwa Duchenne. Die größte Hoffnung wird auf die Heilung von Krebserkrankungen gesetzt, indem man die Immunzellen mit CRISPR/Cas9 stärkt oder verändert. - Bei HIV-infizierten Mäusen hat man dasjenige Gen ausfindig gemacht, das den Bauplan für diejenigen Moleküle enthält, an denen die HI-Viren 'andocken'. Man entnimmt der Maus HIV-infizierte Stammzellen, also noch nicht spezialisierte Zellen, schleust die Gen-Schere(n) in diese Zellen ein und führt dann diese veränderten Zellen wieder in die Maus ein. Und dieser Prozess soll zur Heilung von knapp 40 Millionen HIV-erkrankter Menschen erprobt werden, z.B. im Institut für Zell- und Gentherapie an der Universität Freiburg.

Zugleich stellen sich ethische Fragen, z.B. im Blick auf die Evolution: Ob und wie und zu welchem Zweck dürfen wir Menschen in tierisches Erbgut eingreifen und eventuell sogar neue Tiere wie den Mammut-Elefanten oder das Minischwein-Haustier herstellen? Es ergeben sich Fragen im Blick auf das Ökosystem: Man kann das Genom der Anopheles-Mücke dahingehend bearbeiten, dass sie den Malariaerreger nicht mehr übertragen kann. Dadurch lässt sich zwar Malaria eindämmen, aber die damit möglichen Veränderungen im Ökosystem sind nicht absehbar. Es stellen sich ökonomische Fragen: Wer will mit welchen genetisch veränderten Pflanzen und Tieren und mit welchen Neuerschaffungen reich werden? Es entstehen rechtliche Fragen wie z.B. nach der Patentierung.

(C) Anwendung an der menschlichen Keimbahn

Während der zukünftig mögliche Einsatz von CRISPR/Cas9 am individuellen Menschen im somatischen Bereich mit den genannten Risiken der Schnitte an falscher Stelle, die bis zu Krebs auslösen können, von vielen Expertinnen und Experten gut geheißen wird, ist der Eingriff in die menschliche Keimbahn hoch umstritten. Man wendet ein, dass die Würde des Menschen verletzt werde, wogegen die Befürworter meinen, dass die Menschenwürde nicht verletzt sein könne, wenn ein Embryo statt mit seinem natürlichen kranken Genom mit einem medizinisch korrigierten Genom zur Welt käme. Dagegen wird geltend gemacht, dass zur Unverfügbarkeit der menschlichen Identität oder Würde gehöre, "den Menschen nicht gemäß einem von anderen entworfenen Bauplan zu konstruieren und zu produzieren". Deswegen sind nur "risikoarme Eingriffe zur Heilung oder Vermeidung von Krankheiten" moralisch gerechtfertigt, die "auf das Individuum begrenzt bleiben" (Wolfgang Huber: *Ärzteblatt* 113/ Sept. 2016, 593). "Deshalb steht mit der Instrumentalisierung des vorpersonalen Lebens ein gattungsethisches Selbstverständnis auf dem Spiel, das darüber entscheidet, ob wir uns auch weiterhin als moralisch urteilende und handelnde Wesen verstehen können" (Jürgen Habermas: *Die Zukunft der menschlichen Natur*. Frankfurt/M.2001, 121). Darauf hat Reinhard Merkel, Professor für Strafrecht, geantwortet: Selbst wenn man die Verletzung der 'Würde der menschlichen Gattung' behaupten wollte, "ginge es dabei nicht um das höchste, nach Artikel 1 des Grundgesetzes 'unantastbare' Individualrecht der Person, sondern um ein kollektives Gut. Dessen Schutz folgt, wie der aller kollektiven Güter, utilitaristischen Maßgaben; und das bedeutet: er ist abwägbar. Hinter dem fundamentalen Interesse des betroffenen Embryos, nicht schwer geschädigt zur Welt zu kommen, hat er zurückzustehen" (*Ärzteblatt* 113/ Sept. 2016, 594).

Damit hängt der Einwand zusammen, dass alle künftigen Individuen mit dem veränderten Genom nicht ihre Einwilligung geben könnten, die bei allen Eingriffen notwendig ist. Bestritten wird dieser Einwand, weil der Eingriff "lange vor der eigenen Geburt (stattfindet) und mit der Folge, dass man selbst gesund statt genetisch schwer krank geboren wird", keiner Einwilligung bedürfe (Merkel, a.a.O.).

Es wird darauf hingewiesen, dass die Verhinderung erbkranker Kinder mittels PID (Präimplantationsdiagnostik) erreicht werden könnte. Diese Methode ist fraglich, weil nach der Zellteilung nicht alle Zellen gleich sind. Und es geht z.B. gar nicht in Fällen, wenn beide Eltern Träger des Gendefektes sind. Bei polygenetisch bedingten Krankheiten wie z.B. Alzheimer und bei polygenen Dispositionen z.B. zu etlichen Krebserkrankungen müsste man viele Embryonen in vitro erzeugen, um einen einzigen gesunden Embryo finden zu können. Abgesehen davon ist die PID rechtlich begrenzt zugelassen auf das Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit oder hoher Wahrscheinlichkeit einer Fehl- oder Totgeburt.

Neben dem therapeutisch-heilenden Aspekt eröffnet die Gen-Schere die Möglichkeit, solche Embryonen, die mittels eines Gentransfers 'repariert' wurden, zur Weiterverwendung zu nehmen, während die defekten Embryonen selektioniert werden. Und es besteht die

Möglichkeit, durch Genomediting eine genetische Eigenschaft in die Keimbahn einzubringen, die in den Erbanlagen der Eltern nicht vorhanden ist. (Solche aus welchen Gründen auch immer gewünschten Eigenschaften haben meistens komplexe genetische Grundlagen.) Dies läuft auf eine gezielte Veränderung oder Perfektionierung hinaus und wird nahezu ausschließlich abgelehnt.

(D) Ausblick

Eingriffe in die Keimbahn sind in Deutschland grundsätzlich verboten durch das Embryonenschutzgesetz von 2001 und das Gesetz zur Regelung der PID von 2011. Zu diskutieren sind mögliche Anwendungen in der Tier- und Pflanzenzüchtung und bei klinischen Versuchen an Menschen, und zwar in grundlagenforschungs- und anwendungsmedizinischen, rechtlichen, sozialen, ökonomischen, ökologischen und ethischen Hinsichten. Dazu bedarf es der Transparenz aller Verfahren mit CRISPR/Cas9 und der permanenten Aufklärung und Diskussion der Gesellschaft, auch damit kein Rutschbahneffekt eintreten kann. In Deutschland sollen, auch nach Meinung von Bündnis 90/ DIE GRÜNEN, Keimbahn-Intervention und verbrauchende Embryonenforschung weiterhin verboten bleiben, so dass verzweckende, instrumentalisierende Manipulation und Selektion auch mittels der Gen-Schere ausgeschlossen bleiben.

(Basel/ Schopfheim, am 31.Oktober 2017)