



Ein molekulares Skalpell für Eingriffe am Erbgut: Chancen und Risiken des Genome Editing

Kurzfassung der Studie «Genome Editing»



Die Stiftung TA-SWISS, ein Kompetenzzentrum der Akademien der Wissenschaften Schweiz, setzt sich mit den Chancen und Risiken neuer Technologien auseinander.

Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung

Alexander Lang, Armin Spök, Malte Gruber, Dominik Harrer, Caroline Hammer, Florian Winkler, Lukas Kaelin, Helmut Hönigsmayer, Andrea Sommer, Milena Wuketich, Michael Fuchs, Erich Griessler

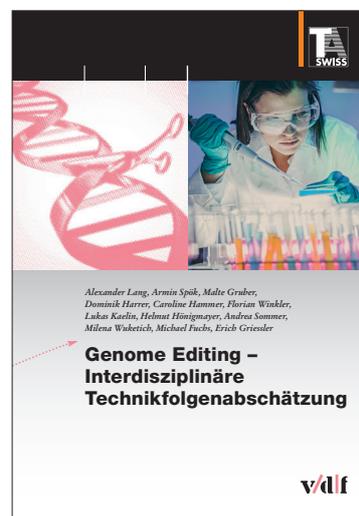
TA-SWISS, Stiftung für Technologiefolgen-Abschätzung (Hrsg.).

vdf Hochschulverlag an der ETH Zürich, 2019.
ISBN 978-3-7281-3981-8

Die Studie steht als eBook zum freien Download bereit: www.vdf.ch

Die vorliegende Kurzfassung ist ebenfalls online verfügbar: www.ta-swiss.ch

Die hier vorliegende Kurzfassung basiert auf einer wissenschaftlichen Studie, die im Auftrag von TA-SWISS von einem interdisziplinären Projektteam unter der Leitung von Dr. Erich Griessler und Alexander Lang vom Institut für Höhere Studien (IHS) in Wien durchgeführt wurde. Beteiligt waren zudem die Technische Universität Graz, die Katholische Privatuniversität Linz und die Universität Luzern. Die Kurzfassung richtet sich an ein breites Publikum und stellt die wichtigsten Resultate und Schlussfolgerungen der Studie in verdichteter Form dar, berücksichtigt aber ebenfalls die im Leitungsausschuss von TA-SWISS kontrovers geführte Diskussion der Studie. Der Leitungsausschuss hat auf dieser Basis eigene Empfehlungen zu Genome Editing formuliert, die in dieser Kurzfassung festgehalten sind.



Genome Editing in aller Kürze	4
Chancen ...	4
Risiken ...	4
... und einige Empfehlungen	5
Den Schriftsatz des Lebens überarbeiten: die Technik des Genome Editings	5
Die Labors laufen sich warm	5
Das bakterielle Immunsystem als Werkzeug	6
Mikroskopische Fördertechnik	6
Fehler sind nicht ausgeschlossen	7
Somatische Gentherapie: Korrektur genetischer Fehlfunktionen	8
Zunächst kein durchschlagender Erfolg	8
Zwei Ansätze für zahlreiche klinische Studien	9
Unterschiedliche Leiden im Visier	9
Wie viel darf Heilung kosten?	9
Hinsichtlich der Risiken mit etablierten Behandlungen vergleichbar	10
Eingriffe in die Keimbahn: Vererbte Behandlungsfolgen	10
Experimente in den USA und in China	11
Forschungsethischer Sündenfall in Fernost	11
Wegbereiterin zur «Perfektionierung» des Menschen?	11
Xenotransplantation: Herz vom Schwein	13
Tierische Spenderorgane: rascher produziert, länger funktionsfähig	13
Tierisches im Menschen	14
Alternativen in den Vordergrund rücken	14
Pflanzen- und Tierzucht: Auf der Schwelle zu einer neuen Agrarrevolution?	14
Gezielt statt zufallsgesteuert	15
Dominant in der Pflanzenzucht	15
Hoffnung auf höhere Erträge bei geringerem Pestizideinsatz	15
Anspruchsvolle Regulierung	16
Fruchtbare Schweine, hornlose Rinder und muskulöse Karpfen	16
Die Würde der Kreatur im Blick behalten	17
Gene Drive: Beschleunigte Evolution	18
Wenn die Vererbung den Turbo zündet	18
Die Tücken der Freisetzung	18
Auch Potenziale für die Umwelt	19
Kommt in Europa nicht in Frage	20
Hohe Erwartungen der Wirtschaft, zurückhaltende Kundschaft	20
Akzeptanz und rechtlicher Rahmen als Schlüsselgrößen	21
Keine eindeutigen Aussagen zum Arbeitsmarkt	21
Empfehlungen des Leitungsausschusses von TA-SWISS	22
Generelle Empfehlungen	22
Anwendungsspezifische Empfehlungen	22

Genome Editing in aller Kürze

Genome Editing – auch «Genomchirurgie» genannt – nutzt den zelleigenen Reparaturmechanismus am Genom, um dieses zu verändern. Damit ermöglicht es präzisere Eingriffe in die Erbsubstanz als die herkömmliche Gentechnik. Sie lässt bisher kaum realisierbare Anwendungen in Medizin sowie Tier- und Pflanzenzucht in greifbare Nähe rücken und könnte gar dazu dienen, ganze Populationen wildlebender Insekten oder Nagetiere genetisch zu verändern.

Chancen ...

In der Medizin könnte Genome Editing Therapien für schwere Erbkrankheiten ermöglichen, für die bis jetzt keine Aussicht auf Heilung besteht. Andere Leiden, die bis anhin mit der lebenslangen Einnahme von Medikamenten in Schach gehalten werden, könnten dank Genome Editing dauerhaft geheilt werden.

Ausserdem könnte Genome Editing dazu beitragen, den Mangel an Spenderorganen zu entschärfen. Die Methode gestattet es, Schweine dem Menschen genetisch anzugleichen und Viren zu beseitigen, die in der Erbsubstanz des Paarhufers verankert sind und bis jetzt als potenzielle Bedrohung für einen menschlichen Organempfänger gelten.

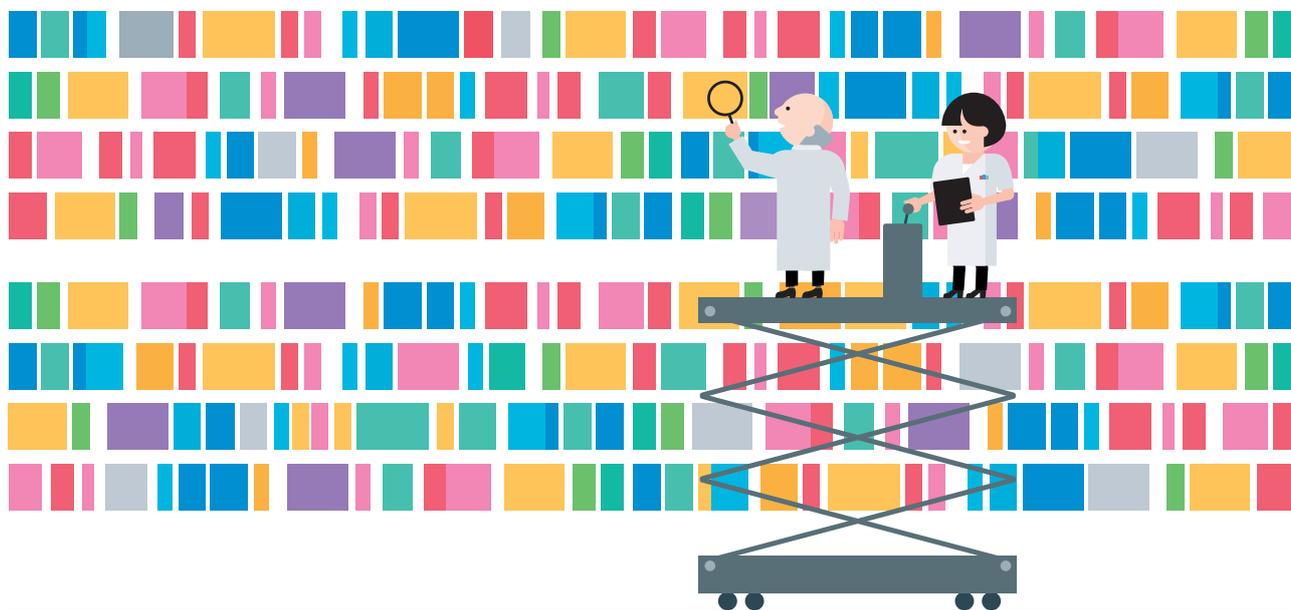
In der Landwirtschaft könnte Genome Editing die Entwicklung neuer Pflanzensorten mit vorteilhaften Eigenschaften erheblich beschleunigen. Für die Tierzucht wäre die Erzeugung von Nutztieren von Interesse, die beispielsweise gegen bestimmte Tierseuchen immun sind.

Schliesslich könnten mittels Genome Editing bestimmte Arten mit «Turbo-Genen» ausgestattet werden, die sich in der wilden Population besonders rasch verbreiten. Durch solche «Gene Drives» könnten der jeweiligen Art erwünschte Eigenschaften verliehen werden, um sie – je nach Zielsetzung – zu dezimieren oder ihre Widerstandskraft, beispielsweise gegen Krankheiten, zu stärken.

Risiken ...

Grundsätzlich birgt die noch junge Methode des Genome Editings – wie herkömmliche gentechnische Verfahren auch – Risiken, die teilweise schwer abzuschätzen sind. Aufgrund der hohen Erwartungen, die Wirtschaft und Medizin an das Genome Editing stellen, drohen Unsicherheiten und fehlendes Wissen ausgeblendet zu werden.

Gentherapien sind kostspielig und verstärken die Tendenz zu einer massiven Verteuerung des



Gesundheitssystem. Würden neue Gentherapien breit angewandt, könnte zum Einen die solidarische Finanzierung des Gesundheitssystem in der Schweiz unter Druck geraten; zum Anderen würde einer Zwei-Klassen-Medizin Vorschub geleistet, wenn sie nur Wohlhabenden zur Verfügung ständen.

Durch Genome Editing erzeugte Pflanzen und Tiere lassen sich oft nicht von solchen unterscheiden, die mit herkömmlichen Züchtungsmethoden entwickelt wurden. Das erschwert sowohl die Regulierung als auch die Kennzeichnung. Die Transparenz und die Wahlfreiheit der Konsumenten sind somit gefährdet.

Gene Drives führen zu potenziell unumkehrbaren Eingriffen in die Natur. Einmal freigesetzt, lassen sich Organismen, die mit solchen «Turbo-Genen» ausgestattet wurden, nicht mehr kontrollieren. Die Gene Drive-Konstrukte könnten auf Arten überspringen, die nicht anvisiert waren. Die ökologischen Folgen lassen sich schwerlich abschätzen.

... und einige Empfehlungen

Wegen der vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten des Genome Editings lassen sich die damit verbundenen Risiken und Chancen nicht gesamthaft abschätzen, sondern müssen für jede Anwendung gesondert ausgeleuchtet werden.

Eine öffentliche Auseinandersetzung mit dieser neuen und kontrovers beurteilten Technik ist unabdingbar. Voraussetzung für eine konstruktive gesellschaftliche Debatte sind möglichst wertneutrale Informationen. Der Austausch sollte offen gestaltet sein, verschiedene Perspektiven erlauben und muss nicht notwendigerweise in einen Konsens münden.

Die Schweiz soll ihre ablehnende Haltung gegenüber Keimbahneingriffen beim Menschen auch auf internationaler Ebene aktiv einbringen.

Eine vollständige Ausführung der Empfehlungen, die der Leitungsausschuss der Stiftung TA-SWISS aufgrund seiner Diskussion der Studienergebnisse abgibt, findet sich im letzten Kapitel.

Den Schriftsatz des Lebens überarbeiten: die Technik des Genome Editings

Die Vielfalt der Lebensformen verdankt sich der genetischen Wandlungsfähigkeit: Veränderungen im Genom führen zu Unterschieden in der äusseren Erscheinung und letztlich auch zu neuen Tier- und Pflanzenarten. Die Wissenschaft nutzt ihre Erkenntnisse über die Prozesse, die zur Reparatur, Aktivierung und Stilllegung von Genen führen, um Mutationen in der Erbsubstanz gezielt herbeizuführen.

Auf den ersten Blick haben die Bierhefe und der südafrikanische Krallenfrosch *Xenopus Laevis* wenig gemeinsam. Und doch dienen beide Organismen in der biologischen Forschung als Modelle, um den vielfältigen Vorgängen im Innern von Zellen auf die Spur zu kommen.

So erkannte Ende der 1980er-Jahre eine Forschungsgruppe am Institut Louis Pasteur in Paris, dass es in der Bierhefe bestimmte Gene gibt, die keine andere

Funktion haben, als sich selber in der Erbsubstanz zu verbreiten. Sie tun dies, indem sie die Bauanleitung für ein Protein (namens «Homing Endonuclease») liefern, das den spiralförmig ineinander gedrehten Doppelstrang der DNA schneidet. Der entstandene Schaden setzt einen Reparaturmechanismus in Gang, der die DNA wieder zusammenfügt und dabei das «eigennützige Gen» als Vorlage für die Reparatur verwendet. Dieses fügt sich dadurch an weiteren Stellen ins Genom ein. In späteren Forschungsarbeiten fand man heraus, wie die Erkennungssequenz des Proteins verändert werden kann, damit es die DNA an einem erwünschten Ort schneidet.

Die Labors laufen sich warm

Etwa zur gleichen Zeit entdeckte eine Gruppe von Wissenschaftlern an der Universität von Cambridge beim südafrikanischen Krallenfrosch fingerförmig

gefaltete, durch Zink-Ionen zusammengehaltene Proteine. Sie heften sich an bestimmte Stellen der Erbsubstanz und aktivieren oder deaktivieren die betreffenden Gene. Diese als «Zinkfinger» bezeichneten Strukturen sind mit einer Art Lesekopf versehen, der ihnen zeigt, an welchem DNA-Abschnitt sie sich festkrallen sollen. Zinkfinger kommen bei den meisten Lebewesen vor; schätzungsweise ein Prozent der menschlichen DNA enthält Regeln für die Bildung von Zinkfingern. Spätere Forschungsarbeiten zielten darauf ab, die Zinkfinger-Proteine mit massgeschneiderten Leseköpfen auszustatten, um ausgewählte Genabschnitte zu aktivieren oder stillzulegen. Allerdings erwies sich die Herstellung solcher «designten» Zinkfinger als aufwendig und teuer.

Nachdem die Forschung etliche der Mechanismen, die Gene ein- oder ausschalten, aufgedeckt hatte, keimte in der Wissenschaft die Erwartung auf, damit gezielt in das Erbgut eingreifen zu können. Voraussetzung dafür war die ab den 1990er-Jahren auf breiter Front betriebene Genom-Sequenzierung. Denn für therapeutische Eingriffe in die DNA muss bekannt sein, welche Genabschnitte für welche biologischen Vorgänge verantwortlich sind.

Das bakterielle Immunsystem als Werkzeug

Zu einem Durchbruch für präzise Veränderungen des Erbguts kam es im Jahr 2012. Dabei machten sich die Forscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna das Erinnerungsvermögen des bakteriellen Immunsystems zunutze: Wenn ein Bakterium den Angriff von Viren überlebt, baut es kurze Stücke der viralen DNA in sein Erbgut ein, um dank dieses «molekularen Gedächtnisses» eine erneute Attacke rascher abwehren zu können. Das Bakterium fügt dabei die viralen DNA-Schnipsel in kurze, sich wiederholende Gensequenzen ein; diese werden CRISPR genannt (für Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

Eine wichtige Rolle im bakteriellen Immunsystem spielt ein Protein namens Cas9. Dieses ist zunächst dafür zuständig, bei der Erstinfektion die virale DNA zu zerschneiden, damit die Schnipsel in die CRISPR-Abschnitte des Bakteriums eingefügt werden können. Bei einem erneuten Virenbefall werden die CRISPR-Abschnitte in Ribonukleinsäure (RNA) umgeschrieben; diese RNA-Moleküle heften sich an Cas9 und dienen ihm als «Sonde», um die eindringenden

Virensequenzen zu erkennen. Sodann schneidet Cas9 die virale Sequenz auf und macht sie dadurch unschädlich; in der Wissenschaftskommunikation hat sich denn auch für Cas9 der Ausdruck «Genschere» weitgehend durchgesetzt. Vom ebenfalls gebräuchlichen Begriff der «Genomchirurgie» für Genome Editing wird in dieser Publikation Abstand genommen, weil er allzu einseitig auf die Medizin ausgerichtet ist.

Bereits ein Jahr später, 2013, fanden Wissenschaftler heraus, dass sich CRISPR/Cas9 nicht nur an Bakterien, sondern auch an wesentlich komplexeren Zellen von Pflanzen und Tieren einsetzen lässt. Auch zeigte sich, dass sich die Genschere mittels spezifisch hergestellter Leit-RNA praktisch an jede beliebige Stelle der Erbsubstanz dirigieren lässt. Cas9 schneidet am erwünschten Ort den DNA-Doppelstrang, und je nachdem, wie die anschließende Reparatur erfolgt, können unterschiedliche Ziele erreicht werden – von der Stilllegung des betroffenen Gens über den Austausch einzelner DNA-Bausteine bis zum Einfügen zusätzlicher Gensequenzen.

Mikroskopische Fördertechnik

Ein CRISPR/Cas9-Konstrukt kann seine Wirkung nur im unmittelbaren Kontakt mit der DNA entfalten. Diese befindet sich bei Pflanzen wie auch bei Tieren im Zellkern, sodass die Genschere dort eingeschleust werden muss. Um dies zu bewerkstelligen, können beispielsweise Fetttropfchen, kleine Eiweissmoleküle oder Nanomaterialien verwendet werden, welche die Zellwand dank unterschiedlicher Mechanismen durchdringen. Sie dienen dadurch als Transportmedium für die angeheftete oder in ihnen eingeschlossene CRISPR/Cas9-Genschere.

Speziell bei Genome Editing von Pflanzen kommt mitunter das in der Natur weit verbreitete *Agrobacterium tumefaciens* zum Einsatz. Dieses Bakterium kann zahlreiche Pflanzen anstecken und ruft in der Regel tumorartige Auswüchse hervor. Damit es ohne unerwünschte Nebenwirkungen als Transportmittel für das CRISPR/Cas9-Konstrukt dienen kann, werden ihm diejenigen Gene entfernt, die das tumorartige Wachstum hervorrufen.

Als besonders effizient gilt die Fördertechnik mittels Viren, welche die Zelle gewissermassen mit der CRISPR/Cas9-Struktur infizieren. Zwar werden zuvor ihre krankmachenden Eigenschaften eliminiert; dennoch gelten virale Träger als potenziell riskant.

Schliesslich kann die CRISPR-Genschere auch mit einer mikroskopisch kleinen Glaspipette injiziert oder mittels Goldpartikel in die Zelle «eingeschossen» werden. Ein anderes Verfahren beruht darauf, die Zellwände durch elektrische Impulse vorübergehend durchlässig zu machen, sodass die CRISPR/Cas9-Struktur eindringen kann.

Fehler sind nicht ausgeschlossen

Obschon Genome Editing mit CRISPR/Cas9 als vergleichsweise präzise gilt, ist es nicht vor Fehlfunktionen gefeit. So sollte es beispielsweise die DNA nur an der erwünschten Stelle schneiden. Da aber bestimmte Gensequenzen mit kleineren Variationen mehrmals in der DNA vorkommen und die CRISPR/Cas9-Struktur über geringfügige Abweichungen hinwegsieht, besteht die Gefahr, dass Genabschnitte verändert werden, die gar nicht anvisiert wurden. Man spricht hier von Off-Target-Effekten, die je nachdem schwerwiegende Folgen haben können.

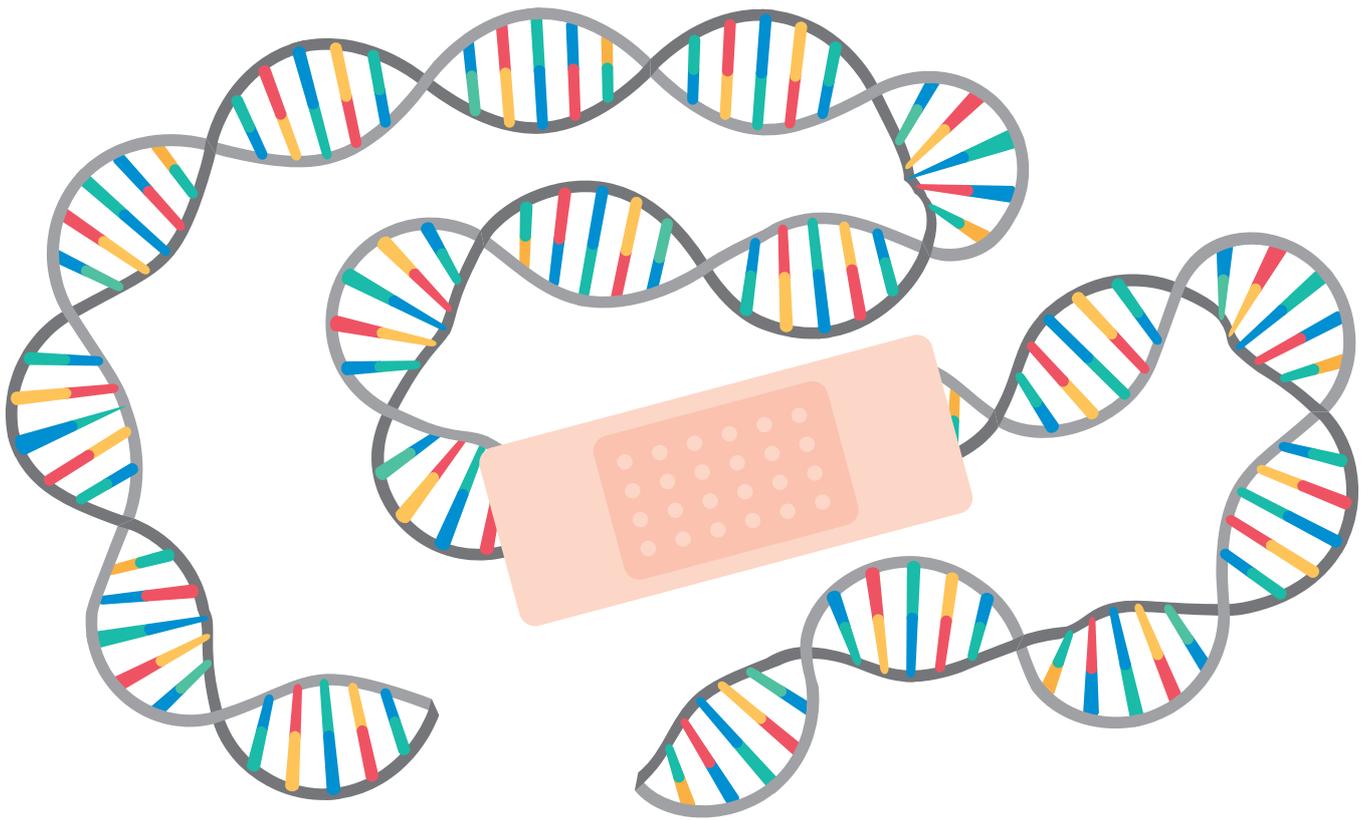
Selbst wenn der Doppelstrangbruch am korrekten Ort erfolgt, steht der Erfolg der Intervention keineswegs fest. Denn wenn beispielsweise eine krankmachende Genvariante korrigiert werden soll, muss

die Reparatur des DNA-Bruchs nach einem genauen Muster erfolgen. Nicht immer läuft aber der zelleigene Reparaturmechanismus nach Vorlage ab, und die Abweichungen verhindern, dass das angestrebte Ziel erreicht wird. Im schlimmsten Fall sind die Effekte sogar schädlich (On-Target-Effekte).

Schliesslich muss die genetische Modifikation in allen behandelten Zellen auf die gleiche Weise stattfinden. Setzt sie sich nur in einem Teil der anvisierten Zellen oder des behandelten Organismus' durch, kommt es zur sogenannten Mosaikbildung. Die DNA und in der Folge der Stoffwechsel verschiedener Zellen weichen dann stellenweise so stark voneinander ab, dass die erwünschte Wirkung nur abgeschwächt auftritt oder es sogar zu ungünstigen Reaktionen kommt.

Off- und On-Target-Effekte sowie Mosaikbildung stehen im Blickpunkt zahlreicher Forschungsprojekte – nicht zuletzt, weil sie Risiken sind, die ausgeschlossen werden müssen, damit die CRISPR/Cas9-Methode die in sie gesetzten hohen Erwartungen erfüllen kann.





Somatische Gentherapie: Korrektur genetischer Fehlfunktionen

Veränderungen im Genom können zu schweren Krankheiten führen. Insbesondere bei Leiden, die auf Mutationen an einem einzelnen Gen zurückzuführen sind, eröffnet Genome Editing Möglichkeiten für neue Therapien.

Sie leiden an chronischem Husten, Atemnot und an häufigen Infekten der Atemwege, laufen Gefahr der Unterernährung, weil ihre Bauchspeicheldrüse nicht gut funktioniert, ausserdem neigen sie zu Leberzirrhosen und Gallensteinen und sind von Osteoporose bedroht: Menschen, die von einer schweren Form der zystischen Fibrose betroffen sind, haben mit einer Vielzahl von Symptomen zu kämpfen. Diese Krankheit wird durch Mutationen an einem bestimmten Gen verursacht. Solche monogenen Krankheiten, die auf Veränderungen eines einzelnen Gens zurückzuführen sind, gelten als besonders aussichtsreiche Kandidatinnen für eine erfolgreiche

Gentherapie. Die Chancen, dass eine solche gelingt, haben sich dank CRISPR/Cas9 erhöht.

Zunächst kein durchschlagender Erfolg

Über die somatische Gentherapie wird seit den 1970er-Jahren nachgedacht. Zum ersten Mal angewandt wurde sie 1990 in den USA, um ein kleines Mädchen mit einer schweren angeborenen Immunschwäche zu behandeln. Über virale «Genfähren» wurden gentechnisch veränderte weisse Blutzellen (sog. T-Zellen), die für die Abwehr von Krankheitserregern zuständig sind, in das Kind eingebracht. Da die modifizierten T-Zellen aber nur während einer beschränkten Dauer im Körper überlebten, führte die Behandlung nicht zur endgültigen Heilung und musste periodisch wiederholt werden.

Als auf den ersten Blick erfolgreicher erwies sich eine 2001 in Frankreich durchgeführte Gentherapie an Kindern, die an einer ähnlichen Immunschwäche litten wie das amerikanische Mädchen. Neun der zehn behandelten kleinen Patienten entwickelten ein funktionierendes Immunsystem. Im folgenden Jahr erkrankten jedoch vier von ihnen an Leukämie, die durch eine bösartige Veränderung ihrer Blutzustammzellen durch die Therapie selbst hervorgerufen worden war.

Verschiedene Misserfolge dämpften die Hoffnungen, die zunächst in die somatische Gentherapie gesetzt worden waren. Die Methode galt zunehmend als riskant und mit Blick auf den Erfolg als unverhältnismässig aufwendig. Doch seit CRISPR/Cas9 zur Verfügung steht, ist das Interesse an diesem Behandlungsansatz wieder stark angestiegen.

Zwei Ansätze für zahlreiche klinische Studien

Bis Ende des Jahres 2018 wurden weltweit rund 3000 klinische Studien zur somatischen Gentherapie bewilligt, die auf die Behandlung unterschiedlichster Leiden von der monogenen Erkrankung über Infektionskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen bis zu verschiedenen Arten von Krebs abzielen. Dabei kommen grundsätzlich zwei Ansätze zur Anwendung.

Im einen Fall wird das jeweilige Genscheren-Konstrukt direkt in die zu behandelnden Organe bzw. in den Organismus eingeschleust (*in vivo*-Ansatz). Ob nun Viren das molekulare Skalpell ins Körperinnere befördern oder andere Vektoren (s. dazu S. 6) – der Transport der Systeme für das Genome Editing in die Zelle ist nach wie vor schwierig. Auch eignen sich nicht alle Ansätze gleichermaßen für sämtliche Krankheiten. Bei gewissen Viren verliert sich mit der Zeit die Wirkung der Gentherapie, sodass sie sich vor allem für kurzfristige Behandlungsziele wie die Immuntherapie bei Krebs eignen. Andere Viren bauen die modifizierte Erbinformation so ins Genom ein, dass der Effekt der Behandlung erhalten bleibt. Der Einsatz von Vektoren ist heikel, und es kann zu gefürchteten Nebenwirkungen kommen. Dazu gehören überschüssige Immunreaktionen, aber auch Krebserkrankungen oder allenfalls auch eine Vergiftung aufgrund der Toxizität nicht-viraler Vektoren.

Im Unterschied dazu werden beim *ex vivo*-Ansatz der kranken Person entsprechende Körperzellen entnommen, im Labor vermehrt, mittels Genome Editing verändert und anschliessend in korrigier-

tem Zustand wieder in den Körper eingebracht. Die *ex vivo*-Behandlung zeichnet sich durch den Vorteil aus, dass im Labor kontrolliert werden kann, ob die genetische Modifikation der Zellen erfolgreich verlaufen ist. Weil zudem bereits veränderte Zellen in den Körper eingebracht werden, kann darauf verzichtet werden, den Patienten Vektoren zur Übertragung von Genen in die Blutbahn zu injizieren.

Unterschiedliche Leiden im Visier

In den vergangenen Jahren konnte die somatische Gentherapie bei der Bekämpfung zahlreicher Krankheiten erste Erfolge verzeichnen. Für einige monogen verursachte Leiden gibt es bereits zugelassene Medikamente, etwa zur Behebung gewisser schwerer Immunschwächen. Für vererbte Netzhauterkrankungen, verschiedene Formen von Muskelschwäche, schwere Bewegungsstörungen und die zystische Fibrose stehen wirksame Behandlungsmöglichkeiten in Aussicht.

Auch bei Krankheiten, die durch das Zusammenspiel mehrerer Gene verursacht werden, verspricht die somatische Gentherapie Besserung – so etwa bei rheumatoider Arthritis, die das Skelett in Mitleidenschaft zieht, oder bei gewissen Herzschwächen. Grosse Anstrengungen unternimmt die Forschung bei der Bekämpfung von Krebs; zwei Drittel der 2017 genehmigten Gentherapieversuche am Menschen befassten sich mit Tumoren. Bereits sind mehrere gentherapeutische Medikamente gegen verschiedene Krebsarten auf den Markt gebracht worden.

Alles in allem wurden in der Europäischen Union seit dem Jahr 2015 neun Medikamente für eine somatische Gentherapie zugelassen.

Wie viel darf Heilung kosten?

Ins Gespräch und dabei in starke Kritik geraten ist die Gentherapie aufgrund ihrer hohen Behandlungskosten. So wurde das im Jahr 2012 zugelassene Medikament Glybera wieder vom Markt genommen, nachdem es bei einer einzigen Patientin zum Einsatz gekommen war – zum Preis von nahezu einer Million Euro.

Der exzessive Preis der neuen Therapien erschreckt die Öffentlichkeit, die sich ohnehin über das teure Gesundheitswesen sorgt. Die Anbieter der neuen Medikamente führen die Ausgaben für Forschung und Entwicklung ins Feld – und weisen darauf hin,

dass eine teure Therapie, die nur ein einziges Mal angewandt werden muss, unter Umständen günstiger ist, als wenn ein Mensch sein Leben lang regelmässig Medikamente einnehmen muss.

Zusammen mit den Krankenkassen arbeiten verschiedene pharmazeutische Firmen an Bezahlmodellen, damit teure Gentherapien für jene, welche sie benötigen, finanziell zu verkraften sind. Erwogen werden beispielsweise soziale Fonds, die von privaten Unternehmen und Versicherungen alimentiert werden und die sozialen Krankenkassen entlasten. Auch ein Bezahlmodell, bei dem die Behandlungskosten nur dann anfallen, wenn die Therapie von Erfolg gekrönt war, wird in Betracht gezogen.

Hinsichtlich der Risiken mit etablierten Behandlungen vergleichbar

Der Möglichkeit, Krankheiten und damit auch Leiden zu verhindern, kommt ein hoher ethischer Stellenwert zu. In der Schweiz ist die Gentherapie zur Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten zwar bewilligungspflichtig, aber grundsätzlich erlaubt.

Aus politischer Sicht wirft in erster Linie die Finanzierung der kostspieligen Behandlungen Fragen auf. Ein breiter Zugang zu diesen neuen Therapien droht, das gesamte Gesundheitssystem massiv zu verteuern und das Solidaritätsprinzip als Basis des gesetzlichen Krankenversicherungssystems zu unterlaufen. Blieben hingegen bestimmte Medikamente Vermögenden vorbehalten, widerspräche dies der Chancengleichheit wie auch dem Gerechtigkeitsempfinden vieler Menschen, die sich gegen eine Zwei-Klassen-Medizin aussprechen.

Was die medizinischen Risiken der somatischen Gentherapie betrifft, sind diese mit jenen vergleichbar, die mit einer Transplantation von Knochenmark oder eines Organs einhergehen. Der Eingriff bleibt auf den jeweiligen Patienten beschränkt, der abwägen muss, ob er mit einer schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung weiterleben oder die Ungewissheiten auf sich nehmen will, die mit einer neuartigen Behandlung einhergehen. Bei Krankheiten, für die bereits herkömmliche Therapien existieren, stellt sich die Frage, ob der Nutzen somatischer Gentherapien die – möglicherweise noch unbekannt – nachteiligen Langzeitfolgen überwiegt.

Eingriffe in die Keimbahn: Vererbte Behandlungsfolgen

Werden bereits aufgetretene Krankheiten mit einer somatischen Gentherapie behandelt, bleiben die therapeutischen Folgen und allfälligen Nebenwirkungen auf die Patientin oder den Patienten beschränkt. Anders bei der Keimbahntherapie: Die dabei am Embryo oder an Keimzellen vorgenommenen Veränderungen am Genom werden an die Nachkommen weitergegeben.

Erkrankungen, die auf Mutationen an einem oder mehreren Genen zurückzuführen sind, können an die Nachkommen vererbt werden. Wie wahrscheinlich es ist, dass ein Kind an der Krankheit seiner Vorfahren leiden wird, hängt von der Art der genetischen Veränderung und deren Vererbungsweg ab. Die Bluterkrankheit etwa, die mehrere Fürstenhäuser im europäischen Hochadel zum Verschwinden brachte, gehört zu den geschlechtsgebundenen Erbkrankheiten: Zwar entwickeln in den allermeisten

Fällen nur die Männer Symptome, doch das Leiden wird durch die Mütter weitergegeben, weil es mit einem Defekt an einem X-Chromosom zusammenhängt. Während im vorigen Jahrhundert an Hämophilie Erkrankte schon in jungen Jahren starben, können sie, dank moderner Behandlungsmethoden und Heilmittel, heute genau so alt werden wie Nichtbetroffene.

Doch es gibt auch gefürchtete Krankheiten wie die Chorea Huntington, die sich erst im Erwachsenenalter manifestiert, zu schweren Bewegungsstörungen und zum frühen Tod führt und für die es noch keine Therapie gibt. Eine solche Krankheit könnte – zumindest in der Theorie – verhindert werden, indem das defekte Gen bereits vor der Geburt, in der Keimbahn des Embryos, «repariert» würde. Sofern es um eine Mutation geht, die von der Mutter weitergegeben wird, wäre es auch denkbar, die

Behandlung an der Eizelle durchzuführen, sodass sich der gentechnische Eingriff am Embryo erübrigt.

In jedem Fall wäre die Keimbahntherapie – wenn sie überhaupt zugelassen würde – jeweils an modernste fortpflanzungsmedizinische Verfahren gebunden. Ei- oder gegebenenfalls auch Samenzellen sowie Embryonen würden im Labor ausserhalb des Körpers der künftigen Mutter behandelt. Höchstwahrscheinlich käme auch die Präimplantationsdiagnostik PID zum Einsatz, um sicherzustellen, dass der Frau tatsächlich ein Embryo implantiert wird, der das fehlerhafte Gen nicht trägt. Dabei stellt sich jedoch zurecht die Frage, wieso nicht gleich auf die PID zurückgegriffen wird.

Experimente in den USA und in China

In der Europäischen Union und auch in der Schweiz sind Eingriffe in die Keimbahn verboten. Die wenigen wissenschaftlich diskutierten Keimbahneingriffe fanden in China und den USA statt. Mit einer Ausnahme handelte es sich dabei um Experimente, bei welchen sich die Embryonen höchstens bis zum 14. Tag entwickeln konnten und nicht verwendet wurden, um eine Schwangerschaft herbeizuführen.

Ein Versuch zielte auf Behandlungsmöglichkeiten der Sichelzellen-Anämie ab, einer Erbkrankheit, die vor allem im Mittelmeerraum, Afrika und Indien vorkommt. Der Erfolg hielt sich in Grenzen: Nur bei knapp einem Drittel der 86 verwendeten Embryonen hatte CRISPR/Cas9 überhaupt einen Effekt hervorgerufen, wobei die angestrebte Veränderung von allen Modifikationen am seltensten auftrat. Unbeabsichtigte und unerwünschte Transformationen dürften letztlich die anvisierten Korrekturen überwogen haben.

Eine andere Forschungsarbeit, die sich mit einer vererbten Herzschwäche befasste, zeigte, dass die Wirksamkeit des Genome Editings je nach Entwicklungsstand des Embryos unterschiedlich ausfällt. Andere Versuche schliesslich weisen darauf hin, dass die Ergebnisse besser ausfallen, wenn nicht ein Doppelstrangbruch repariert, sondern nur bestimmte Basenpaare ausgetauscht werden. Die Ergebnisse deuten auf die grundsätzliche Machbarkeit von Keimbahntherapien hin; sie zeigen aber auch, dass der Ansatz noch weit von einer zuverlässigen Anwendung entfernt ist – von Fragen der ethischen Wünschbarkeit ganz zu schweigen.

Forschungsethischer Sündenfall in Fernost

Ende November 2018 schockierte eine Meldung die Öffentlichkeit, wonach in China Zwillingen Mädchen zur Welt gekommen seien, deren Keimbahn ein Forscher verändert habe, um sie durch eine Modifikation des Gens CCR5 gegen AIDS immun zu machen. Dieses Gen produziert ein Protein, das vom HI-Virus genutzt wird, um in die menschliche Zelle einzudringen. Bei einem der Zwillinge soll es gelungen sein, das Gen vollständig auszuschalten; beim anderen scheint sich die Korrektur nicht in allen Zellen durchgesetzt zu haben, sodass es zu einer sogenannten Mosaikbildung gekommen sein dürfte.

Weltweit wurde das Humanexperiment scharf kritisiert – auch in China selber, wo der zuständige Wissenschaftler beurlaubt wurde. Abgesehen von der grundsätzlichen Kritik am Keimbahneingriff bei Menschen wurde unter anderem bemängelt, es sei nicht nötig, mit riskanten Eingriffen an der Keimbahn gesunder Menschen Resistenzen gegen eine Krankheit zu erzeugen, gegen die verschiedene vorbeugende Massnahmen und wirksame Therapien existierten. Auch sei nicht ausgeschlossen, dass sich die Stilllegung von CCR5 ungünstig auf andere Zellen auswirken könne. Eine neue Studie legt jedenfalls nahe, dass die Inaktivierung dieses Gens die Lebenszeit der Betroffenen verkürzt.

Wegbereiterin zur «Perfektionierung» des Menschen?

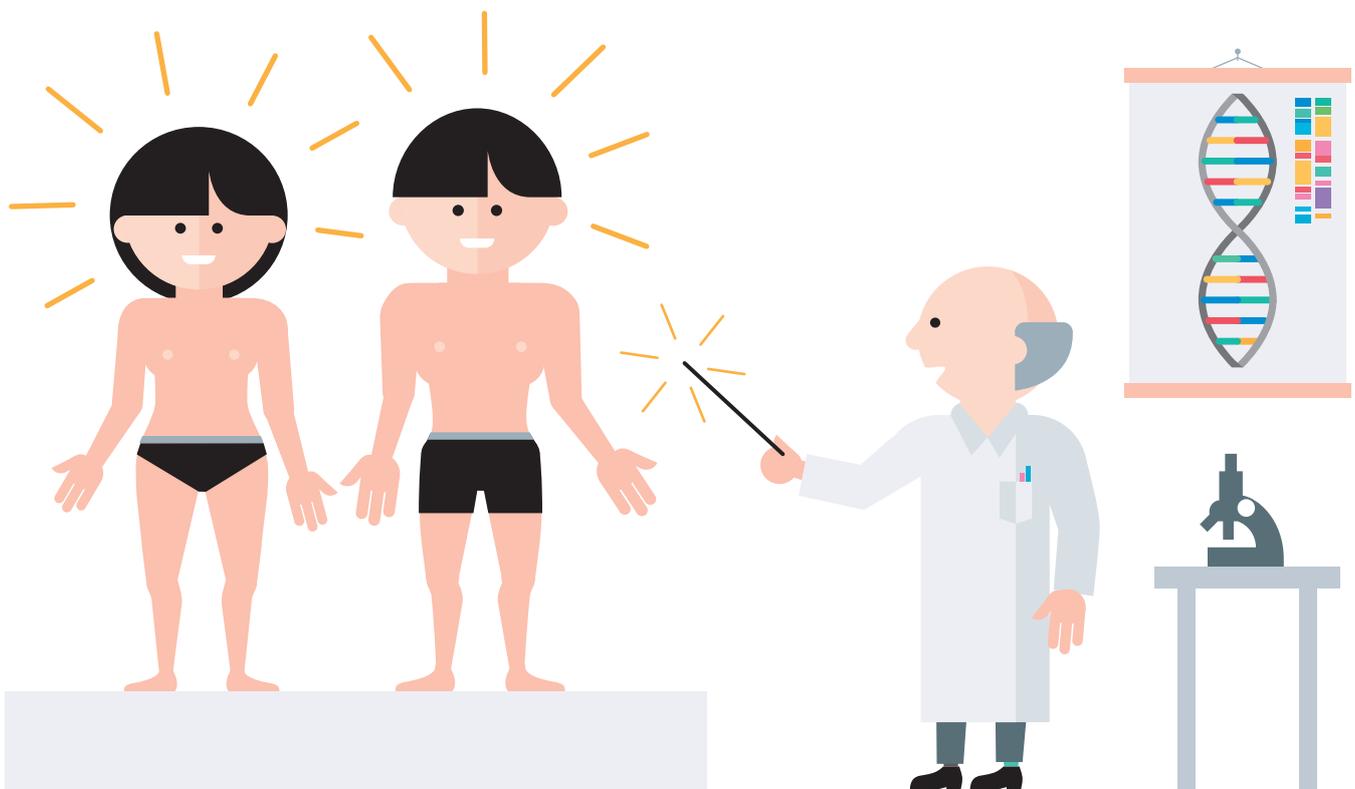
Während die Folgen einer somatischen Gentherapie auf die behandelte Person beschränkt bleiben, übertragen sich Veränderungen der Keimbahn auf die nachfolgenden Generationen. Auch wird die Keimbahntherapie durchgeführt, noch bevor Krankheitssymptome auftreten. Mithin entfällt die Vermeidung von Leiden als Argument für die Durchführung eines solchen Eingriffs – zumal es andere Verfahren gibt, um Embryonen mit krankhaften genetischen Veränderungen frühzeitig zu erkennen und nicht heranreifen zu lassen.

In der Wissenschaftsgemeinschaft herrscht weitgehende Übereinstimmung, dass derzeit noch zu wenig über die Wechselwirkungen unter den verschiedenen Genen und über die längerfristigen Folgen von Veränderungen der Keimbahn bekannt ist, um solche Eingriffe zu therapeutischen Zwecken am Menschen zuzulassen. Zudem sind die technischen Verfahren nicht genügend ausgereift.

Ins Feld geführt werden auch Bedenken, dass Eingriffe in die Keimbahn letztlich gesellschaftliche Ungleichgewichte verstärken und zur Stigmatisierung von Individuen mit bestimmten genetischen Merkmalen führen könnten. Auch gibt es Stimmen, die vor einer Abnahme der Vielfalt beim Menschen warnen, wenn bestimmte genetische Ausprägungen – als Beispiel dient hier oft das Down-Syndrom – systematisch eliminiert würden.

Die Diskussionen rund um Veränderungen der Keimbahn durch Genome Editing machen deutlich, dass die Grenzen zwischen Krankheit und Gesundheit oder zwischen Normalität und Abweichung oft schwer zu ziehen sind. Entsprechend unscharf sind die Übergänge zwischen Prävention, Therapie und Optimierung.

Während allfällige soziale Folgen von Keimbahneingriffen erst auf längere Frist ins Gewicht fallen dürften, gilt es, heute bereits über den Schutz von Embryonen nachzudenken. Aus Sicht gewisser Fachleute kollidiert die Instrumentalisierung des Embryos jedenfalls mit der Achtung der Menschenwürde, und es gilt, den Verbrauch menschlicher Keimzellen sorgfältig gegen die Forschungsfreiheit abzuwägen. Warnende Stimmen weisen zudem auf die Gefahr hin, dass ein Handel von Embryonen für die Forschung dazu führen könnte, Frauen in Notlagen auszubeuten. In der Schweiz dürfen Stammzellen aus überzähligen Embryonen für die Forschung gewonnen werden. An Embryonen darf hierzulande aber nur dann geforscht werden, wenn die Resultate der wissenschaftlichen Arbeit den Embryonen direkt nützen könnten.



Xenotransplantation: Herz vom Schwein

Genome Editing könnte eingesetzt werden, um bestimmte Nutztiere – insbesondere Schweine – genetisch dem Menschen anzugleichen. Sie würden uns dann nicht mehr ausschliesslich als Fleischlieferanten dienen, sondern auch Transplantationsorgane produzieren.

Im Jahr 2018 verzeichnete die Warteliste der Nationalen Stiftung für Organspende und Transplantation Swisstransplant 148 Personen, die auf ein Herz hofften. Zwölf davon überlebten die Wartezeit nicht. Ihnen gegenüber standen fünfzig Menschen, die ein Herz aus einer Organspende erhielten. Auch Lebern und Nieren sind knapp. Könnten Nutztiere, deren Fleisch auf dem Teller landet, uns auch mit neuen Organen versorgen, liesse sich der Engpass in der Transplantationsmedizin entschärfen.

Von allen Nutztieren ist das Schwein dem Menschen am ähnlichsten – jedenfalls, was Grösse und Struktur der Organe betrifft. Doch eine Schwierigkeit, die sich bereits bei der Transplantation von Mensch zu Mensch stellt, tritt bei der Xenotransplantation – d.h. bei der Übertragung eines tierischen Organs auf den Menschen – umso stärker in Erscheinung: Die Abstoßungsreaktion.

Bereits Mitte der 1990er-Jahre wurde das Gen des Schweines gefunden, das stillgelegt werden muss, damit diejenigen Antikörper nicht produziert werden, die eine besonders heftige Immunreaktion beim Menschen hervorrufen. Solche genetisch veränderten Schweine wurden nun dank CRISPR/Cas9 noch besser auf das menschliche Immunsystem abgestimmt, indem gleichzeitig bis zu sieben genetische Veränderungen vorgenommen wurden. Eine davon zielt beispielsweise darauf ab, Krankheitserreger auszuschalten, die sich im Lauf der Evolution fest in das Erbgut des Schweins eingeschrieben haben. Die Tiere geben die Viren an ihre Nachkommen weiter, ohne dass diese selber erkranken. Doch mit der Transplantation eines Schweineorgans auf den Menschen könnten die Erreger auf ihn übergehen und seine Gesundheit schädigen.

Tierische Spenderorgane: rascher produziert, länger funktionsfähig

Dank der CRISPR-Methode können Schweine genetisch so verändert werden, dass ihre Organe beim Menschen weniger starke Abstoßungsreaktionen hervorrufen, sich durch bessere Durchblutungseigenschaften auszeichnen oder sonstige Vorteile aufweisen. Das neue Verfahren von CRISPR/Cas9 beschleunigt die Produktion mehrfach genetisch modifizierter Tiere erheblich.

Von allen transplantierten tierischen Organen erreichten die Herzen genetisch mehrfach modifizierter Schweine die längsten Überlebenszeiten. In Einzelfällen hielten die Schweineherzen, die zu Testzwecken in den Bauchraum von Pavianen eingesetzt worden waren, gut zweieinhalb Jahre durch; die mittlere Überlebenszeit betrug ein knappes Jahr. Bei diesen Experimenten ging es allein um den Fortbestand der Herzen in einem artfremden Körper, ohne dass sie eine Pumpleistung erbrachten. Dazu musste das Abwehrsystem der Affen medikamentös abgeschwächt werden, zudem waren Entzündungshemmer, gerinnungsfördernde Mittel und Antibiotika erforderlich. In neueren Versuchen, bei denen es um den Ersatz des Organs ging, überdauerten in Paviane transplantierte Schweineherzen eine Zeitspanne von bis zu 195 Tagen.

Auch transplantierte Nieren haben sich in Versuchen bewährt. In Paviane übertragene Nieren genmodifizierter Schweine überlebten bis zu 300 Tage. Anspruchsvoller als die Transplantation von Herz und Niere ist die Lebertransplantation: Paviane mit einer implantierten Schweineleber überlebten maximal 29 Tage. Noch heikler ist die Lungentransplantation, bei der bis jetzt Überlebenszeiten von höchstens zehn Tagen erreicht wurden.

Inselzellen – d.h. bestimmte Bereiche aus der Bauchspeicheldrüse, die für den Zuckerstoffwechsel wichtig sind – dürften am ehesten für eine Xenotransplantation in Frage kommen. Denn diese Zellen

können eingekapselt übertragen werden. Dadurch sind sie vom empfangenden Organismus isoliert, was die Abstossungsreaktion herabsetzt. Zuckerkrankte Affen konnten bereits langfristig erfolgreich mit der Transplantation von Inselzellen aus Schweinen behandelt werden, die genetisch nicht verändert waren. CRISPR/Cas9 könnte dazu beitragen, die Insulinproduktion der Inselzellen des Schweines besser an diejenigen des Menschen anzupassen.

Tierisches im Menschen

Zwar nehmen wir mit der Nahrung seit jeher tierische Produkte ein. Doch mit der Xenotransplantation wird die Grenze zum Tier insofern radikaler überschritten, als dem Menschen dauerhaft tierische Zellen, Gewebe oder ganze Organe einverleibt werden. Ekel sowie soziale und kulturelle Ablehnung aufgrund einer Xenotransplantation könnten die Folge sein. Veränderungen in der Eigen- und Fremdwahrnehmung hätten möglicherweise ebenfalls negative Auswirkungen.

Falls mit tierischen Transplantaten die Zeit überbrückt würde, bis ein menschliches Organ zur Verfügung stünde, oder wenn das tierische Organ weniger lange funktionstüchtig bliebe als dasjenige

eines Menschen, könnte die Xenotransplantation den Mangel an menschlichen Organen sogar verschärfen. Auch gilt es, frühzeitig wirtschaftliche Fragen zu klären, die sich stellen würden, wenn grosse gewinnorientierte Unternehmen das Monopol auf die Produktion tierischer Transplantate errängen.

Alternativen in den Vordergrund rücken

An der Transplantation tierischer Organe auf den Menschen wird in erster Linie geforscht, weil es zu wenige menschliche Organspender gibt. Entsprechend gilt es, für eine Beurteilung der Xenotransplantation die Alternativen auszuleuchten, die dazu beitragen könnten, das zugrundeliegende Problem des Organmangels zu lösen.

Die Prävention von organschädigenden Krankheiten – etwa, indem zu Änderungen des Lebensstils ermutigt oder die Früherkennung entsprechender Erkrankungen gefördert wird – könnte dazu beitragen, dass weniger Transplantationen vorgenommen werden müssten. Ferner wird es in Zukunft womöglich gelingen, aus Zellen Gewebe oder gar ganze Organe zu züchten, die anstelle von Spendeorganen verwendet werden könnten.

Pflanzen- und Tierzucht: Auf der Schwelle zu einer neuen Agrarrevolution?

In den 1960er-Jahren führten neue, besonders ertragreiche Pflanzensorten zur grünen Revolution in der Landwirtschaft. Von Genome Editing versprechen sich viele einen vergleichbaren Entwicklungsschub hin zu widerstandsfähigeren und noch ergiebigeren Kulturen sowie zu pflegeleichteren und rentableren Nutztieren.

Die rotfleischige Grapefruit «Ruby Star» liegt in der Auslage verschiedener Schweizer Grossverteiler und wird als «mildsüss und aromatisch» angepriesen. In den Markt eingeführt wurde sie ab den 1970er-Jahren – und sie entstand damals in den USA durch die radioaktive Bestrahlung der Ursprungssorte «Hudson», die aufgrund ihrer vielen Kerne unbeliebt war.

In den 1950er-Jahren hatte die Mutationszüchtung Hochkonjunktur: In sogenannten Atomgärten bestrahlten Pflanzenforscher viele wichtige Nutzpflanzen. 1957 wurde in Wien die internationale Atomenergiebehörde IAEA gegründet, bei der sämtliche auf den Markt gebrachten sogenannten Nuklearpflanzen registriert werden müssen; die entsprechende Datenbank umfasst heute gut 3'300 durch Strahlenmutation erzeugte Sorten.

Unter dem nuklearen Beschuss sterben zwar Tausende von Pflanzen ab; doch die Überlebenden bringen mitunter Eigenschaften mit, die in der Landwirtschaft und im Gartenbau interessant sind. In der Regel mutieren unter der Bestrahlung aber auch

Gene, die unverändert hätten bleiben sollen, sodass ein brauchbares Produkt erst dank Rückkreuzungen zustande kommt.

Gezielt statt zufallsgesteuert

Die Mutationszüchtung wird auch heute noch angewendet; sie gilt als klassisches Züchtungsverfahren, und es braucht keine spezielle Genehmigung, um die damit erzeugten Produkte anbauen zu dürfen. Doch das gleiche Ziel – die Beschleunigung von Mutationen – kann heute mit Genome Editing auf präzisere Weise erreicht werden.

In der Pflanzenzucht gestattet Genome Editing unterschiedliche Eingriffstiefen. So ist es möglich, das «Genschere»-Konstrukt einzusetzen, um relativ gezielte Doppelstrangbrüche zu erzeugen, ohne dass eine Reparaturvorlage vorgegeben wird. Der Mechanismus der Instandsetzung selber führt sodann zu Mutationen. Es ist aber auch möglich, mit CRISPR/Cas9 die Funktion eines Gens durch Knock-out auszuschalten.

Des Weiteren kann der zelleigene Reparaturmechanismus dazu verwendet werden, aufgrund einer Vorlage Genabschnitte der eigenen Art in die Pflanze einzubauen; man spricht dabei von cisgenen Pflanzen. Solche Gewächse lassen sich ebenso gut mit althergebrachten Methoden der Kreuzung erzeugen, was freilich viel länger dauern würde, als dies mit Genome Editing möglich ist. Schliesslich können durch Genome Editing einer Pflanze auch Genabschnitte einer fremden Art eingebracht werden, sodass ein transgenes Gewächs entsteht.

Dominant in der Pflanzenzucht

Genome Editing hat sich in der Forschung und Entwicklung neuer Pflanzensorten in kürzester Zeit etabliert. Seit 2014 ist CRISPR die am meisten eingesetzte Methode, wobei Versuche am häufigsten sind, bei denen keine Reparaturvorlage verwendet wird und somit auch keine fremden Gene – weder der eigenen noch einer anderen Art – in die Pflanze eingebracht werden.

Im Hinblick auf die Anzahl veröffentlichter Arbeiten stehen China und die USA mit Abstand an der Spitze. Besonders intensiv geforscht wird an Reis. Mais, Soja und Tomaten stehen ebenfalls im Fokus der Wissenschaft.

Genom-editierte Pflanzen gedeihen dabei nicht nur im Labor, sondern werden auch im Feldversuch getestet. Da in den USA Genom-editierte Pflanzen nicht unter die Regulierung der Gentechnik fallen, ist es schwer herauszufinden, wie viele Versuche weltweit im Freien stattfinden. In der Europäischen Union wurden bereits mehrere Feldversuche durchgeführt; im Vordergrund standen Kartoffeln, Raps und Gerste. In der Schweiz sorgten Feldversuche mit cisgenen Äpfeln in der Fachwelt für Aufsehen.

Hoffnung auf höhere Erträge bei geringerem Pestizideinsatz

Während das Zuchtziel bei der früheren Generation der Gentechnik-Pflanzen darin bestand, diese gegen Herbizide oder Krankheiten widerstandsfähig zu machen, stehen bei Genom-editierten Gewächsen eine erhöhte Lebens- oder Futtermittelqualität sowie veränderte agronomische Eigenschaften wie beispielsweise eine frühere Blüte oder grössere Körner im Vordergrund.

Aus Schweizer Sicht sind auch Arbeiten interessant, die letztlich den Pestizideinsatz verringern könnten. So wird hierzulande an Weizen geforscht, der nicht von Mehltau befallen wird. Dieser Parasit kann auf stark befallenen Feldern bis zu einem Drittel der Ernte vernichten und wird mit Mitteln gegen Pilze bekämpft; im Biolandbau kommen Präparate auf der Basis von Schwefel zum Einsatz. Während die Schweizer Laborversuche auf Methoden der klassischen Gentechnik setzen, experimentiert man in den USA und in China auch mit CRISPR/Cas9. Eine amerikanische Firma führt derzeit Freilandexperimente mit Genom-editiertem mehlttauresistentem Weizen durch.

Genome Editing beschleunigt die Entwicklung neuer Sorten erheblich. Es ermöglicht nicht nur gezieltere Eingriffe, sondern auch mehrere Veränderungen gleichzeitig. Die rasche Entwicklung neuer Anbauprodukte dürfte für die landwirtschaftliche Praxis nicht folgenlos bleiben – etwa, wenn sich der Zeitpunkt der Ernte verschiebt, weil die Früchte früher reif werden. Die Lebensmittelproduktion müsste sich ebenfalls umstellen, wenn beispielsweise Kartoffeln mit veränderten Verarbeitungseigenschaften oder Weizen mit erhöhtem Nährwert auf den Markt kämen.

Anspruchsvolle Regulierung

Im Juli 2018 fällte der Europäische Gerichtshof EuGH ein Urteil, wonach Genom-editierte Pflanzen der gleichen Regulierung zu unterstellen sind wie die bisherigen gentechnisch veränderten Pflanzen. Dies geschah ungeachtet der Tatsache, dass mit Genome Editing oft Gewächse erzeugt werden, die auch mit herkömmlichen Züchtungsmethoden erschaffen werden könnten. Norwegen brachte denn auch den Vorschlag ein, genetische Veränderungen, die durch konventionelle Züchtung erreicht werden können, von einer Zulassungspflicht auszunehmen.

Wie Genom-editierte Pflanzen kontrolliert werden können, wenn sie sich nicht von herkömmlich gezüchteten Sorten unterscheiden, bleibt eine offene Frage. Diese stellt sich umso drängender, als neben den USA noch andere Länder für Genom-editierte Pflanzen keine besondere Genehmigungspflicht vorsehen und Saatgut oder Produkte aus solchen Kulturen durch den weltweiten Warenverkehr auch in den europäischen Raum und in die Schweiz gelangen könnten.

Der Schweiz stünde als Nicht-Mitglied der Europäischen Union die Möglichkeit offen, eine andere Regelung zu wählen. Der Bundesrat lässt deshalb abklären, ob und wie das geltende Recht den neuen Entwicklungen risikobasiert angepasst werden könnte. Gegenwärtig prüfen die Behörden, wie sich Genome Editing und seine Produkte entsprechend ihrer Risiken kategorisieren lassen.

Bei der Risikoabschätzung stehen genetische Veränderungen im Blickpunkt, die nicht am Zielort erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu unpräzisen und unbeabsichtigten genetischen Modifikationen kommt, hängt von der Eingriffstiefe ab: So treten bei der Mutation durch radioaktive Bestrahlung 500-mal so viele fehlerhafte Veränderungen auf, wie sie spontan in der Natur entstehen. Bei Modifikationen, die durch CRISPR/Cas9 angeregt werden, ist die Wahrscheinlichkeit von Fehlern um ein Vielfaches geringer als bei der durch radioaktive Strahlung oder Chemikalien angeregten Mutagenese. Die Intensität eines molekularen Eingriffs könnte daher als ein Indikator bei der Risikoabschätzung dienen; in der Wissenschaftsgemeinschaft gut abgestützt ist der Vorschlag zu definieren, wie viele Nukleotide maximal modifiziert sein dürfen, damit eine Pflanze noch als genetisch unverändert gilt.

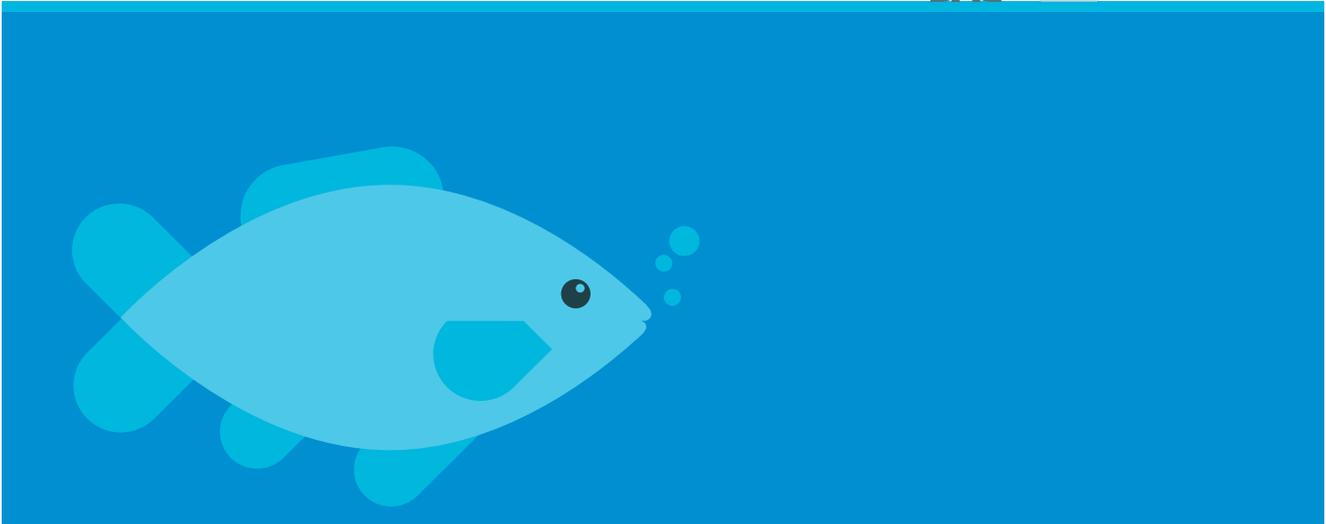
Fruchtbare Schweine, hornlose Rinder und muskulöse Karpfen

Wenn Hühner, Rinder oder Schweine in grossen Beständen und vielfach auf engem Raum gehalten werden, ist die Gefahr gross, dass sich Krankheiten ausbreiten. Das Potenzial des Genome Editings, Tiere gegenüber bestimmten Erregern widerstandsfähiger zu machen, stösst daher in Tierzucht und Landwirtschaft auf besonderes Interesse.

In Schweineställen gefürchtet ist das porcine reproduktive und respiratorische Syndrom PRRS – eine für den Menschen ungefährliche Viruskrankheit, die zu verminderter Fruchtbarkeit der Elterntiere und zu Fieber, Husten und Niesen bei den Ferkeln führt. Die Schweiz gilt offiziell als frei von PRRS. Im Jahr 2016 konnte mit CRISPR/Cas9 ein Gen ausgeschaltet werden, das bei einer PRRS-Infektion eine grosse Rolle spielt. Infizierte Schweine, bei denen das Gen stillgelegt worden war, entwickelten in der Folge keinerlei Symptome.

Im Interesse des Tierwohls nehmen immer mehr Landwirte davon Abstand, ihre Kühe anzubinden. Um die Verletzungsgefahr zu verringern, werden im Laufstall vorzugsweise enthornte Rinder gehalten. Dabei werden den Kälbern die Hornansätze ausgebrannt oder verätzt. Das schweizerische Tierschutzgesetz schreibt vor, dass diese Hornentfernung nur unter Narkose vorgenommen werden darf. Zwar gibt es genetisch hornlose Rassen wie das Angus-Rind, dessen Milchleistung aber gering ist. 2016 gelang es, im Angus-Rind das Gen der Hornlosigkeit zu identifizieren und mittels Genome Editing in Holstein-Rinder einzuführen. Die Zucht hornloser Milchkühe wäre mit dieser Methode innerhalb einer Generation möglich.

Eine US-amerikanische Firma entwickelte gentechnisch veränderte Lachse, die doppelt so rasch wachsen wie ihre frei lebenden Artgenossen. Den Turbo-Lachsen wurden zwei Gene anderer Fische übertragen, die das Wachstum fördern und die Resistenz gegenüber kalten Temperaturen erhöhen. Die transgenen, in grossen Becken gehaltenen Lachse erhielten 2017 die Zulassung als Lebensmittel für den kanadischen Markt. Bei Karpfen soll mit dem Einsatz von CRISPR/Cas9 die Muskelmasse und damit der Ertrag vergrössert werden, und beim Katzenwels wird die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Infektionskrankheit des Darms angestrebt.



Schliesslich zielen verschiedene Forschungsarbeiten darauf ab, Nutztiere genetisch so zu verändern, dass sie medizinische Wirkstoffe für den Menschen erzeugen. Geforscht wird an Genom-editierten Schweinen, die Humaninsulin produzieren, und an Rindern, die menschliches Serumalbumin – einen wichtigen Bestandteil des Blutplasmas – bilden. Auch für die Erzeugung von «Modelltieren», derer sich die medizinische Wissenschaft bedient, um Krankheiten des Menschen zu erforschen, ist Genome Editing hilfreich.

Die Würde der Kreatur im Blick behalten

Während bei Pflanzen, die im Freiland angebaut werden, ein gewisses Risiko der Auskreuzung mit wilden Verwandten besteht, sind Nutztiere in der Regel einfacher zu kontrollieren. Denn sie werden im Stall oder in geschlossenen, kontrollierten Anlagen gehalten. Allenfalls bei Fischzuchten können Überschwemmungen oder Schäden an der Anlage dazu führen, dass gentechnisch veränderte Tiere in offene Gewässer gelangen und dort ökologische Probleme verursachen.

Gewichtige Fragen gilt es aber im Hinblick auf das Tierwohl zu beantworten. Einem Schwein, das steril gehalten werden muss, weil es später als Organlieferant dienen soll, kann schwerlich zugestanden werden, dass es sich im Freien aufhält. Zudem sind

genetisch veränderte Tiere, die zur Produktion medizinischer Wirkstoffe oder als Modellorganismen dienen, gemäss dem Schweizer Gentechnikrecht in geschlossenen Anlagen zu halten. Auf Auslauf, Weidgang und möglichst natürliche Umgebung – wie es das schweizerische Tierschutzgesetz vorschreibt – müssen solche Tiere verzichten. Ob sich Genome Editing mit tierschützerischen Anliegen in Einklang bringen liesse, hängt also davon ab, ob Genom-editierte Tiere unter das Gentechnikgesetz fallen. Es ist absehbar, dass zwischen den Auflagen für gentechnisch veränderte Tiere und dem Tierschutzgesetz Konflikte entstehen können.

Skeptiker sehen auch genetische Veränderungen kritisch, die mit dem Tierwohl begründet werden: Ein Stallmanagement, das Rindern mit Hörnern ausreichend Platz zugesteht, könnte die Verletzungsgefahr ebenso wirkungsvoll mindern wie die Zucht hornloser Tiere.

Auch das Anliegen, die Würde der Kreatur zu respektieren, setzt den Veränderungen am Genom Grenzen. So wird in der Beurteilung durch Ethikfachleute die Würde der Kreatur stärker verletzt, wenn die genetische Modifikation das Erscheinungsbild eines Tieres verändert, als wenn sie dazu führt, dass es Milch in einer umgewandelten Zusammensetzung produziert. Die Würde der Kreatur ist in der Schweizer Bundesverfassung verankert. Entsprechend dürfte hierzulande in näherer Zukunft Genome Editing am Tier zurückhaltend eingesetzt werden.

Gene Drive: Beschleunigte Evolution

Einen Sonderfall des Genome Editings stellen die Gene Drive-Konstrukte dar. Es handelt sich um genetische Veränderungen, die an einen Mechanismus gekoppelt sind, der für ihre rasche Verbreitung in einer Population sorgt. Gene Drives könnten ganze Arten zum Verschwinden bringen – oder ihnen im Gegenteil zum Durchbruch in der freien Natur verhelfen.

Eine halbe Million Menschen – darunter viele Kinder – sterben jährlich an Malaria. Vom menschlichen Leid abgesehen, verursacht dieses periodisch wiederkehrende Sumpffieber auch wirtschaftliche Kosten. Allein im Jahr 2016 investierten Staaten und Nichtregierungsorganisationen 2,7 Milliarden Euro in den Kampf gegen die Krankheit. Drei von insgesamt rund 800 Mosquitoarten, die in den betroffenen Ländern vorkommen, dienen dem Parasiten *Plasmodium falciparum*, der die Krankheit verursacht, als Wirt. Gelänge es, diese drei Mückenarten zu dezimieren, liessen sich Neuinfektionen verhindern und damit letztlich die Erkrankung besiegen. Davon sind jedenfalls die Wissenschaftler überzeugt, die für das «Target Malaria-Programm» forschen, das von der Melinda und Bill Gates-Stiftung finanziert wird.

Wenn die Vererbung den Turbo zündet

Das dabei eingesetzte Instrument nennt sich «Gene Drive». Es nutzt die Eigenschaft, dass mittels Genome Editing bestimmte Gene in ganzen Populationen verbreitet werden können. Anwendungen sind denkbar bei Tieren, die sich rasch vermehren wie z.B. Insekten oder Mäuse.

Gegenüber unveränderten Genen unterscheidet sich ein «Turbo-Gen» dadurch, dass es sich in einer Population innerhalb kurzer Zeit durchsetzt. Wenn also beispielsweise einem Mosquito ein Gen eingefügt wird, liegt dieses in einer einzigen Kopie vor, sodass nur die Hälfte der Spermien oder der Eizellen es erhalten. Paart sich ein solcher Mosquito mit einem unveränderten wilden Artgenossen, erbt nur die Hälfte das eingebrachte Gen. Die Vererbung folgt ihrem normalen Gang, und das neu eingebrachte Gen bleibt in der Population auf einem niedrigen Niveau bestehen oder verschwindet wieder. Beim Gene Drive-Konstrukt liegt das modifizierte Gen in der Körperzelle des veränderten Moskitos zuerst

auch nur in einer einzigen Kopie vor. Aber in der Keimbahn kopiert es sich vom einen Chromosom auf das andere, sodass alle Spermien oder Eizellen das Gen enthalten, das sich somit an sämtliche Nachkommen vererbt. Dadurch verbreitet es sich immer weiter, bis alle Individuen einer Population es aufweisen.

Im Kampf gegen die Malaria besteht ein Ansatz darin, den Weibchen einen Defekt ins Fruchtbarkeitsgen einzubauen. Verbunden mit einem Gene Drive-Konstrukt breitet sich der Schaden innerhalb von ein bis zwei Jahren in der gesamten Population aus. In dieser Zeit entstehen immer mehr Mücken, die das Gen der Unfruchtbarkeit zwar tragen, durch die zweite, intakte Genvariante aber fortpflanzungsfähig sind. Die schädliche Wirkung des Eingriffs kommt zum Tragen, sobald sich zwei betroffene Mücken paaren. Alle ihre Nachkommen tragen dann zwei schadhafte Fortpflanzungsgene. Sämtliche Weibchen sind unfruchtbar, und die Population stirbt aus.

Doch auch wenn der Ansatz des Gene Drives theoretisch besticht, zeigen sich in der Praxis gewisse Schwächen. Denn nicht immer wird der Bruch, den die Genschere verursacht hat, genau nach Vorlage repariert. Das bedeutet, dass ein «Turbo-Gen» genau an der Stelle, wo es aktiv sein sollte, die Mutationsrate erhöht.

Die Tücken der Freisetzung

Die grössten Vorbehalte gegenüber den Gene Drives werden aber nicht wegen der Defizite der Technik an sich geltend gemacht, sondern wegen der allfälligen Folgen für die Umwelt.

Bei Gene Drive handelt sich um ein Instrument, das seine Stärken nur bei Organismen ausspielen kann, die sich sexuell vermehren, im Labor in grosser Zahl züchten lassen und deren Generationen sich rasch folgen. Insekten und Nagetiere stehen daher im Fokus einer Anwendung der «Turbo-Gene». Eine unbeabsichtigte Freisetzung von Gene Drive-Organismen gilt angesichts ihrer hohen Verbreitungsgeschwindigkeit in Wildpopulationen allerdings als riskant. In die Umwelt entlassene, mit «Turbo-Genen» ausgestattete Insekten oder andere

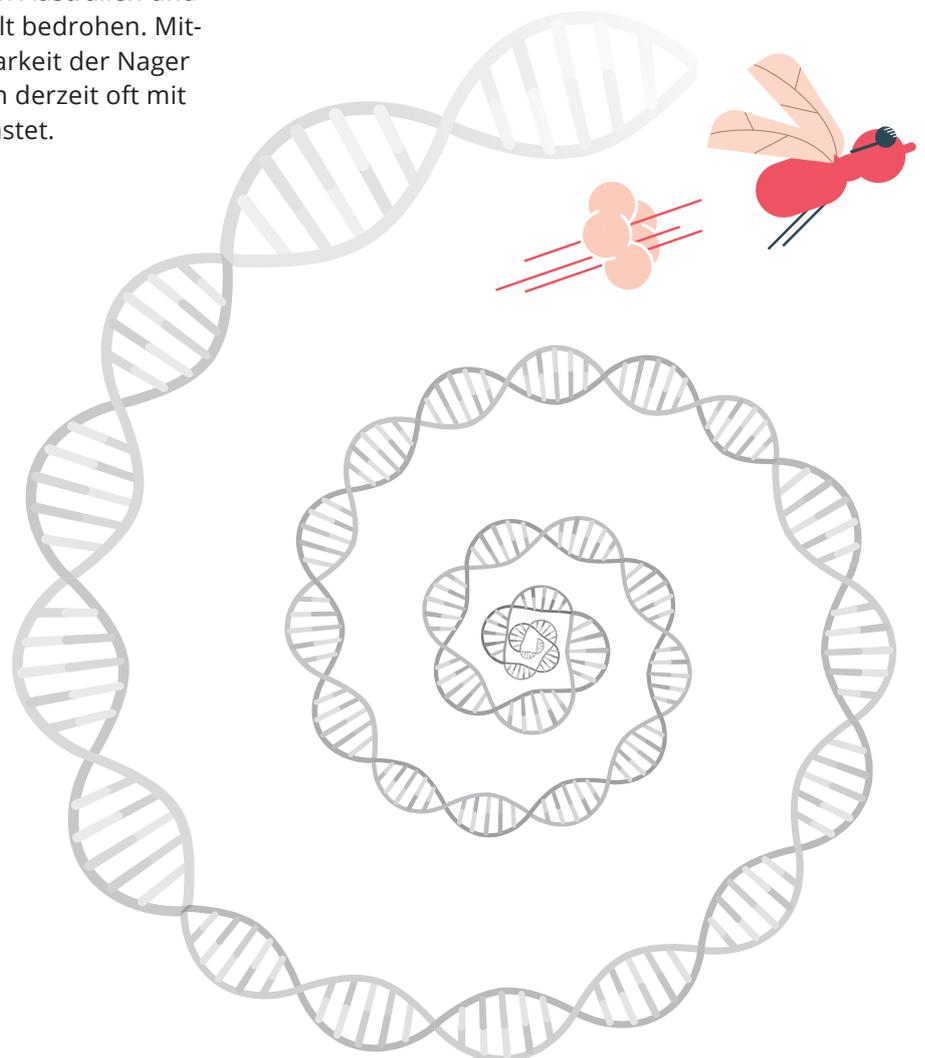
Lebewesen liessen sich kaum kontrollieren, und die Folgen für das Ökosystem wären schwerlich rückgängig zu machen. Ausserdem besteht die Gefahr, dass das Gene Drive-Konstrukt auf nahe verwandte, aber nicht anvisierte Arten übergehen könnte.

Kritiker machen zudem geltend, dass Gene Drives unter Umständen die Probleme bloss verlagerten. So sei denkbar, dass bei einer Dezimierung der Malaria-Mücken der von ihnen übertragene, krankmachende Parasit unter Druck geraten würde, einen neuen Wirt zu finden. Der Sieg über die Krankheit wäre demnach trügerisch und nur von kurzer Dauer.

Auch Potenziale für die Umwelt

Wenn der Mensch zu seinem eigenen Vorteil in die Umwelt eingreift, wiegen die Bedenken hinsichtlich den ökologischen Folgen seines Tuns umso schwerer. Doch Gene Drives könnten auch dem Natur- und Umweltschutz zugutekommen. Theoretisch erwogen wird ihr Einsatz beispielsweise, um Ratten, Opossums und Hermeline zu bekämpfen, die in Australien und Neuseeland die heimische Vogelwelt bedrohen. Mittels Gene Drive könnte die Fruchtbarkeit der Nager herabgesetzt werden. Diese werden derzeit oft mit Gift bekämpft, was die Umwelt belastet.

Eine andere Möglichkeit bestünde darin, vom Aussterben bedrohte Tiere gegen diejenigen Krankheiten widerstandsfähig zu machen, die ihre Existenz gefährden. So ist beispielsweise der Tasmanische Teufel Opfer eines Gesichtstumors, der durch Bisse von Artgenossen übertragen wird. Viele Tiere verenden, weil sie wegen der schmerzhaften Geschwüre an Maul und Rachen nicht mehr fressen können. Es gibt nur noch wenige Exemplare dieses Aasfressers, und wenn es gelänge, ihn gegen die Krebserkrankung resistent zu machen, könnte das Überleben der Art gesichert werden.



Schliesslich könnte Gene Drive dazu dienen, in kleinen und dadurch von Inzucht bedrohten Tierpopulationen die genetische Diversität zu erhöhen.

Kommt in Europa nicht in Frage

Tiere, die mit einem Gene Drive-Konstrukt versehen sind, gelten rechtlich gesehen als Gentech-Organismen, deren Freisetzung in Europa verboten ist. Angesichts ihres potenziellen Nutzens vertreten die Wissenschaftsgemeinschaft wie auch die regulierenden Behörden die Ansicht, die weitere Erforschung der «Turbo-Gene» sei angebracht. Zurzeit wird vor allem darüber nachgedacht, welche Risiken mit einem unbeabsichtigten Entweichen von Gene Drive-Organismen aus geschlossenen Systemen einhergehen könnte und wie ein solches zu verhindern wäre.

Einigkeit herrscht auch dahin, dass die Regulierung von Gene Drive-Organismen international abgestimmt werden muss. Denn mit «Turbo-Genen» ausgestattete Lebewesen würden sich kaum von Landesgrenzen aufhalten lassen.

Für die weitere Forschung an Gene Drives und insbesondere im Hinblick auf künftige Freisetzungsexperimente fordern wissenschaftliche Organisa-

tionen mit Nachdruck ein schrittweises Vorgehen: Erst wenn die zuvor festgelegten Kriterien für die Unbedenklichkeit erfüllt sind, soll die jeweils nächste, mit höherem Risiko behaftete Phase des Versuchs eingeleitet werden. Auch ist man sich einig, dass allfällige Risiken für jede Fragestellung und jeden Fall einzeln ausgeleuchtet werden müssen.

Das schrittweise Vorgehen könnte auch bedeuten, dass Freisetzungsversuche zunächst auf Inseln stattfinden würden, um die Gene Drive-Organismen lokal zu begrenzen. Erste Vorhaben dieser Art stehen kurz vor der Realisierung: Eine Forschungsgruppe des Massachusetts Institute of Technology MIT plant, auf zwei nördlich von New York gelegenen Inseln die dort grassierende Krankheit Lyme Borreliose zu bekämpfen, unter der sowohl die dortige Bevölkerung als auch die zahlreichen Touristen zu leiden haben. Die Wissenschaftler erwägen, Mäuse freizusetzen, die mittels Gene Drive gegen die Krankheit immunisiert wurden. Die Nager würden somit den Erreger nicht an die Zecken weitergeben, die diesen auf die Menschen übertragen. Der Infektionszyklus würde somit unterbrochen. Über das Projekt befinden aber nicht nur die Forscher und ihre Geldgeber, sondern auch die lokale Bevölkerung: In die Entscheidungen, wie und ob die Mäuse mit «Turbo-Genen» ausgestattet und freigesetzt werden sollen, wurden die Inselbewohner von Anfang an eingebunden.

Hohe Erwartungen der Wirtschaft, zurückhaltende Kundschaft

In einer online-Umfrage wurden Schweizer Firmen um ihre Einschätzung des wirtschaftlichen Potenzials des Genome Editings gebeten. Aus Sicht der unternehmerischen Praxis fällt deren Beurteilung weniger zuversichtlich aus als vom Standpunkt der wissenschaftlichen Labors.

Genome Editing weckt grosse wirtschaftliche Erwartungen. In den vergangenen sechs Jahren legten allein in den USA Private über eine Milliarde US-Dollars in Startups an, die sich mit der neuen Technik und dabei meistens mit CRISPR/Cas9 befassen. In Europa macht vor allem die durch Emanuelle Charpentier – einer der Entdeckerinnen von CRISPR/Cas9 – gegründete Firma von sich reden, die seit 2017

bereits Investitionen von 124 Millionen Euro auslösen konnte.

Die Projekte der Wirtschaft bewegen sich bis anhin im spekulativen Raum, denn es gibt noch kaum wissenschaftliche Abschätzungen des ökonomischen Potenzials des Genome Editings. Erste Hinweise erbringt die im Rahmen der TA-Studie durchgeführte Online-Befragung bei Schweizer Firmen. Zwar sahen zahlreiche der angeschriebenen Unternehmungen davon ab, den Fragebogen auszufüllen; die eingegangenen Antworten lassen aber Rückschlüsse darauf zu, ob sich Genome Editing am hiesigen Markt durchsetzen könnte – und wo die grössten Hindernisse für dessen Einsatz liegen.

Akzeptanz und rechtlicher Rahmen als Schlüsselgrössen

Relativ wenige Stimmen gaben an, auch künftig auf Genome Editing verzichten zu wollen. Eine künftige Nutzung der Technik wurde meistens in Erwägung gezogen. Dort, wo gegenwärtig noch von ihrem Einsatz abgesehen wird, begründet man dies mit den unklaren rechtlichen Rahmenbedingungen und mit der fehlenden Akzeptanz der Kundschaft. Zweitgenannter Faktor ist umso bedeutsamer, als er in den vorgegebenen Antwortkategorien nicht enthalten war; die Befragten selber brachten ihn in verschiedenen offenen Antwortfeldern zur Sprache. Ein Unternehmen führte dabei aus, es werde Genome Editing nur für Anwendungen einsetzen, die mit beträchtlichem Wohlwollen in der Gesellschaft rechnen könnten. In anderen Bereichen werde die Methode nur dann zum Einsatz kommen, wenn die angestrebten Ziele mit alternativen Ansätzen nicht mit vertretbarem Aufwand zu erreichen seien.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz wurden von keinem Unternehmen als günstig für die Verwendung von CRISPR/Cas9 eingeschätzt. Eine neutrale Haltung, wonach die gegenwärtige Regulierung weder förderlich noch hinderlich sei, kam in den Antworten etwa gleich häufig zum Ausdruck wie jene, wonach die Regulierung besonders in der Pflanzenzucht prohibitiv wirke bzw. in ihren Auswirkungen nicht eingeschätzt werden könne.

Keine eindeutigen Aussagen zum Arbeitsmarkt

Die Folgen von CRISPR/Cas9 auf den Arbeitsmarkt werden uneinheitlich beurteilt. Während es Firmen gibt, die eher einen Zuwachs an Arbeitsplätzen erwarten, weil die neue Genschere die gleichzeitige Durchführung mehrerer Projekte ermögliche, erwarten andere eine Abnahme der Jobs. Denn Forschungsprojekte könnten einfacher und rascher und somit auch mit weniger Personal durchgeführt werden.

Grössere Einigkeit herrscht wiederum in der Einschätzung des generellen wirtschaftlichen Umfelds: CRISPR/Cas9 dürfte den Wettbewerb zwischen den Unternehmungen befeuern. Insbesondere Firmen aus den USA könnten ihren Vorsprung ausbauen, weil sie CRISPR/Cas9 rascher und ohne einschränkende Bedingungen verwenden könnten als ihre Konkurrentinnen in Europa.

Gesamthaft gesehen, widerspiegeln die Antworten aus der Online-Umfrage viele Fragen, die zurzeit angesichts der fehlenden Praxistauglichkeit und der laufenden rechtlichen Debatten noch offen sind.

Empfehlungen des Leitungsausschusses von TA-SWISS

Die Methoden des Genome Editings werden für eine Vielzahl von Zwecken an unterschiedlichen Zellen und Organismen eingesetzt und laufend weiterentwickelt. Je nach verwendetem Verfahren, Einsatzziel und behandeltem Organismus stellen sich spezifische Herausforderungen und sind andere Auswirkungen zu berücksichtigen. Auch die gesellschaftlichen Implikationen und Beurteilungen können in Abhängigkeit von Anwendung und Zielsetzung unterschiedlich ausfallen.

Der Leitungsausschuss der Stiftung TA-SWISS hat die Ergebnisse der Studie «Genome Editing» eingehend diskutiert. Er ist dabei zum Schluss gekommen, dass er auf Grundlage der in der Studie gewonnenen Erkenntnisse eigene Empfehlungen zum Thema formulieren möchte. Er gibt dabei generelle, aber auch auf konkrete Anwendungsgebiete abzielende Empfehlungen ab.

Generelle Empfehlungen

Öffentliche Debatte offen gestalten

Wie bei anderen kontrovers diskutierten Technologien sind auch bei Genome Editing Forderungen nach einer öffentlichen Debatte omnipräsent. Damit diese nicht zu einer Alibiübung wird, sind Akteurinnen und Akteure, die eine solche Diskussion initiieren wollen, gefordert, die Bedingungen dafür umfassend zu reflektieren. Es gilt zu klären, wie eine konstruktive Debatte gestaltet sein muss, welche Ziele damit verbunden sind und was mit den Ergebnissen geschehen soll.

Voraussetzung für eine konstruktive gesellschaftliche Debatte sind möglichst wertneutrale Informationen. Der Austausch sollte offen gestaltet sein, verschiedene Perspektiven erlauben und muss nicht notwendigerweise in einen Konsens münden.

Unsicherheiten benennen

Bei Technologien wie Genome Editing werden oft Prognosen und Erwartungen formuliert, die einer

kritischen Analyse nicht standhalten. Sie sollten hinterfragt und deren Grundlagen transparent gemacht werden.

Wissenschaft, Medien und Politik sind gefordert, offen mit den Grenzen des bestehenden Wissens umzugehen. Sie müssen Unklarheiten und Unsicherheiten klar kommunizieren, damit die Chancen und Risiken sowie die Auswirkungen des Einsatzes des Genome Editings für unterschiedliche Zwecke besser eingeschätzt werden können.

Risiken begrenzen

Obwohl im Vergleich zu den bisherigen Methoden der Gentechnik mit Genome Editing eine höhere Präzision beim Eingriff in das Erbgut angestrebt wird, können unerwünschte Wirkungen (Off- und On-Target Effekte) hervorgerufen werden, die schwer einzuschätzen sind.

Systematische Forschung zu Off- und On-Target-Effekten ist notwendig, um Chancen und Risiken des Genome Editings in den jeweiligen Anwendungsgebieten besser einschätzen zu können. Ausserdem müssen von den zuständigen Aufsichtsbehörden des Bundes adäquate wissenschaftliche Standards erarbeitet, Richtlinien für die Messung von Off- und On-Target-Effekten definiert und ein Monitoring für entsprechend veränderte Organismen etabliert werden.

Anwendungsspezifische Empfehlungen

Somatische Gentherapie

Erste Anwendungen der somatischen Gentherapie wurden noch ohne Methoden des Genome Editings entwickelt, verfügen über Zulassungen und werden wegen der extrem hohen Kosten nur bei der Behandlung von Erkrankungen angewandt, bei denen es keine anderen therapeutischen Möglichkeiten gibt. Durch Genome Editing schreitet die Forschung an neuen Gentherapien rascher voran. Aufgrund der aufwendigen klinischen Studien und der vergleichsweise kleinen Anzahl an Patientinnen

und Patienten kann die Entwicklung aber nur schwer prognostiziert werden.

Die Herausforderungen der Finanzierung somatischer Gentherapien müssen rasch breit diskutiert und politisch gelöst werden, da mit zahlreichen neuen Anwendungen zu rechnen ist. Der (finanzielle) Interessenausgleich zwischen Herstellerfirmen und den Krankenkassen ist zentral. Dabei sind auch neue Vergütungsmodelle (Bezahlung nur bei Wirksamkeit) in Betracht zu ziehen.

Eingriffe in die Keimbahn

In der Wissenschaft besteht ein breiter Konsens dahingehend, dass der derzeitige Kenntnisstand noch zu gering und die technischen Verfahren zu unausgereift sind, um einen klinischen Einsatz des Genome Editings für Eingriffe in die Keimbahn beim Menschen zuzulassen. Weil sich ein solcher Eingriff auf künftige Generationen auswirken würde, wird dessen Legitimität aus ethischer Sicht auch grundsätzlich in Frage gestellt.

In der Schweiz sind Eingriffe in die Keimbahn durch eine Bestimmung in der Bundesverfassung in Artikel 119 verboten. Da die Methode nicht bereit ist für die Anwendung in der Klinik und weil es für die meisten denkbaren Anwendungsfälle die Alternative der Präimplantations-Diagnostik (PID) gibt, findet dieses Verbot breiten Rückhalt. Allerdings zeigen die Experimente des chinesischen Forschers He Jiankui, dass ein Eingriff in die Keimbahn tatsächlich durchgeführt werden kann, was in anderen Ländern womöglich auch geschehen wird.

Die Schweiz sollte ihre ablehnende Haltung gegenüber Keimbahneingriffen beim Menschen auch auf internationaler Ebene aktiv einbringen.

Xenotransplantation

Aufgrund neuer Möglichkeiten, mittels Genome Editing Schweine gezielt gentechnisch zu verändern, scheint die Verwendung dieser Tiere als «Spender» von Organen realistischer zu werden. Den hohen Erwartungen ist jedoch mit Vorsicht zu begegnen.

Zudem wird die ethische Beurteilung der Xenotransplantation durch die erfolgreiche medizinische Realisierung nicht vereinfacht. Denn die Probleme, die sich mit Blick auf die ethischen Implikationen wie etwa die Beeinträchtigung von Tieren, die Identität von Menschen und Tieren oder die soziale Akzeptanz stellen, sind nicht vom Stand der Technik abhängig.

Weitere Forschung ist notwendig, um auch ethische Fragen und soziale Auswirkungen der Xenotransplantation besser beurteilen zu können. Als Alternativen sind die Herstellung von Organen im Labor, z.B. durch die Nutzung von Stammzellen oder mittels 3D-Drucker, weiter zu entwickeln.

Pflanzen- und Tierzucht

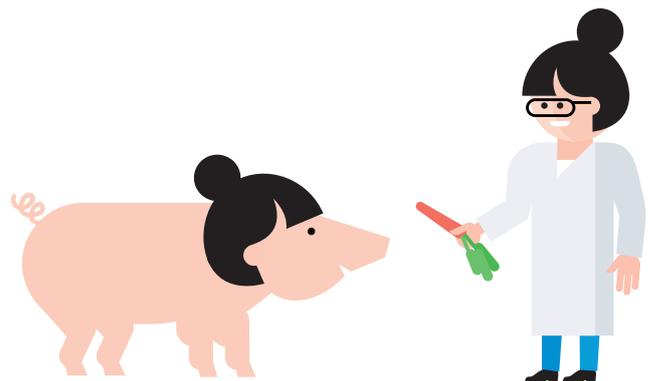
Die Veränderungen, die durch Genome Editing in Pflanzen ausgelöst werden, können derzeit nicht in jedem Fall von natürlichen Mutationen unterschieden werden. Der Europäische Gerichtshof hat 2018 entschieden, dass solche Pflanzen dennoch als gentechnisch verändert zu betrachten sind. Das Gericht erachtete den Prozess der Herstellung als massgebend. Die so genetisch veränderten Pflanzen unterstehen deshalb in der Europäischen Union in Bezug auf Zulassung, Vermarktung und Kennzeichnung denselben Regeln, die schon für die bisherigen gentechnisch veränderten Pflanzen gelten. Dieselbe Regelung gilt auch in der Schweiz.

In Anbetracht der geringen Akzeptanz gentechnisch veränderter Lebensmittel sind Methoden zu erforschen, die es ermöglichen, in den Produkten nachzuweisen, ob Methoden des Genome Editings bei Pflanzen und Tieren angewendet wurden, von denen diese Produkte stammen (Prinzip der Rückverfolgbarkeit als Voraussetzung für die Kennzeichnung). Falls dieser Nachweis nicht gelingt, ist zu prüfen, mit welchen Massnahmen verhindert werden kann, dass aus Genom-editierten Organismen hergestellte Lebensmittel undeklariert in die Produktionskette und in den Handel gelangen.

Gene Drive

Gene Drives zielen darauf ab, erwünschte genetische Eigenschaften rasch in Populationen zu verbreiten. Dabei stehen insbesondere Insekten im Vordergrund der Forschung. Die Methode könnte eingesetzt werden mit der Absicht, Populationen genetisch zu verändern, zu dezimieren oder zu eliminieren. Anwendungen sind denkbar bei der Bekämpfung von Krankheitserregern, Schädlingen oder invasiven Arten – problematisch ist aber, dass die Freisetzung solcher Organismen mit unkontrollierbaren Risiken verbunden ist. So könnten Eingriffe in die Nahrungskette ganze Ökosysteme umgestalten. Gene Drives fallen in der Schweiz unter die Gentechnikgesetzgebung.

Wissenschaftliche Untersuchungen in geschlossenen Systemen müssen aufzeigen, ob Feldversuche und Anwendungen von Gene Drives in der Schweiz überhaupt in Betracht gezogen werden können. Eine öffentliche Debatte muss geführt werden, um zu klären, unter welchen Bedingungen Gene Drives allenfalls eingesetzt werden könnten. Es ist zu prüfen, ob die gegenwärtige Regulierung der Gentechnik genügt, um die Risiken von Gene Drives zu begrenzen. Dabei ist die europäische Rechtsentwicklung im Bereich Biosecurity zu berücksichtigen.



Mitglieder der Begleitgruppe

- Prof. Dr. Alberto Bondolfi, Prof. em. Université de Lausanne, Mitglied des Leitungsausschusses von TA-SWISS
- Prof. Dr. Toni Cathomen, Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg i.Br.
- Prof. Dr. Daniel Gygax, Institut für Chemie und Bioanalytik, Fachhochschule Nordwestschweiz FHNW, Vorsitzender der Begleitgruppe
- PD Dr. Dominic Hoepfner, Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel
- Thomas Müller, Schweizer Radio und Fernsehen SRF, Mitglied des Leitungsausschusses von TA-SWISS
- Dr. Benno Röthlisberger, Medizinische Genetik, Kantonsspital Aarau, Mitglied der Nationalen Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK
- Pfr. Dr. sc. agr. Otto Schäfer, Schweizerischer Evangelischer Kirchenbund SEK, Mitglied der Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH
- Franziska Schwab, Kleinbauern-Vereinigung, Bern
- Prof. Dr. Giatgen Spinas, Prof. em. Universitätsspital Zürich, Mitglied des Leitungsausschusses von TA-SWISS
- Prof. Dr. Franziska Sprecher, Institut für Öffentliches Recht, Universität Bern
- Prof. Dr. Bruno Studer, Institut für Agrarwissenschaften, ETH Zürich

Projektleitung bei TA-SWISS

- Dr. Elisabeth Ehrensperger, Geschäftsführerin
- Dr. Adrian Rüeegsegger, Projektverantwortlicher

Impressum

Ein molekulares Skalpell für Eingriffe am Erbgut – Chancen und Risiken des Genome Editings
Kurzfassung der Studie «Genome Editing»
TA-SWISS, Bern 2019
TA 70A/2019

Autorin: Dr. Lucienne Rey, TA-SWISS, Bern
Produktion: Dr. Adrian Rügsegger und Fabian Schluep, TA-SWISS, Bern
Gestaltung und Illustrationen: Hannes Saxer, Bern
Druck: Jordi AG – Das Medienhaus, Belp

TA-SWISS – Stiftung für Technologiefolgen-Abschätzung

Neue Technologien bieten oftmals entscheidende Verbesserungen für die Lebensqualität. Zugleich bergen sie mitunter aber auch neuartige Risiken, deren Folgen sich nicht immer von vornherein absehen lassen. Die Stiftung für Technologiefolgen-Abschätzung TA-SWISS untersucht die Chancen und Risiken neuer technologischer Entwicklungen in den Bereichen «Biotechnologie und Medizin», «Informationsgesellschaft» und «Mobilität / Energie / Klima». Ihre Studien richten sich sowohl an die Entscheidungstragenden in Politik und Wirtschaft als auch an die breite Öffentlichkeit. Ausserdem fördert TA-SWISS den Informations- und Meinungsaustausch zwischen Fachleuten aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und der breiten Bevölkerung durch Mitwirkungsverfahren. Die Studien von TA-SWISS sollen möglichst sachliche, unabhängige und breit abgestützte Informationen zu den Chancen und Risiken neuer Technologien vermitteln. Deshalb werden sie in Absprache mit themenspezifisch zusammengesetzten Expertengruppen erarbeitet. Durch die Fachkompetenz ihrer Mitglieder decken diese Begleitgruppen eine breite Palette von Aspekten der untersuchten Thematik ab.

Die Stiftung TA-SWISS ist ein Kompetenzzentrum der Akademien der Wissenschaften Schweiz.



TA-SWISS
Stiftung für Technologiefolgen-Abschätzung
Brunngasse 36
CH-3011 Bern
info@ta-swiss.ch
www.ta-swiss.ch

Mitglied der
a⁺ akademien der
wissenschaften schweiz