

Keine fehlerfreie Technik

OFF TARGET-EFFEKTE STATT PRÄZISION

Regionen des Genoms, die von möglichen Off Target-Effekten besonders betroffen sind, lassen sich bioinformatisch berechnen. Doch diese Vorhersagen müssen nicht immer mit den real gemessenen Off Target-Effekten übereinstimmen, manchmal weichen sie sogar sehr stark ab.

V. Marx: Gene editing: how to stay on-target with CRISPR. *Nature Methods* 11(10), 2014, S. 1021-1026, doi:10.1038/nmeth.3108.

In vielen Studien wird nur an wenigen, durch bioinformatische Analysen vorhergesagten Orten überhaupt nach Off Target-Effekten gesucht.

Beispielstudie: H. Yin et al.: Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nature Biotechnology* 32(6), 2015, S. 551-553, doi:10.1038/nbt.2884.

Wenn es nicht klar vorhersehbar ist, welche Gene durch Off Target-Effekte betroffen sind, bleibt ein hohes Risiko, denn: „Wir wissen, dass Krebs aus nur einer Zelle entsteht und die Herausforderung ist, dass wir keine Möglichkeit haben, dies präklinisch zu messen. Ich tendiere dazu, dass wir, bis wir dies verstanden haben, wahrscheinlich keine DNA-Brüche in Genen produzieren sollten, bei denen ein bekanntes Krebsrisiko besteht.“ Matt Porteus, Stanford Universität.

C. T. Scott & L. DeFrancesco: Gene therapy's out-of-body experience. *Nature Biotechnology* 34(6), 2016, S. 600-607, doi:10.1038/nbt.3592.

„Off-target effects of synthetic nucleases, including Cas9, have been of general concern over the years. For plants, several reports exist stating that such effects can be found with Cas9 (...), although the opposite has also been reported“.

H. Puchta: Applying CRISPR/Cas for genome engineering in plants: the best is yet to come. *Current Opinion in Plant Biology* 2017, 36, S. 1-8, doi:10.1016/j.pbi.2016.11.011.

„However, it has been shown that the CRISPR/Cas9 system cleaves genomic DNA sequences containing mismatches to the guide RNA strand. We expected that this low specificity could be exploited to induce multihomologous and multi-paralogous gene knockouts.“

M. Endo: Multigene Knockout Utilizing Off-Target Mutations of the CRISPR/Cas9 System in Rice. *Plant Cell Physiology* 2015, 56(1), S. 41-47, doi:10.1093/pcp/pcu154.

UNERWÜNSCHTE ON TARGET-EFFEKTE

Immer wieder erscheinen Studien, die neue Genfunktionen beschreiben oder vergangene Krankheitsassoziationen von Genvarianten negieren. Beispielsweise wurden in einer Studie 192, in vergangenen Studien als „pathogen“ klassifizierte Genvarianten erneut anhand einer größeren Kohorte untersucht, und es stellt sich heraus, dass über 95 Prozent davon doch nicht statistisch mit Krankheiten assoziiert waren.

M. Lek et al.: Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536, 2016, S. 285 -291, doi:10.1038/nature19057.

Dass menschliche Genome komplexer sind als zuvor angenommen, zeigen die Ergebnisse von *Genome-wide association studies*, bei denen die Assoziationen zwischen kleinen Genvarianten (single-nucleotide polymorphism, SNP) und Erkrankungen erforscht werden. Nur wenige solcher statistisch signifikanten Assoziationen konnten gezeigt werden, und für die wenigsten dieser SNPs gibt es Evidenz für eine kausale Beziehung zu Erkrankungen. Für viele untersuchte Orte im Genom wurden auch Assoziationen zu unterschiedlichen Erkrankungen gezeigt (pleiotrope Geneffekte).

D. B. Golstein: Common Genetic Variation and Human Traits. *The New England Journal of Medicine* 360, 2009, S. 1696-1698, doi:10.1056/NEJMp0806284.

UNGELÖSTE PROBLEME IN DER ANWENDUNG

Bei Versuchen mit CRISPR-Cas9 an menschlichen Embryos zeigte sich eine sehr niedrige Effizienz - die resultierenden Zygoten waren genetische Mosaik. Es wurden keine Off Target-Effekte gemessen, aber nur 28 durch ein Online-Tool vorhergesagte Regionen kontrolliert.

X. Kang et al.: Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 33(5), 2016, S. 581-588, doi:10.1007/s10815-016-0710-8.

Momentan wird Präimplantationsdiagnostik (PID) meist an einer Zelle eines Embryos im 6-8-Zellstadium durchgeführt. Ist ein Embryo ein genetisches Mosaik, besteht also aus verschiedenen Zellen, würde ein Test auf Off Target-Effekte nicht unbedingt alle (gewünschten und unerwünschten) Veränderungen finden.

M. Araki & T. Ishii: International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology* 12, 2014, S. 1-12, doi:10.1186/1477-7827-12-108.

„Auch wenn das *Genome Editing* Türen öffnet, sind Pflanzenforscher weiter blockiert, da es an Wegen fehlt, auf denen ihre molekularen Werkzeuge in die Zellen kommen.“ Ledford gibt einen Überblick, wie die CRISPR-Moleküle in die Pflanzenzellen (verschiedener Pflanzenarten) kommen. Was klappt, was klappt nicht?

H. Ledford: Plant-genome hackers seek better ways to produce customized crops. *Nature* 539, 2016, S. 16-17, doi:10.1038/539016a.

„Nach Lehrbuchwissen wäre die CRISPR-Technik hier jetzt ganz einfach anzuwenden, aber wir kämpfen doch schon ein Jahr darum, optimale CRISPR-Pflanzen herzustellen. Das ist dann in der Realität doch gar nicht so einfach, wie man das erwartet.“

K.-H. Kogel, Agrarwissenschaftler an der Universität Gießen, im Deutschlandfunk (02.05.16).

Deregulierung statt Vorsorge

Ludwig Krämer, Universität Bremen, kommt zu dem Schluss,

- (1) dass die neuen Gentechnik-Verfahren RTDS (eine Variante der OgM) und CRISPR-Cas unter die Freisetzungsrichtlinie (2001/18/EC) fallen, und
- (2) dass die Entscheidung des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) vom 5. Februar 2015 - der sogenannte Cibus-Raps ist kein gentechnisch veränderter Organismus im Sinne des Gentechnikgesetzes - die Vorgaben der Freisetzungsrichtlinie (2001/18/EC) nicht erfüllt.

L. Krämer (2015): „Legal questions concerning new methods for changing the genetic conditions in plants“. Eine rechtliche Analyse, erstellt im Auftrag von: Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL), Bund für Umwelt und Naturschutz (BUND), Bund Ökologische Lebensmittelwirtschaft (BÖLW), Gen-ethisches Netzwerk, Greenpeace, IG Saatgut, Testbiotech und Zukunftsstiftung Landwirtschaft. www.gen-ethisches-netzwerk.de/3111.

„Die mittels neuer Technologien erzeugten Organismen unterfallen dem Anwendungsbereich von Annex 1 A Teil 1 Nr. 1 der Richtlinie 2001/18/EG.“

T. M. Spranger (2015): „Legal Analysis of the applicability of Directive 2001/18/EC on genome editing technologies“. Eine rechtliche Analyse, erstellt im Auftrag des Bundesamtes für Naturschutz. pdf auf www.bfn.de.

Umfassende Darstellung von Forschungsergebnissen rund um die Theorie und Praxis des Vorsorgeprinzips. Zu der Frage falsch positiver Ereignisse - also den Fällen, in denen Vorsichtsmaßnahmen ergriffen wurden, die sich letztendlich aber als nicht notwendig herausstellten, vertreten die AutorInnen zum Beispiel die Auffassung, dass die „Angst“ vor derartigen Fällen unangebracht sei und nicht als Begründung herangezogen werden sollte, um Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

European Environmental Agency (2013): „Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation.“ www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2.

In CRISPR-Experimenten mit Acker-Schmalwand (*Arabidopsis thaliana*) zeigt sich, dass durchaus nachweisbare Spuren der verwendeten Plasmide, also fremder DNA, in den Pflanzen verbleiben.

J. Kim & J.-S. Kim: Bypassing GMO regulations with CRISPR gene editing. *Nature Biotechnology* 34, 2016, S. 1014-1015, doi:10.1038/nbt.3680.

Die lobbykritische Organisation Corporate Europe Observatory (CEO) hat die Aktivitäten und Strategien der Gentechnik-Lobby und ihren Einfluss auf die Europäische Kommission in einem Bericht zusammengefasst.

CEO, Februar 2016: Biotech lobby's push for new GMOs to escape regulation.
www.corporateeurope.org.

Siehe dazu auch das Interview mit der Autorin Nina Holland im GID 235 (April 2016), S. 25-26.
Link auf www.gen-ethisches-netzwerk.de/3253.

Dass der Bayer-Konzern, der nach der geplanten Übernahme von Monsanto die Nummer 1 im globalen Agrogentechnik-Geschäft sein wird, zukünftig noch stärker für eine Aushebelung der bisherigen EU-Gentechnikregulierung lobbyieren könnte, legt folgende Aussage von Liam Condon, Leiter der Bayer-Agrarsparte, nahe: „Wir sehen CRISPR-Cas-Pflanzen nicht als gentechnisch veränderte Organismen (GVO), wenn dadurch keine fremden Gene eingebracht werden. [...] Deshalb sollten hier wie in den USA nicht GVO-Zulassungskriterien angewandt werden.“

„Es gibt nicht weniger Wettbewerb.“ Interview mit Liam Condon, die tageszeitung, 29.11.16.
www.taz.de/!5360379.

Dass die Strategie der Industrie, ihre eigene fragwürdige Auslegung des EU-Gentechnikrechts in der Fachöffentlichkeit möglichst weit zu verbreiten, durchaus aufgegangen ist, zeigt beispielsweise folgendes Zitat von Prof. Dr. Jörg Vogel, Leiter des Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) an der Universität Würzburg: „Interessant ist CRISPR-Cas9 natürlich für die Industrie, weil [...] eigentlich nach unseren Regularien kein gentechnisch veränderter Organismus übrig bleibt.“

Vortrag auf der Jahrestagung des Deutschen Ethikrats, Juni 2016, siehe www.ethikrat.org.

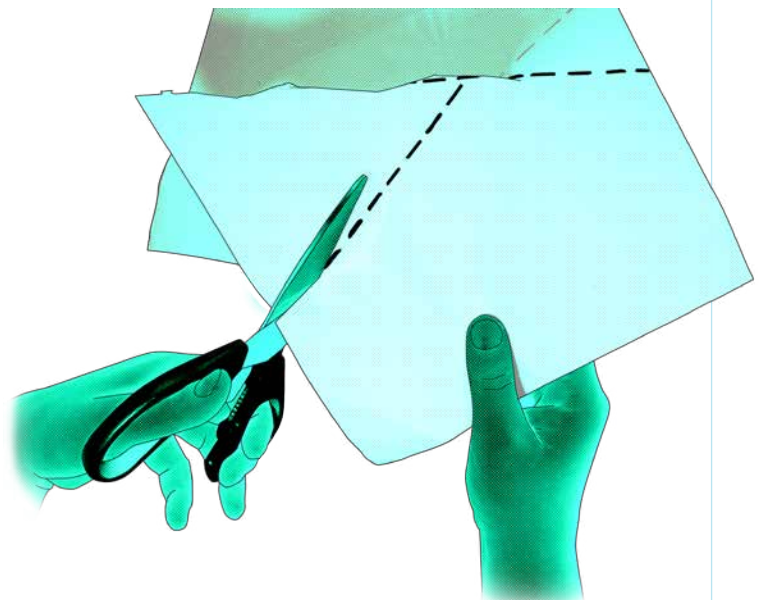
Zu der Frage, ob der RTDS-Raps des US-Unternehmens Cibus unter dem Gentechnikrecht reguliert werden soll, von GeN-Mitarbeiter Christof Potthof in GID 229 (April 2015), S. 25-26.
www.gen-ethisches-netzwerk.de/3141.
und in GID 232 (Oktober 2015), S. 27. www.gen-ethisches-netzwerk.de/3018.

Kein Platz für Kritik

Den „wissenschaftlichen Reputationswettbewerb“ und den „Patentwettbewerb“ im Kontext von *Genome Editing* problematisierte zum Beispiel Prof. Dr. Ingrid Schneider in ihrem Vortrag auf der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2016. Demnach könne der Publikationsdruck unter anderem dazu führen, dass sich ForscherInnen zu voreiligen, bahnbrechenden Experimenten verleiten lassen, statt ethisch-moralische Bedenken gründlich zu erwägen.

I. Schneider, 22.6.16: „Untergräbt die Niedrigschwelligkeit der neuen Verfahren grundlegende moralische Standards?“
Audioprotokoll unter www.ethikrat.org (mp3).

Für eine etwas ausführlichere Darstellung inklusive zahlreicher Quellenangaben siehe beispielsweise die folgende Publikation, die Probleme im gegenwärtigen Wissenschaftssystem aus Sicht des wissenschaftlichen



Nachwuchses darstellt. Insbesondere die Kapitel „Qualität und Qualitätssicherung“ (S. 36-53) sowie „Kommerzialisierung“ (S. 79-88) beleuchten Probleme wie die Nicht-Veröffentlichung von negativen Ergebnissen und wie der strukturelle Anreiz zu wissenschaftlichem Fehlverhalten verleiten kann.

M. Spieker (Hg.): „Gute Lebenswissenschaft für das 21. Jahrhundert. Memorandum des Tutzinger Diskurses“, 2013, Akademie für politische Bildung Tutzing, pdf auf www.wpk.org.

Negative Ergebnisse sind deutlich schwerer in wissenschaftlichen Fachzeitschriften zu publizieren. Dies verzerrt die verfügbare Datenlage und führt dazu, dass populäre, aber falsche Hypothesen länger Glauben geschenkt wird als nötig. Siehe dazu beispielsweise:

D. Fanelli: Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics* 90, 2011, S. 891-904, doi:10.1007/s11192-011-0494-7.

J. Schooler: Unpublished results hide the decline effect. *Nature* 470, 2011, S. 437, doi:10.1038/470437a

J. P. A. Ioannidis: Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Medicine* 8, 2005, S. 696-701, doi:10.1371/journal.pmed.0020124.

Ein weiteres bekanntes Problem ist der so genannte *funding effect*: Forschungsarbeiten, die von der Industrie (mit)finanziert wurden, kommen mit höherer Wahrscheinlichkeit zu dem für deren Interesse nützlichen Ergebnis. Siehe dazu beispielsweise:

S. Krinsky: Do Financial Conflicts of Interest Bias Research? An Inquiry into the „Funding Effect“ Hypothesis. *Science, Technology & Human Values* 38(4), 2012, S. 566-587, doi:10.1177/0162243912456271.

J. E. Bekelman et al.: Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research, *The Journal of the American Medical Association* 289(4), 2003, S. 454-465, doi:10.1001/jama.289.4.454.

M. E. Flacco et al.: Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always, *Journal of Clinical Epidemiology* 68, 2015, doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.016.

Zu aktuellen Problemen im Forschungssystem, siehe auch: Isabelle Bartram: „Open Science gegen das System“. *GID* 236 (Juni 2016), S. 31-33
www.gen-ethisches-netzwerk.de/3317



Patente und Start-ups

PHARMAFIRMEN UND START-UPS

Editas Medicine: Das von Feng Zhang und Jennifer Doudna zusammen mit George Church gegründete Start-up erhielt im November 2013 bei seiner Gründung 43 Millionen US-Dollar Risikokapital. Anfang Februar 2016 ging das Start-up mit knapp 6 Millionen Aktien zum Preis von 16 Dollar an die Börse. Zwei Monate zuvor hatte das Unternehmen mitgeteilt, in vivo-Experimente mit CRISPR am Menschen durchführen zu wollen.

Center for Genetics and Society: Why Is Editas Going Public?, 14.01.16: www.geneticsandsociety.org.

Editas Medicine www.editasmedicine.com

FierceBiotech: Editas Medicine Announces Pricing of Initial Public Offering, 03.02.16 www.fiercebiotech.com.

MIT Technology Review: CRISPR Gene Editing to Be Tested on People by 2017, Says Editas, 05.12.15: www.technologyreview.com.

CRISPR Therapeutics: Das von Emmanuelle Charpentier im April 2014 gegründete Start-up wurde von Risikokapitalgesellschaften mit 25 Millionen Dollar ausgestattet. 2015 stellten die Risikokapitalgesellschaft

von GlaxoSmithKline und weitere Investoren noch einmal 64 Millionen US-Dollar zur Verfügung. Seit Dezember 2015 besteht ein Joint Venture von CRISPR Therapeutics mit Bayer, um Behandlungsmethoden für diverse Erkrankungen „zu entdecken, zu entwickeln und zu vermarkten“. Dafür will der Chemie- und Pharmagigant in den nächsten fünf Jahren mindestens 300 Millionen US-Dollar investieren; außerdem hat Bayer einen Minderheitsanteil an CRISPR Therapeutics in Höhe von 35 Millionen US-Dollar gekauft. Im Gegenzug erwirbt Bayer unter anderem die Rechte an der Nutzung von im Rahmen des Joint Venture entwickelten neuen Technologien für Anwendungen außerhalb der Medizin.

FierceBiotech: An international biotech tackles CRISPR gene editing tech with \$25M bankroll, 24.04.14: www.fiercebiotech.com.

FierceBiotech: As patent battle brews, Celgene and GSK lead \$64M raise for CRISPR Therapeutics, 28.04.15: www.fiercebiotech.com.

FAZ, 22.12.15: „Bayer kauft sich in biotechnische Schlüsseltechnik ein“ oder 29.12.15: www.goingpublic.de.

Intellia: Das von Jennifer Doudna gegründete Unternehmen warb im November 2014 bei seinem Start 15 Millionen US-Dollar Risikokapital ein. Intellia schloss im Januar 2015 ein Joint Venture mit Novartis über eine fünfjährige Forschungspartnerschaft ab, um „die Entwicklung von neuen CRISPR-Cas9-basierten Gentherapien ex vivo zu beschleunigen.“

FierceBiotech: R&D Novartis joins Atlas in launching a CRISPR Cas biotech with a \$15M bankroll, 18.11.14: www.fiercebiotech.com.

Intellia Therapeutics www.intelliatx.com/about-us/partners.

Caribou Biosciences: 2011 von Jennifer Doudna gegründet, ist 2015 mit dem Chemieriesen DuPont eine Partnerschaft zur Entwicklung „industrieller, landwirtschaftlicher und antibakterieller Anwendungen von CRISPR“ eingegangen.

Biopolitical Times: The Third Rail of the CRISPR Moonshot: Minding the Germline, 13.01.16: www.biopoliticaltimes.org.

Xconomy: Interview mit Jennifer Doudna, 27.03.15: www.xconomy.com.

Innovative Genomics Initiative (IGI): Anfang 2014 von Jennifer Doudna gemeinsam mit ForschungskollegInnen gegründeter Laborverbund, mit dem *Genome Editing*-Verfahren für die Behandlung von Krankheiten weiterentwickelt werden und „Unternehmensgründungen und Partnerschaften zwischen Firmen und universitären Laboren“ aktiv befördert werden sollen. Angesiedelt ist der Verbund an den Universitäten Berkeley und San Francisco, die auch entstehende Patentansprüche verwalten, sofern Verträge mit Industriepartnern dem nicht entgegenstehen. Verschiedene Projekte von IGI werden aus Mitteln des Pharmagiganten AstraZeneca finanziert. AstraZeneca ist eine ganze Reihe von Kooperationen mit Universitäten, Laboren und Zulieferern eingegangen, um die Entwicklung von *Genome Editing*-Verfahren für klinische Anwendungen voranzutreiben.

Interview mit Jennifer Doudna, 27.03.15, a.a.O.

FierceBiotech: AstraZeneca bolts together a top transatlantic team for CRISPR R&D, 29.01.15: www.fiercebiotech.com.

Für einen Überblick über die ökonomischen Versprechungen und Verflechtungen, die um die neuen Gentechnik-Verfahren entstanden sind, siehe auch: Uta Wagenmann: „Kollektive Kapitalisierung“. GID 234 (Februar 2016), S. 24-25.

www.gen-ethisches-netzwerk.de/3216.

PATENTE

Die erste Veröffentlichung zu CRISPR-Cas 9 im August 2012 geht auf das Konto von Charpentier und Doudna, vgl. Science 337, 17.08.12, S. 816-21. Beide reklamierten im März 2013 geistige Eigentumsrechte für ihre Entdeckung, nachdem Zhang im Februar 2013 ebenfalls in Science zu CRISPR veröffentlicht hatte, vgl. Science 339, 15.02.13, S. 819-23. Zhang meldete dann im Oktober 2013, quasi zeitgleich zur Gründung von Editas, seinerseits ein Patent für die Methode an. Im Verlauf des Patentstreites zog sich Doudna aus Editas zurück.

H. Ledford: Bitter fight over CRISPR patent heats up. Nature 529, 2016, S. 265, doi:10.1038/nature.2015.17961
heise online: Wem gehört die größte Biotech-Entdeckung des Jahrhunderts?, 10.12.14, www.heise.de.

Im Dezember 2015 hatte das US Patents and Trade Office (USPTO) allein an das Massachusetts Institute of Technology (MIT) 23 Patente erteilt, die Ansprüche auf CRISPR betreffen, darunter 13 für Erfindungen

von Feng Zhang und dem Zhang Lab. Außerdem erteilte das USPTO bis Ende 2015 weitere vier CRISPR-Patente für Erfindungen von George Church und dem Church Lab an die Harvard University; drei CRISPR-Patente an DuPont; eins an Agilent Technologies; eins an die University of Georgia Research Foundation und eins an das Institut Pasteur.

Broad Institute: CRISPR Patents and Licensing Information auf www.broadinstitute.org oder auch: For journalists: Statement and background on the CRISPR patent interference process auf www.broadinstitute.org.

„Die Recherche von Testbiotech ergab, dass die US-Konzerne DuPont und Dow Agrosiences die meisten Patente auf die neuen Verfahren und die damit hergestellten Pflanzen angemeldet haben, gefolgt vom deutschen Konzern Bayer.“ Ein Fazit der Recherche lautet: „For the foreseeable future, IP-strategies will continue to drive market concentration, the acquisition of smaller companies and the increasingly predominant position of the so-called seed giants.“

Testbiotech: Konzerne & neue Gentechnikverfahren, 2016: www.testbiotech.org/node/1569 (englisch mit deutscher Zusammenfassung).

Für eine Übersicht über die Nutzung und Kommerzialisierung der neuen Gentechnik-Verfahren durch Bayer siehe auch: Jan Pehrke: „Bayer macht Gen-Scherereien“, GID 235 (April 2016), S. 39-41. www.gen-ethisches-netzwerk.de/3260.

Diskursschleifen

Zur medialen Darstellung von CRISPR-Cas9 als umfassendes Heilmittel siehe zum Beispiel:

„Das Spektrum möglicher Veränderungen ist enorm: Schafe, die mehr Wolle tragen. Hühner, die nicht krank werden. Rinder, denen keine Hörner wachsen. Schweine, deren Organe von Transplantationspatienten besser vertragen werden. Vor allem Tiere, die gegen bestimmte Krankheiten resistent sind, hätten ein riesiges Potenzial, sagt [die Genetikerin] Van Eenennaam. Etwa ein Fünftel des weltweit produzierten tierischen Eiweißes geht auf Grund von Krankheit verloren, schätzt die Weltorganisation für Tiergesundheit. ‚Wenn man das verhindern könnte, hätte man gesündere Tiere, die nicht mit Medikamenten behandelt werden müssen und zugleich eine effizientere Landwirtschaft, die weniger Ressourcen braucht‘ [...].“

Süddeutsche Zeitung: Im Reich der neuen Gentech-Tiere, 03.12.15: www.sueddeutsche.de.

„Krankheiten wie Aids und Krebs könnten sich mithilfe dieses machtvollen Werkzeugs heilen lassen. Auch das Problem der multiresistenten Keime, gegen die kein Antibiotikum mehr hilft, lässt sich voraussichtlich damit lösen.“

Welt.de: Diese Frau will Krebs und Aids endgültig besiegen, 19.08.16: www.welt.de.

„Durch solche Eingriffe in die Keimbahn könnte der Mensch seine Evolution in die eigene Hand nehmen.“

Welt.de: „Der Mensch könnte seine eigene Evolution steuern“ 09.02.16: www.welt.de.

„Crispr-Cas 9 ist der Fachbegriff der neuen Technologie, die einen Traum wahr machen könnte: der Traum, dass krank machende Gene aus einem DNA-Strang herausgeschnitten und durch gesunde ersetzt werden können. Diese Methode eröffnet nahezu grenzenlose Möglichkeiten, die Forschungen an der Gen-Schere laufen weltweit auf Hochtouren. Theoretisch kann man mit Gen-Scheren Kleinkinder so behandeln, dass sie erst gar keine Krankheiten wie Krebs oder Aids bekommen [...].“

SWR: Krebs und Aids heilen mit „Gen-Scheren“, 6.7.16: www.swr.de.

Auch von Seiten der Bioethik wird der Hype um die technologischen Möglichkeiten durchaus geteilt, bisweilen sogar befördert. So sprach der Vorsitzende des Deutschen Ethikrates, Prof. Dr. Peter Dabrock, bei der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates von CRISPR-Cas9 als einer „biologischen Wunderwaffe“ und führte aus: „Visionen, die Forscherinnen und Forscher hegten [...], kommen in die Nähe des Machbaren. Unendliche Weiten im Forschungskosmos tun sich auf. Eine Revolution der Denkungs- und Handlungsart bricht sich Bahn.“ Und weiter: „Anders als bei den üblichen Werbeversprechen der Branche zeigen sich vielversprechende Konturen möglicher Errungenschaften: Gentherapien für monogenetische

Erkrankungen, Medikamente im Kampf gegen Krebs, neurodegenerative Krankheiten, ja sogar gegen Hepatitis-B und HIV. Im Bereich der Transplantation könnte durch Genom-Editierung die Abstoßungsreaktion von tierischen Transplantaten überwunden werden und den notorischen Organmangel vergessen lassen [...].“

Trilaterales Treffen der Ethikräte Deutschlands, Frankreichs und Großbritanniens, 21.10.16: Audioprotokoll auf www.ethikrat.org.

Zu den Kontinuitäten im aktuellen Diskurs um *Genome Editing* siehe auch den Beitrag von Prof. Dr. Sigrid Graumann im GID 234: „Neue Technik, alte Strategien.“ GID 234 (Februar 2016), S. 15-16. www.gen-ethisches-netzwerk.de/3212.

„Das ist keineswegs eine neue Diskursstrategie. Immer wieder werden umstrittene biotechnologische Verfahren [...] auf diese Weise legitimiert: Indem das jeweils zu legitimierende Verfahren von ethisch verwerflichen Zielsetzungen - Menschenzüchtung, Eugenik - abgegrenzt wird, werden andere Fragen in den Hintergrund gedrängt. Auch den ersten Versuchen mit der somatischen Gentherapie 1990 ging eine solche Unterscheidung voraus [...].“

Genome Editing in der Medizin

PERSPEKTIVE „KEIMBAHNTERAPIE“?

Für ein *Genome Editing* an Embryonen ist eine In-vitro-Fertilisation (IVF) notwendig, deren Aufwand ist hoch aber die Erfolgsrate gering. Rechnet man die jetzige *Baby-take-home-Rate* bei IVF von 15-20 Prozent zusammen mit der Effizienz von *Genome Editing*, würde man eine *Baby-take-home-Rate* von vier Prozent erreichen. Das heißt, eine Frau müsste rein rechnerisch 25 IVF-Zyklen machen, um ein *Genome Editing*-Baby zu erhalten. Das würden vermutlich die wenigsten Frauen wollen.

I. Schneider, Streitgespräch „Untergräbt die Niedrigschwelligkeit der neuen Verfahren grundlegende moralische Standards?“ bei der Jahrestagung des Deutschen Ethikrats, 22.06.16: Audioprotokoll auf www.ethikrat.org.

Die Debatte auf der oben genannten Jahrestagung des Deutschen Ethikrates „Zugriff auf die Keimbahn“ im Juni 2016 war von einem Enthusiasmus um die neuen Möglichkeiten der „Eliminierung von Behinderung“ geprägt. Siehe der Bericht von Kirsten Achtelik im GID 237 (August 2016), S. 31.

www.gen-ethisches-netzwerk.de/3367.

„... das ehemalige, langjährige Ethikrat-Mitglied Jochen Taupitz von der Universität Mannheim, [wartete] mit einer ‚kreativen‘ Interpretation des Embryonenschutzgesetzes [auf]: Dessen Lücken seien so eklatant, dass sie Experimente an menschlichen Keimzellen auch heute schon nicht verböten. Ethisch-moralisch müsse man - zur Verhinderung schwerer Krankheiten und Behinderungen - sogar von einem Zulassungsgebot ausgehen.“

SOMATISCHE ANWENDUNGEN

Genome Editing als therapeutische Strategie wurde bereits sowohl für monogenetische Erkrankungen, Krebs wie auch Virusinfektionen getestet. Und das sowohl an Versuchstieren wie auch teilweise schon in klinischen Studien mit Menschen. Im Folgenden werden einige Beispielstudien genannt.

Beispiele für vergangene Studien mit somatischer Anwendung von *Genome Editing*:

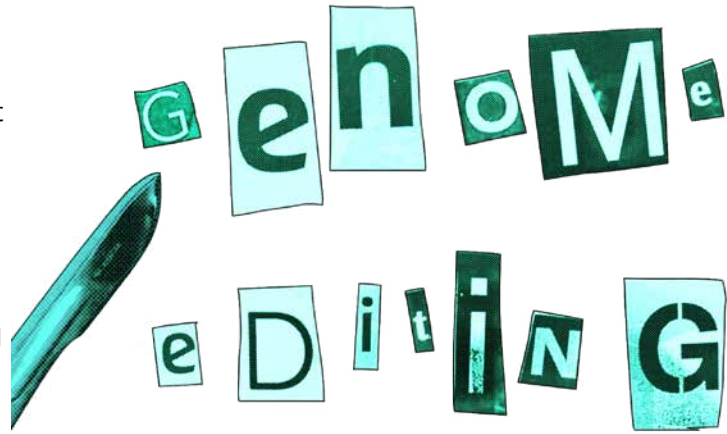
Ex vivo *Genome Editing*-Therapie soll Zellen resistent gegen HIV machen

In einer Phase-I-Studie wurden 12 HIV-PatientInnen Immunzellen entnommen und durch einen *Genome Editing*-Mechanismus mit Zinkfinger nukleasen das Gen CCR5 geschädigt. Mutationen in diesem Gen sind dafür bekannt, Menschen resistent gegen HIV-Infektionen zu machen. Die veränderten T-Zellen vermehrten sich in den PatientInnen, und um ihren Effekt auf die Virenlast



zu beobachten, wurde bei sechs PatientInnen die antivirale Standardtherapie 12 Wochen ausgesetzt. In zwei von sechs Fällen musste die Therapie durch das Ansteigen der Viruslast frühzeitig wieder eingesetzt werden. Bei dem Patienten, bei dem die Viruslast am längsten niedrig blieb, wurde anschließend eine schon vorher bestehende heterozygote CCR5-Mutation gefunden.

P. Tebas et al: Gene Editing of CCR5 in Autologous CD4 T Cells of Persons Infected with HIV. *The New England Journal of Medicine* 370(10), 2014, S. 901-910, doi:10.1056/NEJMoa1300662.



Therapie mit **Genome Editing** soll HIV zerstören

Bei diesen in-vitro-Versuchen wurde der Ansatz getestet, T-Zellen (Immunzellen) so zu verändern, dass sie einen CRISPR-Cas9 *Genome Editing*-Mechanismus besitzen, der gegen HI-Viren gerichtet ist und diese unschädlich macht. Zunächst war diese Strategie erfolgreich und die HIV-Infektion der veränderten Zellen wurde verhindert. Doch nach längerer Zeit entkam das Virus dem Angriff durch den *Genome Editing*-Mechanismus - durch von CRISPR-Cas9 selbst ausgelöste Mutationen in dessen Zielsequenz im HIV-Genom.

Z. Wang et al: CRISPR/Cas9-Derived Mutations Both Inhibit HIV-1 Replication and Accelerate Viral Escape. *Cell Reports* 15(3), 2016, S. 481-489, doi:10.1016/j.celrep.2016.03.042.

In vivo **Genome Editing**-Therapie von Muskeldystrophie

Im Januar 2016 veröffentlichten drei ForscherInnenteams gleichzeitig im Fachjournal *Science* ihre Versuche, Mäuse mit der Muskeldystrophie des Typs Duchenne (durch Mutation im DMD-Gen, das für Expression von Dystrophin verantwortlich ist) in vivo mit CRISPR-CAS Gentherapie zu behandeln. Durch lokale intramuskuläre oder systemische Injektionen wurde Adenoviren mit den CRISPR-Cas9-Komponenten eingebracht. Die Dystrophin-Expression konnte in einem großen Anteil der Muskelzellen wieder hergestellt werden, allerdings deutlich unter dem Niveau von nicht-betroffenen Mäusen. Wieder einmal wurden nur wenige Genomregionen auf Off Target-Effekte überprüft und hier „minimale“ CRISPR-Cas9-Aktivität gemessen.

Zusammengefasst in H.-Y. Xue et al: In vivo gene therapy potentials of CRISPR-Cas9. *Gene Therapy* 23 (7), 2016, S. 557-559, doi:10.1038/gt.2016.25.

Ex vivo **Genome Editing** bei erblicher Immunschwäche

In dieser Studie wurden Blutstammzellen von PatientInnen mit Septischer Granulomatose, eine Immunschwäche, die durch eine Mutation des Gen CYBB ausgelöst wird, in vitro mit CRISPR-Cas9 behandelt. Im Gegensatz zu bestehenden Gentherapie-Ansätzen für diese Erkrankung, wurden keine Virus-Vektoren benutzt, um CRISPR-Cas9 in die Zellen zu schleusen. CRISPR-Cas9 sollte eine Base des betroffenen Gens auszutauschen. Die veränderten Zellen wurden in immundefiziente Mäuse transplantiert, und es konnte ein stabiler Anteil von veränderten Zellen nach fünf Monaten gemessen werden. Nach Off Target-Effekten wurde nur an sieben informatisch berechneten Stellen in Genomen gesucht. Dort wurde nur eine unbeabsichtigte Veränderung durch CRISPR-Cas9 gefunden. In Blutstammzellen sind sie besonders gefährlich, da sie Leukämien zur Folge haben können.

S. S. De Ravin et al: CRISPR-Cas9 gene repair of hematopoietic stem cells from patients with X-linked chronic granulomatous disease, *Science Translational Medicine* 9(372), 2017, doi:10.1126/scitranslmed.aah3480.

Beispiele für momentane und geplante klinische Studien mit CRISPR-Cas9:

Ex vivo **Genome Editing** von körpereigene Immunzellen gegen Lungenkrebs

Im Oktober 2016 wurden die ersten Versuche mit CRISPR-Cas9 an Menschen gestartet. ForscherInnen der chinesischen Sichuan-Universität wollen in einer Phase-I-Studie die Verträglichkeit von körpereigenen T-Zellen, bei denen ein Gen inaktiviert wurde, bei Lungenkrebs-PatientInnen testen. Das von CRISPR inaktivierte Gen, PD-1, bewahrt normalerweise die Zellen des Immunsystems davor, körpereigene Zellen anzugreifen. Ein Knockout von PD-1 kann folglich dazu führen, dass bei den PatientInnen eine starke Autoimmunreaktion ausgelöst wird, bei der die Zellen den Darm oder anderes gesundes Gewebe angreifen.

„The introduction of CRISPR, which is simpler and more efficient than other techniques, will probably accelerate the race to get gene-edited cells into the clinic across the world.“ “I think this is going to trigger ‘Sputnik 2.0’, a biomedical duel on progress between China and the United States, which is important since competition usually improves the end product,” Carl June, Immunologe, University of Pennsylvania

Nature.com: CRISPR gene-editing tested in a person for the first time, 15.11.16: www.nature.com

Ex vivo Genome Editing von körpereigenen Immunzellen gegen verschiedene Krebserkrankungen

Das US-amerikanische Nationale Gesundheitsinstitut (NIH) hat den Start einer Phase-I-Studie genehmigt, in der an einer kleinen Gruppe KrebspatientInnen die Verträglichkeit von körpereigenen, durch CRISPR-Cas9 veränderten, T-Zellen getestet werden soll. Das verantwortliche NIH-Komitee äußerte sich jedoch kritisch in Hinblick auf potenzielle Interessenskonflikte. So hat Carl June, Immunologe der University of Pennsylvania und wissenschaftlicher Berater der Studie, Verbindungen zur Pharmafirma Novartis und besitzt die Patente für die verwendeten T-Zell-Technologien. Zudem hat die durchführende Universität eine Vergangenheit mit fahrlässiger Durchführung experimenteller Studien - der 18-Jährige Jesse Gelsinger starb 1999 bei einer umstrittenen Gentherapiestudie. Die CRISPR-Cas9-Studie könnte Ende diesen Jahres beginnen, eine Zustimmung der US-Arzneimittelbehörde FDA steht noch aus.

Nature.com: First CRISPR clinical trial gets green light from US panel, 22.06.16: www.nature.com

Die meisten dieser Strategien sind vorherigen gentherapeutischen Therapieansätzen ähnlich. Unsere Vorsicht bezüglich verfrühter Anwendung am Menschen stützt sich auf die Probleme, die sich in der Vergangenheit bei diesen zeigten, zum Beispiel:

Christoph Klein wurde für seine Forschungsarbeiten mehrfach ausgezeichnet. Doch bei seiner gentherapeutischen Studie mit vom „Wiskott-Aldrich-Syndrom“-betroffene Kindern erkrankten 8 von 10 von ihm behandelten Kinder an Leukämien. Drei davon starben. Und dass, obwohl ihm und den verantwortlichen Kontrollinstanzen bekannt war, dass die verwendeten Vektoren in anderen Studien schon zu Leukämien geführt hatten und für die meisten Patienten eine sicherere Alternativtherapie möglich gewesen wäre.

SZ: Arzt ohne Grenzen, 19.07.16: sz-magazin.sueddeutsche.de/texte/anzeigen/44806

Eine neue Therapiestrategie für Krebserkrankungen, insbesondere Leukämien, ist die Entnahme, genetische Veränderung und Reinfusion von Immunzellen (T-Zellen) von PatientInnen (wie in der oben genannten geplanten US-amerikanischen Studie). Diese Zellen sollen so „umprogrammiert“ werden, dass sie die Krebszellen der PatientInnen angreifen. In einer entsprechenden klinischen Phase-I-Studie der Firma Juno Therapeutics starben letztes Jahr insgesamt fünf Menschen an Hirnödemen. Die genaue Ursache der Todesfälle ist unklar und sollte geklärt werden, bevor weitere Studien mit umprogrammierten Immunzellen geplant werden.

STAT: Two patient deaths halt trial of Juno's new approach to treating cancer, 23.11.16: www.statnews.com.

STAT: Father of patient in Juno immunotherapy trial speaks out: 'He died for greed', 12.12.16: www.statnews.com.

Eine Zusammenstellung von Gentherapiestudien bis 2006 findet sich im Artikel von Uta Wagenmann „Gentherapie erfolgreich, Patient tot?“ im GID 176 (Juni 2006), S. 32-35.

„Eine im April 2006 vorgestellte Studie macht deutlich, dass gentherapeutische Versuche am Menschen nach wie vor nach dem Trial-and-Error-Prinzip verlaufen, wenn auch auf hohem Niveau.“

www.gen-ethisches-netzwerk.de/458.

Genome Editing in der Landwirtschaft

GEGEN JEDE GENTECHNIK IN DER LANDWIRTSCHAFT!

Zur Frage, welche Art von Pflanzen zukünftig mit den neuen Gentechnik-Verfahren hergestellt wird, ergab eine Recherche der Interessengemeinschaft für gentechnikfreie Saatgutarbeit, „dass klassische Eigenschaften wie zum Beispiel die Herbizidresistenz oder die Insektengiftigkeit bei den neuen Pflanzen - beziehungsweise den neuen Entwicklungen - nicht mehr so sehr im Vordergrund zu stehen scheinen. Andere Eigenschaften, wie Trockenheitstoleranz, veränderte Produkteigenschaften oder Resistenzen, sind dagegen deutlich vertreten. Aber zum jetzigen Zeitpunkt ist noch unklar, ob die Eigenschaften in den Pflanzen am Ende wirklich funktionieren, die Pflanzen also Marktreife erlangen.“

„Reduktionistisches Pflanzenbild“. Interview mit Eva Gelinski im GID 236 (Juni 2016), S. 11-14.
www.gen-ethisches-netzwerk.de/3309.

AUSSTERBEN AUF REZEPT?

Bevor mit dem Gene Drive-Mechanismus veränderte Organismen freigesetzt werden können, ist mehr Forschung nötig. Die Natur der Gene Drive-Mechanismen wirft viele ethische Fragen auf. Sie stellen eine Herausforderung für bestehende Regulierungssysteme dar, wie Gefahren für Umwelt und Gesundheit ermittelt werden müssen.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016): „Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values“. Washington (DC), USA. The National Academies Press. doi:10.17226/23405.

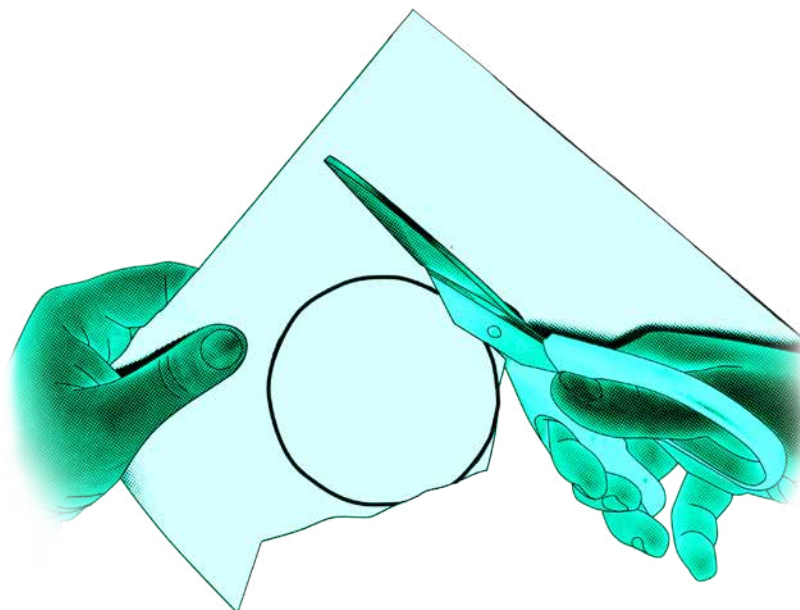
Die Mitglieder der internationalen Naturschutz-Dachorganisation IUCN haben sich für ein Moratorium auf Forschungen mit Gene Drive ausgesprochen.

www.iucn.org.

Im Rahmen der Konvention über die Biologische Vielfalt im Dezember 2016 sprachen sich zudem 160 zivilgesellschaftliche Organisationen aus der ganzen Welt für ein Gene Drive-Moratorium aus.

SynBioWatch: Common Call for a Global Moratorium on Genetically-engineered Gene Drives
www.synbiowatch.org/gene-drives/gene-drives-moratorium.

Zum Gene Drive siehe auch den Beitrag von Jim Thomas (ETC Group) im GID: „Vererbung mit Unterstützung“, GID 238 (Oktober 2016), S. 43-44.
www.gen-ethisches-netzwerk.de/3410.



Die Forderungen anderer Organisationen

Keine Gentechnik durch die Hintertür!

Abl-Position und Hintergründe zu den neuen Gentechnik-Verfahren
Vorsorgeprinzip stärken und konsequent anwenden

[pdf auf www.abl-ev.de.](#)

Gentechnik bei Pflanzen und die „Neuen Züchtungstechniken“ (NZT)

Inhärente Risiken und Regulierungsbedarf

Econexus (GB) Briefing, Dezember 2015

[pdf auf www.abl-ev.de.](#)

Alte Gentechnik, neue Gentechnik?

Positionspapier der Interessengemeinschaft gentechnikfreie Saatgutarbeit (März 2015)

[pdf auf www.gentechnikfreie-saat.org.](#)

Synthetische Gentechnik und ihre Anwendung bei Pflanzen und Tieren in der Landwirtschaft

Testbiotech Basis-Text 22.01.15

[pdf auf www.testbiotech.org](#)

CRISPR/Cas9 – der Schnitt ins Erbgut!

„Genmanipulation bleibt Manipulation“ Faltblatt mit Forderungen von biorespect zu *Genome Editing*

[pdf auf www.biorespect.ch.](#)

Extreme Genetic Engineering and the Human Future

Reclaiming Emerging Biotechnologies for the Common Good

The Center for Genetics and Society and Friends of the Earth

30.11.15 [www.geneticsandsociety.org.](#)

Genome editing in clinical genetics: points to consider

Positionspapier des American College of Medical Genetics and Genomics

„In light of these potentially serious and far-reaching concerns, the ACMG board of directors believes that genome editing in the human embryo is premature and should be subject to vigorous ethical debate and further refinement of technological issues.“

Genetics in Medicine (2017)

[doi:10.1038/gim.2016.195.](#)

Kontakt & Impressum

Gen-ethisches Netzwerk e.V. (GeN)

Brunnenstraße 4

10119 Berlin-Mitte

Tel.: 030-685 70 73

eMail: gen@gen-ethisches-netzwerk.de

www.gen-ethisches-netzwerk.de

Twitter: @GeNetzwerk

Bankverbindung

Gen-ethisches Netzwerk e.V.

GLS Bank

IBAN: DE15 4306 0967 1111 9023 33

BIC: GENODEM1GLS

