

# Der gen-editierte Mensch

## Zusammenfassung

Veränderungen am menschlichen Genom sind seit der Entwicklung von CRISPR-Cas9 einfacher und präziser möglich als je zu vor. Hier müssen zwei Anwendungsfelder unterschieden werden: somatische Gentherapie, die nur das Individuum betrifft, und Keimbahn-Gentherapie, bei der Veränderungen an Nachkommen weitervererbt werden, was einen besonderen Risikofaktor darstellt. In der Keimbahntherapie führten ForscherInnen 2015 erste Versuche mit menschlichen Embryonen durch. 2018 wurden mit dem bekannten chinesischen Zwillingpaar die ersten gen-editierten Menschen geboren. Neue Therapiemethoden, beispielsweise für Erbkrankheiten oder Krebs scheinen damit in Reichweite und könnten die Medizin revolutionieren. Die internationalen Forschungsgemeinschaft ist sich aber einig: für klinische Anwendungen in der Keimbahntherapie ist es viel zu früh, das Risiko zu hoch. Die neue Technologie ist derzeit zu ungenau mit nicht abschätzbaren gesundheitlichen Nebenwirkungen für Individuen und die menschliche Art als solche, weil Genomveränderungen an Folgegenerationen vererbt werden können. Die internationale Rechtslage ist uneinheitlich, was eine überstürzte Verbreitung der Risikotechnologie befördern könnte, vor allem wenn falsche Hoffnungen verbreitet werden.

## Überblick zum Thema

Mit Hilfe des gentechnischen Verfahrens CRISPR/Cas9, das auch vereinfacht als Gen-Schere, Genomchirurgie oder Gene-editing bezeichnet wird, lassen sich erstmals relativ einfach, effizient und präzise Änderungen am Genom vornehmen (siehe Thema „[Künstliches Leben](#)“). Das Verfahren revolutionierte in den letzten Jahren die Grundlagenforschung in der Biotechnologie und verspricht, dies auch in der Medizin zu tun. Das Verfahren, das auf einem bakteriellen DNA-Reparaturmechanismus nach Virusinfektionen beruht, wurde bereits 1987 beschrieben. Die genaue Funktion wurde viel später verstanden und erst um 2012 für Genomchirurgie nutzbar gemacht (Jinek et al. 2012; Doudna/Charpentier 2014). Dadurch wurden schlagartig viele gentechnische Anwendungen praktisch möglich, die vormals nur theoretisch denkbar waren. Mittlerweile gibt es mehrere Patente in zahlreichen Anwendungsfeldern wie der Therapie von Blut-, Augen-, Leber- oder Herzkrankheiten und etlicher Krebserkrankungen sowie in der Pflanzen- und Nutztierzucht (Storz 2018).

Im Gegensatz zu Pflanzen müssen in Bezug auf Menschen und Tiere zwei Anwendungsfelder unterschieden werden: die Manipulation von somatischen Zellen und die von Keimbahnzellen. Beide Formen von Eingriffen in das menschliche Erbgut können theoretisch einerseits die Behandlung von Krankheiten und andererseits die Steigerung von Fähigkeiten (Enhancement) zum Ziel haben.

*technische Revolution in  
Mikrobiologie und  
Medizin*

*zwei Anwendungsfelder:  
somatische Gentherapie  
und Keimbahn-  
Gentherapie*

*somatische Gentherapie  
betrifft „nur“ Individuen*

Somatische Zellen sind Körperzellen, die sich im Laufe ihres Lebens ausdifferenzieren, etwa zur Haut- oder Leberzelle und dann sterben. Gentechnische Veränderungen von Körperzellen haben damit nur Auswirkungen auf das behandelte Individuum und nicht auf die nächste Generation. Somatische Gentherapie ist relativ alt, wurde aber einige Zeit lang nicht weiterverfolgt, weil erste Versuche dramatisch gescheitert sind. Nun erhält die Form der Therapie neuen Aufwind, auch durch CRISPR/Cas9, und befindet sich bereits teilweise in der Anwendungsphase.

*Keimbahntherapie:  
Veränderungen werden  
vererbt*

Keimbahntherapie verspricht die Heilung erbbedingter Krankheiten, wird aber zumindest seit den 1980er-Jahren kontrovers diskutiert. Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn, also in das Erbgut von Geschlechtszellen (Ei und Spermium) sowie von frühen Embryos, verändern potentiell das Erbgut aller Zellen des entstehenden Organismus. Diese Änderungen werden damit auch weitervererbt, haben also Auswirkungen auf die folgenden Generationen und damit möglicherweise auf die menschliche Evolution.

*erhoffter Nutzen bei  
Erbkrankheiten*

Ethische Fragestellungen, die zuvor nur theoretisch verhandelt wurden, bekommen mit den seit 2015 geschaffenen Fakten neue Brisanz. Nicht zuletzt kann z.B. der therapierte Embryo dem Eingriff nicht zustimmen. Schwierig ist dabei beispielsweise, ob das Recht des gesetzlich geschützten Embryos schwerer wiegt als der Wunsch von Eltern nach einem genetisch eigenen, unbelasteten Kind (Hardt 2019).

*technisch unausgereift:  
sehr hohes Risiko für  
Nebeneffekte*

Genomchirurgie mit CRISPR/Cas9 ist zwar viel effektiver und genauer als andere bis dato bekannte Verfahren, birgt aber trotzdem Unsicherheiten mit potentiell weitreichenden Folgen (Hardt 2019). Oft wird das Verfahren so dargestellt, als sei es höchst präzise und auch der Beiname „Editierung“ weckt die Assoziation eines sauberen „Löschens“ und „Einfügens“. Wie bei allen biologischen Prozessen gibt es aber auch bei diesem Verfahren Abweichungen bezüglich des erwarteten Ergebnisses: es kann also vorkommen dass die gewünschte genetische Sequenz gar nicht, an falscher Stelle oder nicht in allen Zellen eingebaut oder herausgeschnitten wird (sogenannte Off-target-Effekte).

*Komplexität:  
Immunisierung gegen  
HIV führt zur Anfälligkeit  
für andere  
Viruserkrankungen*

Im Genom ist beispielsweise ein Gen oft an der Ausprägung mehrerer Eigenschaften beteiligt und gleichzeitig mehrere Gene an einer Eigenschaft. Bestimmten Genveränderungen haben deshalb nicht immer nur die gewünschten Effekte, sondern können fatale Nebenwirkungen haben: Im Fall der chinesischen Zwillinge sollte die Ausprägung eines Eiweißes an das der HI-Virus andockt verhindert werden, um so HIV Immunität zu erreichen. Erstens kam es bei der Behandlung zu Mosaikeffekten, was bedeutet, dass zumindest bei einem der Zwillinge das entsprechende Gen nicht gänzlich deaktiviert wurde. Zweitens spielt das Eiweiß bei Schutz von Lunge, Leber und Gehirn bei anderen schweren Infektionen eine Rolle (Cyranski 2018).

*Auswirkungen nicht  
vorhersagbar*

Solche unerwünschten Nebeneffekte sind außerdem schwer vorherzusagen, da auch die Techniken zur Erkennung der Off-target-Effekte noch unausgereift sind. Welche Auswirkungen solche Mutationen hervorrufen können, ist ebenfalls nicht immer abschätzbar. Manchmal zeigen die feh-

lerhaft verbauten oder geschnittenen Sequenzen keine direkten Auswirkungen auf den Phänotyp, also das äußere Erscheinungsbild, des behandelten Organismus, allerdings gibt es auch keine Langzeitstudien, da derzeit die zu Forschungszwecken behandelten menschlichen Embryonen meist nach spätestens sieben Tagen zerstört werden (Hardt 2019).

In Anlehnung an den Missbrauch herkömmlicher pharmazeutischer Produkte kann auch Missbrauch von gentherapeutischen Verfahren oder Produkten nicht ausgeschlossen werden. Sollten etwa Produkte zur Behandlung von Muskel- oder kognitiven Störungen zugelassen werden, könnten sie zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Einzelpersonen eingesetzt werden. Generell könnte durch die technische Machbarkeit des Enhancements ein gesellschaftlicher Optimierungs- und Leistungsdruck entstehen, soziale Ungerechtigkeiten könnten verschärft oder Veränderungen könnten zwangsweise verordnet werden (EASAC 2017; Hardt 2019). Aus den genannten Gründen ist aber derzeit eine Beeinflussung von hochkomplexen Eigenschaften wie Intelligenz nicht absehbar.

Auch wären gentechnische Anpassungen etwa von SoldatInnen als Gegenmaßnahme zu biologischen Waffen denkbar. Die weltweite Regulierung militärischer Forschung und Entwicklung in diesem Bereich ist herausfordernd bis unmöglich. Auch ein Missbrauch der Technologie zur Bearbeitung des menschlichen Genoms in der Do-it-yourself (DIY) Biologie ist denkbar, momentan gibt es hierfür aber keine Evidenz und das Risiko wird zumindest für die nahe Zukunft als niedrig eingeschätzt (Fears/IAP 2017).

Absehbarer ist aber vermehrter Medizintourismus in Bezug auf Therapien, sollte der Zugang zur Technologie in verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich reguliert sein. Auch wenn die technischen Voraussetzungen noch gar nicht gegeben sind, könnten aus Geschäftsinteresse unbegründete Hoffnungen geweckt werden, gerade in Ländern mit rechtlichen Graubereichen.

Führende WissenschaftlerInnen, unter ihnen Emmanuelle Charpentier, die die Anwendung von CRISPR/Cas9 als Genschere als erste erfolgreich demonstrierte, fordern ein weltweites Moratorium für die klinische Anwendung des Verfahrens in der menschlichen Keimbahn. Sie fordern einen internationalen Rahmen, in dem sich alle Länder unter Wahrung ihrer nationalen Souveränität freiwillig verpflichten, die klinische Verwendung nicht zu genehmigen. So solle Zeit gewonnen werden, um wichtige technische, medizinische, soziale, ethische und moralische Fragestellungen ausreichend zu erörtern (Lander et al. 2019).

Zurzeit fehlt noch das nötige Wissen, um Risiken und Nutzen ausreichend abzuwägen, und damit kann nicht entschieden werden, ob und in welcher Form Keimbahntherapie überhaupt zulässig sein kann. Dieses Moratorium soll jedoch nicht Erbgutveränderungen in der Keimbahn zu Forschungszwecken betreffen, solange solche Embryonen nicht ausgetragen werden. Genauso ausgenommen soll Gentherapie an somatischen Zellen sein, also Erbgutveränderungen, die nicht weitervererbt werden können (Lander et al. 2019).

*Sicherheitsrisiken:  
potentieller Missbrauch,  
Optimierungsdruck,  
Zwangsverordnungen*

*Sicherheitsrisiken: Dual  
Use und DIY-Biologie*

*vermehrter  
Medizintourismus und  
Kriminalität*

*weltweites Moratorium  
für Keimbahneingriffe  
gefordert...*

*...wichtige technische,  
medizinische, soziale,  
ethische und moralische  
Fragen ungeklärt*

*rigorose Evaluierung  
notwendig*

In Bezug auf die somatische Gentherapie besteht hoher Bedarf, die Risiken, z.B. durch ungenaue Editierung, besser zu verstehen, auch um den potentiellen Nutzen jeder Anwendung abzuschätzen. Hierfür ist eine rigorose Evaluierung innerhalb des bestehenden und sich weiterentwickelnden Rechtsrahmens für die Gen- und Zelltherapie durch die europäischen und nationalen Arzneimittel-Agenturen notwendig. Bei Keimbahneingriffen ist das Risiko ungleich höher, da schädliche Auswirkungen nicht nur für die behandelten Individuen, sondern auch für zukünftige Generationen abzuschätzen sind. Hierzu wird auch ein breiter gesellschaftlicher Diskurs und Konsens benötigt (EASAC 2017).

### Relevanz des Themas für das Parlament und für Österreich

*internationale  
Rechtslage nicht  
einheitlich*

Die Rechtslage ist derzeit sehr unterschiedlich. Während viele Länder Keimbahntherapie oder Versuche mit Embryonen explizit verbieten, erlauben dies andere; in dritten fehlt eine gesetzliche Regelung (ITA 2016). Während ForscherInnen 2015 die ersten Versuche mit CRISPR/Cas9 an menschlichen Embryonen veröffentlichten, wurden bereits 2018 – wenn auch unter Umgehung aller Gesetze und Ethikrichtlinien – mit dem bekannten chinesischen Zwillingsspaar die ersten gen-editierten Menschen geboren.

*USA, China und  
Großbritannien erlauben  
Keimbahnveränderung  
zur Forschung*

Derzeit erlauben die USA, China und Großbritannien Keimbahnveränderungen zu Forschungszwecken, alle anderen europäischen Länder verbieten diese. Diese Uneinheitlichkeit befördert Konkurrenzängste, die Liberalisierung nationaler Embryonenschutzgesetze, etwa in Deutschland, steht zur Debatte. Oft sind diese Gesetze auch nicht eindeutig bzw. decken neue technologische Möglichkeiten nicht ab. So werden beispielsweise der Zellkerntransfer, also der Ersatz des ganzen Kerns (und damit des gesamten enthaltenen Genoms), nicht erfasst, da keine Erbgutveränderung stattfindet (Hardt 2019).

*Reformbedarf für  
kohärente  
regulatorischen  
Rahmenbedingungen*

So können Graubereiche entstehen, die zu einer überstürzten Verbreitung und klinischen Anwendung der Technologie führen können. Damit wird eine internationale Kooperation zur Reform der regulatorischen Rahmenbedingungen zumindest in der EU, besser weltweit, notwendig.

### Vorschlag weiteres Vorgehen

Es bietet sich an, die umfassende Debatte, die lange vor der Erfindung der modernen CRISPR/Cas9-Genschere sozusagen theoretisch geführt wurde, für die aktuelle Diskussion angesichts der nun vorhandenen tatsächlichen technischen Möglichkeiten fruchtbar zu machen. Dabei würde auch aufgezeigt werden, welche Fragestellungen in der früheren Debatte noch gar nicht gestellt werden konnten (etwa im Zusammenhang mit der DIY-Bewegung und den damit grundsätzlich neuen Verbreitungs- und Kontrollperspektiven). Das könnte auch die Grundlage für einen partizipativen Prozess sein und eine längere parlamentarische Diskussion im Rahmen einer Enquete-Kommission bilden.

## Zitierte Literatur

- Cyranoski, D., 2018, Baby gene edits could affect a range of traits, *Nature*, [nature.com/articles/d41586-018-07713-2](https://www.nature.com/articles/d41586-018-07713-2).
- Doudna, J. A. und Charpentier, E., 2014, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, *Science* 346(6213), 1077.
- EASAC, 2017, *Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union*, European Academies Advisory Council: EASAC.
- Fears, R. und IAP (Partnership, I.), 2017, *Assessing the Security Implications of Genome Editing Technology. Report of an international workshop*, im Auftrag von: Partnership, I., Interacademy Partnership, Herrenhausen, Germany.
- Hardt, A., 2019, *Technikfolgenabschätzung des CRISPR/Cas-Systems, Über die Anwendung in der menschlichen Keimbahn*, [degruyter.com/view/product/510634](https://degruyter.com/view/product/510634).
- ITA, 2016, Genkorrekturen – neue Technik, altes Risiko? ITA-Dossier Nr. 21 (Mai 2016; AutorInnen: Helge Torgersen, Karen Kastenhofer), Wien, [pub.oeaw.ac.at/ita/ita-dossiers/ita-dossier021.pdf](https://pub.oeaw.ac.at/ita/ita-dossiers/ita-dossier021.pdf).
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A. und Charpentier, E., 2012, A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity, *Science* 337(6096), 816-821, [science.sciencemag.org/content/sci/337/6096/816.full.pdf](https://science.sciencemag.org/content/sci/337/6096/816.full.pdf).
- Lander, E., Baylis, F., Zhang, F., Charpentier, E. und Berg, P., 2019, Adopt a moratorium on heritable genome editing, *Nature* 567, 165-168.
- Storz, U., 2018, CRISPR Cas9 - Licensing the unlicensable, *J Biotechnol* 265, 86-92, [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154806](https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154806).