

Genome Editing in der Keimbahn

Heikle Schnitte

Das Genome Editing liefert den Molekularbiologen mächtige Werkzeuge an die Hand, die sie sich für die präzise Bearbeitung von Erbgut lange erträumt haben. Doch die revolutionäre Technologie, die derzeit die biomedizinischen Labore im Sturm erobert, wirft ethische und rechtliche Fragen nach den Grenzen ihres Einsatzes auf. 2015 war das Jahr, in dem die Wissenschaftsakademien weltweit eine intensive Debatte anstießen, um sich eigene Richtlinien für die Einsatzfelder des Genome Editing zu geben. Im Mittelpunkt der Diskussion: Veränderungen an Eizellen, Spermien und wenige Tage alten Embryonen – die sogenannten Keimbahn-Experimente. Auch die deutschen Stammzellforscher haben sich positioniert.

Aus der biomedizinischen Grundlagenforschung ist das Genome Editing schon jetzt nicht mehr wegzudenken. Besonders das Designer-Nuklease-System CRISPR/Cas9 hat gerade einmal drei Jahre gebraucht, um die biomedizinischen Labors im Sturm zu erobern (siehe GSCN-Jahresmagazin 14/15). Das Erbgut in jeder erdenklichen Zelle kann mit dieser Technologie bearbeitet werden. Infrage kommen dafür nicht nur Körperzellen, sondern auch die Zellen der Keimbahn. Dazu zählen Eizellen, Spermien und Embryonen im frühen Entwicklungsstadium. Wird deren Genom bearbeitet, so entsteht eine vererbba-re Veränderung, die an Nachkommen weitergegeben werden kann. So faszinierend die Möglichkeiten des Genome Editing erscheinen – bislang ist die Technik nicht frei von Fehlern und Risiken. Gerade mit Blick auf die medizinischen Anwendungen des Genome Editing entspann sich im vergangenen Jahr eine wissenschaftsinterne Debatte, die insbesondere von US-Forschern angestoßen wurde, aber auch in Deutschland schnell aufgegriffen wurde.

Ruf nach einem Moratorium

Die Initialzündung für die Debatte gaben im März 2015 nachdenkliche Aufrufe von Spitzenforschern in den Fachjournalen Science und Nature. Renommierete Molekularbiologen und Bioethiker forderten ein weltweites Moratorium, um Manipulationen der menschlichen Keimbahn in der Reproduktionsmedizin zu stoppen. Auch die International Society of Stem Cell Research (ISSCR) und das German Stem Cell Network (GSCN) meldeten sich zu Wort und sprachen sich für ein Moratorium für klinische Keimbahnexperimente aus. Parallel dazu beschäftigten sich die deutschen Wissenschaftsakademien mit dem Thema. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der BBAW legte im Juli eine vielbeachtete Analyse zur Genomchirurgie beim Menschen vor, die insbesondere die ethischen und rechtlichen Aspekte der neuen Technologie und die Eingriffe in der Keimbahn beleuchtet. Das Papier macht deutlich: Künstliche Veränderungen der Erbinformation in Keimbahnzellen sowie Keimbahntherapien sind in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz zwar verboten. Doch es gibt eine Reihe von Ausnahmen und Lücken: reine In-vitro-Versuche an menschlichen Keimzellen etwa sind hierzulande erlaubt. Es ist auch nicht verboten, Keimzellen aus iPS-Zellen herzustellen – bei dieser relativ neuen Technologie greift das Gesetz nicht.

Die Autoren des BBAW-Papiers unterstützten die Forderung nach einem internationalen Moratorium für Keimbahn-Experimente. Die Zeit des selbstaufgelegten Versuchsstopps solle genutzt werden, um experimentelle, ethische und rechtliche Fragen der Keimbahntherapie offen, transparent und kritisch zu diskutieren, um die Chan-

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

MPIMG

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) arbeitet an der Analyse des Genoms des Menschen und anderer Organismen. Damit leistet es einen Beitrag zu einem umfassenden Verständnis biologischer Abläufe im Organismus und zur Aufklärung der molekularen Ursachen vieler menschlicher Erkrankungen. Ziel der Wissenschaftler ist es, auf molekularem Niveau neue Einblicke in die Entstehung von Krankheiten zu gewinnen, um so zu einer Entwicklung ursachengerechter Behandlungsmethoden beizutragen. Dabei gewinnt die Stammzellfor-

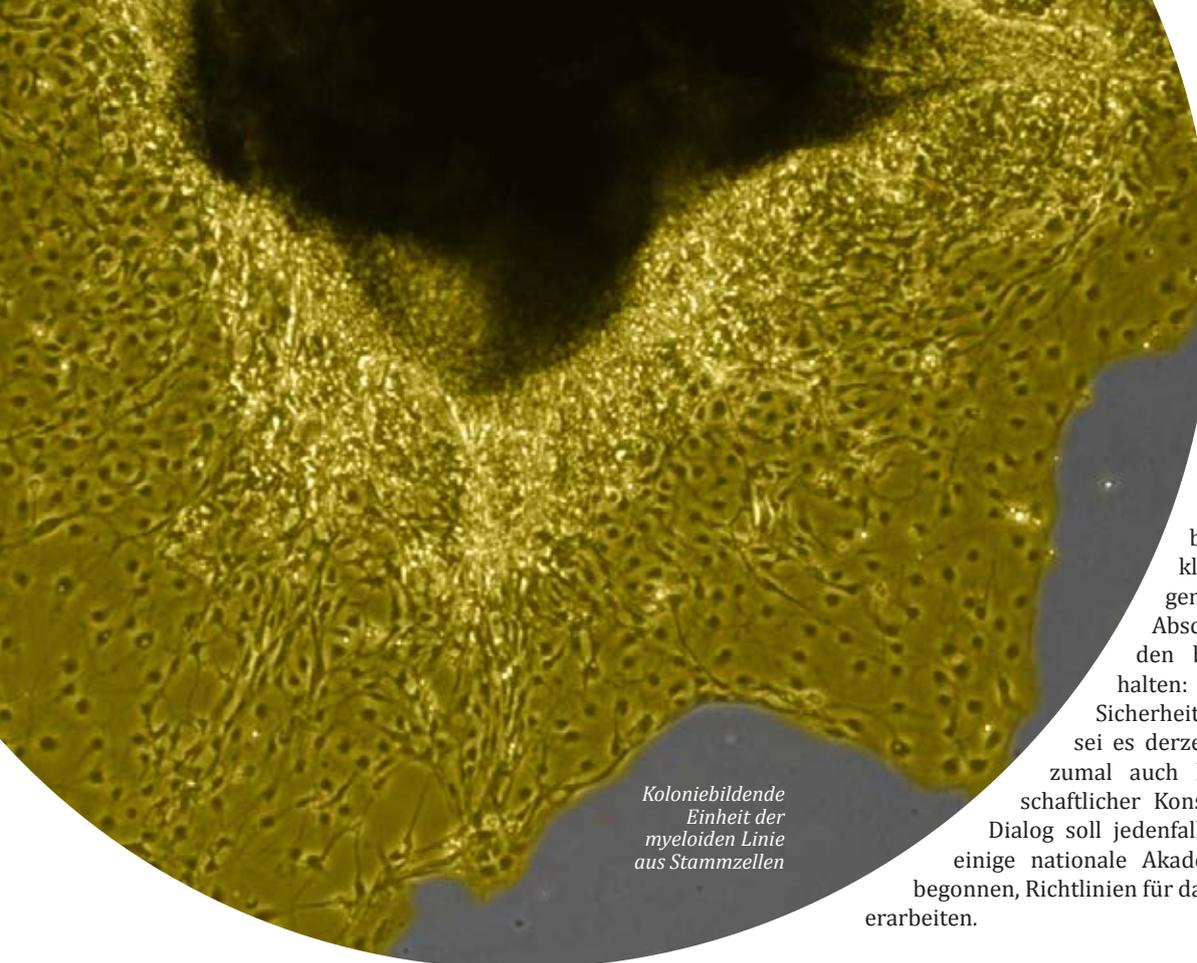
schung zunehmend an Bedeutung. MPIMG-Forscher arbeiten insbesondere daran, Genregelnetzwerke der Gewebekonstruktion und Homöostase besser zu verstehen, deren Störung zahlreiche Erkrankungen nach sich ziehen kann.

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
 Ihnestraße 63-73
 14195 Berlin
www.molgen.mpg.de



MPIMG





*Koloniebildende
Einheit der
myeloiden Linie
aus Stammzellen*

matischen Zellen muss nach Ansicht der Forscher weitergehen. Was Keimbahnexperimente in klinischen Anwendungen angeht, bleibt das Abschlussstatement bei den bestehenden Vorbehalten: aufgrund ungelöster Sicherheitsrisiken der Technik sei es derzeit unverantwortlich, zumal auch kein breiter gesellschaftlicher Konsensus bestehe. Der Dialog soll jedenfalls weitergehen. Und einige nationale Akademien haben damit begonnen, Richtlinien für das Genome Editing zu erarbeiten.

cen und Risiken der Technologien für Mensch und Natur klarer zu definieren und Empfehlungen für zukünftige Regelungen zu erarbeiten. Im September äußerte sich dann auch die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) mit ähnlichem Tenor zu dem Thema.

Genomchirurgie-Gipfel in Washington

Die wissenschaftsinterne Debatte fand ihren vorläufigen Höhepunkt Anfang Dezember bei einem „International Gene Editing Summit“ in Washington. Zu der Konferenz hatten die nationalen Wissenschaftsakademien der USA, Großbritannien und China geladen, zu den Organisatoren zählte neben David Baltimore auch der deutsche Wissenschaftsmanager Ernst-Ludwig Winnacker. Bilanz von drei Tagen Debatte mit vielfältigen Beiträgen: Grundlagenforschung als auch die klinische Forschung zum Genome Editing an so-

Stammzellforscher Albrecht Müller von der Universität Würzburg hat das Thema Genome Editing in den vergangenen Monaten intensiv beobachtet und viele relevante Veranstaltungen besucht. Er war auch beim Gene Editing Summit in Washington mit dabei. Müller bezweifelt, dass Genome Editing jemals dafür benutzt wird, um eine unerwünschte Mutation zu korrigieren. „Das wird man wahrscheinlich über eine Präimplantationsdiagnostik (PID) machen“, sagt Müller. Bei der PID entnimmt man einer Reihe von per In-vitro-Fertilisation erzeugten Embryonen jeweils eine Zelle und untersucht deren Erbgut. Im Verlauf dieser Untersuchung lassen sich Embryonen ohne Gendefekt aufspüren. „Bei den monogenen Erkrankungen macht Genome Editing wenig Sinn, und bei den polygenen erst recht nicht.“ Eine mögliche Anwendung, wie sie in Washington diskutiert wurde, liege im Human Enhancement, berichtet Müller. Hier geht es um Veränderungen, mit denen sich Merkmale wie die Hautfarbe maßschneidern ließen. Den Konferenzteilnehmern sei klar gewesen, dass solche Konzepte erheblichen ethischen Zündstoff bergen.

Foto: MHH / Mania Ackermann

Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) im Forschungsverbund Berlin e.V.



Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung
IM FORSCHUNGSVERBUND BERLIN E.V.

Das Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) ist eine international renommierte Einrichtung der Leibniz-Gemeinschaft. Mit den Forschungszielen „Anpassungsfähigkeit verstehen und verbessern“ untersucht es die evolutionären Anpassungen von Wildtieren und ihre Belastungen durch den globalen Wandel und entwickelt neue Konzepte und Maßnahmen für den Artenschutz. Dafür setzt es seine breite interdisziplinäre Kompetenz in Evolutionsökologie und -genetik, Wildtierkrankheiten, Reproduktionsbiologie und -management im engen Dialog

mit Interessensgruppen und der Öffentlichkeit ein. Die **IZW-Abteilung „Reproduktionsmanagement“** unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas B. Hildebrandt entwickelt zelluläre Techniken für den Einsatz im Artenschutz. Dieser neue Weg ist für den Erhalt von hoch bedrohten Wildtierarten eine essentielle, vielversprechende Option. Dafür baut das IZW internationale Netzwerke zu „zellulären Techniken“ auf, inklusive Expertentreffen weltweit führender WissenschaftlerInnen auf dem Feld der „Zellulären Techniken“, und entwickelt neue Wege der Entnahme und langfristigen Lagerung von Gewebeproben.



Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) im Forschungsverbund Berlin e.V.
Alfred-Kowalke-Straße 17 · 10315 Berlin
www.leibniz-izw.de

Weiterer Diskussionsbedarf

Wenn es um Keimbahnexperimente in Deutschland geht, muss es für Müller eine klare Grenze geben: Keine Implantation eines genveränderten Embryos in eine Gebärmutter – was ja ohnehin durch das Embryonenschutzgesetz verboten ist. „Aber auch in Deutschland sollte man mithilfe des Genome Editing an Embryonen forschen dürfen, die nach einer PID übrig bleiben“, so Müller. Die jetzige Diskussion müsse von Wissenschaft und Gesellschaft geführt werden. Für ihn ist klar: „Die Lösungen müssen aus der Wissenschaft selbst kommen, die Gesetzgebung sollte hier nicht vorschnell handeln wie das seinerzeit beim Stammzellgesetz der Fall war. Wir stehen hier noch am Anfang.“

Hans Schöler, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster sieht das Genome Editing in der Keimbahn äußerst kritisch. Eingriffe an menschlichen Embryonen – auch zu Forschungszwecken – lehnt er zum gegenwärtigen Zeitpunkt ab. „Ich sehe momentan nicht,

dass sich die Fehlerrate, also die Off-target-Effekte, so in den Griff bekommen lassen, dass Fehler ausgeschlossen sind“, sagt Schöler. Eigene Experimente an Mausezellen hätten gezeigt, dass es auch mit neueren Versionen des CRISPR/Cas-Systems noch jede Menge fehlerhafte Schnitte im Genom gebe. Ein gravierendes Problem sieht er auch im Umgang mit Embryonen, die bei einem Keimbahnexperiment durch den Gencheck und die Genkorrektur doppelt belastet werden. „Dann wäre es aus meiner Sicht vielleicht doch eher sinnvoll, mehrere Embryonen zu testen und einen ohne Gendefekt zu transferieren.“ Sollte das Genome Editing aber wirklich einmal perfekt sein und es einen triftigen Grund geben, diese Technik anzuwenden – anstelle einer PID – könnte er sich vielleicht damit anfreunden, sagt Schöler. Bislang sieht es für ihn überhaupt nicht danach aus. Gleichwohl sei jetzt der richtige Zeitpunkt, über die ethisch heiklen Eingriffe ins menschliche Erbgut öffentlich zu diskutieren.

Text: Philipp Graf

amsbio

Control the Power of Stem Cells

Sourcing Stem Cells Xeno-Free Culture Reagents Harvesting & Cryostorage Characterization Differentiation 3D Culture Tissue Engineering BioAssay

AMS BIO ist ein etablierter Anbieter hochwertiger Forschungsreagenzien und Technologien für die Stammzellforschung. Unsere umfangreiche Produktpalette umfasst jeden Aspekt der Stammzellforschung von Stammzellen unterschiedlichen Ursprungs, über Produkte zur Programmierung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) und gebrauchsfertigen Feederzellen bis hin zu xeno-freien Kulturmedien und Mediumzusätzen sowie GMP-konformen Kryokonservierungsmitteln. Neben Produkten für die Stammzell-Charakterisierung und -Differenzierung und speziellen Testsystemen, bietet AMS BIO die größte Auswahl an sowohl natürlichen als auch rekombinanten 2D- und 3D-Matrizes, einschließlich Cultrex BME 2 Organoid-Matrix, welche die Entwicklung von Langzeit-Organoidkulturen erlaubt.

Im Zentrum der AMS BIO Kernprinzipien stehen Qualität und Innovation, weshalb wir uns ständig um neue, innovative Produkte bemühen, die helfen Ihr Stammzellprojekt voranzutreiben. Zur technischen Unterstützung unserer Produkte steht Ihnen unser Expertenteam zur Verfügung. Wir sind in der Lage unsere Fachkompetenz zur Unterstützung Ihrer Forschungsprogramme direkt durch unsere Auftragsforschungslabors umzusetzen und können dadurch spezifisch auf Produkthanforderungen und Kundenwünsche eingehen.

Besuchen Sie www.amsbio.com
oder schreiben Sie an info@amsbio.com