

## Positionspapier

# Anwendung der Genomchirurgie in der Medizin

### Einleitung

Das molekulare Verständnis ist seit der Entschlüsselung des humanen Genoms Anfang des Jahrtausends erheblich gewachsen. Dies hat auch dazu geführt, dass Wirkstoffe und Therapien immer zielgerichteter und präziser entwickelt und eingesetzt werden.

Bei der Gentherapie werden beispielsweise therapeutische Gene mittels sogenannter Genfähren in das Erbgut von Körperzellen eingebracht, um bestimmte Krankheiten behandeln zu können. Die eingeschleuste intakte Gen-Kopie soll dabei das defekte Gen, das für die Krankheit verantwortlich ist, ersetzen. Mit den ersten gentherapeutischen Behandlungserfolgen, zum Beispiel bei Kindern mit schweren Immundefekten und Erwachsenen mit Lymphsystem-Krebs, wurde das klinische Potential der Gentherapie bereits mehrfach unter Beweis gestellt.

Ein neuer Ansatz in der Gentherapie ist das **Genome Editing**, was sinngemäß mit **Genomchirurgie**<sup>1</sup> übersetzt werden kann. Mit deren Hilfe werden krankheitsverursachende Veränderungen im Erbgut eines Patienten durch den Einsatz von sogenannten Gen-Scheren gezielt korrigiert. Durch die punktgenaue Reparatur des Erbguts eröffnet die Genomchirurgie somit viele neue Möglichkeiten zur Therapie erblicher oder erworbener Krankheiten, die mit der klassischen Gentherapie nicht oder nur unzureichend behandelt werden können.

In jüngster Zeit hat sich diese Technologie zum gezielten Eingriff in das Genom erheblich entwickelt. Aktuell gibt es drei unterschiedliche Verfahren, mit denen gezielte Eingriffe an spezifischen Stellen in der DNA durchgeführt werden können. Die älteste Methode ist die sogenannte Zinkfingernuklease (Ende der 90er-Jahren entwickelt). Etwas mehr als zehn Jahre später wurde die sogenannte TALENs<sup>2</sup>-Gen-Schere angewandt. Das dritte System hat den Namen CRISPR-Cas<sup>3</sup> bekommen.

Es handelt sich dabei um eine kürzlich (wieder)entdeckte und angewandte Methode der Genomchirurgie, die von den Forscherinnen Jennifer Doudna & Emmanuelle Charpentier 2012 in der Fachzeitschrift Science publiziert wurde.<sup>4</sup> Die Technik basiert auf ein bereits vor 30 Jahren von japanischen Forschern beschriebenes Verfahren, mit dem sich Bakterien vor einer erneuten Phagen- bzw. Virusinfektion schützen.

Diese großen Vorteile der Methode liegen dabei an der einfachen und preiswerten Anwendung.

<sup>1</sup> In einem Dokument von Dr. Christine Steinhoff und Angela Winter vom Fachbereich Wissenschaftliche Dienste des Bundestages 8 (Naturschutz, Reaktorsicherheit, Bildung und Forschung) vom 21. Januar 2016 (Nr. 01/16) wird der Begriff der Genomchirurgie mit dem des Gene Editing gleichgesetzt.

<sup>2</sup> TALENs: Transcription activator-like effector nucleases

<sup>3</sup> CRISPR: Clustered regularly interspaced short palindromic repeats; Cas9: CRISPR-assoziierte Endonuklease

<sup>4</sup> 2012 Aug 17;337(6096):816-21. doi: 10.1126/science.1225829. Epub 2012 Jun 28.

## Positionspapier

Eine weitere Methode haben Wissenschaftler aus Hamburg und Dresden kürzlich gegen HI-Viren eingesetzt: Sie veränderten ein Enzym (eine sogenannte Rekombinase namens BREC 1) derart, dass es spezifisch bestimmte Erbgut-Abschnitte erkennt, dort ein Stück DNA herausschneidet und die Enden wieder zusammenfügt. Ziel dabei war es, eine DNA-Schere zu entwickeln, die einen möglichst großen Anteil der sehr wandelbaren HI-Viren erkennt und die gleichzeitig keine anderen Abschnitte im menschlichen Erbgut angreift.<sup>5</sup>

### Medizinische Anwendung

Die Genomchirurgie kann in der Gentherapie verwendet werden<sup>6</sup>. Zudem hat eine Forschergruppe um Lin et al. in einem Review beschrieben, wie die Methoden zur Entfernung der Genome von Krankheitserregern chronischer Infektionskrankheiten wie das Hepatitis-B-Virus eingesetzt werden können<sup>7</sup>. Dies trifft wohl auch beim AIDS-Erreger HIV zu.<sup>8, 9</sup>

Die gezielte Veränderung einzelner Gene mit genomchirurgischen Methoden wird darüber hinaus auch bei der Charakterisierung von Onkogenen und somit zur Untersuchung der Tumorentstehung eingesetzt<sup>10</sup>. Des Weiteren wird das CRISPR/Cas-System zur Korrektur von Mutationen bei der Erzeugung induzierter pluripotenter Stammzellen und embryonalen Stammzellen verwendet.

Das CRISPR/Cas-System wurde in einer Anfang des Jahres erschienen Publikation als eine sehr gute Methode zur gezielten Programmierung von T-Zellen für ihren Einsatz in der Immunonkologie beschrieben.<sup>11</sup>

### Ethische Implikationen

Wie immer bei einer neuen Technik, die genetische Informationen so tiefgreifend zu verändern vermag, ist es angebracht Chancen, Zukunftsaussichten, Ausmaß und Folgen für Umwelt und Gesellschaft genauer zu betrachten.

<sup>5</sup> Frank Buchholz (TU Dresden) und Joachim Hauber (Heinrich-Pette-Institut in Hamburg). Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity: 22 February 2016 in Nature Biotechnology 34, 401–409 (2016); doi:10.1038/nbt.3467

<sup>6</sup> T. R. Sampson, D. S. Weiss: Exploiting CRISPR/Cas systems for biotechnology. In: BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology. Band 36, Nummer 1, Januar 2014, S. 34–38, ISSN 1521-1878. doi:10.1002/bies.201300135. PMID 24323919

<sup>7</sup> G. Lin, K. Zhang, J. Li: Application of CRISPR/Cas9 Technology to HBV. In: International journal of molecular sciences. Band 16, Nummer 11, 2015, S. 26077–26086, doi:10.3390/ijms161125950, PMID 26540039 (Review).

<sup>8</sup> L. Ye, J. Wang, A. I. Beyer, F. Teque, T. J. Cradick, Z. Qi, J. C. Chang, G. Bao, M. O. Muench, J. Yu, J. A. Levy, Y. W. Kan: Seamless modification of wild-type induced pluripotent stem cells to the natural CCR5Δ32 mutation confers resistance to HIV infection. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Band 111, Nummer 26, Juli 2014, S. 9591–9596, doi:10.1073/pnas.1407473111, PMID 24927590

<sup>9</sup> Siehe Fußnote (5)

<sup>10</sup> F. J. Sánchez-Rivera, T. Jacks: Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. In: Nature reviews. Cancer. Band 15, Nummer 7, Juli 2015, S. 387–395, doi:10.1038/nrc3950, PMID 26040603

<sup>11</sup> Xingxu Huang und Baorui Liu, CRISPR-Cas9 mediated efficient PD-1 disruption on human primary T cells from cancer patients: 28 January 2016 in nature, Scientific Reports 6, Article number: 20070 (2016); doi:10.1038/srep20070

## Positionspapier

Dies erzwingen auch jüngste Entwicklungen vor allem bei Versuchen, bei denen in die Keimbahn von humanen Embryonen mit den neuen Techniken der Genomchirurgie eingegriffen wird.

Aufsehen erregte schon im April 2015 eine Publikation chinesische Wissenschaftler um Junjiu Huang von der Sun Yat-sen Universität in Guangzhou. Huangs Team hatte das Erbgut humaner (nicht-entwicklungsfähiger) Embryonen gezielt verändert. Die Forscher versuchten, das Gen für Thalassämie zu korrigieren. Sie waren dabei wohl weitgehend erfolglos<sup>12</sup>.

Anfang Februar 2016 genehmigte dann die britische Human Fertilisation and Embryology Authority dem Londoner Francis Crick Institute den Einsatz von CRISPR bei Versuchen, die Eingriffe in das Erbgut von bis zu sieben Tage alten Embryonen beinhalten. Die Forschergruppe um Kathy Niakan will damit untersuchen, welche Gene nötig sind, damit sich ein Embryo erfolgreich entwickeln kann. Die Ergebnisse sollen unter anderem die Erfolgsraten von *in vitro*-Fertilisationen erhöhen.

### Position der pharmazeutischen Industrie

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI e.V.) schließt sich der in einer kritischen Analyse der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) veröffentlichten Position und den Handlungsempfehlungen zum Umgang mit den neuen Methoden der Genomchirurgie an.

Die im Juli 2015 publizierte Analyse mit dem Titel „Genomchirurgie beim Menschen – Zur Verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie“<sup>13</sup> **befürwortet** zwar prinzipiell **die Erforschung dieser vielversprechenden neuen Methoden für den medizinischen Bereich**. Die IAG spricht sich jedoch **eindeutig gegen genchirurgische Experimente an der menschlichen Keimbahn** zum gegenwärtigen Zeitpunkt aus.

Im BBAW-Papier werden gut nachvollziehbare und beizupflichtende Handlungsempfehlungen gegeben:

- „Die IAG Gentechnologiebericht betont, dass die neuen genomchirurgischen Methoden nicht isoliert zu betrachten sind, ihre ethische Vertretbarkeit vielmehr davon abhängt, in welchem Kontext und mit welchem Ziel sie angewendet werden. Jede verallgemeinernde Bewertung solcher Verfahren wäre deshalb unangebracht. Die Klärung der Frage nach den Risiken und Auswirkungen – und hier auch und vor allem die Frage nach den nichtintendierten Auswirkungen auf das Genom – sollte Gegenstand gründlicher Erforschung von Sicherheits- und Risikoaspekten sein – ergänzend zur offenen Grundlagenforschung im Bereich Genomchirurgie, da nur so eine fachkompetente Beurteilung der Risiken erfolgen kann.

<sup>12</sup> CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes; Protein & Cell, May 2015, Volume 6, Issue 5, pp 363-372

<sup>13</sup> Analyse der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) mit dem Titel „Genomchirurgie beim Menschen – Zur Verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie: [http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW\\_Genomchirurgie-beim-Menschen\\_PDF-A1b.pdf](http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf) (Februar 2016)

## Positionspapier

- Die IAG Gentechnologiebericht unterstützt in diesem Sinne die durch einen intensiven Diskurs über mögliche Risiken begleitete Erforschung der neuen genomchirurgischen Methoden für den medizinischen Bereich.
- Zu unterscheiden sind dabei:
  1. Die Forschung an somatischen menschlichen Zellen in vitro, die aktuell bereits durchgeführt wird und im Grundsatz ethisch unproblematisch ist,
  2. die Anwendung am Menschen zu somatisch-genetischen Therapie und Präventionszwecken, was voraussetzt, dass die neue Methode ausgereift und gemäß den allgemein für die medizinische Forschung am Menschen geltenden Vorgaben ethisch begründbar sowie technisch angemessen sicher ist, und
  3. die Anwendung zur Keimbahntherapie, für die die Technik derzeit auf keinen Fall reif ist und deren Anwendung auch prinzipiell zur Diskussion steht. Die IAG unterstützt deshalb die bereits in Wissenschaft und Öffentlichkeit viel diskutierte Forderung nach einem Moratorium für Keimbahn-Experimente beim Menschen.<sup>14, 15</sup>

Ein Moratorium soll laut Forderung der IAG dazu genutzt werden, experimentelle, ethische und rechtliche Fragen der Keimbahntherapie offen, transparent und kritisch zu diskutieren, damit die Chancen und Risiken dieser Technologien für Mensch und Natur klarer definiert und Empfehlungen für zukünftige Regelungen erarbeitet werden können.

Der BPI plädiert daher dringend für einen interdisziplinären, auch unter Einbindung der Wirtschaft konsensorientierten, öffentlichen Dialog mit dem Ziel, Implikationen für Umwelt und Gesellschaft zu diskutieren sowie offene Fragen zu klären, damit entsprechende Gesetze zum Einsatz der Technik zukunftsorientiert und zum Wohle aller gestaltet werden können.

**Berlin, 2016**

<sup>14</sup> Analyse der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) mit dem Titel „Genomchirurgie beim Menschen – Zur Verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie, Seiten 7 und 8: [http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW\\_Genomchirurgie-beim-Menschen\\_PDF-A1b.pdf](http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Genomchirurgie-beim-Menschen_PDF-A1b.pdf) (Februar 2016)

<sup>15</sup> Der BPI versteht hierunter – und vor dem Hintergrund der im Februar 2016 in Großbritannien genehmigten Experimente an Embryonen (siehe hierzu der erste Absatz auf Seite 3 dieses Dokuments) - auch Forschungsarbeiten, die Keimbahnzellen betreffen könnten.