

## Grenzen der Menschheit

Genom-Editierung durch das neue CRISPR/Cas System bedeutet, dass ein einzelnes ausgewähltes Gen in der Zelle eines lebenden Organismus gezielt und präzise verändert oder inaktiviert wird. Für die biologische und medizinische Forschung, bei der Entwicklung von Therapien sowie der Züchtung von neuen leistungsfähigen Nutzpflanzensorten, ist Genom-Editierung ein wahrer Segen. Es besteht jedoch ein Konsensus der wissenschaftlichen Gemeinschaft, dass Genom-Editierung am frühen menschlichen Embryo, der für eine Schwangerschaft bestimmt ist, derzeit nicht durchgeführt werden sollte. Die Mutationen wären irreversibel und würden vererbt werden. Die Risiken sind viel zu hoch. Es können, trotz aller Präzision, auch Fehler passieren und Gene getroffen werden, die nicht gezielt waren, sogenannte Off-targets. Dies kann zu unvorhersehbaren Folgen führen.

Entsprechend groß war der Aufschrei der wissenschaftlichen Gemeinschaft über den Bericht von zwei genetisch veränderten Mädchen, die kürzlich in China geboren wurden. In der vergangenen Woche haben die Organisatoren des internationalen Kongress zum Human Genome Editing in Hong-Kong das Vorpreschen des chinesischen Wissenschaftlers He Jiankui in Gestalt eines Komitees aus vierzehn Wissenschaftlern aus USA, England, Frankreich, China, Korea, Indien, Australien und Japan (Deutschland hat sich mit seinem strengen Embryonenschutzgesetz aus der internationalen Debatte ausgeklinkt) streng verurteilt.

He Jiankui hat sich verteidigt und sein Vorgehen detailliert beschrieben. Das Produkt des Gens, das er in den Embryonen eines Spenderpaares gezielt inaktiviert hat, ist ein Protein, CCR5, das die Empfänglichkeit für eine HIV-Infektion erhöht. Dieses Gen ist in großen Teilen der Weltbevölkerung defekt, es ist also nicht lebensnotwendig. Die Funktion des Proteins ist nur teilweise bekannt, es ist in verschiedenen Zellen des Immunsystems des Menschen vorhanden und mag an vielen zellulären Prozessen beteiligt sein.

He Jiankui hat zunächst umfangreiche Vorversuche mit Embryonen von Mäusen und Affen, menschlichen Embryonalen Stammzellen und mit menschlichen Spender-Embryonen, die nicht zur Implantation bestimmt waren, durchgeführt. Um Mutationen zu erzeugen, die die Funktion des CCR5- Gens zerstören (Gen-knockout), wurde eine bestimmte auf das Zielgen CCR5 abgestimmte RNA und das Cas9- Enzym in den Zellkern injiziert. He Jankui analysierte die Rate des CCR5-Gen-knockouts sowie mögliche Off-target Mutationen; diese Zahlen sind recht gut. Bei zwei der vier behandelten Embryonen eines Elternpaares mit HIV-positivem Vater, die zu einer Schwangerschaft ausgewählt werden sollten, wurden Mutationen im CCR5-Gen nachgewiesen, diese Embryonen wurden der Mutter eingepflanzt und ausgetragen, die Zwillinge kamen im November zur Welt. Genomanalysen von Zellen aus den späteren

Embryonen vor der Implantation, aus der Nabelschnur und der Plazenta gaben keine Hinweise auf Off-target Mutationen.

Auf Nachfragen gab He Jiankui an, dass er solch einen Eingriff auch bei seinem eigenen Kind vornehmen würde; er schien fest davon überzeugt, den Eltern geholfen zu haben. Er gab allerdings zu, dass seine Vorgehensweise nicht transparent war und bedauerte die negative Reaktion der wissenschaftlichen Gemeinschaft, insbesondere die ablehnende Haltung seiner chinesischen Kollegen.

Warum sollen solche Versuche nicht gemacht werden? Ist es nicht erstrebenswert und zum Wohle der Menschheit, das Erbgut verändern zu können, zum Beispiel um Erbkrankheiten zu heilen, oder Kindern gewünschte Eigenschaften zu verleihen? Muss damit nicht irgendwann einmal begonnen werden, bei den vielen Heilsversprechen, die seit Jahren kursieren. Das Beispiel He ist geeignet, um diese Problematik zu beleuchten. Zu allererst: Sein Eingriff folgte keinerlei medizinischen Indikation. Es ist keineswegs klar, ob den Mädchen wirklich geholfen ist, oder ob ihnen nicht vielmehr durch den Eingriff geschadet wurde. Man kann sich mit weniger Aufwand und deutlich geringerem Risiko vor einer HIV-Infektion schützen, und auch Menschen ohne ein funktionsfähiges CCR5-Gen können mit HIV infiziert werden. Es ist gut möglich, dass die CCR5-Genvariante, die in der chinesischen Bevölkerung endemisch ist, eine positive Funktion hat, die bisher nicht bekannt ist. Off-target-Mutationen mit möglicherweise negativen Effekten wurden zwar nicht nachgewiesen, können aber auch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ob der Eingriff wirklich zu einer erhöhten Resistenz der beiden Mädchen gegen HIV-Infektion führen wird, das wird hoffentlich nie einem Test unterzogen werden. Und ob er geschadet oder genützt hat, wird nicht festzustellen sein, da man nicht weiß, wie die Mädchen sich sonst entwickelt hätten. Ein schlechter Versuch.

Nicht nur von CCR5, sondern ganz allgemein gilt, dass man von keinem Gen des Menschen genau weiß, was es alles bewirkt. Bei vielzelligen Organismen gibt es viel weniger Gene als Eigenschaften. Eigenschaften kommen durch komplexes Zusammenspiel vieler Gene zustande, und in der Regel hat ein jedes Gen Auswirkungen auf viele verschiedene, oft nicht erkennbar verwandte Eigenschaften. Nur die Funktionen, die auch getestet werden, können wir erkennen. Testen können wir eigentlich nur in Tiermodellen oder in Zellkulturen. Aber die Maus, auch der Affe oder eine Kultur von menschlichen Zellen gibt uns über die Auswirkungen einer Mutation im individuellen menschlichen Organismus längst nicht genügend Auskunft. Die Ausprägung (der Phänotyp) einer Genveränderung hängt ganz entscheidend vom gesamten Genom des Individuums ab, was man daran sieht, dass sich bei monogenen Erbkrankheiten des Menschen identische Mutationen mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern ausprägen können. Auch wird der Phänotyp von externen Faktoren, Herkunft, individueller Geschichte und Umwelt beeinflusst. Daher werden noch so intelligente Anwendungen der Bioinformatik bei der Analyse von noch so riesigen

Datenmengen von menschlichen Genomsequenzen letztlich keine sicheren Auskünfte darüber geben können, welche Auswirkungen es hat, wenn ein bestimmtes Gen in einem individuellen menschlichen Embryo mutiert wird.

Was kann die CRISPR/Cas Methode eigentlich, und was nicht? Ihr größter Anwendungsbereich in der Forschung ist das gezielte Inaktivieren von bereits bekannten Genen, um ihre Funktion im Organismus zu testen. Die sogenannte Genschere besteht aus dem Enzym Cas9 und einer "Guide"-RNA, die sowohl das Zielgen als auch das Enzym erkennt und so eine Verbindung zwischen beiden herstellt. Das Cas9-Enzym erzeugt in dem Zielgen, das durch die Guide-RNA angepeilt wird, Schnitte. Diese werden von zelleigenen Mechanismen gleich wieder repariert, wobei aber häufig Fehler auftreten, durch die Lücken (Deletionen) oder Insertionen in der DNA-Sequenz des Gens entstehen. Solche Knockout-Mutationen können dann zum Ausfall des entsprechenden Proteinprodukts führen. Die Methode ist inzwischen sehr effizient: Standard ist, dass 30-100% der behandelten Zellen sowie deren Nachkommen in beiden Genkopien defekt sind.

Aber welche Krankheiten können dadurch geheilt werden? Erbkrankheiten entstehen selbst durch Mutationen in wichtigen Genen. Was da im Prinzip anstehen würde, wäre eine Gen-Reparatur, nicht ein knockout. Und damit sieht es weit weniger vielversprechend aus. Zur Erinnerung: jede Zelle des Körpers enthält alle Gene, und zwar doppelt, eine Kopie stammt von der Mutter, die andere vom Vater. Es ist also nicht so, dass Menschen sich darin unterscheiden, ob sie ein bestimmtes Gen haben oder nicht, sondern in welchen Varianten (Allelen) dieses Gen vorliegt. Es sind die Proteine, nicht die Gene, die die eigentlichen Bau- und Wirkstoffe der Zellen darstellen, und die letztendlich die Eigenschaften bedingen, die ein Individuum jeweils charakterisieren. Ihre Verteilung im Körper sowie ihre Struktur werden durch die Gensequenz bestimmt. Die Proteine können sich je nach Variante mehr oder weniger unterscheiden, und sie können mehr oder weniger gut funktionieren. In der Regel reicht eine Kopie des Gens aus, um die Funktion zu erfüllen. Sind in einem lebenswichtigen Gen beide Kopien defekt, spricht man von einer rezessiven Erbkrankheit.

Die CRISPR/Cas Methode erlaubt zwar auch, Gene zu reparieren oder gezielt zu verändern, aber das gelingt nur mit einer sehr viel geringeren Erfolgsrate als ein knockout. Bei einer solchen Genom-Editierung, die in Modellorganismen vielfach erprobt wurde, werden zusätzlich zur Genschere, also der Guide-RNA und dem Cas9-Enzym, DNA-Moleküle, die das intakte Gen tragen, in die Zelle gebracht. Man hofft dann, dass bei der Reparatur in der Zelle das fehlerhafte Gen durch eine zugefügte korrekte Kopie ausgetauscht wird. Das gelingt aber nur selten, da die Konzentration der Reparatur-DNA nicht genügend hoch gesetzt werden kann, ohne das Überleben der Zelle zu gefährden. Das würde im Falle einer Reparatur eines defekten Gens im menschlichen Embryo bedeuten, dass ein erfolgreicher Eingriff mit zahlreichen nicht erfolgreichen Eingriffen erkauft werden müsste.

Gegen das Ansinnen einer Reparatur eines defekten Gens bei einer rezessiven Erbkrankheit gibt es noch einen weiteren, eigentlich trivialen Einwand: Sind beide Eltern Träger einer Mutation in einer ihrer beiden Kopien des betreffenden Krankheitsgens, so sind statistisch nur in einem von vier Embryonen beide Genkopien defekt. Es ist aber unmöglich, einer befruchteten Eizelle anzusehen, ob sie defekte Genkopien hat oder nicht, denn eine Diagnose kann erst im fortgeschrittenen Stadium erfolgen, wenn man dem Embryo einige Zellen zum Test entnehmen kann. Dann ist es für eine geneditierende Behandlung zu spät.

Noch gravierender ist, dass der Eingriff eigentlich gar nicht nötig ist, um gesunde Babys zu bekommen: Unter den befruchteten Eizellen sind auch welche, die keine Mutation in dem Krankheitsgen tragen; diese können durch Präimplantations-Diagnostik ausgesucht werden, anstatt aufs Geratewohl alle, auch die gesunden, zu behandeln. Es ist also unvernünftig, geradezu irreführend, in diesem Zusammenhang auf die möglichen heilbringenden Wirkungen der Genom-Editierung bei Erbkrankheiten zu verweisen.

Anders sieht es bei der somatischen Gen-Therapie von Erbkrankheiten aus. Bei dieser würden zunächst körpereigene Zellen des Patienten in Kultur vermehrt werden. Nach Reparatur durch Genom-Editierung würden die erfolgreich veränderten Zellen in einem geeigneten Verfahren angereichert und zurück in den Körper transplantiert. Diese Zellen könnten dann in dem Patienten das fehlende Protein beisteuern. Einige wenige Erbkrankheiten könnten sich damit heilen oder zumindest lindern lassen. Die größte Schwierigkeit der somatischen Gentherapie (die schon länger auch ohne Genom-Editierung durch CRISPR/Cas9 erprobt wird) liegt darin, die notwendigen Agentien in die Zellen zu bringen, ohne dass es dabei zu Off-target Effekten kommt, die in Einzelfällen Krebs auslösen könnten. An solchen Therapien wird intensiv gearbeitet, sie werden aber noch nicht als genügend sicher betrachtet, als dass sie in größerem Stil klinisch angewendet zu werden.

Vollkommen ins Reich der Utopie gehören Ansinnen, die Züchtung der Menschheit selbst in die Hand zu nehmen, und Menschen durch Genom-Editierung besser, größer, klüger oder schöner zu machen. Das geht doch bei anderen Tieren und bei Pflanzen, warum nicht beim Menschen? Ich habe bereits darauf hingewiesen, dass gewünschte Genveränderungen mit großen Zahlen nicht gelungener Versuche einhergehen. Bei genetischen Experimenten mit Mäusen, Fischen, Rindern, Reis oder Rüben wird in hohem Maße Auslese betrieben. Durch Genom-Editierung lassen sich damit jetzt besonders leistungsfähige Nutztiere und Pflanzensorten erzeugen. Hier werden aus einer großen Zahl diejenigen Tiere oder Pflanzen, die die gewünschten Eigenschaften tragen, zur Fortpflanzung ausgewählt -- beim Menschen undenkbar.

Und welche Gene würden wir denn gerne verbessern, verändern, zusätzlich einführen? Da sind wir mit der Weisheit bald am Ende, denn wie bereits ausgeführt, hängen die Eigenschaften eines Organismus in sehr komplexer Weise von den Genen ab. Die Eigenschaften, die uns am Menschen interessieren, haben die Versuchstiere in der Regel nicht, und es ist unmöglich, eine sichere Voraussage zu machen, was eine gezielte Veränderung eines bestimmten Gens innerhalb des unbekanntes Genoms eines ungeborenen Menschen bewirken würde. Zum Beispiel wird der Intelligenzquotient durch Genvarianten in sicher deutlich mehr als 100 Genen beeinflusst, und es gibt nicht nur ein Gen für Musikalität, eine lange Nase oder blonde Haare, nein, viele Gene bedingen diese Eigenschaften. Abgesehen von der geringen Erfolgschance bleibt das Risiko der Off-target-Effekte. Deshalb gilt sicher für absehbare Zeit (und wie ich meine für immer): Hände weg!

Die, gelinde gesagt, Naivität, mit der He Jiankui seine Experimente verteidigte, zeigt doch, dass er sich wenig Gedanken über die Tragweite seiner experimentellen Eingriffe gemacht hat. Ihm fehlt offenbar ein ethisches Grundverständnis, ein Verantwortungsgefühl für das Wohlergehen seiner Patienten. Aber kein einzelner Wissenschaftler kann gleichzeitig Embryologe, Experte im Gene-Editing, in Virologie und klinischer Medizin sein und noch dazu die Umstände und Bedürfnisse seiner Patienten in vollem Umfang einschätzen. Deshalb ist Transparenz unabdingbar, und Experimente mit Gen-Editierung am Menschen müssen von Experten begleitet werden. Sein Fall zeigt deutlich, dass bei solch komplexen und folgenschweren Vorhaben Regeln der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft absolut notwendig sind. Vernünftige Regeln müssen einerseits dazu dienen, Missbrauch zu verhindern, der darin bestünde, riskante Eingriffe ohne medizinische Notwendigkeit durchzuführen; aber sie sollten auch die Chancen des medizinischen Fortschritts, der sich an dem ethischen Gebot des Heilens und Helfens orientiert, nicht behindern. Solche Regeln müssen von den Wissenschaftlern respektiert werden, auch wenn sie nicht rechtlich verbindlich sind.

Das Komitee des internationalen Kongresses in Hong Kong forderte ständige internationale Diskussion und Abstimmung über die möglichen Chancen und Risiken dieser sich schnell entwickelnden Technologie. Hier darf nicht die Entscheidung des einzelnen, sondern nur die der internationalen Gemeinschaft der Wissenschaftler gelten. Das eigenmächtige Vorpreschen von He Jiankui hat ihm viel Publizität und wohl möglich Priorität eingeräumt, aber dem Ansehen der Wissenschaft hat es empfindlich geschadet. Stolz sollte er darauf nicht sein!

FAZ, 8. Dezember 2018