

Ethik

Wissenschaftlern ist ein Durchbruch in der **Gentherapie** gelungen: Sie haben in der Keimbahn eine Mutation für eine Erbkrankheit eliminiert – und zwar sehr erfolgreich. Doch was bedeutet das? Wir haben Antworten.

Crispr ... was?

Was ist passiert?

Wissenschaftler um den US-Biologen Prof. Shoukhrat Mitalipov haben erfolgreich an menschlichen Embryonen eine Genom-Editierung vorgenommen [1]. Mit der Genschere CRISPR-Cas9 konnten sie in der Keimbahn bei 42 (von 58) Embryonen eine Mutation auf dem Gen MYBPC3 [2] entfernen. Dieser genetische Fehler führt autosomal-dominant zur familiären Hypertrophen Kardiomyopathie.

Und was ist daran so besonders?

Ihnen ist es erstmals gelungen, das Verfahren effektiv und halbwegs sicher einzusetzen. In früheren Versuchen waren Mosaik- und Off-target-Mutationen entstanden. Mosaik sind einzelne Blastomere, die weiterhin die Mutation tragen. Die Genschere war also nicht effektiv. Anders Off-target-Mutationen: Hier „schnippelt“ sie quasi an zu vielen und falschen Genen. Im jetzigen Versuch fanden sich keine dieser Mutationen. Und nur einer der 42 veränderten Embryonen wies ein Mosaik auf.

Wie haben sie das geschafft?

Das liegt wohl an der veränderten Methode: Sie haben nicht die DNA-Sequenz, die für CRISPR-Cas9 kodiert, verwendet, sondern gleich das fertige Protein. Außerdem haben sie es nicht erst Stunden nach der Befruch-

tung, sondern direkt mit dem Spermium (das die Mutation trug) in die Eizelle injiziert.

Was, bitte, ist eigentlich CRISPR-Cas9?

CRISPR-Cas ist ein natürlicher Resistenzmechanismus von Bakterien, mit dem sie sich etwa gegen virales Erbgut verteidigen. CRISPR [3] ist die Bauanleitung, die Endonuklease Cas9 ist letztlich die Schere: Sie trägt eine kleine RNA-Sequenz, mit der sie das Gen auf der Ziel-DNA erkennt und genau dort schneidet. Die zelleigenen Mechanismen reparieren dann diese Stelle (bei Mitalipov mit dem mütterlichen Wildtyp-Gen), oder es können fremde Genbausteine eingefügt werden.

Waren die Forscher wirklich so erfolgreich?

Das ist umstritten. Offenbar wurden zwei verschiedene Reparaturmechanismen aktiviert: die homologe und die nicht-homologe Rekombination. Letztere gilt als fehleranfälliger, da sie neue Mutationen erzeugen kann. Also bräuchete es die Präimplantationsdiagnostik (PID). Jüngst wurden auch generell Zweifel laut (S. 7).

Und welche klinische Relevanz hat das nun?

Keine. Dieser Versuch müsste erst einmal mit weiteren Spenderzellen erfolgreich reproduziert werden. Er ist schlicht methodische Grundlagenforschung. Hinzu kommt, dass noch etliche weitere Genmutationen für diese Kardiomyopathie kodieren.

Könnte es jemals klinisch relevant werden?

Auch das ist äußerst fraglich. Um Erbkrankheiten zu vermeiden, braucht es nicht zwingend einen Keimbahneingriff. Schon heute können mit der PID erbliche Risiken erkannt werden.

Wäre so ein Eingriff auch bei uns möglich?

Nein. In Deutschland ist die Forschung an Embryonen verboten, ebenso wie künstliche humane Keimbahnveränderungen (Paragrafen 2 und 5 Embryonenschutzgesetz).

Was wäre denn nötig, um diese Methoden hierzulande einzusetzen?

Fernab der Keimbahntherapie könnte das CRISPR-Cas-System ex vivo als Gentherapie oder zur somatischen Genthera-



pie verwenden. Für beide Fälle bräuchte es eine Zulassung als „Arzneimittel“, wie das zuständige Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erklärt – entweder für die genveränderten Zellen oder die CRISPR-Cas9-Reagenzien. Die Gentherapeutika gelten in Europa als „Advanced Therapy Medicinal Products“, kurz ATMP.

Das sind also Arzneimittel?

Genau. Auch diese ATMP müssen zugelassen werden. Dafür braucht es klinische Studien, mit denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird. Würden Kli-

niken CRISPR-Cas einsetzen wollen, bräuchten sie eine Genehmigung nach dem Gentechnikgesetz und eine Herstellerlaubnis nach dem Arzneimittelgesetz. Sie müssten auch die Regeln der „Guten Herstellungspraxis“ (GMP) erfüllen, was die Landesbehörden und das PEI überprüfen. Klinischen Studien müssten die Ethikkommissionen zustimmen.

Was sagen denn die Ethiker?

Bis auf Einzelne ist die Meinung in der Szene relativ einhellig: Sie warnen vor einem unreflektierten Einsatz der Genom-Editierung -

gerade in der Keimbahn. Vor allem die Sicherheitsaspekte sind ihnen zu wenig untersucht. 2015 hatten sich Wissenschaftler auf einem Gipfeltreffen für ein Moratorium ausgesprochen[4]. Dieses müsse so lange gelten, bis die sicherheitsrelevanten und ethischen Vorbehalte ausgeräumt seien. Beobachter gehen davon aus, dass so ein Moratorium kommt.

Und wie stehen die deutschen Ethiker dazu?

Prof. Peter Dabrock, Theologe und Vorsitzender des Ethikrats, nannte die Gen-Editierung einen „Hype“, der „das Komplexitätsdenken der Systembiologie, das zur Vorsicht

mahnt, in den Hintergrund gedrängt“ habe. Noch deutlicher die Medizinethikerin Prof. Christiane Woopen: Die Studie sei ein „eindrucksvolles Beispiel für gesellschaftsvergessene Forschung“. Genveränderungen seien nicht nur eine Frage von Effizienz und Sicherheit. Forscher müssten auch die „wichtige Größe“ ihrer Fragestellung wahrnehmen und „am besten erst einmal warten und sich an einer globalen Verständigung beteiligen“, riet sie. (nös)

-
1. Nature 2017; 548: 413–419
 2. Kardiales Myosin-bindendes Protein C3
 3. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
 4. International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion. doi:10.17226/21913

Anzeige