

Infopapier der AG Biotechnologie und Bioethik

der Bundestagsfraktion Bündnis 90/Die Grünen

(Harald Ebner, Kai Gehring, Dr. Harald Terpe)

Gentechnik 2.0

Der Begriff Genome Editing (auch: Genomeditierung, Gene Editing oder Genomchirurgie) meint eine Veränderung des Erbguts von Organismen durch das Entfernen, Deaktivieren, Hinzufügen oder Austauschen kurzer Genabschnitte. Die Genomeditierung ist im Organismus oder Produkt meist nicht mehr ohne weiteres als solche nachweisbar.

Genschere in Aktion – CRISPR/Cas und Co.

Bei der Genomeditierung werden synthetisch hergestellte Nukleinsäuremoleküle (RNA oder DNA¹) in die Zelle eingebracht, die zusammen mit enzymatischen Gen-Scheren das Erbgut (mehr oder weniger genau) an einer bestimmten Stelle schneiden und im Rahmen der anschließenden Reparatur verändern.² Insbesondere das CRISPR-Verfahren, das die Nuklease Cas9 nutzt, steht im Fokus der öffentlichen Aufmerksamkeit, seit es von der Wissenschaftszeitschrift Science im Jahr 2015 wegen seiner „Einfachheit und Flexibilität“ zum „Breakthrough of the Year“ gekürt wurde. Es beruht maßgeblich auf Forschungsergebnissen der in Deutschland tätigen Professorin Emmanuelle Charpentier, zusammen mit ihrer US-Kollegin Jennifer Doudna. Ältere Gen-Scheren und verwandte Verfahren (bspw. ZFN, TALEN oder OGM/ODM³) haben eine geringere Bedeutung.

Spielwiese Erbgut – Genomeditierung bei Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen

Marktreife haben bisher in erster Linie genomeditierte **Nutzpflanzen** erlangt, auf die sich die juristische Debatte derzeit fokussiert. Diese unterscheiden sich in ihren Eigenschaften nicht maßgeblich von mit konventioneller Gentechnik erzeugten Pflanzen. Es wird ebenfalls an Herbizidtoleranz, insektiziden Eigenschaften, Resistenz gegen Schadorganismen, höherem oder stabilerem Ertrag bei ungünstigen Umweltbedingungen oder veränderten Inhaltsstoffen gearbeitet. Da die Methoden des Genome Editing allerdings erheblich schneller zum Ziel kommen, ist vermutlich in nächster Zeit mit einer Flut von Neuentwicklungen zu rechnen. Bei den Agrarbiotechnologie-Unternehmen scheint eine Art Goldgräberstimmung ausgebrochen zu sein.

Auch mit genomeditierten **Nutztieren** wie Rindern und Schweinen ist in naher Zukunft zu rechnen. Mehrere Firmen und Universitäten arbeiten an Eigenschaften wie Krankheitsresistenz oder Hornlosigkeit. Allerdings gibt es auch innerhalb der Forscherszene kritische Stimmen dazu, den äußerst komplexen Organismus eines Säugetiers mit der

¹ DNA und RNA sind ähnlich aufgebaut. Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) stellt das Erbgut im engeren Sinne dar. Gene bestehen aus DNA. Die RNA (Ribonukleinsäure) erfüllt in der Zelle vielfältige Aufgaben von der Gen-Regulation bis zur Übersetzung von Genen in Proteine.

² Eine ausführliche Begriffsklärung und Erläuterung für Laien findet sich z.B. hier: https://www.sciencemediacenter.de/fileadmin/user_upload/Fact_Sheets_PDF/CRISPR-Cas9-Genome-Editing_Factsheet_SMC_2016-04-26-2.pdf

³ ZFN: „Zinkfinger-Nukleasen/Zink Finger Nucleases“; TALEN: „Transcription Activator-like Effector Nucleases“; OGM: „Oligonukleotid-gerichtete Mutagenese/Oligonucleotide-Directed Mutagenesis“

Herangehensweise des Genome Editing verändern zu wollen, und Bedenken, dass die Eingriffe nicht überschaubare und erhebliche negative Nebenwirkungen nach sich ziehen.. Zudem sind die meisten Zieleigenschaften **polygen** verankert, das heißt mehrere Gene an verschiedenen Orten im Genom definieren zusammen eine Eigenschaft. Auch mit CRISPR müsste dann also an mehreren Stellen eingegriffen werden, Wechselwirkungen zwischen den Veränderungen sind ebenfalls kaum einschätzbar..

Die Nutzung von Gentechnik hat zu einem erheblichen **Anstieg der Tierversuche** geführt. Das hat eine Studie im Auftrag der Grünen Bundestagsfraktion gezeigt⁴. Versuche mit gentechnisch veränderten Tieren haben sich in Deutschland zwischen 2004 und 2013 verdreifacht. Allein 2013 wurden knapp eine Million Gentech-Tiere in Versuchen „verbraucht“ – zum Großteil im Bereich der Grundlagenforschung. Durch Genome Editing verspricht sich die Wissenschaft einen weiteren Schub und neue Forschungsmöglichkeiten. Es gibt mittlerweile CRISPR-Mäuse, -Ratten, -Primaten usw. Dieser Trend wird von Tierschutzorganisationen kritisch hinterfragt⁵ und läuft dem Ziel zuwider, Tierversuche zu reduzieren und zu ersetzen – wie es sowohl von der Bundesregierung als auch der EU-Kommission regelmäßig verkündet wird.

Andere Forscher träumen davon, **Haustiere** zu optimieren oder **ausgestorbene Wildtiere** wieder zum Leben zu erwecken – oder lebende durch **Gene Drive** zu vernichten⁶. Diese viel diskutierte Variante des Genome Editing sorgt dafür, dass sich eine genetische Veränderung innerhalb einer Population dominant ausbreitet. Nutzt man einen Letalfaktor, kann das zum Zusammenbruch z.B. einer Mückenpopulation führen. Was die einen als nachhaltigstes Heilmittel gegen Zika-Virus und Malaria sehen, verstehen die anderen als unverantwortlichen, kurzfristigen Eingriff in komplexe Ökosysteme.⁷

Ein öffentlich weniger beachteter, aber ökonomisch bedeutsamer Bereich sind gentechnisch veränderte bzw. genomeditierte **Mikroorganismen**. Diese werden üblicherweise in Bioreaktoren vermehrt und können zur Herstellung verschiedenster Stoffe genutzt werden: Enzyme, Öle, Vitamine usw. Sie gelten als Schlüsseltechnologie einer Entwicklung hin zur Bioökonomie. Bisher hat dieser Bereich wenig Kritik auf sich gezogen, da ein Entweichen in die Umwelt bzw. ein Überleben in dieser meist ausgeschlossen werden kann. Nun sind allerdings vermehrt (teil-)offene **Anwendungen in der Diskussion**, z.B. in offenen Behältern, zur Altlastensanierung, zur Wasserreinigung oder zur Optimierung des menschlichen Mikrobioms.

Vom US-Geheimdienst wurde „Gene editing“ 2016 zur Liste der möglichen **Bedrohungen durch Massenvernichtungswaffen** hinzugefügt – im Hinblick auf die Anwendung zur Herstellung hochpathogener Krankheitserreger.

Die Anwendungen, an denen gearbeitet wird, zeigen die nicht kalkulierbaren Risiken, die mit nicht regulierter Nutzung in den (teil-)offenen Systemen verbunden sind.

⁴ https://www.gruene-bundestag.de/fileadmin/media/gruenebundestag_de/themen_az/agrar/PDF/160809-analyse-gentechnik-tiere-ethik.pdf

⁵ <https://www.tierschutzbund.de/genmanipulierte-tiere.html>

⁶ <https://www.boell.de/de/2016/11/14/die-gefahren-geplanter-ausrottungen>

⁷ <http://www.nature.com/news/welcome-to-the-crispr-zoo-1.19537>

Chance oder unkalkulierbares Risiko – Genomeditierung im Humanbereich

Eingriffe in die menschliche Keimbahn sind in Teilen z.B. durch das Embryonenschutz- und das Stammzellgesetz geregelt bzw. verboten. **In-vitro-Versuche mit menschlichen Keimzellen** sind in Deutschland zulässig, nicht jedoch Versuche mit befruchteten Eizellen/Embryonen. Nach Ansicht von Juristen ist es in Deutschland derzeit hingegen nicht strafbar, **aus genomeditierten somatischen Zellen induzierte pluripotente Stammzellen zu entwickeln und diese zur Befruchtung einzusetzen**. Die Forschung an lebensfähigen Embryonen und deren folgende **Zerstörung**, wie sie 2016 in Großbritannien genehmigt wurde⁸, ist dagegen bei uns derzeit klar verboten.

Die aktuelle Forschung zeigt außerdem, dass neben Off Target-Effekten auch sogenannte On Target-Effekte, also Auswirkungen auf die Genregulation bis hin zu sogenannten Mosaik-Mutationen, wo nur ein Teil der embryonalen Zellen die gewünschte Mutation trägt, ein größeres Problem darstellen als erwartet, da die Aktivität der eingeführten Nukleinsäure-Nukleasekomplexe zeitlich nicht präzise steuerbar ist.

Die **somatische Gentherapie** ist in Deutschland erlaubt, solange es sich um eine Veränderung zum Zweck der Heilung des Individuums handelt. Sie kann (theoretisch) auch schon beim Ungeborenen durchgeführt werden. Derzeit werden die Behandlung zahlreicher **Erbkrankheiten**⁹, aber auch neuartige **Krebstherapien** erforscht. Bei einem Teil der Studien zeigten sich allerdings erhebliche Nebenwirkungen für die behandelten Patienten, die teilweise bis zum Tod führten¹⁰. Zurzeit gibt es drei in Deutschland zugelassene Gentherapeutika aus der Zeit vor CRISPR. Für die Zulassung sind das Paul-Ehrlich-Institut (PEI)¹¹ und die European Medicines Agency (EMA)¹² zuständig. Anders als bei den (agrar)biotechnologischen Unternehmen, die explizit eine prüfungs- und zulassungsfreie Vermarktung und damit Freisetzung ihrer genomeditierten Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen anstreben, sind biotechnologisch-pharmazeutische Firmen verpflichtet, auch im Falle der Genomeditierung zumindest eine **nationale Genehmigung auf Grundlage des Arzneimittelgesetzes § 4b (Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien)**¹³ zu beantragen.

Eine öffentliche Debatte über die Chancen und Risiken von Genome Editing-Verfahren in anderen Bereichen der medizinischen Gentechnik, beispielsweise in der **Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen**, ist derzeit kaum wahrnehmbar. Die entsprechende Forschung findet aber statt.¹⁴

Bereits heute gibt es einen relevanten Markt für sogenannte Probiotika, die vor allem eine gesunde Darmflora unterstützen sollen. Die gezielte Optimierung des menschlichen Mikrobioms mit Hilfe genomeditierter Mikroorganismen gilt als potentielle Marktlücke.¹⁵

⁸ <http://www.nature.com/news/uk-scientists-gain-licence-to-edit-genes-in-human-embryos-1.19270>

⁹ <http://www.nature.com/gtjournal/v23/n7/full/gt201625a.html>

¹⁰ vgl. Kleine Anfrage von Bündnis 90/Die Grünen zur somatischen Gentherapie bei Wiskott-Aldrich-Syndrom, BT-Ds. 18/9941 (<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/099/1809941.pdf>).

¹¹ <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien/atmp-arzneimittel-fuer-neuartige-therapien-node.html#doc3266284bodyText1>

¹²

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

¹³ <https://dejure.org/gesetze/AMG/4b.html>

¹⁴ siehe beispielsweise: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4445958/>;

<http://www.nature.com/articles/srep19176>

¹⁵ <https://www.welt.de/wissenschaft/article141208155/Wunderkind-will-Mikrobiom-genetisch-entschluesseln.html>

Dieser Bereich ist **nicht vom Gentechnik-Gesetz geregelt**, denn: Das Gentechnik-Gesetz gilt nicht für die Anwendung von gentechnisch veränderten Organismen am Menschen. Entsprechende Produkte könnten damit wohl derzeit **ohne Zulassung und ohne Kennzeichnung** gehandelt werden.

Vorsorge und Verantwortung

Genome Editing gilt als ein „Megathema der Zukunft“. Wir betrachten diesen Hype – ähnlich wie seinerzeit bei der embryonalen Stammzellforschung – mit Zurückhaltung. Die herkömmliche Gentechnik hat kaum eines der vollmundigen Versprechen von Pestizidreduktion über Sicherung der Welternährung bis Genthherapie eingelöst. Deshalb verdienen bevorzugt andere, low-tech Lösungsansätze eine mindestens gleichwertige Beachtung.

Die Tendenz, Genome Editing als naturidentische Genveränderung zu verharmlosen, deren Eingriffstiefe und Auswirkungen so gering sind, dass sich eine Regulierung erübrigt, betrachten wir mit Sorge. Denn schon eine Punktmutation kann schwerste Krankheiten auslösen, und das Werkzeug Genome Editing erlaubt sowohl lokal begrenzte, wie auch tiefgreifende Veränderungen in der Erbsubstanz. Wenn Wissenschaft, Politik und Unternehmen mit den Bürgerinnen und Bürgern in einen ehrlichen Dialog über die Chancen und Risiken des Genome Editings treten wollen, sollte die Öffentlichkeit auch angemessen informiert werden. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die allermeisten genetisch bedingten oder beeinflussten Eigenschaften erst durch das Zusammenspiel mehrerer Gene ihre tatsächliche Ausprägung erfahren. Je mehr Gene beteiligt sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, mit Genome Editing das gewünschte Ziel zu erreichen – während gleichzeitig das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen steigt. Je ausgeprägter der experimentelle Charakter einer geplanten gentechnischen Intervention ist, umso mehr stellt sich die Frage, ob die Durchführung gegenüber dem betroffenen Lebewesen zu verantworten ist.

Außerhumanbereich

Genome Editing ist Gentechnik: Das Erbgut wird gezielt manipuliert und synthetische Nukleinsäuren werden eingeführt. Folglich sind genomeditierte Organismen auch als gentechnisch verändert zu regulieren. Diese Sicht wird von namhaften Juristen geteilt.¹⁶ Herkömmliche Mutagenese-Verfahren gelten in der Pflanzenzüchtung seit langem als sicher. Das trifft für die Verfahren des Genome Editing nicht zu. Im Gegenteil: Unerwünschte Off und On Target-Effekte stellen reale und noch wenig erforschte Risiken dar. Und gerade wegen der im Vergleich zur herkömmlichen Gentechnik schnellen und einfachen Veränderung des Genoms sind Mehrfachveränderungen und Missbrauch möglich bis wahrscheinlich.

Wir Grüne lehnen die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen ab. Die Agro-Gentechnik widerspricht aus unserer Sicht dem grünen Ziel einer zukunftsfähigen, umweltgerechten Landwirtschaft. Sollte es dennoch zu einer Freisetzung in die Umwelt

¹⁶ vergleiche die Gutachten von Prof. Dr. Tade Spranger (https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/agrogentechnik/Dokumente/Legal_analysis_of_genome_editing_technologie_s.pdf) und Prof. Dr. Ludwig Krämer (www.testbiotech.org/sites/default/files/Kraemer_Legal_questions_new_methods_0.pdf)

kommen, muss dieser eine verpflichtende Risikoprüfung vorausgehen, die der Vorsorge konsequent Vorrang vor ökonomischen Erwägungen einräumt, und die (auch ökonomischen) Gefahren der Kontamination von gentechnikfreien Produktionsverfahren einbezieht. Diese Prüfung muss negative Auswirkungen auf Umwelt und Gesundheit, sowie die gentechnikfreie Land- und Lebensmittelwirtschaft ausschließen und einen Anreiz für größtmögliche Sorgfalt bei der Herstellung von neuen gentechnisch veränderten Organismen (GVO) setzen. Entscheidend für die Auslösung der Risikoprüfung dürfen nicht die Eigenschaften des Endprodukts sein, sondern die zur Veränderung angewandten Verfahren, also der Prozess seiner Herstellung. Für Organismen, die durch wiederholte Eingriffe so weitgehend verändert wurden, dass sie mit ihrem natürlichen Vorbild kaum mehr vergleichbar sind, braucht es neue Ansätze in der Risikobewertung. Unter den Bedingungen der derzeitigen Verfahren zur Risikoprüfung lehnen wir eine Freisetzung genomeditierter Organismen ab. Forschungsgelder sehen wir in der ökologischen Züchtung besser angelegt als bei Projekten zur Herstellung gentechnisch veränderter Nutzpflanzen und Tiere.

Äquivalent zu herkömmlichen GMO müssen genomeditierte Produkte/Lebensmittel, wenn sie denn auf den Markt kommen, transparent gekennzeichnet werden – um weiterhin Wahlfreiheit für die Verbraucherinnen und Verbraucher zu garantieren. Dafür braucht es die Entwicklung und Etablierung neuer Wege der Rückverfolgbarkeit und des Monitorings. Die Erhaltung der Wahlfreiheit muss ein Teil der deutschen und europäischen Handelspolitik bleiben.

Einen nationalen Alleingang bei der Genehmigung von genomeditierten GMO im Vorgriff zur europäischen Rechtsetzung und entsprechend auch die von der Bundesregierung im Vorschlag zur Novelle des Gentechnikgesetzes vorgesehene „Einzelfallentscheidung“ lehnen wir ab. Dem Missbrauch der neuen Methoden zu unlauteren Zwecken oder an den Regulierungsbehörden vorbei muss zudem durch geeignete Maßnahmen vorgebeugt werden.

Der steigende Tierversuch in der Forschung – gerade auch von gentechnisch veränderten Versuchstieren – ist aufgrund des damit verbundenen Leids für die Tiere sowie aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse fragwürdig und vor dem Hintergrund der allenthalben bekundeten Orientierung am 3R-Prinzip¹⁷ nicht hinnehmbar.

Humanbereich

Eingriffe in die menschliche Keimbahn, die sich auch auf nachfolgende Generationen auswirken würden, lehnen wir ab. Embryonen sind menschliches Leben und genießen unseren Schutz. Ihren Verbrauch zu Forschungszwecken lehnen wir ebenso ab. Diese Position wurde von einer Mehrheit der grünen Bundestagsabgeordneten zusammen mit Vertretern anderer Fraktionen in den Debatten um das Stammzellgesetz 2002 und die Verwendung europäischer Forschungsgelder für die Forschung mit so genannten „überzähligen“ Embryonen aus der Fortpflanzungsmedizin 2003 vertreten. Von grüner Seite wurde diese Position 2006 in der Debatte um das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU erneut bekräftigt.

¹⁷ Ziel des 3R Prinzips ist es, Tierversuche vollständig zu vermeiden (Replacement) und die Zahl der Tiere (Reduction) und ihr Leiden (Refinement) in Versuchen auf das unerlässliche Maß zu beschränken. Das 3R Prinzip ist heutzutage die Grundlage für die Tierschutzpolitik und Praxis moderner Forschungsansätze in vielen Ländern, auch in Deutschland.

Ob, und wenn ja, wo, Gesetzeslücken in diesem Zusammenhang bestehen, wollen wir in den Blick nehmen. Diskussionen z.B. dazu, inwieweit Forschung mit sog. „verwaisten“ Embryonen unter bestimmten Bedingungen legal und ethisch zulässig sein könnte, wie aktuell in einem Diskussionspapier der Wissenschaftsakademie Leopoldina aufgeworfen, werden wir uns stellen. Die Frage, wie die Zahl der im Rahmen der Fortpflanzungsmedizin erzeugten überzähligen Embryonen so gering wie möglich gehalten werden kann, wird dabei mit im Raum stehen. Wir sehen den Staat in der Pflicht, im Labor gezeugte Embryonen besonders zu schützen. Embryonen dürfen nicht zur Ware werden. [Dieser Absatz ist sinngemäß aus dem Entwurf eines PP zur Biopolitik von 2007 entnommen.]

Die Chancen der somatischen Gentherapien müssen sorgfältig gegen die Risiken – vor dem Hintergrund der etablierten Behandlungsansätze – abgewogen werden, bevor solche Behandlungen zum Einsatz kommen. Ebenso wie in der Landwirtschaft lassen sich die Auswirkungen dieser Therapien auf den Gesamtorganismus nicht genau abschätzen. Auf keinen Fall dürfen Patientinnen und Patienten aus Forschungsinteressen mutwillig einem Gesundheitsrisiko ausgesetzt werden, wie dies in der Vergangenheit vorgekommen ist.

Die Anwendung genomeditierter Mikroorganismen am Menschen zum Zwecke der Gesundheitsförderung bedarf einer klaren gesetzlichen Regelung zu Zulassung, Risikoprüfung und Kennzeichnung, bevor entsprechende Produkte Marktreife erlangt haben. Unter den Bedingungen der derzeitigen Verfahren zur Risikoprüfung im Lebensmittelbereich lehnen wir die Freisetzung lebender genomeditierter Mikroorganismen ab.

In die weitere Debatte müssen auch die Ergebnisse der Untersuchung des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag zu Genome Editing, für dessen Beauftragung wir uns stark gemacht haben, einbezogen werden. Wir werden die Erkenntnisse daraus, ebenso wie die von uns angeregte Stellungnahme des Deutschen Ethikrates zum selben Thema, in unserer weiteren Auseinandersetzung zu Genome Editing berücksichtigen.