Teil III: Wie geht es weiter? Zur Zukunft der Gentechnologie

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

Boris Fehse, Nediljko Budisa, Jens Reich, Bernd Müller-Röber und Jörn Walter

8. Blick zurück und nach vorne: Entwicklung und aktuelle Herausforderungen in verschiedenen Kernbereichen der Gentechnologie

8.1 Einführung

Die Genomforschung hat in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung genommen mit weitreichenden Implikationen für den gesamten Bereich der lebenswissenschaftlichen Forschung. Die genaue Kenntnis der Genome von Lebewesen – von Mikroorganismen, über Pflanzen und Tiere bis hin zu Menschen – und ihrer Funktion ist die Grundvoraussetzung für fast alle modernen bio- und gentechnologischen Anwendungen und Verfahren (z. B. in der Medizin). Aktuell erleben viele Bereiche der Gentechnologie einen enormen Aufschwung durch neue Entwicklungen und Verfahren. Aus diesen technologischen Entwicklungen ergeben sich auch neue Zukunftsmöglichkeiten (z. B. für die personalisierte Medizin), an die sich entsprechend neue (bzw. neu gewichtete) gesellschaftliche Fragen und ethisch-rechtliche Herausforderungen knüpfen (z. B. „Big Data"). Sowohl für pflanzen- und humanbiologische als auch für synthetisch-biologische Ansätze spielen etwa die neuen Verfahren des Genome-Editings (CRISPR/Cas) eine zukunftsweisende Rolle. Die an sie geknüpften gesellschaftlichen und normativen Fragen fallen dabei je nach Forschungs- und Anwendungskontext unterschiedlich aus, weshalb sie auch für jeden Bereich einzeln adressiert und geprüft werden müssen.

Dieses Kapitel bietet aus der Sicht aktueller und ehemaliger Mitglieder der IAG *Gentechnologiebericht* einen Überblick über die Entwicklungen in unterschiedlichen Bereichen der Gentechnologie, die seit 18 Jahren beobachtet werden – von der grünen über die rote Gentechnik (Gentherapie), die Gendiagnostik bis hin zur synthetischen Biologie. Dieses Kapitel fasst die sich daraus ergebenden gesellschaftlichen und normativen Zukunftsfragen zusammen.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.2 Funktionelle Genomforschung – Perspektiven für die personalisierte Medizin (Jörn Walter)

8.2.1 Bedeutung der humanen Genomforschung

Die Veröffentlichung der ersten (noch groben) Karte des humanen Genoms im Jahr 2000 war ein Meilenstein für die Biologie. Der direkte ökonomische Nutzen wird in einer Studie aus dem Jahr 2011 auf mehr als 800 Milliarden US$ geschätzt (Drake).[1] Die Bedeutung genetischer Daten für die Lebenswissenschaften, speziell für die Human- und Entwicklungsbiologie, die biomedizinische Forschung, die Pharmaforschung und die Biotechnologie, geht jedoch weit darüber hinaus und ist monetär nicht zu beziffern. Mittlerweile wurden Tausende menschlicher Genome sequenziert und miteinander verglichen (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). Das Variationsspektrum menschlicher Genome stellt sich dabei breiter dar als erwartet. Unterschiede der Basensequenz der DNA von Mensch zu Mensch liegen vor allem in Bereichen des Genoms vor, die nicht für Proteine codieren (nicht codierende DNA), und in sich wiederholenden Sequenzabschnitten (repetitive Bereiche). Bis vor Kurzem betrachtete man solche Abschnitte als „junkDNA“ („Müll-DNA“), weil man dachte, sie hätten keinerlei Funktion. Diese Sichtweise hat sich inzwischen komplett geändert.

Die Vielfalt der genetischen Unterschiede stellt die Forschung derzeit noch vor große Herausforderungen. Es ist jedoch absehbar, dass die noch offenen Fragen nach den Gründen dieser Variationen und ihre Bedeutung gelöst werden und dass ein Abgleich mit den Daten vieler menschlicher Genome eine ergiebige Quelle für die funktionellen Interpretationen für die personalisierte Medizin bietet (siehe erste Ergebnisse im 1000 Genomes Project, 2015).

Im Zuge der humanen Genomsequenzierung fand eine technologische Revolution statt. Konzeptionell neue und kostengünstigere Sequenzierungstechnologien, sogenannte Next-Generation-Sequenzierungstechnologien (NGS-Technologien) eroberten den privaten und öffentlichen Forschungsmarkt. Mithilfe von NGS-Technologien kann man mittlerweile Dutzende menschlicher Genome auf einem Gerät parallel für einen geschätzten Preis von ca. 1000 US$/Genom sequenzieren (die erheblichen Kosten für die Datenaufarbeitung und -interpretation sind dabei jedoch nicht mit eingeschlossen). NGS-Technologieanwendungen werden in Kürze die bisher verwendeten Micro-Array-Technologien (sog. DNA-Chips) weitgehend ablösen. NGS-Daten bieten bei vergleich-

1 In diesem Artikel wird auf eine Schätzung von ca. 800 Milliarden US$ Bezug genommen, die in einer Studie eines Teams am Battelle Memorial Institute mit dem Hauptquartier in Columbus, Ohio, vorgestellt wurde. Allerdings wird darauf verwiesen, dass Ökonomen diese Zahlen aufgrund der verwendeten Methodik teilweise sehr skeptisch sehen.

https://doi.org/10.5771/9783748904830-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

barem Kostenaufwand tiefere und differenziertere Einsichten in die genetische Vielfalt und die molekularen Programme von Zellen und Geweben.

8.2.2 Funktionelle Genomanalyse – der Weg zum personalisierten Genom

Die Kenntnis individueller Genome ist der erste, zentrale Schritt für ein grundlegendes Verständnis der individuellen Biologie eines Menschen. Der zweite und notwendigerweise komplementäre Schritt ist die funktionelle Analyse von Genomen. Weitere NGS-Technologieanwendungen bieten hierzu ein zusätzliches Datenreservoir. Neben der genetischen Variabilität individueller Genome (Comparative Genomics) kann man vor allem die spezifische Nutzung von Genen/Genomen in Zellen und Geweben (Transcriptomics) untersuchen wie auch die epigenetischen Veränderungen an Chromosomen (Epigenomics) beziehungsweise die räumlich-funktionelle Anordnung von Chromosomen in den Zellkernen (Nucleomics).

Eine bahnbrechende jüngste Entwicklung ist die Anwendbarkeit dieser verschiedenen Omics-Technologien an einzelnen Zellen eines Menschen.[2] Einzelzell-NGS-Analytik bietet einen vollkommen neuen Zugang zur Biologie des menschlichen Organismus. Im Jahr 2017 entstand der *Human Cell Atlas*, eine international operierende öffentlich/private Initiative, gegründet mit dem Ziel, alle Zellen des menschlichen Körpers molekular, das heißt mithilfe digitaler NGS-Signaturen zu klassifizieren.[3] Mithilfe der Einzelzellanalytik wird es möglich sein, die Auswirkungen der genetischen (ererbten) und epigenetischen (umweltbedingten) Veränderungen auf die Funktion und das biologischen Gleichgewicht eines einzelnen Menschen zu untersuchen. Umfassende und bahnbrechende Ergebnisse wurden bereits für den Menschen, aber vor allem für Modellorganismen wie die Fruchtfliege und die Maus veröffentlicht.

In jüngster Zeit ist mit der sogenannten „Metagenomik“ ein weiterer Zweig der vergleichenden Genomsequenzierung entstanden. Metagenomik untersucht die Genome aller Organismen in einem Habitat beziehungsweise Biotop. In der Medizin wird Metagenomik genutzt, um die persönliche Mikroflora (Bakterien/Viren) im menschlichen Magen/Darm-Trakt, auf der Haut oder im Mund-/Rachenraum zu bestimmen und diese mit metabolischen und infektiösen Veränderungen und Krankheiten zu korrelieren.

2 Siehe unter: https://www.singlecell.de/ sowie http://www.nature.com/polopoly_fs/1.22241!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/547019a.pdf [01.06.2018].

3 Siehe unter: https://www.humancellatlas.org/ [01.06.2018].

https://doi.org/10.5771/9783748904205-207 - Generiert am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.2.3 Perspektiven der Genomforschung für die personalisierte Medizin

Mithilfe vergleichender Omics-Technologien wird es möglich sein, Beziehungen zwischen individueller Genomvarianz, Krankheit und individueller Ausprägung zu bestimmen, um so die Diagnose und das Ansprechen auf Behandlungen genauer eingrenzen beziehungsweise prognostizieren zu können. Gezielte Analysen werden es ermöglichen festzustellen, in welchen Zellen und auf welche Weise ein Köper auf Veränderungen reagiert, wie nachhaltig molekulare Veränderungen zum Beispiel durch epigenetische Markierungen in den Zellen festgelegt sind und welche Rolle das biologische Alter dabei spielt. Es wird möglich sein, die Zelltypen, deren individuelle Zahl und Zusammensetzung in unserem Körper zu bestimmen. Diese Daten werden es ermöglichen Gewebe- und Organfunktionen genauer zu analysieren. Gemeinsam bilden solche Daten die Grundlagen für eine personalisierte Medizin.

Die Nutzung umfassender Genomdaten in der personalisierten Medizin setzt voraus, dass ein struktureller und konzeptioneller Wandel in der medizinischen Forschung und Anwendung vollzogen wird. Zunächst muss jedoch der Nachweis des medizinischen Nutzens erbracht werden, der eine Grundvoraussetzung für eine breite Akzeptanz dieser Analysen in der Medizin und durch Patienten darstellt. Für die voraussichtlich zu etablierende Einbeziehung „digitaler" Genomdaten in die medizinische Diagnostik bedarf es dann in einem zweiten Schritt der Schaffung einer geeigneten digitalisierten Patientendaten-Infrastruktur (hier setzt die neue Medizin-Informatik-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) an)[4] und deren Vernetzung auf der Basis vergleichbarer und austauschbarer Daten-Standards. Dies muss auch datenschutzrechtlich geregelt werden. Im Bereich der Auswertung muss der Komplexität funktioneller Genomdaten Rechnung getragen werden, indem zum Beispiel moderne Verfahren des maschinellen Lernens entwickelt werden, um aus NGS-Daten relevante Informationen schnell und medizinisch einfach umsetzbar extrahieren zu können. Modellbildungen und komplexe statische Testverfahren werden dabei eine wichtige Rolle spielen, um Genauigkeit und Wahrscheinlichkeiten der Aussagen zu bestimmen. Insgesamt wird die Medizin (und Biologie) des 21. Jahrhunderts zunehmend mathematisiert werden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Bioinformatik – ein vergleichsweise junges Arbeitsgebiet – zurzeit rasant expandiert und dabei vor dem Problem steht, zu wenig qualifiziertes Personal zu finden. Die medizinische Interpretation umfangreicher Genomdaten bedarf allerdings einer spezialisierten Ausbildung. Das Berufsbild „medical genomics", das heißt ein zwischen Auswertung und Interpretation vermittelnder Facharzt, existiert noch nicht. Am nahesten kommt die-

4 Siehe unter: https://www.bmbf.de/de/medizininformatik-3342.html [01.06.2018].

https://doi.org/10.5771/9783748927167-197, am 12.05.2026, 10:00:
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

sem zurzeit das Berufsbild des Humangenetikers. Strukturen, in denen zum Beispiel medizinische Expertenteams gemeinsam die Implikationen funktioneller Genomdaten für eine personenbezogene Therapie besprechen und festlegen, sind erst im Aufbau. Insgesamt wird es für die genomorientierte digitale Medizin 4.0 eine große Herausforderung werden, empirisches und (historisch) gesammeltes Wissen der Lebenswissenschaften und der Medizin sinnvoll an die digitalen Daten anzubinden, zusammenzuführen und zu nutzen.

8.2.4 Verantwortlicher Umgang mit Genomdaten

Die breite Nutzung von NGS-Daten für eine personenorientierte Diagnose und personalisierte Therapie impliziert die Notwendigkeit der Lösung auch einer Reihe medizinethischer und -rechtlicher Fragen.[5] So ist rechtlich zu klären, ob Patienten in Zukunft den Zugriff auf ihr eigenes Genom verweigern können, ohne hieraus persönliche Nachteile, etwa beim Abschluss von Versicherungen oder bei der Arbeitssuche, zu erhalten. Bleibt das Recht auf Nichtwissen – auch nach wirtschaftlichen Abwägungen – uneingeschränkt bestehen? Gibt es ein Recht auf Löschung von Daten? Welche Daten sind wirklich für die Diagnose und Therapie relevant und welche nicht? Wer definiert die medizinischen Standards für die Bewertung und Eingruppierung von NGS-Daten? Wie gehen solche Daten in die Patientenakte mit ein und wie werden solche Entscheidungen implementiert? Wie wird die Verantwortlichkeit im Umgang mit Daten geregelt? Hat der Gesetzgeber Zugriff auf genetische Daten, zum Beispiel für eine routinemäßige Personenidentifizierung? Wie wird hierbei die Privatsphäre des Menschen bewahrt und Datenmissbrauch vermieden? Welche Maßnahmen muss man treffen, um gesundheitliche oder persönliche beziehungsweise berufliche Diskriminierung auf der Basis funktioneller Genomdaten zu vermeiden?

Antworten auf diese Fragen müssen in einem breiten Diskurs von Klinikern, Juristen, Ethikern, Bio-Informatikern, Sozialwissenschaftlern, Patienten und klinischen Genomforschern erarbeitet und mit der Politik gemeinsam im Sinne der Bevölkerung umgesetzt werden. Ungeachtet der noch zu lösenden und offenen Fragen gilt es festzustellen, dass die Entwicklung der genomorientierten personalisierten Medizin nicht aufzuhalten ist. Die funktionelle Genomdiagnostik wird die Medizin des 21. Jahrhunderts verändern und bei richtiger Nutzung große Potenziale bieten, Krankheiten ge-

5 Siehe hierzu z. B. unter: https://www.euapm.eu/regulatory-activities-data-protection.html sowie https://www.nature.com/articles/s41525-017-0036-1 [01.06.2018].

Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

zielter und individueller zu bekämpfen und somit die Gesundheit und das Wohlbefinden jedes Einzelnen deutlich zu verbessern.

8.3 „Rote Gentechnologie" – Nachhaltiges Comeback der Gentherapie?! (Boris Fehse)

8.3.1 Große Verheißungen, große Enttäuschungen: Die Gentherapie am Boden

Nachdem 1989/1990 die ersten (genehmigten)[6] klinischen Gentherapiestudien durchgeführt worden waren, galt dies vielen Beobachtern, angefeuert von den Protagonisten des Felds, als Beginn einer neuen „Ära der (somatischen)[7] Gentherapie". Umso größer war die Ernüchterung, als in den Folgejahren keines der Heilsversprechen erfüllt werden konnte. Als schließlich in der 2. Hälfte der 1990er Jahre eine groß angelegte Zulassungsstudie der Firma Novartis zu einer Gentherapie beim Glioblastom, einem unheilbaren Hirntumor, mit einem Misserfolg (wegen erwiesener Unwirksamkeit) endete, schien der Tiefpunkt erreicht.[8] Aber es kam noch schlimmer – 1999 starb ein junger Studienteilnehmer (Jesse Gelsinger) bei einer Gentherapiestudie mit adenoviralen Vektoren.[9] Vor allem die Umstände seines Todes machten den tragischen Todesfall zu einem aufsehenerregenden Skandal.[10]

Anfang des 21. Jahrhunderts gab es dann die ersten handfesten klinischen Erfolge gentherapeutischer Ansätze bei schweren angeborenen Immunmangelsyndromen (Aiuti et al., 2002; Hacein-Bey-Abina et al., 2002), die unbehandelt meist schon im Teenageralter zum Tod führen; eine der verfolgten Strategien erhielt vor Kurzem die erste Zulassung als zellbasierte Gentherapie in Europa.[11] Allerdings wurden diese auch langfristig erfolgreichen Therapien durch das Auftreten schwerer Nebenwirkungen über-

6 Es hatten bereits (seit Anfang der 1970er Jahre) einzelne (erfolglose) Gentherapiestudien stattgefunden, bevor formale Regularien für deren Genehmigung etabliert worden waren. Eine ausführlichere Geschichte der Gentherapie findet sich in Fehse/Domasch, 2011: 31 ff.

7 „Somatisch" bedeutet „an Körperzellen" und dient der Abgrenzung von möglichen Ansätzen der Keimbahnmodifikation.

8 Dieses und andere negative Studienergebnisse führten auch zum Ausstieg von „Big Pharma" aus dem Gentherapiefeld.

9 Um Gene in die Zellen des Körpers zu bringen, werden Vektoren (Gentaxis) benötigt. Als Vektoren kommen am häufigsten von Viren abgeleitete Konstrukte zum Einsatz (ausführlich: Fehse/Domasch 2015).

10 Ausführlich Fehse et al. in Fehse/Domasch, 2011: 32 ff.

11 Strimvelis®. Die genetische Modifikation der Blutstammzellen erfolgt außerhalb des Körpers (ex vivo).

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

schattet – bei einigen Patienten traten Leukämien auf, die infolge der unerwünschten Aktivierung sogenannter Onkogene durch die benutzten retroviralen Vektoren entstanden waren. Auch wenn die Leukämien bei den meisten betroffenen Kindern erfolgreich behandelt werden konnten, wurden die Studien in der Allgemeinheit eher als Misserfolg registriert.

Im Jahr der Gründung der IAG *Gentechnologiebericht* (2001) war also nicht mehr viel übrig von den (noch gar nicht so alten) Heilsversprechen der Gentherapie. Es ist daher rückblickend nicht verwunderlich, dass der Gentherapie im ersten, 2005 erschienen Gentechnologiebericht der IAG noch kein eigenes Kapitel zugebilligt wurde. Nichtsdestotrotz verfolgte die IAG ihrem Auftrag gemäß die Entwicklung dieses in der eigenen, aber auch in der öffentlichen Wahrnehmung weiterhin zentralen Feldes der Gentechnologie. Darauf aufbauend wurde im Jahr 2008 der erste Themenband „Gentherapie in Deutschland" herausgegeben (Hucho et al., 2008). Auch wenn in jenem Band die Probleme der Gentherapie breiten Raum einnahmen, konnte doch auf zahlreiche kleine Fortschritte verwiesen werden. Der infolge der vielen Rückschläge verfolgte „back-to-bench"-Ansatz (zurück ins Labor) hatte begonnen, erste Früchte zu tragen. Tatsächlich manifestierte sich dies auch in einer Reihe erfolgreicher klinischer Studien in den 2000ern (Kaiser, 2011), selbst wenn diese von der breiten Öffentlichkeit nicht besonders wahrgenommen wurden (vielleicht auch deshalb, weil es fast ausschließlich um relativ seltene monogene Erbkrankheiten ging).[12] Die mühsamen und schrittweisen Fortschritte der Gentherapie in den 2000ern spiegelten sich auch im zweiten Themenband „Gentherapie in Deutschland" (Fehse/Domasch, 2011) aus dem Jahr 2011 sowie im Gentherapiekapitel des dritten Gentechnologieberichts (Fehse/Domasch, 2015) wider.

12 Anfang der 2000er wurden sogar die ersten beiden Gentherapieprodukte (Gendicine® und Oncorine®) für eine kommerzielle Anwendung bei Krebserkrankungen zugelassen. Da dies allerdings in der VR China erfolgte und die Datenlage recht unübersichtlich war, blieb das Echo vergleichsweise gering. Die Februar-Ausgabe 2018 der Zeitschrift *Human Gene Therapy* (Vol. 29, Issue 2) enthält eine ganze Reihe von Arbeiten zu den Ergebnissen der Anwendung von Gendicine® und Oncorine® sowie weiterer, experimenteller Gentherapeutika in China (siehe unter: http://online.liebertpub.com/toc/hum/29/2?utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_campaign=HUM%20PR%20Feb15%202018&d=2/15/2018&mcid=321897006 [08.02.2018]).

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.3.2 Wie Phoenix aus der Asche: Das Comeback der Gentherapie

Die 2010er Jahre begannen aus Gentherapiesicht mit einem Paukenschlag. Ein schon seit über 20 Jahren verfolgtes Konzept der Immuntherapie mit sogenannten CARs[13] rettete mehreren, zuvor als „austherapiert" klassifizierten Patienten, die an einer bestimmten Art von Blutkrebs litten, das Leben (Porter et al., 2011). Schnell zeigte sich, dass es sich nicht um eine Eintagsfliege handelte, sondern dass sich mit den in jener Studie benutzten CD19-CARs reproduzierbar gute Ergebnisse in unterschiedlichen Kliniken und bei verschiedenen B-Zellerkrankungen erzielen ließen.[14] Zwar treten bei vielen Patienten völlig neue, zum Teil schwere Nebenwirkungen infolge der Immuntherapie auf, doch lassen sich diese in der Regel gut behandeln und führen nicht zu Langzeitschäden. Insgesamt sind die Therapieergebnisse vor dem Hintergrund der schweren Erkrankungen als ausgezeichnet einzustufen (Jain/Davila, 2018).

Die großen Erfolge mit den CD19-CARs zeitigten eine ganze Reihe von unmittelbaren Folgen: (i) In kürzester Zeit wurde (und wird) das Prinzip der CAR-basierten adoptiven Immuntherapie in dutzenden klinischen Studien mit anderen CARs und bei anderen Krebserkrankungen getestet (Neelapu et al., 2018);[15] (ii) Novartis und in der Folge viele andere große Pharmafirmen engagierten sich sehr schnell im CAR-Feld; (iii) Bereits im Jahr 2017 wurden zwei auf CD19-CAR-modifizierten T-Zellen basierende Arzneimittel durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) für eine kommerzielle Anwendung lizenziert.[16]

In vieler Hinsicht stellt der sehr konkrete Erfolg der CARs die Initialzündung dar, die sich das Feld der Gentherapie immer gewünscht hat. Zugleich überstrahlt er etwas die vielen klinischen Fortschritte, die es auch in anderen Anwendungsfeldern der Gentherapie gegeben hat. Die erste Zulassung für ein gentherapeutisches Arzneimittel (Glybe-

13 CARs sind chimäre Antigenrezeptoren. Die Antigenbindedomäne eines T-Zellrezeptors (TCR) wird bei einem CAR durch ihr Pendant von einem monoklonalen Antikörper ersetzt, wodurch den T-Zellen neue Angriffsziele auf der Oberfläche von Krebszellen zugänglich gemacht werden. Das Prinzip der CARs war schon 1989 vorgeschlagen worden (Gross et al., 1989), es brauchte aber mehr als 20 Jahre der Grundlagenforschung, um sie erfolgreich in der Klinik anzuwenden.

14 CD19-CARs richten sich gegen CD19, ein auf bestimmten Immunzellen (B-Lymphozyten) exprimiertes Antigen. CD19-CAR-T-Zellen werden inzwischen erfolgreich bei verschiedenen bösartigen Krankheiten der B-Zellreihe (akute und chronische Leukämien sowie Lymphomen) eingesetzt (Jain/Davila, 2018).

15 Siehe auch: www.clinicaltrials.gov [08.02.2018].

16 Kymriah® und Yescarta®.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ra®)[17] hatte die Europäische Arzneimittelagentur (EMEA) zur Behandlung einer äußerst seltenen Erbkrankheit (Lipoproteinlipasedefizienz, LPLD) bereits im Jahr 2012 erteilt. Im Jahr 2016 folgte die europäische Zulassung für das bereits angesprochene Strimvelis® zur Behandlung des schweren Immunmangelsyndroms ADA-SCID.[18] Die FDA lizenzierte Ende 2017 ein gentherapeutisches Präparat (Luxturna®) zur Behandlung einer angeborenen degenerativen Netzhauterkrankung, die zu fortschreitender Erblindung führt. Auf der Basis exzellenter Studiendaten (Nathwani et al., 2014; George et al., 2017) ist in naher Zukunft auch die Zulassung erster Gentherapien zur Behandlung der Hämophilie B, einer Form der Bluterkrankheit, zu erwarten.

Während die oben genannten Arzneimittel jeweils nur für einen kleinen Kreis von Patienten entwickelt wurden, gab es in der Onkologie auch mit einem anderen Therapieansatz einen Durchbruch. Nach einer erfolgreichen Zulassungsstudie (Andtbacka et al., 2015) erfolgte Ende 2015 in den USA und Europa die Zulassung des onkolytischen Virus T-Vec (Imlygic®) zur Behandlung des schwarzen Hautkrebses (malignes Melanom). Onkolytische Viren vermehren sich ausschließlich in bösartigen Zellen, zerstören diese und regen zusätzlich das Immunsystem an. Aufgrund ihres Wirkmechanismus erhofft man sich von diesen Genarzneimitteln eine Wirksamkeit auch gegen entfernt liegende Absiedlungen (Metastasen) eines Primärtumors. Auch bei dem oben angesprochenen, bereits im Jahr 2003 in China zugelassenen Medikament Oncorine® handelt es sich um ein onkolytisches Virus. Im Bereich (Blut-)Krebs erfolgte in Europa zudem im Jahr 2016 noch die Zulassung einer weiteren Immuntherapie (Zalmoxis®), die allerdings nur für einen kleinen Patientenkreis (nach einer Blutstammzelltransplantation von einem gesunden Spender) infrage kommt.

Insgesamt wurden in den letzten drei Jahren in Europa und den USA somit sechs verschiedene Gentherapien lizenziert, während es bis 2015 nur eine einzige Zulassung (2012) gegeben hatte. Dies verdeutlicht sehr anschaulich den großen Aufschwung, den das Feld nach der Konsolidierungsphase in den 2000er Jahren inzwischen genommen hat.

17 Allerdings war Glybera® in kommerzieller Hinsicht ein Misserfolg. Aufgrund der sehr hohen Kosten (ca. 900.000 €), denen ein relativ geringer klinischer Effekt gegenüberstand, kam es offensichtlich nur zu einer einzigen Anwendung. Das Medikament wurde in der Zwischenzeit auch wieder vom Markt genommen.

18 Adenosin-Deaminase Severe combined Immunodeficiency.

https://doi.org/10.5771/9783748924326-213 am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.3.3 Genome-Editing und die Zukunft der somatischen Gentherapie

Noch nicht einbezogen in diese Betrachtung ist der neue „Star am Gentherapiehimmel" – das Genome-Editing. Seit den 1990er Jahren in der Entwicklung, führte diese Technologie viele Jahre ein Nischendasein, weil die notwendigen Werkzeuge („Genscheren")[19] oft relativ fehleranfällig, aufwendig herzustellen, sehr teuer und nur wenigen Laboren verfügbar waren. Dies begann sich Anfang der 2010er Jahre zu ändern, als neue, wesentlich einfacher zu konstruierende Genscheren, sogenannte TALENs, entwickelt wurden.[20] Den entscheidenden Durchbruch für das Genome-Editing stellte jedoch erst die Entwicklung des CRISPR/Cas9-Systems (und nachfolgend ähnlicher Prinzipien) durch J. Doudna und E. Charpentier dar (Jinek et al., 2012). In kürzester Zeit trat die CRISPR/Cas-Technologie einen Siegeszug in der weißen, grünen und roten Biotechnologie an, also im industriellen, landwirtschaftlichen und medizinischen Bereich. Da das Genome-Editing eine potenziell wesentlich höhere Genauigkeit der Eingriffe in das Genom bis hin zur exakten Reparatur genetischer Defekte (im Sinne einer Genchirurgie) verspricht, ist seine Anwendung für die Gentherapie sehr naheliegend. Allerdings gelten auch für das Genome-Editing ähnliche Limitationen wie für die „klassischen" Gentherapieansätze. Für In-vivo-Anwendungen sind dies insbesondere das Problem der Zustellung („delivery"), der geringen Effizienz vor allem genauer Korrekturvorgänge, der Immunogenität[21] und möglicher Nebenwirkungen durch sogenannte Off-target-Schnitte an falschen Positionen im Genom.[22] Trotzdem entwickelt sich auch das klinische Genome-Editing rasant. Seit dem ersten Bericht über eine klinische Anwendung in der HIV-Therapie mit ZFN (Tebas et al., 2014) wurden beziehungsweise werden bereits mehr als 20 klinische Studien durchgeführt, ungefähr die Hälfte davon mit CRISPR/Cas9, die anderen mit ZFN sowie TALENs.[23]

Auch wenn das Genome-Editing die Methode der Wahl für die Behandlung monogener Erbkrankheiten zu sein scheint, wird sich zeigen müssen, ob es im klinischen Bereich genauso gut funktioniert wie einige der Methoden der klassischen Gentherapie. Hier werden erst klinische Studien endgültigen Aufschluss bringen. Tatsächlich zielen die meisten bisherigen Anwendungen des klinischen Genome-Editings auf Verbesse-

19 Bei der ersten Generation der Genscheren (auch Designernukleasen) handelte es sich um sog. Zinkfingernukleasen (ZFN).

20 Entscheidend für die Entwicklung dieser TALE-Nukleasen war die Dechiffrierung des Codes der sog. TAL-Effektoren. Dies gelang Jens Boch aus der Gruppe von Ulla Bonas in Halle/Saale und parallel in den USA der Gruppe von Adam Bogdanove (Boch et al., 2009; Moscou/Bogdanove, 2009).

21 Die ersten CRISPR/Cas-Systeme stammen aus humanpathogenen Bakterien, sodass die meisten Menschen bereits Antikörper gegen das Protein Cas9 besitzen.

22 Siehe ausführlich in Fehse, 2018.

23 Vgl. Fehse/Abramowski-Mock, 2018.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

rungen immuntherapeutischer Ansätze in der Krebstherapie, während die genaue Genkorrektur aufgrund der (noch) geringen Effizienz klinisch bisher keine Rolle spielt. Ob das Genome-Editing schließlich auch in vivo in einem klinisch relevanten Umfang funktioniert, ist eine der spannendsten aktuellen Fragen.

Nachdem es zu Beginn recht düster für die somatische Gentherapie aussah, hat sich das Gebiet in den vergangenen 18 Jahren Laufzeit der IAG also mit zunehmender Dynamik hin zu immer erfolgreicheren klinischen Anwendungen entwickelt. Mit weiteren Erfolgen und Zulassungen ist sowohl im Bereich der Krebsgentherapie (Immuntherapie, onkolytische Viren) als auch bei der Behandlung monogener Erbkrankheiten zu rechnen. Zugleich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich bei gentherapeutischen Anwendungen um hochkomplexe Eingriffe bei in der Regel schwerstkranken Patienten handelt. Daher können auch weiterhin schwere Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. Dies bedeutet, dass die meisten Patienten in spezialisierten Zentren an Universitätskliniken behandelt werden müssen. Das Monitoring der weiteren Entwicklung der somatischen Gentherapie wird somit auch weiterhin eine sehr wichtige und interessante Aufgabe darstellen.

8.4 „Grüne Gentechnologie“ – Weiterhin ein schwieriges Terrain in Deutschland (Bernd Müller-Röber)

Wie in anderen Gebieten der Genomforschung hat es auch im Bereich der pflanzenorientierten Forschung in den letzten Jahren große wissenschaftliche Durchbrüche gegeben. Diese sind unter anderem auf die enormen technischen Fortschritte beispielsweise im Bereich der DNA-Sequenzierung zurückzuführen. Aber auch die neuen Verfahren des Genome-Editings finden zunehmend Eingang in die Pflanzenforschung.

8.4.1 Genome-Editing pflanzlicher Erbinformation

Eine bis vor wenigen Jahren kaum zu bewältigende Aufgabe bestand darin, ausgewählte Gene in Pflanzen, inklusive Kulturpflanzen, gezielt durch die Veränderung ihrer DNA-Sequenz zu inaktivieren oder in ihrer Funktion zu verändern. Zwar war es möglich, mittels Antisense- oder RNA-Interferenz-Technologien oder mithilfe artifizieller micro-RNAs (amiRNAs) die Expression von Genen selektiv zu inhibieren beziehungsweise mittels Überexpressionstechnologien die Aktivität ausgewählter Gene zu stimulieren. Jedoch war es technisch schwierig bis nahezu unmöglich, zuvor definierte Gene direkt mittels molekularbiologischer Techniken zu adressieren, um sie zu verändern. Dies hat sich durch die Einführung der Genome-Editing-Technologien deutlich geän-

https://doi.org/10.5771/9783748923152-205 - Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

dert. Dabei kommen, wie in anderen Organismen, unterschiedliche molekulare Werkzeuge zum Einsatz, wobei die CRISPR-Technologie inzwischen diejenige sein dürfte, die die größte Aufmerksamkeit auf sich zieht. Die zunächst an tierischen Zellen erprobte Technologie hat sehr schnell Eingang in die Pflanzenforschung gefunden und wird weltweit für die Anwendung insbesondere auch an Kulturpflanzen rasch weiterentwickelt (Schindele et al., 2018).

Grundsätzlich können Veränderungen auf der Genomebene mittels der CRISPR-Technologie auf zwei Wegen herbeigeführt werden: (i) Durch die – dauerhafte oder vorübergehende – Integration der CRISPR-Komponenten (Gene) in das Genom der zu verändernden Pflanze. Nach erfolgter Modifikation im Zielgen können diese Komponenten durch Kreuzung wieder entfernt werden, sodass im Ergebnis kein Fremdgen in der Pflanze enthalten ist und lediglich die gewünschte Mutation vorliegt. (ii) Veränderungen des Genoms können auch durch die Verwendung von RNA-Protein-(RNP)-Komplexen, die die CRISPR-Komponenten enthalten, erzielt werden. Dabei werden die RNP-Komplexe auf isolierte pflanzliche Zellen (Protoplasten) appliziert, gefolgt von der Regeneration von intakten Pflanzen aus derart behandelten Zellen. Beide technologischen Varianten wurden in den vergangenen Jahren erfolgreich zur Veränderung der Erbinformation von Kulturpflanzen eingesetzt. Im Falle der Verwendung von RNPs entstehen zu keinem Zeitpunkt transgene (also artfremde Gene enthaltende) Pflanzen. Die CRISPR-RNP-Technologie hat daher ein großes Potenzial, in Zukunft klassische Verfahren der Genommodifikation wie beispielsweise die chemische Mutagenese durch Ethylmethansulfonat (EMS) zu ersetzen. Hinzu kommt, dass die CRISPR-Technologie – auch und insbesondere aufgrund des immensen Interesses im Bereich der medizinischen Grundlagen- und angewandten Forschung – in rasanter Weise weiterentwickelt wird. So stehen heute bereits neben der zunächst eingesetzten Cas9-Nuklease[24] weitere DNA-Nukleasen (z. B. Cpf1/Cas12) auch für die Anwendung an Pflanzen zur Verfügung (Schindele et al., 2018). Darüber hinaus stehen nun erste Nukleasen zur Verfügung, zum Beispiel Cas13, die auf RNA wirken.[25] In Zukunft werden möglicherweise unter-

24 Nukleasen sind Enzyme, die Nukleinsäuren schneiden können. Das CRISPR/Cas9-System kann genutzt werden, um DNA (also die Desoxyribonukleinsäure) gezielt an einer definierten Stelle zu schneiden.

25 Die RNA (Ribonukleinsäure) ist ein im Vergleich zur DNA relativ instabiles Molekül und entsteht während eines als Transkription bezeichneten Prozesses, bei dem die auf der DNA enthaltenen Erbinformationen auf RNA übertragen werden. RNA und DNA sind beide Nukleinsäuren, unterscheiden sich jedoch durch ihre biochemischen Eigenschaften. Boten-RNA (mRNA) dient als Vorlage für die Synthese von Proteinen. Nukleasen, die auf RNA wirken, steuern also die Umsetzung genetischer Informationen in Proteine, ohne die in der stabilen DNA gespeicherte Erbinformation zu verändern.

https://doi.org/10.5771/9783748927471-215, in Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

schiedliche Cas-Proteine parallel eingesetzt, um Gene komplett auszuschalten oder in ihrer Aktivität zu modulieren.

Eine weitere interessante Entwicklung betrifft die gezielte Veränderung einzelner Nukleotide,[26] zum Beispiel in kodierenden Regionen, ohne dass dabei zuvor ein Doppelstrangbruch in der zu modifizierenden Ziel-DNA gesetzt werden muss. Entsprechende Technologien nutzen zum Beispiel ein gezielt modifiziertes Cas9-Protein, das zwar weiterhin einen definierten Ort im Genom adressiert (definiert durch die entsprechende Leit-RNA, auch sgRNA genannt),[27] aber die Erbinformation selbst nicht mehr schneidet, sondern stattdessen Nukleotide in der nahen Umgebung des angesteuerten Genortes mittels spezifischer enzymatischer Funktionen verändert (Komor et al., 2016; Hess et al., 2017). Dies bewirkt beispielsweise die Veränderung eines GC-Basenpaares in ein AT-Basenpaar.[28] Im Gegensatz zu traditionellen EMS-Verfahren, die solche Veränderungen zufällig in der Erbinformation bewirken, erlaubt das neue CRISPR-Verfahren entsprechende Modifikationen an zuvor definierten Orten der Erbinformation und wurde vor Kurzem auch für die Veränderung pflanzlicher Erbinformation verwendet (Kang et al., 2018). Somit ist das CRISPR-Verfahren deutlich spezifischer und damit zielführender als das klassische Verfahren der EMS-Mutagenese.

Eine andere Anwendung der CRISPR-assoziierten Technologien zielt darauf ab, nicht die DNA-Sequenz als solche (sprich, die Abfolge der Bausteine A, C, G und T) zu verändern, sondern deren chemische Modifikation, zum Beispiel Methylierung, zu beeinflussen.[29] Entsprechende Technologien wurden zunächst an tierischen beziehungsweise humanen Zelllinien entwickelt, inzwischen aber für die Anwendung an pflanzlichen Zellen adaptiert.[30] Es kann erwartet werden, dass entsprechende Epigenom-assoziierte

26 Beim Austausch von einzelnen Nukleotiden kommt es zur Änderung der Basenabfolge auf der DNA, da Nukleotide die Bausteine der Nukleinsäuren sind. Die Nukleotide unterscheiden sich biochemisch durch die zu ihnen gehörenden Basen. Die vier Basen, aus denen die DNA besteht, werden zur Vereinfachung mit den Buchstaben A, C, G und T abgekürzt.

27 Eine genauere Erklärung der Mechanismen siehe Fehse (2018).

28 Die DNA liegt als Doppelstrang im Zellkern vor. Die beiden Stränge werden durch Basenpaarungen zusammen gehalten. Dabei paaren sich immer C und G sowie A und T miteinander. Ein Austausch eines Basenpaares GC zu AT führt demnach zur Änderung der Erbinformation.

29 Die DNA liegt in der Zelle im Verbund mit Proteinen vor und ist verdrillt. Durch das Anhängen oder Entfernen bestimmter chemischer Gruppen (insbesondere Methyl-Gruppen, –CH3) kann der Grad der Verpackung und damit die Zugänglichkeit der DNA für die Steuerung der Genexpression verändert werden. Die Manipulation von DNA durch Methylgruppen kann also die Genexpression beeinflussen, ohne die DNA-Sequenz selbst zu verändern.

30 Hierfür kann die sog. RdDM-Technologie (RNA-dirigierte DNA-Methylierung) genutzt werden (vgl. Liu et al., 2018).

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Technologien zunehmend an Bedeutung für Anwendungen in der Züchtung von Kulturpflanzen gewinnen werden.

Eine grundlegende Voraussetzung für eine Genommodifikation mittels chemischer und biologischer Methoden ist, dass die verwendeten Agenzien in die Zelle gelangen. Im Falle der biologischen Methoden wird dabei häufig auf das Bodenbakterium *Agrobacterium tumefaciens,* welches auch natürlicherweise Gene auf Pflanzen überträgt, zurückgegriffen; entsprechende Laborverfahren dafür wurden bereits vor Jahrzehnten entwickelt und werden seit Langem routinemäßig für die gentechnische Modifikation zahlreicher Pflanzen eingesetzt. Kürzlich wurde ein neues Verfahren, die sogenannte Pollen-Magnetofektion, für den Gentransfer beschrieben (Zhao et al., 2017). Dabei wird die in die Pflanzenzelle zu transferierende Erbinformation auf magnetische Nanopartikel (MNP) aufgetragen und diese werden dann mittels eines Magneten in zuvor gewonnene Pollenkörner der zu modifizierenden Pflanze eingebracht. Anschließend dienen die so behandelten Pollenkörner der Befruchtung von weiblichen Blütenorganen. Dies führt zur Bildung von Samen, die dann mit einfachen Methoden hinsichtlich ihres genetischen Status überprüft werden können. Das Pollen-Magnetofektionsverfahren könnte in Zukunft die Transformation von zahlreichen (Kultur-)Pflanzen vereinfachen; jedoch sind zunächst unabhängige Bestätigungen der Technologie durch andere Wissenschaftler erforderlich. Das Verfahren könnte auch die Modifikation der pflanzlichen Erbinformation durch Genome-Editing vereinfachen.

Angesichts des enormen Potenzials genomeditierender Technologien für die moderne Pflanzenzüchtung hat das BMBF ein Förderprogramm zur weiteren Entwicklung entsprechender Technologien initiiert („Moderne Züchtungsmethoden für die Nutzpflanzen der Zukunft“).[31] Es bleibt abzuwarten, welche wissenschaftlichen Projekte konkret im Rahmen der BMBF-Initiative gefördert werden. Jedoch ist schon jetzt zu betonen, dass eine entsprechende Förderinitiative unbedingt zu befürworten ist, da diese dazu beiträgt, in Deutschland tätige und aktive Wissenschaftler an der Entwicklung entsprechender innovativer Technologien zu beteiligen und zum technologischen Vorsprung Deutschlands beizutragen.

8.4.2 Genome-Editing in der rechtlichen Auslegung

Eine lange nicht geklärte Frage war, ob (Kultur-)Pflanzen, deren Erbinformation mittels CRISPR-assoziierter Technologien verändert wurde, als gentechnisch veränderte

31 Siehe unter: https://www.bmbf.de/de/moderne-zuechtungsmethoden-fuer-die-nutzpflanzen-der-zukunft-4083.html [01.06.2018].

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Organismen (GVO) im Sinne des Gentechnikgesetzes und entsprechender EU-Regelungen anzusehen sind oder nicht, sogar dann, wenn zu keinem Zeitpunkt der Herstellung solcher Pflanzen artfremde DNA in das Genom integriert wurde. Derartige Pflanzen zeichnen sich durch DNA-Modifikationen aus, die prinzipiell auch auf natürlichem Wege – etwa durch die alltägliche UV-Bestrahlung – oder durch (langwierige) Züchtung oder traditionelle Verfahren der chemischen oder physikalischen Mutagenese (mittels DNA-verändernder Substanzen oder Strahlung) entstehen können. Am 25. Juli 2018 entschied der Gerichtshof der Europäischen Union (EuGH) schließlich, dass durch CRISPR veränderte Pflanzen als gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des europäischen Gentechnikrechts zu regulieren seien (EuGH, Rechtssache C-528/16).

8.4.3 Transgene Pflanzen

Sowohl in der Forschung als auch im globalen Anbau spielen transgene Pflanzen eine große Rolle. Die ersten Methoden zur Herstellung transgener Pflanzen wurden bereits vor 35 Jahren entwickelt. Neben einer Veränderung der in den Zellkernen gespeicherten Erbinformation ist es auch möglich, die Erbinformation der Photosynthese betreibenden Organellen – der Chloroplasten – zu verändern. Gentechnische Verfahren zur Herstellung transgener Organismen wurden in der Vergangenheit für zahlreiche Pflanzenarten entwickelt und optimiert und werden aktuell für bisher molekularbiologisch noch wenig untersuchte Pflanzen, zum Beispiel Quinoa, deren Genom kürzlich sequenziert wurde, erprobt. Dabei können die neuen Techniken des Genome-Editings die bisherigen sogenannten Transgentechnologien nicht ersetzen, sie ergänzen diese aber sinnvoll. Transgentechnologien werden beispielsweise benötigt, um die Aktivität einzelner Gene in hoher zellulärer Auflösung in den Pflanzen zu messen, oder die Wechselwirkung von Proteinen in Zellen mittels Mikroskopie sichtbar zu machen.

Im Jahr 2017 wurden transgene Pflanzen weltweit auf insgesamt 190 Millionen Hektar angebaut, wobei die Anbauflächen mit wenigen Ausnahmen außerhalb der EU liegen.[32] In Deutschland selbst findet schon seit Jahren kein kommerzieller Anbau gentechnisch veränderter Pflanzen mehr statt und auch wissenschaftliche Freilandversuche werden seit 2013 nicht mehr durchgeführt. Jedoch werden transgene Pflanzen und daraus gewonnene Produkte in großem Umfang in die EU und Deutschland importiert, vor allem Soja für die Verwendung als Futtermittel; etwa 80 % des heute global angebauten Sojas ist gentechnisch modifiziert.

32 Siehe unter: http://www.transgen.de/aktuell/2566.anbau-gentechnik-pflanzen-weltweit.html [26.06.2018].

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

Das von der Bundesrepublik Deutschland geschaffene Siegel „Ohne Gentechnik“ soll Lebens- und Futtermittel kennzeichnen, bei deren Herstellung keine gentechnischen Verfahren zum Einsatz kamen.[33] Jedoch schließen die Regelungen zur Vergabe des Siegels den Einsatz gentechnischer Verfahren in mehrfacher Hinsicht gar nicht aus, sodass der Verbraucher – sofern er sich nicht mit den Details der rechtlichen Grundlagen auseinandersetzt – in die Irre geführt wird. So muss beispielsweise eine „gentechnikfreie“ Tierfütterung nur über einen bestimmten Zeitraum erfolgen und keineswegs während der gesamten Tieraufzucht, um das „Ohne Gentechnik“-Siegel führen zu dürfen.[34] Auch Futtermittelzusatzstoffe, die mithilfe gentechnisch modifizierter Mikroorganismen hergestellt wurden, werden nicht berücksichtigt. Das „Ohne Gentechnik“-Siegel ist also keineswegs geeignet, Lebens- und Futtermittel, die tatsächlich gänzlich (d. h. auf allen Stufen ihrer Erzeugung) ohne gentechnische Verfahren hergestellt wurden, von solchen zu unterscheiden, bei denen zumindest teilweise im Gewinnungs- oder Herstellungsprozess gentechnisch modifizierte Organismen oder deren Produkte zum Einsatz kamen. Die Einführung des Siegels dient damit – bedauerlicherweise – nicht der notwendigen Klarheit, die dem Verbraucher entgegengebracht werden sollte; sie dient vor allem politischen Interessen.

Beim Anbau transgener Pflanzen dominieren noch immer die Eigenschaften Herbizidtoleranz und Resistenz gegenüber Schädlingen. Zunehmend werden jedoch Pflanzen mit kombinierten Eigenschaften angebaut (z. B. Toleranz gegenüber einem Herbizid und gleichzeitiger Resistenz gegenüber Schadinsekten). Hinsichtlich komplexer physiologischer Eigenschaften, wie beispielsweise Trockentoleranz oder Nährstoffnutzungseffizienz, wird sich in Zukunft zeigen müssen, ob transgene Pflanzen oder genomeditierte Pflanzen die vielversprechendere Alternative darstellen. Angesichts der Tatsache, dass komplexe Eigenschaften oft *nicht* durch ein Gen oder wenige Gene determiniert werden, könnte dem Genome-Editing, das es grundsätzlich erlaubt, multiple Veränderungen im Genom vorzunehmen, eine zunehmend größere Bedeutung zukommen. Auch eine kombinierte Anwendung von Transgentechnologien und Genome-Editing-Verfahren könnte dabei zum Tragen kommen, beispielsweise um Resistenzen gegenüber Schadinsekten (durch Transgentechnologien) mit einer verbesserten Trockentoleranz (durch Genome-Editing) in Kulturpflanzen zu kombinieren.

33 Siehe hierzu: https://www.ohnegentechnik.org/ohne-gentechnik/was-bedeutet-ohne-gentechnik/.
34 Siehe hierzu: https://www.ohnegentechnik.org/ohne-gentechnik/rechtliche-grundlagen/ [01.06.2018].

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.5 Synthetische Biologie: Grundlegende Konzepte und Anforderungen für die Gestaltung eines künstlichen Biocontainment-Systems[35] (Nediljko Budisa)[36]

8.5.1 Auf dem Weg zur nächsten Generation von künstlichen Organismen mit Biocontainment als intrinsischem Merkmal

Sowohl die synthetische Biologie als auch die Xenobiologie haben das Ziel, genetisch veränderte Organismen (GVO) mit neuartigen Funktionen und biologischen Verhaltensweisen zu entwerfen und zu konstruieren. Neben dem potenziellen Einsatz in technologischen Anwendungen bieten beide Disziplinen auch leistungsfähige Forschungswerkzeuge für die Untersuchung biologischer Komplexität, Prozesse und Phänomene in den Natur- und Ingenieurwissenschaften. Synthetische Biologie ist insbesondere als Zusammenbau neuartiger lebender Systeme durch die Kombination von austauschbaren Teilen aus natürlichen biologischen Systemen definiert. Die Xenobiologie hingegen hat die Erschaffung von einer neuen Art der Biodiversität durch die Verwendung nicht natürlicher (vom Menschen hergestellter, Xeno-) Moleküle in lebenden Zellen als Ziel. Auf diese Weise erzeugt und erforscht die Xenobiologie chemisch modifizierte Organismen („chemically modified organisms", CMO), in denen veränderte chemische Zusammensetzungen bereits existierende natürliche Funktionen verbessern oder sogar neue chemische Komponenten und zelluläre Strukturen erzeugen (Budisa, 2012).[37]

---

35 Den englischen Begriff „Biocontainment" könnte man mit „Bio-Eindämmung" übersetzen. Er bezieht sich auf die biologische Sicherheit zur Eindämmung von in Laboren verwendeten Organismen und Stoffen.

36 Danksagung: Ich danke meiner Frau Monika Franke für fruchtbare Diskussionen, Anregungen und vor allem für die sprachlichen Korrekturen und Verbesserungen des gesamten Textes. Einige hier ausgearbeitete Ideen und Gedanken sind auch das Ergebnis meiner intellektuellen Interaktion mit Philippe Marliere (Xenobiologie), Dirk Schulze-Makuch (Astrobiologie) und Marcello Barbieri (Code Biologie) in den letzten acht Jahren. Mein besonderer Dank geht an Vladimir Kubyshkin für kontinuierliche, aufschlussreiche und inspirierende kritische Diskussionen über die Chemie des Lebens. Schließlich danke ich dem gesamten Institut für Chemie der Technischen Universität Berlin für ein äußerst dynamisches Umfeld, das meine intellektuelle Entwicklung gefördert und mich zu wichtigen Entscheidungen inspiriert hat.

37 Dadurch ist eine völlig neue biologische Welt denkbar und plausibel. Das Design von gentechnisch veränderten Organismen (im Rahmen der klassischen Genetik) ist dabei nur der Beginn eines langen Weges auf der Suche nach zuverlässigen Methoden für die Entwicklung und Entfaltung künstlicher Biodiversität unter Bewahrung der alten natürlichen Welt. Eine wichtige Aufgabe für die Ingenieurbiologie ist daher die chemisch-diverse künstliche Evolution von lebensfähigen und robusten Zellen, die eine unbegrenzte Zeit in Isolation von natürlichen Arten wachsen und sich replizieren können.

https://doi.org/10.5771/9783748927167-221, am 25.04.2024, 07:12:12
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Die Forschung an GVOs und CMOs und deren mögliche (beabsichtigte oder unbeabsichtigte) Freisetzung in die Umwelt (z. B. bei der Ablagerung von Abfällen) birgt dabei die Gefahr negativer Auswirkungen auf natürliche Organismen und die menschliche Gesundheit durch eine unerwünschte Vermehrung und Verbreitung dieser Organismen. Daher sind Fragen der biologischen Sicherheit (Biosicherheit)[38] ein Schlüsselaspekt beider Forschungsrichtungen. Viele genetisch modifizierte Organismen werden im Allgemeinen als sicher für die Freisetzung angesehen, da ihre veränderten Funktionen die Anpassungs- und Überlebensfähigkeit des Organismus beeinträchtigen und damit auch die Verbreitung ihrer Gene in der Umwelt ungünstig beeinflussen (Moe-Behrens et al., 2013). Darüber hinaus werden weitere Maßnahmen zur biologischen Eindämmung entwickelt. Solche sogenannten Biocontainment-Systeme sollen entweder die Vermehrung und das Überleben von Bakterien (und ihres genetischen Materials) außerhalb des Labors verhindern oder einen horizontalen Gentransfer (HGT),[39] das heißt von einem Organismus zu einem anderen bereits bestehenden Organismus, unterbinden. Es ist auch wichtig zu bemerken, dass mit dem Einsatz von Technologien, die auf synthetischer Biologie und Xenobiologie basieren, die Verwandtschaft zwischen modifizierten und natürlichen Organismen allmählich abnimmt. Die weitere Entwicklung wird letztlich zu künstlichem Leben führen, das durch eine Art „genetische Firewall" soweit vom natürlichen Leben entfernt ist, dass ein Überleben außerhalb des Labors gar nicht möglich ist. Dieses Ziel ist heute ein integraler Bestandteil sowohl der synthetischen Biologie als auch der Xenobiologie (Schmidt, 2010). Gegenwärtig erleben wir Pionierarbeiten an verschiedenen „bio-contained" synthetischen Organismen, in denen die chemische Komplexität von einfachen chemischen Analoga und Surrogaten kanonischer Aminosäuren oder Nukleobasen bis zu chemisch entfernteren und sogar radikal verschiedenen Alternativen erhöht werden soll. Zukünftige Experimente werden zeigen, wie weit die chemische Veränderung von Zellen vorangetrieben werden kann, um eine stabile Barriere gegen den Informationstransfer zwischen „neuer synthetischer" und „alter biologischer" Welt zu schaffen (Marliere, 2009). Idealerweise könnte eine eingebaute „genetische Firewall" eine vollständige genetische Isolation

38 Im Zusammenhang mit der biologischen Sicherheit ist es sehr wichtig, zwischen zwei Begriffen (Biosafety und Biosecurity), die häufig in der englischsprachigen Literatur vorkommen, zu unterscheiden. „Biosafety" bezieht sich auf mögliche unbeabsichtigte Folgen wie Unfälle, während „Biosecurity" sich auf vorsätzlich verursachte Schäden wie z. B. Bioterrorismus bezieht (siehe Schmidt, 2012).

39 Ein ziemlich guter Überblick über verschiedene Aspekte von HGT findet sich in der deutschen Wikipedia (siehe unter: de.wikipedia.org/wiki/Horizontaler_Gentransfer [17.06.2018]).

https://doi.org/10.5771/9783845291153-221 - generiert am 09.05.2026, 07:06
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

gegen HGT herstellen und damit die Voraussetzung für eine parallele biologische Welt mit eigenem genetischem Code schaffen (Budisa/Acevedo-Rocha, 2011).[40]

8.5.2 Mechanismen der Verbreitung biologischer Information in der Biosphäre und die Rolle des horizontalen Gentransfers

Der genetische Code kann als *Lingua franca*[41] des Lebens auf der Erde bezeichnet werden, der die Aufrechterhaltung einer universellen Biochemie ermöglicht. Der Standard-Translationsapparat erfordert eine einheitliche genetische Codestruktur. Damit sind die Grundlagen für die Verbreitung biologischer Neuheiten durch horizontalen Gentransfer zwischen allen Lebensformen geschaffen.

Die Hauptmediatoren des HGT sind Viren, zum Beispiel Bakteriophagen, die überall verbreitet und extrem verschiedenartig sind und Bakterien mit einer großen Effizienz infizieren können (es wird geschätzt, dass weltweit jede Sekunde ungefähr 10^{23} Phageninfektionen auftreten) (Pawluk, 2017). Bemerkenswerterweise beeinflusst HGT auch die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenz- und Virulenzmerkmalen. Es gibt keine geografischen Grenzen für einen Genfluss und –austausch (horizontale Genakquisitionen), da Viren in allen Lebensräumen, in denen Bakterien, Eukaryonten und Archaeen gedeihen, omnipräsent sind – von Tiefsee-Hydrothermalquellen bis zum sibirischen Permafrost. Der Biologe und Mitentdecker der Archaebakterien[42] Carl Woese beobachtete, dass Komponente bestimmter Enzyme (der modularen tRNA-Ligasen)[43] eine große Ähnlichkeit zwischen Archaeen und Eukaryonten zeigen, und folgerte, dass

40 Nur mit Zellen, die sog. „xeno-DNA“ als genetisches Material oder alternative genetische Codes enthalten, funktioniert die vollständige genetische Isolation, da der HGT zwischen Spezies verhindert ist.

41 Das Leben auf der Erde ist eine Einheit dank der Existenz des universellen genetischen Codes, d. h. der genetische Code für alle Organismen ist grundsätzlich der gleiche (abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen), sodass alle Lebewesen die gleiche „genetische Sprache“ verwenden. Dieses biologische Regelwerk ermöglicht die Übersetzung der in DNA geschriebenen genetischen Botschaft in lebenserhaltende Proteine (siehe Kubyshkin et al., 2018).

42 Archaebakterien (auch Archaeen oder Archabakterien) sehen aus wie Bakterien und haben wie diese keinen Zellkern (sind also sog. Prokaryonten, im Gegensatz zu den Eukaryonten, die einen Zellkern besitzen), gehören aber zu einer eigenen Abstammungslinie. Die heute gültige Einteilung der Lebewesen in die drei Domänen *Eucarya, Bacteria* sowie *Archaea* wird auf Carl Woese und Kollegen zurückgeführt. Siehe unter: https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/archaebakterien/4739 [12.06.2018]. Die alternative Sichtweise geht davon aus, dass es nur zwei primäre Lebensbereiche gibt (Archaea und Bakterien), weil Eukaryonten durch die Partnerschaft zwischen ihnen entstanden sind (siehe z. B.: Williams et al., 2013).

43 tRNA-Ligasen sind Enzyme, die Transfer-RNA (tRNA) spezifisch an ihre zugehörige Aminosäure binden.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

diese große Ähnlichkeit dadurch erklärt werden kann, dass HGT erfolgt ist, und sie daher sehr wahrscheinlich die häufigsten Kandidaten für HGT sind (Woese, 2002).

Im Vergleich zum Standard-Code sind Variationen in Codon-Aminosäure-Assoziationen (d. h. bei der Zuordnung von Aminosäuren zu bestimmten Basenabfolgen (Tripletts von je drei Basen) auf der DNA und somit dem genetischen Code) in unabhängigen Linien (hauptsächlich Organellen, also Zellbestandteilen wie Mitochondrien und Plastiden, die über eigene DNA verfügen und sich selbstständig teilen)[44] recht häufig. Zum Beispiel sind die Abweichungen von Codonzuordnungen des genetischen Codes in nuklearen (im Zellkern befindliche) und mitochondrialen (in den Mitochondrien befindliche) Genen für viele tRNAs (transfer-RNAs, die Aminosäuren zur Proteinbiosynthese am Ribosom[45] bringen) gut dokumentiert. Unter tierischen Mitochondrien gibt es eine erstaunliche Vielfalt an Veränderungen, für die bis jetzt mindestens sieben verschiedene Triplett-Codeabbien (also Alternativen zum eigentlich als universell geltenden genetischen Code) gefunden worden sind. Kürzlich wurde auch gezeigt, dass eine solche unabhängige Evolution mitochondrialer und nuklearer Genome zu wesentlichen Veränderungen in Ribosomstrukturen führt.[46]

Warum aber sind die Unterschiede in den genetischen Codes der Mitochondrien so groß? In Eukaryonten hat die Endosymbiose (also der Prozess der Einverleibung) Chloroplasten (Cyanobakterien) und Mitochondrien (Bakterien) hervorgebracht, deren genomische Organisation während der Evolution radikal minimiert wurde. Carl Woese argumentierte, dass diese Veränderung in beiden Organellen zu einer „Degeneration zu einem viel einfacheren zellähnlichen Design“ ohne die Möglichkeit der Rückentwicklung auf das Komplexitätsniveau ihrer frei lebenden bakteriellen Vorfahren führte (Woese, 2004). Diese „Genome Economization“ hat zur Folge, dass die Organellen nur wenige Proteine selbst codieren und die übrigen Proteine und andere molekulare Kom-

44 Zellorganelle sind Bestandteile der Zellen von Eukaryonten, die bestimmte Funktionen erfüllen. Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle. In Plastiden läuft etwa die Photosynthese ab. Nach der Endosymbionetentheorie sind Mitochondrien und Chloroplasten auf in die eukaryontische Zellen eingewanderte Prokaryonten zurückzuführen, die mit der Zelle eine Symbiose eingegangen sind. Für diese Theorie spricht u. a., dass Mitochondrien und Plastiden ihre eigene DNA besitzen und sich selbstständig teilen können.

45 Ribosomen sind die Orte der Proteinbiosynthese in Zellen. Während des Prozesses bringen t-RNA Aminosäuren zu den Ribosomen. Jede tRNA ist dabei mit genau einer Aminosäure verbunden. Mit einem Ende binden sie die für sie spezifische Aminosäure, mit dem anderen (dem Anticodon) erkennen sie das sog. Codon, ein Triplett von Nucleotiden auf der mRNA (Boten-RNA, die als Vorlage der Proteinbiosynthese dient und im Prozess der Transkription anhand der DNA gebildet wird). Da der genetische Code degeneriert ist, gibt es jedoch mehr als ein Triplett pro Aminosäure. So wird der genetische Code in eine Aminosäuresequenz überführt. Siehe hierzu: https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/transfer-rna/11975 [12.06.2018].

46 Zusammengefasst in Kubyshkin et al., 2018.

https://doi.org/10.5771/9783748903790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

ponenten aus den Wirtszellen importieren. Eine solch drastische Verringerung der Genomgröße beeinflusst sowohl die Anzahl der tRNA-Gene als auch die Anzahl der Gene für posttranskriptionale Modifikationen. Ein ähnlicher Prozess kann in Endosymbionten (Organismen, die in einem anderen Organismus leben und mit diesem eine Symbiose eingehen) wie *Mycoplasma* (einer degenerierten Form von bestimmten Bakterien), bewimperten Protozoen (eukaryontischen Einzellern) und vielen anderen Arten beobachtet werden (Kubyshkin et al., 2018).

Obwohl die chemische Natur der grundlegenden Proteinbausteine in diesen Organellen gleich blieb, veränderten sich die Neuzuordnungen spezifischer Codons auf unterschiedliche Weise. Offenbar unterliegt das „minimale Genom" von Organellen wie Chloroplasten und Mitochondrien nicht oder nur geringfügig dem horizontalen Gentransfer und ist damit ein natürliches Beispiel für Biocontainment aufgrund genetischer Isolation. Weitere Möglichkeiten, HGT zu eliminieren oder abzuschwächen, sind zum Beispiel bestimmte Laborbedingungen oder natürlich isolierte Nischen und Lebensräume, in Zukunft vielleicht auf anderen Planeten (Kubyshkin/Budisa, 2017).

8.5.3 Arten, Anforderungen und Eigenschaften von Biocontainment

Auf der systematischen Ebene sollen Schutzinstrumente generell eine unbeabsichtigte Freisetzung von CMOs und GVOs in natürliche Umgebungen und deren mögliche Verbreitung verhindern (z. B. durch Sicherheitsstandards in Laboren sowie eine vorsorgliche Blockierung der genetischen Interaktion von GVOs mit Ökosystemen). Damit synthetische Zellen und Organismen nachhaltig, aber ohne unkontrollierte Freisetzung und Ausbreitung, in verschiedenen Umgebungen wachsen und sich selbst reproduzieren können, muss das entworfene Biocontainment-System außerordentlich robust sein. Zur Beurteilung dieser Robustheit hat das National Institute of Health eine Richtlinie herausgegeben, die eine GVO-Überlebensrate (Escape Rate)[47] von unter 1 in 10^8 Zellen als akzeptabel angibt (Wilson, 1993).

Physikalische Eindämmungsverfahren wie Bioreaktoren, Mikrofluidiksysteme oder Mikroverkapselung gelten als erste Sicherheitsstufe. Diese unterbinden den Kontakt der Organismen mit der Umwelt, indem sie in Behältern, bestimmten Flüssigkeiten oder kleinen Kapseln gezüchtet werden. Im Folgenden werden nicht physikalische Con-

47 Bei den Escape Rates geht es um die Anzahl Mikroben, die trotz der eingebauten Sicherheitsbarrieren überleben können, wenn die Barriere aktiviert ist. Die Zahlen basieren auf gemessenen Escape Rates, die in unterschiedlichen Umgebungen wie etwa im Labor, aber auch im Boden, in Wasser oder im Rattendarm, untersucht wurden. Der Standard liegt bei 1 Zelle pro 10^8 Zellen oder weniger als 1000 Zellen pro 2 Liter. Siehe unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3554958/ [12.06.2018].

Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

tainments betrachtet. Da es unter Wissenschaftlern immer noch keinen Konsens über die Systematik von Biocontainment synthetischer Organismen gibt, werden hier die am häufigsten angewandten und berichteten Strategien beschrieben.

Auxotrophie: Systeme mit Auxotrophien gibt es sowohl für natürliche als auch für nicht natürliche Verbindungen. Ein Beispiel ist im Buch „Jurassic Park" beschrieben: die Lysin-defizienten fiktiven Dinosaurier sind „süchtig" nach Lysin und können nicht außerhalb der ausgewiesenen Lebensräume überleben. Diese Bioschutzstrategie wird seit den frühen Tagen der rekombinanten DNA-Technologie verwendet, indem zum Beispiel bei spezialisierten *Escherichia-Coli*-Stämmen essenzielle Gene ausgeschaltet werden (z. B. Thymidylat-Synthase, die für die DNA-Synthese wichtig ist). Auxotrophe Organismen werden allgemein als sicher betrachtet. Die Methode des Gen-Knock-out zur Erzeugung der Auxotrophien ist bis heute eine der am häufigsten angewendeten Biosicherheitsstrategien.[48]

Synthetische Auxotrophie: Eine gängige Strategie für die Eindämmung synthetischer Organismen besteht darin, sie so zu konstruieren, dass sie einen exogen zugeführten künstlichen Liganden benötigen (also ein Molekül, das nötig ist, um eine bestimmte Reaktion auszulösen, die für das Überleben wichtig ist). Einige Beispiele sind (a) synthetische Aminosäuren für die essenzielle Proteinfunktion, (b) synthetische Moleküle, die als wichtige Cofaktoren für die Proteinfunktion dienen, (c) synthetische Moleküle als Vorstufe für Schlüsselmetaboliten (also Stoffwechselprodukte, die im Zellstoffwechsel von zentraler Bedeutung sind).[49]

Biocontainment durch Prävention von HGT: Diese Art von Biocontainment ist eng mit der oben erwähnten synthetischen Auxotrophie verwandt. Der Schwerpunkt der xenobiologischen Forschung liegt auf der radikalen Veränderung der direkt am biologischen Informationstransfer beteiligten Moleküle und der gleichzeitigen Verhinderung des HGT. Semantische Containment-Ansätze[50] mithilfe nicht kanonischer Aminosäuren

48 In der Zwischenzeit gehört dies zu dem Allgemeinwissen, das auch in Lehrbüchern vorhanden ist.

49 Zusammengefasst in Agostini et al., 2017.

50 Da der genetische Code universell ist, wird die genetische Information immer auf die gleiche Weise in das gleiche Protein übersetzt, unabhängig vom Wirtsorganismus. Biologische Eindämmung (Biocontainment) entsteht, wenn ein genetisch oder chemisch veränderter Organismus unter einem anderen genetischen Code operieren kann, entweder durch Codon-Neuzuweisung oder durch Änderung der Decodierungsregeln. Ein solcher veränderter Code verändert auch die Bedeutung der genetischen Information und stellt sicher, dass hergestellte Proteine nur im manipulierten Wirt funktionell sind – wodurch die Information semantisch „contained" ist. Die Xenobiologie eröffnet z. B. die Möglichkeit, das Risiko einer Virus- oder Bakteriophagen-Infektion während der Kultivierung zu minimieren, da sich synthetische Zellen nicht mehr als Wirte für Viren und Phagen eignen. Das bedeutet, dass künstliche Zellen durch eine sog. „semantische Eindämmung" eine höhere Resistenz aufweisen.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

oder nicht natürlicher Basen (Xeno-DNA) werden gegenwärtig untersucht (Kubyshkin et al., 2018).

Biocontainment durch Tötungsschalter (Kill-switches): Synthetische Zellen mit selbstzerstörenden Funktionen enthalten sogenannte Tötungsschalter. Ein Beispiel ist die Verwendung von natürlichen Toxin-Antitoxin-Systemen. Dabei enthält die Zelle ein Gen für ein Toxin (einen Giftstoff, der die Zelle töten würde), die Toxinexpression wird aber durch exogen (von außen) zugeführte kleine Moleküle unterdrückt, sodass die Zelle lebensfähig bleibt. Die Selbsttötung wird durch das Verlassen der definierten Umgebung ausgelöst, weil die zugeführten kleinen Moleküle fehlen. Andere Regulationsmodule für Tötungsschalter können Änderungen der Licht- oder Temperaturbedingungen sein. Dabei sollte immer im Auge behalten werden, dass diese Tötungsschalter zwar das Überleben von Zellen verhindern, aber die Nukleinsäuren nicht vollständig abbauen. Die DNA-Reste der toten Zellen könnten daher durch HGT Eingang in lebende Organismen finden. Dieses Problem kann durch eine sich selbst zerstörende codierte DNA-Schaltung gelöst werden. Eine bereits genutzte Strategie zum gleichzeitigen Abtöten von Zellen und ihrer Gene ist die Verwendung von Nukleasen (Genscheren, die DNA schneiden können, wie z. B. Cas9, die bei der Genomeditierung weit verbreitet sind) als Toxine im Rahmen der zellulären Tötungsschalter. Nuklease-basierte Systeme werden derzeit entwickelt und hauptsächlich verwendet, um die unerwünschte Verbreitung von Plasmiden (DNA-Ringe, die in Bakterien vorkommen und zwischen verschiedenen Bakterien ausgetauscht werden können) unter Bakterien zu verhindern. Diese oder ähnliche Strategien sollten auch anwendbar sein, um unbeabsichtigt freigesetzte synthetische Gene oder Organismen zu eliminieren.[51]

Ein *„Minimaler-Genom"-Ansatz* bietet die Möglichkeit, das Genom einer Zelle auf die notwendigsten Gene zu reduzieren (Martinez-Garcia/de Lorenzo, 2016). Solche Zellen würden in der natürlichen Umgebung im Idealfall nicht überleben und gelten daher theoretisch als sichere Wirte.

Der Wechsel zu *zellfreien Systemen* könnte als ultimatives Biosicherheitssystem angesehen werden, obwohl die Präsenz von genetischem Material auch Vorsichtsmaßnahmen nötig macht, da auch DNA-Bruchstücke von Organismen aufgenommen werden können und es auch so zu einem HGT kommen könnte.

Neben diesen Grundtypen von Biocontainment sind in letzter Zeit zahlreiche andere neue Strategien aufgekommen[52] (Lee et al., 2018). Schließlich besteht auch die Möglichkeit, dass ein unbeabsichtigt freigesetzter, künstlich hergestellter syntheti-

51 Kill-switches sind in Simon/Ellington (2016) zusammengefasst.

52 Etwa Transgeninaktivierung, Genintegritätsüberwachung, Mutagenese-Reduktion, transgene Kompartimentierung und funktionelle Redundanz (Lee et al., 2018).

https://doi.org/10.5771/9783748927297-227, am 04.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

scher Organismus von anderen gentechnisch veränderten Organismen „gejagt“ werden kann. Um dieses Ziel zu erreichen, haben George Church und Mitarbeiter vor Kurzem einen Genome-Editing-Ansatz entwickelt, der sogenannte „Gene-Drives“ nutzt (DiCarlo et al., 2015). Alle genannten Ansätze und Methoden haben großes Potenzial, die oben beschriebenen „klassischen“ Biocontainment-Methoden zu ergänzen und Verbesserungen in Bezug auf Robustheit und Effizienz zu realisieren.

8.5.4 Mögliche zukünftige Entwicklungen[53]

Die Weiterentwicklung der synthetischen Biologie und der Xenobiologie wird zu synthetischen Lebenssystemen führen, die trotz wesentlich erhöhter genetischer Isolation keine hundertprozentige Sicherheit für die Umwelt garantieren. Deshalb muss die Systemrobustheit und –effizienz kontinuierlich verbessert werden, ohne den synthetischen Wirten zu hohe metabolische und energetische Belastungen aufzuerlegen. Die langfristige Systemstabilität ist ein Schlüsselkriterium für eine effektive Absicherung (Merkel/Budisa, 2011).

Zukünftige Entwicklungen werden zweifellos zur Evolution verschiedener Formen synthetischer Organismen mit eingebautem nicht physikalischem Biocontainment führen. Vor allem die hochentwickelten Zweige der synthetischen Biologie (Ganzzellgentechnik, Genom-Recodierung) und der biomimetischen Biologie (z. B. Xenobiologie) werden dies ermöglichen (Budisa, 2014a). Design und Implementierung von Zellen, die entlang des Flusses der genetischen Information („zentrales Dogma“) entwickelt werden, werden eine semantische oder informative Eindämmung erlauben. Dadurch wird der horizontale Genfluss mit natürlichen Spezies stark eingeschränkt und möglicherweise gänzlich eliminiert. Künstliches Leben in genetischer Isolierung (z. B. als „parallele biologische Welt“) zu bilden, dürfte der vielversprechendste Ansatz für die Entwicklung sicherer (Xeno-)Organismen sein (Budisa, 2014c).

Jede zukünftige Entwicklung in Biologieforschung und -Engineering wird ohne Digitalisierung nicht möglich sein (Budisa, 2014b). Dabei wird das Konzept des Biocontainments höchstwahrscheinlich mit den Konzepten aus dem Bereich der Softwareentwicklung erweitert. Die Vorstellung von einem sich selbst ausbreitenden „Code“, der andere „Codes“ reparieren kann, ist in der Softwareentwicklung gut bekannt und könnte auch im Bio-Engineering verwendet werden. Theoretische Überlegungen dazu werden in der Literatur bereits diskutiert (Simon/Ellington, 2016).

53 Siehe Handlungsempfehlungen zur synthetischen Biologie.

https://doi.org/10.5771/9783748904830-225, am 24.09.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

8.6 Was kann Gentechnik, was darf Gentechnik? Ein gesellschaftlicher Blick auf die Gentechnologien (Jens Reich)

Schon die Bezeichnung „Biotechnologie“ zeigt die für die ethische Beurteilung immer wieder auftretende Ambivalenz. Biotechnologie beinhaltet nämlich den technischen Eingriff in biologische Objekte und Systeme zum Nutzen der menschlichen Gesellschaft, für jedes Individuum oder (in einem definierten Sinn) für alle. Überdies kann der Eingriff auch zum Nutzen oder Schaden eines biologischen Systems im Sinne eines Ökosystems sein. Nutzen wie Schaden müssen objektiv ermittelt und utilitaristisch abgewogen werden und zusammen mit unabhängig davon vorhandenen moralischen Überzeugungen entscheidet sich im Ergebnis, ob der Eingriff gesamtgesellschaftlich für sachlich akzeptierbar und dabei ethisch vertretbar gehalten wird.

Die oben gegebenen Beispiele zeigen: Gentechnologien greifen tiefer ein als die vorangegangenen chemischen und physikalischen Methoden, nämlich auf der Ebene der informatorischen Konstitution und Funktionalität des Lebendigen. Materielle Basis des technologischen Eingriffs ist dabei die intakte lebende Zelle. Gezielt verändert wird die in der Primärstruktur von Biomakromolekülen gespeicherte Information. Die angestrebte Wirkung realisiert sich auf der epigenetischen Ebene der Aktion und Interaktion von Makromolekülen. Im Unterschied zur verbreiteten Wahrnehmung sind die technologischen Eingriffe nicht hart und irreversibel. Für eine gezielt gesetzte Mutation wird zum Beispiel angestrebt, dass sie (ebenso wie eine natürlich entstehende) bruchlos in die zelluläre Umgebung passt, wobei sie im Idealfall keine Nebeneffekte hervorbringt und auch keine nachweisbare Spur ihrer artifiziellen Entstehung hinterlässt. Im Prinzip soll der elementare Eingriff zudem rückholbar sein. Einschneidend und irreversibel wird ein Eingriff erst durch den weiteren Folgeprozess im systemischen Zusammenspiel.

Eine verbreitete Tendenz in der öffentlichen Diskussion erklärt den gentechnischen Eingriff für grundsätzlich zumindest fragwürdig, wenn nicht unzulässig. Abgeleitet wird ein solches Urteil entweder aus religiösen beziehungsweise weltanschaulichen Positionen (etwa das Verbot, „Gott ins Handwerk zu greifen“) oder aus der Besorgnis, dass die technische Neugestaltung lebender Organismen letzten Endes die Stabilität der Biosphäre auf dem Planeten gefährdet. Eine solche Haltung ist als verallgemeinertes Prinzip nicht konsistent zu begründen. Es postuliert, dass sich nichts ändern darf, obwohl sich alles ständig ohne menschliches Zutun spontan ändert. Dass der Mensch nicht mit technischem Werkzeug in die belebte Natur ein-

Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

greifen dürfe, bestreitet ihm in logischer Konsequenz das Recht auf evolutionäre Existenz. Denn die Herstellung einer „eigenen" Umwelt des Homo faber, als Kultur abgehoben von der äußeren Natur, war die Entstehungsbedingung der Spezies Homo sapiens in der Familie der Hominiden.

Aus diesem Grund kann eine Evaluation der Gentechnik nur am konkreten (Forschungs-)Projekt ansetzen. Sie muss zuerst den pragmatischen Wert eines solchen Vorhabens feststellen, ob es wissenschaftlicher Kritik standhält, und wem es objektiv Nutzen oder Schaden bringt – den Menschen oder der Natur. Der zweite Schritt ist dann die ethische Bewertung: ob es in seinen vorhersehbaren Konsequenzen moralisch geboten, vertretbar oder unzulässig ist. Dieser Auswertung hat sich die „instrumentelle Vernunft" der Wissenschaft und Technik zu stellen.

Ein grundlegendes bioethisches Problem ist dabei zum Beispiel der Einsatz von im Labor gehaltenen Versuchstieren als „Krankheitsmodell". Die notwendige Abwägung des Nutzens für Prävention, Diagnose oder Therapie gegen die Belastung durch die experimentelle Erforschung ist eine schwierige Herausforderung: Träger des Nutzens sind Menschengruppen (Patienten), Träger des Schadens ist das konkrete Versuchstier. Die Belastung geschieht aktuell, durch den Versuch – der (potenzielle) Nutzen tritt in der Zukunft ein. Der Nutzen ist ein unverbindliches Versprechen, der Schaden ist konkret. Es ist offensichtlich, dass für eine faire Abwägung die situativen Voraussetzungen ungleich sind.

Spezielle bioethische Probleme zeigen sich aktuell im Bereich des Genome-Editings: Bei (Versuchs-)Tieren wird Genomeditierung vor allem über Gameten oder frühe Embryonen realisiert. Für genetische Grundlagenforschung ist dies bereits heute eine Standardmethode. Es steht zu erwarten, dass auch kommerzielle Verwertung in der Nutztierhaltung breit eingesetzt werden wird. Eine interessante Anwendung könnte die Rettung von bedrohten oder sogar die Wiederherstellung von ausgestorbenen Wildtierarten (aus fossilen Quellen) sein.

Die Bewertung genomverändernder Konstruktionen entbehrt im Bereich der Mikroorganismen jeder Individualität – es sind ausschließlich ökologische Kriterien der betroffenen Sphäre relevant: ökologische Umgestaltung (Verbesserung oder Beschädigung) und die dadurch ausgelösten Prozesse. Anopheles- oder Aedesmücken durch Gene-Drive auszumerzen, kann neben dem denkbaren Nutzen ebenso schwerwiegende Konsequenzen für bioökologische Zustandsvariablen haben wie auch für die in demselben Ökotop lebenden menschlichen Gemeinschaften. Genome-Editing bei potenziell oder aktuell pathogenen Mikroorganismen bedarf daher hoher Sicherheitsvorkehrungen.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Genom-editierende Projekte bei Wildpflanzen unterliegen ebenfalls strenger systemökologischer Evaluation. Bei Nutzpflanzen kommt das Problem der Kontamination der gentechnikfreien Land- und Lebensmittelwirtschaft hinzu. Offen ist, wie in Zukunft die einschlägigen Regulationsvorschriften und die Gesetzgebung zu gestalten sind, wenn sich gentechnisch erzeugte von gentechnikfrei erzeugten Genommodifikationen nicht mehr objektiv unterscheiden lassen.

Der in Zukunft mit perfektionierten Methoden denkbare Einsatz des Genome-Editings beim Menschen führt zwar zu nicht prinzipiell neuen, jedoch momentan aktuell werdenden bioethischen Problemen, am gravierendsten bei nicht einwilligungsfähigen oder noch gar nicht existierenden Patienten (frühen Embryonen oder bereits Keimzellen im Zuge der künstlichen Befruchtung). Als kategoriale ethische Grenzüberschreitung wird häufig das Genome-Editing in der menschlichen Keimbahn als gezielter Eingriff angesehen. Dabei können Keimbahnmodifikationen auch als nicht intendierter oder nicht zu verhindernder Nebeneffekt im Zuge einer somatischen Gentherapie auftreten, die notwendig wird, wenn der genetische Schaden sich sich in allen Körperzellen auswirkt. Dagegen wird eingewendet, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, eine mögliche therapeutische Gen-Reparatur für das betroffene Individuum vorzunehmen, aber für dessen Nachkommen nicht. Bislang wurden für das internationale Moratorium gegen Keimbahnmodifikationen beim Menschen (Baltimore et al., 2015) keine moralischen, sondern vorwiegend pragmatische Argumente vorgebracht (Nebeneffekte und nicht abschätzbare soziale Folgen, Notwendigkeit einer weltweiten Akzeptanzdebatte u. a.). Das Moratorium soll daher auch nur so lange gelten, bis die besagten Techniken zuverlässig beherrschbar und zudem hinreichend sicher für den Gebrauch beim Menschen etabliert sind und die gesellschaftliche Debatte ergeben hat, dass solche Techniken ethisch zulässig sind. So bringt die stets wachsende Methodik mit ihren neuen Anwendungsmöglichkeiten auch eine Verschärfung bioethischer Entscheidungskonflikte, die sich als schwer lösbare politische Konflikte abbilden. Aufgabe der Wissenschaft bleibt pragmatisch orientierte Sachaufklärung als Grundlage für eine gesellschaftlich-politisch notwendige Einschätzung und ethische Bewertung ihrer Ergebnisse.

8.7 Literatur

Zu 8.2:

Drake, N. (2011): What is the human genome worth? In: Nature News. Online-Publikation 11.05.2011. DOI:10.1038/news.2011.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

Müller, R./Wink, J. (2014): Future potential for anti-infectives from bacteria. How to exploit biodiversity and genomic potential. In: Int J Med Microbiol 304(1): 3–13. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.09.004.

The 1000 Genomes Project Consortium (2015): A global reference for human genetic variation. In: Nature 526: 68–74. DOI: 10.1038/nature15393.

Zu 8.3:

Aiuti, A. et al. (2002): Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. In: Science 296: 2410–2413.

Andtbacka, R.H. et al. (2015): Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. In: J Clin Oncol 33(25): 2780–2788.

Fehse, B. (2018): Genomeditierung durch CRISPR und Co. In: Zenke, M. et al. (Hrsg.): Stammzellforschung. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden: 97–113.

Fehse, B./Abramowski-Mock, U. (2018): The time is ripe for somatic genome editing: NIH program to strengthen translation. Mol Ther 26: 671–674.

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W, Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (2015): Themenbereich somatische Gentherapie. Translationale und klinische Forschung. In: Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.): Dritter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden: 211–308.

George, L. A. et al. (2017): Hemophilia B gene therapy with a High-Specific-Activity Factor IX variant. In: N Engl J Med 377: 2215–2227.

Gross, G. et al. (1989): Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. In: Proc Natl Acad Sci USA 86(24): 10024–10028.

Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2002): Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. In: N Engl J Med 346(16): 1185–1193.

Hucho, F. et al. (Hrsg.) (2008): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Forum W, Dornburg.

Jain, M.D./Davila, M.L. (2018): Concise review. Emerging principles from the clinical application of chimeric antigen receptor T cell therapies for B cell malignancies. In: Stem Cells 36(1): 36–44.

Jinek, M. et al. (2012): A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: Science 337: 816–821.

Kaiser, J. (2011): Clinical research. Gene therapists celebrate a decade of progress. In: Science 334: 29–30.

Neelapu, S.S. (2018): Chimeric antigen receptor T-cell therapy. Assessment and management of toxicities. In: Nat Rev Clin Oncol 15: 47–62.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Porter, D.L. et al. (2011): Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. In: N Engl J Med 365: 725–733.

Rainov, N.G. (2000): A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme. In: Hum Gene Ther 11(17): 2389–2401.

Tebas, P. et al. (2014): Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. In: N Engl J Med 370(10): 901–910.

Zu 8.4:

Fehse, B. (2018): Genomeditierung durch CRISPR und Co. In: Zenke, M. et al. (Hrsg.): Stammzellforschung. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden: 97–113.

Hess, G.T. et al. (2017): Methods and applications of CRISPR-mediated base editing in eukaryotic genomes. In: Mol Cell 68(1): 26-43. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.029.

Kang, B.C. (2018): Precision genome engineering through adenine base editing in plants. In: Nat Plants. 4. DOI: 10.1038/s41477-018-0178-x.

Komor, A.C. et al. (2016): Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. In: Nature 533: 420–424.

Liu, W. et al. (2018): RNA-directed DNA methylation involves co-transcriptional small-RNA-guided slicing of polymerase V transcripts in Arabidopsis. In: Nat Plants 3: 181–188. DOI: 10.1038/s41477-017-0100-y.

Schindele, P. et al. (2018): Transforming plant biology and breeding with CRISPR/Cas9, Cas12 and Cas13. In: FEBS Lett. 592(12): 1954–1967. DOI: 10.1002/1873-3468.13073.

Zhao, X. et al. (2017): Pollen magnetofection for genetic modification with magnetic nanoparticles as gene carriers. In: Nat Plants 3(12): 956–964. DOI: 10.1038/s41477-017-0063-z.

Zu 8.5:

Acevedo-Rocha, C. G./Budisa, N. (2011): On the road towards chemically modified organisms endowed with a genetic firewall. In: Angew Chem Int Ed Engl 50: 6960–6962.

Agostini, F. et al. (2017): Biokatalyse mit nicht-natürlichen Aminosäuren. Enzymologie trifft Xenobiologie. In: Angew Chem 129: 9810–9835.

Budisa, N. (2012): Chemisch-Synthetische Biologie. In: Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.): Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg: 85–120.

Budisa, N. (2014a): Xenobiology, new-to-nature synthetic cells and genetic firewall. In: Curr Org Chem 18(8): 936–943.

Budisa, N. (2014b): Book review. Life at the speed of light: from the double helix to the dawn of digital life. By J. Craig Venter. In: Angew Chem Int Ed Engl, 53(36): 9421–9422.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

Budisa, N. (2014c): Parallele biologische Welt mit genetischer Firewall. Wahrheit oder Dichtung? In: Herzog, E. M. et al. (Hrsg.): Blickpunkt. Leben. Am Rande des Daseins? Books on Demand, Norderstedt: 93–106.

DiCarlo. J. E. et al. (2015): Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. In: Nat Biotechnol 33(12): 1250–1255. DOI: 10.1038/nbt.3412.

Kubyshkin, V./Budisa, N. (2017): Synthetic alienation of microbial organisms by using genetic code engineering. Why and how? In: Biotechnol J 12(8). DOI: 10.1002/biot.201600097.

Kubyshkin, V. et al. (2018): On universal coding events in protein biogenesis. In: BioSystems, 164: 16–25.

Lee, J.W. et al. (2018): Next-generation biocontainment systems for engineered organisms. In: Nat Chem Biol 14: 530–537. DOI: 10.1038/s41589-018-0056-x.

Marliere, P. (2009): The farther, the safer. A manifesto for securely navigating synthetic species away from the old living world. In: Syst Synth Biol 3: 77–84. DOI: 10.1007/s11693-009-9040-9.

Martinez-Garcia, E./de Lorenzo, V. (2016): The quest for the minimal bacterial genome. In: Curr Opin Biotechnol 42: 216–224. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.09.001.

Merkel, L./Budisa, N. (2011): Trendbericht Synthetische Biologie. Techniken. In: Nachrichten aus der Chemie 59: 309–312.

Moe-Behrens, G. H. (2013): Preparing synthetic biology for the world. In: Front. Microbiol. 4(5). DOI: 10.3389/fmicb.2013.00005.

Pawluk, A. (2017): Tiny answers to big questions. In: Cell 170(2): 215–217. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.033.

Schmidt, M. (2010): Xenobiology. A new form of life as the ultimate biosafety tool. In: BioEssays 32(4): 322–331. DOI: 10.1002/bies.200900147.

Schmidt, M. (2012): Safeguarding the genetic firewall with xenobiology. In: Institute on Science for Global Policy (Hrsg.): 21st century borders/synthetic biology: focus on responsibility and governance. Tucson, Arizona: 55–65.

Simon, A. J./Ellington, A. D. (2016): Recent advances in synthetic biosafety. In: F1000Res. Online-Publikation 31.08.2016. DOI: 10.12688/f1000research.8365.1.

Williams, T. A. et al. (2013): An archaeal origin of eukaryotes supports only two primary domains of life. In: Nature 504(7479): 231–236.

Wilson, D. J. (1993): NIH guidelines for research involving recombinant DNA molecules. In: Account Res 3: 177–185. DOI: 10.1080/08989629308573848.

Woese, C. R. (2002): On the evolution of cells. In: Proc Natl Acad Sci USA 99(13): 8742–8747. DOI: 10.1073/pnas.132266999.

Woese, C. R. (2004): A new biology for a new century. In: Microbiol Mol Biol Rev 68(2): 173–186. DOI: 10.1128/MMBR.68.2.173-186.2004.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY – https://www.nomos-elibrary.de/agb

Zu 8.6:

Baltimore et al. (2015): A prudent path for genomic engineering and germline gene modification. In: Science 348(6230): 36–38. DOI: 10.1126/science.aab1028.

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb

https://doi.org/10.5771/9783845293790-202, am 12.10.2024, 04:12:32
Open Access – (cc) BY - https://www.nomos-elibrary.de/agb