

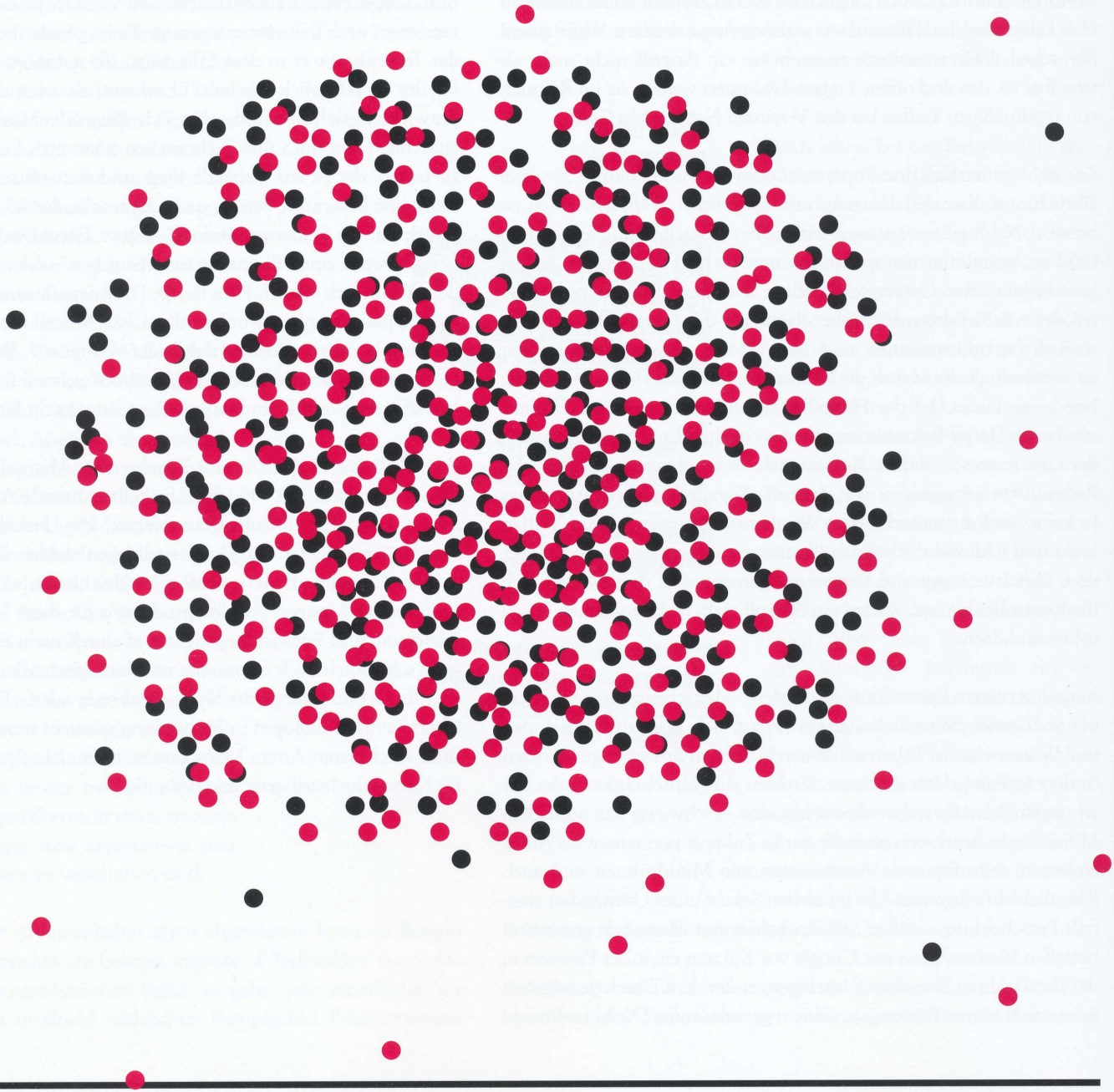
Science Notes

Magazin für Wissen und Gesellschaft

Deutschland 6 €
Europa 8 €
Schweiz 12,50 CHF
Andere 15 €

Gefahr

R// evolution



Genetisch veränderte Organismen mögen zwar für unsere Zwecke optimiert sein, für höhere Erträge etwa oder größere Resistenz gegen Schädlinge. Doch funktionieren sie nur unter aufwendig kontrollierten Bedingungen; in der harten Konkurrenz mit ihren wild lebenden Verwandten sehen die hochgezüchteten Sensibelchen meist alt aus. Dass sich ein gentechnisch verändertes Merkmal tatsächlich in der freien Natur ausbreitet, ist also sehr unwahrscheinlich – diese Annahme war bisher weitgehend akzeptiert unter Forschenden. Denn die evolutionäre Fitness leidet unter menschlichen Eingriffen. Und ein Merkmal, das zu einer solch verminderten Durchsetzungsfähigkeit führt, geht meist im Laufe weniger Generationen verloren. Ein Prinzip jedoch könnte all dies auf den Kopf stellen: sogenannte Gene Drives. „Sobald ein Gene Drive ins Spiel kommt“, schreibt der Biochemiker Kevin Esvelt über die Ausbreitung genetischer Manipulationen, „müssen wir diese grundsätzliche Erwartung ändern“. Statt „es ist unwahrscheinlich, dass sich diese Veränderung in der Umwelt ausbreitet“, müsse es dann heißen: „Es ist wahrscheinlich, dass sie sich in der Umwelt ausbreitet“ – Fitness hin oder her. Mutationen, die der Mensch im Labor gezielt erschaffen hat, gehorchen in Kombination mit einem Gene Drive nicht länger den gewöhnlichen Gesetzen der Vererbungslehre; sie können sich rasend schnell durch gesamte Populationen ausbreiten. Ein bestimmtes Merkmal hat also einen riesigen Vorteil bei der Weitergabe an die nächste Generation – eine evolutionäre Erfolgsgarantie, sozusagen. Kevin Esvelt leitet die Arbeitsgruppe *Sculpting Evolution* am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA – und gehört selbst zu den erfolgreichsten Pionieren der jüngsten Renaissance der Gene-Drive-Forschung. Und doch mahnt er zu größtmöglicher Vorsicht und Transparenz bei der Anwendung des Prinzips: „Das Aufkommen von Gene-Drive-Systemen“, schrieb Esvelt im Sommer 2016 im einflussreichen Wissenschaftsjournal *Nature*, „bedeutet, dass ein einziger freigesetzter Organismus letztendlich den größten Teil einer lokalen Population verändern könnte, und durchaus wahrscheinlich auch alle Populationen dieser Art weltweit“. Ein unheimliches Szenario.

Gene Drives sind Systeme einer verzerrten Vererbung. Sie verstärken die Fähigkeit eines genetischen Elements, von einem Elternteil durch sexuelle Fortpflanzung an seine Nachkommen weiter gegeben zu werden.

US National Academy of Sciences —
Gene Drives on the Horizon (2016)

Wissenschaftler diskutieren seit rund vier Jahren erbittert über Chancen und Risiken dieser Technologie. Die deutsche Öffentlichkeit dagegen, nicht gerade bekannt für Zurückhaltung im Themenbereich Gentechnik, hat das sensible Thema bisher kaum wahrgenommen – wenn, dann als Randnotiz im Kontext einer möglichen Bekämpfung von Malaria. Doch was genau steckt hinter einem Gene Drive? Wie funktioniert das Prinzip, was kann es leisten – und was nicht?

Mendel revisited

Im Deutschen wird stellenweise der Begriff „Genantrieb“ verwendet. Doch so richtig funktioniert diese Übersetzung nicht. „Treffender wäre eigentlich ‚Geneintrieb‘“, sagt der Entwicklungsbiologe Ernst Wimmer



von der Universität Göttingen, der als einer der wenigen deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit Gene Drives arbeitet. Es geht also darum, ein bestimmtes Gen in das Erbgut eines Organismus einzutreiben – und zwar nicht nur in einzeln bearbeitete Individuen, sondern in möglichst alle seiner Nachkommen.

Dank Gregor Mendel und dem Biunterricht der neunten Klasse wissen wir: Vererbungslehre hat mit bunten Blüten und schrumpeligen Samen zu tun, mit langwierigen Versuchen im Klostergarten und kniffligen Kreuzungsschemata. Und mit festen Regeln, wie bestimmte Merkmale an die Tochtergeneration weitergegeben werden. Bei diploiden Lebewesen – zu ihnen gehören der Mensch, die von Mendel erforschte Erbse, die Essigfliege oder die meisten anderen Tier- und Pflanzenarten – liegt in jeder Körperzelle jedes Chromosom doppelt vor. Von jedem dieser schier endlos langen DNA-Moleküle, auf dem die Erbinformationen gespeichert sind, gibt es also zwei Versionen, sogenannte homologe Chromosomen. In großen Teilen stimmen diese überein. In manchen Genen jedoch, in exakt definierten DNA-Abschnitten also, unterscheiden sich die jeweiligen Sequenzen. Man spricht von zwei Allelen desselben Gens. Sie kodieren jeweils für ein leicht unterschiedliches Genprodukt. Das kann beim jeweiligen Individuum ausschlaggebend sein für eine bestimmte Eigenschaft: für die Blütenfarbe oder die Form der Samen einer Erbsenpflanze etwa, aber auch für Erkrankungen wie die Bluterkrankheit oder Farbenblindheit beim Menschen. Ist ein Allel dominant – bei Mendels Erbsen war das beispielsweise die rote Blütenfarbe – setzt es sich gegen sein rezessives Gegenstück durch. Die Blüten zeigen also eine rote Farbe, selbst wenn sie in diesem Merkmal mischerbig sind – also auf einem Chromosom das Allel für rote, auf dem anderen Chromosom das Allel für weiße Blütenfarbe tragen. Weiß wird die Blüte nur, wenn beide Chromosomen das rezessive Allel tragen.

● Normale Vererbung eines veränderten Gens

Das veränderte Gen wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% von einem Elternteil an die Nachkommen weitergegeben.

Ein alter Trick mit neuer Macht

Valentino Gantz und Ethan Bier wollten sich in erster Linie das Forscherleben ein wenig leichter machen. Die beiden Entwicklungsbiologen arbeiten an der University of California in San Diego mit der Essigfliege *Drosophila melanogaster*, einem der häufigsten Modellorganismen der Forschung. Die Fliegen vermehren sich zwar innerhalb von wenigen Tagen, doch trotzdem sind genetische Experimente an ihnen langwierig. Immer wieder müssen einzelne Fliegen ausgesucht und weiter gekreuzt werden, immer wieder können sich Fehler einschleichen und oft ist nicht eindeutig, ob ein bestimmtes Merkmal tatsächlich vererbt wurde oder nicht.

Für ihre Arbeit wollten sie eine *Drosophila*-Variante züchten, die eine hellere, gelbliche Körperfarbe aufweist. Dafür inaktivierten sie ein für dunkle Körperfarbe verantwortliches Gen – und schufen somit ein künstliches, rezessiv vererbtes Merkmal. Doch wie Tausende andere Genetiker standen sie oft vor dem Problem, dass sie ihren Fliegen nicht ansehen konnten, ob diese eine bestimmte Erbinformation von ihren Eltern übernommen hatten oder nicht. Denn im Falle einer rezessiv vererbten Eigenschaft tritt diese nur in Erscheinung, wenn sie in beiden Chromosomensätzen gleichermaßen festgeschrieben ist. War einer der Fliegen keine Veränderung anzusehen, gab es zwei mögliche Gründe: Sie war eine mischerbige, stumme Trägerin der gentechnisch veränderten Erbinformationen. Oder aber sie war ein reinerbiger Wildtyp – sie trug also auf keinem ihrer beiden Chromosomen das veränderte Allel. Diese Unsicherheit macht die weitere Züchtung viel komplizierter. Wie viel praktischer wäre es, eine Vererbungsgarantie zu haben und ein rezessives Merkmal in ein dominantes zu verwandeln – wenn also die klassischen Regeln der Vererbungslehre ausgehebelt und umgangen würden. Seit Jahrzehnten hegen Wissenschaftler diesen Wunsch. Doch Gantz und Bier waren ausgestattet mit einem brandneuen Werkzeug der Gentechnik: einer präzisen Genschere mit dem Namen CRISPR/Cas9. Seit dem Jahr 2012 feiert sie einen unvergleichlichen Siegeszug durch die Labore dieser Welt, denn sie ermöglicht gezieltere und unkompliziertere Eingriffe in das Erbgut als alle Werkzeuge zuvor.

Mit Hilfe von CRISPR/Cas9 waren die beiden Genetiker nun in der Lage, just diesen Wunsch zu erfüllen: Nach gut drei Wochen summten fast ausschließlich gelbe Essigfliegen durch die Zuchtbehälter im Labor in San Diego. Gantz und Bier hatten es geschafft, innerhalb von nur zwei Generationen Quoten von über 95 Prozent an Nachkommen zu züchten, die das von ihnen gewünschte, ursprünglich rezessive Merkmal trugen. Dafür haben sie sich eines natürlichen Phänomens bedient: der egoistischen Gene.

Bereits 1976 prägte der britische Evolutionsbiologe Richard Dawkins den Begriff des „egoistischen Gens“. Schon auf der molekularbiologischen Ebene der Chromosomen greifen die evolutionären Regeln von Konkurrenz und Auslese, so Dawkins Theorie; zwei Allele stünden in direktem Wettbewerb um die Weitergabe an die nächste Generation. Im übertragenen Sinne hat jedes Allel ein „egoistisches Interesse“ daran, dieses Duell zu gewinnen. Tatsächlich gibt es in der Natur eine ganze Reihe an Beispielen für besonders egoistische Gene. Sie sind mit verschiedenen Mechanismen ausgestattet, welche ihre jeweiligen DNA-Sequenzen kopieren und zusätzlich in das Genom einfügen. Egoistische Gene sind für eine Weitergabe also nicht zwingend auf die sexuelle Vermehrung angewiesen. Sie treiben sich selbst radikal in das Erbgut ein und umgehen die Regeln der Vererbung – das Prinzip Gene Drive.

Genau dieses Prinzip lässt sich nun mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas9 relativ einfach nachgestalten. Valentino Gantz und Ethan Bier erstellten eine synthetische DNA-Sequenz, die zwei elementare Bausteine enthielt: ein Gen, das für das Enzym Cas9 kodiert, und eines für eine Erkennungssequenz, die sogenannte Guide-RNA, die an eine exakt definierte Stelle im Zielgenom andocken kann. Sie brachten ihr Konstrukt in die Embryonen von *Drosophila*-Fliegen ein. Die Erkennungssequenz dockte an das gewünschte Ziel im Essigfliegen-Erbgut an, dem Gen für die dunkle Körperfarbe. Cas9 hat die Eigenschaft, DNA-Moleküle komplett zu durchtrennen – was schleunigst die zelleigenen Reparaturmechanismen auf den Plan ruft. Doch diese lassen sich überlisten: Statt die geschnittene DNA schlicht wieder zusammenzukleben, kopieren sie die komplette Gene-Drive-Sequenz – und fügen diese somit genau an der gewünschten Stelle ein. Dort kann sie nun abgelesen und kopiert werden. Zusätzlich lässt sich bei Bedarf auch ein dritter Baustein in die synthetische Sequenz einfügen: Ein beliebiges neues Gen, das sich dann an der gewünschten Stelle im Genom befindet.

Richtig auf Touren kommt der Gene-Drive-Mechanismus allerdings erst in den Zellen der Keimbahn. Dort erhält natürlicherweise die Hälfte aller produzierten Ei- und Samenzellen je eine Version eines bestimmten Gens – denn jedes Allel kann nur von einem der homologen Chromosomen stammen. Doch hier setzt der Gene Drive zum Überholmanöver an: Die mit dem Mechanismus zur Selbstvervielfältigung ausgestattete, künstliche Sequenz fügt sich – vollkommen egoistisch – auch in diejenige Hälfte der Chromosomen ein, die natürlicherweise mit dem anderen Allel ausgestattet worden wären. Die Folge: Weitgehend alle Ei- und Samenzellen tragen die gezielte Veränderung – und somit fast alle der später gezeugten Nachkommen.

So konnten die Wissenschaftler nicht nur fremdes Genmaterial in das Genom der Essigfliege einbringen. Sie statteten es mit einem sich selbst vervielfältigenden Mechanismus aus – einem genetischen Perpetuum mobile. Sie hatten ihren eigenen, künstlichen Gene Drive erschaffen.

Ungeahnte Chancen

Im Fall von Gantz und Bier handelte es sich um eine sogenannte Loss-of-function-Mutation. Sie fügten ihr Genkonstrukt also gezielt mitten in das Gen ein, das bei Wildtyp-Essigfliegen für die dominant vererbte dunkle Körperfarbe sorgt. Dadurch wurde dieses unterbrochen und somit zerstört – die Nachkommen der Fliegen waren vorwiegend hell. Nun lassen sich aber in ein solches DNA-Konstrukt zusätzlich auch verschiedenste andere genetische Elemente einfügen, auch solche, die natürlicherweise in diesem Organismus gar nicht vorkommen. Deren Produkte könnten etwa dafür sorgen, dass wilde Ackerunkräuter anfällig werden für ein bestimmtes Pestizid oder dass malariaübertragende Mücken resistent sind gegen die krankmachenden Parasiten. Egal bei welcher Anwendung, der riesige Vorteil des Gene Drive ist immer derselbe: dass sich die Veränderung von selbst weiter verbreitet – möglicherweise durch die gesamte Population einer bestimmten Art.

Durch die Vererbungsgarantie eines erwünschten Merkmals erhält dieses potenziell eine nie dagewesene Durchsetzungskraft. So lassen sich nicht nur ein paar Laborfliegen oder Maiskörner verändern, die gezielt auf einen Acker ausgebracht werden müssen. Theoretisch haben Wissenschaftler das Werkzeug in der Hand, mit geringem Aufwand auch alle wild lebenden Individuen einer gesamten Art zu manipulieren. Malaria könnte damit nicht nur eingedämmt, sondern komplett ausgerottet werden – weltweit. Wenig verwunderlich, dass die Bill & Melinda Gates Foundation massiv in Gene-Drive-Forschung investiert – eines ihrer Hauptziele ist die Bekämpfung von Malaria. Invasive Arten, die komplette Ökosysteme durcheinander bringen, müssten nicht mehr mühsam kontrolliert und eingehegt werden. Sie könnten etwa durch unfruchtbar machende Mutationen in bestimmten Gegenden gänzlich ausgerottet werden. Neuseeland beispielsweise diskutiert, ob so den eingewanderten Ratten und Mäusen beizukommen wäre, die immer mehr heimischen Vogelarten den Garaus machen.

Unbekannte Risiken

Doch der große Vorteil solcher Gene-Drive-Systeme ist auch ihr größter Nachteil: ihre eigenmächtige Vervielfältigung, das Prinzip des Immer-Weiter. Was passiert, wenn eine Essigfliege aus dem Labor entwischt und auf natürliche Artgenossen trifft? Oder wenn manipulierte Ratten auf irgendwelchen Wegen Neuseeland verlassen, trotz der Ablegenheit der Inseln – brechen dann auch die angestammten Populationen in der restlichen Welt zusammen? Eine solch mächtige Technologie hat nicht nur Auswirkungen auf die Wissenschaft, sondern auf die Gesellschaft an sich – die gesamte Weltgesellschaft. „Die Geschwindigkeit, mit der die Genetik insgesamt fortschreitet, ist momentan schon sehr hoch“, schreibt die US-amerikanische National Academy of Sciences 2016 in einem großen Report zur Einschätzung der Gene-Drive-Forschung. „Die Geschwindigkeit in der Gene-Drive-Forschung jedoch ist atemberaubend.“ Der Report empfiehlt strenge Sicherheitsvorkehrungen bei der Arbeit mit Gene Drives, und auch eine Arbeitsgruppe der UN-Biodiversitätskonferenz berät seit Dezember 2017 über entsprechende Regeln. Ein dort angeregtes Moratorium zum Thema wurde allerdings abgelehnt – wohl auch aufgrund massiver Lobbyarbeit durch die Gates-Stiftung. Angeblich investiert auch die US-amerikanische Rüstungs- und Forschungsbehörde DARPA bis zu 100 Millionen US-Dollar in die Erforschung des Prinzips. Ob auch sie sich an eventuell

Vererbung eines veränderten Gens mit Gene Drive

Das veränderte Gen wird mit erhöhter Wahrscheinlichkeit weitergegeben, in der Theorie an alle Nachkommen innerhalb einer Population.

ausgearbeitete Regeln halten würde? Dass sich per Gene Drive theoretisch biologische Waffen erschaffen oder vernichten ließen, liegt auf der Hand.

Der selbstkritische Biochemiker Kevin Esvelt erprobt derweil diverse Sicherheitsnetze. So könnte die gewünschte Gensequenz räumlich vom Vervielfältigungsmechanismus getrennt werden. Ein umgedrehter Gene Drive könnte das ursprüngliche Merkmal wieder in veränderte Populationen eintreiben. Oder das System könnte so gestaltet sein, dass es sich über eine bestimmte Anzahl von Generationen abnutzt.

Der Göttinger Forscher Ernst Wimmer dagegen schätzt das Prinzip insgesamt als deutlich weniger wirksam und riskant ein als viele seiner Kollegen. „Wir konnten in unseren Versuchen eindeutig zeigen, dass *Drosophila* schnell Resistenzen gegen einen Gene Drive entwickelt“, erklärt Wimmer. Sie hatten ein System geschaffen, welches das Geschlechterverhältnis stört. Fast alle Nachkommen der betroffenen Fliegen sind männlich. Und tatsächlich, die im Labor gehaltene Fliegenpopulation drohte zusammenzubrechen – es mangelte eklatant an Weibchen. Doch schon bald beobachtete Wimmer erste Resistenzen, und nach 15 Generationen war das Geschlechterverhältnis wieder ausgeglichen.

Die in das Gene-Drive-Konstrukt eingebaute Genschere erhöhe genau in ihrer Zielsequenz die Mutationsrate, erklärt Ernst Wimmer. Und irgendwann ist die Sequenz so weit verändert, dass sie von der zum System gehörenden Guide-RNA nicht mehr erkannt werden kann – das Konstrukt verliert die Orientierung. „Dem System wohnt hier ein elementarer Fehler inne“, sagt Wimmer: „Es stellt seine resistenten Allele selbst her.“ Auf Dauer seien Gene Drives daher wenig wirksam. Auch Valentino Gantz und Ethan Bier hätten dies erkennen können, ist Wimmer überzeugt. „Sie hätten nur genauer und länger hinschauen müssen.“

Für eine Gefahr hält Ernst Wimmer Gene Drives derzeit also nicht. In der Praxis, so zeige sich bislang, seien die Technologien weit entfernt von allen apokalyptischen Szenarien. „Ich denke, wir können mit den derzeitigen, einfachen Systemen keine einzige Art ausrotten“, sagt der Entwicklungsbiologe. Was allerdings nicht bedeute, dass frei lebende Populationen nicht dennoch nachhaltig beeinflusst werden könnten – möglicherweise zu unserem Vorteil. Dass Wimmer den Einsatz von Gene Drives für wenig effektiv hält, könnte allerdings auch mit seiner eigentlichen Forschung zusammenhängen: Hauptsächlich arbeitet das Göttinger Team an einem alternativen Ansatz zur Bekämpfung von krankheitsübertragenden Moskitos.

Eine Frage des Völkerrechts?

Dass Gene Drives in Deutschland bislang wenig öffentliche Aufmerksamkeit erfahren, erklärt die Juristin Silja Vöneky unter anderem damit, dass die gesetzlichen Regelungen dazu relativ strikt seien; so müssen Versuche mit Gene Drives etwa grundsätzlich in Laboren der Sicherheitsstufe 2 stattfinden. Die Umweltvölkerrechtlerin von der Uni Freiburg war von 2012 bis 2016 Teil des Deutschen Ethikrats, heute ist sie unter anderem Mitglied des Ethikrats der Max-Planck-Gesellschaft. Erstaunlich findet sie das geringe Interesse dennoch – „da in den nächsten Jahren ja nicht nur Feldversuche mit Gene Drives denkbar sind, sondern auch erste Anwendungen, etwa zu Malaria“. Vöneky sieht die Probleme dabei in einem globalen Rahmen. „Wir müssen uns fragen: Unter welchen Bedingungen können wir eine Technologie einsetzen, deren Risiken noch nicht hinreichend erforscht, evaluiert und minimiert sind?“, sagt Vöneky. „Reicht es, wenn die jeweilige Regierung Feldversuchen zustimmt – auch wenn sie nicht demokratisch gewählt ist? Und wer haftet völkerrechtlich, wenn etwas schiefgeht: der afrikanische Staat, in dem Gene Drives zur Bekämpfung von Malaria eingesetzt werden? Die NGO, die den Versuch durchführt? Oder vielleicht deren Heimatstaat?“ Die gleichermaßen großen Chancen und Risiken müssten sehr genau abgewogen und Haftungsfragen geklärt werden, bevor Gene Drives zum Einsatz kommen könnten, fordert Silja Vöneky – und zwar in einem globalen Konsens. Denn an geografischen oder politischen Grenzen, so viel ist sicher, machen diese keinen Halt. Auch die von Ernst Wimmer beobachteten Resistenzen sind lediglich Reaktionen auf den aktuellen Stand der Gene-Drive-Technologie. Verschiedene Ansatzpunkte könnten den Mechanismus in Zukunft stabiler, die Resistenzentwicklung langsamer machen. Denn Gene Drive an sich ist keine Methode, sondern ein Prinzip – in Kombination mit den richtigen Werkzeugen ein mächtiges, wortwörtlich bahnbrechendes Prinzip.



Das Projekt **Die Debatte** setzt sich mit Themen auseinander, die einen dringenden gesellschaftlichen Diskurs erfordern. Zu Wort kommen dabei auch kritische Stimmen, etwa zur Genschere CRISPR/Cas9. Wie die Technologie funktioniert und wie sie bereits die Biologie, Landwirtschaft und Medizin revolutioniert hat, findet sich unter:

www.die-debatte.org/thema/genchirurgie