

Paul Cullen

Chancen und Risiken von gentechnischen Modifikationen am Menschen

Opportunities and Risks of Genetic Modifications in Humans

Zusammenfassung

Als das menschliche Erbgut im Jahr 2000 entschlüsselt wurde, stellte man sich vor, nicht nur seltene Erbkrankheiten wie Sichelzellanämie, sondern auch komplexe Erkrankungen mit einer Erbkomponente wie Diabetes mellitus mittels Gentherapie bald heilen zu können. Zwanzig Jahre später ist Ernüchterung eingetreten: Derzeit gibt es nur eine Handvoll solcher Therapien, die alle für seltene Erkrankungen gedacht und sehr teuer sind. Heute ranken sich ähnliche Erwartungen um die Genschere CRISPR. Doch ist wahrscheinlich, dass auch hier Enttäuschung sich mittelfristig breit machen wird. Der Versuch, Menschen nach Erbkriterien auszuwählen oder zu ‚verbessern‘ ist nicht nur ethisch fragwürdig, sondern technisch zweifelhaft.

Schlüsselwörter: CRISPR, Gentherapie, genetische Diskriminierung

Abstract

When the sequence of the human genome was released in the year 2000, many thought it would soon be possible to use gene therapy to cure not only genetic disorders (such as sickle cell anaemia) but also complex diseases with an inherited component (such as diabetes mellitus). Twenty years later, disillusionment has set in: only a small number of very expensive gene therapies for rare diseases exist. Similarly high expectations today surround the ‘genetic scissors’ CRISPR. However, it is likely that these, too, will be disappointing in the medium-term. The attempt to select human beings based on genetic criteria, or to ‘improve’ them genetically, is not only ethically questionable but is also likely to be technically unfeasible.

Keywords: CRISPR, gene therapy, genetic discrimination

Prof. Dr. med. Paul Cullen
MVZ Labor Münster Hafenweg GmbH
Hafenweg 9-11, D-48155 Münster
p.cullen@labor-muenster.de

Das humane Genom wird sequenziert¹

Als die Sequenzierung der menschlichen Erbsubstanz im Rahmen des Humangenomprojekts im Jahre 2000 abgeschlossen wurde,² war die allgemeine Erwartung, an der Schwelle einer neuen Epoche in der Medizin zu sein. Nun, da die etwa drei Milliarden ‚Buchstaben‘ im ‚Buch des Lebens‘ entziffert seien, hieß es, würde man bald nicht nur in der Lage sein, seltene Erbkrankheiten wie etwa die Blutkrankheit Sichelzellanämie oder die Lungenkrankheit Mukoviszidose, besser zu verstehen und ursächlich zu behandeln, sondern, dass dies auch für Volkskrankheiten mit einer Erbkomponente, wie etwa den Diabetes mellitus oder die koronare Herzkrankheit gelten würde. Der US-amerikanische Präsident Bill Clinton hat die damalige Atmosphäre gut eingefangen: „Heute“, sagte er bei einer Rede im East Room des Weißen Hauses, „lernen wir die Sprache, in der Gott das Leben geschaffen hat. ... Wir sind dabei, eine neue und immense Macht zu erlangen, um heilen zu können... Die genomische Wissenschaft wird die Diagnostik, Verhütung und Behandlung der meisten, wenn nicht aller Krankheiten der Menschen revolutionieren... Wir werden in der Lage sein, Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Diabetes und Krebs ... zu heilen... Es ist denkbar, dass für unsere KindsKinder das Wort ‚Krebs‘ lediglich eine Sternenkongstellatation bezeichnen wird.“³

Anfangshoffnungen werden enttäuscht

Nun, zwanzig Jahre später, ist der Bombast verschwunden, sind die Hoffnungen deutlich leiser geworden. Erst seit wenigen Jahren sind einige Gentherapien verfügbar. Diese aber verändern die Erbsubstanz nicht, sondern wirken durch die Einbringung künstlicher Gene, die innerhalb der Zelle, aber außerhalb des Genoms die Funktion eines fehlerhaften Gens ersetzen oder ein Gen zum Ausdruck bringen, dessen Produkt eine Krankheit (wie etwa Krebs) bekämpft. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) listet derzeit gerade vier solcher Präparate auf

ihrer Webseite.⁴ Alle sind für seltene Erkrankungen gedacht und extrem teuer. Eine einzelne Dosis des Medikaments „Hemgenic“ gegen die Bluterkrankheit Hämophilie B kostet beispielsweise 3,5 Millionen US-Dollar. Zudem sind diese Therapien – wie vielleicht alle Gentherapien – mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet, wie wir in den letzten Jahren bei den gentherapeutischen Impfstoffen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 auch gesehen haben.⁵

Komplexität des Genoms höher als gedacht

In den letzten 20 Jahren ist klar geworden, dass das Bild unserer Erbsubstanz, das bei der Entschlüsselung des humanen Genoms herrschte, deutlich unterkomplex war. Obwohl die Anzahl der Gene mit etwa 23.000 wesentlich geringer war als ursprünglich gedacht (die meisten Wissenschaftler gingen von mindestens 100.000 Genen aus, die Pflanze Reis hat etwa 60.000), ist ihre Organisation wesentlich komplizierter und ihre Variabilität deutlich höher als man damals annahm. Das Dogma: Ein Gen → eine Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) → ein Eiweiß hat sich als vollkommen überholt herausgestellt. Überraschend war auch, dass die 23.000 Gene nur etwas weniger als zwei Prozent des gesamten Genoms ausmachen. Die restlichen 98% des Genoms hat man zunächst als unnütze „Gen-Wüste“, als „Relikt der Evolution“, bezeichnet. Inzwischen wissen wir, dass diese Bezeichnungen überheblich waren, denn diese Regionen sind mitnichten nutzlos, sondern für die Organisation und Expression der kodierenden Regionen von herausragender Bedeutung. Dazu kam, dass die Regulation der Gene etwa durch sogenannte epigenetische Faktoren⁶, durch kleine inhibierende Ribonukleinsäuren⁷ und durch Modifikationen des Proteingerüsts⁸, das das Genom ‚trägt‘, eine deutlich größere Rolle spielt, als die lauschenden Wissenschaftler damals im East Room des Weißen Hauses gedacht haben. Man erhielt zwar eine erste Abschrift der Partitur, musste aber dann frustriert feststellen, dass diese oft kaum zu verwenden war ohne eine Vielzahl von zusätzli-

chen Informationen, die uns heute teilweise noch fehlen. Welche Abschnitte sind zu spielen und welche sind zu überspringen? Welche werden schnell und welche langsam, welche laut und welche leise gespielt? Das alles wissen wir kaum. Zudem variieren diese Instruktionen nicht nur von Mensch zu Mensch, sondern auch von Zeit zu Zeit innerhalb des Lebens eines Menschen.

Die Quantenphysik hat uns gelehrt, dass die Materie, je feiner wir sie untersuchen, uns immer mehr entrinnt, um sich am Ende in immateriellen mathematischen Gleichungen aufzulösen. Etwas Ähnliches geschieht mit der Genetik: Je feiner wir ihre Struktur untersuchen, desto mehr entkommt sie uns, desto mehr löst sie sich in einer Matrix von komplexen Netzwerken und regulatorischen Elementen auf.

Vor diesem Hintergrund wird die in den Populärmedien, aber auch gelegentlich in der Fachpresse vorgetragene Befürchtung bzw. Hoffnung, es würde in Kürze möglich sein, die genetische Ausstattung eines Menschen, oder gar der Menschheit, mehr oder weniger beliebig zu verändern oder gar zu ‚verbessern‘, deutlich relativiert. Dennoch lohnt es sich, den neuesten und zweifelsohne mächtigsten technologischen Ansatz in dieser Richtung genauer unter die Lupe zu nehmen.

CRISPR: Die „Genschere“

Für die CRISPR/cas9-Methode⁹ (kurz „CRISPR“), die etwa 2012 entdeckt wurde, haben die Französin Emmanuelle Charpentier (1968-) und die Amerikanerin Jennifer Doudna (1964-) 2020 den Nobelpreis für Chemie gewonnen. An der Entwicklung der Methode war der Amerikaner George Church (1955-), der sogenannte „Vater des Humangenomprojekts“, ebenfalls maßgeblich beteiligt. Diese Technik, die als eine „Genschere“ oder „Genomchirurgie“ bezeichnet wird, stellt in der Tat einen Meilenstein in unseren Möglichkeiten dar, das Genom nicht nur bei Menschen, sondern bei allen Spezies, zu modifizieren. CRISPR wurde entdeckt bei Bakterien, die in der Lage sind, sich

gegen Infektionen durch Viren zu wehren, indem das genetische Material des Virus erkannt, und an Sequenzen, die beim Angreifer aber nicht beim Wirtsbakterium vorhanden sind, ‚zerschnippelt‘ und somit unschädlich gemacht wird. Die Leistung von Charpentier, Doudna und Church war es, zu erkennen, dass diese Genschere leicht ‚programmiert‘ werden kann, um jede beliebige Sequenz im Genom exakt zu erkennen und zu zerschneiden. So kann man eine bestimmte Region, etwa einen Defekt in einem Gen, passgenau herauschneiden und anschließend mit der richtigen DNS-Sequenz reparieren. Diese Methode ist nicht nur um Größenordnungen genauer als alles bisher Dagewesene, sie ist auch technisch viel einfacher und damit preiswerter. Ein Versuch kostet anstatt bisher mehrere Tausend weniger als 100 Euro und kann in jedem normal ausgestatteten molekularbiologischen Labor durchgeführt werden, und zwar innerhalb von Tagen anstatt wie bisher in mehreren Monaten.

Ein Aspekt dieser Methode von besonderer Bedeutung ist ihr Einsatz bei der befruchteten Eizelle oder beim Embryo im frühen Stadium. Denn gelingt die Genveränderung zu diesem frühen Zeitpunkt, so wird jede Zelle des Organismus das veränderte Gen tragen, einschließlich der Zellen der Gonaden (Eierstock und Hoden). Somit findet die Veränderung nicht nur im behandelten Individuum statt, sondern betrifft auch all seine Nachkommen, sowie deren Nachkommen in die ferne Zukunft hinein.

CRISPR: Erste Versuche am Menschen

Wie nicht anders zu erwarten war, dauerte es nicht lange, bis die ersten Berichte über die Anwendung dieser Methode bei menschlichen Embryonen erschienen sind. Bereits im April 2015 berichtete der chinesischer Forscher Junjiu Huang an der Sun-Yat-Sen-Universität in Guangzhou (früher Kanton) in der Sonderwirtschaftszone bei Hongkong in Süd-Ost China über den ersten Einsatz von CRISPR an angeblich nicht-überlebensfähigen menschlichen Embryonen.¹⁰ Der

Versuch, den Defekt im Hämoglobingen, der die Blutkrankheit Beta-Thalassämie verursacht, zu reparieren, gelang bei nur vier von 86 Embryonen. Zahlreiche Embryonen wiesen unbeabsichtigte Veränderungen an Stellen außerhalb der defekten Stelle im Hämoglobingen auf. Die Embryonen wurden nicht implantiert, sondern nach dem Versuch verworfen.

Im Februar 2016 genehmigte die britische Behörde für menschliche Befruchtung und Embryologie¹¹ erstmalig einen Antrag, gestellt von der Forscherin Kathy Niakan am Londoner Francis-Crick-Institut, Eingriffe in die menschliche Keimbahn mittels CRISPR vorzunehmen. Niakan gab an, mit ihrer Forschung die Ausbeute bei der künstlichen Befruchtung verbessern zu wollen. Doch dürften auch andere Ziele eine Rolle gespielt haben, wie etwa die Ausbeute an nach den Herstellungsrichtlinien für Arzneimitteln¹² aus humanen embryonalen Stammzellen hergestellten Zelllinien erheblich zu steigern. Ebenfalls scheint die Etablierung von „klinisch in der regenerativen Medizin anwendbaren Zelllinien“ bei Niakans Überlegungen eine wichtige Rolle gespielt zu haben.¹³

Etwas mehr als ein Jahr später, im August 2017, gelang es dem aus Kasachstan stammenden Uiguren Shoukrat Mitalipov und seiner Gruppe in Portland im Bundesstaat Oregon der Vereinigten Staaten von Amerika bei 42 von 58 menschlichen Embryonen einen Gendefekt für eine schwere Herzerkrankung mittels CRISPR zu ‚reparieren‘. Nicht nur hatte sich die Erfolgsquote gegenüber dem ersten Versuch von Junjui Huang in China erheblich gesteigert, sondern es wurden keine Effekte an der falschen Stelle, sogenannte ‘off-target’-Wirkungen, gesehen.¹⁴ Wie vorher in China wurden alle Embryonen nach dem Versuch vernichtet. Wichtig ist zu erwähnen, dass in dieser Studie die Eizell- und Spermienspender bezahlt wurden und die Finanzierung im Wesentlichen durch private Mittel und Regierungsmittel aus China erfolgte.¹⁵

Die „He Jiankui-Affäre“

Zunächst bestand in der wissenschaftlichen Welt Konsens, dass es aufgrund fehlender Erfahrung noch zu früh sei, mittels CRISPR modifizierte menschliche Embryonen in der Gebärmutter einer Frau und zur Reife und Geburt zu bringen. Doch dieser Konsens wurde 2018 vom Forscher He Jiankui in Shenzhen, ebenfalls in der Sonderwirtschaftszone bei Hongkong, gebrochen.¹⁶ He, der mit dem Chef eines Zentrums für künstliche Befruchtung plante, solche genetische ‚Dienstleistungen‘ anzubieten, behandelte zwei Elternpaare, bei denen der Vater jeweils HIV-positiv, die Mutter HIV-negativ war. Beide Elternpaare unterzogen sich einer künstlichen Befruchtung. He versuchte, bei den so gezeugten Embryonen mittels CRISPR das Gen, das für das Andock-Protein des HI-Virus verantwortlich ist, funktionsunfähig zu stellen.¹⁷ Hesses Ziel bestand angeblich darin, bei den Nachkommen eine HIV-Infektion zu verunmöglichen. Drei Mädchen, die als die Zwillinge Nana und Lulu sowie Amy, bekannt sind, kamen zur Welt.¹⁸ Bei Nana ist es scheinbar gelungen, beide Kopien des Zielgens zu inaktivieren, bei Lulu und Amy wurde jeweils nur eine Kopie inaktiviert. Bei Lulu wurde an einer weiteren Stelle in der Erbsubstanz eine ‘off-target’-Veränderung gefunden. Zudem ist wahrscheinlich, dass Lulu und Nana „genetische Mosaiken“ sind, das heißt, unterschiedliche Zelllinien in ihren Körpern sind von der genetischen Manipulation unterschiedlich betroffen. Inzwischen sind die drei Mädchen fast vier Jahre alt. Was ist aus ihnen geworden? Hierfür sind wir auf Daten der chinesischen Regierung angewiesen, die die Entwicklung der Kinder überwacht. Dem Anschein nach, sind Lulu und Nana glimpflich davongekommen, für Amy liegen zu unerwünschten genetischen Veränderungen bisher keine Daten vor. Nicht bekannt ist, wie es ihnen körperlich oder seelisch geht. Lulu und Nana kamen deutlich zu früh zur Welt. Für die Versuche an Nana, Lulu und Amy wurde He Jiankui zu drei Jahren Gefängnis verurteilt. Inzwischen ist er wieder auf freiem Fuß¹⁹ und hat sogar ein neues Labor gegründet.² Weltweit löste der Fall Em-

pörung aus und führte zu einem Moratorium für keimbahnverändernde Versuche beim Menschen. George Church war jedoch der Meinung, CRISPR sei trotz bisheriger Erfahrung „insgesamt eine positive Entwicklung in der Welt“, die „umsichtig reguliert“ aber nicht „abgewürgt“ werden sollte.²¹

Reaktionen auf die He Jiankui-Affäre

Das Wichtigste an den Versuchen von He Jiankui ist nicht, dass zum ersten Mal mittels der Genschere manipulierte Babys zur Welt gekommen sind. Denn es war nur eine Frage der Zeit, bis diese Technologie beim Menschen angewendet würde. Viel interessanter ist die Kritik, die von den meisten Medien und vielen Wissenschaftler geäußert wurde. So sagte etwa Hans Schöler, Deutschlands führender Stammzellforscher, in einem Interview mit dem Deutschlandfunk²², dass er und die anderen Vorstandsmitglieder der Internationalen Stammzellgesellschaft „diese Sache“ gar „verdammten“. Aber nicht aus prinzipiellen Überlegungen wird sie verdammt, sondern „weil man ... die Nebenwirkungen noch nicht erforscht und die gesellschaftliche Diskussion nicht durchgeführt hat.“

An dieser Kritik ist was dran. Als ehernes Prinzip in der Medizin gilt, Verfahren nur dann zuzulassen, wenn die Vorteile die Nachteile klar überwiegen.²³ Dieser Grundsatz des „primum nihil nocere“ („zunächst keinen Schaden anrichten“) ist besonders bei einer Technologie anzuwenden, die vererbare Veränderungen in das Erbgut einführt und somit einen prinzipiell endlosen Zeitstrahl in die Zukunft hinein verändert. Doch, wie ich an anderer Stelle geschrieben habe,²³ wirkt sie doch heuchlerisch. Denn in ‚dieser Sache‘ ist der Sündenfall bereits vor langer Zeit geschehen, als im Rahmen der Fortpflanzungsmedizin und der vorgeburtlichen Diagnostik das Konzept akzeptiert wurde, dass über Menschen prinzipiell verfügt werden kann, dass es akzeptabel ist, sie in verschiedene Güteklassen einzusortieren und solche, die bestimmte ‚Standards‘ nicht erfüllen, vor ihrer Geburt zu entsorgen. Wer diese Logik akzeptiert,

muss auch mit der Vorstellung leben, dass Versuche, das Erbgut des Menschen gezielt zu ‚verbessern‘, moralisch nicht zu beanstanden sind.

Kann der Mensch durch die Genschere „verbessert“ werden?

Wie ich anfangs erläutert habe, ist unser Verständnis der Genetik des Menschen jedoch alles andere als vollkommen. Vor einem halben Jahrhundert meinte jeder Genforscher zu wissen, was ein Gen ist. Heute existiert keine allgemeingültige Definition mehr, zu komplex sind die bekannten Interaktionen in der Erbsubstanz geworden. Ob eine Genveränderung ‚gut‘ oder ‚schlecht‘ ist, lässt sich zudem immer weniger festlegen. So ist eine Trägerschaft für die Mutation im Blutfarbstoff Hämoglobin, die zur Sichelzellanämie führt, mit Widerstand gegen Malaria assoziiert. Selbst bei Mikroorganismen, deren Erbsubstanz in vielen Tausenden, vielleicht sogar inzwischen in Millionen von Versuchen gezielt geändert worden ist, wurde bisher keine Veränderung beschrieben, die zu einer ‚Verbesserung‘ im Sinne einer erhöhten Überlebensfähigkeit des Organismus in der freien Wildbahn geführt hat. Stets wurden Verbesserungen bei einer bestimmten Eigenschaft durch eine Schwächung der allgemeinen Lebensfähigkeit erkaufte. Man denke nur an hochgezüchtete Maissorten, die zwar einen enormen Ertrag bringen, aber nur unter Einsatz von Breitbandherbiziden, die alle anderen pflanzlichen Wettbewerber tilgen, gedeihen können. Das gleiche Phänomen lässt sich allerorten in der Tierzucht identifizieren. So ist es prinzipiell (und nicht nur technisch) unwahrscheinlich, dass durch CRISPR induzierte gezielte ‚Verbesserungen‘ der Erbsubstanz von Individuen hervorgebracht werden, die im Überlebenskampf insgesamt tüchtiger sind. Dies gilt insbesondere für ‚interessantere‘ komplexe Eigenschaften wie Intelligenz oder körperliche Leistungsfähigkeit, die nicht durch einzelne Gene, sondern durch eine Vielzahl von teilweise noch nicht identifizierten genetischen Einflüssen sowie durch komplexe und ebenfalls nur unvollständig verstandene Umweltfaktoren

bestimmt werden. Und selbst wenn die verantwortlichen Gene bei solchen komplexen Eigenschaften zumindest teilweise identifiziert sind, übt jedes Gen nur eine geringe Wirkung auf das Erscheinungsbild (technisch: Phänotyp) aus. Schließlich kann es sein, dass dieselbe Eigenschaft in unterschiedlichen Individuen durch zumindest teilweise unterschiedliche genetische und Umweltfaktoren maßgeblich beeinflusst wird. Das ‚Gesetz der unbeabsichtigten Folgen‘ gilt selbst für den restriktivsten Fall, in dem es mit großer Sicherheit und ohne ‘off-target’-Effekte gelingen könnte, einen schwerwiegenden Gendefekt in der Keimbahn mittels CRISPR zu ‚reparieren‘.²⁵ Denn welche Auswirkung solche Veränderungen insgesamt auf die Überlebensfähigkeit der Nachfahren haben könnte, lässt sich nicht sagen. Die Utopie wird also – wie so oft – ausbleiben. Die Dystopie dagegen, die haben wir schon heute.

Referenzen

- 1 Basiert teilweise auf einem Vortrag des Autors im Rahmen der 3. Salzburger Bio-Ethik Dialoge „Zwischen Indikation und Optimierung“ in der Universitäts-Aula Salzburg am 14. Oktober 2022.
- 2 Das ‚offizielle‘ Ende des Humangenomprojekts war 2000, das tatsächliche Ende fand jedoch erst 2003 statt, wobei die letzten Lücken im Genom erst 2022 geschlossen wurden.
- 3 “Today, we are learning the language in which God created life. ... With this profound new knowledge, humankind is on the verge of gaining immense, new power to heal. Genome science will have a real impact on all our lives – and even more, on the lives of our children. It will revolutionize the diagnosis, prevention and treatment of most, if not all, human diseases. In coming years, doctors increasingly will be able to cure diseases like Alzheimer’s, Parkinson’s, diabetes and cancer by attacking their genetic roots. ... In fact, it is now conceivable that our children’s children will know the term cancer only as a constellation of stars.” William Jefferson Clinton, 26. Juni 2000.
- 4 Etranacogen Dezaparvovec-drlb (Hemgenix) gegen die Blutungskrankheit Hämophilie B; Talimogen Laherparepvec (Imlygic) gegen den Hautkrebs malignes Melanom; Voretigen Neparvovec-rzyl (Luxturna) gegen eine Erbkrankheit der Netzhaut mit Erblindung; Onasemnogen Apeparvovec (Zolgensma) gegen die Nervenkrankheit spinale muskuläre Atrophie. Bei den weiteren 23 Therapien auf dieser FDA-Liste handelt es sich entweder um Therapien mit fremden Zellen (z. B. aus Nabelschnurblut oder mit eigenen Zellen, die außerhalb des Körpers genetisch modifiziert worden sind), also nicht um Gentherapie im eigentlichen Sinn. U. S. Food & Drug Administration, *Approved Cellular and Gene Therapy Products*, <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
- 5 Dass es sich bei den modRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 um Gentherapien handelt, habe ich an anderer Stelle dargelegt (siehe Cullen P. et al. Zulassung der Covid-Impfstoffe: Der Kampf um den Begriff der Gentherapie, *Berliner Zeitung*, 23.3.2023, <https://www.berliner-zeitung.de/coronavirus/zulassung-der-covid-impfstoffe-der-kampf-um-den-begriff-der-gentherapie-ein-gastbeitrag-li.329963>, sowie Cullen P. et al., *Kontrafunk aktuell vom 27.3.2023*, https://kontrafunk.radio/de/?option=com_content&view=article&id=2312:kontrafunk-aktuell-vom-27-maerz-2023&catid=26).
- 6 Die ‚Epigenetik‘ bezeichnet Veränderungen der Desoxynukleinsäure (DNS) durch chemische Modifikation (Methylierung) an bestimmten ‚Schaltsequenzen‘, die beeinflussen, wie stark ein bestimmtes Gen zum Ausdruck kommt. Interessanterweise sind solche epigenetischen Veränderungen chemisch stabil und können somit vererbt werden.
- 7 Kleine inhibierende Ribonukleinsäuren (siRNA) sind etwa 25 Basenpaare lang. Sie codieren keine Proteine, sondern verbinden sich mit Boten-Ribonukleinsäuren (mRNA), wodurch sie deren normale Funktion unterbinden.
- 8 Die Erbsubstanz Desoxynukleinsäure (DNS) in einer Zelle ist etwa zwei Meter lang. Zum Verständnis: Wenn der DNS-Strang ein Zentimeter dick wäre, würde die DNS einer Zelle sich über zehntausend Kilometern erstrecken. Dieser extrem lange Faden liegt nicht ungeordnet im Zellkern herum, sondern ist auf sogenannten Histonproteinen auf exakte Weise aufgewickelt, etwa wie Bindfaden auf einer Spule. Chemische Modifikationen dieser Histonproteine, insbesondere durch Acetylierung, üben einen großen Einfluss darauf, ob die Gene in der aufgewickelten DNS zum Ausdruck kommen oder nicht.
- 9 CRISPR steht für „clustered regularly interspaced short palindromic repeats“, auf Deutsch „angehäufte, regelmäßig von Zwischenräumen unterbrochene, kurze palindromische DNA-Wiederholungen“, während cas9 sich auf das CRISPR-assoziierte-Protein-9

- bezieht. Eine palindromische Sequenz ist ein kurzer Abschnitt der doppelsträngigen DNS, die auf beiden Strängen in einer Richtung die identische Basenabfolge besitzt: z. B. 5' - GAATTC - 3' auf einem DNS-Strang und 3' - CTTAAG - 5' auf dem komplementären DNS-Strang.
- 10 Liang P. et al., *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes*, Protein & Cell, (2015); 6: 363-372, <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5>.
- 11 United Kingdom Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA.
- 12 Englisch: good manufacturing practice, GMP.
- 13 Siehe The Francis Crick Institute, *Niakan lab, Human Embryo and Stem Cell Laboratory: Human embryo genome editing licence*, <https://www.crick.ac.uk/research/labs/kathy-niakan/human-embryo-genome-editing-licence>.
- 14 Ma H. et al., *Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos*, Nature (2017); 548: 413-419, <https://doi.org/10.1038/nature23305>. In der Studie wurde ein Defekt im Gen MYBPC3 (kardiales Myosin-bindendes Protein 3), das eine sogenannte hypertrophische Kardiopathie auslöst, mittels CRISPR in menschlichen Embryonen korrigiert.
- 15 Studies conducted at Oregon Health and Science University (OHSU) were supported by OHSU institutional funds. Work in the laboratory of J.-S.K. (Jin-Soo Kim, Department of Chemistry, Seoul National University, 599 Gwanak-ro, Gwanak-gu, 151-747, Seoul, Republic of Korea) was supported by the Korean Institute for Basic Science (IBS-R021-D1). Work in the laboratory of J.C.I.B. (Juan Carlos Izpisua Belmonte, Gene Expression Laboratory, Salk Institute for Biological Studies, 10010 North Torrey Pines Road, La Jolla, 92037, California, USA) was supported by the G. Harold and Leila Y. Mathers Charitable Foundation, the Moxie Foundation and the Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust. Work at the Beijing Genomics Institute was supported by the Shenzhen Municipal Government of China (DRC-SZ [2016] 884).
- 16 Greely H. T., *CRISPR'd babies: human germline genome editing in the "He Jiankui affair"*, Journal of Law and the Biosciences (2019); 6(1): 111-183, doi: 10.1093/jlb/lsz010.
- 17 Es handelte sich um das Gen für das C-C-Motiv-Chemokinin-Rezeptor 5 (CCR5).
- 18 Marx V., *The CRISPR children*, Nat Biotechnol (2021); 39: 1486-1490. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01138-5>; Osborne H., *China Confirms Three Gene Edited Babies Were Born Through He Jiankui's Experiments*, Newsweek, 2.1.2020, <https://www.newsweek.com/china-third-gene-edited-baby-1480020>.
- 19 Regalado A., *The creator of the CRISPR babies has been released from a Chinese prison*, MIT Technology Review, 4.4.2022, <https://www.technologyreview.com/2022/04/04/1048829/he-jiankui-prison-free-crispr-babies/>.
- 20 Hayward J., *Chinese Scientist Who Claims to Have Gene Edited Babies Confirms Starting Beijing Lab*, Breitbart, 7.2.2023, <https://www.breitbart.com/asia/2023/02/07/chinese-scientist-who-claims-have-gene-edited-babies-confirms-starting-beijing-lab/>.
- 21 Siehe auch: Cohen J., *'I feel an obligation to be balanced.'* Noted biologist comes to defense of gene editing babies, Science, 28.11.2018, <https://www.science.org/content/article/i-feel-obligation-be-balanced-noted-biologist-comes-defense-gene-editing-babies>.
- 22 Hans R. Schöler im Gespräch mit Jörg Münchenberg, Deutschlandfunk, 28.11.2018.
- 23 Zumindest galt dieses Prinzip bis zur massenhaften Einführung der nur unzureichend getesteten Corona-Impfstoffen, deren Nebenwirkungsprofil sich als alarmierend herausgestellt hat.
- 24 Cullen P., *Machbarkeit und Entfremdung in der Reproduktionsmedizin. Die Utopie wird ausbleiben*, Junge Freiheit, 21.12.2018, S. 22.
- 25 Eine ähnliche Diskussion hat sich um das Thema 'gene driving' entfacht. In 'gene driving' wird die CRISPR-Technologie benutzt, um etwa bei Stechmücken, die Malaria übertragen können, ein Gen einzuführen, das sich selbst in die betroffene Bevölkerung hineintreibt und aktiv verbreitet (daher das Wort 'driving'). Die Technologie funktioniert wie folgt: Wenn eine männliche Mücke A mit dem sogenannten 'gene drive' sich mit einer weiblichen Mücke B ohne 'gene drive' paart, dann besitzt das Nachkommen zunächst genetisches Material von A und B. Aber bereits im embryonalen Stadium beginnt das 'gene drive' von A zu wirken. Es erkennt die natürliche Kopie von sich selbst in dem Chromosom, das von B geerbt wurde, und schneidet diese aus dem Genom heraus. Das B-Chromosom wird dann repariert – allerdings mit der 'gene drive'-Kopie vom A-Chromosom. So besitzt das Nachkommen nur das 'gene drive'-Gen. Derselbe Mechanismus wiederholt sich bei allen Nachkommen, die in so gut wie 100% der Fälle nur die 'gene drive'-Kopie des betroffenen Gens besitzen, im Gegensatz zu 50% der Fälle, wie dies bei der normalen Reproduktion der Fall wäre. Wendet man diese Strategie bei einem Gen an, dass für die Reproduktion notwendig ist, so kann sie sogar benutzt werden, um eine Spezies auszurotten. Solche Versuche sind bereits gemacht worden. In einer der Hauptvarianten wird ein Gen eingebracht, die die weibliche

Stechmücke unfruchtbar macht, die männliche aber nicht. Paart sich eine männliche 'gene drive'-Mücke mit einer normalen weiblichen Mücke, sind die männlichen Nachkommen fruchtbar, die weiblichen aber nicht. Nach und nach stirbt die Mücke aus, weil es immer weniger fruchtbare Weibchen gibt. Viele, die sich wegen genetischer Veränderungen von Lebensmitteln Sorgen machen, sind wegen der 'gene drive'-Technologie besonders besorgt, weil das veränderte Gen sich von allein durchsetzt und es keine Möglichkeit gibt, es nach der Freisetzung wieder 'einzusammeln'. Über die Langzeitwirkungen solcher Technologien, und über ihre komplexen Wirkungen mit anderen Spezies und der Umwelt, ist derzeit so gut wie nichts bekannt. Siehe: Baimbridge R., Smale W., *The sci-fi technology tackling malarial mosquitos*, BBC News 23.5.2022, <https://www.bbc.com/news/business-61505102>. Leider existieren bereits Überlegungen, die gene drive Technologie als Biowaffe einzusetzen, etwa in dem ein modifiziertes ansteckendes Virus verwendet wird, um eine Bevölkerung mit einem schädlichen 'gene drive'-Gen zu infizieren (siehe etwa Jeremias G. (Projektleiter), *Konflikte aus der Anwendung von Gene Drives? Eine Untersuchung zur Sondierung ihres Potenzials und möglicher Folgewirkungen*, Deutsche Stiftung Friedensforschung, <https://bundesstiftung-friedensforschung.de/blog/konflikte-aus-der-anwendung-von-gene-drives/>).

Letzter Zugriff auf sämtliche Webseiten am 6.4.2023.