



Gene-Drive-Technologie

1) Vom natürlich vorkommenden zum synthetischen Gene-Drive

Bereits in den 1920er Jahren beobachteten Wissenschaftler, dass bei einigen Organismen (z. B. Hefen, Würmer, Insekten) bestimmte Eigenschaften natürlicherweise häufiger vererbt werden, als es nach den Mendelschen Vererbungsregeln zu erwarten wäre. Diese Eigenschaften hatten zudem das Potenzial, sich sehr schnell in natürlichen Populationen auszubreiten. Es gibt verschiedene molekulargenetische Mechanismen, die solchen „egoistischen Genen“, auch „Gene-Drives“ genannt, zugrunde liegen. Bei einem dieser Mechanismen kodieren die egoistischen Gene für eine Endonuklease (homing endonuclease), die das homologe Chromosom (welches das Gen noch nicht enthält) genau an jener Stelle schneidet, an der sich das egoistische Gen selbst befindet. Bei der zelleigenen homologen Reparatur des DNA-Doppelstrangbruchs wird das Chromosom mit dem Gen als Vorlage genutzt und somit das Gen auch in das homologe Chromosom eingebaut. Ist das Gen für die Endonuklease beispielsweise ursprünglich nur auf dem mütterlichen Chromosom enthalten, wird es nach einem Doppelstrangbruch im väterlichen Chromosom in die entsprechende Region kopiert. Da nun mütterliche und väterliche Chromosomen das Gen enthalten, wird es über die Keimbahn an alle Nachkommen vererbt. Dieser Prozess kann dazu führen, dass die Häufigkeit des Gens über Generationen hinweg allmählich zunimmt und in einigen Fällen dazu führt, dass es auf allen Zielchromosomen einer Population vorhanden ist (vgl. Abb. 1: Vererbung mit Gene-Drive).

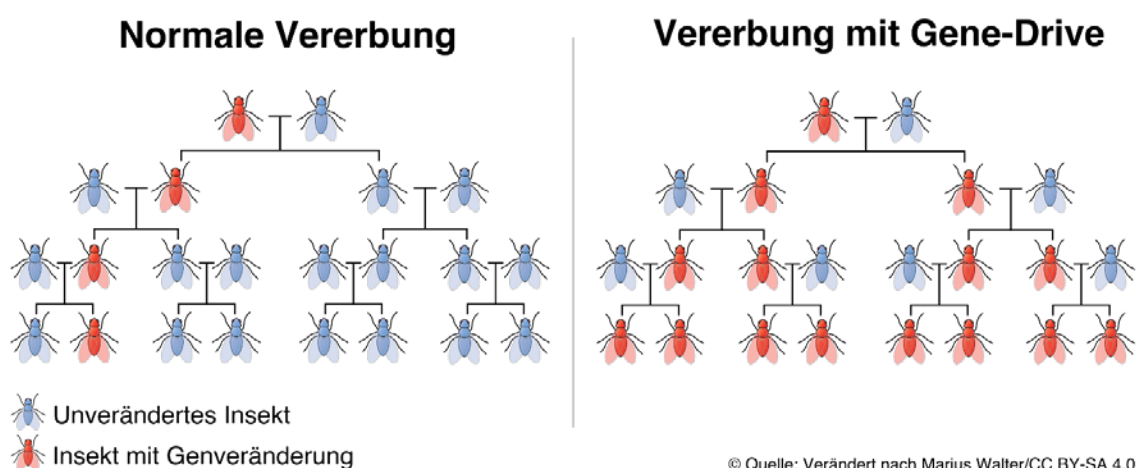
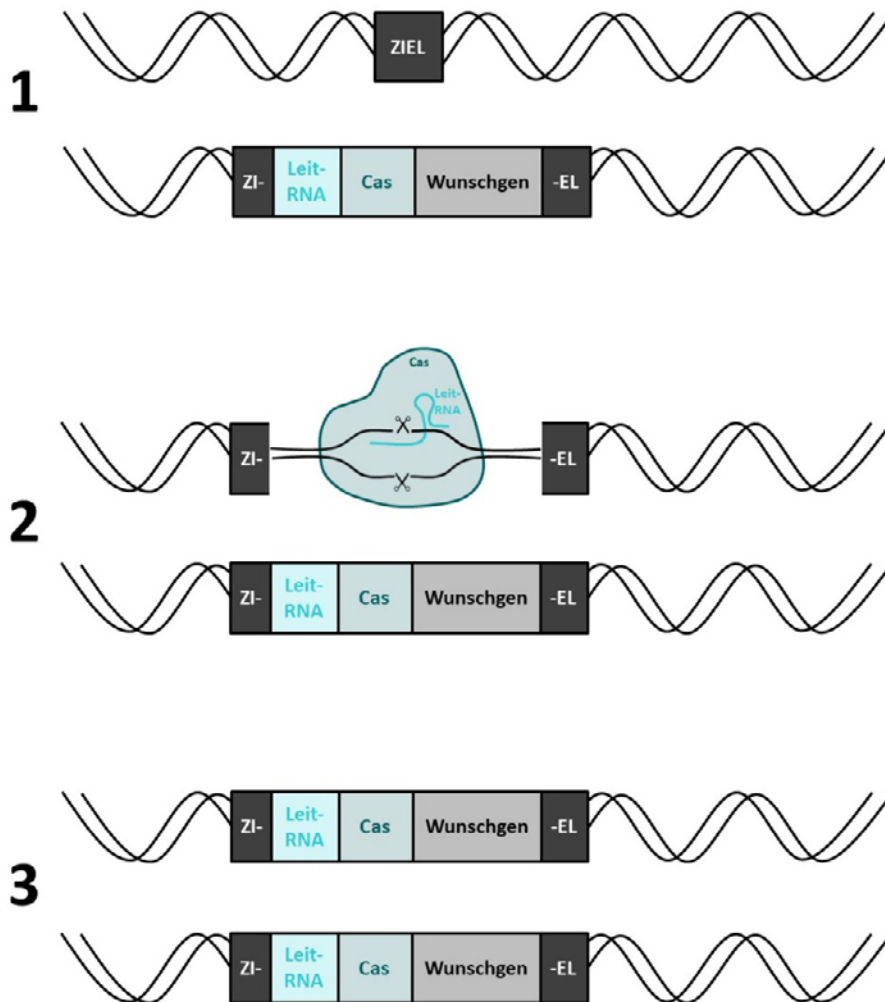


Abb. 1: Vererbung mit und ohne Gene-Drive.

Bereits Anfang der 70er Jahre versuchten Wissenschaftler diesen Gene-Drive-Mechanismus zu nutzen, um Eigenschaften in Populationen gezielt zu verändern, doch die Entwicklung war wenig erfolgversprechend, da sich die natürlich vorkommenden Endonukleasen nur schwer auf neue Ziele programmieren

lassen. Der Durchbruch erfolgte ab 2012 mit der Entwicklung des CRISPR-Cas-Systems, bei dem die Endonuklease so programmiert werden kann, dass in der Keimbahn ein Wunschgen (cargo gene) mit verbreitet wird, das den Organismus in seinen Eigenschaften verändert (siehe Abb. 2).



Grafik: Wissenschaft im Dialog, CC-BY-ND-SA-4.0. Schere: Edward Boatman, CC-BY.

Abb. 2: Der Gene-Drive kopiert sich mit Hilfe des CRISPR-Cas-Systems von einem Chromosom zum nächsten.

Neben dem CRISPR-Cas-System werden auch andere Formen des Gene-Drive eingesetzt. Beispielsweise haben Forscher schon einige Jahre vor der Entdeckung von CRISPR einen Gene-Drive entwickelt, der die Überlebensfähigkeit der Nachkommen manipuliert, ohne dabei das Erbgut zu „überschreiben“ (vgl. Medea Drive, Forschung an der Kirschesigfliege).

Die synthetischen Gene-Drives sind eine neue Form der Gentechnik, die eine potenziell dauerhafte Veränderung von Teilen des Genoms in Wildpopulationen oder die Ausrottung von Populationen bis hin zu ganzen Arten ermöglichen. Die Gene-Drive-Organismen sind so konzipiert, dass sie sich in Wildpopulati-

onen rasch ausbreiten und über ihre modifizierten Gene die genetische Zusammensetzung der Wildpopulationen schnell verändern.

Im Gegensatz zu Verfahren der Genom-Editierung, die u.a. auch das CRISPR-Cas-System nutzen, unterliegt eine durch Gene-Drive eingeführte Veränderung nicht den Mendelschen Vererbungsregeln. Gene-Drive und Genom-Editierung unterscheiden sich demnach grundlegend von einander, obwohl sie auf denselben molekularen Werkzeugen basieren.

2) Chancen und Risiken von Gene-Drive-Systemen

Bestimmte Gene-Drives können dazu genutzt werden, eine Population auszulöschen. Dies wird erreicht, indem das Geschlechterverhältnis der Nachkommen verändert oder ihre Fortpflanzungsfähigkeit verringert wird. So könnte ein Gene-Drive zum Beispiel die Unfruchtbarkeit eines Großteils der männlichen Nachkommen verursachen oder zur bevorzugten Vererbung eines der beiden Geschlechtschromosomen führen. Beispiele für Anwendungsbereiche sind invasiven Arten, Insekten, die Nutzpflanzen schädigen (z. B. Oliven- oder Mittelmeerfruchtfliege) oder humanpathogene Erreger übertragen (z. B. Malaria, Denguefieber). Der zweite Ansatz beim Einsatz von Gene-Drives ist die gezielte Veränderung von Eigenschaften eines Organismus, beispielsweise damit ein bestimmter Krankheitserreger nicht mehr effizient übertragen werden kann (z. B. Malaria).

Unabhängig von der Anwendung müssen für einen erfolgreichen Gene-Drive bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Der Zielorganismus muss sich sexuell vermehren, da der Gene-Drive nur in der Meiose und bei den Chromosomen im Zellkern (nicht in den Mitochondrien oder in Zellkernen somatischer Zellen) wirksam wird. Weiterhin sollte die Zielart über eine möglichst kurze Generationszeit verfügen, da es mehrere Generationen dauert, bis sich eine genetische Änderung innerhalb einer Population durchsetzt. Erste Laborstudien haben allerdings gezeigt, dass im Zielorganismus relativ schnell eine Resistenz gegen den CRISPR-Cas-basierten Gene-Drive entstehen kann. In diesem Fall kommt es bei der Reparatur zu einer nichthomologen End-zu-End-Verknüpfung, wobei häufig eine Mutation innerhalb der Erkennungssequenz der Endonuklease stattfindet. Die Zielsequenz ist somit für die Endonuklease nicht mehr zu identifizieren. In Folge wird die genetische Information für den Gene-Drive nicht mehr kopiert und die überproportionale Vererbung des Gene-Drives kommt zum Erliegen.

Bei den Risiken der Technologie werden ungewollte Effekte am Zielort (on-target) wie Mutationen an der DNA-Sollbruchstelle und unbeabsichtigte Effekte außerhalb des Zielortes (off-target) diskutiert. Bei den Off-Target-Effekten schneidet die RNA-gesteuerte Nuklease zum Beispiel an einer Stelle, die eine hohe Sequenzähnlichkeiten mit der Leit-RNA (guide RNA) aufweist.

Bei einer Freisetzung der veränderten Organismen in die Umwelt ist zu berücksichtigen, dass sich der Gene-Drive in der Umwelt dauerhaft etabliert (self sustaining gene drive) und beispielsweise durch die mögliche Auslöschung einer Art (vgl. Malaria-Bekämpfung) Auswirkungen auf der Ebene der Ökosysteme erfolgen.

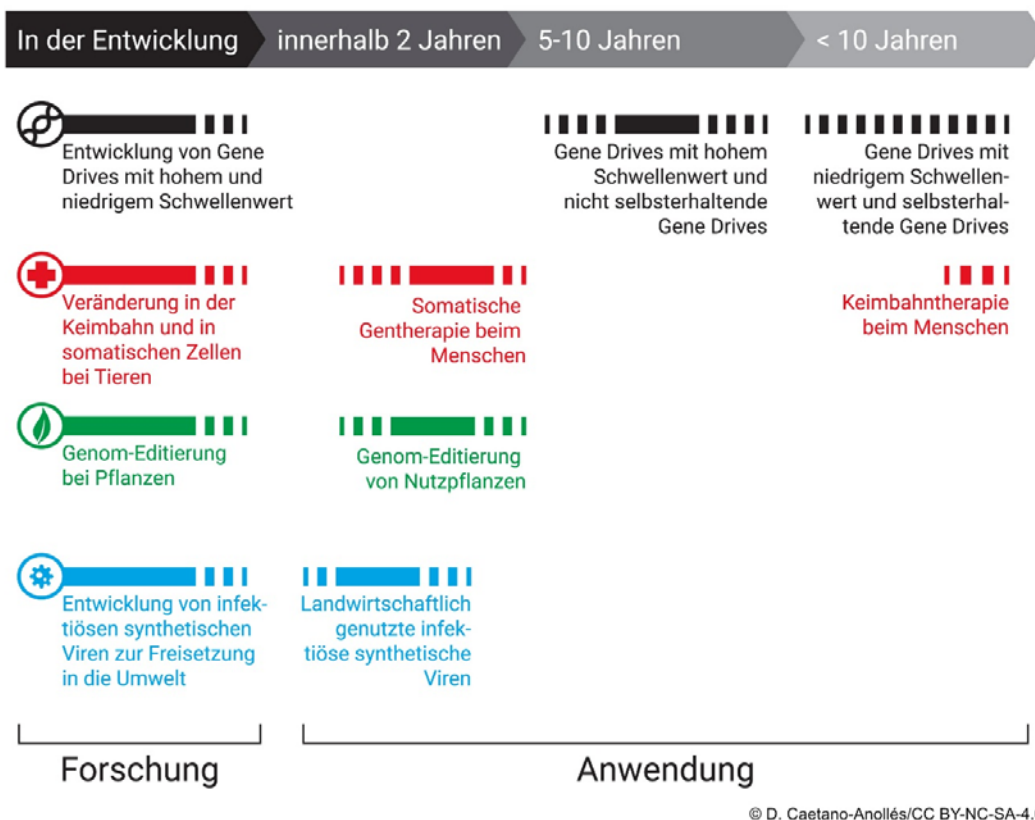


Abb. 3: Die Grafik zeigt den geschätzten Zeitraumen für Forschung und Entwicklung im Bereich der Genom-Editierung mit CRISPR-Cas9 in verschiedenen Modellsystemen.

Gene-Drives werden auch hinsichtlich ihrer Einsatzschwelle unterschieden (vgl. Abb. 3). Bei Gene-Drives mit einer hohen Einsatzschwelle (high-threshold gene drives) muss eine große Anzahl veränderter Organismen, teilweise über mehrere Generationen, freigelassen werden, damit sich der Gene-Drive zuverlässig in der Wildpopulationen verbreitet. Es wird vermutet, dass diese Gene-Drives räumlich lokalisiert sind und wieder gestoppt werden können, wenn Wildtyp-Organismen wieder ausgebracht werden. Dagegen besitzen CRISPR-basierte Gene-Drives meist eine niedrige Einsatzschwelle (low-threshold gene drives) und sind damit risikoreicher, da bereits eine geringe Anzahl veränderter Organismen genügt, damit der Drive-Prozess startet und irreversible Änderungen in der Population hervorruft. Deshalb forschen Wissenschaftler an Rückholssystemen, mit denen ein einmal aktivierter Gene-Drive gestoppt werden kann. Beispielsweise indem ein weiterer Gene-Drive freigesetzt wird, um die durch den ersten Drive induzierten Veränderungen zu „überschreiben“.

Hinsichtlich der Risiken von Gene-Drives für die Umwelt, Gesundheit oder biologische Vielfalt können vielfältige Aspekte diskutiert werden: die Invasivität, die Möglichkeit einer globalen Ausbreitung, die Ausbreitungsgeschwindigkeit, die fehlende Reversibilität oder Entfernbarkeit des Gene-Drive, der horizontale Gentransfer sowie das Potenzial zur Ausrottung oder Veränderung einer Population bzw. Art. Außerdem muss der Einsatz eines Gene Drive im Vergleich zu anderen, bestehenden Technologien bewertet werden, mit denen dieselben Ziele erreicht werden können (z. B. Insektizide, Sterile-Insekten-Technik).

Derzeit gibt es nur sehr wenige zuverlässige Daten zur Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich einer Freisetzung von Gene-Drive-Organismen in die Umwelt. Experimente sind auf Laborbedingungen und Laborstämme beschränkt und viele Forschungsprojekte befinden sich in einem frühen Entwicklungsstadium.

3) Bewertung und ethische Fragen zum Einsatz von Gene-Drives

Beim Einsatz von Gene-Drives kann von einem Paradigmenwechsel gesprochen werden: Bei bisherigen Ansätzen soll die genetische Veränderung auf die ausgebrachten Organismen begrenzt bleiben und deren Vermehrung verhindert werden. Im Gegensatz dazu wird durch Gene-Drives eine Verbreitung gentechnisch veränderter Organismen in der Wildpopulation ausdrücklich angestrebt. Der Einsatz von Gene-Drive-Organismen kann somit erhebliche Auswirkungen auf Menschen, Tiere, Pflanzen und Ökosysteme haben und auch zukünftige Generationen beeinflussen.

Beispiele für ethische Diskussionspunkte:

- Gesundheit: Bekämpfung von Krankheiten (z. B. Malaria)
- Naturschutz: Darf der Mensch eine Art auslöschen? Welche Auswirkungen hat der Verlust bestimmter Arten auf ein Ökosystem?
- Wirtschaftliche Interessen: Entwicklung von Gene-Drives für den Einsatz in der Landwirtschaft gegen Insekten und invasive Unkräuter; Resistenzen für Herbizide und Pestizide könnten durch einen Gene-Drive rückgängig gemacht werden, um die bisher wirkungslosen chemischen Substanzen wieder gewinnbringend einsetzen zu können
- Generationengerechtigkeit: Die Generationengerechtigkeit verlangt, dass die Bedürfnisse und Interessen künftiger Generationen für das Handeln der heutigen Generation moralisch relevant sind. Durch die geographische Ausdehnung und die Veränderung in der Keimbahn der Organismen kann ein Gene-Drive auch Folgen für zukünftige Generationen haben. Fragen könnten sein: Wie würde sich der Einsatz eines Gene-Drive auf die Fähigkeit künftiger Generationen auswirken, die Umwelt zu nutzen, um ihre eigene Gesundheit und ihr Wohlergehen sicherzustellen? Wie reversibel ist der Einsatz des Gene-Drive, so dass künftige Generationen über die Nutzung selbst entscheiden können?
- Dual-Use-Problematik: Mit welcher Absicht werden Gene-Drives eingesetzt? Problem des doppelten Verwendungszweckes, zum Beispiel Verbesserung der Gesundheit versus Schaden von Mensch und Umwelt oder friedliche versus nicht-friedliche Nutzung

Quellen- und Abbildungsnachweise:

Text verändert nach... (abgerufen im März 2020)

<https://www.ethikrat.org/weitere-veranstaltungen/gene-drive-vererbungsturbo-in-medizin-und-landwirtschaft/>

http://www.zkbs-online.de/ZKBS/DE/03_Fokusthemen/Gene-Drive-Systeme/Gene-Drive-Systeme_node.html

https://naturwissenschaften.ch/organisations/geneticresearch/topics/synthetic_biology

<https://www.science.org.au/support/analysis/reports/synthetic-gene-drives-australia-implications-emerging-technologies/gene>

Philip T. Leftwich, Matthew P. Edgington, Tim Harvey-Samuel, Leonela Z. Carabajal Paladi-no, Victoria C. Norman, Luke Alphey; Recent advances in threshold-dependent gene drives for mosquitoes. *Biochem Soc Trans* 19 October 2018; 46 (5): 1203–1212. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20180076>

Critical Scientists Switzerland (CSS), European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER), Vereinigung Deutscher Wissenschaftler (VDW). Gene Drives – A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations. <https://genedrives.ch/de/bericht>

Abb. 1: Grafik: Verändert nach Marius Walter/[CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Abb. 2: Grafik: Wissenschaft im Dialog, [CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Schere: Edward Boatman, [CC-BY](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Abb. 3: D. Caetano-Anollés, [CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Stand: 03/2020; Text: T. Fendt; Layout und Redaktion: max-wissen-Team