



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Neue Folge | Vorabdruck | Nummer 418

Veränderbarkeit des Genoms – Herausforderungen für die Zukunft

Programm und Kurzfassungen
der Vorträge für die Jahresversammlung
22. und 23. September 2017 in Halle (Saale)

Herausgegeben von Jörg Hacker, Präsident der Akademie



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2017

NOVA ACTA LEOPOLDINA

Abhandlungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

NEUE FOLGE

VORABDRUCK

NUMMER 418

Veränderbarkeit des Genoms – Herausforderungen für die Zukunft

Programm und Kurzfassungen
der Vorträge für die Jahresversammlung
22. und 23. September 2017 in Halle (Saale)

Herausgegeben von Jörg Hacker, Präsident der Akademie



**Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina –
Nationale Akademie der Wissenschaften, Halle (Saale) 2017**

Redaktion: Dr. Michael KAASCH und Dr. Joachim KAASCH
Titelbild: fotolia.com – ibreakstock

Die Schriftenreihe Nova Acta Leopoldina erscheint bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, Bundesrepublik Deutschland.

Die Schriftenreihe wird gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie das Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitalisierung des Landes Sachsen-Anhalt.

Die Abkürzung ML hinter dem Namen der Autoren steht für Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.

© 2017 Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V. – Nationale Akademie der Wissenschaften
Postadresse: Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale), Postfachadresse: 110543, 06019 Halle (Saale)
Hausadresse der Redaktion: Emil-Abderhalden-Straße 37, 06108 Halle (Saale)
Tel.: +49 345 47239134
Fax: +49 345 47239139

Printed in Germany 2017

Herausgeber: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER, Präsident der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften

Gesamtherstellung: unicom Werbeagentur GmbH
Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Inhalt

Programm

Freitag, 22. September 2017

Feierliche Eröffnung	7
Sitzung I	8
Sitzung II	8
Abendvortrag	8

Samstag, 23. September 2017

Sitzung III	9
Sitzung IV	9
Podiumsdiskussion	10
Sitzung V	10
Schlusswort	10

Kurzfassungen der Vorträge

Festvortrag

Winnacker, Ernst-Ludwig: Evolution – Natürlich oder von Menschenhand 11

Sitzung I / Grundlagen programmierbarer Gen-Scheren

Boch, Jens: TALENs – Programmierbare Gen-Scheren für Pflanzen..... 12

Charpentier, Emmanuelle: CRISPR/Cas9 – Durchbruch für das *genome editing*:
Anfänge und Überblick..... 12

Jaenisch, Rudolf: Stammzelltechnologie, *gene editing* und Krankheitsforschung... 13

Sitzung II / Genome editing in klinischer Forschung

Olson, Eric N.: Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie
mittels *genome editing*..... 14

Fehse, Boris: *Genome editing* für die Behandlung von HIV-Infektionen..... 14

Abendvortrag

Meyer, Axel: Wie die Gene unser Leben bestimmen und warum Frauen
anders sind als Männer 16

Sitzung III / Perspektiven der Anwendung

Bier, Ethan: Die Anwendungen von CRISPR-basierten *Gene-drive*-Systemen 17

Sahin, Ugur: Targeting des Mutanoms für die Immuntherapie gegen Krebs:
Genomisch maßgeschneiderte Medikamente für jeden Krebspatienten 17

Bock, Ralph: Präzisionschirurgie in Pflanzengenomen: Methoden, Anwendungen
und regulatorische Konsequenzen 19

Sitzung IV / Gesellschaftliche Perspektiven

Stroebe, Wolfgang: Gäbe es in Deutschland einen Markt für genetisch
veränderte Nahrungsmittel? – Eine sozialpsychologische Analyse 19

Lovell-Badge, Robin: Pro und Contra von *genome editing* in humanen
Embryonen 20

Sitzung V / Internationale rechtliche Perspektiven

<i>Levy-Lahad, Ephrat: Genome editing an humanen Embryonen:</i> Regulierung in Israel und ethische Perspektiven.....	21
<i>Greenfield, Andy: Genome editing an humanen Embryonen:</i> Regulierung in Großbritannien und ethische Perspektiven.....	21
<i>Taupitz, Jochen: Genome editing an humanen Zellen vor dem Hintergrund des Embryonenschutzgesetzes.....</i>	22

Dank

Wir danken der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung der Jahresversammlung.



Alfried Krupp von Bohlen
und Halbach-Stiftung

Wir danken der Wilhelm und Else Heraeus-Stiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung bei der Realisierung eines Schülerprogramms, das in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte (GDNÄ) ausgewählten Schülerinnen und Schülern eine Teilnahme an der Leopoldina-Jahresversammlung ermöglicht.



Freitag, 22. September 2017

9:00 – 13:00

| Feierliche Eröffnung

Musikalische Eröffnung

Hallensia Quartett

Begrüßung

Gunnar Berg ML, Halle (Saale)

Vizepräsident der Leopoldina

Ansprache

Jörg Hacker ML, Halle (Saale)

Präsident der Leopoldina

Verleihung von Preisen und Medaillen

Jörg Hacker ML, Halle (Saale)

Präsident der Leopoldina

- Cothenius-Medaille
- Carus-Medaille
- Schleiden-Medaille
- Mendel-Medaille
- Leopoldina-Preis für junge Wissenschaftler
- Georg-Uschmann-Preis für Wissenschaftsgeschichte

10:20 – 10:50

| Kaffeepause

Begrüßung

Jörg Hacker ML, Halle (Saale)

Präsident der Leopoldina

Grußwort

Armin Willingmann

Minister für Wirtschaft, Wissenschaft und

Digitalisierung des Landes Sachsen-Anhalt

Grußwort

Georg Schütte

Staatssekretär, Bundesministerium

für Bildung und Forschung

Rede

Die Verantwortung der Wissenschaft gegenüber Politik und Öffentlichkeit

Rolf-Dieter Heuer ML, Bad Honnef

11:50 – 12:00

| Pause

Einführung in den Festvortrag

Jörg Hacker ML, Halle (Saale)
Präsident der Leopoldina

Festvortrag

Evolution – Natürlich oder von Menschenhand

Ernst-Ludwig Winnacker ML, München

13:00 – 14:00 | Mittagessen

Sitzung I | Grundlagen programmierbarer Gen-Scheren

Moderation:

Franz Hofmann ML, München

14:00 – 14:45

TALENs –

Programmierbare Gen-Scheren für Pflanzen

Jens Boch, Hannover

14:45 – 15:30

CRISPR/Cas9 – Durchbruch für das *genome editing*: Anfänge und Überblick*

Emmanuelle Charpentier ML, Berlin

15:30 – 16:15

Stammzelltechnologie, *gene editing* und Krankheitsforschung*

Rudolf Jaenisch ML, Cambridge, MA (USA)

16:15 – 16:45 | Kaffeepause

Sitzung II | *Genome editing* in klinischer Forschung

Moderation:

Claus R. Bartram ML, Heidelberg

16:45 – 17:30

Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie mittels *genome editing**

Eric Olson, Dallas (USA)

17:30 – 18:15

Genome editing für die Behandlung von HIV-Infektionen

Boris Fehse, Hamburg

20:15 | Abendvortrag

Moderation:

Jörg Hacker ML, Halle (Saale)

Wie die Gene unser Leben bestimmen und warum Frauen anders sind als Männer

Axel Meyer ML, Konstanz

* Die wissenschaftlichen Vorträge werden in Englisch gehalten und simultan ins Deutsche übersetzt.

Samstag, 23. September 2017

Sitzung III	 Perspektiven der Anwendung
	Moderation: <i>Martin J. Lohse ML, Berlin</i>
8:30 – 9:15	Die Anwendungen von CRISPR-basierten <i>Gene-drive</i>-Systemen* <i>Ethan Bier, San Diego (USA)</i>
9:15 – 10:00	Targeting des Mutanoms für die Immuntherapie gegen Krebs: Genomisch maßgeschneiderte Medikamente für jeden Krebspatienten* <i>Ugur Sahin, Mainz</i>
10:00 – 10:45	Präzisionschirurgie in Pflanzengenomen: Methoden, Anwendungen und regulatorische Konsequenzen <i>Ralph Bock ML, Potsdam-Golm</i>
10:45 – 11:15	 Kaffeepause
Sitzung IV	 Gesellschaftliche Perspektiven
	Moderation: <i>Frank Rösler ML, Hamburg</i>
11:15 – 12:00	Gäbe es in Deutschland einen Markt für genetisch veränderte Nahrungsmittel? – Eine sozialpsychologische Analyse <i>Wolfgang Stroebe ML, Groningen (NL)</i>
12:00 – 12:45	Pro und Contra von <i>genome editing</i> in humanen Embryonen* <i>Robin Lovell-Badge, London (UK)</i>
12:45 – 14:30	 Mittagessen

14:30 – 16:30 | **Podiumsdiskussion**

Moderation:

Kathrin Zinkant, Süddeutsche Zeitung Berlin

Pro und Contra der Keimbahntherapie und der nicht erblichen somatischen Gentherapie

Claus R. Bartram ML, Heidelberg

Silja Vöneky, Freiburg

Bettina Schöne-Seifert ML, Münster

Volker Gerhardt, Berlin

Bettina Keller, Junge Akademie, Berlin

16:30 – 17:00 | **Kaffeepause**

Sitzung V | **Internationale rechtliche Perspektiven**

Moderation:

Ursula M. Staudinger ML, New York (USA)

17:00 – 17:45

Genome editing an humanen Embryonen: Regulierung in Israel und ethische Perspektiven*

Ephrat Levy-Lahad, Jerusalem (Israel)

17:45 – 18:30

Genome editing an humanen Embryonen: Regulierung in Großbritannien und ethische Perspektiven*

Andy Greenfield, Harwell (UK)

18:30 – 19:15

Genome editing an humanen Zellen vor dem Hintergrund des Embryonenschutzgesetzes

Jochen Taupitz ML, Mannheim

19:15 | **Schlusswort**

Ulla Bonas ML, Halle (Saale)

Vizepräsidentin der Akademie

20:30 – 22:00 | **Empfang und Abendessen des Präsidiums (Gesonderte Einladung)**

Ort:

DORMERO Kongress- & Kulturzentrum Halle (Saale)

Leipziger Straße 76 (Fußgängerzone)

Franckestraße 1 (Einfahrt DORMERO Parkhaus)

06110 Halle (Saale)

Kurzfassungen der Vorträge

Festvortrag

Ernst-Ludwig Winnacker ML, München

Evolution – Natürlich oder von Menschenhand

Evolution ist ein stochastischer Prozess. Nach Darwin vollzieht er sich an und in Populationen lebender Organismen. Populationen bringen einzelne Individuen hervor, die sich bei einer Veränderung der äußeren Umstände besser anpassen als andere. Diese Veränderungen können Katastrophen aller Art, wie Hungersnöte, Dürreperioden oder Überschwemmungen, aber auch subtilerer Natur, wie Allergien oder Krankheitsresistenzen, sein.

Die Unterschiede zwischen Individuen entstehen bei höheren Organismen im Prozess der Reduktionsteilung (Meiose) bei der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle, einem Prozess, in dem es zu einem ungesteuerten Austausch zwischen Teilen des Erbguts von Mutter und Vater kommt. Deswegen sind einzelne Organismen einer bestimmten Spezies immer verschieden. Die Verschiedenheit spiegelt sich in Veränderungen des Erbguts, des sogenannten Genotyps, wider. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass gezielte Veränderungen des Erbguts zu gezielten Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild (Phänotyp) eines Organismus führen.

Dies ist einfacher gesagt als getan. Lange Zeit hindurch standen einem solchen Vorhaben (1.) ein Mangel an geeigneten Technologien und (2.) die Komplexität des Genoms, insbesondere des menschlichen Genoms, entgegen. Mit der Erfindung der CRISPR/Cas-Methode scheint Teil (1.) behoben. Das *genome editing* ist heute eine Standardmethode in der biologischen Grundlagenforschung. Es bleibt die Komplexität des menschlichen Genoms, die kaum verstanden ist.

Der Vortrag wird versuchen, die wissenschaftlichen, juristischen und ethisch/moralischen Grenzen unserer Möglichkeiten bei dem Versuch, die Evolution des Menschen gezielt zu beeinflussen, aufzuzeigen.

Wissenschaftliche Vorträge

Jens Boch, Hannover

TALENs – Programmierbare Gen-Scheren für Pflanzen

TALEs (*transcription activator-like effectors*) haben *genome editing* revolutioniert, da sie das erste molekulare Werkzeug mit einer einfach zu reprogrammierenden und hoch-spezifischen DNA-Bindekapazität waren. Sie stammen aus pflanzenpathogenen *Xanthomonas*-Bakterien, die diese Proteine als Waffen zur Umprogrammierung von Wirtszellen für eine erfolgreiche Infektion nutzen. Hier funktionieren TALEs als molekulare Schalter zur Kontrolle der Expression von Pflanzengenen. Die Stärke der TALEs liegt in ihrer modularen DNA-Bindedomäne, die aus 34-Aminosäure-Wiederholungen („Repeats“) besteht. Jeder „Repeat“ erkennt eine Base der DNA über eine einzige Aminosäure. Die Art dieser Aminosäure bestimmt, welche Base gebunden wird. Ein gezielter Zusammenbau der Reihenfolge an „Repeats“ resultiert demzufolge in jeder gewünschten DNA-Bindespezifität. Fusionen von TALEs an Nukleasen – genannt TALEN – haben diese in molekulare Scheren verwandelt, welche die DNA an präzisen Stellen im komplexen Erbgut schneiden können und damit Wissenschaftlern weltweit eine einfache Anwendung des gezielten *genome editing* ermöglichen. Seitdem wurden TALEN zur Züchtung vieler bedeutender Nutzpflanzen und Nutztiere mit der großen Erwartung angewandt, hiermit dringende Anforderungen in der Landwirtschaft zu erfüllen. 2015 wurden mit TALEN veränderte Designer-Immunzellen genutzt, um Menschen von Krebs zu heilen. Dies zeigt die atemberaubende Leistungsfähigkeit und das Potenzial dieses flexibelsten aller „*genome editing*“-Werkzeuge.

Emmanuelle Charpentier ML, Berlin, Umeå (Schweden)

CRISPR/Cas9 – Durchbruch für das *genome editing*: Anfänge und Überblick

Das CRISPR/Cas9-System ist eine erst kürzlich entwickelte transformative Technologie in den Biowissenschaften. Es ermöglicht in vielfältiger Weise schnell, effizient und zielgerichtet Genome zu editieren (*genome editing*), Chromosomen zu markieren und die Genregulation in einzelnen Zellen und ganzen Organismen zu beeinflussen. Das System besteht aus Cas9, einem Enzym, das mittels einer Leit-RNA programmiert werden kann, um ortsspezifisch DNA-Sequenzen von Interesse zu verändern. Das System ist effizient, vielseitig einsetzbar und leicht programmierbar.

CRISPR/Cas9-Forschung ist zu einem der dynamischsten und sich am schnellsten entwickelnden Felder in den Biowissenschaften herangewachsen und für zukünftige biotechnische und biomedizinische Anwendungen vielversprechend. Das CRISPR/Cas9-System ist vom Design her bemerkenswert einfach, nahezu ein *Plug-and-Play*-Verfahren, das leicht für eine Vielzahl von *Gene-Targeting*-Prozessen angewendet werden kann. Dieses System wird außerordentlich breit eingesetzt, so u. a. zur Erzeugung transgener Tiere, zur genetischen Veränderung von verschiedenen eukaryotischen Zelllinien und zur genetischen Veränderung von Pflanzen, insbesondere Nutzpflanzen. Biotechfirmen bieten CRISPR/Cas9-basierte Produkte an, und mindestens drei solcher Unternehmen sind in den letzten Jahren gegründet worden, um die Technologie für die Behandlung von schwerwiegenden genetischen Erkrankungen des Menschen weiterzuentwickeln. Es werden möglicherweise noch viel mehr solcher Firmen entstehen. Die Technologie hat sowohl in der Biotechnologie als auch in der Pharmazieindustrie Interesse gefunden – nicht nur, um ihr Potential für stark vereinfachte Bioproduktionen und Screenings auszuschöpfen, sondern auch, um die Technologie direkt für die Behandlung schwerwiegender menschlicher Erkrankungen einzusetzen. Das CRISPR/Cas9-System ist längst ein integraler, wichtiger Bestandteil der Toolbox für Forscher geworden, die beabsichtigen, Erbinformationen zu verändern durch das gezielte Einführen oder die gezielte Korrektur von Mutationen, durch Gensatz, durch die Modifizierung der DNA oder durch die Modulation der Transkription in einer Zelle oder in einem Organismus – die Zahl der Anwendungen dieser bahnbrechenden Technologie steigt in einem rasanten Tempo stetig weiter.

Rudolf Jaenisch ML, Cambridge (MA, USA)

Stammzelltechnologie, *gene editing* und Krankheitsforschung

Embryonale Stammzell(ES)-Technologien und induzierte pluripotente Stammzell(iPS)-Technologien in Verbindung mit Methoden des *genome editing* haben unsere Fähigkeit, Entwicklung und Krankheit in definierten *In-vitro*-Zellkultursystemen zu untersuchen, revolutioniert. Ich werde die Nutzung von CRISPR/Cas-vermitteltem *genome editing* zur Erzeugung von Mäusen, die spezifische Mutationen tragen, und zur Erzeugung menschlicher ES-Zellen mit krankheitsrelevanten genetischen Veränderungen zusammenfassen. Mein Labor untersucht Autismuszustände (wie das Rett-Syndrom und das Fragile-X-Syndrom) und neurodegenerative Erkrankungen (wie Parkinson- und Alzheimer-Erkrankung). Der Vortrag veranschaulicht das Leistungsvermögen dieser neuen Technologien, um Einblicke in die Pathogenese von Erkrankungen zu bekommen und neue therapeutische Strategien zu entwickeln.

Eric N. Olson, Dallas (TX, USA)

Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie mittels *genome editing*

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) ist eine schwere, progressive Muskelerkrankung, die durch Veränderungen im *Dystrophin*-Gen verursacht wird, das ein großes intrazelluläres Protein kodiert, welches die Unversehrtheit von Muskelzellmembranen gewährleisten soll. Über 4000 verschiedene DMD-Veränderungen sind bei Menschen identifiziert worden. Die Mehrzahl der Veränderungen sind Deletionen, die sich in Hotspots anhäufen. Daher kann das Überspringen von aus dem Raster geratenen Exons möglicherweise das Leseraster des Dystrophin-Proteins wiederherstellen. Wir haben CRISPR/Cas9 eingesetzt, um neue Mausmodelle mit DMD zu erzeugen, denen die am häufigsten deletierten Dystrophin-Exons des Menschen fehlen. Zur dauerhaften Korrektur der DMD durch das Überspringen mutierter *Dystrophin*-Exons *in vivo* haben wir in postnatalem Muskelgewebe das Adeno-assoziierte Virus-9 (AAV9) eingesetzt, um CRISPR/Cas9-*gene-editing*-Bestandteile in dystrophische Mäuse zu integrieren, eine Methode, die wir Myoediting nennen. Wir haben die Myoediting-Methode an vielen Formen von DMD-Mutationen in Muskelzellen optimiert, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) stammten, welche aus Blutproben von DMD-Patienten erzeugt worden waren. Es werden die Möglichkeiten und Herausforderungen erörtert, durch *genome editing* zu einer dauerhaften Beseitigung von krankheitsverursachenden Veränderungen zu kommen, die für DMD und andere monogene Störungen verantwortlich sind.

Boris Fehse, Hamburg-Eppendorf

Genome editing für die Behandlung von HIV-Infektionen

Ungeachtet großer Behandlungsfortschritte bleibt die Infektion mit Humanem Immunodefizienz-Virus (HIV) eine unheilbare Erkrankung, die in voller Ausprägung als *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) jährlich mehr als 1 Million Todesopfer fordert. Für das *genome editing* bietet die HIV-Infektion mehrere potentielle Angriffspunkte. Da sind zum einen die Rezeptoren, welche das Virus als Eintrittspforten benutzt. Hier ist insbesondere der Chemokinrezeptor CCR5 interessant, der als Korezeptor für die sogenannten R5-tropen Stämme eine zentrale Rolle in der initialen Infektion spielt. Eine natürlich vorkommende Deletionsvariante (CCR5 Δ 32) schützt homozygote Träger nahezu vollständig vor HIV. Der Schutz kann prinzipiell auch noch

nach bereits erfolgter Infektion aufgebaut werden, wie der Fallbericht des „Berlin-Patienten“ (Heilung nach Infusion allogener Blutstammzellen von einem CCR5 Δ 32-homozygoten Spender) zeigt. Basierend darauf wurden Konzepte zur genetischen Zerstörung („*Knockout*“) des CCR5 bei HIV-Patienten mithilfe sogenannter Designernukleasen entwickelt; während sich eine CCR5-spezifische Zinkfinger-nuklease bereits in der klinischen Testung befindet, steht die klinische Erprobung von CCR5-TALEN (u. a. aus unserem Labor) und CRIPSR/Cas-Systemen noch aus. Alternativ zum CCR5 gilt auch das HI-Virus selbst als interessantes Ziel für *genome-editing*-Ansätze. Hierzu wurde eine hochaktive Rekombinase (Brec1) entwickelt, die integrierte Proviren aus dem Genom infizierter Zellen ausschneiden und diese quasi heilen kann. Insgesamt ist die HIV-Infektion aufgrund der definierten Angriffspunkte wie auch der guten Zugänglichkeit der Blutzellen ein ideales Ziel für *genome-editing*-basierte Therapieansätze.

Abendvortrag

Axel Meyer ML, Konstanz

Wie die Gene unser Leben bestimmen und warum Frauen anders sind als Männer

Wir sind schon von Geburt an nicht alle gleich. Jeder Mensch ist, mit Ausnahme eineiiger Zwillinge, genetisch ein klein wenig anders. Nicht besser oder schlechter, aber anders. Wie stark bestimmen uns unsere Gene? Was ist typisch für Männer, was ist typisch für Frauen? Das Geschlecht ist der fundamentalste aller Unterschiede zwischen Menschen, ja zwischen den allermeisten Lebewesen. Dieser Unterschied geht zurück bis ganz an die Basis der Biologie. Dieser Unterschied steht auch für die Frage aller Fragen, die uns ein Leben lang begleiten wird: Wer sind wir? Wie sind wir zu dem geworden, was wir sind? Warum verhalten wir uns so, wie wir es tun? Viele Krankheiten haben zumindest teilweise genetische Ursachen, und wir bekommen gesunde oder mutierte Versionen von Genen von unseren Vorfahren. Dabei entscheidet auch das Glück oder Pech, welche Gene wir von unseren Eltern und Großeltern bekommen haben. Unsere Eltern können wir uns bekanntermaßen nicht aussuchen. Unsere Gene sind daher auch unser Schicksal. Wie funktioniert diese genetische Lotterie des Lebens? Und wo endet die Macht der Gene, und was lässt sich durch Ernährung, Erziehung und Kultur ändern? Ein einmaliges genetisches Los ist jedem von uns gegeben, wir können nur versuchen, das Beste daraus zu machen!

Der Vortrag erläutert, was zu heiß debattierten Themen wie Geschlecht versus Gender, Intelligenz und Homosexualität bekannt ist.

Wissenschaftliche Vorträge

Ethan Bier, San Diego (CA, USA)

Die Anwendungen von CRISPR-basierten *Gene-drive*-Systemen

Die klassischen Regeln der Mendelschen Vererbung bedingen verschiedene bedeutende Einschränkungen für die Genmanipulation von Organismen (z. B. zufällige Segregation von entfernten Loci und die gemeinsame Vererbung von eng verknüpften Loci). In diesem Vortrag erörtere ich, wie diese „passiven“ Vererbungsregeln durch eine neue Form der „aktiven Genetik“ ersetzt werden können. Die aktiven genetischen Elemente basieren auf einer sich selbst ausbreitenden Konfiguration von CRISPR/Cas9-Komponenten. In Fruchtfliegen können aktive genetische Elemente auf die homologen Chromosomen sowohl in Körper- als auch in Keimbahnzellen einwirken. Dies führt zu einer Vererbung auf nahezu alle nachfolgenden Generationen – ein Phänomen, das oft als *gene drive* (Gen-Drift) bezeichnet wird. Ähnliche Ergebnisse, die auch in Moskitos und in der Hefe erzielt wurden, öffnen die Tür für eine neue Ära der Genetik, in der die Gesetze der traditionellen Mendelschen Vererbung bei einer großen Anzahl von Anwendungen umgangen werden können. Ich betrachte die Auswirkungen dieser grundlegend neuen Form der „aktiven Genetik“, ihren Einsatz im Bereich *gene drive*, verschiedene genetische Hilfselemente, die zum Update von *Gene-drive*-Systemen verwendet werden können, neutralisierende Elemente, die die Verbreitung von *gene drives* in der Population einfrieren können, *Split-drive*-Strategien, die genetische Manipulationen in neuen und bestehenden Modellsystemen beschleunigen könnten, und ethische Überlegungen sowie solche zur Biosicherheit, die mit derartigen aktiven genetischen Elementen verbunden sind.

Ugur Sahin, Mainz

Targeting des Mutanoms für die Immuntherapie gegen Krebs: Genomisch maßgeschneiderte Medikamente für jeden Krebspatienten

Die Etablierung der Immuntherapie als Standard der Gesundheitsversorgung ist einer der wichtigsten medizinischen Durchbrüche für die Onkologie. Die Erforschung der Wirkungsweise erfolgreicher Krebsimmuntherapien brachte Krebsmutationen als mögliche T-Zell-Antigene ins Rampenlicht. Somatische Krebsmutationen sind

ideale Targets für die Immuntherapie gegen Krebs, da sie im gesunden Gewebe nicht exprimiert werden und als potenzielle Neoantigene durch das reife T-Zell-Repertoire erkannt werden können. Ein systematisches therapeutisches Targeting wurde bisher durch die Tatsache behindert, dass jeder Tumor eines Patienten einen einzigartigen Satz von Mutationen (das „Mutanom“) besitzt, der zuerst identifiziert werden muss.

Wir haben vor kurzem das Konzept der Krebs-Mutanom-Immuntherapie mittels eines mRNA-basierten Ansatzes eingeführt, um das Immunsystem gegen das gesamte Spektrum der individuellen Krebsmutationen zu mobilisieren. Der Ansatz umfasst die umfassende Identifizierung von Mutationen in klinischen Tumorproben durch *Next-generation-Sequenzierung*, computergestützte Vorhersage von Neo-Antigenen und durch das Design und die Herstellung eines Impfstoffs, der die einzigartigen multiplen Targets im jeweiligen Patienten kodiert. Durch die Lösung wichtiger wissenschaftlicher und technologischer Herausforderungen haben wir den Ansatz von einer bloßen präklinischen Vision in das erste klinische Beispiel einer genomisch maßgeschneiderten individuellen Arzneimittelentwicklung umgewandelt. Das Konzept verspricht, die wichtigsten Herausforderungen bei der Krebsbehandlung zu meistern. Das Mutanom-Immuntherapie-Konzept ist vom Ansatz her eine Blaupause, die universell für die Behandlung aller Krebsarten einsetzbar ist. Anstatt sich auf den kleinsten gemeinsamen Nenner von Targets zu konzentrieren, die von vielen Patienten geteilt werden, wie es aktuell pharmazeutische Konzepte verfolgen, setzt dieser Ansatz auf das große einzigartige Antigen-Target-Repertoire jedes einzelnen Patienten und stellt ein universell einsetzbares Regime dar, von dem jeder Patient profitieren kann. Die Verfügbarkeit mehrerer Impfstoff-Targets für jeden Patienten ermöglicht es, die interindividuelle Variabilität und die intratumorklonale Heterogenität zu adressieren, die für die weitgehend enttäuschenden Effekte der derzeit verwendeten zielgerichteten Therapeutika entscheidend sind. Krebsgenom-Daten in umsetzbares Wissen umzuwandeln, um sie für individualisierte Immuntherapien auf Nachfrage zuzuschneiden, ist dementsprechend zu einem neuartigen Forschungsfeld mit einem Potential für einen Paradigmenwechsel gewachsen. Die klinische Umsetzung des Konzepts wird einen Paradigmenwechsel entlang des gesamten Arzneimittelentwicklungsprozesses fördern, darunter Logistik, Diagnostik, Arzneimittelherstellung, regulatorische Aspekte und das Patientenmanagement. Mutanom-Immuntherapien werden daher voraussichtlich prototypisch das Feld der patientenzentrierten Medikamentenentwicklung eröffnen, und sie können *Best-Practice*-Blaupausen für eine personalisierte genomgetriebene Gesundheitsversorgung liefern.

Präzisionschirurgie in Pflanzengenomen: Methoden, Anwendungen und regulatorische Konsequenzen

Pflanzenzellen besitzen drei Genome: ein großes Genom im Zellkern sowie zwei kleinere Genome in den Chloroplasten und Mitochondrien. Zwei dieser Genome, das Kern- und das Chloroplastengenom, können derzeit gezielt gentechnisch verändert werden. Während Veränderungen im Chloroplastengenom schon lange mit absoluter Präzision ausgeführt werden konnten, war dies im Kerngenom noch bis vor kurzem kaum möglich. Die Entwicklung von Gen-Scheren, wie z. B. der CRISPR/Cas-Technologie, hat nun jedoch den Weg geebnet, um auch im Kerngenom von Pflanzen gezielte Eingriffe mit ungeahnter Genauigkeit und hoher Effizienz vornehmen zu können.

Im Vortrag wird erläutert, wie Pflanzengenome gentechnisch verändert werden können und welche neuen Möglichkeiten sich aus der Anwendung von Gen-Scheren und ähnlichen Präzisionsmethoden für die Pflanzenzüchtung und Biotechnologie der Zukunft ergeben. An ausgewählten Beispielen wird dargestellt, wie sich durch die Entwicklung neuer Technologien, aber auch durch die Entdeckung von natürlichen Gentransferprozessen über Artgrenzen hinweg (horizontaler Gentransfer) die Grenzen zwischen Gentechnik und natürlichen genetischen Veränderungen zunehmend verwischen. Es wird auch aufgezeigt, wie dies ein nahezu auswegloses Dilemma für die politisch motivierte und überwiegend verfahrensbasierte Regulation der grünen Gentechnik in der Europäischen Union verursacht hat.

Wolfgang Stroebe ML, Groningen (Niederlande)

Gäbe es in Deutschland einen Markt für genetisch veränderte Nahrungsmittel? – Eine sozialpsychologische Analyse

Die Meinungen der Deutschen – wie auch der Europäer insgesamt – über genetisch veränderte Nahrungsmittel (GVN) sind überwiegend negativ, und eine knappe Mehrheit würde GVN unter keinen Umständen kaufen. Dies bestätigen Ergebnisse sozialpsychologischer Studien, dass die Absicht, genetisch veränderte Nahrungsmittel (GVN) zu kaufen, wesentlich von den sozialen Einstellungen der Konsumenten (also deren positiven oder negativen Bewertungen dieser Nahrungsmittel) abhängen, die wiederum hauptsächlich von deren Meinungen über Vorteile und Risiken von GVN beeinflusst werden. Untersuchungen zeigen weiterhin, dass die Einstellungen zu GVN in ein Netzwerk allgemeiner Einstellungen eingebettet sind. Menschen, die sich als

„grüne“ Verbraucher sehen und/oder sich Sorgen um die Umwelt machen, haben besonders negative Einstellungen. Versuche, die Befürchtungen über Risiken von GVN durch Informationskampagnen zu beeinflussen, werden dadurch erschwert, dass die GVN-Gegner geringes Vertrauen in die Glaubwürdigkeit von Obrigkeit, Industrie und Wissenschaft haben. Während diese Opponenten von GVN kaum beeinflussbar sind, erklärt eine Minderheit von etwa 40 % der Europäer, GVN kaufen zu wollen, wenn diese deutliche Vorteile gegenüber konventionell angebauten Nahrungsmitteln aufweisen würden. Empirische Befunde experimenteller Studien, die von Forschern der Universität von Otago (Neuseeland) in mehreren europäischen Städten durchgeführt wurden, zeigen, dass GVN konkurrenzfähig sein können, wenn sie für Konsumenten deutlich *erkennbare* Vorteile gegenüber konventionell angebautem Obst und Gemüse aufweisen. Die Implikationen dieser Befunde werden diskutiert.

Robin Lovell-Badge, London (Großbritannien)

Pro und Contra von *genome editing* in humanen Embryonen

Die Möglichkeit, in der Lage zu sein, unsere eigenen Gene bewusst zu verändern, wird seit Jahrzehnten im Zusammenhang mit den entsprechenden neuen Methoden diskutiert, z. B. der rekombinanten DNA, der Transgenetik, der künstlichen Befruchtung, der homologen Rekombination in embryonalen Stammzellen bzw. dem Klonen oder dem Einsatz induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS). Da die Methoden zu ineffizient und/oder zu ungenau waren, blieb es schwierig, ihren Einsatz teilweise sogar nur in der Grundlagenforschung anzuregen. Eine klinische Anwendung zur Erzeugung erblicher Veränderungen war viel zu unsicher und kam daher überhaupt nicht in Frage. Mit der Entwicklung der Methoden des *genome editing* und vor allem jener Verfahren, die das CRISPR/Cas9-System einbeziehen, gelten diese Argumente nicht länger. Diese neuen Methoden sind nun überall in der Grundlagenforschung verbreitet und haben sich als überaus wertvoll erwiesen. Mit ihrer Hilfe können präzise genetisch veränderte Tiere und Humanzellen in Kultur mit einer Effizienz von nahezu 100 % erzeugt werden. Ich erörtere die Nutzung der Methoden, um Fragen zur Biologie menschlicher Keimzellen und der Entwicklung menschlicher Prä- und Periimplantationsembryonen zu adressieren. Des Weiteren analysiere ich die Verwendung der Methoden an Keimzellen und frühen Embryonen, um zu untersuchen, ob klinische Anwendungen mit dem Ziel, durch erbliche Veränderungen Erkrankungen zu verhindern, machbar und zielführend sind. Der Beitrag erfasst sowohl den erreichten Stand als auch eine Betrachtung der Vorschriften und Kontrollen, die etabliert werden müssten, um derartige Anwendungen sicher und akzeptabel zu machen.

Ephrat Levy-Lahad, Jerusalem (Israel)

Genome editing an humanen Embryonen: Regulierung in Israel und ethische Perspektiven

In Israel wird das *genome editing* an menschlichen Embryonen vom „Gesetz über das Verbot genetischer Intervention (menschliches Klonen und Genmanipulation von Keimzellen)“ (1999) erfasst. Dieses Gesetz hat ein doppeltes Ziel: (1) das Klonen eines menschlichen Lebewesens zu verbieten, sowie (2) die ständige Überprüfung von Richtlinien, die klinische Keimbahninterventionen betreffen, in ihren moralischen, rechtlichen, gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Auswirkungen zu gewährleisten. Die kontinuierliche Überprüfung wird durch zwei Mechanismen ermöglicht. Das Gesetz läuft nach je 5 Jahren aus und muss vom Parlament erneut ratifiziert werden (derzeit für die Zeit bis 2020 erfolgt). Zusätzlich kann die Nationale Ethikkommission, die die gesamte Gen- und Reproduktionsforschung überwacht, dem Gesundheitsminister neue Interventionen empfehlen. Eingriffe, die mit der Menschenwürde vereinbar sind, können vom Minister erlaubt werden, abhängig von vorheriger Bewilligung, Kontrolle und Beaufsichtigung. Diese rechtliche und regulatorische Struktur, die auch in anderen Ländern anwendbar wäre, bietet Flexibilität, um medizinisch bedeutenden Fortschritten zu folgen, während eine zentrale Überwachung gewahrt ist. Für Forschungszwecke unterliegt das *genome editing* denselben Vorschriften der Nationalen Ethikkommission wie jegliche Forschung an menschlichen Embryonen (z. B. an humanen embryonalen Stammzellen). Schließlich kommt noch eine im Entstehen begriffene umfassende ethische Diskussion über *genome editing* hinzu, die aber wahrscheinlich durch jüdische Sichtweisen in Bezug auf den Embryo und die soziale Bedeutung entsprechender spezieller Anwendungen, insbesondere jener hinsichtlich der Fruchtbarkeit, geprägt wird.

Andy Greenfield, Harwell (Oxfordshire, Großbritannien)

Genome editing an humanen Embryonen: Regulierung in Großbritannien und ethische Perspektiven

Per Gesetz kann jeder in Großbritannien, der unterstützte Fortpflanzungsdienste erbringen oder Forschung mit menschlichen Embryonen betreiben möchte, dieses nur mit einer Lizenz von der Behörde für menschliche Befruchtung und Embryologie (*Human Fertilisation and Embryology Authority* [HFEA]) tun. Großbritannien hat eine Innovationstradition im Bereich der unterstützten Fortpflanzung und Forschung

an menschlichen Embryonen. Zum Beispiel hat die HFEA im Februar 2016 die Nutzung von *genome editing* an menschlichen Embryonen in einem Forschungskontext zugelassen, und im März 2017 hat sie der Verwendung der Mitochondrien-Spende (oder der Mitochondrien-Ersatztherapie) im klinischen Kontext zugestimmt.

Welche Perspektiven gibt es für die Nutzung von *genome editing* in einem klinischen (reproduktiven) Kontext in Anbetracht dieses regulatorischen Umfelds in Großbritannien? Die Nutzung von genom-editierten menschlichen Embryonen (oder Gameten) zur Herbeiführung einer Schwangerschaft wäre derzeit rechtswidrig. So läuft in Großbritannien die Diskussion darauf hinaus, ob das Gesetz über die menschliche Befruchtung und Embryologie geändert werden *sollte* und ob eine derartige Änderung *wahrscheinlich* ist. Ich ziehe Vergleiche mit zwei gesetzlich geregelten Verfahren – Präimplantationsdiagnostik (PID) und Mitochondrien-Spende. PID kann nur genutzt werden, wenn spezielle Kriterien erfüllt sind: Es muss ein besonderes Risiko bestehen, dass der zu prüfende Embryo eine genetische Anomalie, Mitochondrien- oder Chromosomenanomalie hat, und dass eine Person mit der Anomalie eine schwere Behinderung, Krankheit oder ernsthafte Beschwerden haben oder entwickeln wird. Ähnlich kann eine Mitochondrien-Spende einer Frau nur angeboten werden, wenn eine große Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie ein hohes Maß an krankheitsverursachender Mitochondrien-DNA (mtDNA) an ihren Nachwuchs überträgt, so dass es unwahrscheinlich ist, dass PID das Risiko erfolgreich mindert. Ich erörtere die Frage, ob diese zwei Verfahren – beide in Bezug auf das, was sie klinisch zu bewirken versuchen, und die ethischen Fragestellungen, die diese aufwerfen – ein verlässlicher Leitfadens für die Überprüfung der Akzeptanz von reproduktivem *genome editing* sind.

Jochen Taupitz ML, Mannheim

Genome editing an humanen Zellen vor dem Hintergrund des Embryonenschutzgesetzes

Veränderungen der menschlichen Keimbahn sind gemäß § 5 Embryonenschutzgesetz bei Strafe verboten, sofern sie nicht nur unbeabsichtigt, z. B. als Nebeneffekt einer somatischen Gentherapie, eintreten. Hintergrund des 1990 erlassenen Verbots waren die Unsicherheiten der seinerzeit zur Verfügung stehenden Methoden. Wegen der nicht beherrschbaren Risiken für die von der Keimbahnveränderung betroffenen Individuen handele es sich um unverantwortliche Menschenversuche. Sollten sich die Methoden des *genome editing* jedoch eines Tages als hinreichend sicher erweisen, entfällt der vom Gesetzgeber angeführte Grund. Spätestens dann stellt

sich die Frage nach einem Wegfall des Verbots. Das macht eine gesellschaftliche Diskussion schon heute notwendig. Dabei sind verschiedene konfligierende Verfassungsnormen miteinander in praktische Konkordanz zu bringen. Völlig neue Fragen der Erzeugung von Menschen entstehen durch die Herstellung von künstlichen Keimzellen: Wenn somatische Zellen erst zu induzierten pluripotenten Stammzellen rückprogrammiert und anschließend zu Keimzellen ausdifferenziert werden, sind beispielsweise Kinder mit nur einem genetischen Elternteil oder mit zwei gleichgeschlechtlichen Eltern möglich, und zwar im biologischen, nicht nur im rechtlichen Sinne. Auf jeder Stufe der Entwicklung von künstlichen Keimzellen sind gentechnische Eingriffe denkbar, die aber nicht alle vom Embryonenschutzgesetz erfasst sind. Auch jenseits solcher Grundsatzfragen besteht Klärungsbedarf. So ist unklar, ob Versuche, wie sie in China an nicht lebensfähigen Embryonen durchgeführt wurden, nach deutschem Recht verboten sind. Umstritten ist auch die Frage nach der Strafbarkeit des Mitochondrientransfers.

Veranstaltungsort

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)



