

Gene Drives: Die Revolutionierung der Gentechnik

Von **Bernd Giese**

Kalifornische Kirschen werden seit einigen Jahren von einer aus Asien eingewanderten Fruchtfliegenart zur Eiablage genutzt. Zum Missfallen der Farmer legt die Kirschessigfliege *Drosophila suzukii* ihre Eier in die noch heranreifenden Früchte und sorgt damit für empfindliche Ernteeinbußen. Aber das soll nicht so bleiben: Die Farmer hoffen auf die neuesten Entwicklungen der Gentechnik, um die lästigen Fliegen in ihren Plantagen zu bekämpfen. Bereits seit 2013 investiert die Vereinigung der kalifornischen Kirschfarmer in die Entwicklung eines neuartigen gentechnischen Systems, mit dem die Populationen der Fruchtfliege vernichtet oder zumindest unschädlich gemacht werden sollen.¹

Diese Technologie gehört zur Gruppe sogenannter *Gene Drives*. Dabei handelt es sich um gentechnische Konstruktionen, mit deren Hilfe sich genetische Informationen und damit auch bestimmte Funktionen sehr schnell innerhalb von Populationen verbreiten können. Unter dem Sammelbegriff Gene Drive werden genetische Systeme zusammengefasst, mit denen die Mendelschen Vererbungsregeln überwunden werden können: In der Regel wird ein Gen bei der geschlechtlichen Vermehrung mit einer Wahrscheinlichkeit von höchstens fünfzig Prozent an die Nachkommen weitergegeben. Mit Hilfe von Gene Drives können Wahrscheinlichkeiten von nahezu 100 Prozent erreicht werden. Somit sind fast alle Nachkommen Träger der mittels des Drives übertragenen Gene. Vor allem bei Organismen, die wie Insekten eine kurze Generationszeit haben, besitzt dann schon nach einigen Monaten ein großer Teil der gesamten Population die neue, über Gene Drives übertragene Eigenschaft. Technisch können Gene Drives in passive und aktive Systeme unterschieden werden: Passiv wirkende Gene Drives funktionieren durch die Abhängigkeit von künstlichen Genkombinationen, ohne die ein Überleben nicht möglich ist. Bei aktiven Mechanismen manipulieren Enzyme den neu entstandenen vereinigten Chromosomensatz und sorgen damit für eine erhöhte Vererbungswahrscheinlichkeit der veränderten Gene.² In letzter Zeit haben vor allem Systeme Aufmerksamkeit erregt, bei denen mit Hilfe von

1 Vgl. Antonio Regalado, Farmers Seek to Deploy Powerful Gene Drive, in: „MIT Technology Review“, 12.12.2017.

2 Vgl. Anna Buchman, John M. Marshall, Dennis Ostrovski, Ting Yang und Omar S. Akbari, Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*, in: „Proceedings of the National Academies of Sciences“ (PNAS), 17.4.2018.

sogenannten Endonukleasen die manipulierte Erbinformation bei der Vereinigung von Samen und Eizelle vom Genom des Gene-Drive-tragenden Partners an die entsprechende Stelle im Genom des nicht betroffenen Partners kopiert wird. Mit dem für sie charakteristischen Kopiermechanismus gelang es, die Vererbungswahrscheinlichkeit auf nahezu 100 Prozent zu treiben. Diese Konstruktionen werden deshalb auch als „invasiv“, also „eindringend“ im Sinne ihrer Verbreitung innerhalb von Populationen bezeichnet. Allgemein gilt, dass Gene Drives nur bei Organismen verwendet werden können, die sich geschlechtlich vermehren. Bei Bakterien ist diese Technologie deshalb nicht anwendbar.

Bislang sind Gene Drives noch nicht eingesetzt worden, die Diskussion über ihre Anwendungsmöglichkeiten und potentielle Risiken nimmt in Fachkreisen aber immer mehr an Fahrt auf. Eine breite gesellschaftliche Debatte ist hingegen noch nicht in Gang gekommen, obwohl dies angesichts der möglichen schweren Eingriffe in ganze Ökosysteme dringend geboten wäre. Denn die Entwickler und Förderer von Gene Drives stellen sich verschiedenste Anwendungsmöglichkeiten vor. In vielen Fällen sollen die Drives dabei als eine Art selbst verbreitende „Lösch“-Funktion eingesetzt werden: Wenn die über den Drive vermittelte Eigenschaft beispielsweise darin besteht, dass die männlichen oder weiblichen Nachkommen unfruchtbar sind, kann so über kurz oder lang mit geeigneten Gene Drive-Systemen eine Population zum Verschwinden gebracht werden. Für die Kirschessigfliegen wird an zwei Varianten der genetischen Veränderung geforscht: Zum einen sollen die Fruchtfliegen unfruchtbar gemacht und damit in Kalifornien ausgerottet werden. Zum anderen wird eine Variante entwickelt, bei der der Legebohrer des Weibchens so verändert wird, dass es nicht mehr in der Lage ist, damit die Eier in die noch am Baum hängenden, unreifen Kirschen abzulegen.

Bereits seit einigen Jahren gilt die Gentechnik als Hoffnungsträger, um Infektionskrankheiten wie Malaria oder das Dengue-Fieber zu bekämpfen: Seit 2009 wurden in Brasilien, Malaysia und auf den Cayman-Inseln zu Testzwecken gentechnisch veränderte Moskitos freigesetzt, deren Nachkommen unfruchtbar sind. Das im Rahmen der Versuche erfolgreich eingesetzte gentechnische System kann allerdings noch nicht als Gene Drive bezeichnet werden. Zwar arbeiteten auch damals schon einige Labore an der Entwicklung von Gene Drives, dass jedoch deren Anwendungsreife näherrückt, ist wesentlichen Entwicklungen der letzten Jahre zu verdanken: Die sehr invasiven Sorten von Gene Drives nutzen für ihren Kopiervorgang zwischen den Chromosomenpaaren das sogenannte CRISPR/Cas-System. Seit seiner ersten Erwähnung als molekularbiologisches Werkzeug im Jahre 2012 hat dieses System weite Verbreitung in allen Bereichen gefunden, in denen DNA zielgenau verändert werden soll.³

3 CRISPR steht dabei für *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*. Dabei handelt es sich um eine DNA-Sequenz, deren molekulare Abschrift in Form von RNA ein DNA-scheidendes Enzym, die Endonuklease „Cas“, zu den Stellen im Genom führt, die ihrer eigenen Sequenz entsprechen, weil die RNA sich an diese Bereiche anlagert. Diese sozusagen als Orientierungssequenz fungierende RNA-Sonde kann ohne großen Aufwand mit beliebigen Sequenzmustern gestaltet werden und ist daher relativ universell einsetzbar – was ihrer Verwendung für Gene Drives entgegenkommt.

Zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten werden Gene Drives auf der Basis der Gen-Schere CRISPR/Cas entwickelt, die zu einer Verringerung von Moskitopopulationen führen. Andererseits werden auf dieser Grundlage auch Systeme angestrebt, die Moskitos lediglich immun gegen den Krankheitserreger machen und nicht ihre Population reduzieren oder gar ausrotten. Wie stark der Entwicklungsschub durch CRISPR/Cas war, zeigt sich bereits an der von den beteiligten Forschern gewählten Semantik: Obwohl eine beabsichtigte und rasche Umwandlung von natürlichen Organismen in Gentechnisch Veränderte Organismen (GVOs) bereits früher zum Prinzip der Gene Drives gehörte, wird erst seit der Verwendung von CRISPR/Cas von einer „mutagenen Kettenreaktion“ gesprochen.⁴ Dies erinnert nicht von ungefähr an die nukleare Kettenreaktion in Kernreaktoren, deren Kontrolle äußerst schwierig ist.

Längst stehen nicht mehr nur landwirtschaftliche Schädlinge wie die Kirschessigfliege oder krankheitsübertragende Moskitos im Fokus der Gene-Drive-Befürworter. Deren Wunschliste wächst Jahr für Jahr und umfasst mittlerweile sogar Säugetiere: So will die in Kalifornien ansässige Organisation „Island Conservation“ Gene Drives einsetzen, um auf Inseln eingewanderte Ratten- und Mäusepopulationen auszurotten, die einheimische Arten zu verdrängen drohen. Während invasive Nagetiere bislang mit Gift bekämpft wurden, sollen nun gezielte Genveränderungen mittels Gene Drives eine effektivere Möglichkeit bieten, die zudem nicht die Gefahr birgt, auch andere heimische Tierarten in Mitleidenschaft zu ziehen.⁵ Neuseeland wiederum verfolgt offiziell den Plan, bis 2050 alle schädlichen eingeschleppten Arten wie Ratten, Opossums und Wiesel zu vernichten. Gene Drives werden dabei als ein willkommenes Hilfsmittel angesehen.⁶

Malariaschutz vor Artenschutz?

Neben staatlichen Geldern fließt auch von privater Seite massive Förderung in die Entwicklung von Gene Drives. Von den kalifornischen Kirschfarmern kommt dabei nur ein vergleichsweise kleiner Betrag, ihre Dachorganisation gibt 100 000 US-Dollar pro Jahr für die Vernichtung der Kirschessigfliege aus.

Die Bill-&Melinda-Gates-Stiftung bewegt sich schon auf einem anderen Niveau: 2016 gab sie bekannt, sie werde die Mittel für das hauptsächlich von der Gates-Stiftung und dem „Open Philanthropy Project Fund“⁷ finanzierte Programm „Target Malaria“ von 40 auf 75 Mio. Dollar erhöhen. Die entsprechende Forschung wird hauptsächlich am Londoner Imperial College durchgeführt. Einige der dort ansässigen Forscher zählen zu den renommiertesten

4 Vgl. Valentino M. Gantz und Ethan Bier, The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations, in: „Science“, 348/2015, S. 442-444.

5 Vgl. Caroline M. Leitschuh, Dona Kanavy, Gregory A. Backus et al., Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands, in: „Journal of Responsible Innovation“, 2017.

6 Vgl. Antonio Regalado, First Gene Drive in Mammals Could Aid Vast New Zealand Eradication Plan, in: „MIT Technology Review“, 10.2.2017.

7 Das „Open Philanthropy Project“ ist eine amerikanische Gesellschaft mit beschränkter Haftung, die u.a. von Dustin Moskovitz, einem der Gründer von Facebook, ins Leben gerufen wurde.

Experten auf dem Gebiet und arbeiteten bereits an Vorläufersystemen der heutigen Gene Drives. Ihr Ziel ist es, Gene-Drive-tragende Moskitos in Afrika freizusetzen.⁸ In den dafür ausgewählten Gebieten werden bereits Gespräche mit der Bevölkerung geführt. Obwohl mit anderen Strategien – wie Moskitonetzen, Insektiziden und besserer Gesundheitsversorgung – die Zahl von Malaria-Neuerkrankungen und die Sterblichkeitsrate in den letzten Jahren erfolgreich gesenkt wurden, halten die Verfechter dieses Programms den Einsatz Gene-Drive-basierter Methoden für notwendig. Sie begründen die angestrebte drastische Reduktion von bestimmten Mosquitoarten in Afrika mit den verbreiteten Resistenzen gegen Insektizide und der abnehmenden Wirksamkeit des Malaria-Medikaments Artemisinin. Laut Bill Gates sprachen sich führende Repräsentanten afrikanischer Staaten beim Treffen der Afrikanischen Union im Januar dieses Jahres allgemein für die Verwendung von Gene Drives zur Malariabekämpfung aus.⁹

Parallel zu diesen Investitionen unterstützt die Gates-Stiftung auch Arbeiten, die die damit verbundenen Folgen diskutieren: Neben den ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten zählt dazu auch die Vorgehensweise bei ersten Freisetzungen. Kürzlich wurde allerdings bekannt, dass die Gates-Stiftung offensichtlich auch auf bezahlte Lobbyarbeit setzte, um einen Konsultationsprozess der UN-Biodiversitätskonvention (CBD) zu Gene Drives in ihrem Sinne zu beeinflussen.¹⁰ Die Agentur „Emerging Ag“ erhielt angeblich 1,6 Mio. US-Dollar für die Anwerbung und Koordination von insgesamt 65 Fachleuten verschiedenster Institutionen, die sich im Forum der CBD gemäß den Zielen der Stiftung äußern sollten. Neben der Gates-Stiftung fördert auch der indische Tata-Konzern die Gene-Drive-Forschung, insgesamt haben beide in den letzten zwei Jahren dabei vermutlich 140 Mio. Dollar investiert.¹¹

Längst zeigen auch internationale Institutionen Interesse an diesem neuen Technologiebereich. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) etwa steht Gene Drives aufgeschlossen gegenüber. Bereits im Jahr 2014 veröffentlichte sie einen Plan zur schrittweisen Erprobung gentechnisch modifizierter Moskitos.¹² Auf der Herbsttagung des Deutschen Ethikrats im vergangenen Jahr erläuterte der WHO-Mitarbeiter Mathieu Bangert, Gene Drives würden gerade wegen ihrer räumlichen und zeitlichen Reichweite ein im Vergleich zu klassischen Methoden kostengünstiges Mittel darstellen. So würden die Zugangschancen für die von den entsprechenden Krankheiten betroffene Bevölkerung verbessert.

Nicht zuletzt interessiert sich auch der militärische Sektor für Gene Drives. Die amerikanische Behörde für Verteidigungsforschung (DARPA) investierte bislang insgesamt rund 100 Mio. Dollar in die Gene-Drive-Forschung. Ein

8 Vgl. Ike Swelitz, A Revolutionary Genetic Experiment is Planned for a West African Village – If Residents Agree, in: „Scientific American“, 14.3.2017.

9 Kate Helland, Gates backs gene technologies in fight to end malaria, „Reuters“, 18.4.2018.

10 Vgl. <http://genedrivefiles.synbiowatch.org>.

11 Vgl. Virginie Courtier-Orgogozo, Baptiste Morizot und Christophe Boëte, Agricultural pest control with CRISPR based gene drive: time for public debate, in: „EMBO reports“, Mai 2017.

12 Vgl. WHO, Guidance framework for testing of genetically modified mosquitoes, World Health Organization on behalf of the Special Program for Research and Training in Tropical Diseases 2014.

großer Teil dieser Summe dient dazu, mögliche Konsequenzen abzuschätzen und wirksame Gegenmaßnahmen zu entwickeln.

Eine stille Revolution

Obwohl die Gentechnik damit eine neue Qualität erreicht, bleiben die heftigen Debatten früherer Jahre bislang aus. Die Entwicklung der Gene Drives vollzieht sich vielmehr erstaunlich geräuschlos: Julia Diekämper vom Naturkundemuseum in Berlin hat beispielsweise bei einer Auswertung von Presseartikeln der auflagenstärksten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ermittelt, dass von insgesamt 200 Artikeln zum Thema Genom-Editierung lediglich vier Gene Drives gewidmet waren.¹³ Das liegt möglicherweise daran, dass die für eine Anwendung aktuell diskutierten Regionen nicht in Europa liegen. Dennoch überrascht die geringe öffentliche Resonanz. Denn die Gene Drives stellen die bisherige Sicherheitsphilosophie im Umgang mit Gentechnik auf revolutionäre Weise in Frage: Indem sie Vererbungsraten von weit über 50 Prozent ermöglichen, können sie eine sehr effektive Verbreitung genetischer Veränderungen bewirken. Gene Drives sind in ihrem auf Ausbreitung angelegten Wirkprinzip so weitgreifend, dass sie mit der bisherigen Regulierung der Gentechnik kollidieren. Die aktuelle Regulation von GVO geht etwa davon aus, dass eine bestimmte Menge dieser Organismen in einer bestimmten Region für gewisse Zeiträume freigesetzt werden.¹⁴ Laut deutschem Gentechnikgesetz gehören „zur guten fachlichen Praxis [...] Maßnahmen, um Einträge in andere Grundstücke zu verhindern sowie Auskreuzungen in andere Kulturen benachbarter Flächen und die Weiterverbreitung durch Wildpflanzen zu vermeiden“ und „bei der Haltung gentechnisch veränderter Tiere die Verhinderung des Entweichens aus dem zur Haltung vorgesehenen Bereich und des Eindringens anderer Tiere der gleichen Art in diesen Bereich“.¹⁵

Die bisherige Gentechnik ließ sich diesem vom Vorsorgeprinzip geleiteten Umgang mit GVO unterordnen, sieht man von einigen praktischen Problemen bei der Einhegung ab.¹⁶ So sind Freisetzungen bislang auf einen begrenzten Zeitraum und eine bestimmte Menge GVOs bzw. eine bepflanzte Fläche mit bekannter Ausdehnung hin angelegt. Mit Gene Drives entwickelt sich jedoch eine Technologie, deren innerstes Prinzip gerade im Überschreiten dieser Grenzen liegt: nämlich der Veränderung von natürlichen wildlebenden Organismen (Wildtyppopulationen). Damit wird nicht nur in ihre genetische Ausstattung eingegriffen, sondern auch auf die Ausbreitung dieser Veränderungen gesetzt.

13 Vgl. Transkription der Herbsttagung des Deutschen Ethikrats, Gene-Drive – Vererbungsturbo in Medizin und Landwirtschaft, 26.10.2017, Frankfurt am Main, S. 29.

14 Vgl. Richtlinie 2001/18EG.

15 Vgl. §16b Gentechnikgesetz.

16 Das Vorsorgeprinzip wird schon in der EU-Richtlinie 2001/18 zur absichtlichen Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt als eine Art Leitgedanke genannt. „Der Grundsatz der Vorsorge wurde bei der Ausarbeitung dieser Richtlinie berücksichtigt und muss bei ihrer Umsetzung berücksichtigt werden.“ (Grund 8).

Vor allem sehr invasive Gene Drives auf der Basis der Gen-Schere CRISPR/Cas können so möglicherweise ganzen Populationen Eigenschaften aufzwingen, die sich sonst nicht verbreiten würden. Ansätze dieser Art werden von ihren Entwicklern auch als „aktive Gentechnik“¹⁷ bezeichnet. Denn auf natürlichem Wege werden nachteilige Eigenschaften über Generationen im Laufe der Zeit in der Regel herausgefiltert. Mit Gene Drives besteht jedoch die Möglichkeit, „Fitnessnachteile“ bis hin zur Übertragung quasi „tödlicher“ Gene entgegen den Regeln der Selektion zu verbreiten. Sie führen entweder zum verfrühten Tod oder zur Unfruchtbarkeit der betroffenen Organismen.

Unumkehrbarer Eingriff in die Natur

Aktuell wird der Weg für die selbsttätige Ausbreitung eines äußerst breiten Spektrums von gentechnischen Manipulationen geebnet. Mehr noch: Aktuelle Pläne zur Verwendung von Gene Drives erwecken den Anschein, als wären die erzeugten GVOs für einige ihrer Befürworter kein „Fremdkörper“ in der Natur. Vielmehr werden sie gerade aufgrund ihrer Reichweite als Möglichkeit zum „Engineering“ von Natur gesehen.¹⁸ So nennt sich die Arbeitsgruppe um den Biologen Kevin Esvelt am Massachusetts Institute of Technology (MIT) passenderweise „Sculpting evolution“.¹⁹ Ihre Arbeit widmet die Gruppe der Erforschung des „evolutionary and ecological engineering“, was man mit einer ingenieurtechnischen Gestaltung von Evolution und Ökosystemen übersetzen kann. Im Sinne genomischer Manipulation entwickelt sich eine Mischnatur, über die in vielfältiger Weise Einfluss ausgeübt werden soll, von der Verbesserung von Eigenschaften bis zur Vernichtung.

Doch ob die Formbarkeit von Organismen – oder gar Ökosystemen – mit ihren vielfältigen Wechselwirkungen tatsächlich in der angestrebten Weise reibungslos möglich ist, muss bezweifelt werden. Noch erweisen sich die gentechnischen Konstruktionen als nur bedingt erfolgreich: Die Organismen können sich der Technologie widersetzen, indem sie ihren genetischen Code verändern. Vor allem im Genom von Moskitos sorgt eine hohe Variabilität dafür, dass nachteilige Gensequenzen in der Population schnell verloren gehen können. Schon kleine Sequenzänderungen können dazu führen, dass ein Gene Drive seine Zielsequenz im Genom nicht mehr erkennen kann und deshalb doch nicht eingebaut wird. Um dem zu begegnen, werden mittlerweile mehrere Zielsequenzen innerhalb eines Genoms für den Gene Drive vorgesehen. Denn mit jeder zusätzlichen Zielsequenz sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass eine ungewollte Veränderung im Genom die Integration der Gene-Drive-Kopie verhindert. Damit sind ungewollte Veränderungen allerdings längst nicht gebannt: Nicht beabsichtigte Mutationen können auch aufgrund der Wirkungen des Gene Drives entstehen.

17 Vgl. Valentino M. Gantz und Ethan Bier, *The Dawn of Active Genetics*, in: „Bioessays“ 38/2015, S. 50-63.

18 Vgl. Austin Burt, *Site-Specific Selfish Genes as Tools for the Control and Genetic Engineering of Natural Populations*, in: „Proceedings of the Royal Society“, 270/2003, S. 921-928.

19 <http://www.sculptingevolution.org/kevin-m-esvelt>.

Der »Zauberlehrling« lässt grüßen

Entscheidender als eine möglicherweise verminderte Wirkung ist aber: Noch ist völlig unklar, ob Gene Drives überhaupt beherrschbar sind. Denn aufgrund ihrer inhärenten Tendenz zur Verbreitung in natürlichen Populationen ist mit ihnen – in weitaus höherem Maße als bei früheren Freisetzungen von GVOs – die Gefahr eines Kontrollverlusts verbunden: Die Anzahl an GVOs nimmt von selbst zu, und welche Wirkungen das haben wird, lässt sich derzeit schwer bis gar nicht absehen. Dass Gene Drives noch längst nicht so kontrollierbar sind, wie einige Anwendungsvorschläge vermuten lassen, zeigt ein Blick in die neuesten wissenschaftlichen Veröffentlichungen. Mittlerweile sind eine Reihe von Fehlerquellen bekannt, die zu unbeabsichtigten Wirkungen führen können. Sie werden in „Off-target“- und „Non-target-Effekte“ eingeteilt. Off-target-Effekte umfassen die nicht beabsichtigten Wirkungen innerhalb des Zielorganismus. Sie können durch die Integration des Gene Drives in einen dafür nicht vorgesehenen Ort im Genom hervorgerufen werden.

Von Non-target-Effekten spricht man, wenn der Drive sich über die vorgesehene Zielpopulation hinaus auch in anderen Populationen oder sogar anderen Spezies verbreitet oder unbeabsichtigte Wirkungen in Ökosystemen hervorruft. Es ist bezeichnend, dass ausgerechnet ein bekannter Befürworter inzwischen zurückrudert: Kevin Esvelt, der 2014 in einer vielbeachteten Publikation auf die mannigfaltigen Anwendungsmöglichkeiten von Gene Drives aufmerksam machte. Damals betonte er, dass Gene Drives unter anderem auch zur Vernichtung von invasiven Spezies eingesetzt werden können. In einer Ende 2017 erschienenen Arbeit weist er nun jedoch auf das nicht zu unterschätzende Risiko einer unbeabsichtigten Ausbreitung der Gene Drives hin. Inzwischen bereut er es sogar, diese Technologie als Mittel gegen invasive Spezies ins Spiel gebracht zu haben.²⁰ Zusammen mit einer Reihe namhafter Kollegen aus diesem Forschungsbereich warnt er mittlerweile davor, dass selbst wenig effektive Gene-Drive-Systeme leichter als bisher angenommen auch benachbarte Populationen anderer Regionen befallen können, gegen die der Gene-Drive-Einsatz nicht gerichtet war.²¹ Ihre Befürchtung ist, dass selbst der Kontakt nur weniger Organismen ausreicht, um zu einer überregionalen Verbreitung des Gene Drives zu führen. Sie raten deshalb sogar davon ab, die entsprechende Laborforschung in Gegenden zu betreiben, in denen die dabei verwendeten Organismen auch natürlich vorkommen. Je mobiler die Organismen sind, die Gene Drives tragen, umso wahrscheinlicher ist es, dass sich diese Veränderung verbreitet und auf andere Populationen übertragen wird.

Doch da beispielsweise Kirschessigfliegen in Kalifornien zu den invasiven Arten zählen, erachten Gene-Drive-Befürworter selbst deren Vernichtung in

20 Vgl. Carl Zimmer, 'Gene Drives' Are Too Risky for Field Trials, Scientists Say, in: „New York Times“, 16.11.2017.

21 Vgl. Charleston Noble, Ben Adlam, George M. Church, Kevin M. Esvelt und Martin A. Nowak, Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations, bioRxiv Vorabdruck, 16.11.2017.

dieser Region nicht als besorgniserregend. Solange wir den Blick auf Kalifornien beschränken, mag das durchaus verständlich sein. Die Fliege kam allerdings nicht aus dem Nichts. Sie ist in Japan heimisch und hat sich erst in den letzten Jahren in Kalifornien ausgebreitet. Was passiert aber, wenn ein Kontakt zwischen den genetisch veränderten amerikanischen und den japanischen Fliegen entsteht? Wenn auf diesem Wege nicht nur ihre kalifornischen, sondern auch ihre asiatischen Populationen reduziert oder gar vollständig vernichtet werden? Auch wenn sicher nur wenige Menschen etwas darauf geben, ob eine Fliegenart mehr oder weniger auf unserem Planeten vorhanden ist, so stellt sie zum einen ein Element der biologischen Vielfalt dar, die über die Biodiversitätskonvention als ein schützenswertes Gut anerkannt ist. Zum anderen ist deren spezifische Rolle für die betroffenen Ökosysteme bedeutsam: Möglicherweise dient sie als wichtige Nahrungsquelle für andere Arten oder erfüllt eine andere notwendige Aufgabe. Für die geplante Ausrottung invasiver Ratten- oder Mäusearten auf Inseln bedeutet diese Warnung: Die angestrebte Vernichtung von Populationen könnte sich auch auf dem Festland weiter fortsetzen. Tödliche Gene Drives könnten dann schlimmstenfalls Nagetierarten auch an Orten ausrotten, wo diese heimisch sind.

Theoretisch besteht zudem die Gefahr, dass sich Gene Drives von einer Art auf andere, verwandte Arten übertragen. Was für Tiere derzeit zwar als unwahrscheinlich gilt, wird für Pflanzen schnell zu einem Problem: Bei ihnen ist die Wahrscheinlichkeit vergleichsweise groß, dass es neben der räumlichen Ausbreitung auch zu Kreuzungen mit verwandten Arten kommt. Auf diesem Wege könnten beispielsweise Sensitivitäten gegenüber bestimmten Pflanzengiften über die Zielart hinaus verbreitet werden.

Die Natur ist anpassungsfähig

Am Beispiel des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* lassen sich noch weitere – ungeplante – Folgen illustrieren: Dieser wird durch seinen Zwischenwirt – weibliche, meist zur Gattung Anopheles zählende Moskitos – auf den Menschen übertragen. Auf den ersten Blick erscheint eine durch Gene Drives ausgelöste Immunität des Überträgers gegenüber dem Erreger anstelle einer Vernichtung der Moskitos als äußerst vorteilhaft und wünschenswert. Welche nachteiligen Auswirkungen sollten schon mit dem Ende der Beziehung zwischen dem Parasiten und der Mücke verbunden sein? Tatsächlich besteht allerdings die Gefahr, dass sich der Erreger wiederum evolutiv an die nun eingeschränkte Übertragungsmöglichkeit anpasst, indem er seine Virulenz erhöht, um somit die geringere Übertragungswahrscheinlichkeit durch eine größere eigene Population auszugleichen. Dieser Effekt wurde bereits für den Pesterreger und seinen Überträger, den Rattenfloh, beobachtet.²² Dem Erreger bleiben aber auch noch andere Wege: Er könnte

22 Vgl. Aaron S. David, Joe M. Kaser, Amy C. Morey, Alexander M. Roth und David A. Andow, Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects, in: „Ecology and Evolution“, 3/2013, S. 4000-4015; Ellen A. Lorange, Brent L. Race, Florent Sebbane und

auf andere Moskitoarten der Gattung *Anopheles* übergehen, die dann ebenfalls mit Hilfe eines Gene Drives immun gemacht werden müssten. Das heißt: Selbst wenn etwa das Programm „Target Malaria“ sein Ziel erreichen sollte, drei afrikanische Moskitoarten drastisch zu reduzieren, hängt sein Erfolg von der Fähigkeit des Erregers ab, sich auf eine andere Moskitoart neu zu spezialisieren. Davon sind in Afrika über 800 heimisch – es ist nicht gänzlich ausgeschlossen, dass sich der Erreger auf eine von diesen überträgt.

Mittlerweile scheint sich immerhin die Einsicht durchzusetzen, dass die Entwicklung einsatzfähiger Gene-Drive-tragender Moskitos aufwändiger ist als ursprünglich erwartet. Ging Bill Gates 2016 noch davon aus, innerhalb von zwei Jahren würde eine passende Technologie zur Verfügung stehen, nennt er nun einen Zeitraum von einigen Jahren, bis erste Feldversuche stattfinden könnten.²³ Nikolai Windbichler, der am Imperial College in London an Gene Drives arbeitet, schätzte den Zeitbedarf kürzlich sogar auf mindestens zehn Jahre.²⁴

Sicher sind die Unsicherheiten

Damit wird die zunächst sehr einfach scheinende Strategie zunehmend kompliziert: Dem versprochenen Nutzen steht eine Vielzahl möglicher Effekte gegenüber, die mit dem jeweiligen Eingriff in ein Ökosystem verbunden sein können. Denn Arten entwickeln sich seit jeher nicht isoliert, sondern stets in Beziehung zu anderen Lebewesen. Die dabei entstandenen Abhängigkeiten lassen sich oft nur mit großem Aufwand und selbst dann zumeist nur lückenhaft erschließen. Überraschungen sind bei diesem weitreichenden „Engineering“ der Natur also durchaus zu erwarten. Mit der Verbreitung künstlicher Veränderungen wächst die Ungewissheit hinsichtlich der möglichen Folgen innerhalb von Ökosystemen. In der Risiko- bzw. Technikfolgenabschätzung spricht man daher auch von einem anwachsenden „Nichtwissen“, das mit solch wirkmächtigen Technologien verbunden ist.

Während die regionale Vernichtung von Insekten geplant wird, schreckte vor gut einem halben Jahr eine wissenschaftliche Studie die Öffentlichkeit auf: Innerhalb von nur 27 Jahren ging die Masse der Insekten in Deutschland um durchschnittlich 76 Prozent zurück.²⁵ Ausgewertet wurden Messergebnisse verschiedener Orte in insgesamt 63 deutschen Naturschutzgebieten. Zwar mag demgegenüber der Einsatz eines Gene Drive gegen einzelne Arten wie ein kosmetischer Eingriff wirken, doch sollte die erwähnte Studie in ganz anderer Hinsicht hellhörig machen: Denn die Ursachen dieses ungeahnt großen Verlustes an Insekten sind nicht annähernd geklärt. Gleichzei-

B. Joseph Hinnebusch, Poor Vector Competence of Fleas and the Evolution of Hypervirulence in *Yersinia pestis*, in: „The Journal of Infectious Diseases“, 191/2005, S. 1907-1912.

23 Bill Gates, Gene Editing for Good – How CRISPR Could Transform Global Development, in: „Foreign Affairs“, Issue Health, Science & Technology, Mai/Juni 2018.

24 Vgl. Transkription der Herbsttagung 2017 des Deutschen Ethikrats „Gene-Drive – Vererbungsturbo in Medizin und Landwirtschaft“, S. 17.

25 Caspar A. Hallmann et al., More than 75 percent decline over 27 years in total flying insect biomass in protected areas, in „PLoS ONE“, 12/2017.

tig werden aber jetzt Eingriffe geplant, die nicht nur den Verlust vergrößern würden, sondern aufgrund ihrer großen Reichweite auch das Risiko problematischer Folgewirkungen ansteigen lassen.

Bevor es zu konkreten Anwendungsplanungen für Gene-Drive-Freisetzungen kommt, müsste klar sein, ob die Kontrolle der freigesetzten Konstrukte sichergestellt werden kann oder zumindest in welchem Maße sie notwendig ist. Denn angesichts der Qualitäten von Gene Drives sollte ihnen allein schon im Sinne des in der EU geltenden Vorsorgeprinzips besondere Beachtung geschenkt werden: Seit der Einführung der europäischen Chemikalienverordnung REACH müssen Stoffe, die sehr beständig („persistent“) sind und sich in Lebewesen anreichern können (also „bioakkumulierbar“ sind), einer gesonderten Prüfung unterzogen werden. Dafür müssen sie selbst keine toxischen Eigenschaften aufweisen. Die beiden genannten passiven Charakteristika reichen vollkommen aus, um bei einer Zulassungsprüfung besonders kritisch hinzuschauen. Bei REACH handelt es sich jedoch „nur“ um Chemikalien, nicht um gentechnische Veränderungen, die sich sogar in Wildpopulationen ausbreiten können.

Angesichts des zu erwartenden Kontrollverlusts bei einem Einsatz von Gene Drives muss also sehr genau abgewogen werden, ob die eingegangenen Risiken vertretbar erscheinen, solange keine Möglichkeit besteht, die Ausbreitung anzuhalten und rückgängig zu machen. Und selbst wenn es möglich wäre, die Ausbreitung nach einer erkannten Gefahr zu bremsen, wären die bereits hervorgerufenen Wirkungen in der Umwelt schon nicht mehr umkehrbar. Ob Gene Drives die chirurgisch präzisen Eingriffe ermöglichen, die ihnen zugeschrieben werden, ist angesichts der vielfältigen Wechselwirkungen in Ökosystemen überaus fraglich. Und alle potentiell schädlichen Wirkungen bei der Planung ihres Einsatzes zu berücksichtigen, könnte sich als außerordentlich anspruchsvolles Unterfangen herausstellen. Für die Technikfolgenabschätzung ergibt sich daraus die Aufgabe, risikomindernde Ansätze und alternative Technologien zu prüfen.

Den Unwägbarkeiten steht im Falle der erfolgreichen Weiterentwicklung von Gene Drives ein sehr großes Versprechen gegenüber: die effektive Zurückdrängung von Infektionskrankheiten wie Malaria oder die Vernichtung invasiver Spezies. Umso nötiger ist endlich eine breite gesellschaftliche Debatte, um die mit dem Einsatz von Gene Drives verbundenen Fragen zu klären – und darüber zu entscheiden, ob die mit ihnen verbundenen Risiken eingegangen werden sollten. Denn ihre potentielle Reichweite ist zu groß und ihre möglichen Folgewirkungen sind zu unkalkulierbar, als dass man die Modalitäten ihrer Nutzung allein den Befürwortern dieser Risikotechnologie überlassen könnte.