

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Editorial: Das Moratorium für Eingriffe in die Keimbahn des Menschen wankt

Beier HM

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2017; 14 (1), 6

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, DIR, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Editorial

Das Moratorium für Eingriffe in die Keimbahn des Menschen wankt

Neueste Gentechnikverfahren setzen derzeit revolutionäre Maßstäbe in der biotechnologischen Forschung. Weltweit sieht man die Möglichkeit in greifbare Nähe rücken, neben maßgeschneiderten Genchirurgie-Verfahren zur somatischen Gentherapie bei Säugetieren und Menschen auch unbeabsichtigt oder beabsichtigt Keimbahnveränderungen zu erzielen. Gleichzeitig füllen sensationelle Ergebnisse aus der Stammzellforschung die Schlagzeilen wissenschaftlicher wie populärer Journale. Von einer japanischen Arbeitsgruppe wurde der gesamte Keimbahnzyklus der Maus im Reagenzglas mit der Erzeugung fortpflanzungsfähiger Nachkommen demonstriert.

Seit vier Jahren ist eine bemerkenswerte Verbesserung der Gentechnologie unter Verwendung der sogenannten CRISPR/Cas-Technik bekannt, bei der in der Erbanlage von Zellen oder auch dem ganzen Organismus mit bisher unvorstellbarer Präzision dauerhafte Genveränderungen möglich werden [1]. Bei diesem Verfahren nutzt man spezielle Enzyme, mit denen Bakterien die in sie eingedrungene Phagen-DNA identifizieren können und an einer genau definierten Stelle zerschneiden (DNA-Nuklease). Eine definierte RNA-Sequenz führt das Enzym, eine bakterielle Nuklease, an den komplementären DNA-Ort, sodass die Phagen-DNA und nicht die eigene bakterielle DNA-Struktur zerschnitten wird. Für die gentechnische Anwendung muss die RNA-Sequenz im CRISPR/Cas-System in solcher Weise verändert werden, dass sie an das zu verändernde Gen gelotst wird und dort einen Bruch eines oder beider DNA-Stränge erzeugt. Die natürlich vorhandenen Reparaturmechanismen der DNA reparieren diesen Bruch und können nun bei von außen eingeführter Sequenzvorlage (Vektor als „Genfähre“) auch in der gezielten neuen Sequenz die „Reparatur“ vornehmen. Als Ergebnis dieser „redaktionellen“ Überarbeitung findet sich eine neue, veränderte DNA-Sequenz im Genom. Diese gentechnische Prozedur wurde von ihren Entdeckerinnen aus Berkeley und Braunschweig als „Genome editing“ bezeichnet [2].

Die wissenschaftliche Öffentlichkeit ließ nicht lange auf eine kritische Diskussion warten, zumal eine solche gentechnologische Veränderung mittels des CRISPR/Cas-Systems retrospektiv nicht als technische Manipulation im Genom erkennbar ist. Im Frühjahr 2015 meldeten sich in den beiden führenden naturwissenschaftlichen Journalen, *Science* und *Nature*, akademische und international organisierte Wissenschaftlergruppen, die vor einer allzu frühen Anwendung des „Genome editing“ bei Keimbahn-Experimenten mit menschlichen Zellen warnten: „Don't edit the human germ line“ [3, 4].

Auch in Berlin, dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Standort der Genome-editing-Entdeckerin, **Emmanuelle Charpentier**, lösten diese Publikationen Diskussionen in der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) aus. Im Juli 2015 legte diese Arbeitsgruppe unter der Federführung von **Jens Reich** eine beachtenswerte Analyse der Genchirurgie beim Menschen vor [5]. Die Stellungnahme reflektiert eine verantwortliche Bewertung der neuen Technologie „Genome editing“ und ruft die wissenschaftliche Gemeinschaft nachdrücklich zu einem Moratorium für menschliche Keimbahn-Experimente auf. Mit gleichem Nachdruck fordert die im September 2015 herausgebrachte gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften zum Moratorium auf [6]. Die DFG und die Akademien betonen, dass „Genome editing“ ein hohes wissenschaftliches Potential besitze und in vielen Bereichen ethisch und rechtlich unbedenklich sei. Sie sprechen sich im Hinblick auf sämtliche Formen einer Keimbahnintervention beim Menschen für ein Moratorium aus, um offene Fragen transparent und kritisch zu diskutieren sowie den Nutzen und potentielle Risiken der Methoden beurteilen zu können.

Vor wenigen Monaten erschien, wie ein Paukenschlag im allgemeinen Disput um Keimbahn-Experimente, die Publikation der japanischen Forscher um **Katsuhiko Hayashi** über die Herstellung von Eizellen aus embryonalen Stammzellen sowie aus induziert-pluripotenten Stammzellen, die aus adulten Fibroblasten der Maus gewonnen worden waren [7]. Die große Forschergruppe aus Fukuoka, Kyoto und Tokyo demonstriert erstmals den gesamten Keimbahnzyklus der Maus im Reagenzglas. Die Veröffentlichung in *Nature* zeigt den immensen Aufwand, der für diese Leistung erforderlich ist. Den Forschern gelingt, was sie bereits 2011 in *Cell* [8] und 2012 in *Science* [9] sowie 2013 in *Nature*

Protocols [10] publizierten, nämlich die Produktion von Eizellen aus *in vitro* kultivierten „primordial germ cell-like cells“ und aus embryonalen Stammzellen sowie induziert-pluripotenten Stammzellen.

Die neueste Publikation ist insofern bemerkenswert, als die Biologie der *in vitro* hergestellten Eizellen nach In-vitro-Befruchtung und Transfer der entstandenen Blastozysten in den Uterus geeigneter Wirtsmuttertiere zu Schwangerschaften und der Geburt normaler Mäuse führt. Und diese Mäuse wurden im angemessenen Alter verpaart, zeigten sich fertil und beweisen somit die biologische Normalität der nächsten Generation.

Aufsehenerregend ist die Herstellung *in vitro* von Eizellen aus adulten Fibroblasten, die aus dem Bindegewebe des Schwanzes der Maus isoliert wurden („tail tip fibroblasts“ [TTF], Bindegewebszellen aus der Schwanzspitze der Maus). Diese Fibroblasten lassen sich durch Transformation *in vitro* in iPS-Zellen (induziert pluripotente Stammzellen) umwandeln, aus denen sich dann durch geeignete Kulturbedingungen Keimzellen (Eizellen) züchten lassen.

Der Erfolg dieser Analyse besteht in der detailliert beschriebenen Modifikation verschiedener Zellkulturbedingungen jeweils für ganz umschriebene Lebensphasen der unterschiedlichen Zellpopulationen, sowie in der molekulargenetischen Überprüfung des Differenzierungsstatus jeder Zellpopulation. Auch molekulargenetische Prüfungen der neu entstandenen Zellen auf ihren funktionellen Status sind mit größter Sorgfalt durchgeführt worden, wobei auf dieser Ebene der Zellcharakterisierung sich einmal mehr erweist, dass die Maus kein Mensch ist. Dennoch liegt die Übertragung der In-vitro-Methode von Hayashi auf den Menschen zur Erzeugung von Eizellen aus Körperzellen nicht außerhalb jeder Vorstellungskraft der Wissenschaft.

Vor dem Hintergrund der fieberhaften weltweiten Genome-editing-Forschung erfasst alle kritischen Wissenschaftler die Sorge, dass über kurz oder lang spezielle gewünschte Gene in die Keimbahn des Menschen eingeschleust werden könnten. Das 18 Monate alte Moratorium scheint auf internationaler Bühne nicht zu halten. In Ländern wie China, England und USA sind die Forschungspläne, genetische Modifikationen an Embryonen *in vitro* vorzunehmen, um z. B. Sichelzellanämie oder Zystische Fibrose zu heilen, übermächtig [11]. Am 14. Februar 2017 erschien ein Bericht der US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, der Eingriffe in die Keimbahn des Menschen mit dieser Motivation befürwortet, vorausgesetzt, dass die Genome-editing-Technik ausgereift genug sei, um eine Anwendung verantworten zu können [12].

Henning M. Beier

Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina



H. M. Beier

Literatur:

1. Charpentier E, Doudna JA. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature* 2013; 495: 50–1.
2. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346: 1258096.
3. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015; 348: 36–8.
4. Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature* 2015; 519: 410–1.
5. Reich J, Fangerau H, Fehse B, Hampel J, Hucho F, et al. Genchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. BBAW 2015, Berlin; www.gentechnologiebericht.de (zuletzt gesehen: 24.1.2017)
6. Buchholz F, Friedrich B, Gräß-Schmidt E, Kühn R, Müller A, et al. Chancen und Grenzen des Genome Editing. Leopoldina 2015, Halle/Saale; http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_3Akad_Stellungnahme_Genome_Editing.pdf (zuletzt gesehen: 24.1.2017)
7. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, et al. Reconstitution *in vitro* of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016; 539: 299–303.
8. Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, Aramaki S, Saitou M. Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell* 2011; 146: 519–32.
9. Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, Shimamoto S, Ohta H, Saitou M. Offspring from oocytes derived from *in vitro* primordial germ cell-like cells in mice. *Science* 2012; 338: 971–5.
10. Hayashi K, Saitou M. Generation of eggs from mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Nat Protocols* 2013; 8: 1513–24.
11. Reardon S. US science advisers outline path to genetically modified babies. *Nature* 17.2.2017. <http://www.nature.com/news/us-science-advisers-outline-path-to-genetically-modified-babies-1.21474> (zuletzt gesehen: 17.2.2017)
12. US National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: Human Genome Editing – Science, Ethics, and Governance. The National Academies Press. <http://www.nap.edu/24623> (zuletzt gesehen: 17.2.2017)

Korrespondenzadresse:

Prof. em. Dr.med. Dr.rer.nat. Henning M. Beier
Institut für Molekulare und Zelluläre Anatomie
Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum der RWTH Aachen
52074 Aachen
E-Mail: hmbeyer@ukaachen.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)