

TAB-Fokus Nr. 48
zum Arbeitsbericht Nr. 214

Gene Drives

Technologien zur Verbreitung genetischer Veränderungen
in Populationen



Worum es geht

Der Begriff Gene Drive (übersetzt etwa Genantrieb) bezeichnet ein Phänomen, bei dem bestimmte Abschnitte im Erbgut (Genom) überproportional häufig vererbt werden. Diese Genomabschnitte und von ihnen bestimmte Merkmale können sich in Populationen von Organismen innerhalb weniger Generationen verbreiten (Abb. 1).

Gene Drives können auf unterschiedlichen, natürlich vorkommenden oder gentechnisch erzeugten (synthetischen) DNA-Bereichen und damit verbundenen genetischen Mechanismen beruhen. Synthetische Gene-Drive-Systeme werden bei einer Reihe von Organismen für unterschiedliche Zielstellungen bzw. Einsatzzwecke entwickelt. Hierzu gehört als eine Möglichkeit die starke Dezimierung bzw. Eliminierung von Populationen einzelner Arten durch Unterdrückungs- oder Suppressions-Gene-Drives, insbesondere von Malaria übertragenden Stechmücken zur Krankheitsbekämpfung, von invasiven Nagetierarten aus Naturschutzgründen sowie zur Kontrolle von Schadinsekten in der Landwirtschaft. Darüber hinaus wird daran geforscht, Populationen von krankheitsübertragenden Stechmücken oder von Unkräutern mithilfe von Modifikations-Gene-Drive-Systemen genetisch so zu verändern,

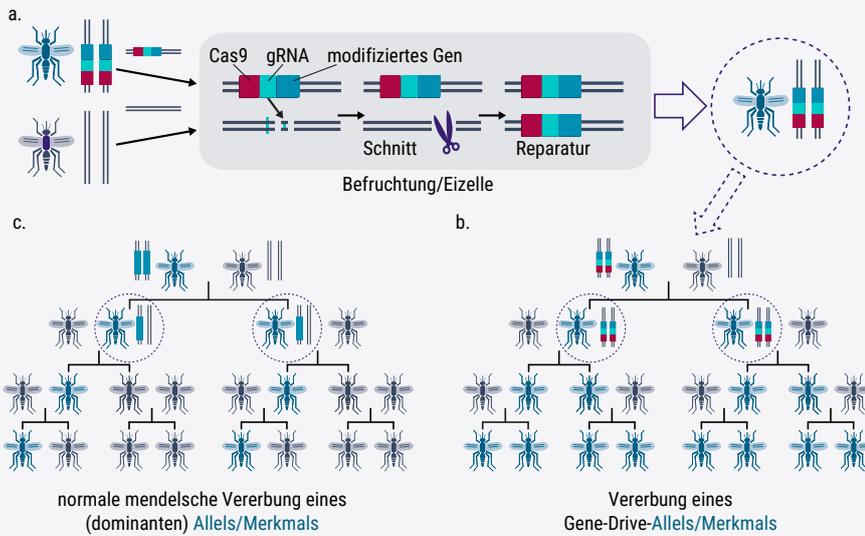
dass sie Krankheiten nicht mehr effizient übertragen können bzw. (wieder) sensitiv gegen Pflanzenschutzmittel werden.

Allerdings zeigt sich eine Reihe von Herausforderungen, die die Entwicklung und die Abschätzung sowohl der Potenziale als auch der Risiken möglicher Gene-Drive-Anwendungen erschweren. Aufgrund damit verbundener Fragen zu möglichen Nutzen und Gefahren, wie insbesondere die Ausbreitung von Gene Drives über Zielpopulationen hinaus und damit verbundene Ökosystemschiäden, werden Gene-Drive-Anwendungen kontrovers diskutiert. Mit dem Aufkommen CRISPR/Cas-basierter Genom-Editierungsverfahren, die gezielte genetische Veränderungen in verschiedenen Organismen zur Herstellung unterschiedlicher Gene-Drive-Systeme stark erleichtert haben (Abb. 1), haben sich die Forschung zur Entwicklung solcher Systeme für verschiedene Anwendungen und die kontroverse wissenschaftliche und öffentliche Debatte darüber in den letzten gut 10 Jahren stark intensiviert. Dabei wird neben den zivilen Anwendungen immer wieder auch die Möglichkeit einer böswilligen terroristischen oder einer militärischen Verwendung von Gene Drives diskutiert und damit die Frage nach dem Dual Use der Gene-Drive-Forschung aufgeworfen.

Auf einen Blick

- Gene Drives haben das Potenzial, zur Lösung wichtiger Herausforderungen beizutragen, darunter die Bekämpfung invasiver Arten oder von vektorübertragenen Krankheiten wie Malaria.
- Diesen Hoffnungen stehen technisch-wissenschaftliche Herausforderungen sowie Umweltrisiken gegenüber.
- Für Länder oder Regionen, die den Schritt zu notwendigen Freilandversuchen gehen wollen, dürfte – angesichts einer kontroversen und polarisierten öffentlichen und wissenschaftlichen Debatte – die größte Herausforderung darin bestehen, akzeptierbare Bedingungen für die Genehmigung und Durchführung solcher Versuche zu definieren.
- Handlungsoptionen bestehen hinsichtlich der weiteren Erforschung kontrollierbarer Gene-Drive-Systeme sowie der Entwicklung von Methoden und Richtlinien zur Abschätzung der Wirksamkeit und möglicher Umweltrisiken.

Abbildung 1 Idealtypische Funktionsweise eines Gene Drives



Auf dem CRISPR/Cas-Genom-Editierverfahren beruhender Copy-and-Paste-Mechanismus (a.), der den am häufigsten verwendeten synthetischen Gene-Drive-Systemen (Homing Gene Drives) zugrunde liegt, sowie idealtypischer Vererbungsgang eines Gene Drives (b.) verglichen mit der Vererbung ohne Gene Drive (c.). Angetrieben durch den Gene-Drive-Mechanismus können sich Genomabschnitte und von ihnen bestimmte Merkmale in Populationen von Organismen innerhalb weniger Generationen verbreiten.

Quellen: adaptiert aus ZKBS (2018) und Jones (2023)

Mögliche Gene-Drive-Anwendungen: Potenzial zur Lösung komplexer Probleme

Die Diskussionen um Gene-Drive-Anwendungen konzentrieren sich zumeist auf die Anwendungsfelder invasive Arten und Malaria, wo neue bzw. zusätzliche Bekämpfungsmaßnahmen als besonders notwendig erachtet werden und sich plausible Anwendungsszenarien für Gene Drives und ihre möglichen Vorteile ergeben. Angesichts des frühen Entwicklungsstandes von Gene-Drive-Systemen zum Einsatz in der Landwirtschaft, wo noch keine in (Labor-)Populationen effizienten Systeme für relevante Schadinsekten entwickelt werden konnten und synthetische Gene-Drive-Systeme in ackerbaulich relevanten Pflanzen, d. h. Unkräutern, bisher nur theoretisch beschrieben wurden, erscheint eine weitergehende Analyse von möglichen Nutzen und Risiken für diesen Anwendungsbereich derzeit kaum möglich.

Bekämpfung invasiver Arten

Im Hinblick auf das Problem invasiver Nagetierarten für Ökosysteme, vor allem auf Inseln, könnten Gene Drives insbesondere deshalb eine attraktive Option darstellen, weil bisherige Lösungsansätze mit großen Schwierigkeiten behaftet sind. So werden invasive Nager bislang in erster Linie durch eine großflächige Ausbringung von Giftködern bekämpft. Dieses Vorgehen ist teuer, nicht artspezifisch und ethisch umstritten. Insbesondere auf bewohnten Inseln sind der organisatorische und finanzielle Aufwand enorm, um den Schutz von Menschen, Haus-

Nutz- und anderen Nichtzieltierarten (einschließlich Wildvogelarten) bestmöglich zu gewährleisten. Zudem findet die qualvolle Vergiftung von Nagetieren bei vielen Anwohner/innen zunächst keine Zustimmung, sodass in einem aufwendigen Prozess Bedenken ausgeräumt werden müssen, damit die Maßnahmen von allen Betroffenen unterstützt und die daraus resultierenden Verhaltensregeln und Einschränkungen mitgetragen werden. Demgegenüber sollten Gene Drives keine Gefährdung für andere Tierarten oder Menschen darstellen und könnten die tierethische Problematik lösen, da sie nicht zu einer qualvollen Tötung führen, sondern lediglich die weitere Vermehrung unterbinden.

Bekämpfung von Malaria

Auch bei der Bekämpfung der humanen Malaria sind bisherige Lösungsstrategien sowohl in Bezug auf eine potenzielle globale Ausrottung als auch eine lokale/regionale Kontrolle oder Eliminierung in den für die Krankheitsfälle relevantesten Regionen ins Stocken geraten bzw. bei Weitem nicht hinreichend. Dies gilt insbesondere für Länder Afrikas südlich der Sahara, wo nach wie vor ca. 95 % der weltweiten Infektionen und der jährlich mehr als 600.000 Todesfälle durch Malaria (80 % davon bei Kindern unter 5 Jahren) auftreten. Alle bisherigen Strategien einschließlich der Hauptsäulen insektizidbasierte Vektorbekämpfung und medikamentöse Infektionsprävention konnten die Krankheit in den Hochendemiegebieten Afrikas nicht entscheidend eindämmen. Auch der Einsatz der nur begrenzt wirksamen Impfstoffe für Kinder wird dies voraussichtlich nicht bewirken. Die

Notwendigkeit neuer, zusätzlicher Strategien und Maßnahmen und letztendlich die Ausrottung der Krankheit sind deshalb unter Expert/innen unstrittig. Zentrale Institutionen der Malariabekämpfung, wie etwa die Weltgesundheitsorganisation (WHO), betrachten Gene Drives als unterstützenswerte und vielversprechende zusätzliche Option in der Malariabekämpfung. In Übereinstimmung damit hat das Target-Malaria-Konsortium (ein Forschungsverbund, der mit Gene Drives malariaübertragende Mückenarten in Subsahara-Afrika bekämpfen möchte) von der WHO die Empfehlung erhalten, seine Gene-Drive-Entwicklungen fortzuführen und weitere Erprobungsschritte zu spezifizieren.

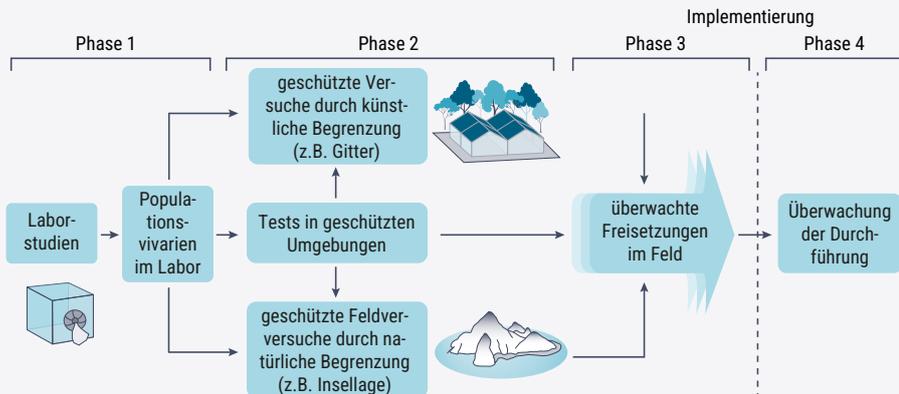
Herausforderungen bei der Entwicklung von Gene-Drive-Anwendungen

Den von verschiedenen Akteuren formulierten positiven Erwartungen an das zukünftige Potenzial von Gene Drives steht eine Reihe von Herausforderungen gegenüber, die den tatsächlich erreichbaren Beitrag zur Problemlösung zumindest unsicher erscheinen lassen.

Wissenschaftlich-technische Schwierigkeiten und Sicherheitsfragen

Für die Bekämpfung invasiver Nagetierarten auf Inseln (Mäuse, Ratten) besteht die wohl größte Herausforderung darin, dass zwar erste Gene-Drive-Systeme für Mäuse entwickelt wurden, diese aber entweder bereits im Labor weniger effizient waren als erhofft oder (nach Modellrechnungen auf der Basis von Laborversuchen) Populationen wohl erst nach relativ langen

Abbildung 2 Phasenplan zur Testung und Implementierung von Gene Drives gegen Malaria



Quelle: nach Bier (2022) (Übersetzung TAB)

Nationale, regionale und internationale Beratungsgremien (darunter die WHO) haben sich stark ähnelnde Stufenpläne mit verschiedenen Phasen empfohlen, nach denen die Entwicklung und Prüfung von Gene-Drive-Systemen vom Labor hin zu Anwendungen im Feld erfolgen könnten bzw. sollten.

Zeiträumen eliminieren könnten. Hinzu kommt, dass die weitaus größeren Schäden, die invasive Nagetiere auf Inseln anrichten, von Ratten und nicht von Mäusen verursacht werden. Zu invasiven Rattenarten, wie etwa der Hausratte, gibt es aber bislang wenig Wissen über die genetische Vielfalt sowie die Lebensweise in den neu besiedelten Habitaten (etwa in Australien), weshalb die Erfolgchancen der Entwicklung eines Gene-Drive-Systems für Ratten (noch) ungewisser als für Mäuse sein dürften. Darüber hinaus besteht eine große Herausforderung darin, solche Gene-Drive-Systeme so abzusichern, dass sie für den Fall, dass Gene-Drive-Individuen von der Zielinsel entkommen oder bewusst (illegal) an andere Orte auf dem Festland oder in andere Kontinente verbracht würden, nicht zu einer Ausrottung der dortigen Mäuse- oder Rattenpopulationen führen könnten.

Sowohl für Anwendungen gegen invasive Nagetierarten auf Inseln als auch zur Populationsunterdrückung oder -veränderung relevanter malariaübertragender Stechmückenarten, für die bereits effiziente Gene Drives entwickelt und erfolgversprechend mit Populationen im Labor getestet wurden, sind für die weitere Entwicklung Freilandexperimente (Abb. 2) notwendig. Ohne diese wird das tatsächliche Potenzial dieser Ansätze in den vorgesehenen Anwendungsgebieten kaum beurteilbar sein. Dies gilt für die Abschätzung sowohl der Wirksamkeit als auch möglicher nicht beabsichtigter ökologischer Folgen einer Eliminierung endemischer Stechmückenpopulationen oder von Gene-Drive-Mäusen, die von Inseln entkommen könnten. Zur Abschätzung der Sicherheit von Gene-Drive-Systemen und der Umweltrisiken können bis zu einem gewissen Grad computergestützte

Modelle beitragen, die allerdings ohne Daten aus Freilandversuchen nicht validierbar sind bzw. nicht substantiell verbessert werden können.

Hinsichtlich des in der Debatte immer wieder thematisierten möglichen Dual-Use-Potenzials, also der Möglichkeit einer böswilligen terroristischen oder einer militärischen Verwendung von Gene Drives, ist derzeit eine weitgehende Unklarheit festzuhalten. Angesichts des sehr frühen Entwicklungsstands der Systeme erscheint es fraglich, ob diese in naher Zukunft tatsächlich direkt missbräuchlich angewendet werden könnten und damit eine ernste Bedrohung mit weitreichenden potenziellen Folgen, z. B. für die öffentliche Gesundheit oder die nationale Sicherheit, darstellen und somit als „Dual Use Research of Concern“ eingeordnet werden müssen. Insgesamt dürften Gene-Drive-Systeme sowohl für terroristische als auch für militärische Zwecke wenig attraktiv sein, vor allem aufgrund der komplexen, auf jede Zielart und deren ökologische Besonderheiten abzustimmenden Entwicklung, der zum Teil sehr langen Zeitspannen, bis sich Effekte auf Populationen entfalten, sowie der Unsicherheiten hinsichtlich zu erwartender Ergebnisse.

Regulatorische und politische Herausforderungen

Für Länder oder Regionen, die den Schritt zu ersten Freilandexperimenten (Abb. 2) mit synthetischen Gene-Drive-Systemen gehen wollen – die grundsätzlich unter die existierenden Regelungen für gentechnisch veränderte Organismen (GVO) fallen –, dürfte die größte Herausforderung darin bestehen, Bedingungen für die Genehmigung und Durchführung entsprechender Versuche festzulegen bzw. sich

auf solche zu einigen. Ob ein Land, das Gene-Drive-Organismen nutzen und freisetzen möchte, die Zustimmung von (möglicherweise von der Freisetzung ebenfalls betroffenen) Nachbarländern einholen müsste, ist aktuell zumindest unsicher. Das für die Vertragsstaaten bindende Cartagena-Protokoll über die Biosicherheit (ein Folgeabkommen der Konvention über die biologische Vielfalt der Vereinten Nationen) sieht zwar vor, dass die absichtliche grenzüberschreitende Verbringung, also der Im- bzw. Export, von biotechnologisch veränderten Organismen mit dem Ziel der Freisetzung die vorherige Zustimmung der aufnehmenden Staaten erfordert. Ob auch eine Ausbreitung beim Einsatz von Gene Drives über Landesgrenzen hinweg in diesem Sinne interpretiert werden kann, ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Angesichts der kontroversen und polarisierten öffentlichen Debatte ist zu erwarten, dass konkrete Vorhaben zur Anwendung von Gene Drives zum Teil auf deutliche Ablehnung stoßen werden. Zwar wird sowohl von Befürworter/innen als auch von kritischen Akteuren der Wissenschaft eine zentrale Rolle bei der Bewertung dieser neuen Technologie und ihrer möglichen Risiken zugesprochen und auch die internationale Regulierung und die Organisation partizipativer Prozesse halten trotz einiger Differenzen alle Akteure für notwendig. Grundsätzlich aber zeigen sich zwei gegensätzliche Deutungsmuster: Gene Drives als vielversprechendes nützliches Werkzeug gegenüber Gene Drives als Gefahr, insbesondere aufgrund der potenziellen Unkontrollierbarkeit von (zumindest manchen) Gene-Drive-Systemen und damit möglicherweise verbundenen Umweltschäden. Daraus ergeben sich naturgemäß unterschiedliche Haltungen zu

möglichen Governancemaßnahmen (z. B. hinsichtlich eines Moratoriums) oder zu der Frage, ob Freilandexperimente überhaupt sicher genug durchgeführt werden können.

Handlungsoptionen

Trotz des unterschiedlichen Entwicklungsstands in den möglichen Anwendungsfeldern und deren inhärenter Unterschiede lassen sich einige übergreifende politische Handlungsoptionen für den Umgang mit dem gesamten Themenfeld Gene Drives ableiten. Diese richten sich auf die anwendungsübergreifende Problematik der Erforschung und Abschätzung bzw. Bewertung der zu erwartenden Wirksamkeit, der möglichen Ländergrenzen überschreitenden ökologischen Effekte und damit des potenziellen Nutzens und der Risiken insgesamt.

Auf internationaler Ebene könnten konkretere Handlungsoptionen sein:

- › Die (weitere) Unterstützung der Erarbeitung von Leitlinien zur Risikobewertung von GVO mit Gene Drives im Rahmen der Konvention über die biologische Vielfalt, die möglichst konkret und differenziert bestehende Regelwerke ergänzen könnten. Insbesondere

könnte es sinnvoll sein, in den Leitlinien angemessen zwischen den verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten (z. B. Eliminierung invasiver versus endemischer Schadinsekten) und Gene-Drive-Systemen (potenziell nicht begrenzbar versus begrenzbare Systeme) zu unterscheiden.

- › Die Förderung eines globalen Gene-Drive-(Projekt-)Registers, wie es von verschiedenen Expert/innen und Organisationen vorgeschlagen wurde, um die Koordination der Forschung, die Überwachung der Umweltauswirkungen und die Demokratisierung des Zugangs zu Informationen zu unterstützen bzw. zu verbessern.

Auf europäischer und nationaler Ebene könnten Optionen darauf abzielen, besser auf mit dem Klimawandel verbundene Herausforderungen durch die Zunahme vektorübertragener Krankheiten (z. B. verursacht durch das Denguevirus) sowie durch invasive Schädlingearten in der Landwirtschaft (wie die Mittelmeerfrucht- und die Kirschesigfliege) vorbereitet zu sein. In diesem Zusammenhang sind folgende Optionen denkbar:

- › Die Förderung der Erforschung unterschiedlicher neuer Methoden, die das bisherige Portfolio von Ansätzen zur Bekämpfung von

Stechmücken (vor allem der Einsatz chemischer Pestizide oder das in Deutschland gängige, auf einem Wirkstoff des Bakteriums *Bacillus thuringiensis* beruhende Bti-Verfahren) diversifizieren können. Solche ergänzenden Ansätze könnten Ziel eines spezifischen Förderprogramms für genetische Biokontrollkonzepte einschließlich Gene-Drive-Ansätzen sein. Einen Förderschwerpunkt der Gene-Drive-Forschung könnte die Erforschung begrenzbarer Gene-Drive-Systeme darstellen.

- › Die Initiierung eines Multistakeholderprozesses als Basis für eine möglichst differenzierte und konkrete Problemformulierung einer Umweltverträglichkeitsprüfung (Environmental Risk Assessment – ERA) von Gene-Drive-basierten Systemen. Angesichts der polarisierten Debatte um Gene Drives wäre eine möglichst breit akzeptierte Problemformulierung für die Durchführung von Risikoanalysen sowie für die Bewertung und Einschätzung von ERA-Daten eine wichtige Voraussetzung, um die Gefahr anhaltender Konflikte, wie aus der grünen Gentechnik bekannt, zu vermindern.

TAB-Arbeitsbericht Nr. 214



Gene Drives. Technologien zur Verbreitung genetischer Veränderungen in Populationen
Harald König, Alma Kolleck, Arnold Sauter

Projektinformationen

www.tab-beim-bundestag.de/gene-drives

Herausgeber

Büro für Technikfolgen-Abschätzung
beim Deutschen Bundestag

Bildnachweis

Microsoft Designer; Adobe Stock (S. 1)

ISSN: 2364-2629

DOI: 10.5445/IR/1000179981