

Potenzial und Herausforderungen der Genomchirurgie mit CRISPR 1

Editorial 2

Druckfrisch: Richtlinien «Zwangsmassnahmen in der Medizin» 6

Forschung mit Menschen – ein Leitfaden für die Praxis 6

Ab 2016 in Arbeit: Empfehlungen für die Ethikausbildung 6

Maurice Campagna wird Präsident a+ 7

Gesundheitskompetenz in der Schweiz 7

«Forschung in Palliative Care»: Fünf Projekte ausgewählt 7

Neue Mitglieder des SAMW-Senats 8



Fotolia.com © Sergey Nivens

Potenzial und Herausforderungen der Genomchirurgie mit CRISPR

Vor fünfzehn Jahren ist erstmals die Sequenzierung des menschlichen Genoms gelungen und seither waren die technologischen Fortschritte rasant. Neu eröffnet die «Genomchirurgie» mittels CRISPR-Cas9 grosses Potenzial: Sie erlaubt die Hoffnung, krankheitsverursachende Genmutationen effektiv zu korrigieren und spezifisch zu therapieren. CRISPR-Cas9 vereinfacht die Pathogeneseforschung zahlreicher Erkrankungen und verspricht ganz neue therapeutische Ansätze zum Beispiel bei Krebs. Steht die Medizin vor einem Quantensprung? Die Autorinnen Prof. Anita Rauch und Dr. Ruxandra Bachmann-Gagescu vom Institut für Medizinische Genetik an der Universität Zürich beschreiben in diesem Artikel die CRISPR-Technik und ihr immenses Potenzial, sie thematisieren aber auch derzeitige Einschränkungen und ethische Herausforderungen.

Die «Genomchirurgie» – auch «gene editing» – bedeutet die gezielte Veränderung der Sequenz des Genoms. Um eine Gensequenz zu modifizieren, sind mehrere Schritte notwendig: Zuerst muss die DNA-Sequenz, die verändert werden soll, geschnitten werden. Das Schneiden der DNA erfolgt durch spezielle Enzyme, die Nukleasen. Die genaue Stelle im Genom, an der eine Nuklease schneidet, wird durch verschiedene Mechanismen definiert, die von der spezifischen Nuklease abhängen; dies verleiht die Spezifität, die für eine gezielte Veränderung oder Korrektur notwendig ist. Am Zielort kann die Nuklease entweder nur einen oder beide DNA-Stränge schneiden.

Sobald eine DNA-Sequenz unterbrochen ist, versucht die Zelle, diese zu korrigieren. Die Ergänzung von DNA-Basenpaaren beruht in der Regel auf dem Prinzip einer Schab-

lone: die Enzyme, die neue Basenpaare einfügen, benötigen einen der DNA-Stränge als Modell, um die richtige Sequenz des komplementären Stranges herzustellen. Sind beide Stränge geschnitten, fehlt das Modell und das Reparatursystem der Zelle ist fehleranfällig (Non Homologous End Joining; NHEJ). Dabei werden häufig einige Basenpaare ausgelassen oder falsch eingeführt. Diese verursachen neue Mutationen in der Form von Insertionen oder Deletionen (vgl. Abbildung 1). Um diese Fehler zu vermeiden, muss der Zelle die richtige Sequenz als Schablone angeboten werden. Diese kann dann als Modell benützt werden und die erwünschte Änderung oder Reparatur erfolgt korrekt (Homology Directed Repair; HDR).

Schon seit Jahren werden verschiedene Nukleasen in der genetischen Forschung angewendet. Insbesondere haben



Prof. Peter Meier-Abt,
Präsident

**Von «Hypes and Hopes»
der Genomchirurgie**

Die enormen Fortschritte der Genomforschung in den letzten Jahrzehnten haben grosse Hoffnungen auf neue Therapien, aber auch viele Befürchtungen vor missbräuchlicher Anwendung der sich eröffnenden Möglichkeiten geweckt. Ein Meilenstein unter den «Hypes and Hopes» wurde Anfang 1990er-Jahre mit der somatischen Gentherapie erreicht. Man hoffte, damit nicht nur primär genetische, sondern auch viele durch sekundäre Genschäden verursachte Krankheiten, zum Beispiel manche Krebsarten, zu heilen. Die Erwartungen steigerten sich ins Übermass, obwohl die damaligen Möglichkeiten weit entfernt von ursächlichen Genrekonstruktionen waren. Es konnten zwar funktionelle Gene in Zellen eingeführt und damit fehlende oder defekte Gene ersetzt oder «überspielt» werden, die ursprünglichen Gendefekte blieben aber im Genom der Zellkerne erhalten. Die Methoden zur Einschleusung von therapeutischen DNA-Sequenzen in die Zellen mittels Transduktion (modifiziertes Virus als

Vektor) oder Transfektion (chemisch, physikalisch, Mikroinjektion) blieben lange ungenügend. Und sie hatten teilweise unerwünschte bis fatale Nebenwirkungen. Allzu gut erinnern wir uns an die durch adenovirale Vektoren verursachten Todesfälle im Rahmen von Gentherapiestudien in den USA um die Jahrtausendwende. Und wir denken an die durch retrovirale Vektoren induzierten Leukämien nach gentherapeutischen Korrekturen von schweren kombinierten Immundefekten bei Kindern. Das waren enorme Rückschläge für die Gentherapie. Nun aber gibt es neue Hoffnung. Seit einigen Jahren sind stark verbesserte und sicherere Vektoren für die Einschleusung von Genen in Zellen – zum Beispiel Lentiviren – verfügbar. Der Schwerpunktbeitrag dieses Bulletins berichtet von einem weiteren Quantensprung in der Genomforschung, der eine gezielte und sehr präzise Genomchirurgie erlaubt: CRISPR-Cas9. Mittels CRISPR-Cas9 können spezifische DNA-Sequenzen bearbeitet und Genmutationen an ihrem angestammten Platz im Genom korrigiert werden. Diese präzisen Anwendungsmöglichkeiten sind vielversprechend und in der biomedizinischen Forschungslandschaft auf grosse Begeisterung gestossen. Zudem ist die Technologie relativ leicht zu handhaben, was einer breiten Anwendung weiteren Schub verleiht. Noch aber wissen wir wenig über die tatsächlichen Risiken der neuen Methode. Das breite Anwendungspotential birgt grosse soziale und ethische Herausforderungen, wie die Autorinnen A. Rauch und R. Bachmann-Gagescu zu Recht betonen.

Synthetisches Genom und Designer-Zellen

Die ethisch-moralischen Herausforderungen verstärken sich noch, wenn die Genchirurgie mit der synthetischen Biologie verbunden wird. Letztere geht über die Gentechnik hinaus und versucht komplette synthetische biologische Systeme zu erzeugen. Es ist bereits gelungen, das Genom eines Bakteriums synthetisch herzustellen und in eine DNA-freie Zelle eines anderen Bakteriums einzuschleusen. Der hybride Organismus vermehrte sich normal und funktionierte wie erwartet unter der Kontrolle des synthetischen Genoms. Ebenso gibt es realistische Aussichten, in naher oder weiterer Zukunft «Designer-Säugetierzellen» herzustellen. Bioingenieure haben ferngesteuerte Genchips und durch Gedanken kontrollierbare Prothesen entwickelt, die der «Gendebatte» über den künstlichen Menschen Auftrieb geben. Die Entwicklungen der biomedizinischen Forschung laufen weiter und sind nicht umkehrbar, ob wir es wollen oder nicht. Zur Bewältigung der damit verbundenen Herausforderungen will und muss die SAMW einen aktiven Beitrag leisten. Ihre fachliche Autorität gründet in der wissenschaftlichen Kompetenz ihrer Mitglieder. In diesem Sinne heisse ich auch die in diesem Bulletin vorgestellten neu gewählten Mitglieder herzlich willkommen. Ich hoffe, dass sie sich im Kreis der SAMW wohl fühlen und mit ihrem kritischen Geist dazu beitragen, die nicht zuletzt durch die Genomforschung induzierten Herausforderungen der biomedizinischen Wissenschaften mitzugestalten.

die Zinc Finger Nukleasen und die TALENe (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) zu wichtigen Erkenntnissen und Fortschritten im Bereich der Genomchirurgie geführt.¹ Diese beiden Nukleasen enthalten im selben Protein einen Teil, der die DNA bindet und somit die Spezifität verleiht, und einen anderen Teil, der die DNA schneidet. Beide schneiden die DNA mit einer hohen Effizienz, aber ihre Herstellung ist relativ kompliziert, weil ein vollkommen neues Protein mit dem spezifischen Erkennungsmotiv zur DNA-Sequenz für jede Anwendung neu hergestellt werden muss.

CRISPR-Cas9: einfacher, günstiger, gezielt

Das neue CRISPR-Cas-System bringt einen entscheidenden Vorteil gegenüber bisherigen Methoden: die Spezifität zur DNA-Sequenz wird durch ein kurzes RNA-Molekül verliehen, während die Nuklease, die die DNA-Sequenz mit hoher Effizienz schneidet, immer dieselbe bleibt. Da es viel einfacher und günstiger ist, das RNA-Molekül herzustellen als ein ganzes Protein, erlaubt CRISPR mit geringem Zeit- und Kostenaufwand gezielte Teile des Genoms auf Belieben zu modifizieren. Somit können entweder durch «Non Homologous End Joining» kleine Insertionen oder Deletionen in das Genom eingeführt oder spe-

zifische Änderungen einzelner Basenpaare durch die Zugabe eines Modell-RNA-Moleküls bewirkt werden, das einen «Homology-directed Repair» des Schnittes erlaubt.

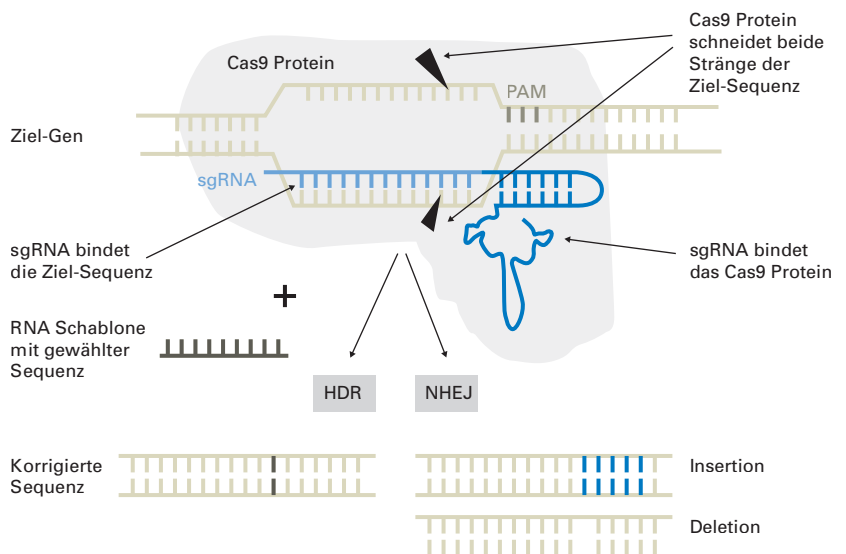


Abbildung 1: Prinzip der Genomchirurgie durch CRISPR-Cas9.

sgRNA: small guide RNA (Leit-RNA);
HDR: Homology-Directed-Repair;
NHEJ: Non-Homologous-End-Joining;
PAM: Protospacer Adjacent Motif.

¹ Jabalameli, H. R. Zahednasab, H. Karimi-Moghaddam, A. & Jabalameli, M. R. Zinc finger nuclease technology: Advances and obstacles in modelling and treating genetic disorders. *Gene* 558, 1–5 (2015).

Was steckt hinter CRISPR-Cas9?

CRISPR steht für «Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats». Damit werden wiederholende Regionen bakterieller Genome bezeichnet, die in der Abwehr gegen Infekte der bakteriellen Zelle wichtig sind. Infektiöse Partikel (Viren), werden beim ersten Infekt in diese repetitive Region des bakteriellen Genoms integriert und erlauben der bakteriellen Zelle bei erneutem Kontakt mit diesem Pathogen, die DNA des Pathogens dank ihrer Nuklease zu schneiden. Die Entdeckung und Entwicklung der CRISPR-Technologie ist also ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, dass Grundlagenforschung zu Erkenntnissen führt, deren Nutzen und Bedeutung manchmal unerwartet weitreichende Konsequenzen haben.

In den vergangenen drei Jahren brachte die aktive Erforschung dieser Technologie bereits mehrere «Generationen» von CRISPR-Systemen hervor.² Die aktuellste Technik beruht auf der Kombination der Cas9-Nuklease mit einem kurzen RNA-Strang, dessen invariable Hälfte zum Binden des Cas9-Proteins dient, und dessen zweite Hälfte eine spezifische DNA-Sequenz erkennt. Diese variable Hälfte wird für jede Anwendung neu angepasst und als «Leit-RNA» (small guide-RNA) bezeichnet, weil sie die Cas9-Nuklease zur spezifischen Position im Genom führt. Die Vorteile von CRISPR Cas9 liegen einerseits in der einfachen und preiswerten Herstellung der Leit-RNA, die die Spezifität der Schnittstelle im Genom bestimmt. Andererseits ist es die hohe Effizienz der Cas9-Nuklease, die mit grosser Wahrscheinlichkeit beide DNA-Stränge schneidet. Die Technik ermöglicht sogar, mehrere Regionen des Genoms gleichzeitig in einem Schritt zu modifizieren.

Einschränkungen und offene Fragen

Wie bei allen neuen Technologien, gibt es auch beim CRISPR-Cas9-System offene Fragen. Es ist zum Beispiel noch unklar, wie und in welchem Masse Effekte ausserhalb der Zielregion ausgelöst werden können. Obwohl die Leit-RNA die Cas9-Nuklease zu einer bestimmten Gensequenz führt, könnte diese auch unspezifisch andere Regionen des Genoms schneiden. Diese sogenannten «Off-Target-Effekte» sind derzeit schwer einzuschätzen.³ Ob die Prävalenz der Off-Target-Effekte von verschiedenen Leit-RNAs, von der Gensequenz, vom Zelltyp oder von anderen Faktoren abhängt, muss weiter erforscht werden. Auf jeden Fall wäre es unerwünscht, in ein Genom, in dem man eine bekannte Mutation korrigieren möchte, zusätzliche unvorhersehbare Mutationen einzuführen.

Zudem sind auch bei spezifischer Korrektur die Konsequenzen am Zielort selbst noch ungenügend erforscht. Denkbar wären zum Beispiel ungünstige Einflüsse auf die epigenetische Regulierung der DNA des Zielortes. Weitere Probleme könnten dadurch entstehen, dass die Cas9-Nuklease trotz ihrer hohen Effizienz nicht in allen Zellen die DNA-Sequenz schneidet und deshalb eine «Mosaik-Zellpopulation» entsteht, in der einige Zellen die ursprüngliche Sequenz behalten, während andere Zellen modifiziert wurden. Schliesslich besteht insbesondere hinsichtlich einer Gentherapie im lebenden Organismus das praktische Problem, wie das CRISPR-Cas9-System in die Zellen, in denen die Genbearbeitung stattfinden soll, eingebracht werden kann.

Aktuelle Anwendungen in der Grundlagenforschung

Das CRISPR-Cas9-System hat durch seine Effizienz und seine praktischen Vorteile in kürzester Zeit in den verschiedensten Bereichen der Grundlagenforschung Einzug gehalten⁴: Zur Herstellung von Krankheitsmodellen, in der Gentherapieforschung und an zahlreichen Schnittstellen von Biologie und Medizin.

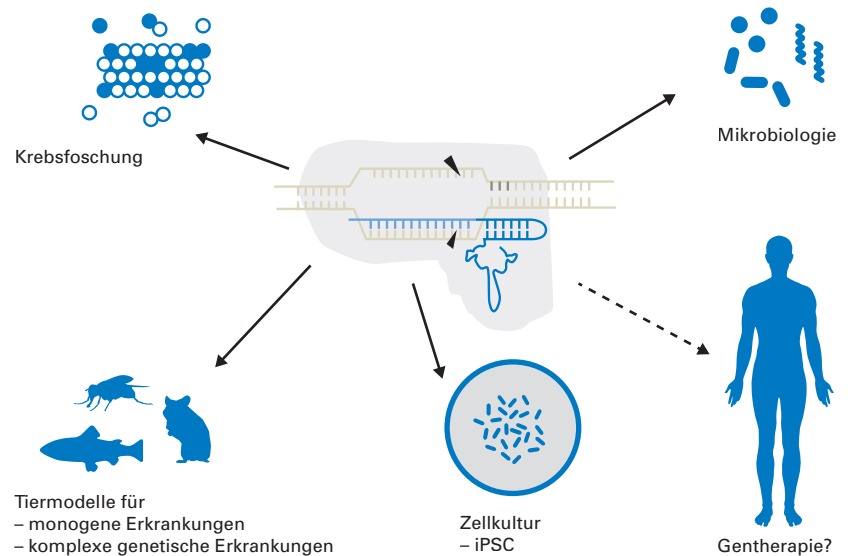


Abbildung 2: Einige Anwendungen der Genomchirurgie.
iPSC: induced pluripotential stem cells.

Krankheitsmodelle für Pathogeneseforschung

Die CRISPR-Cas9-Technik konnte bereits in zahlreichen Modellorganismen erfolgreich angewendet werden, von Drosophila zu Menschenaffen über Maus und Zebrafisch. Zur Herstellung von Krankheitsmodellen werden Mutationen in die Gene eingeführt, die beim Menschen monogene Erkrankungen verursachen. Dies erlaubt, die Funktion der Gene und die Konsequenzen der Dysfunktion zu analysieren und dadurch die Pathophysiologie der Erkrankung zu verstehen. Weiter nützen diese Krankheitsmodelle, um neue Therapien zu entwickeln und zu testen. Die Einfachheit und Effizienz der CRISPR-Cas9-Technologie erlaubt eine breite Anwendung in vielen molekularbiologischen Laboren; zudem können mehrere Gene gleichzeitig modifiziert werden, was die Erforschung von genetisch komplexeren Krankheiten ermöglicht.

Als Krankheitsmodelle gelten auch Zellkulturen, in denen menschliche Zellen – von gesunden Personen oder von Patienten mit genetischen Erkrankungen – in vitro gezüchtet und untersucht werden. Das Genom dieser Zellen kann ebenso einfach mit der CRISPR-Cas9-Technik bearbeitet werden, um Mutationen einzuführen und die Funktion spezifischer Gene zu analysieren oder um Mutationen zu korrigieren. In Kombination mit der Möglichkeit differenzierte Zellen zu deprogrammieren, um Stammzellen herzustellen (iPSC), erlaubt das CRISPR-Cas9 die Funktion von Krankheitsgenen in sonst schwer zugänglichen Zelltypen zu untersuchen.⁵

2 Doudna, J. A. & Charpentier, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, 1077 (2014).

3 Taeyoung Koo, Jungjoon Lee & Jin-Soo Kim. Measuring and Reducing Off-Target Activities of Programmable Nucleases Including CRISPR-Cas9. *Mol. Cells* 38, 475–81 (2015).

4 Charpentier, E. & Doudna, J. A. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature* 495, 50–1 (2013).

5 Du, X. & Parent, J. Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells to Model and Treat Epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15, 1–9 (2015).

Gentherapieforschung: Erste Erfolge in vivo

Mit dem Ziel der Gentherapie wurde mittels CRISPR-Cas9-System die Korrektur von Mutationen in kultivierten Zellen – differenzierte Zellen oder Stammzellen – bereits erfolgreich durchgeführt.⁶ In einem Mausmodell von Tyrosinämie konnte die Technik eingesetzt werden, um die Erkrankung beim erwachsenen Tier zu behandeln.⁷ Bei dieser metabolischen Erkrankung kodiert das mutierte Gen für ein Leberenzym, das für die Bearbeitung der Aminosäure Tyrosin notwendig ist. Die Injektion einer spezifischen Leit-RNA zusammen mit dem Cas9-Protein und einer Modell-RNA mit der normalen Gensequenz ermöglichte die Korrektur des Gens in vivo. Damit gelang die Wiederherstellung des funktionellen Enzyms in einer kleinen Anzahl von Zellen. Das ist ein erster grundsätzlicher Nachweis, dass es möglich ist, ein Gen in vivo in somatischen Zellen zu korrigieren.

Krankheitsmodelle für Krebserkrankungen

Auch bei Erkrankungen, deren Ursache nicht auf Mutationen eines einzigen Gens im ganzen Organismus zurückzuführen ist, gibt es Veränderungen in Gensequenzen. Etwa bei Krebserkrankungen, bei denen Mutationen in vielen verschiedenen Genen in somatischen Zellen eines Gewebes entstehen und zur Tumorentwicklung führen. Bemerkenswerte Fortschritte wurden in der Krebsforschung schon gemacht, um die genetischen Veränderungen in vielen Tumorarten zu charakterisieren. Mit dem CRISPR-Cas9-System besteht jetzt die Möglichkeit, diese Veränderungen in vitro in Zellkultur oder in vivo in Tiermodellen einzuführen, um die Pathophysiologie besser zu verstehen, Therapien zu entwickeln und zu testen.⁸

Zusammenspiel über Disziplinen hinweg

Die CRISPR-Cas9-Technologie kann prinzipiell in allen Bereichen der Biologie angewendet werden, weil der genetische Code in allen Lebewesen – inklusiv Prokaryoten, Viren und Pflanzen – derselbe ist. So hat sich eine sehr aktive Forschung rund um die Bearbeitung der pflanzlichen Genome oder der Zuchttiergenome entwickelt – mit möglichem direktem Einfluss auf Landwirtschaft und Biosphäre.⁹

Ein Berührungspunkt von Biologie und menschlicher Gesundheit ergibt sich durch die Beeinflussung des Genoms von pathogenen Organismen oder ihrer Vektoren. So wird beispielsweise Malaria durch den Plasmodium-Parasiten und seinen Vektor, die Mücke, verursacht. Mit CRISPR-Cas9 kann dieser Parasit weiter erforscht werden, indem Mutationen in seinem Genom in vitro eingeführt werden, um die Funktion der entsprechenden Gene besser zu verstehen.¹⁰ Dies bietet auch die Möglichkeit, neue Medikamente gegen den Parasiten zu entwickeln und zu testen. Eine Bearbeitung des Genoms des Parasiten oder seines Vektors könnte theoretisch auch in vivo entwickelt werden, beispielsweise um die Fortpflanzung

der Mücken weniger effizient zu machen. Die möglichen Konsequenzen auf das ganze Ökosystem müssten jedoch vorsichtig erwogen werden, bevor solche Veränderungen im Genom der Mückenpopulation eingeführt werden, weil sie Teil der Nahrungskette sind.

Potentielle medizinische Anwendungen

Die Effizienz und Einfachheit des CRISPR-Cas9-Systems lassen auf effektivere oder neue Therapien hoffen. Bevor mögliche therapeutische Anwendungen sicher in der Klinik eingesetzt werden können, sind noch viele praktische Herausforderungen zu bestehen. Potenzial für einen wahrhaften Quantensprung in der Medizin scheint mit CRISPR-Cas9 durchaus vorhanden.

Grenzen der aktuellen Gentherapie

Als Voraussetzung für eine Gentherapie muss die genaue Mutation in einem Gen bekannt sein, was Dank bemerkenswerter Fortschritte im Bereich der Genomsequenzierung für viele monogene Erkrankungen nun möglich ist. Das Prinzip der Gentherapie besteht in einem Austausch des fehlerhaften Gens durch ein funktionelles Gen. Bei den bisherigen Ansätzen wurde das vollständige funktionelle Gen in den Zellkern eingeführt und dabei das ursprüngliche Gen mit der Mutation unberührt im Genom belassen. Mit dieser Technik konnten erste Erfolge insbesondere für Erkrankungen erzielt werden, bei denen das defekte Gen nur in spezifischen Zellen des Körpers funktionieren musste, etwa im Auge.

Einschränkungen der bisherigen Methode liegen in der Effizienz, das ganze funktionelle Gen in die Zelle einzuführen, was besonders bei grossen Genen problematisch ist. Zudem ist die Regulierung des neu eingeführten Gens nicht physiologisch, weil dieses neue Gen nicht am physiologischen Platz im Genom der Zelle liegt. Und schliesslich besteht das Risiko, dass durch die zufällige Einnistung des neuen Gens ein anderes Gen verletzt wird, was andere gesundheitliche Probleme begünstigen könnte, etwa die Entstehung von Krebs.

CRISPR ermöglicht eine echte «Gen-Reparatur»

Mit der neuen CRISPR-Cas9-Technologie wäre das Prinzip grundlegend anders als bisher: Die Cas9-Nuklease würde zusammen mit der für die gezielte Mutation eines Patienten spezifischen Leit-RNA und der korrekten Sequenz als Schablone eingeführt. Die Korrektur fände direkt im Genom der erkrankten Zellen statt, sodass das reparierte Gen von dem einer gesunden Person nicht unterscheidbar wäre. Die Regulierung des Gens wäre physiologisch, kein zusätzliches genetisches Material würde eingeführt. Es würde sich also tatsächlich um eine «Gen-Reparatur» handeln. Die Grösse des zu behandelnden Gens wäre in diesem Fall unwichtig. Weil die Keimzellen des Patienten nicht betroffen wären, würde diese Reparatur nicht an die Nachkommen weitergegeben. Wie weiter oben beschrieben, wurde ein solches Experiment schon teilweise erfolgreich in einem Mausmodell für Tyrosinämie durchgeführt.

Eine Herausforderung besteht darin, das CRISPR-Cas9-System mit ausreichender Effizienz in die Zielzellen einzuführen, dass die Korrektur in genügend Zellen stattfindet, um die physiologische Funktion wieder herzustellen und die Krankheit zu heilen. In manchen Situationen könnte auch das bislang immer resultierende Mosaik aus Zellen mit defekten und Zellen mit funktionellen Kopien des Gens problematisch sein.

6 Mali, P. et al. RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science* 339, 823–6 (2013).

7 Yin, H. et al. Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat Biotech* 32, 551–3 (2014).

8 Sanchez-Rivera, F. J. & Jacks, T. Applications of the CRISPR-Cas9 system in cancer biology. *Nat Rev Cancer* 15, 387–95 (2015).

9 Mahfouz, M. M. Piatek, A. & Stewart, C. N. Genome engineering via TALENs and CRISPR/Cas9 systems: challenges and perspectives. *Plant Biotechnol J* 12, 1006–14 (2014).

10 de Koning-Ward, Tania F. Gilson, P. R. & Crabb, B. S. Advances in molecular genetic systems in malaria. *Nat Rev Micro* 13, 373–87 (2015).

Ein zweites wichtiges Problem sind die noch unklaren Off-Target-Effekte der Nuklease, die zusätzliche Mutationen einführen könnten. Eine weitere Herausforderung ist die Lebenszeit der korrigierten Zellen: Wenn die Korrektur in differenzierten Zellen erfolgt, müsste sie mit deren regulären Absterben erneuert werden. Dies liesse sich wahrscheinlich durch die Korrektur direkt in Stammzellen vermeiden. Nicht zuletzt müssten auch mögliche unerkannte Konsequenzen am Zielort weiter erforscht werden.

Einige dieser Einschränkungen könnten dadurch gelöst werden, dass die Genomchirurgie ausserhalb des Körpers in gezüchteten Stammzellen des Patienten durchgeführt wird, und anschliessend nur erfolgreich korrigierte Stammzellen zurück implantiert werden.

Technologie der unbegrenzten Möglichkeiten?

Das CRISPR-Cas9-System erlaubt theoretisch, jede DNA-Sequenz zu bearbeiten. Somit sind die potenziell möglichen Anwendungen dieser Technologie fast unbegrenzt. Gene von Tumorzellen bei Krebspatienten könnten verändert werden, etwa um eine der Mutationen zu korrigieren und die Zellen wieder unter Kontrolle zu bringen, oder um die Krebszellen zu töten. Das Genom von pathogenen Parasiten oder Bakterien könnte bearbeitet werden, um Resistenzen zu Medikamenten zu überwinden oder ihre Pathogenität zu vermindern. Dies sind nur Beispiele, die illustrieren, wie das CRISPR-Cas9-System einem Quantensprung in vielen Bereichen der Medizin gleichkommt. Trotz der aktuell noch bestehenden praktischen Hürden motiviert das grosse Potential dieser neuen Technik eine ausgesprochen rege und unvergleichlich schnell voranschreitende Forschungsaktivität in allen Bereichen der Biologie und Genetik. Die Begeisterung der Forscher weltweit für das CRISPR-Cas9-System sorgt für eine schnell wachsende Ausweitung der Anwendungsbereiche. Es gilt, die damit verbundenen ethischen Herausforderungen gesellschaftlich zu diskutieren und einen Konsens zur Regulierung der Technologie zu erreichen.

Ethische Aspekte breit diskutieren

Mit der Möglichkeit das Genom aller Lebewesen zu verändern, um Erkrankungen zu behandeln und zu heilen, werden auch Werkzeuge entwickelt, um weniger klar erwünschte Manipulationen vorzunehmen. Wenn wir uns hier auf die ethischen Aspekte der medizinischen Anwendungen konzentrieren, stellt sich insbesondere die heikle Frage, ob die Bearbeitung des Genoms der Keimzellen oder des menschlichen Embryos ethisch vertretbar ist. Alle in diesem Artikel beschriebenen möglichen therapeutischen Anwendungen betreffen nur somatische Zellen. Eingeführte Änderungen werden in diesem Fall nicht an Nachkommen vererbt. Würde hingegen das Genom der Keimzellen oder eines Embryos bearbeitet, würden die Veränderungen alle Zellen des entstehenden Kindes betreffen und an die Nachkommen übergeben; ein bisheriges Tabu wäre durchbrochen.

Viele Menschen fänden einen Eingriff wahrscheinlich gerechtfertigt, wenn es sich um die Korrektur einer schweren genetischen Krankheit beim Kind handeln würde. Bei leichteren Krankheiten ist die Rechtfertigung jedoch weniger eindeutig und wenn man diesen Gedanken weiter führt, könnte die Technologie das in vitro entwickelte Wunschkind ermöglichen. Obwohl unser derzeitiges Verständnis des menschlichen Genoms noch einiges davon entfernt ist, normale Merkmale wie Intelligenz und Aus-

sehen zu beeinflussen, besteht jetzt zumindest die theoretische Möglichkeit, das Genom eines ungeborenen Kindes zu verändern. Diese Entwicklung sollte Anlass geben, die ethischen Aspekte sorgfältig und in einem breiten Diskurs zu erörtern.

Empfehlungen aus dem Wissenschaftsumfeld

Es wird letztlich eine gesellschaftliche Entscheidung sein, welche Eingriffe gefördert und erlaubt werden – und welche nicht. Dabei ist es unverzichtbar, dass die Diskussionspartner gut informiert sind. Es gehört zur Aufgabe der Forscher, diese Information klar zu vermitteln. Zum heutigen Stand ist angesichts der ungeklärten Risiken und des Missbrauchspotentials ein Eingriff in die menschliche Keimbahn weder gerechtfertigt noch notwendig: Im Falle einer identifizierten Genmutation in einer Familie kann in den meisten Fällen, wenn gewünscht, durch Präimplantations- oder Pränataldiagnostik verhindert werden, dass ein weiteres krankes Kind zur Welt kommt. In diesem Sinn hat eine Gruppe Spitzenforscher in der Genomchirurgie Anfang 2015 ein Treffen in der Nappa Valley (CA) gehalten, in dem spezifische Empfehlungen geäussert wurden, um die Grundlagenforschung im Bereich der menschlichen Keimbahn zu bremsen und die Schaffung von Arbeitsgruppen und öffentlichen Veranstaltungen zur Diskussion der ethischen Aspekte der Genomchirurgie zu fördern.¹¹

In den gemeinsamen Empfehlungen mehrerer deutscher Akademien und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wird ein freiwilliges internationales Moratorium für die Anwendung der Genomchirurgie an der menschlichen Keimbahn unterstützt. Zudem machen die DFG und die Akademien darauf aufmerksam, «dass genome editing als Methode ein hohes wissenschaftliches Potential besitzt, in vielen Bereichen ethisch und rechtlich unbedenklich ist und dass die Techniken keineswegs automatisch mit ethisch und rechtlich noch zu bewertenden Anwendungen gleichzusetzen sind».¹² Es liegt jetzt in unseren Händen als internationale Gesellschaft, diesen neuen technischen Möglichkeiten die richtigen Anwendungen zu geben, um den Quantensprung in der Medizin in einer verantwortlichen Weise zu erlauben.

Prof. Dr. med. Anita Rauch

Dr. med. Ruxandra Bachmann-Gagescu



Prof. Dr. med. Anita Rauch ist Direktorin und Ordinaria am Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich und Mitglied des SAMW-Vorstands.



Dr. med. Ruxandra Bachmann-Gagescu ist Fachärztin am Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich und SNF Ambizione-SCORE Forschungs-Stipendiatin.

11 Baltimore, D. et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 348, 36–8 (2015).

12 Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (2015): Chancen und Grenzen des genome editing/The opportunities and limits of genome editing. Halle (Saale), 30 Seiten. ISBN: 978-3-8047-3493-7.

Druckfrisch: Richtlinien «Zwangsmassnahmen in der Medizin»

Patientinnen und Patienten sollen über den Einsatz medizinischer Massnahmen grundsätzlich autonom entscheiden können. Dennoch gibt es medizinische Situationen, in denen Zwangsmassnahmen nicht zu vermeiden sind. In diesem Spannungsfeld bieten die neuen Richtlinien «Zwangsmassnahmen in der Medizin» Orientierung.

Die Richtlinien wurden von einer interdisziplinären Subkommission unter der Leitung von Prof. Paul Hoff ausgearbeitet. Sie umschreiben ethische und rechtliche Voraussetzungen für die Anwendung von Zwangsmassnahmen in verschiedenen medizinischen Bereichen. Sie klären Rolle und Verantwortlichkeit von Ärztinnen, Ärzten, Pflegefachpersonen und therapeutischen Fachkräften und informieren über Dokumentations- und Sorgfaltspflichten bei der Durchführung. Auch Präventionsmassnahmen werden in den Richtlinien thematisiert. Erklärtes Ziel ist es, eine kontinuierliche, offene und Berufsgruppen überschreitende Auseinandersetzung mit dem Thema «Zwangsmassnahmen in der Medizin» zu fördern.

Bereits der Entwurf ist in der Vernehmlassung auf grosse und äusserst positive Resonanz gestossen. Die Subkommission hat über 60 Stellungnahmen sorgfältig gesichtet, Unklarheiten bereinigt und Präzisierungen vorgenommen. In einigen Rückmeldungen wurde die breite Definition des Zwangs kritisiert: Durchführen einer Massnahme gegen den Willen oder gegen Widerstand der betroffenen Person. Die Subkommission hält an dieser Definition fest. Sie hat aber auf mehrfachen Wunsch den erläuternden Anhang «Zwang – ein mehrdimensionales Konzept» als integralen Bestandteil in die Richtlinien aufgenommen. Die Struktur der Richtlinien wird belassen; dies ist zwar mit gewissen Redundanzen verbunden, ermöglicht aber eine rasche Orientierung entlang zentraler Aspekte.

Der Senat wird die Richtlinien voraussichtlich anlässlich seiner Sitzung vom 19. November 2015 definitiv verabschieden. Auf der SAMW-Website stehen sie als Download D/F/E/I zur Verfügung unter «Ethik» im Menü «Richtlinien». Gedruckte Exemplare können in D und F per E-Mail bestellt werden: mail@samw.ch.

Forschung mit Menschen – ein Leitfaden für die Praxis

Der Leitfaden «Forschung mit Menschen» liegt in aktualisierter Version vor. Bei der Überarbeitung wurden insbesondere die veränderten rechtlichen Rahmenbedingungen berücksichtigt, die mit dem neuen Humanforschungsgesetz seit dem 1. Januar 2014 gelten.

Der Leitfaden bietet konkrete Unterstützung für die Planung, Durchführung und Beurteilung von Forschungsvorhaben mit Menschen im Bereich Gesundheit und Krankheit. Er vermittelt einen schematischen Überblick über die Grundbegriffe der Forschung und die rechtlichen Rahmenbedingungen. Zudem werden die vielfältigen ethischen Fragen diskutiert, die sich bei der Arbeit mit Menschen und deren persönlichen Daten stellen.

Die Publikation richtet sich in erster Linie an Forschende, Mitglieder von Ethikkommissionen für Forschung sowie Ärztinnen und Ärzte und medizinische Fachpersonen, die zwar keine Forschungsprojekte durchführen, aber Personen betreuen, die an Studien teilnehmen. Weitere Zielgruppen sind Politikerinnen und Politiker, Medienschaffende oder an Medizin und Forschung interessierte Kreise.

Die Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) als zentrale Kooperationsplattform für die patientenorientierte, klinische Forschung in der Schweiz und der Dachverband der Schweizer Ethikkommissionen (swisethics) empfehlen den Leitfaden als wichtiges Hilfsmittel für die Praxis. Er steht auf der SAMW-Website als Download in D/F/E zur Verfügung unter «Publikationen» im Menü «Leitfaden». Gedruckte Exemplare in D und F können per E-Mail bestellt werden: mail@samw.ch.

Ab 2016 in Arbeit: Empfehlungen für die Ethikausbildung

Ethische Fragestellungen prägen den medizinischen Alltag. Deshalb ist die Lehre der Ethik auch in der Ausbildung von Ärztinnen und Ärzten sowie anderen Gesundheitsfachpersonen von zentraler Bedeutung. Bei einer Bestandsaufnahme der Lehrangebote hat die SAMW festgestellt, dass kein klar definierter Standard für die Ethikausbildung besteht. Die befragten Dozierenden an verschiedenen Institutionen sind aber interessiert, den Stellenwert, die Inhalte und die Verbindlichkeit der Ethiklehre zu konkretisieren.

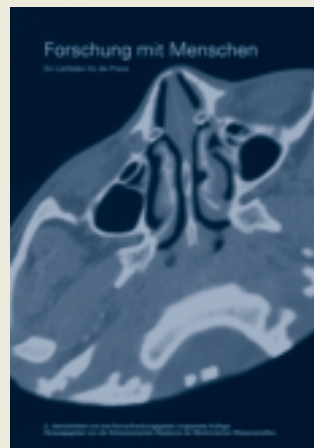
Die Zentrale Ethikkommission (ZEK) der SAMW hat beschlossen, eine Subkommission «Ethikausbildung» einzusetzen. Diese soll Empfehlungen für den Ethikunterricht an medizinischen Fakultäten, Fachhochschulen Gesundheit und Fortbildungsinstitutionen ausarbeiten. Zentrale Themen sind Aufbau und Kontinuität der Ausbildung, Kern-Lernziele und die Evaluation und Qualifikation von Lehrenden. Die Subkommission nimmt ihre Arbeit im Januar 2016 auf. Weitere Informationen sind auf der SAMW-Website verfügbar unter «Ethik» im Menü «Richtlinien in Erarbeitung».



Prof. Arnaud Perrier,
Präsident, Mitglied des
SAMW-Vorstands

Mitglieder der Subkommission

Prof. Dr. med. Arnaud Perrier, Genf (Präsident)
lic. theol., dipl. biol. Sibylle Ackermann, Bern (SAMW)
Prof. Dr. med. Dr. phil. Lazare Benaroyo, Lausanne
Prof. Dr. med. Dr. phil. Nikola Biller-Andorno, Zürich
Prof. Christine Bongard Felix, Pflegefachfrau, MAE, Lausanne
Prof. Dr. med., dipl. theol. Bernice Elger, Genf/Basel
Prof. Dr. med. Samia Hurst, Genf
Prof. Jonathan Klein, Pflegefachmann und Psychologe FSP, Freiburg
Dr. sc. med., lic. theol. Settimio Monteverde, Zürich/Bern
PD Dr. phil. Rouven Porz, Bern
Doris Ruhmann, Berufspädagogin, MAE, St. Gallen
Tiziana Sala Defilippis, BScN, MScN, Manno
Prof. Dr. phil. Alexandre Wenger, Freiburg



Maurice Campagna wird Präsident a+

Ab 2016 übernimmt Maurice Campagna das Präsidium der Akademien der Wissenschaften Schweiz. Die Delegiertenversammlung hat ihn im September für die Amtszeit von vier Jahren gewählt. Wer ist der Mann, der auf Thierry Courvoisier, Professor für Astrophysik an der Universität Genf, als Präsident der Akademien folgt?

Nach seinem Doktorat in Physik an der ETH Zürich forschte Maurice Campagna in Grossbritannien und den USA. In den 70er- und 80er-Jahren war er Ordinarius für Physik an der Universität Köln, Direktor am Forschungszentrum Jülich und Ordinarius für Physik an der ETH Zürich. 1988 wechselte Campagna in die Privatwirtschaft und wurde Direktor für Forschung und Entwicklung bei der ABB. Seit 2003 ist er Geschäftsführer der Enterprise Consulting (Technologie und Mediation) in Ennetbaden/Aarau und Lugano.

Mit seiner breiten Erfahrung in akademischen und unternehmerischen Belangen ist Maurice Campagna bestens qualifiziert, die fachübergreifende Zusammenarbeit der Akademien der Wissenschaften Schweiz zu fördern und weiter zu stärken. Die SAMW wünscht ihm an dieser Stelle viel Erfolg in seinem Amt und dankt Thierry Courvoisier für den Einsatz als Präsident der Akademien seit 2013.



Maurice Campagna,
Präsident a+ ab 2016



Bericht publiziert: Gesundheitskompetenz in der Schweiz

Gesundheitskompetenz ist eine wichtige Ressource für den Umgang mit Gesundheit und Krankheit im Alltag und für die gezielte Nutzung von Versorgungsangeboten. Wie steht es um die Gesundheitskompetenz der Schweizer Bevölkerung? Gibt es aussagekräftige Daten? Eine Übersicht bietet der Bericht «Gesundheitskompetenz in der Schweiz – Stand und Perspektiven», den die SAMW in Zusammenarbeit mit der Allianz Gesundheitskompetenz erarbeitet hat.

Mit dem Bericht ist ein Meilenstein erreicht auf dem Weg, der in den späten 90er-Jahren seinen Anfang nahm: Damals startete die SAMW das Projekt «Neu-Orientierung der Medizin». Die Akademie verabschiedete sich vom patriarchalen Verständnis der Medizin und näherte sich behutsam einem partnerschaftlichen Modell von Medizin an. Die Förderung

von Gesundheitskompetenz hat seither immer mehr an Bedeutung gewonnen und ist auch in der 2012 veröffentlichten Roadmap «Ein nachhaltiges Gesundheitssystem für die Schweiz» als erklärtes Ziel enthalten: «Planung und Durchführung von Interventionen zur Stärkung der Gesundheitskompetenz in der Schweizer Bevölkerung».

Der nun veröffentlichte Bericht bietet mehrfache Orientierung zum Thema Gesundheitskompetenz: Er klärt nicht nur den Begriff, sondern auch die Rollen und Aufgaben der Akteure. Er fragt, wie gesundheitskompetent die Schweizer Bevölkerung ist und wie Gesundheitskompetenz konkret gefördert werden kann. Zudem bietet er eine Übersicht zur Forschungsarbeit in der Schweiz. Dabei wird deutlich: In allen bisherigen Schweizer Studien gibt es einen Anteil Befragte, die ihre Gesundheitskompetenz gering einschätzen oder Wissensfragen nicht korrekt beantworten können. Dieser Anteil variiert zwischen einem Viertel und über der Hälfte der Befragten. Allein dieses Ergebnis macht deutlich, dass im Bereich der Gesundheitskompetenz grosses Entwicklungspotenzial liegt. Der Bericht ist auf der SAMW-Website als Download verfügbar unter «Publikationen» im Menü «Positionspapiere».

FORSCHUNGSFÖRDERUNG

**«Forschung in Palliative Care»:
Fünf Projekte ausgewählt**

Für das Förderprogramm «Forschung in Palliative Care» sind in der zweiten Ausschreibungsrunde 23 Gesuche im Umfang von gut 3 Mio. Franken eingegangen. In einem sorgfältigen Evaluationsprozess hat die Expertenkommission fünf qualitativ hochstehende Projekte ausgewählt, die aus ihrer Sicht den Förderungskriterien am ehesten entsprechen. Die Stiftungsräte der Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung und der Stanley Thomas Johnson Stiftung sind den Empfehlungen der Kommission gefolgt und haben Beiträge im Gesamtwert von CHF 658 761.– zugesprochen.

Prof. Gian Domenico Borasio, Lausanne

Service des soins palliatifs, CHUV
French validation of the Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS)
CHF 114 350.–

Dr. André Fringer, St. Gallen

Institut für Angewandte Pflegewissenschaft, FHS
Voluntary Stopping of Eating and Drinking (VSED)
in Switzerland from different points of view.
CHF 128 300.–

Dr. Claudia Gamondi, Bellinzona

Servizio Cure Palliative, Ospedale San Giovanni
Palliative ch members' attitudes towards assisted suicide:
a mixed methods study
CHF 83 500.–

Prof. Andrea Koppitz, Winterthur

Departement Gesundheit, ZHAW
Pain Intervention for people with Dementia in nursing homes (PID)
CHF 114 775.–

Dr. Manuel Trachsel, Zürich

Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte, Universität Zürich
Palliative Care for Patients with Severe Persistent Mental Illness
CHF 217 836.–

Die nächste Ausschreibung folgt im Frühling 2016 mit Einsendeschluss 1. Juni 2016.



Neue Mitglieder des SAMW-Senats

Der Senat der SAMW hat an seiner Sitzung von Ende Mai 2015 Prof. Alexander A. Borbély, Zürich, Prof. Claude Le Coultre, Genf, Dr. med. Etzel Gysling, Wil, und Prof. Bernard Hirschel, Genf, zu Ehrenmitgliedern ernannt.

Folgende Persönlichkeiten wurden aufgrund ihrer aussergewöhnlichen wissenschaftlichen Leistungen in der Medizin zu Einzelmitgliedern ernannt:

- Prof. Henri Bounameaux, Genf
- Prof. Mirjam Christ-Crain, Basel
- Prof. Urs Frey, Basel
- Prof. Denis Hochstrasser, Genf
- Prof. Samia Hurst, Genf
- Prof. Christian Lüscher, Genf
- Prof. Holger Moch, Zürich

Folgende Persönlichkeiten ernannte der Senat zu Korrespondierenden Mitgliedern:

- Prof. Eberhard Renner, Toronto
- Prof. Guido Sauter, Hamburg

Die neuen Senatsmitglieder erhalten ihre Urkunden im Rahmen einer kleinen Feier am 19. November 2015.

SAMW

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

ASSM

Académie Suisse des Sciences Médicales

ASSM

Accademia Svizzera delle Scienze Mediche

SAMS

Swiss Academy of Medical Sciences

Ehrenmitglieder



Prof. **Alexander A. Borbély**



Prof. **Claude Le Coultre**



Dr. med. **Etzel Gysling**



Prof. **Bernard Hirschel**

Einzelmitglieder



Prof. **Henri Bounameaux**



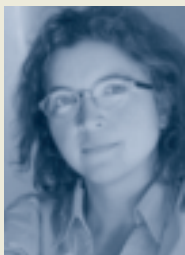
Prof. **Mirjam Christ-Crain**



Prof. **Urs Frey**



Prof. **Denis Hochstrasser**



Prof. **Samia Hurst**



Prof. **Christian Lüscher**



Prof. **Holger Moch**

Korrespondierende Mitglieder



Prof. **Eberhard Renner**



Prof. **Guido Sauter**

Das SAMWbulletin erscheint 4-mal jährlich.

Auflage: 3500
(2600 deutsch,
900 französisch).

Herausgeberin:
Schweizerische Akademie
der Medizinischen
Wissenschaften SAMW
Haus der Akademien
Laupenstrasse 7
CH-3001 Bern
Tel. +41 31 306 92 70
mail@samw.ch
www.samw.ch

Redaktion:
lic. phil. Franziska Egli
Dr. Hermann Amstad

Gestaltung:
Howald Fosco, Basel

Druck:
Kreis Druck AG, Basel

ISSN 1662-6028



Mitglied der
Akademien
der Wissenschaften
Schweiz