

Technikfolgenabschätzung für Gene Drives

Fokus Agrarsysteme

Prof. Dr. Arnim von Gleich

Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung

Fachbereich Produktionstechnik

Universität Bremen



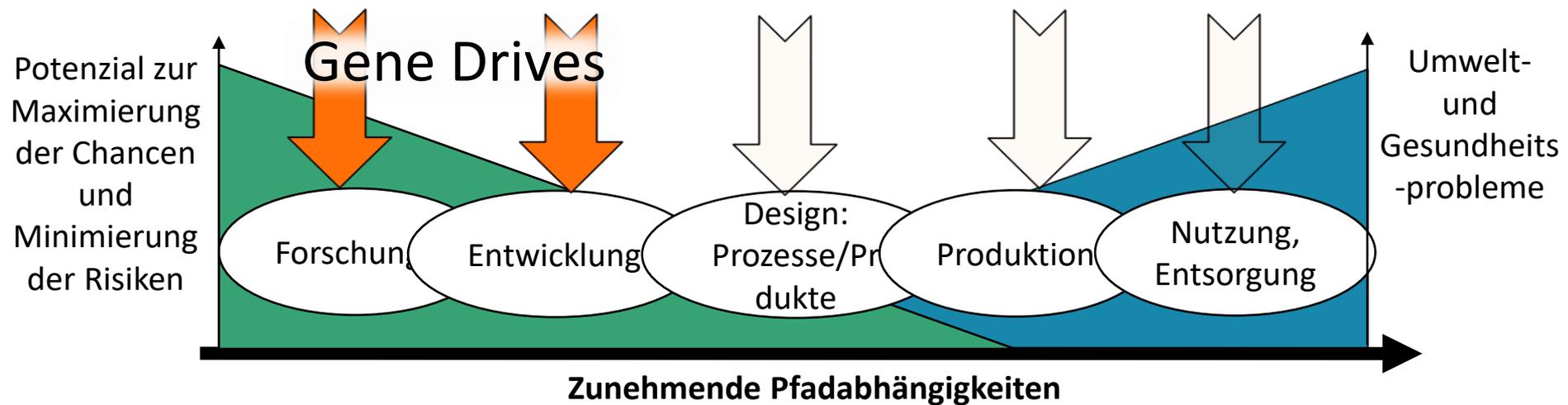
- Ansatzpunkte prospektiver TA
- Risiko und Vorsorge
- Technikcharakterisierung Gene Drives
- Nicht Chancen und Risiken, sondern Besorgnisgründe und Nutzenversprechen
- Vorsorgeorientierte Gestaltung?

Frühe TA-Indikatoren und Ausgangspunkte für ein vorsorgeorientiertes Systemdesign



In der F&E-Phase:

- 1) Paradigmen, beteiligte Disziplinen
- 2) Methodik – Theoretische und praktische Abstraktionen (Modelle, Experimente)
- 3) Neue oder verbesserte Funktionalitäten?
- 4) Nutzen-, Gefährdungs- und Expositionspotenziale
- 5) Empfehlungen (Designprinzipien)
- 6) Alternative risikoarme Entwicklungspfade



Risiko

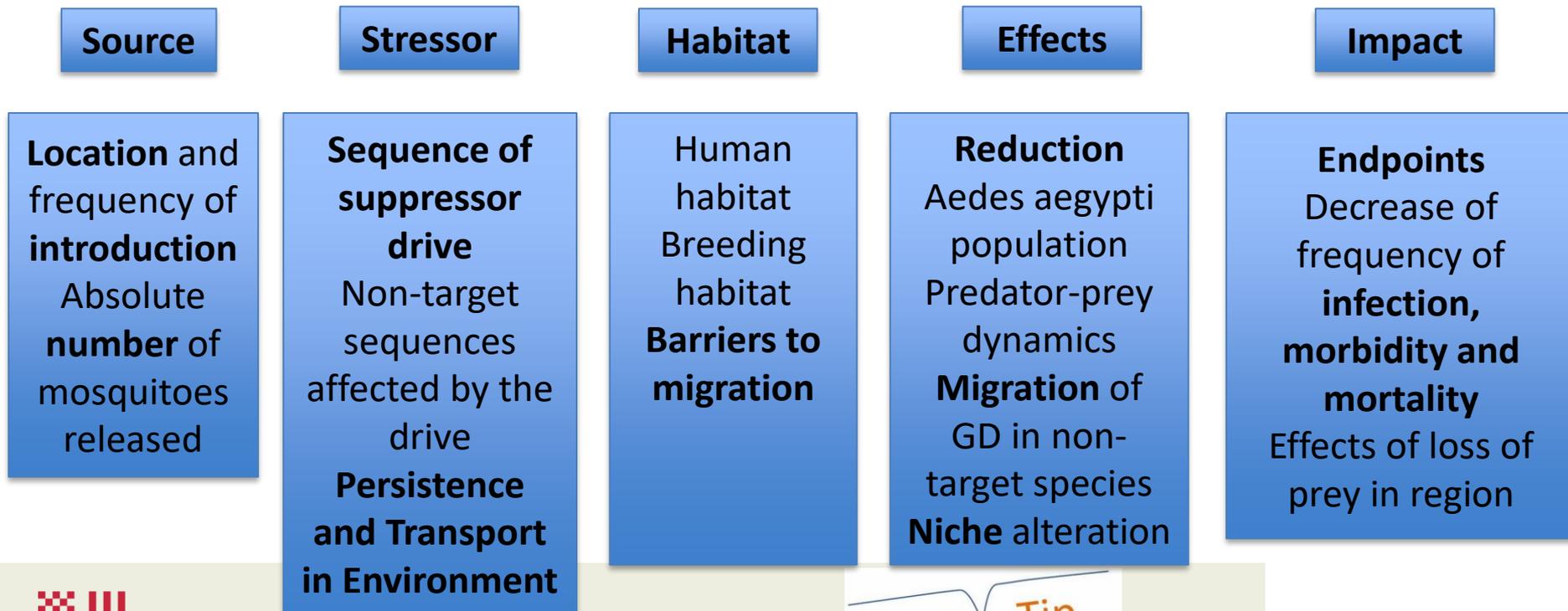


Definition Risiko:

Funktion von Gefährdungspotenzial und Exposition bzw. Eintrittswahrscheinlichkeit
=> Immenser Wissensbedarf – Noch-Nicht-Wissen

Model of Ecological Risk Assessment – Control of Human Dengue by Gene Drives in Mosquitoes

Nach: The National Academies of Science: Gene Drives on the Horizon 2016





- Lessons learned: DDT, KKW, FCKW, BSE ...
- Wissensdefizite: Unsicherheit, Noch-Nicht-Wissen, Ahnungslosigkeit
- Im Fokus: Hinweise auf weit reichende Gefährdungs- bzw. Expositionspotenziale (räumlich und zeitlich, Nicht-Rückholbarkeit)
- Auslöser:
Gründe für Besorgnis – hohe Gefährdungs- bzw. Expositionspotenziale
- Gegenläufig: Gründe für Entlastung

Vorsorgemaxime:

„Handle so, dass du noch korrigierend eingreifen kannst, wenn etwas schief läuft!“

Schritte prospektiver TA



- 1. Charakterisierung der Technologie**
Neue bzw. verbesserte Funktionalitäten
und ihre (epistemologischen und experimentellen) Grundlagen
Kriterium **Eingriffstiefe** (technisches Ansetzen an Steuerungsstrukturen)
erzeugt hohe Wirkmächtigkeit:
Hohes Wirkpotenzial und hohes Expositionspotenzial
- 2. Vulnerabilitätsanalyse der Technologie** (Schwachpunkte i. d. Technologie)
- 3. Vulnerabilitätsanalyse der Systeme**, in die eingegriffen wird
(Resilienz, Tragekapazitäten, elementare Systemdienstleistungen bzw.
Ressourcen, Sensibilitäten, tipping points)
- 4. Analyse der Einsatzziele und –kontexte**
(ELSI) ethische, rechtliche, soziale und andere Implikationen
auch Missbrauch und militärische Anwendungen

Die Schritte 1 und 2 liefern Erkenntnisse unabhängig vom Anwendungsgebiet

Schritte Prospektiver TA



Wissenschafts-
und Technologie-
charakterisierung

Versagens-
analyse
Technologie

Vulnerabilitäts-
analyse
Zielsysteme

Einsatzziele und
-kontexte



Phasen des Innovationsprozesses

Epistemologische Aspekte



Welche ‚Bilder‘: Vorstellungen von belebter Natur – von Genen?
Welche theoretischen (Modelle) und praktischen Abstraktionen
(Experimente)?

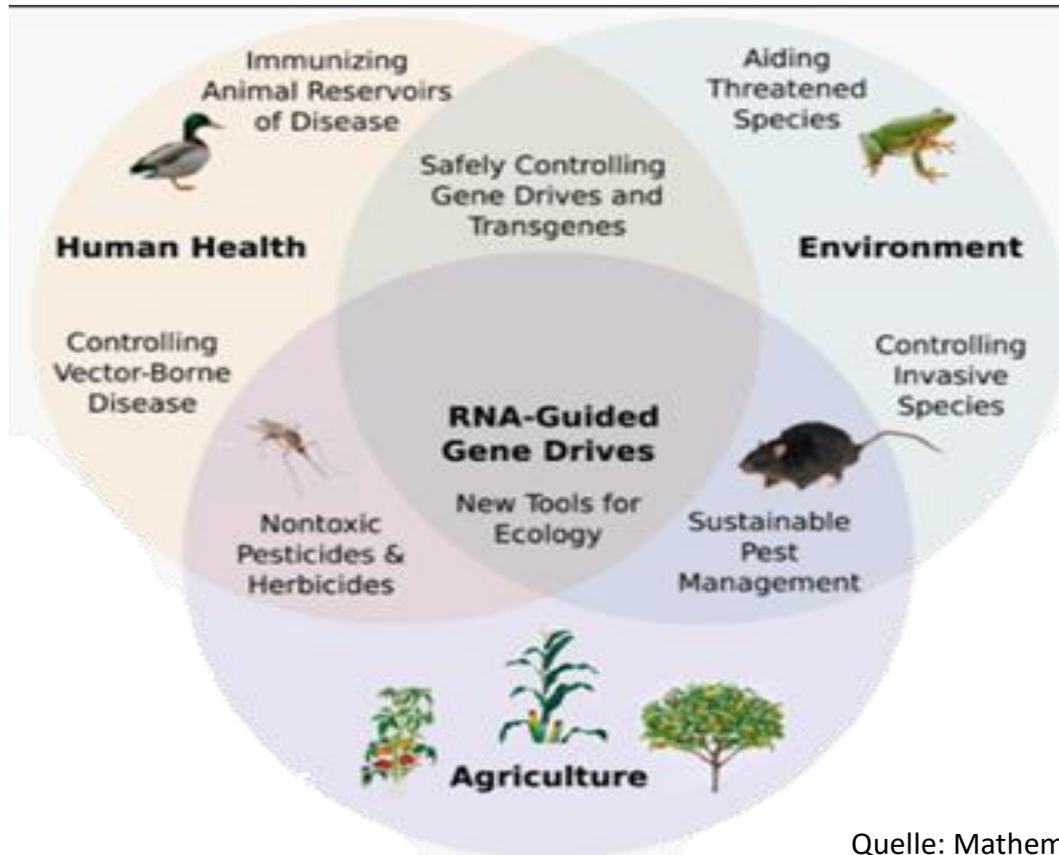
- Biochemisches Paradigma
- Molekularbiologisches Paradigma
- Informationsparadigma
- Systembiologisches Paradigma

Reduktionistische Modelle und Experimente dominieren:
Wie wird Komplexität reduziert? Wovon wird abstrahiert?

Bei Umgang mit Organismen und Ökosystemen unter TA-Gesichtspunkten
wichtig:

Umgang mit Instabilität, Selbstorganisation, Emergenz und Evolution

Nutzenversprechen Gene Drives



Quelle: Mathematical Ecology Research Group (2016):
Ecological Risks of Gene Drive Technologies

Besonders relevante Nutzenversprechen



Gesundheit:

Malaria, Denguefieber, Gelbfieber

Jährlich mehrere Millionen Todesfälle und Hunderte Millionen Infektionen

Ökologie:

Invasive Arten

Naturschutz / Biodiversität:

Invasive Arten

Gründe für Entlastung



- Wesentlich präziser als bisherige Gentechnik bei Schnitt und Einfügung
Vermeidung / Verminderung von Nebenwirkungen insb. von Positionseffekten
- Keine Markergene nötig (z. B. Antibiotikaresistenzen)
- Adaptive Kapazitäten in den betroffenen Systemen (self repair)
- Möglichkeiten der Einhegung erwünschter und unerwünschter Effekte (containment, risikoarmes Design)?

Gründe für Besorgnis



- Hohe Eingriffstiefe – Technisches Ansetzen am Genom
- Hohe Wirkmächtigkeit (soweit die Gene die Phänomene bestimmen)
lange Wirkungsketten ‚designed to spread‘
bis hin zur ‚mutagenic chain reaction‘
=> Das Ausmaß des Nicht-Wissens wird ‚technisch erhöht‘
- Hohes Expositions Potenzial, insb. bei Freisetzungen von Gene Drives
GMO aufgrund von Mobilität und Fähigkeit zur Selbstreproduktion
=> unclear fate
=> Monitoring, Rückholbarkeit fraglich
=> Eingriffstiefe in Ökosysteme
=> Persistente, sich selbst verstärkende Kontamination

Gründe für Besorgnis



- Bisher nicht dagewesenes Veränderungspotenzial mehrerer Gene gleichzeitig
- Fähigkeit zur (regionalen) Ausrottung von Arten
- Stabilität / Sicherheit der Technologie fraglich
Technikversagen, Nebenwirkungen
- Stabilität der Veränderungen in den GMOs fraglich
Evolution geht weiter, Resistenzen sind schon aufgetreten,
Übertragung auf Wildformen möglich

Beispiel Instabilität der Technik



Oxitec: Release of Insects Carrying a Dominant Lethal Genetic System – OX514A - *Aedes aegypti* Überträger Denguefieber

Mio. freigesetzter GMO♂ sollen sich mit Wild♀ paaren (2011-2014 Cayman, Panama, Brasilien)

Self-limiting strategy – muss wiederholt werden (also kein ‚gene drive‘!)

Larven sterben, wenn kein Tetracyclin vorhanden

- 3 % schlüpfen auch ohne Tetracyclin (Phuc et al 2007)
auf Katzenfutter 15-18% (Massonnet-Bruneel et al 2013)
- Aussondern der Weibchen ist unvollständig (0,02%) (Carvalo et al 2014)

Erwartbar:

- *Aedes albopictus* kann Nische übernehmen (hämorrhagisches Dengue) (Nagao;Koelle 2008)
- Toxische Reaktionen auf das tTA-Protein (nachgewiesen bei Mäusen; Han et al 2012))
- Verbreitung von Antibiotikaresistenzen (Zurek; Ghosh 2014)

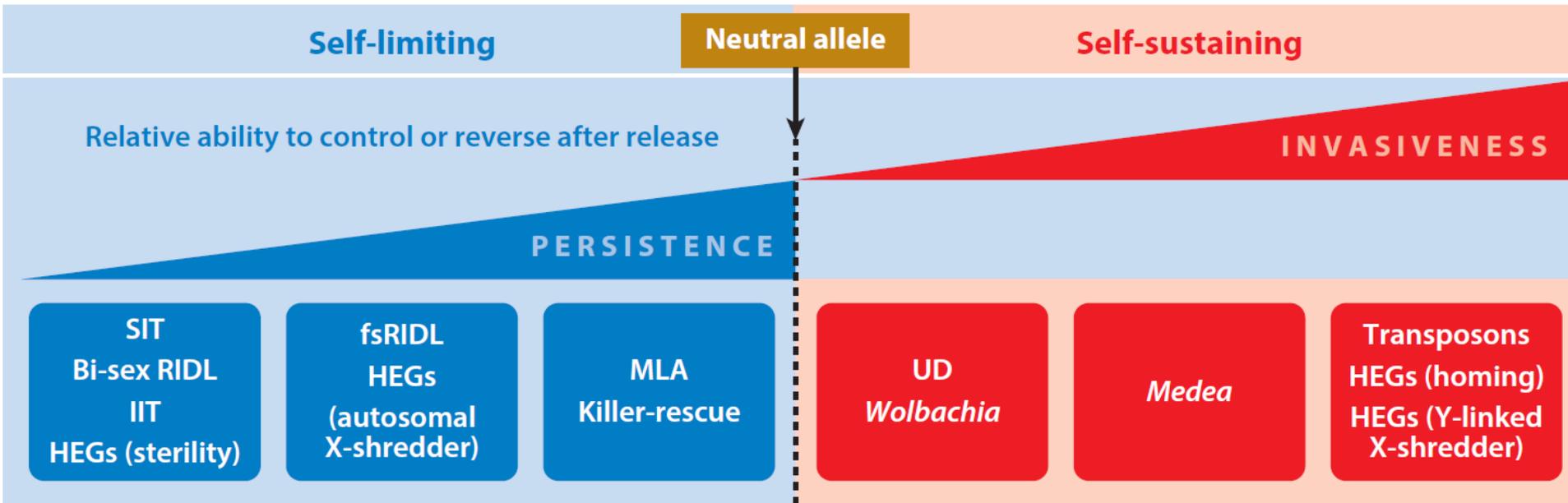


- **Silencing** Franz, A. et al (2009): Stability and loss of a virus resistance phenotype over time in transgenic mosquitoes harboring an antiviral effector gene, *Insect Mol. Biol.* 18:661-72
- **Resistenzbildung und Entstehung virulenterer Stränge**
Medlock JM et al (2009): The impact of transgenic mosquitoes on dengue virulence to humans and mosquitoes. *Am Nat.* 174:565-77
- **Non-target effects**
Aaron, S. et al 2013: Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effect, *Ecology and Evolution* 3(11) 4000-40015

Risikoarme Entwicklungswege?



Self-limiting and self-sustaining genetic systems
 => Gene-drives are self-sustaining and highly invasive!



SIT: Sterile insect technology
 RIDL: Release of insects carrying a dominant lethal genetic system
 IIT: Incompatible insect technique
 HEG: Homing endonuclease gene
 fsRIDL: Female specific RIDL
 MLA: Multi-locus assortment
 Killer rescue: Refractory genes with a self-limiting driver system

UD: Underdominance
 Wolbachia: Vertically transmitted intercellular bacteria that manipulate their host's reproductive biology
 MEDEA: Maternal effect dominant embryonic arrest - a selfish gene composed of a toxin and an antidote
 Transposons: 'Springende Gene'

Quelle: Alphey 2014





Hinreichend Gründe für Anwendung des Vorsorgeprinzips

- Abwägung von Besorgnisgründen und Nutzenversprechen ist ausgesprochen voraussetzungsvoll
- Austreiben des Teufels mit dem Beelzebub?
- Vergleichende Bewertung alternativer Strategien ist nötig



Möglicherweise wären Gene Drives (Genome Editing) ein gutes Testfeld für:

- Weitreichende Öffnung von Innovationsprozessen
- Entwicklung einer Methodik zur Abwägung von Besorgnisgründen mit Nutzenversprechen
Responsible Research and Innovation
- Vorsorgeorientierte Gestaltung von Technologien, Produkten und Prozessen
- Erarbeitung von risikoarmen Entwicklungspfaden

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Mehr Informationen:

BioTip-Pilotstudie: Genetische Innovationen als Auslöser von Phasenübergängen in der Populationsdynamik von Tieren und Pflanzen (GeneTip)

Gefördert vom BMBF

www.genetip.de

Bernd Giese, Arnim von Gleich, Stefan Königstein, Christian Pade, Jan C. Schmidt, Henning Wigger (2015): Lebendige Konstruktionen – Technisierung des Lebendigen. Potenziale, Grenzen und Entwicklungspfade der Synthetischen Biologie, Nomos, Baden Baden

Bernd Giese, Arnim von Gleich (2015): Hazards, Risks, and Low Hazard Development Paths of Synthetic Biology. In: Giese, B.; Pade, C.; Wigger, H.; Gleich, A. von (Hrsg.): Synthetic Biology – Character and Impact. Springer, Heidelberg (online: <http://www.springer.com/us/book/9783319027821>).

Arnim von Gleich (2013): Prospektive Technikbewertung und Technikgestaltung zur Umsetzung des Vorsorgeprinzips. In: Simonis, G.: Konzepte und Verfahren der Technikfolgenabschätzung, Springer, Wiesbaden.