

# Technikfolgenabschätzung für Gene Drives

## Fokus Agrarsysteme

Prof. Dr. Arnim von Gleich

Fachgebiet Technikgestaltung und Technologieentwicklung

Fachbereich Produktionstechnik

Universität Bremen



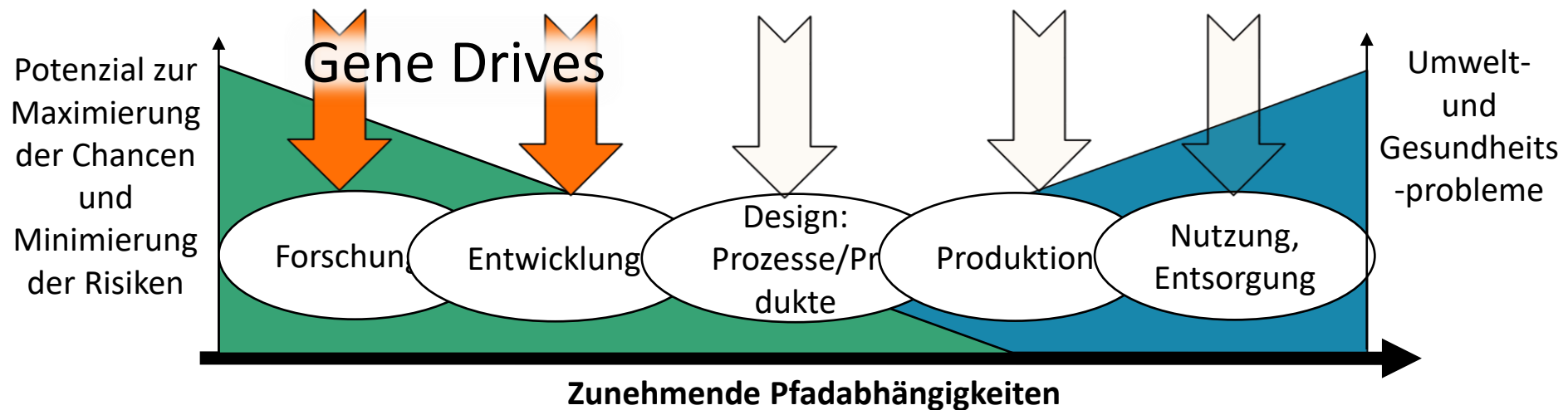
- Ansatzpunkte prospektiver TA
- Risiko und Vorsorge
- Technikcharakterisierung Gene Drives
- Nicht Chancen und Risiken, sondern Besorgnisgründe und Nutzenversprechen
- Vorsorgeorientierte Gestaltung?

# 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

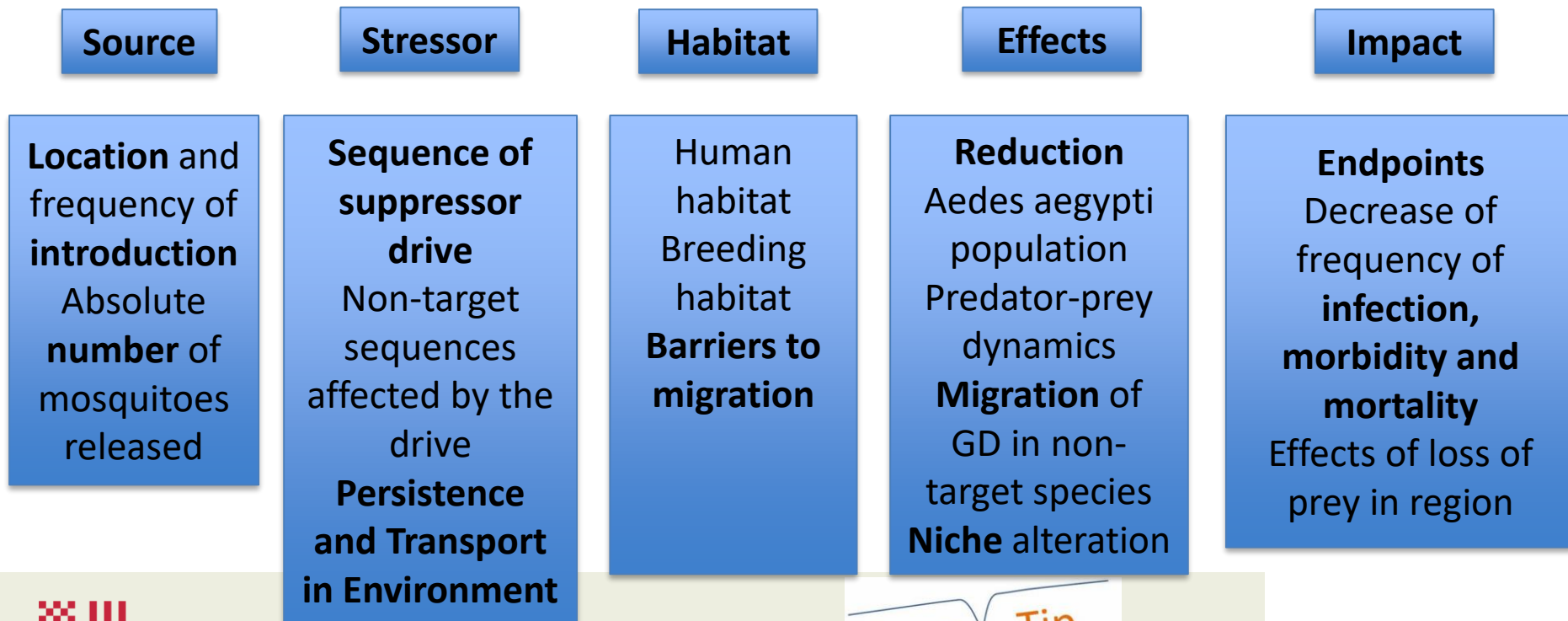


Definition Risiko:

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

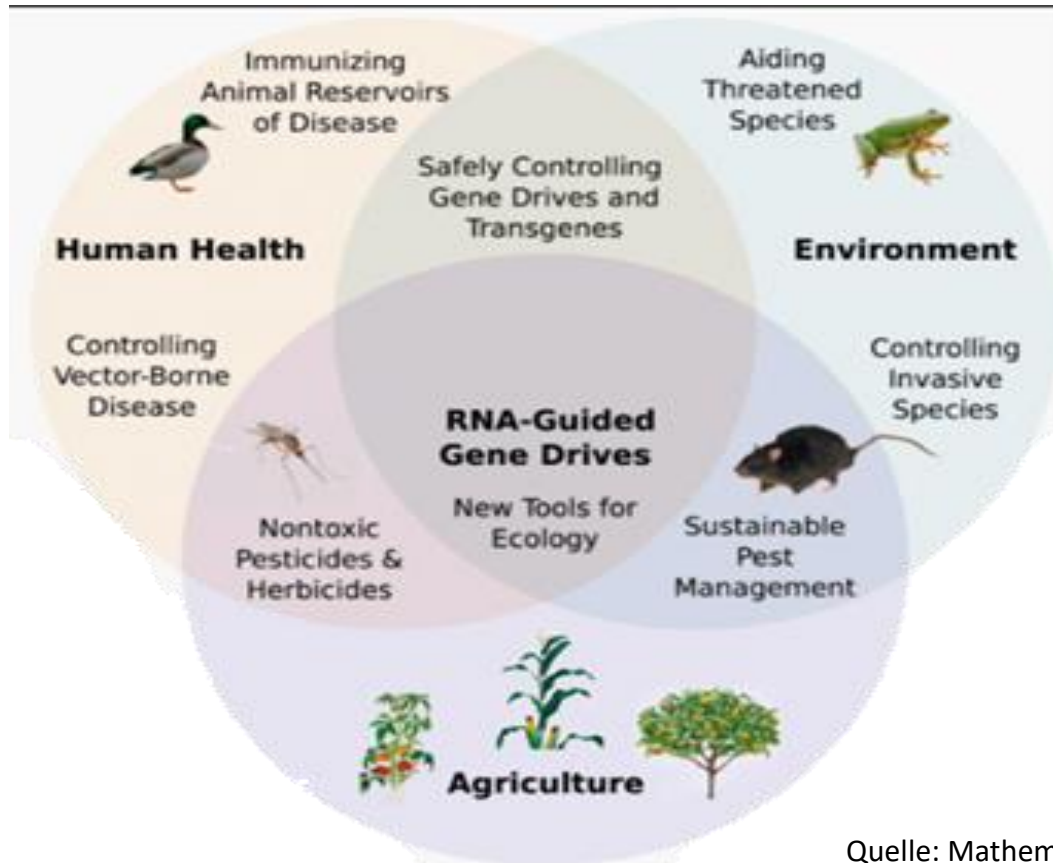
Reduktionistische Modelle und Experimente dominieren:  
Wie wird Komplexität reduziert? Wovon wird abstrahiert?

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)

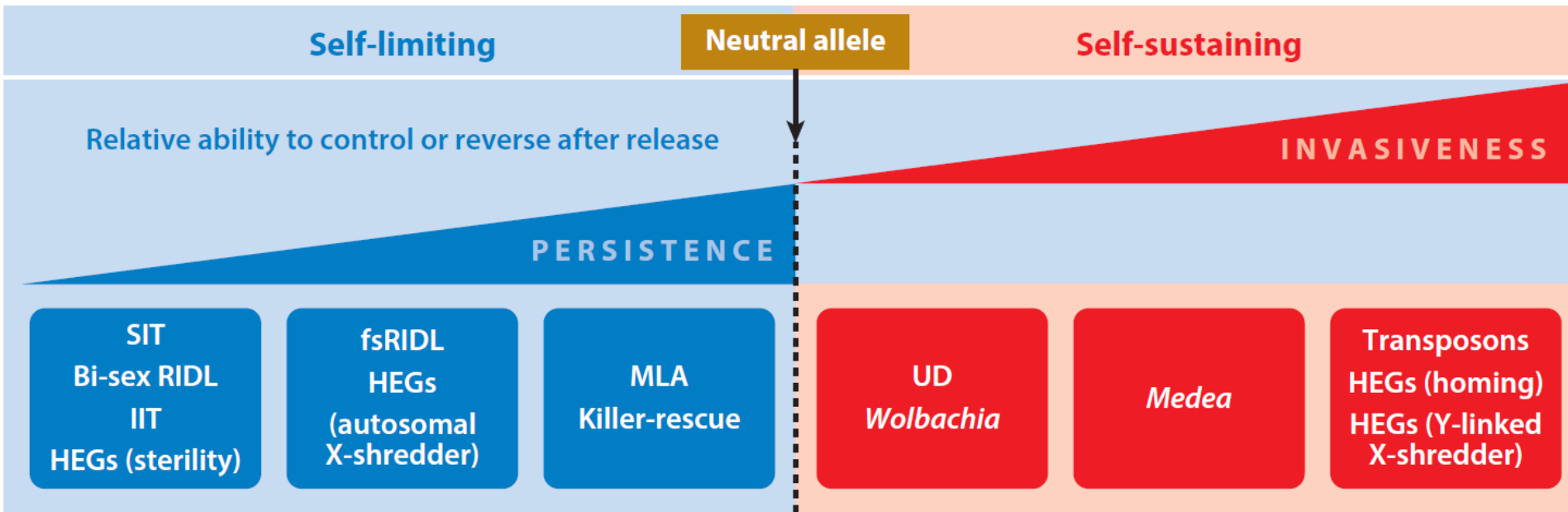


- **Silencing** Franz, A. et al (2009): Stability and loss of a virus resistance phenotype over time in transgenic mosquitoes harboring an antiviral effector gene, *Insect Mol. Biol.* 18:661-72
- **Resistenzbildung und Entstehung virulenterer Stränge**  
Medlock JM et al (2009): The impact of transgenic 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](http://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.