

# Schöne neue CRISPR-Welt

Die Genschere, mit denen Wissenschaftler das Genom von Lebewesen verändern können, funktionieren nicht fehlerfrei. Trotzdem sind Eingriffe in das menschliche Erbgut faktisch längst beschlossene Sache. Der Mensch wird seine Evolution fortan in die eigene Hand nehmen

VON STEFAN REHDER

Auch in diesem Jahr werden Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier keinen Nobelpreis erhalten. Bei der mit Spannung erwarteten Bekanntgabe der „Oscars“ der Naturwissenschaften gingen die US-amerikanische Biochemikerin und die französische Mikrobiologin erneut leer aus. Seit sie am 28. Juni 2012 im Wissenschaftsmagazin „Science“ erstmals ihre Erfindung eines neuartigen molekulargenetischen Werkzeuges beschrieben, werden die beiden Wissenschaftlerinnen als heißeste Anwärter auf den Nobelpreis für Chemie respektive für Medizin gehandelt. Mit dem unter dem Namen CRISPR/Cas9 firmierenden Molekülverbund verteidigen sich Bakterien gegen den Befehl von Viren (genauer: Bakteriophagen). Bakteriophagen benötigen – mangels eines eigenen Stoffwechsels – einen Wirt, um sich zu vermehren. Dazu „kapern“ sie ein Bakterium, schleusen ihre DNA in die Wirtszelle ein und „zwingen“ sie, statt der Bakterien- die Phagen-DNA zu replizieren. Doudna und Charpentier fanden nicht nur heraus, dass jene Bakterien, die einen solchen Angriff überlebten, kurze Fragmente der Phagen-DNA in ihre eigene einbauten, sondern auch wo. Nämlich zwischen Sequenzen, die japanische Forscher bereits Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts entdeckt hatten und die sie „CRISPR“ taufte. CRISPR ist ein Akronym und steht für „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat“. Die Archivierung der abgelegten Phagen-DNA erlaubt es den Bakterien, einmal besiegte Angreifer im Falle eines neuen Angriffs wiederzuerkennen und ein Protein (Cas9) herzustellen, das die Phagen-DNA aus der eigenen herauschneidet.

Die von Charpentier und Doudna nach diesem Vorbild entwickelten Genschere nutzen eine von Forschern programmierbare Guide-RNA, die genau der DNA-Abfolge der Zielsequenz entspricht. Hat die Genschere die Stelle gefunden, trennt Cas9 den DNA-Doppelstrang dort auf. Anschließend flicken zelleigene Reparaturmechanismen die losen Enden wieder zusammen. Dabei können die Scheren nicht nur einzelne

DNA-Bausteine ausschneiden, sondern auch austauschen oder ganz neue einfügen. Und weil sich mit CRISPR/Cas9 der genetische Code von Lebewesen theoretisch wie in einem Textverarbeitungsprogramm verändern lässt, spricht man hier auch vom „Genome Editing“.

Inzwischen gibt es praktisch kein molekulargenetisches Labor mehr, das nicht zumindest auch mit CRISPR/Cas9 experimentiert. In der „Grünen Gentechnik“ reichen die Szenarien, denen sich die Forscher widmen, dabei von der Erschaffung ertragreicherer Mais- und Weizensorten über die Herstellung einer allergenfreien Erdnuss bis zur Produktion weißer Zucht-Champignons, die langsamer braun werden als ihre genetisch nicht modifizierten Geschwister. Es gibt Pläne zur Ausrottung von Stechmücken, die Menschen mit Malaria oder dem Zika-Virus infizieren können sowie zur Eindämmung von sich aggressiv vermehrenden Tierarten wie Ratten oder der Aga-Kröte, nahezu Allesfresser, denen es in manchen Regionen an eigenen Fressfeinden mangelt. Auch Veränderungen des menschlichen Genoms haben die Biobäster längst ins Visier genommen. Hier reichen die Szenarien von der „genetischen Verbesserung“ von Menschen bis zur Keimbahnmanipulation, um vererbare Krankheiten wie erblichen Brustkrebs, frontotemporale Demenz, Morbus Huntington, Mukoviszidose oder Beta-Thalassämie auszurotten.

Mit „Crispr Therapeutics“, „Editas Medicine“ und „Intellia Therapeutics“ gibt es bereits drei börsennotierte Unternehmen, die mit Hilfe von CRISPR/Cas9 Therapien entwickeln wollen, die beim Menschen zum Einsatz kommen und dazu demnächst in klinischen Studien getestet werden sollen.

Doch so einfach, wie sich das in der Theorie ausnimmt, scheint der Einsatz der Genschere in der Praxis bisher nicht zu funktionieren. Vor kurzem zeigte ein Team von britischen Wissenschaftlern um den Genetiker Allan Bradley vom Wellcome Sanger Institute in Hinxton bei Cambridge, dass CRISPR/Cas9 seine Ziele viel öfter verfehlt

als bisher angenommen. In der Fachzeitschrift „Nature Biotechnology“ berichteten die Wissenschaftler von beträchtlichen Kollateralschäden, welche der Einsatz von CRISPR/Cas9 in unterschiedlichen Zellkulturen – darunter auch solchen, die aus menschlichen Zellen bestehen – hinterlassen habe. Beobachtet haben Bradley und seine Kollegen nach den von den Genschere vollführten Schlachtfesten, die an vielen Stellen des Genoms ansetzen und keinesfalls nur an den gewünschten, Deletionen, Inversionen und Insertionen der DNA größeren Ausmaßes und Umfangs. Dabei gingen größere DNA-Abschnitte verloren, wurden falsch herum oder sogar an falscher Stelle eingefügt. Verantwortlich dafür sind nach Ansicht der Forscher die zelleigenen Reparaturmechanismen. Die binden, nachdem die Genschere den DNA-Doppelstrang durchtrennt hat, offenbar viel öfter als bisher angenommen nicht immer die richtigen Enden zusammen.

Bereits auf der Jahrestagung des Deutschen Ethikrats Ende Juni in Berlin hatte Kevin M. Esvelt vom renommierten Massachusetts Institute of Technology (MIT) vor dem Einsatz von CRISPR/Cas9 jenseits des Labors gewarnt, da deren Sicherheit bisher nicht hinreichend gewährleistet werden könne. Tierversuche mit Mäusen hätten gezeigt, dass das Editieren des genetischen Codes mittels CRISPR/Cas9 keineswegs in allen Zellen funktioniert. So sei es beispielsweise nicht gelungen, das Genom von Mäusen so zu manipulieren, dass diese statt einem schwarzen ein weißes Fell trügen. Lediglich bei zwei Exemplaren sei es gelungen, mittels CRISPR/Cas9 sämtliche Zellen der Tiere in der von den Forschern gewünschten Weise zu verändern.

Übertragen auf den Menschen heißt das: Niemand kann sicherstellen, dass sich das menschliche Genom mittels CRISPR/Cas9 so manipulieren lässt, dass hinterher alle Zellen eines Embryos die gewünschten Veränderungen auch tatsächlich aufwiesen. Das wiederum bedeute – so Esvelt – zwar keineswegs, dass es keine Forscher geben werde, die dies nicht trotzdem versuchen würden. Sicher sei jedoch, dass sich Keimbahninterventionen an Embryonen mittels CRISPR/Cas9 – die zum Scheitern verurteilt seien – nicht durchsetzen würden.

Ein Grund sich zurückzulehnen, ist das jedoch nicht. Denn wie Esvelt ebenfalls klarstellte, wäre es denkbar, zunächst Samen- und Eizellen im Labor mittels CRISPR/Cas9 zu bearbeiten und mit den so veränderten Gameten via künstliche Befruchtung menschliche Embryonen zu erzeugen, die dann die gewünschten Veränderungen aufwiesen. Zumal solche Embryonen vor der Übertragung in eine Gebärmutter auch noch einer Präimplantationsdiagnostik unterzogen werden könnten, bei der sich dann feststellen ließe, ob „die DNA genauso ist, wie Sie das wünschen“. Mit anderen Worten: Dass das Genome Editing mittels CRISPR/Cas9 in Embryonen nicht fehlerfrei funktioniert, bedeutet nicht, dass es keine sogenannten Designerbabys geben wird, deren DNA nicht zuvor mittels CRISPR/Cas9 verändert wurde.

Dabei sind die umfangreichen Kollateralschäden nicht das einzige Problem, das Forscher bei den „Revolution“ in der Medizin gefeierten Genschere bisher beobachten. Erst kürzlich haben zwei Forscherteams unabhängig voneinander festgestellt, dass die CRISPR/Cas9-Genschere sehr effektiv in Zellen arbeiten, die eine besonders hohe Anfälligkeit besitzen, zu entarten. Diese Zellen haben die Fähigkeit verloren, ein p53 genanntes Protein zu aktivieren. Dieses Eiweiß ist ein sogenannter Tumorsuppressor und sorgt dafür, dass sich eine Zelle nur dann teilt, wenn ihre DNA auch intakt ist. Stark geschädigte Zellen schicken p53 hingegen in den programmierten Zelltod, bei welchem die Zellen gewissermaßen Selbstmord begehen. Wie die Forscherteams, die ihre Arbeiten in der Fachzeitschrift „Nature Medicine“ publizierten, herausfanden, vermag p53 offenbar auch die Genschere daran zu hindern, die ihnen zugedachte Arbeit zu verrichten. Was auch erklären würde, warum sie eben in jenen Zellen besonders erfolgreich sind, die das Tumorsuppressor-Protein nicht mehr aktivieren können.

Zugleich arbeiten Forscher weltweit daran, die CRISPR/Cas9-Genschere zu modifizieren und weiter zu verbessern. So gibt es inzwischen mit eCas9 und Cas9/HF1 neue Varianten, die noch zielsicherer

an der gewünschten Stelle im Erbgut andocken und den DNA-Strang noch präziser durchtrennen können sollen. Dafür verändern die Wissenschaftler die Architektur des Cas9-Proteins durch den Einbau neuer Aminosäuren. Mit der Variante Cas9/HF1 wollen die Forscher auf diese Weise inzwischen eine Treffsicherheit erreicht haben, die mehr als 99,9 Prozent betrage. „Ob dies ausreicht“, müssten jedoch weitere Untersuchungen erst noch zeigen. „Denn wenn das Erbgut von Millionen oder gar Milliarden Zellen im menschlichen Körper verändert werden soll, würde sich schon eine Fehlerquote von 0,01 Prozent beträchtlich auswirken“, schreibt die Max-Planck-Gesellschaft auf ihrer Homepage.

Der Überblicksbeitrag, der mit „Genome Editing – noch exakter, noch treffsicherer“ überschrieben ist, stellt auch noch andere Methoden der Bearbeitung des Erbguts vor. Erläutert wird etwa das sogenannte „Basen-Editing“. Dabei wird der DNA-Doppelstrang gar nicht durchtrennt, sondern stattdessen eine chemische Reaktion ausgelöst, die kleine DNA-Bausteine, sogenannte Nukleotide, durch den Austausch von Basen modifizieren. Den ersten „Basen-Editor“ stellte im Jahr 2016 ein Team von Forschern um David Liu von der Universität Harvard vor. Das Basen-Editing, das sich „nur“ zur Therapie von Krankheiten eignen würde, die durch sogenannte Punktmutationen hervorgerufen werden, verursacht zwar keine Kollateralschäden, gilt andererseits jedoch – jedenfalls bislang – als weniger effizient als die Genschere.

Wie auch immer: Die ständig steigende Zahl der Publikationen – 2018 erschienen bereits mehr als 3000 wissenschaftliche Veröffentlichungen zu CRISPR/Cas9 –, die weitreichenden Beteiligungen großer Pharma-Konzerne wie Bayer und Novartis an Biotech-Schmieden wie Crispr-Therapeutics und Intellia-Therapeutics, lassen nur einen Schluss zu: Eingriffe des Menschen in das eigene Genom sind beschlossene Sache. Längst geht es nicht mehr um die Frage, ob der Mensch die Evolution in die eigene Hand nimmt, sondern nur noch darum, wann, mit welchen Werkzeugen und in welchem Umfang.



Foto: stock.adobe.com