

Umstrittene Genmanipulation: Babys nach Mass

In den USA haben Forscher zum ersten Mal mit der Genschere Crispr-Cas9 ein Erbklein bei menschlichen Embryonen behoben. Das Verfahren ist schnell und billig, aber unter Molekularbiologen umstritten. Denn das Werkzeug macht Fehler.

von Juliette Irmer / 5.8.2017



Alle Eltern wünschen sich gesunden Nachwuchs, mit der Crispr-Cas9-Technik ist das Wunschkind zum Greifen nah.

(Bild: Blend Images / Getty Images)

Mit dem jungen Gentechnikverfahren Crispr-Cas9 lässt sich das Erbgut aller Lebewesen so einfach verändern wie nie zuvor, und das schnell, kostengünstig und präzise. Punktgenau schneiden Forscher die DNA, tauschen einzelne Erbgutbausteine aus und reparieren defekte Gene.

Molekularbiologen weltweit experimentieren mit der Technik, und viele Anwendungen in Medizin und Pflanzenzucht werden bereits erprobt. Diese Woche ist bekannt geworden, dass in den USA erstmals Forscher einen genetischen Defekt für eine Herzmuskelschwäche in menschlichen Embryonen korrigiert haben ([«Nature»](#), [online](#), siehe unten).

Schon im Mai warnten Wissenschaftler des Columbia University Medical Center im Fachblatt [«Nature Methods»](#) vor sogenannten Off-target-Effekten. Die Gen-Schere schneide nicht nur an der gewünschten Stelle im Erbgut, sondern auch an anderen DNA-Orten. Crispr könne «Hunderte von ungeplanten Mutationen, also DNA-Veränderungen, im Genom» auslösen, so die Befürchtung.

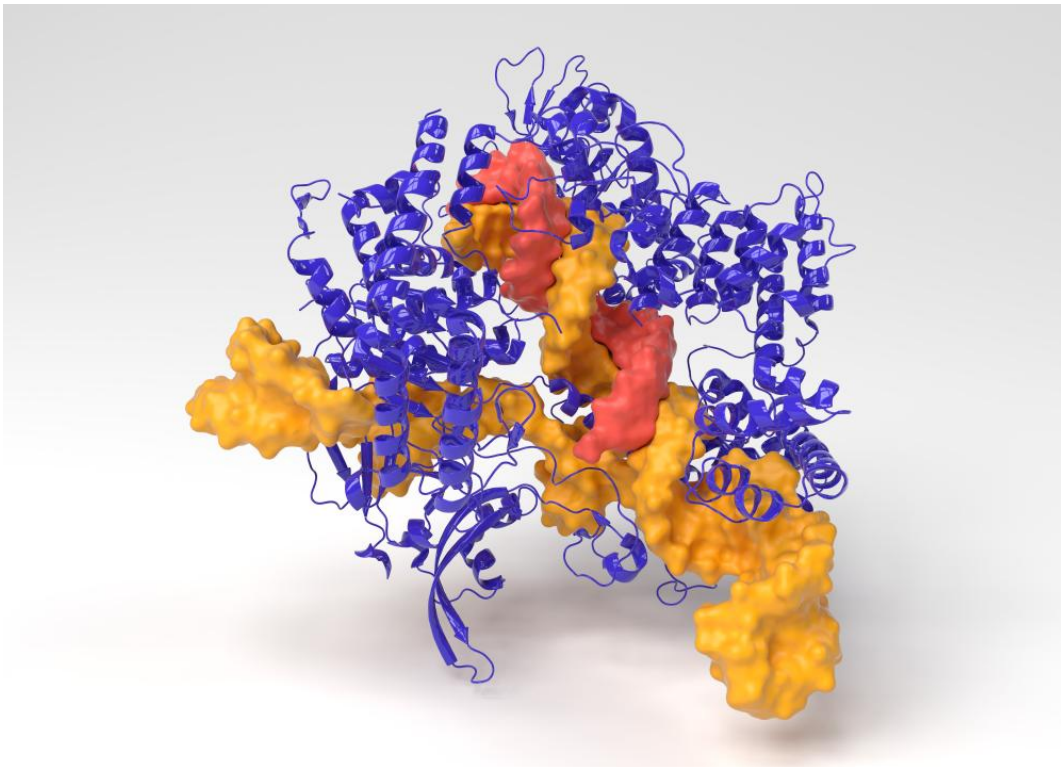
Stephen Tsang und Kollegen hatten bei zwei Mäusen ein Blindheit verursachendes Gen mithilfe von Crispr-Cas9 repariert. Dann überprüften sie das komplette Erbgut der beiden Mäuse und verglichen es mit einer unbehandelten Maus. Sie entdeckten bei den Crispr-Mäusen, dass sich 1500 DNA-Bausteine geändert hatten und an gut 100 Stellen im Erbgut DNA-Stücke fehlten oder eingefügt worden waren. Die Mäuse waren zwar gesund. Theoretisch aber kann der Austausch eines DNA-Bausteins die Funktion eines lebensnotwendigen Gens zerstören oder ein Krebs-Gen anschalten.

Crispr könne «Hunderte von ungeplanten Mutationen, also DNA-Veränderungen, im Genom» auslösen, so die Befürchtung.

Die Studie sorgte weltweit für Aufregung in der Forschergemeinschaft, die Aktien der Unternehmen Editas Medicine, Intellia Therapeutics und Crispr Therapeutics, die

auf das Wunderwerkzeug setzen, verloren vorübergehend 20 Prozent an Wert. «Ich war überrascht, dass <Nature Methods> eine solche Arbeit annimmt», sagt Toni Cathomen, Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Genterapie der Universität Freiburg i. Br., «denn die Studie weist grosse methodische Mängel auf».

Der gebürtige Schweizer steht mit seiner Meinung nicht allein. In einem offenen Brief an «Nature» zerpflückten 13 andere Wissenschaftler die Arbeit von Tsang und Co. – dass die meisten Autoren Mitarbeiter von Editas Medicine sind, entkräftet die Kritikpunkte nicht, denn sie sind begründet.



Crispr-Cas9-Komplex: Eine Leit-RNA lotst die Gen-Schere Cas9 an den gewünschten Ort im Erbgut eines Lebewesens. (Bild: Keystone / Science Photo Library)

Um das Gen-Scheren-Material in die Zelle zu befördern, nutzen Forscher Methoden, die sicherstellen, dass Crispr-Cas9 nur vorübergehend in den Zellen verfügbar ist. Tsang und sein Team setzten jedoch eine Strategie ein, die für längere Zeit zu einer hohen Konzentration an Genscherenmaterial führt. «Das erhöht die

Wahrscheinlichkeit für Fehlschnitte»), so Cathomen.

Vor allem aber fehlen grundlegende Kontrollen. Die Forscher versäumten, das Erbgut der Elterntiere der drei Mäuse zu entschlüsseln, um auszuschliessen, dass ein Teil der beobachteten Veränderungen vererbt wurde. Das Team hätte ausserdem weitere Mäuse als Kontrollen einplanen müssen.

Die Empörung der Forschungsgemeinschaft darf allerdings nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, dass Off-target-Effekte existieren. Die Frage ist, welche Bedeutung sie haben. Die Antwort variiert je nach dem, welche Anwendung man betrachtet: Geht es um die Schaffung einer Pflanzensorte oder um eine medizinisch-therapeutische Anwendung beim Menschen?

Ungeplante Schnitte

Crispr-Cas9 besteht aus zwei Komponenten: Das Enzym Cas9 ist mit einer Leit-RNA von 20 Bausteinen verankert. Dieses RNA-Stück dockt gezielt an einen ganz bestimmten Abschnitt der DNA des Zielorganismus an, an die Stelle, die geschnitten werden soll. Dorthin also lotst die Leit-RNA die Gen-Schere Cas9. Zu einem ungeplanten Schnitt kommt es dann, wenn sich die Leit-RNA an ein DNA-Stück mit einer ähnlichen, aber nicht korrekt passenden Bausteinabfolge anlagert.

Um das zu vermeiden, gibt es mehrere Strategien: Zum einen müssen Forscher die richtige Konzentration an Gen-Scheren-Material ausloten, die Devise lautet dabei: so viel wie nötig, so wenig wie möglich. Zum anderen nutzen sie spezielle Computerprogramme, die die Wahrscheinlichkeit solcher Off-target-Effekte berechnen: Der Computer ermittelt anhand der Bausteinabfolge der Leit-RNA mögliche Bindestellen im Erbgut. Je weniger Bindestellen errechnet werden, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Leit-RNA falsch andockt und die Gen-Schere daneben schneidet. «Die Vorhersage-Algorithmen sind gut, aber es

gibt noch Luft nach oben», sagt Cathomen.

Nutzt man Crispr für therapeutische Zwecke dürfen theoretisch keine Off-target-Orte errechnet werden. In der Praxis wird aber unterschieden, wo die möglichen Bindestellen liegen. Nur ein Bruchteil des Erbguts besteht aus Genen, also jenen Regionen, die die Information für Proteine speichern. «Fehlschnitte in anderen, nicht codierenden Abschnitten des Erbguts können toleriert werden. Eine Fehlaktivität der Gen-Schere in einer Gen-Region ist hingegen ein K.-o.-Kriterium», erklärt Cathomen.

Problematisch ist, dass in der Regel nur in den ausgewählten Regionen nach Fehlschnitten gesucht wird. Das vollständige Erbgut überprüfen Forscher meist nicht. Trotz den enormen Fortschritten in der Entschlüsselungstechnik ist dies noch immer sehr aufwendig: Das menschliche Genom hat gut 3 Milliarden Buchstaben, was rund 2400 Büchern à 500 Seiten entspricht, das von Weizen hat 17 Milliarden.

«100 Prozent Sicherheit gibt es bei keiner Technik», sagt Wilhelm Gruissem vom Institut für molekulare Pflanzenbiologie der ETH Zürich. Sein Labor nutzt Crispr-Cas9, um die Stärkequalität von Maniok zu verbessern. «Mit Crispr haben wir das präziseste Werkzeug, das wir je hatten. Warum sollen wir uns um wenige, mögliche Fehlschnitte sorgen, wenn die Pflanze bis auf das angestrebte Merkmal nicht verändert wird?» Die pragmatische Einstellung kann man sich in der Pflanzenzucht leisten, denn schädliche Mutationen, die sich im Erscheinungsbild der Pflanze negativ bemerkbar machen, werden aussortiert.

Trotzdem schaden die Fehlschnitte der Gen-Schere der neuen Technologie: Denn Gentechnik-Gegner sehen im Genome-Editing, wozu Crispr zählt, eine Weiterentwicklung der klassischen Gentechnik, und mit einer fehlerhaften Gen-Schere lassen sich Ängste schüren - vor allem bei einer

Bevölkerung, die Gentechnik in der Landwirtschaft kategorisch ablehnt.

«Wir müssen die Risiken unbedingt im Blick haben. Aber wir sollten auch die Chancen sehen, und diese sind unendlich gross.»

Wissenschaftler hingegen sehen die Crispr-Technik eher als Weiterentwicklung der chemischen Mutagenese an, also jener Methode, bei der Obst und Gemüse radioaktiv bestrahlt und chemisch behandelt werden, um Mutationen auszulösen. Die Methode kommt in der traditionellen Pflanzenzucht seit Jahrzehnten zum Einsatz und brachte die rund 4000 Sorten hervor, die wir heute täglich essen.

«Damit produziert man unkontrolliert zahllose Mutationen. Die meisten davon sind nutzlos. Wo genau sie im Erbgut entstehen, weiss niemand, und es hat auch nie jemanden interessiert. Was zählt, sind die brauchbaren Mutationen, die zu einer Verbesserung der Pflanze führen», sagt Gruissem. «Statt Mutationen zufällig zu erzeugen, können wir sie mit Crispr gezielt herbeiführen. Das spart viel Geld und Zeit.»

Anders als in der Pflanzenzucht sind Off-target-Effekte im therapeutischen Bereich hingegen eine grosse Hürde. «Wir müssen Fehlschnitte ernst nehmen», sagt Cathomen, «das lehrt uns schon die Vergangenheit.» Die ersten Gentherapie-Versuche liefen nicht nach Plan, weil die damals genutzten Vektoren – Viren, die als Gen-Taxi dienten – sich zufällig in das Erbgut integrierten und dabei Krebs-Gene anschalteten.

«Die Methoden des Genome-Editings werden in Zukunft noch präziser werden», sagt Cathomen. So arbeiten Forscher an der Verbesserung der Crispr-Spezifität: Sie feilen an der Struktur der Leit-RNA, fügen Bausteine an

bestimmten Positionen hinzu oder koppeln die Sonde an veränderte Cas-Enzyme. Nutzt man zwei kleinere Untereinheiten von Cas9, sogenannte Nickasen, die die DNA versetzt schneiden, reduziert das die Fehlerquote erheblich.

Geforscht wird auch an Crispr-Systemen anderer Bakterienarten: So zeigte sich, dass das Cas-Enzym von *Francisella novicida* nur ein falsche Verbindung der Leit-RNA mit der DNA toleriert. Das Cas9 aus *Streptococcus pyogenes*, das häufigste genutzte Crispr-System, toleriert hingegen bis zu fünf falsche Verbindungen.

Aids und Krebs heilen

In der jetzt publizierten Studie über die Entfernung eines genetischen Defekts bei menschlichen Embryonen fanden die Forscher keine Off-target-Effekte, möglicherweise weil sie das Crispr-Cas9-System nicht mithilfe von Vektoren, sondern als reine Moleküle einsetzten. Kritiker warnen aber, dass auch bei diesem Ansatz unerwünschte Veränderungen am Erbgut der Embryonen unentdeckt geblieben sein könnten.

Cathomen möchte versuchen, durch Genome-Editing Aids zu heilen. Im Tierversuch funktioniert der Ansatz, nun plant der Biologe eine klinische Studie mit sechs Patienten. Weltweit laufen bereits rund 20 klinische Studien, die verschiedene Krebsarten oder HIV heilen wollen, vor allem in den USA und in China.

Frei von Diskussionen ist auch der Einsatz von Gentechnik in der Medizin nicht: Während Gentherapien an Individuen wenig umstritten sind, scheiden sich die Geister bei der Frage, ob es ethisch vertretbar ist, Embryonen auf diese Weise zu therapieren. In diesem Fall würden die Veränderungen an nachfolgende Generationen weitervererbt.

«Die Fortschritte in der Molekularbiologie sind eine grosse Herausforderung, und wir müssen die Risiken unbedingt im

Blick haben», sagt Cathomen, «aber wir sollten auch die Chancen sehen, und diese sind unendlich gross.»



Reparierte Keimlinge. (Bild: Oregon Health & Science University / AP / Keystone)

Heilung in der Petrischale

Forscher um Shoukhrat Mitalipov der Oregon Health & Science University haben erstmals bei menschlichen Embryonen einen Gendefekt eliminiert, indem sie diese mit der Gen-Schere Crispr-Cas9 behandelten. Schon seit Tagen wurde über diese Arbeit in den Medien spekuliert, diese Woche nun hat das Forscherteam die Studie im Fachblatt «Nature» veröffentlicht (online).

Mit Hilfe der Gen-Schere ist es den Wissenschaftern gelungen, bei 42 von 58 für die Forschung gespendeten Embryonen jenes väterlich übertragene Gen zu reparieren, das verantwortlich ist für den Ausbruch der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). Dabei handelt es sich um eine Herzmuskelschwäche, die oft zu einem Herzversagen führt. Das Erbleiden geht zurück auf einen Defekt in einem einzigen Gen.

Vor den Amerikanern hatten bereits chinesische Wissenschaftler Experimente mit der Gen-Schere Crispr-Cas9 an menschlichen Embryonen vorgenommen, allerdings waren sie weit weniger erfolgreich. Dem Team um Mitalipov ist es gelungen, die Embryonen genetisch so gezielt zu verändern, dass es nicht zu Off-Target-Effekten kam, also zu keinen unerwünschten Veränderungen irgendwo im Genom der Embryonen. Ausserdem trat nur in einem einzigen Embryo ein Gewebemosaik von korrigierten und nicht korrigierten Zellen auf.

Der Schlüssel zum Erfolg war, dass die Crispr-Behandlung der defekten Samenzellen bereits während der künstlichen Befruchtung stattfand und nicht erst danach. Die geheilten Embryonen wurden nach wenigen Tagen getötet und untersucht. Ethiker warnen eindringlich davor, derart manipulierte Embryonen Frauen einzupflanzen – die damit verbunden biologischen Risiken seien zu gross. (pim.)

Newsletter

Lassen Sie sich immer freitags von der Redaktion informieren und inspirieren. [Jetzt abonnieren](#)

Copyright © Neue Zürcher Zeitung AG. Alle Rechte vorbehalten. Eine Weiterverarbeitung, Wiederveröffentlichung oder dauerhafte Speicherung zu gewerblichen oder anderen Zwecken ohne vorherige ausdrückliche Erlaubnis von NZZ am Sonntag ist nicht gestattet.