

Das CRISPR/Cas9-System kann Gene entfernen, einfügen, verändern oder ausschalten. Das Enzym Cas9 wird von einem RNA-Stück (rot) zur richtigen Stelle im Erbgut gelenkt und durchschneidet den DNA-Strang (blau) – aber nur, wenn das Ziel eine zusätzliche Erkennungssequenz (gelb) aufweist.

A 3D digital illustration of a cell nucleus, depicted as a textured, spherical structure with a blue and purple color palette. Several DNA double helices are shown in a vibrant red color, some appearing to be inserted into or interacting with the nucleus. The background is a dark blue gradient with faint, out-of-focus DNA structures, creating a scientific and futuristic atmosphere.

DAS GOTTES- WERKZEUG

CRISPR/Cas9 macht Eingriffe in das Erbgut von Menschen so einfach wie nie. Die Gen-Schere könnte Impfungen gegen Herzinfarkte ermöglichen – aber auch Designer-Babys und Gendoping

TEXT: ANDREA BANNERT

Fortpflanzung

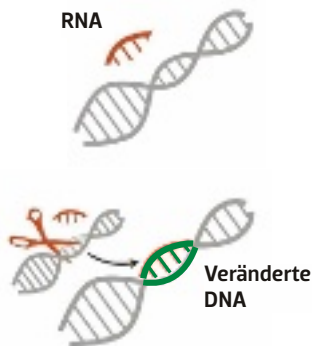
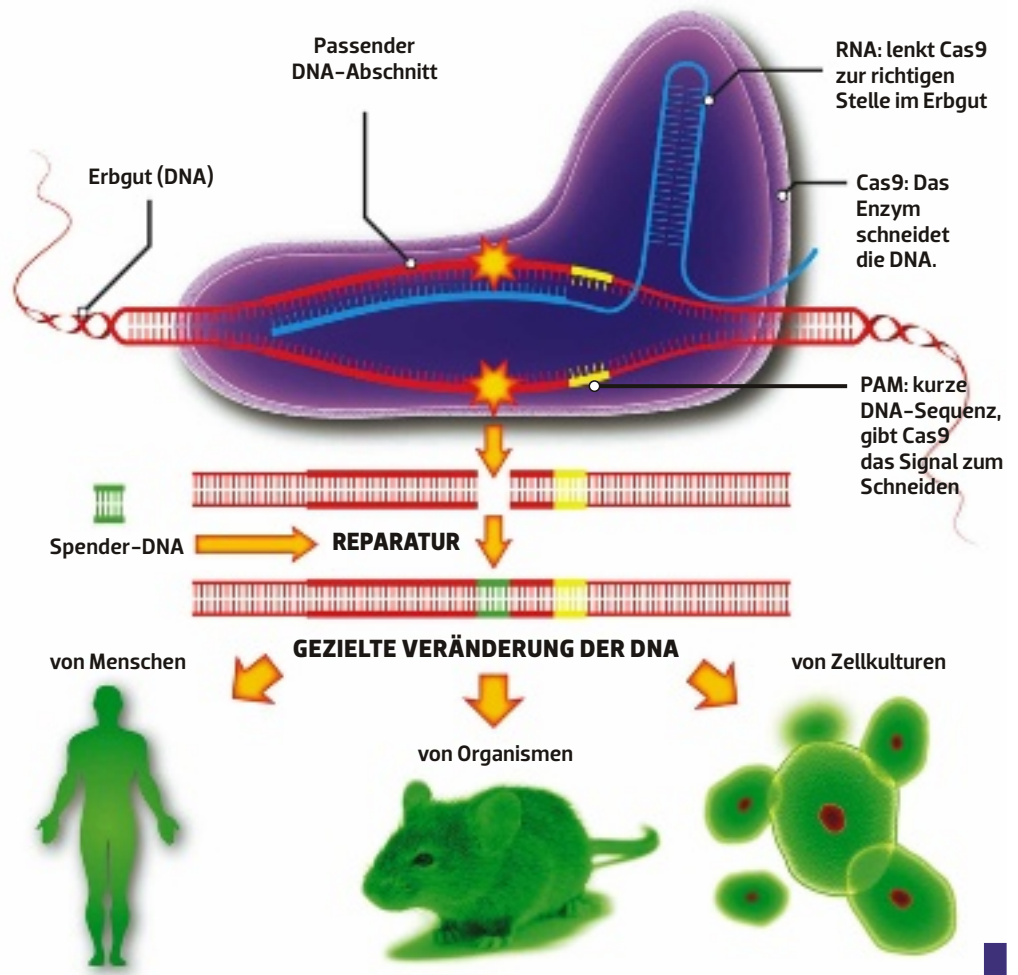
Designer-Babys?

Die Präimplantationsdiagnostik ermöglicht es bereits, Embryonen bei der künstlichen Befruchtung anhand ihrer Gene auszuwählen. Erlaubt ist das nur, wenn dem Kind eine schwere **Erbkrankheit** droht. CRISPR/Cas9 könnte es ermöglichen, Fehler im Erbgut des Embryos zu beheben oder sogar Gene abzuschalten, die das Risiko für Diabetes, Alzheimer und Co. erhöhen. Auch **Haar- und Augenfarbe** lassen sich theoretisch steuern. **Persönlichkeit** und **Intellekt** hängen von zu vielen Faktoren ab. Noch ist die Technik längst nicht reif für die Anwendung. Doch ein chinesisches Team experimentierte bereits mit menschlichen Embryonen. Es stellte fest: Oft wies nur das Erbgut eines Teils der Zellen die gewünschten Veränderungen auf. Derzeit laufen weitere Studien in Großbritannien.



Die Technik

PRÄZISE GEN-SCHERE Das neue Super-Werkzeug der Genetiker besteht aus zwei Teilen: einem maßgeschneiderten Stück **RNA**, das an eine bestimmte Stelle im Erbgut passt, und einem **Enzym** (Cas9), das die **DNA** an dieser Stelle schneidet. Forscher können so sehr gezielt DNA entfernen oder neue DNA in den durchtrennten Strang einfügen – etwa um Gene zu reparieren. Oder sie setzen darauf, dass die Zelle bei der Reparatur des Schnitts Fehler macht. So lassen sich Gene abschalten oder neue Mutationen erzeugen.



Wenn Gavriel Rosenfeld aus London lausbübisch lacht, sieht es so aus, als wäre alles in Ordnung. Dennoch läuft dem fröhlichen Jungen die Zeit davon:

Jetzt ist er 14 Jahre alt; wenn nichts geschieht, wird er vermutlich mit Anfang 20 sterben. Dann wird seine Herz- und Atemmuskulatur so weit abgebaut sein, dass sie den Dienst versagt.

Gavriel leidet an der Muskelkrankheit Duchenne, einer seltenen Erbkrankheit. Mit gerade einmal vier Jahren bekam er die Diagnose. »Gegen Duchenne gibt es keine Therapie«, sagt Gaviels Mutter Kerry Rosenfeld. Für die Familie ist Gaviels

Krankheit eine Katastrophe: »Es ist unvorstellbar schrecklich, wenn man einfach nur dasitzen und nichts tun kann.«

Bei Menschen mit Duchenne funktioniert ein Gen nicht, das in gesundem Zustand den Bauplan für ein Protein namens Dystrophin liefert. Dieses Eiweiß verankert die Muskelzellen in der umgebenden Matrix, funktioniert es nicht richtig, werden die Muskelfasern nach und nach unrettbar zerstört. Weil das defekte Gen auf dem X-Chromosom liegt, erkranken fast nur Jungen – im Schnitt einer von 5000. Anders als Mädchen besitzen sie kein zweites X-Chromosom, das eine intakte Kopie des Gens liefern könnte. Für Gavriel gibt es nur eine Rettung vor dem schleichenden Tod: Die fehlerhafte Sequenz im Erbgut seiner Muskelzellen muss repariert werden. ▶

Spenderorgane vom Schwein?

Biologisch sind wir dem Borstenvieh sehr ähnlich. Doch sein Erbgut enthält störende DNA von zahlreichen Viren. Mit CRISPR/Cas9 lässt sie sich entfernen. Forscher hoffen, dass genetisch bereinigte Schweine als Organspender für Menschen taugen.

Ein bislang utopisch scheinender Eingriff. Bis heute sind Veränderungen am Erbgut extrem aufwendig und kompliziert. Für jedes Ziel-Gen mussten bislang maßgeschneiderte Werkzeuge entwickelt werden. »Wir hatten zwar Proteine, die DNA schneiden konnten, aber diese Proteine sprechen nicht die gleiche Sprache wie die DNA. Es war schwierig, sie an die richtige Stelle zu schicken«, erklärt Jacob Corn, wissenschaftlicher Direktor der Innovative Genomics Initiative an der University of California in Berkeley.

Doch vor vier Jahren entdeckten zwei Wissenschaftlerinnen, Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier, ein molekulares Multifunktionswerkzeug, das den Prozess drastisch vereinfachte: das CRISPR/Cas9-System. »Damit ist die Gentherapie beim Menschen kein Luftschloss mehr«, sagt Corn. Nicht nur angeborene Defekte wie Muskeldystrophie und Mukoviszidose könnten behandelt werden. Auch das Risiko für Krebs, Alzheimer, ja sogar Herz-Kreislauf-Krankheiten ließe sich mit Gentherapie senken.

Und in Zukunft könnte CRISPR/Cas9 nicht nur das Erbgut von Menschen gezielt verändern. Denkbar ist auch, dass Einzeller mit maßgeschneiderten Genen als lebende Fabriken Biotreibstoffe oder Medikamente produzieren. Saatgut-Konzerne wünschen sich genetisch optimierte, genügsame und widerstandsfähige Pflanzen. Bereits jetzt züchten Wissenschaftler Moskitos, die gegen den Malaria-Erreger immun sind.

DÜRFEN WIR DIE NATUR NACH UNSEREN WÜNSCHEN FORMEN?

Wer Erbinformationen gezielt verändern kann, dem ist die Vision vom Designer-Baby nicht fremd. Zwar sind die Forscher weit davon entfernt, Intelligenz oder Charakter beeinflussen zu können, weil sie von zu vielen – beileibe nicht nur genetischen – Faktoren abhängen. Aber mit CRISPR/Cas9 ist es denkbar, Embryonen genetisch zu optimieren – vorausgesetzt, sie werden in der Petrischale gezeugt.

Natürlich wirft dieser Durchbruch auch aufs Neue jene grundsätzliche Frage auf, mit der die Forschung seit jeher konfrontiert ist: Darf der Mensch so weitreichend in die Natur eingreifen? Darf der Mensch Gott spielen?

Selbstverständlich, sagen die Befürworter, und verweisen auf das biblische Wort: »Du hast den Menschen als Herrscher eingesetzt über das Werk deiner Hände«, heißt es in Psalm 8, Vers 7. Oder zitieren den französischen Philosophen Descartes, der im 17. Jahrhundert postulierte, die Menschen seien »Herrscher und Besitzer der Natur«. Die Gegner plädieren dafür, die Natur treuhänderisch zu verwalten, sie nur zu bewahren – und die Schöpfung eben nicht massiv zu verändern.

Und die medizinischen Forscher? Ihre durchaus pragmatische Sicht entspricht am ehesten dem Satz des Propheten Mohammed: »Gott hat keine Krankheit ohne deren Medizin geschaffen.«

IN DER PETRISCHALE FUNKTIONIERT DIE HEILUNG KRANKER GENE BEREITS

Ronald Cohn jedenfalls möchte vor allem eins: Gavriel helfen. »Ich kenne den Jungen sehr gut. Er und seine Familie gehören zu meinen besten Freunden«, erzählt der Mediziner am SickKids Hospital in Toronto. Vor zehn Jahren erfuhr Gavriels Vater durch einen Bekannten, dass Cohn an der Muskeldystrophie Duchenne forscht. »Er



Der 14-jährige Gavriel Rosenfeld leidet an Muskelschwund. Nur eine Gentherapie kann ihn retten.

Leistungssteigerung

Gen-doping?

Die Kuh auf dem Bild ist eine Laune der Natur: Aufgrund einer Genveränderung produzieren Weißblaue Belgier eine fehlerhafte Form des Proteins Myostatin.

Ihre **Muskeln** wachsen deshalb ungehemmt. Von solch einer Mutation träumen auch manche Sportler. CRISPR/Cas9 rückt Gendoping für sie in greifbare Nähe. Die Technik ist dieselbe wie bei der Gentherapie: Molekulare Werkzeuge werden von Viren in die Körperzellen geschleust. Dort verändern sie Gene oder bauen neue DNA ein. Ziel sind nicht nur die Muskeln. Für Ausdauersportler ist auch ein Gen interessant, das die Bildung des Hormons Erythropoetin und damit die Produktion **roter Blutkörperchen** ankurbelt. So kann der Körper mehr Sauerstoff aufnehmen. Für Dopingfahnder wäre das körpereigene EPO **kaum nachzuweisen**.



hat mich angerufen, und die Chemie stimmte einfach sofort.« Heute ist Cohn wissenschaftlicher Berater der Stiftung, die Gavriels Eltern gegründet haben.

Auch Cohn glaubt, dass mit CRISPR/Cas9 »ein neues Kapitel in der Medizingeschichte aufgeschlagen wird«. In seiner Hand hält er eine Petrischale mit Muskelzellen von Gavriel. Die Zellen produzieren jetzt wieder jenes Dystrophin, das dem Jungen das Leben retten könnte. Cohn hat an ihnen bereits CRISPR/Cas9 angewendet.

Cas9 ist eine molekulare Schere, an die ein maßgeschneidertes Erbgutschnipselchen geheftet ist. Dieser Schnipsel lotst das Enzym exakt zu jener Stelle der DNA, die geschnitten werden soll. Ist der Erbgutstrang durchtrennt, schleusen manche Forscher neues Erbgut in die Zelle, damit es an der durchtrennten Stelle eingebaut wird. Andere setzen auf Fehler: Immer wenn in der DNA ein Schnitt entsteht, startet die Zelle einen Reparaturvorgang – und macht dabei manchmal Fehler. Die Folge einer solchen Mutation: Das Gen wird stillgelegt.

Bei Gavriel ist ein bestimmter Abschnitt im Dystrophin-Gen zweimal vorhanden. In der Petrischale ist es Cohn bereits gelungen, diese Doppelung mithilfe von CRISPR/Cas9 herauszuschneiden. Als Nächstes muss er zeigen, dass er die Doppelung im Erbgut auch bei lebenden Wesen entfernen kann. Er und seine Kollegen haben bereits Mäuse gezüchtet, die denselben Genfehler besitzen wie Gavriel. Nun machen sie sich daran, den Defekt wieder zu reparieren. »Die neue Technik ist sehr präzise und schnell«, sagt Cohn. Früher dauerte es zwei Jahre, eine Maus genetisch zu manipulieren. Mit CRISPR/Cas9 gelingt Wissenschaftlern das gleiche Experiment innerhalb weniger Wochen.

DIE NEUE WUNDERWAFFE ENTSTAMMT DEM IMMUNSYSTEM VON BAKTERIEN

Die Erbgutschere ist jedoch keine Erfindung von Forschern, sondern ein Werkzeug der Natur. Sie ist Teil des ausgeklügelten Immunsystems von Bakterien, auch diese können sich ja Viren einfangen. Sind sie infiziert, bauen die Bakterien Teile der ▶

»Mit CRISPR/Cas9 wird ein neues Kapitel der Medizingeschichte aufgeschlagen.«

Ronald Cohn, US-Mediziner



Die Entdeckerinnen der Gen-Schere: Jennifer Doudna (links), Biologin an der University of California in Berkeley, und Emmanuelle Charpentier, seit vergangem Jahr Direktorin am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin.

Virus-DNA in ihr eigenes Erbgut ein – und zwar in die sogenannten CRISPR-Bereiche. Nun kennen die Bakterien den Feind. Versucht er ein zweites Mal einzudringen, produzieren sie eine Erkennungssequenz – jenen Erbgutschnipsel, der Cas9 zum Ziel lotst. Die molekulare Schere dockt an die Erbinformation des Virus an, zerschneidet sie und macht den Eindringling dadurch unschädlich.

JEDE THERAPIE IST SO EINZIGARTIG WIE DER GENFEHLER, DEN SIE BEHEBEN SOLL

Damit das molekulare Werkzeug in die Muskelzellen der Tiere und später vielleicht auch in Gavriels Zellen gelangt, verpackt Ronald Cohn es in harmlose Viren. Er ist zuversichtlich, dass das Experiment gelingt. Denn anderen Forschergruppen ist es bereits gelungen, Nager mit anderen Fehlern im Dysmorphin-Gen auf diese Weise zu heilen.

Gentechnik im Braukeller

In der Bierherstellung ist Genmanipulation üblich. Bierhefen werden so verändert, um beim Brauen neue Geschmacksrichtungen zu erzeugen.

Am Ziel ist Cohn aber noch lange nicht: »Das ist eine sehr individuelle Therapie, für die erst neue Rahmenbedingungen geschaffen werden müssen«, sagt er. Denn die Forscher können keine klinischen Studien mit bis zu 100 Patienten durchführen – normalerweise der erste Schritt, um ein neues Medikament oder eine Therapieform zuzulassen. »Soweit ich weiß, gibt es gar keinen anderen Jungen, der die gleiche Doppelung wie Gavriel trägt.«

Derzeit diskutiert Cohn mit Gesundheitsbehörden und Ethikkommissionen, wie viele Versuche er machen muss, bevor er Gavriel eine Spritze mit den CRISPR/Cas9-beladenen Viren geben darf. Zudem sind Unternehmen schwer davon zu überzeugen, Geld in die Entwicklung einer so stark personalisierten Therapie zu stecken, die neben Gavriel nur wenigen kranken Kindern helfen wird. Jacob Corn, der Genforscher aus Berkeley, vermutet dennoch:

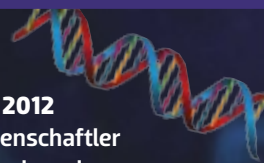
CRISPR/Cas9-Zeitstrahl

DEZEMBER 1987
Forscher finden CRISPR-Sequenzen im Bakterium *Escherichia coli*, ohne ihre Funktion zu verstehen.



JULI 1995
Es wird bekannt, dass CRISPR-Sequenzen in vielen Bakterien zu finden sind.

JUNI 2012
Wissenschaftler entdecken, dass CRISPR/Cas9 an spezifischen Stellen in der DNA schneidet und damit ein mögliches Werkzeug für Genveränderungen sein könnte.



JANUAR 2013
CRISPR/Cas9 wird als Gen-Schere in Versuchen mit menschlichen Zellen und Mäusen erfolgreich eingesetzt.

JUNI 2014
CRISPR/Cas9 ermöglicht die Impfung gegen Herzinfarkt im Tierversuch.



FOTOS: BRYAN DERBALLA, DPA PICTURE-ALLIANCE, SPL/AGENTUR FOCUS (2), SHUTTERSTOCK (4)

Gesundheit
Seuchen-
frei?

Zika, Malaria, Denguefieber: Viele gefährliche Infektionen werden von **Mücken** übertragen. Kalifornische Forscher haben nun mithilfe von CRISPR/Cas9 Moskitos gezüchtet, die gegen den **Malaria-Erreger** immun sind und diese Eigenschaft an alle Nachkommen weitergeben. Doch die Gen-Schere weckt nicht nur die Hoffnung auf das Ende mancher Krankheiten, sondern schürt auch die Angst vor neuen Superseuchen: **Bioterroristen** könnten im Labor aggressive Erreger erschaffen.



»Die ersten Testpatienten werden jene sein, die ohne Gentherapie zum Tode verurteilt sind.«

Doch es gibt Wissenschaftler, die sich bereits mit Anwendungen für gesunde Menschen beschäftigen. Kiran Musunuru, Herzspezialist am Harvard Stem Cell Institute in Cambridge, möchte die programmierbare Gen-Schere nutzen, um eine Impfung gegen Herzinfarkt zu entwickeln.

Die Verstopfung eines Herzkranzgefäßes ist weltweit der Killer Nummer eins. »Am tragisch-

ten finde ich, wenn ein 55-Jähriger, mitten im Leben stehend, mit Familie, aus dem Nichts an einem Herzinfarkt stirbt«, sagt Musunuru. Und ergänzt: »Aber es gibt Menschen, die sind quasi natürlich gegen Herzinfarkt geschützt.« Sie bekommen zehnmalseltener einen Infarkt als der Durchschnittsmensch, weil sie Träger einer Genmutation sind: Bei ihnen funktioniert PCSK9 nicht, ein Gen, das im Lebergewebe aktiv ist. Normalerweise liefert PCSK9 die Information für ein Protein, das die Menge an Cholesterin im Blut erhöht. Bei etwa drei Prozent der Bevölkerung bleibt diese Information auf der Strecke.

EINE EINZIGE IMPFUNG KÖNNTE LEBENS-
LANG VOR HERZINFARKT SCHÜTZEN

Ohne dieses Protein sinkt der Cholesterinspiegel automatisch ab. Und ein niedriger LDL-Cholesterinspiegel ist der Schlüssel zum Herzinfarktschutz, denn Cholesterin fördert die Bildung von gefährlichen Ablagerungen in den Blutgefäßen. »Durch unsere Ernährung ist der Cholesterinspiegel ohnehin oft zu hoch«, erklärt Musunuru. »Eine einzige Injektion des CRISPR/Cas9-Systems könnte ausreichen, um jemanden lebenslang vor einer Herzattacke zu schützen – wie bei einer Impfung.«

Musunuru stattete CRISPR/Cas9 mit einem Erbgutschnipsel aus, der die Gen-Schere zur ▶

ENDE 2014
Mehr als 600 wissenschaftliche Arbeiten über CRISPR/Cas9 wurden bisher veröffentlicht.



APRIL 2015
Chinesische Forscher verändern erstmals menschliche Embryonen mit CRISPR/Cas9. Sie lösen damit eine ethische Debatte aus.

JANUAR 2016
Die Heilung einer Variante der Erbkrankheit Muskeldystrophie Duchenne gelingt im Tierversuch.

IN EIN BIS FÜNF JAHREN
CRISPR/Cas9 hilft todkranken Menschen, für die es keine andere Therapieoption mehr gibt.



IN FÜNF BIS ZEHN JAHREN
CRISPR/Cas9 ermöglicht die Gentherapie gegen verschiedene Krebsarten.

IN MEHR ALS ZEHN JAHREN
CRISPR/Cas9 wird vorbeugend bei gesunden Menschen eingesetzt, die ein erhöhtes Risiko für bestimmte Krankheiten haben.



Ernährung
Perfekte Pflanzen?

Für **Agrarkonzerne** ist die Technologie ein Segen. Sie können Pflanzen nun schneller und einfacher genetisch maßschneidern. Beispielsweise die **Banane**: Sie ist weltweit in Gefahr, weil ein Pilz die Stauden dahintrifft. Ein Eingriff ins Erbgut könnte sie immun machen. Es gibt bereits Verfahren, bei denen – anders als bisher – keine fremde DNA in die Zellen gelangt, sondern lediglich gezielt Mutationen ausgelöst werden. Derzeit diskutiert die EU, ob derart behandelte Pflanzen überhaupt als »**gentechnisch verändert**« deklariert werden müssen.



Andrea Bannert ist Mikrobiologin. Besonders fasziniert sie das weitgehend unentdeckte Potenzial der Bakterien.

richtigen Stelle im Erbgut lenkte. Dann verpackte er sie in Viren, die Leberzellen infizieren. Die Mäuse, an denen er seine Therapie testete, sahen äußerlich normal aus. Tatsächlich handelte es sich aber um Chimären, also um Mischwesen. Sie besitzen keine eigene Mäuseleber; stattdessen setzten die Forscher ihnen menschliche Leberzellen ein, die nun die Stoffwechsellast des Organs übernehmen. So sind die Versuchsergebnisse besser auf den Menschen übertragbar.

Wenn das CRISPR-System die richtige Stelle im PCSK9-Gen gefunden hat, setzt die Gen-Schere Cas9 einen Schnitt. Bei seiner Impfung verlässt sich Musunuru auf das natürliche Reparatursystem der Zellen – und auf die Fehler, die es dabei macht. Bei seinen Mäusen sank der Cholesterinspiegel innerhalb weniger Tage um 35 bis 40 Prozent.

WER INS ERBGUT EINGREIFT, RISKIERT, TÖDLICHE FEHLER ZU MACHEN

Musunuru und Jacob Corn sind sich einig: Wenn die Therapie heute schon sicher auf den Menschen anwendbar wäre, würden sie sich sofort gegen Herzinfarkt impfen lassen. Aber noch ist es nicht so weit: »Wir versuchen, dieses Auto die Straße zur Gentherapie entlangzulenken – aber wir bauen das Auto, während wir schon fahren«, erklärt Corn.

Derweil verbreitet sich die CRISPR/Cas9-Technologie in Laboren weltweit. Die Zahl der Studien, in denen die Bakterien-Schere verwendet wird, steigt rapide. Aber es gibt auch Zweifel: »Viele befürchten, dass CRISPR/Cas9 gefährliche Nebenwirkungen haben könnte. Zum Beispiel, dass es das Krebsrisiko erhöht«, sagt Musunuru. Wer an der

DNA von Lebewesen herumdoktert, läuft immer Gefahr, gefährliche Mutationen zu erzeugen. Denn die molekulare Schere funktioniert nicht immer präzise: Manchmal zerschneidet sie die DNA außerhalb der Zielsequenz. In Zellkulturen passiert das relativ selten, in ein bis vier Prozent der Fälle. »Aber wir sind weder Zellen in der Petrischale noch Mäuse im Labor. Ob das wirklich ein Risiko ist, kann man erst beantworten, wenn man CRISPR am Menschen angewendet hat«, sagt Cohn in Toronto.

Bei Jacob Corn in Berkeley werden in der Zwischenzeit weiterhin verzweifelte Eltern anrufen, deren Kinder an einer tödlichen genetischen Erkrankung leiden. Bislang muss er ihnen sagen, »dass CRISPR/Cas9 noch eine sehr neue Technologie ist. Und dass schlimme Dinge passieren können, wenn wir zu schnell voranschreiten«.

Für Gavriel tickt derweil die Uhr. »Es geht ihm insgesamt gut, aber er kann nicht mehr laufen und sitzt im Rollstuhl«, erzählt Cohn. Der Forscher möchte natürlich auch anderen Duchenne-Patienten helfen, aber im Moment sei das oberste Ziel seines Teams eine Therapie für seinen Freund Gavriel: »Noch sehe ich eine Chance.« ■

PM. KOMPAKT

- **CRISPR/Cas9** ist ein Werkzeug, mit dem sich Gene viel schneller und einfacher verändern lassen als bisher.
- Das eröffnet unzählige Möglichkeiten: **Gentherapien** für unheilbar Kranke, Tiere und Pflanzen mit maßgeschneidertem Erbgut, sogar Babys mit **optimierter DNA**.
- Die medizinische Anwendung birgt etliche **Risiken**. Eingriffe ins Erbgut von Embryos sind höchst umstritten.

FOTO: GETTY IMAGES