

Eine Zeitenwende in der Medizin

Erstmals haben Forscher die Gene von menschlichen Embryonen manipuliert. Eingriffe in die Keimbahn des Menschen scheinen nur noch eine Frage der Zeit. **Von Andreas Hirstein**

Nach der Publikation einer Studie chinesischer Wissenschaftler steht die Medizin vor einer Zeitenwende. In der wenig bekannten Wissenschaftszeitschrift «Protein and Cell» berichten die Forscher der Universität Sun Yat-sen in Guangzhou, dass sie das Genom von menschlichen Embryonen verändert haben. Auf diese Weise wollten sie einen Gendefekt reparieren, der bei den Betroffenen zu einem schweren Mangel an roten Blutkörperchen führt, zur Erbkrankheit Beta-Thalassämie.

Gerüchte über eine bevorstehende Publikation hatte es bereits im März dieses Jahres gegeben, und einige Wissenschaftler vor allem aus den USA hatten sich sogar in den Wissenschaftszeitschriften «Science» und «Nature» zu Wort gemeldet, um ein Moratorium für genverändernde Experimente an Embryonen zu fordern.

In der Schweiz und in vielen anderen Ländern wären die chinesischen Experimente ohnehin verboten, weil es sich dabei nicht nur um eine Manipulation menschlichen Erbguts handelt, sondern um einen Eingriff in die Keimbahn des Menschen - die Veränderung der Gene von Spermien, Eizellen oder eben von Embryos wirkt sich auf alle Körperzellen des entstehenden Organismus und somit auch auf die Keimzellen und auf alle nachfolgenden Generationen aus.

In China sind die Experimente jedoch legal. Trotzdem haben die Wissenschaftler Embryonen aus lokalen Fruchtbarkeitskliniken verwendet, die nicht lebensfähig waren. Sie verfügten über einen dreifachen Chromosomensatz - eine Fehlentwicklung, die aus der Verschmelzung einer Eizelle mit zwei Spermien resultiert.

Die Forscher haben eine Methode verwendet, die erst vor drei Jahren von den beiden Wissenschaftlerinnen Emmanuelle Charpentier, damals an der Universität Umeå in Schweden, und Jennifer Doudna von der University of California in Berkeley entwickelt wurde. Das Verfahren mit dem sperrigen Namen Crispr-Cas9 hat sich innerhalb von wenigen Monaten weltweit in vielen Labors durchgesetzt. Es wurde schon bei Mäusen, Zebrafischen, Taufiegen, Fröschen, Affen, Hefepilzen und vielen anderen Organismen angewendet. Es ist einfach zu handhaben, billig und gleichzeitig präziser als jede andere vergleichbare Methode. Grundsätzlich kann man damit jedes beliebige Gen präzise ansteuern und gezielt verändern. Es ist wie eine Wunderwaffe, wie man sie bis vor drei Jahren nur in Science-Fiction-Filmen für möglich gehalten hätte.

Technische Hürden

Ob das neue Verfahren aber zuverlässig und sicher genug sein kann, um damit die Gene von Embryonen und damit von nachfolgenden Generationen zu verändern, ist - jenseits aller ethischen Fragen - noch nicht geklärt. «Es gibt noch wichtige technische Hürden, die vor einer Anwendung von Crispr-Cas9 an menschlichen Keimzellen gelöst werden müssen», schreibt Emmanuelle Charpentier in einer E-Mail an diese Zeitung. «Noch sind die Risiken im Verhältnis zum möglichen Nutzen viel zu gross», meint die französische Biologin, die inzwischen am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig arbeitet. Für ihre Entdeckung hat sie zahlreiche Forschungspreise erhalten, darunter den mit 3 Millionen Dollar dotierten Breakthrough Prize, der unter anderem von den Google- und Facebook-Gründern Sergey Brin und Mark Zuckerberg gestiftet wurde. Das «Time Magazine» hat Charpentier und ihre Kollegin Jennifer Doudna inzwischen auch in die Liste der 100 einflussreichsten Persönlichkeiten der Welt aufgenommen.

Die Ergebnisse der chinesischen Studie bestätigen Charpentiers Einschätzung. Die Wissenschaftler um den Genforscher Junju



Vierzig Stunden nach der Befruchtung: ein menschlicher Embryo.

Emmanuelle Charpentier



Die französische Mikrobiologin ist Professorin am Helmholtz-Zentrum in Braunschweig und an der Medizinischen Hochschule Hannover. 2012 hat sie gemeinsam mit der amerikanischen Chemikerin Jennifer Doudna aus Berkeley das Crispr-Cas9-System entwickelt, eine Methode zur Erzeugung genveränderter Organismen.

Huang haben den für die Behandlung von Beta-Thalassämie präparierten Crispr-Cas9-Komplex in insgesamt 86 Embryonen injiziert und anschließend die Entwicklung der nächsten 48 Stunden abgewartet, bevor sie den Versuch stoppten. Die Embryos befanden sich in einem sehr frühen Entwicklungsstadium, am Ende des Versuchs bestanden sie jeweils aus rund 8 Zellen. 54 von 71 überlebenden Embryonen wurden genetisch untersucht. Doch nur bei 28 hatten sich die getrennten DNA-Stränge wieder verbunden, und nur bei einem Bruchteil davon wurde die gewünschte Reparatur des Gendefekts erreicht. Teilweise wurde die Embryonen-DNA auch an den falschen Stellen umgebaut, oder es wurden andere Gensequenzen als beabsichtigt eingefügt. Beide Effekte könnten in einer klinischen Anwendung die Heilungschancen verringern oder sogar neue Krankheiten hervorrufen.

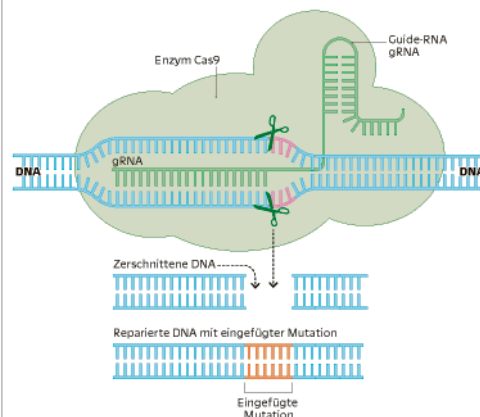
Selbst der Hauptautor der Studie hält die Crispr-Methode daher für noch nicht ausgereift. «Wenn man sie in normalen Embryos anwenden will, braucht man eine Erfolgsquote von nahezu 100 Prozent», sagte Huang der Wissenschaftszeitschrift «Nature». «Deswegen haben wir die Experimente gestoppt.» Man mag die Studie daher als Fehlschlag bezeichnen. Von historischer Bedeutung ist sie trotzdem. Sie zeigt, dass westliche Wertvorstellungen in der Wissenschaft an Einfluss verlieren. Je näher China der Weltspitze rückt und sie vielleicht sogar dominiert, desto mehr bestimmt die neue Weltmacht, welche wissenschaftlich-technischen Entwicklungen ethisch akzeptabel sind. Daran werden auch die Aufrufe von westlichen Forschern in renommierten Wissenschaftszeitschriften nicht viel ändern.

Aus diesem Grund erscheint es plausibel, dass sich die Gentherapie schliesslich auch in

der Keimbahn etablieren wird. Noch ist die Crispr-Methode nicht ausgereift. Aber schon jetzt entwickeln Wissenschaftler Methoden, um die bisherigen Unzulänglichkeiten, wie sie sich beispielhaft in der chinesischen Studie zeigen, zu eliminieren. Sollte das gelingen, sind die Aussichten auf die Heilung von schweren oder tödlichen Krankheiten so gross, dass vermutlich auch im Westen niemand mehr darauf verzichten will. Oder ist es denkbar, dass man in China Erbkrankheiten wie die zystische Fibrose durch eine

Revolutionäre Methode

Crispr-Verfahren kann einzelne Gene verändern



Das Enzym Cas9 und der RNA-Abschnitt grNA bilden zusammen den Crispr-Cas9-Komplex - ein molekularbiologisches Werkzeug, das die DNA in einer Körper- oder Keimzelle verändern kann. Der Crispr-Cas9-Komplex gleitet dabei entlang der DNA und stoppt, wenn die grNA auf eine ihr entsprechende Stelle der DNA trifft. Weil die grNA beliebig konstruiert werden kann, lässt sich jedes Gen auf der DNA ansteuern. Das Enzym Cas9 zerschneidet dort anschließend beide DNA-Stränge, wodurch neue Gene eingefügt werden können oder vorhandene fehlerhafte deaktiviert werden.

Je näher China der Weltspitze rückt, desto mehr bestimmt die neue Weltmacht, welche Entwicklungen ethisch akzeptabel sind.

gezielte Genveränderung aus der Welt geschafft und in Europa aus ethischen Überlegungen auf diesen Eingriff verzichtet?

Der Widerstand dürfte auch deshalb schwinden, weil die Crispr-Methode so präzise ist, dass sie im Unterschied zu bisherigen Gentherapien mit ihren teilweise verheerenden Nebenwirkungen nur das einzelne krankmachende Gen anvisiert, das übrige Erbgut aber nicht verändert. Grundlage dieser Genauigkeit ist der Aufbau des Crispr-Cas9-Molekülkomplexes, der sich aus einem RNA-Abschnitt und einem Enzym zusammensetzt (vgl. Grafik).

Heilung von HIV

Der RNA-Abschnitt besteht wie die DNA aus einer genau definierten Abfolge von Nucleotiden. Dort, wo sich die RNA des Crispr-Komplexes und die DNA im Erbgut entsprechen, binden sie aneinander. Um ein bestimmtes Gen anzusteuern, muss die RNA also eine genau definierte Nucleotid-Abfolge besitzen. Wenn diese Bedingung erfüllt ist und der Crispr-Komplex an die DNA bindet, tritt das Cas9-Enzym in Aktion und schneidet die beiden DNA-Stränge entzwei.

Zu der beabsichtigten Genveränderung kommt es anschließend, wenn sich die Stränge wieder miteinander verbinden. Bei diesem Vorgang passieren Fehler, wodurch die krankheitsverursachenden Gene an dieser Stelle der DNA ausser Gefecht gesetzt werden. Alternativ kann man an der Schnittstelle gezielt auch eine neue Nucleotid-Sequenz einbauen.

Das jedenfalls ist die Hoffnung von Medizinern. Sollte sie sich realisieren lassen, könnten viele Erbkrankheiten geheilt werden. Auch HIV-Patienten könnten ohne Medikamente auskommen - durch eine Veränderung eines einzelnen Gens werden Menschen immun gegen das Virus.

Emmanuelle Charpentier unterstützt einen offenen Dialog über die Risiken und den potenziellen Nutzen von hochpräzisen genverändernden Verfahren. Veränderungen an Keimzellen und Embryos sieht sie aber kritisch: «Persönlich habe ich Bedenken vor Eingriffen in die Keimbahn des Menschen.»