

Was steckt hinter der „Zauberschere“ CRISPR/Cas9?

Aus dem tiefsten Winkel der Grundlagenforschung an Bakterien blitzte plötzlich die zündende Idee auf, einen neu entdeckten molekularen Mechanismus einfach zum Wirkprinzip einer neuen genialen molekularbiologischen Arbeitstechnik zu machen. Deren universelle Anwendbarkeit erzeugte in Windeseile so große Aufmerksamkeit, dass die Entdeckung zum „*Science's 2015 Breakthrough of the Year*“ gekürt wurde. Was war geschehen?

Im Jahre 2012 entdeckten die Arbeitsgruppen einer amerikanischen Biochemikerin aus Berkeley in Kalifornien und einer französischen Mikrobiologin aus Umea in Schweden gemeinsam eine simple, von der Evolution perfektionierte molekulare „Strategie“, mit deren Hilfe sich eine Bakterienzelle erfolgreich gegen eine erneute Infektion durch das gleiche Virus wehren kann. Man könnte das erworbene bakterielle Immunität nennen. Sie wird letztlich durch eine sogenannte „Gen-Schere“ realisiert, die gezielt Abschnitte der viralen DNA zerstören kann. Soweit der überraschende Befund. Das Sensationelle an dieser Entdeckung aber war, dass dieses natürliche mikrobielle „Schneide-Prinzip“ in nachgebauter Form grundsätzlich auch bei eukaryoter DNA funktioniert und damit der Gentechnik eine neue Tür geöffnet wurde. Dem chinesischen Biotechnologen Feng Zhang war es ein Jahr später am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston gelungen, diese CRISPR-Methode für alle pflanzlichen und tierischen Zellen zu optimieren, und sich seine revolutionären Genome Editing Tools patentieren zu lassen.

Wie funktioniert die „programmierbare Gen-Schere“ in Bakterien?

Bei einer Infektion spalten sogenannte Cas-Proteine die DNA der eingedrungenen Viren in kleine Fragmente auf. Diese werden dann wie in einer Asservatenkammer als Spacer in sogenannte CRISPR-Abschnitte (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) der Bakterien-DNA eingefügt. Das sind nicht-kodierende Sequenzen, die man lange für „Erbgut-Müll“ (junk-DNA) hielt. Bei einer erneuten Virusattacke werden die CRISPR-Abschnitte in RNA umgeschrieben, die dann wie ein Spürhund die eingedrungene Viren-DNA „abscannt“. Finden sich dort kompatible Sequenzen, ist sie „erkannt“ und wird durch eine Endonuklease (Cas, Crispr associated protein) zerschnitten. Einfach aber wirksam. Die so erworbene Immunität wird bei der Replikation weitervererbt, da die virusspezifischen Spacer im Genom integriert sind.

Genome Editing Superpower durch synthetische RNA für CRISPR

Diese Entdeckung elektrisierte Forscher und Firmen. Man bräuchte im Labor nur die passende „Spürhund-RNA“ (guide RNA) herzustellen und an die Schere Cas9 zu koppeln, um an einer gewünschten Stelle die Ziel-DNA für geplante Manipulationen öffnen zu können. Der Vorgang ist natürlich komplizierter als hier dargestellt, doch die Methode ist im Gegensatz zu herkömmlichen Genome Editing-Verfahren so einfach, schnell und hochpräzise, wie es bis vor kurzem absolut unvorstellbar war.

Den durchtrennten DNA-Strang fügen normalerweise die zelleigenen Reparatursysteme wieder zusammen. In der Hand des Experimentators aber lassen sich jetzt im Zuge der Reparatur einzelne DNA-Bausteine ausschneiden, austauschen oder auch neu einfügen. Das läuft genauso ab wie bei einer natürlichen Mutation – mit dem Unterschied, dass die zufällig stattfindet, während sie mit der CRISPR-Methode gezielt durch den Menschen herbeigeführt wird. Jetzt allerdings im Gegensatz zu älteren Genome Editing-Verfahren „minimal-invasiv“. Deshalb ist bislang noch unklar, ob etwa Pflanzensorten, welche zukünftig unter Verwendung der CRISPR/Cas9-Tools gezüchtet werden, als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) einzustufen sind. Werden keine größeren DNA-Sequenzen neu eingefügt, unterscheiden sich mit CRISPR/Cas editierte Pflanzen nicht von solchen, die auch unter natürlichen Bedingungen vorkommen. Anders als bei den GVO ist ein spezifischer Nachweis des Verfahrens anhand der damit erzeugten Produkte nicht möglich. Die neue

„Zauberschere“ erschafft also zielgenau gentechnisch manipulierte Zellen ohne genetische Spuren zu hinterlassen. Mit ihr lässt sich das Erbgut aller Organismen wie ein Text redigieren – an jeder gewünschten Stelle. Das weckt sofort Assoziationen zu Goethes Zauberlehrling und macht die geniale Methode so ambivalent. Der Phantasie sind keine Grenzen gesetzt: Allergenfreie Erdnüsse, wiederauferstehende Mammuts, Schweine als Lieferanten für tolerable Xenotransplantate, farbdesignte Koi-Karpfen als Renditeobjekte oder Ausschaltung der Anopheles-Mücke als Malariaüberträger. Bei der Freisetzung solcher gentechnisch veränderter Insekten setzt man auf die überproportionale Weiterverbreitung der genetischen Veränderungen durch ein sogenanntes „Gene Drive“, dessen ökologisches Risiko letztlich aber schwer kalkulierbar bleibt.

Die „Zauberschere“ wird den beiden Entdeckerinnen Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier (die heute das Max Planck Institut für Infektionsbiologie in Berlin leitet) den Nobelpreis einbringen – und Zhang sehr viel Geld.

Die Technik der unbegrenzten Möglichkeiten?

Die neue Technologie der „programmierbaren Genschere“ kann problemlos in jedem Labor genutzt werden, und das ohne extrem teure Ausstattung und jahrelange Einarbeitung der Mitarbeiter. Darin liegt aber auch eine nicht zu unterschätzende Gefahr: Sie ist sozusagen „barrierefrei“ geworden. Der Stammzellforscher Rudolf Jaenisch vom MIT wird direkter: „Any idiot can do it“. Seit den Veröffentlichungen der drei Forscher haben tausende Wissenschaftler die Idee aufgegriffen. Inzwischen wurden damit beispielsweise schon krankheitsresistente Weizen- und Reissorten, aber auch Minischweine hergestellt. Die Technologie wird Acker und Stall revolutionieren. Das Problem: Sie ist oft von natürlicher Mutation nicht zu unterscheiden. Kann man das regulieren? Will man das regulieren? Züchtung ist auch nichts anderes als ein Eingriff des Menschen in die Evolution, nur eben unendlich viel langsamer und aufwändiger, immer auf den glücklichen Zufall wartend.

Während Hoffnungen geschürt werden, das Wunderwerkzeug zukünftig auch an somatischen menschlichen Zellen zur Behandlung oder Heilung verschiedenster Krankheiten einzusetzen, werden aber auch Gefahren offensichtlich. Bei einem kleinsten Fehler im Design der guide RNA könnte durchaus ein CRISPR-Molekül entstehen, das unbeabsichtigt und unbemerkt ganz woanders wirkt. Im Rückblick betrachtet gab es bei der Einführung neuer Methoden immer euphorische Begeisterungstürme, die dann nach und nach im Zuge der ersten Probleme in Bedenken oder sogar Enttäuschung umschlugen. Diese Entwicklung bleibt abzuwarten.

Der Tag des ersten Einsatzes am Menschen war der 28. Oktober 2016. An der Sichuan Universität in Chengdu wurden einem Patienten Crispr-editierte und danach in vitro expandierte eigene Immunzellen zur Abwehr eines metastasierenden Lungenkarzinoms infundiert (Nature 539: 479, 2016).

Doch ein Thema dominiert alle Bedenken: Die Möglichkeit, dass mit dieser Technik menschliche Embryos oder Spermien und Eizellen manipuliert werden, schürt die Angst vor einer dystopen Zukunft, in der Mediziner und Biotechnologen sich auch zu Keimbahn-Designern aufschwingen könnten, was unabsehbare Folgen für kommende Generationen (oder die Menschheit) hätte. Bereits im September 2015 rief die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina gemeinsam mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft und anderen deutschen Akademien dazu auf, „die Debatte zu den wissenschaftlichen, ethischen und rechtlichen Möglichkeiten, Grenzen und Konsequenzen des Genome Editing in die Öffentlichkeit zu tragen“. Der Ruf verhallte ungehört. Warum aber findet dieses Thema kein Interesse? Mit der verschreckenden Komplexität lässt sich diese erstaunliche Ignoranz nicht entschuldigen. Schließlich fiebern Millionen Zeitgenossen ja auch jeder Neuentwicklung ihres Smartphones entgegen, ohne auch nur im Entferntesten dessen Funktionsweise zu verstehen. Sind wir mittlerweile so dekadent, dass uns technologische

Durchbrüche nur noch dann interessieren, wenn sie der Befriedigung kurzfristiger persönlicher Begierden dienen könnten?

Aber auch die globale Wissenschafts-Community hat bislang noch kein Moratorium zustande gebracht. Währenddessen sind an der Sun Yat-sen Universität in Guangzhou die ersten Experimente an (nicht überlebensfähigen) menschlichen Embryos bereits gelaufen. Jede Art von Horrorszenario wird vorstellbar, während wir uns noch um „Gentomaten“ streiten. Inzwischen bieten Firmen online solche CRISPR-Tools für Jedermann an, die ersten drei zum Schnupperkurs kostenlos.

Was auch immer passieren wird – wir alle leben ab jetzt in der CRISPR-Ära. Es sollte niemand sagen dürfen, er hätte es nicht gewusst.

Prof. Dr. med. habil. Christine Schütt, Greifswald