

Lenkwaaffe im Zellkern

Bioethik Chinesische Forscher haben Gene menschlicher Embryonen manipuliert. Eine wichtige Schwelle auf dem Weg zur Erschaffung von Menschen nach Maß ist damit überschritten.

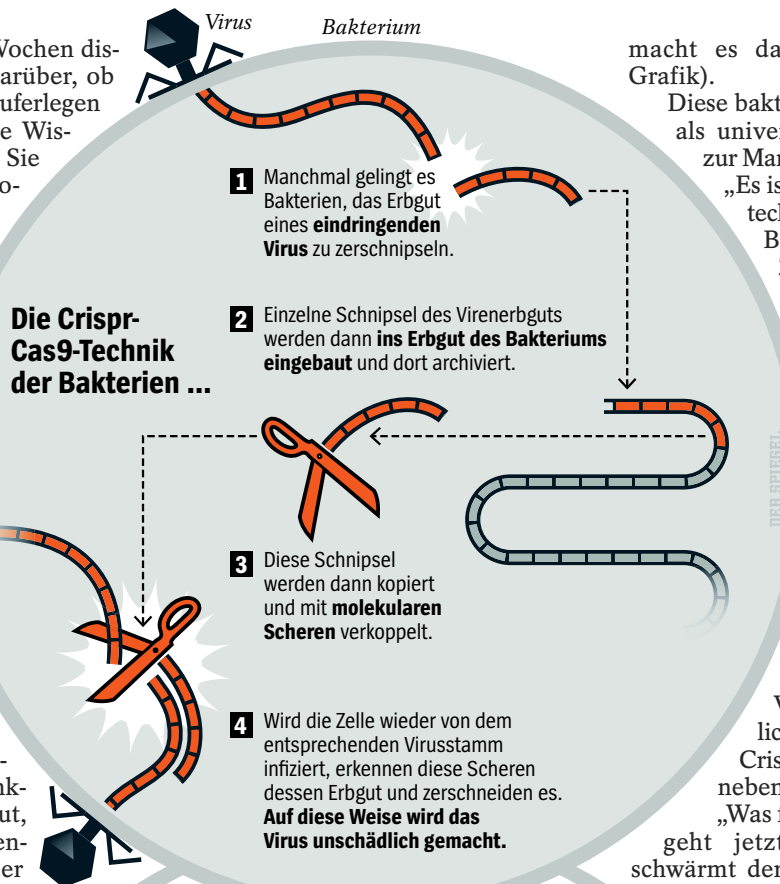
Nun ist es passiert. Seit Wochen diskutieren Genforscher darüber, ob sie sich selbst Grenzen auferlegen sollten. Jetzt haben chinesische Wissenschaftler Fakten geschaffen: Sie erzeugten menschliche Embryonen mit gentechnisch manipuliertem Erbgut.

„Verändert nicht die menschliche Keimbahn“, mahnte noch Mitte März der amerikanische Biotech-Experte Edward Lanphier im Fachblatt „Nature“. Nun ist, schneller als gedacht, genau das eingetreten, was er befürchtet hat.

Und doch kommt die Nachricht aus China nicht unerwartet. Denn in den Genlabors herrscht Aufbruchstimmung. Allenorten ist von einer Revolution die Rede. Ein aktueller Aufruf in der Fachzeitschrift „Science“ spricht von der Hoffnung auf „Heilung von Erbkrankheiten“. Leberleiden, Blutarmut, Aids und Krebs – fast im Wochenrhythmus wird die Liste der Krankheiten länger, die ins Visier der Wissenschaftler rücken. Da war es nur eine Frage der Zeit, bis der erste Forscher das Genom von Embryonen anrühren würde.

Möglich macht so etwas ein neues Werkzeug, das den sperrigen Namen Crispr-Cas9 trägt. Es handelt sich dabei um eine Art molekulare Lenkwaaffe, die Biotechniker von Bakterien übernommen haben.

Denn auch Mikroben sind wehrhaft. Sie verfügen über ein verblüffend komplexes Immunsystem, mit dem sie Viren in Schach halten können. Dazu verwenden sie genetische Sonden, die im Inneren der bakteriellen Zelle umherschweben. Trifft solch eine Sonde auf einen Eindringling, zerschneidet sie das Viren-Erbgut mithilfe einer molekularen Schere und



macht es dadurch unschädlich (siehe Grafik).

Diese bakteriellen Waffen können nun als universelle Präzisionswerkzeuge zur Manipulation von Genen dienen. „Es ist genau das, was in der Gentechnik gefehlt hat“, sagt die am Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung tätige Molekularbiologin Emmanuelle Charpentier, die Crispr-Cas9 vor rund drei Jahren mitentwickelt hat. Die Zeitschrift „MIT Technology Review“ bezeichnete die neue Methode als „größte Biotech-Entdeckung des Jahrhunderts“.

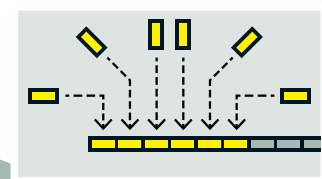
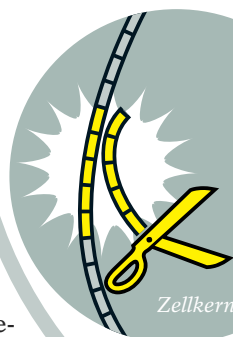
Die Gentechniker waren elektrisiert. Zwar gehört die Manipulation von Erbgut seit Jahrzehnten zu ihrem Handwerk. Doch im Vergleich zu den herkömmlichen Verfahren erscheint die Crispr-Technik wie ein Skalpell neben einem Faustkeil.

„Was früher ein Jahr gedauert hat, geht jetzt binnen drei Wochen“, schwärmt der deutsche Genforscher Rudolf Jaenisch, der am Whitehead Institute im amerikanischen Cambridge arbeitet. „Crispr funktioniert kinderleicht“, begeistert sich auch sein Kollege George Church von der Harvard University.

Und mehr noch: Die Crispr-Chirurgie scheint mit dem Erbgut aller Spezies gleichermaßen zu gelingen – insbesondere auch mit dem des Menschen.

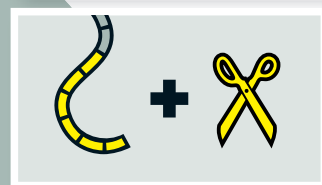
Schneller, billiger, präziser, einfacher und effizienter – fast über Nacht hat sich die mühselige Bastelei mit Genen verwandelt ins komplexe Design ganzer Genome. Im Nu hat die Technik die Labors erobert. Kaum noch findet sich ein molekularbiologisches Institut, das sich nicht am „Crispern“ beteiligt, wie es im Jargon inzwischen heißt. Der Pharmakonzern Novartis hat angekündigt, sich künftig im Kampf gegen Krankheiten der Crispr-

... und ihre Nutzung in der Biotechnik



1 Soll menschliches Erbgut an einer bestimmten Stelle manipuliert werden, wird zunächst die entsprechende Stelle des Erbguts synthetisiert.

2 Der synthetisierte Erbgut-Abschnitt wird mit einer molekularen Schere verbunden. Als einfachste und geeignetste dafür erwies sich ein Protein namens Cas9.



3 Der so entstehende Komplex wird nun in der Zelle auf die Suche geschickt. Zielsicher spürt diese Schere die gesuchte Stelle im Erbgut auf und manipuliert die DNA passgenau an der gewünschten Stelle.

Methode zu bedienen. Entdeckerin Charpentier hat die Biotech-Firma CRISPR Therapeutics mitgegründet, Jennifer Doudna von der University of California in Berkeley, die Crispr mitentwickelt hat, ging mit der Konkurrenzfirma Editas Medicine an den Start.

Zusammen wurden beide Forscherinnen im vorigen November mit dem Breakthrough Prize der Lebenswissenschaften geehrt, der ihnen je drei Millionen Dollar bescherte. Dass der Nobelpreis folgen wird, gilt unter Experten nur als eine Frage der Zeit.

Wie sehr China in die neue Technik investiert, zeigt sich daran, dass Forscher dort die erste Affenkolonie aufgebaut haben, in der Crispr-veränderte Primaten gehalten werden. Entsprechend war es keine Überraschung, dass auch die erste Manipulation eines menschlichen Embryos in China durchgeführt wurde.

Gerade diese Experimente zeigen, wie berechtigt nicht nur die Hoffnungen, sondern auch die Ängste sind, die sich mit der neuen Methode verbinden. Die Frage ist, was genau sich hier anbahnt.

Soeben erst war in der Fachpresse eine Debatte über die Gefahren der Crispr-Revolution entbrannt. So pries der „Science“-Aufruf nicht nur die „unvergleichlichen Möglichkeiten“ der neuen Methode, sondern warnte zugleich vor den „unbekannten Risiken für die menschliche Gesundheit“.

Vor allem eine Sorge treibt die Autoren um: Was, wenn sich Forscher ans gentechnische Design des Menschen machen? Was, wenn sie sich nicht länger damit begnügen, Leber- oder Hautzellen zu manipulieren, sondern auch die Keim- oder Embryozellen verändern?

Genau das hat Huang Junjiu jetzt getan. Zwar beteuert der Genforscher der Sun-Yat-sen-Universität in Guangzhou, dass er für seine Versuche Embryonen verwendet habe, die ohnehin nicht lebensfähig waren. Sie entstammten einer Fruchtbarkeitsklinik; in ihnen steckten zu viele Chromosomen.

Misstrauen ist jedoch angebracht. Huang und seine Kollegen haben mit dem Crispr-Verfahren ein Gen verändert, das bei der Erbkrankheit Beta-Thalassämie die entscheidende Rolle spielt. Was, wenn nicht die gentherapeutische Ausmerzung dieses Leidens, sollte er langfristig im Auge haben?

Noch allerdings, das gibt Huang zu, sei es für einen solchen Eingriff zu früh. Denn die Ergebnisse der Chinesen sind alles andere als ermutigend. Bei der Manipulation der menschlichen Embryonen erwies sich die Crispr-Methode als weit weniger präzise und effizient als bei anderen Zellen: In 86 Embryonen schleuste Huang Crispr-Cas9 ein. Nur 28 waren am Ende nachweislich genetisch verändert, und auch dies keineswegs immer in der gewünsch-



Crispr-Entwicklerinnen Charpentier, Doudna*
Der Nobelpreis nur eine Frage der Zeit?

ten Form. In vielen Fällen traten außerplanmäßige Mutationen auf – und genau diese gelten als größtes Sicherheitsrisiko möglicher Keimbahntherapien.

Wichtiger als solche Details aber ist etwas anderes: Der Eingriff in die Keimbahn ist Wirklichkeit geworden. Ein wichtiger Schritt auf dem Weg hin zum Menschen nach Maß ist vollzogen. Vor der Entdeckung von Crispr hielten die meisten Forscher den Retortenmenschen aus dem Genlabor für eine bloße Horrorvision aus dem Reich der Science-Fiction, schien es ihnen doch kaum vorstellbar, wie so etwas verwirklicht werden könnte. „Seit Crispr gilt das nicht mehr“, sagt Nobelpreisträger David Baltimore, einer der Unterzeichner des „Science“-Aufrufs (siehe Interview auf Seite 118).

* Bei der Verleihung des Breakthrough Prize der Lebenswissenschaften im Silicon Valley im November 2014.

Der Virenforscher war einer der Initiatoren, die vor 40 Jahren die berühmte Asilomar-Konferenz zusammenriefen. Experten aus aller Welt berieten damals über die Gefahren, die von gentechnisch veränderten Mikroben ausgehen könnten. Am Ende einigten sich die Forscher auf Empfehlungen, die bis heute als Musterbeispiel für die gelungene Selbstbeschränkung der Wissenschaft gelten. Jetzt soll Asilomar als Vorbild für eine weitere Forscherkonferenz zur Bioethik dienen – nur steht diesmal die Angst vor Designermenschen aus dem Genlabor im Zentrum.

Die Nachricht aus Guangzhou setzt die Forscher nun unter Zeitdruck. Mindestens vier Labors in China, heißt es in der Zeitschrift „Nature“, experimentierten mit der gentechnischen Manipulation menschlicher Embryonen. Und noch herrscht Uneinigkeit darüber, ob solche Versuche im Rahmen einer Selbstbeschränkung geächtet werden sollten. Biotech-Experte Lanphier etwa schlägt vor, bereits im Labor auf jegliche gentechnische Eingriffe in Keimzellen zu verzichten. „Menschen sind besondere Organismen und keine Laborratten“, sagt er.

Andere haben weniger Skrupel. Einiges Aufsehen erregte zum Beispiel der Plan von Harvard-Forschern, im Erbgut unreifer menschlicher Eizellen das Brustkrebs-Gen BRCA1 zu reparieren. Laborleiter Church erklärte inzwischen, die Versuche seien vor einigen Monaten abgebrochen worden, weil anderes ihm derzeit wichtiger sei. Für die Aufregung hat er jedoch wenig Verständnis. Schließlich habe es sich nur um Reagenzglasversuche gehandelt, versichert er. „Wir hatten nie eine klinische Verwendung im Auge.“

In jedem Fall dürfte Crispr dafür sorgen, dass den Bioethikern der Stoff für Kontroversen nicht ausgeht. Gerade erst haben Forscher der University of California in San Diego einen Gendefekt ins Erbgut von Fruchtfliegen geschleust, der sich binnen weniger Generationen in einer ganzen Population verbreiten kann. Die mutwillige Steuerung der Evolution wird damit möglich. Schon denken Forscher darüber nach, Mückenmutanten zu erschaffen, die eine Resistenz gegen den Malariaerreger innerhalb ihrer Art weitergeben.

Ausgerechnet George Church, für gewöhnlich der verwegenste aller Gentech-Visionäre, meldet hier Bedenken an. Er kritisiert, die Arbeit der kalifornischen Forscher hätte lieber nicht veröffentlicht werden sollen, ohne gleichzeitig ein Rezept mitzuliefern, wie sich eine unkontrollierbare Freisetzung verhindern lässt. Church: „Was sich jetzt verbreiten wird, sind zwar noch nicht die mutierten Fliegen selbst, aber das Versuchsprotokoll, um sie herzustellen.“

Johann Grolle