

## INTERVIEW

GENSCHEREN

# Kein Allheilmittel

Interview: Andreas Lorenz-Meyer

**Boris Fehse, Universitätsprofessor und Leiter der Forschungsabteilung für Zell- und Gentherapie in der Klinik für Stammzelltransplantation, UK Hamburg-Eppendorf, zu Chancen und Risiken mit molekularbiologischen Werkzeugen, den sogenannten „Genschern“, Zellen genetisch zu verändern.**

**woxx:** Welche Bedeutung haben Genschere für die Grundlagenforschung und die angewandte Forschung?

**Boris Fehse:** Sie sind da schon jetzt kaum noch wegzudenken. Besonders in der biomedizinischen Forschung, die auf ein besseres Verständnis von Krankheiten und auf die Entwicklung neuer Therapieansätze abzielt. Genschere sind von gewaltigem Nutzen, weil mit ihnen viele Prozesse in der Forschung viel schneller ablaufen können, zum Beispiel das Nachvollziehen von Krankheiten im Reagenzglas.

**Forscher der Stanford University haben Hunderte von ungewollten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Crispr/Cas 9 entdeckt, der bekanntesten Genschere. Wie beurteilen Sie das?**

Diese Arbeit weist eine Reihe methodischer Schwächen auf. Daher sind die Daten zur Fehlerrate sehr umstritten. Allerdings steht fest, dass alle bisher benutzten Genschere eine gewisse Fehlerquote haben. Bei der ersten Generation von Crispr/Cas9 war sie besonders hoch. Inzwischen wurde das Enzym Cas9, die eigentliche

Schere, aber so modifiziert, dass eine ungenaue Bindung an die DNA viel seltener passiert. Auch bei der guide-RNA gibt es Verbesserungen. Die Ribonukleinsäure ist für die punktgenaue Erkennung des zu schneidenden DNA-Abschnitts zuständig. Man weiß inzwischen besser, wie man die guide-RNA designen muss, um Fehlbindungen zu vermeiden. Für die meisten Forschungsansätze spielt eine relativ geringe Fehlerrate auch keine Rolle, da man bei kultivierten Zellen sehr genau kontrollieren kann, ob alles so ist, wie man es wollte.

**Wo sehen Sie die Grenzen der Anwendung der Genschere in der somatischen Gentherapie, die das Heilen von Krankheiten zum Ziel hat?**

Der breiten Anwendung stehen vie-

le Hemmnisse entgegen. Besonders, wenn es darum geht, defekte Gene im Körper eines Patienten zu korrigieren. Dazu ist es notwendig, die Genschere an die korrekte Stelle im Körper zu bringen. Auch könnte das Immunsystem die Genschere oder die damit modifizierten Zellen eliminieren. Das gilt es zu verhindern.

**Wir dürfen also nicht zu viel erwarten?**

Sicher werden Genschere kein Allheilmittel gegen Volkskrankheiten wie Krebs oder Adipositas sein. Die wenigsten Krankheiten lassen sich dadurch heilen, dass man bestimmte Genabschnitte herauschneidet. Am ehesten könnten solche Korrekturen bei monogen bedingten schweren Erbkrankheiten funktionieren, also

Krankheiten, die sich eindeutig auf Mutationen in einem bestimmten Gen zurückführen lassen. Am einfachsten geht das bei Krankheiten des Blutes. Da kann man die Blutstammzellen außerhalb des Körpers korrigieren und anschließend, nachdem man kontrolliert hat, ob die Korrektur erfolgreich war, zurückgeben. Jedoch lassen sich mit den herkömmlichen Methoden nicht alle Zellen genetisch korrigieren. Für eine erfolgreiche Korrektur müssen ja alle notwendigen Komponenten der Genschere in die Zelle gebracht werden. Bei Crispr/Cas9 also das Enzym Cas9 und die guide-RNA. Soll ein Gen repariert und nicht nur einfach ausgeschaltet werden, benötigt man zudem eine Reparaturmatrix.

**„Am ehesten könnten Korrekturen bei monogen bedingten schweren Erbkrankheiten funktionieren.“**

**Wofür ist die da?**

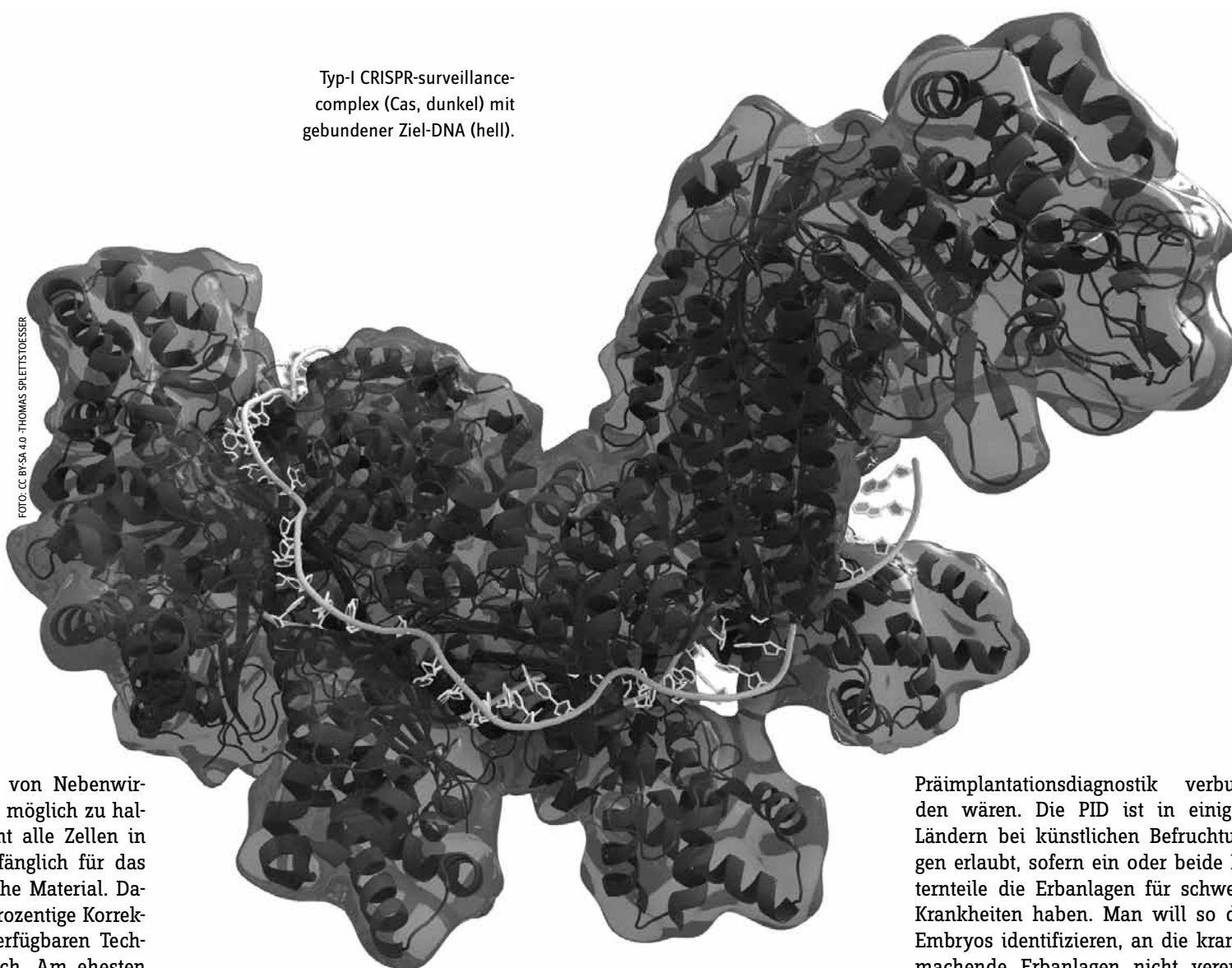
Um den defekten Bereich in der Zelle auszutauschen - ähnlich wie bei einem copy/paste-Vorgang beim Editieren von Texten. Alle Komponenten müssen in ausreichender Menge in die Zelle transportiert werden, damit die Korrektur erfolgreich ist. Zugleich sollte die Genschere möglichst nur in der minimal notwendigen Menge und für kurze Zeit in der Zelle vorhanden



PHOTO: UKE

Defekte Gene im Embryo reparieren und damit schwere Erbkrankheiten wie Mukoviszidose verhindern. Die Anopheles-Mücke so bearbeiten, dass sie nicht mehr Malaria überträgt - Genschere wie Crispr/Cas9 sollen so etwas möglich machen. Mit den molekularbiologischen Werkzeugen lassen sich Zellen genetisch verändern. Doch nicht überall wecken die Möglichkeiten, die das Genome Editing, das Bearbeiten des Erbguts, eröffnet, Begeisterung. Manche warnen vor möglichem Missbrauch und „Designerbabys“. Wie also umgehen mit dieser noch recht neuen Technologie? **Boris Fehse** von der Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf rät dazu, mehrgleisig zu fahren.

Typ-I CRISPR-surveillance-complex (Cas, dunkel) mit gebundener Ziel-DNA (hell).



sein, um das Risiko von Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Zudem sind nicht alle Zellen in gleichem Maße empfänglich für das eingebrachte genetische Material. Daher ist eine hundertprozentige Korrektur mit den heute verfügbaren Technologien nicht möglich. Am ehesten erfolgversprechend sind solche Ansätze, bei denen es ausreicht, nur einen Teil der krankheitsrelevanten Zellen zu korrigieren. Dies gilt zum Beispiel für viele der schweren angeborenen Immunschwächen wie den schweren kombinierten Immundefekt SCID. Schon die Korrektur eines Teils der Blutstammzellen reicht bei diesen Krankheiten aus, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen.

**Sollte es ein Moratorium für therapeutische Anwendungen geben, bis man mehr weiß über die Wirkung von Genscheren?**

Nein, das finde ich nicht. Bei der Gentherapie muss man die Fehlerrate der jeweiligen Genscheren natürlich genau kennen. Hat eine Genschere eine Fehlerrate von 0,1 Prozent, so betrifft das nur eine in 1000 Zellen. Will man aber ein Gen in allen Leberzellen korrigieren, würden Fehler immer noch in Hunderten Millionen von Leberzellen auftreten. Man muss untersuchen, welche Auswirkungen solche Fehler haben können. Minimale Änderungen im Genom einzelner Zellen wären in der Regel kein Problem - die entstehen auch tagtäglich bei den natürlichen Reparaturprozessen im Körper, zum Beispiel nach einem Sonnenbad. Klar ist, dass man bei

klinischen Anwendungen eine Risiko-Nutzen-Analyse durchführen muss. Viele herkömmliche Medikamente weisen Nebenwirkungen auf, manche sogar sehr schwere. Denken Sie nur an Chemotherapien. Experimentelle neue Therapien wie die Gentherapie müssen in kontrollierten klinischen Studien gründlich getestet worden sein. Man darf sie bisher auch nur bei schweren Krankheiten anwenden, für die keine guten Therapien existieren. Solange man diese Regeln einhält, gibt es keine Gründe für ein Moratorium.

**Eine ganz andere Sache ist der Einsatz der Genschere zur Keimbahnmodifikation. Chinesische und US-amerikanische Forscher haben mehrfach das Erbgut menschlicher Embryos verändert. Solche Eingriffe sind ja kein normaler Heilungsversuch, bei dem es um eine begrenzte Zahl von Körperzellen geht. Aus den embryonalen Zellen entwickeln sich sämtliche Zellen des menschlichen Körpers. Und die Modifikationen werden an die Nachkommen vererbt.**

Ja, in letzter Konsequenz liefe das auf die Modifikation ganzer Menschen hinaus. Allerdings ging es bei diesen Versuchen niemals darum,

aus den modifizierten Embryos auch Menschen entstehen zu lassen - die Versuche fanden ausschließlich im Reagenzglas und größtenteils an nicht entwicklungsfähigen Embryos statt. Derzeit besteht weitgehend Konsens, dass die Technologie nicht ausreichend entwickelt ist, um Keimbahneingriffe durchzuführen. Es gibt aber eine Reihe von Wissenschaftlern und auch Wissenschaftsorganisationen, die Eingriffe in die Keimbahn zur Eliminierung schwerster Krankheiten für möglich und vertretbar halten - so denn nachgewiesen ist, dass die Eingriffe hinreichend sicher und effizient sind.

**„Ich bin bei der Keimbahnmodifikation nicht für ein Forschungsmoratorium, aber für ein Anwendungsmoratorium.“**

**Wie sehen Sie das?**

Ich gehöre zu den Wissenschaftlern, die darauf verweisen, dass nach dem derzeitigen Stand solche Keimbahnmodifikationen immer auch mit einer

Präimplantationsdiagnostik verbunden wären. Die PID ist in einigen Ländern bei künstlichen Befruchtungen erlaubt, sofern ein oder beide Elternteile die Erbanlagen für schwere Krankheiten haben. Man will so die Embryos identifizieren, an die krankmachende Erbanlagen nicht vererbt wurden. Bei den meisten möglichen Anwendungen von Genscheren zur Keimbahnmodifikation kann ein gesunder Embryo auch per PID identifiziert werden. Eine Modifikation der Keimbahn wäre dann gar nicht nötig.

**Also halten Sie ein Moratorium bei Keimbahnmodifikationen für nötig?**

Derzeit sind sie in jedem Fall nicht verantwortlich; eine vernünftige Risiko-Nutzen-Analyse ist nicht möglich, die Notwendigkeit in vielen Fällen sehr fraglich. Forschung zu Effizienz und Risiken wären notwendig. Ich bin daher nicht für ein Forschungsmoratorium, aber für ein Anwendungsmoratorium. Allerdings konnte sich die internationale Gemeinschaft darauf nicht einigen. In ethischen Diskussionen spielen kulturelle und auch religiöse Unterschiede eine große Rolle. Das Herangehen an biomedizinische Fragen ist oft sehr unterschiedlich, wenn man asiatische und europäische, aber auch angelsächsische und mitteleuropäische Länder vergleicht. Auch innerhalb der europäischen Forschergemeinde und in einzelnen Ländern gehen die Auffassungen oft weit auseinander. Das betrifft dann natürlich auch die Haltung zur Frage möglicher Keimbahnveränderungen mithilfe der Genscheren.