

CRISPR/CAS

Eingriff ins menschliche Genom

Basiswissen

Was ist CRISPR/Cas,
und wie funktioniert es?

Keimbahntherapie

Menschendesign durch
die Hintertür

Die Wegbereiterin

Emmanuelle Charpentier



Michaela Maya-Mrschtik
E-Mail: michaela.maya-mrschtik@spektrum.de

Liebe Leserin, lieber Leser,
der Hype um CRISPR/Cas ist längst von den Labors in den Medien angekommen. Neuigkeiten zu Anwendungen des Gentechnik-Werkzeugs beim Menschen – und begleitende Diskussionen über Designerbabies – dominieren zeitweise die Wissenschaftsseiten. Dabei hat die Technik großes Potenzial, die Humanmedizin zu revolutionieren. CRISPR/Cas-Therapien könnten viele Krankheiten bereits im Keim ersticken. Dass derartige Behandlungen durchaus ethisch umstritten sind, ist wenig überraschend. Doch müssen wir uns wirklich vor der Genschere fürchten? Wie funktioniert sie überhaupt, und was könnte sie leisten? Das, und mehr, fassen wir in diesem Kompakt zusammen.

Eine spannende Lektüre wünscht Ihre

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 02.10.2017

Folgen Sie uns:



CHEFREDAKTEURE: Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P), Dr. Uwe Reichert
REDAKTIONSLEITER: Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl
ART DIRECTOR DIGITAL: Marc Grove
LAYOUT: Oliver Gabriel, Marina Männle
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe
PRODUKTMANAGERIN DIGITAL: Antje Findekleee
CONTENT MANAGERIN DIGITAL: Dr. Michaela Maya-Mrschtik
VERLAG: Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15-17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE147514638
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck
MARKETING UND VERTRIEB: Annette Baumbusch (Ltg.)
LESER- UND BESTELLSERVICE: Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: service@spektrum.de

Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

BEZUGSPREIS: Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer
ANZEIGEN: Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an anzeigen@spektrum.de.

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2017 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.



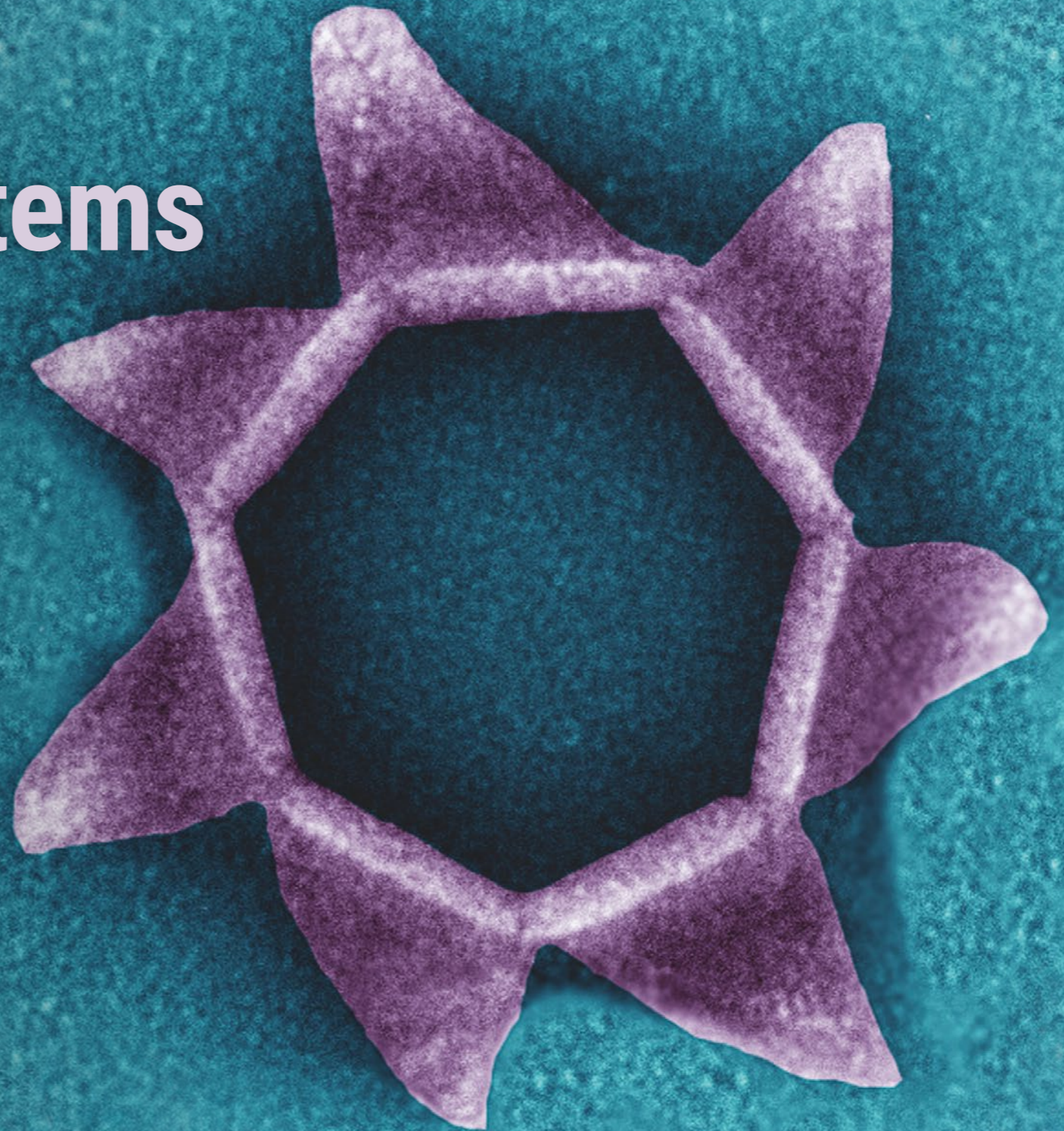
- 11 HUMANMEDIZIN
Vier Fragen zu CRISPR/Cas-Therapien
- 18 PATENTSTREIT
Der Kampf um die Genschere fängt erst an
- 20 KONTROVERSE
Europa widerspricht dem US-Patentamt
- 34 GENTHERAPIE-EXPERIMENTE
Auch US-Forscher testen CRISPR an menschlichen Embryonen
- 36 MEINUNG
Wer hat Angst vorm CRISPR/Cas9-Baby?
- 38 AIDS-BEHANDLUNG
Gentherapie mit Teilerfolg gegen HIV
- 40 NEBENWIRKUNGEN
Ist die Gentechnikwunderwaffe doch fehleranfällig?
- 52 PORTRÄT
Emmanuelle Charpentier: Die Wegbereiterin

GENETIK

Die Rätsel des **CRISPR/Cas-Systems**

von Heidi Ledford

Alle Welt spricht von dem neuen Genome-Editing-Werkzeug. Doch woher kommt die »Genschere« ursprünglich, in welchen Lebewesen ist sie zu finden, und welche Funktionen erfüllt sie in der Natur?



Francisco Mojica kann sich noch gut an den Tag im Jahr 1992 erinnern, an dem er erstmals einen Eindruck vom CRISPR/Cas-System bekam – jenem Immunmechanismus von Bakterien und Archaeen, der 20 Jahre später eine Revolution in der Biotechnologie losstreiten sollte. Mojica war damit beschäftigt, Genomsequenzen der Salz liebenden Mikrobe *Haloferax mediterranei* auszuwerten, die zu den Archaeen gehört. Dabei fielen ihm 14 ungewöhnliche DNA-Sequenzen auf, die jeweils 30 Nukleotide lang waren. Ob vorwärts- oder rückwärtsgelesen – sie sahen immer mehr oder weniger gleich aus. Und sie wiederholten sich in einem Abstand von etwa 35 Nukleotiden. Wenig später fand Mojica noch mehr von ihnen. Der Forscher war fasziniert und stellte die mysteriösen Sequenzen ins Zentrum seiner Forschung, die er an der spanischen Universidad de Alicante betrieb.

Eine populäre Entscheidung war das nicht. Das Labor des Mikrobiologen musste jahrelang mit kargen Finanzmitteln zurechtkommen. Auf Tagungen trat er an be-

deutende Forscher heran und fragte sie, was sie von den kurzen, sich wiederholenden Sequenzen hielten. »Vergeuden Sie nicht zu viel Zeit damit«, warnten sie ihn, »es gibt so viele repetitive DNA-Sequenzen in so vielen Organismen – wer kann schon sagen, was es damit auf sich hat?«

Mittlerweile können wir eine Menge darüber sagen. Was Mojica seinerzeit in den Bann zog, bezeichnen wir heute als gehäuft auftretende, in regelmäßigen Abständen angeordnete, kurze palindromische Wiederholungen (clustered, regularly interspaced palindromic repeats, kurz CRISPR; als »palindromisch« bezeichnet man DNA-Abschnitte, wenn ihre beiden Stränge gegenläufig die gleiche Sequenz aufweisen). Sie gehören zum so genannten CRISPR/Cas-System, das Mikroorganismen dabei hilft, eindringende Viren zu zerstören. Die meisten Biologen und Mediziner wissen inzwischen zu schätzen, wie gut sich mit dem System – insbesondere seiner Version CRISPR/Cas9 – Gensequenzen verändern lassen.

Doch Mojica und andere Mikrobiologen rätseln noch immer über grundlegende Fragen: Wie ist das System im Lauf der Evo-

AUF EINEN BLICK

Jenseits der Revolution

- 1 Das CRISPR/Cas-System revolutioniert seit einigen Jahren die Gentechnik. Es ist einfacher zu handhaben, billiger und flexibler als frühere Methoden des Genome Editing.
- 2 Die öffentliche Debatte dreht sich meist um die biotechnologischen Anwendungen des Systems. Nicht minder interessant sind aber die damit verbundenen grundlegenden biologischen Fragen.
- 3 Forscher haben bereits eine Menge über CRISPR/Cas herausgefunden, doch es gibt noch viele Geheimnisse zu lüften.

lution entstanden, und wie hat es die Entwicklung der Mikroorganismen geprägt? Warum nutzen manche Mikroben es, andere dagegen nicht? Und erfüllt es möglicherweise noch weitere biologische Funktionen als die, die man schon kennt?

»CRISPR/Cas hat viel Aufmerksamkeit in den Medien bekommen, hauptsächlich wegen seiner Verwendung als Genome-Editing-Werkzeug – und das aus gutem Grund, schließlich liegt hierin eine außerordentlich große gesellschaftliche Bedeutung«, sagt Jennifer Doudna, Molekularbiologin an der University of California in Berkeley. Sie gehörte zu den ersten Wissenschaftlerinnen, die das biotechnologische Potenzial von CRISPR/Cas erkannten. »Doch kaum weniger spannend sind die vielen grundsätzlichen Fragen zur einschlägigen Biologie, die immer noch einer Antwort harren.«

Woher kommt CRISPR/Cas?

Die evolutionären Vorteile dieses molekularen Systems liegen auf der Hand. Bakterien und Archaeen, die beide zu den Prokaryoten zählen, müssen sich ständig gegen Angriffe von Eindringlingen wehren. Viren beispielsweise übertreffen Prokaryoten

zahlenmäßig mindestens um das Zehnfache – und vernichten schätzungsweise alle zwei Tage die Hälfte sämtlicher Mikroben auf dem Planeten (Letztere vermehren sich natürlich immer wieder, so dass sie nicht verschwinden). Hinzu kommen parasitische DNA-Plasmide, die per interzellulärem Austausch von einem Mikroorganismus zum anderen wechseln, ihrem Wirt wichtige Ressourcen stehlen und ihn zur Selbstzerstörung zwingen, falls er versucht, sie wieder loszuwerden.

Im Zuge der Evolution haben die Prokaryoten ein ganzes Arsenal von Waffen entwickelt, um solchen Bedrohungen zu begegnen. Mit bestimmten Proteinen, den Restriktionsenzymen, zerschneiden sie etwa fremde DNA. Aber das ist häufig ein stumpfes Schwert, denn jedes Restriktionsenzym erkennt lediglich eine spezifische Sequenz, und ein Mikroorganismus kann sich nur dann vor einem Schädling schützen, wenn er das dazu passende Enzym besitzt.

Verglichen damit erweist sich CRISPR/Cas als wesentlich flexibleres Verteidigungssystem. Es passt sich an Eindringlinge an und erinnert sich später wieder an sie – und zwar auf ähnliche Weise, wie

menschliche Antikörper nach einer Infektion für lang anhaltende Immunität sorgen. Mojica und andere erkannten, dass die DNA-Sequenzen zwischen den palindromischen Wiederholungen, die »Spacer«, manchmal mit Abschnitten im Erbgut von Viren übereinstimmen. Es stellte sich heraus: Kommt eine Mikrobe mit Viren oder Plasmiden in Kontakt, fügen einige ihrer Proteine kurze Stücke aus deren DNA-Sequenz als Spacer ins Zellgenom ein. Diese Proteine stehen mit CRISPR in Zusammenhang und werden deshalb als Cas-Proteine bezeichnet (von »CRISPR-associated«). Der zelluläre Abwehrapparat der Mikrobe setzt die eingefügten Spacer in RNA-Moleküle um, die ihrerseits dazu dienen, andere Cas-Proteine zu Eindringlingen passender Sequenz hinzuleiten. Die Cas-Proteine zerschneiden das fremde Erbgut dann.

Wie kommt es, dass Bakterien und Archaeen einen solch raffinierten Abwehrmechanismus besitzen? Das ist nicht abschließend beantwortet, aber vermutlich stammt das System von Transposons ab: »springenden Genen«, die ihre Position im Genom verändern können. Der Evolutionsbiologe Eugene Koonin von den US-amerikanischen National Institutes of Health in Bethesda