

## MDR Aktuell – Gesundheits-Kompass

Donnerstag, 02. November 2023

#33

**Susann Böttcher, Moderatorin**

MDR Aktuell – Das Nachrichtenradio

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander S. Kekulé, Experte**

Professor für Medizinische Mikrobiologie Virologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie Direktor des Instituts für Biologische Sicherheitsforschung in Halle

Eine Knochenmarkstransplantation kann die genetische Erkrankung Sichelzellanämie heilen. Allerdings fehlen häufig Spender und es können lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Also wird an Alternativen geforscht, unter anderem an der Genschere CRISPR/Cas9. Was ist eigentlich Sichelzellanämie? Wie funktioniert CRISPR/Cas9? Wie vielversprechend ist die Entwicklung und wie groß ist die Gefahr, dass die sogenannte Genschere etwas schneidet, das gar nicht abgeschnitten werden soll?

### Susann Böttcher

Ich bin Susann Böttcher, Redakteurin und Moderatorin bei *MDR Aktuell*. Alle 14 Tage, immer donnerstags sprechen wir mit dem Arzt und Wissenschaftler Professor Alexander Kekulé. Wir liefern Schwerpunkte zu aktuellen Gesundheitsfragen und gehen auch auf Ihre Themenwünsche ein. Hallo, Herr Kekulé!

### Alexander Kekulé

Guten Tag, Frau Böttcher!

### Susann Böttcher

Wir ordnen mal zeitlich ein: Es ist Donnerstag, der 2. November, gegen Mittag, und durch die US-Gazetten fliegen die Begriffe CRISPR/Cas9, wie es dort heißt, Sichelzellanämie, Gen-Editierung und FDA. Da wollen wir jetzt Ordnung reinbringen, Orientierung geben also. Und zunächst die Frage an Sie: Was ist Sichelzellanämie, Sichelzellanämie, Sichelzellanämie, Sichelzellanämie, Sichelzellanämie? Denn das ist ja irgendetwas ganz Besonderes.

### Alexander Kekulé

Ja, das ist das, was hier zum ersten Mal, so wie es aussieht, geheilt werden soll oder geheilt werden kann. Ja, das ist eine angeborene Blut-

krankheit. Eigentlich war es so die erste Blutkrankheit, die man überhaupt genetisch wirklich entdeckt hat, wo man herausgefunden hat, woran es liegt. Das hängt mit unserem Blut als ganz besonderer Saft zusammen. Im Blut gibt es ein Molekül, was wahrscheinlich viele kennen, den roten Blutfarbstoff Hämoglobin. Das ist in den roten Blutkörperchen drin. Und das macht die Bindung des Sauerstoffs, das transportiert den Sauerstoff aus der Lunge ins Gewebe. Und das ist für uns wahnsinnig wichtig. Also, das haben die Wirbeltiere entwickelt, Insekten haben so was nicht. Das merkt man daran, wenn eine Mücke z. B. einen gestochen hat, und man erschlägt sie, dann ist sie rot. Sonst ist sie nicht rot, weil sie eben kein rotes Blut hat, z. B. Und diese Wirbeltiere haben das entwickelt, weil sie wahnsinnig viel Sauerstoff verbrauchen, weil sie viel Energiebedarf haben, weil sie sich bewegen usw. Und dieses Hämoglobin kann bei uns Sauerstoff tatsächlich in der Lunge aufnehmen, da ja ganz viel Sauerstoff da ist. Also ausgerechnet da, wo viel da ist, kann es noch was aufnehmen. Das ist chemisch eigentlich gegen die Gesetze, wenn man so will, gegen die Energie. Und dann wandert das Hämoglobin ins Gewebe, und dort, wo der Sauerstoff dann gebraucht wird, wird er leicht abgegeben. Das macht ein ganz raffiniertes Molekül oder der Zusammenbau von zwei Molekülen, die im Hämoglobin miteinander zusammengebaut sind. Und das eine heißt Alpha und das andere heißt Beta. Darum sagt man Alpha-Hämoglobin und Beta-Hämoglobin. Und bei der Sichelzellanämie ist in diesem Beta-Hämoglobin, also in einer dieser beiden Sorten von Hämoglobin-Ketten, die da zusammengebaut sind, nur eine einzige Stelle gestört. Ein einziger Baustein stimmt nicht. Das ist eine kleine Mutation, die da stattgefunden hat, und dadurch funktioniert das Ganze nicht mehr richtig. Da sieht man, wie empfindlich dieses System ist. Und was passiert dann? Dann polymerisiert dieses Hämoglobin, wie wir sagen, das heißt, es verklumpt quasi. Und diese roten Blutkörperchen, die sonst so elastische, gummiartige Scheiben sind und die durch alle kleinen Blutgefäße durchkommen, die sind plötzlich wie so ein Fußball, wo man die Luft rausgezogen hat und werden dann so sichelförmig. Und sind hart, haben lauter spitze Ecken und bleiben hängen in den kleinen Kapillaren und

dabei kommt es dann zu Durchblutungsstörungen. Diese Sichelzellen, wie sie dann eben heißen, diese roten Blutkörperchen, die mit dem falschen Hämoglobin drin, werden auch in der Milz massenweise eliminiert. Weil die Milz sieht, die sind nicht in Ordnung. Und darum haben diese Patienten riesige Probleme, schwerste Symptome und leben auch nicht so lange.

### **Susann Böttcher**

Welche Symptome sind das?

### **Alexander Kekulé**

Also der Klassiker ist so dieser Sichelzellenanfall, sagt man da, glaube ich, dazu. Das ist so: Wenn es zu Durchblutungsstörungen kommt, dann haben die plötzlich wahnsinnige Schmerzen. Das sind so akute Schmerzanfälle. Das können Rückenschmerzen sein oder auch an den Gelenken. Es kommt dann zu Durchblutungsstörungen, manchmal von inneren Organen, manchmal auch in der Peripherie irgendwo, dass einzelne Gliedmaßen praktisch absterben. Oder auch Lungenschmerzen sind häufig dann so anfallsartig. Diese Anfälle dauern ein paar Tage, so vier Tage bis eine Woche vielleicht maximal. Und gehen dann in der Regel wieder weg, wenn man es richtig therapiert. Man muss dann Blutkonserven geben, starke Schmerzmittel geben und alles Mögliche. Und leider ist es so, dass einige dieser Patienten, wenn sie über Jahre hinweg immer wieder diese Anfälle haben, dann auch so eine chronische Schmerzsymptomatik bekommen. Die hat wohl was zu tun, mit einer chronischen Entzündung der Nerven, die dann entsteht. Sodass das ein wirklich ganz übles Krankheitsbild ist, was bis vor kurzem gar nicht heilbar war. Und seit einiger Zeit versucht man alles Mögliche, was aber nie so gut funktioniert hat. Und diese neue Therapie, die ist jetzt für viele, viele Patienten weltweit ein Lichtblick.

### **Susann Böttcher**

Bevor wir darauf kommen, auf diese Heilungsmethode, die durchaus auch umstritten ist, ich kenne niemanden mit Sichelzellenanämie. Liegt das daran, dass ich in einer Blase lebe, oder gibt das hier in unseren Breitengraden nicht so häufig?

### **Alexander Kekulé**

Der Hauptgrund ist, dass Sie in Deutschland leben, ja. Also in Afrika ist es so – das ist ja eine genetische Sache – Menschen, die da quasi dieses gestörte Gen, dieses gestörte Beta-Hämoglobin tragen, sind da relativ häufig. Also südlich der Sahara, deutlich über 2% der Menschen, die das haben. Auch in Regionen im Mittleren Osten, Palästina, was jetzt viel im Gespräch ist, da im Gazastreifen z. B. ist es relativ häufig. Bei uns in Deutschland selten. Das liegt daran, ein ganz interessantes Phänomen: Diese Mutation, die ja eigentlich zu einer Krankheit führt, wo man spontan sagt „Mensch, das muss eigentlich weg“, die hat auch einen Vorteil. Und das ist der Grund, warum die im südlichen Afrika relativ häufig ist. Und zwar, wenn man mit Malaria infiziert wird, das sind ja so kleine Einzeller, die Malaria-Erreger, die leben in den roten Blutkörperchen, die sitzen da drin und fressen das Hämoglobin, den roten Blutfarbstoff. Und da kann man sich vorstellen, wenn so ein rotes Blutkörperchen plötzlich zusammenschnurrt bei Sauerstoffmangel und dann eine kleine, rigide Sichel wird, dass das diesen Parasiten nicht gut bekommt. Es ist auch so, dass dieses mutierte Hämoglobin schlechter verdaulich ist für diese Parasiten. Und deshalb sind Menschen, die eine Sichelzellanämie haben, also nicht die volle Krankheit, sondern nur eines der beiden Gene – also jeder hat ja quasi einen doppelten Chromosomensatz, wie wir sagen. Das kennt man vielleicht noch aus der Schule. Man hat die Gene ja doppelt, eines vom Vater, eines von der Mutter. Und da gibt's eben viele Menschen, die haben nur diese Anlage. Die sind Träger. Die haben eben nur eins der beiden Gene, entweder vom Vater oder von der Mutter und sind deshalb nicht richtig krank. Die haben keine echte Sichelzellanämie, aber die haben einen deutlichen Schutz vor den Symptomen von Malaria. Und das hat man erst relativ spät rausgekriegt, dass hier eine Krankheit, wenn Sie so wollen, oder ein Gen-Defekt, tatsächlich einen Vorteil hat, unter bestimmten Umständen. Nämlich in Afrika, wo die Malaria endemisch ist. Und bei uns hat es keinen Vorteil. Und darum gibt es bei uns kaum Menschen, die diese Veranlagung natürlicherweise haben.

08:00

### Susann Böttcher

Und doch gibt es Gründe, die Sichelzellanämie loszuwerden. Und viele Betroffene schöpfen jetzt Hoffnung, denn in den USA gibt es eine Methode, die nicht unumstritten ist, das Ganze loszuwerden, rauszuschneiden quasi. CRISPR/Cas9. Was genau ist das? Wie muss man sich das vorstellen, Herr Kekulé?

### Alexander Kekulé

CRISPR/Cas ist selbst für Mikrobiologen oder für Biochemiker so ein Begriff, wo man immer noch einmal nachdenken muss, was das überhaupt eigentlich heißt. Mal so ganz einfach gesagt, ist das, ohne mal die Abkürzung zunächst zu erklären, ein Reparaturmechanismus oder ein Schutzmechanismus, mit dem sich Bakterien eigentlich vor Virusinfektionen schützen. Also auch Bakterien können von Viren befallen werden. Solche Viren nennen wir Bakteriophagen. Und die kannte man eigentlich schon meines Wissens, bevor man menschliche Viren kannte. Also das ist so die älteste Art von Viren, die man im Labor gut untersuchen konnte. Und diese Bakteriophagen, die sind natürlich auch eine Plage für die Bakterien, genauso wie Viren für uns eine Plage sind. Und dann haben die Bakterien tatsächlich ein lernendes Immunsystem entwickelt. Und zwar machen die Folgendes: Wenn die von so einem Phagen befallen werden, da ist ja immer die Erbinformation des Phagen, also dieses Virus drin, und das sind typischerweise Bakterien-DNA-Viren. Das sind also DNA-Viren, die die da befallen. Und wenn diese Infektion dann abgeklungen ist, dann nehmen die kleine Stücke von der DNA dieses Phagen und bauen die in ihr eigenes Genom ein, um sich sozusagen zu merken, wie das ausgesehen hat. Und diese kleinen Stücke, die sie in bestimmte Regionen einbauen – eben in die sogenannten CRISPR-Regionen, darum heißt es so – in diesen CRISPR-Regionen haben sie quasi so eine Art Archiv von Viren, von denen sie schon einmal befallen wurden, kleine DNA-Stücke, von denen. Und wenn jetzt ein neues Virus kommt, was also dem ähnelt oder genau identisch ist, dann können die Bakterien mit dieser CRISPR-Cas-Funktion – das Cas ist ein Protein, was da dranhängt, ein Eiweißmolekül, was in der Lage ist, DNA zu schneiden – dann können die das neue Virus angreifen und

gucken, passt die DNA, die ich in meinem Archiv habe, vielleicht genau zu diesem neuen Virus? Ist es also ein Krankheitserreger? Das erinnert so ein bisschen an Antikörper, die wir im Immunsystem haben. Und wenn ja, wird also das angreifende Virus gleich zerstückelt, von diesem Cas-Protein. Das ist ja bekannt. Da gab es den Nobelpreis dafür. Da haben zwei Damen, die Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna, vor drei Jahren den Nobelpreis dafür gekriegt. Das haben eben diese Wissenschaftlerinnen so verändert, dieses bakterielle System, dass man das verwenden kann, um beliebige Ziele im menschlichen Genom, oder in anderen Tieren natürlich, zu attackieren damit und zu zerschneiden. Also nicht nur Viren, die Bakterien angreifen, sondern jetzt ein ganz anderes Ziel, was man sich sozusagen frei auswählen kann. Statt dieser kurzen DNA-Stücke, die die Bakterien haben, mit denen sie die Viren erkennen, baut man etwas ein, was man selber erkennen will. Was der Arzt erkennen will, was man kaputt machen will. Darum ist es eigentlich so eine Art... Schere heißt es ja immer, Gen-Schere, aber nicht so die Schere, die man sich vorstellt, die man in der Hand hält und währenddessen wirklich kontrolliert. Sondern ein besseres Bild wären wahrscheinlich tausende von Scheren, die einmal losgelassen, auf das Genom sich stürzen. Und dann bei diesen 3 Milliarden Bausteinen, die unser Genom ja hat – also unsere Erbinformationen besteht aus 3 Milliarden einzelnen Buchstaben, wenn man so will – dann finden die genau dieses kleine Stückchen, was man denen mitgegeben hat, als Fährte sozusagen. So wie man dem Hund irgendetwas vor die Nase hält und sagt, „Such!“, so suchen die genau dieses DNA-Stück, und zack, docken die an dieser einen Stelle, die genau passt – fast ein Wunder aus biochemischer Sicht – an. Und dieses Cas-Protein, das haben wir dann auch noch dabei. Das schneidet dann da gnadenlos durch. Warum ist das praktisch, wenn man was, ein Gen, reparieren will? Nun ist es natürlich häufig so, dass es sinnvoll ist, es kaputtzumachen. Und dann lässt man das da durchschneiden. Und was dann passiert, ist, bei dieser Art von Schnitt, ist die menschliche Zelle typischerweise zwar in der Lage, das sofort zu reparieren. Also dieser DNA-Strang von den Chromosomen, der darf natürlich nicht unterbrochen bleiben. Das wird

sofort repariert. Aber dabei passieren typischerweise Fehler und dadurch, dass dann was falsch repariert wird, also nach dem Motto „Hauptsache, es klebt wieder zusammen, und die Kette fällt nicht auseinander“. Da ist dann an der Stelle das Gen eben typischerweise außer Kraft gesetzt, außer Funktion gesetzt. Und das ist das, was man typischerweise mit CRISPR/Cas machen kann. Das heißt dann Knockout. Es gibt noch andere Anwendungen, aber hier geht es um diese Knockout-Anwendungen, also etwas sozusagen K. O. zu schlagen.

### **Susann Böttcher**

Ich habe eine wahrscheinlich sehr naive Frage: Was passiert denn mit dieser CRISPR-Schere mit diesem Bakterium, wenn es ihre Aufgabe erledigt hat?

### **Alexander Kekulé**

Naja, das hat eine begrenzte Aktivität, weil das ja ein Protein ist. Also dieses Cas, was dabei ist, das heißt *CRISPR Associated Protein*, komischerweise, obwohl es *CAS* ist, und das ist ein Protein, was natürlich eine begrenzte Lebenszeit hat, wie alles in der Zelle. Also so ein Enzym, was da arbeitet, das ist nicht ewig aktiv, sondern das wird irgendwann abgebaut. Das kommt ja auch aus Bakterien. Ursprünglich übrigens sind es typischerweise Streptokokken, also diese Bakterien, die bei uns ekelhafte Halsentzündungen machen können. Aus genau denen kommt das klassische Cas9-Protein, was man für diese Experimente verwenden kann. Und das wird natürlich von der zellulären Maschine irgendwann erledigt, sodass das nicht ewig aktiv ist. Aber solange das aktiv ist, ist es völlig ungebremst. Also das ist so wie diese Besen vom Zauberlehrling, die also da im Einsatz sind, ob er will oder nicht. Und es gibt keinen alten Meister, der dann sagt „In die Ecke Besen, Besen“, sondern es ist tatsächlich so, dass man warten muss, bis die sozusagen ausgepowert sind.

### **Susann Böttcher**

Dieses Verfahren, wird es schon genutzt. Es geht ja jetzt hier um die Sichelzellanämie, aber wird es abseits dessen schon genutzt?

### **Alexander Kekulé**

Ja, das kommt ursprünglich aus der Krebstherapie. Also das ist so, dass man natürlich so

eine Methode, die relativ brachial ist – das merkt man ja schon. Das ist schon sportlich, so etwas zu machen, mit den Zellen – das macht man typischerweise in der Krebstherapie. Wir haben das in diesem Podcast auch früher schon mal besprochen, bei den Krebstherapien. Nicht so ausführlich, aber da geht es letztlich auch darum, dass man Immunzellen in dem Fall umprogrammieren will und da was ändern will, damit die eben Krebszellen erkennen. Da gibt es extrem viele Firmen, die daran arbeiten. Natürlich ist es auch ein Riesen-Patentstreit, der ja, glaube ich, bekannt ist, zwischen diesen zwei nobelpreisgekrönten Entdeckerinnen oder Entwicklerinnen und anderen Leuten, die meinen, dass sie eigentlich das Patent kriegen sollten, im Gange. Weil man da wahnsinnig viele therapeutische Anwendungen sieht. Und beim Krebs ist es eben so, dass man da versucht, Immunzellen heiß zu machen, dass sie Krebszellen ausschalten, also ganz einfach gesagt. Und die Firmen, die sich jetzt hier speziell für die Sichelzellanämie interessieren, das sind gar nicht mal so viele gewesen, die da CRISPR/Cas eingesetzt haben. Die sind so ein bisschen außerhalb des Mainstreams, was man sagen kann und die wenden das dort an. Aber grundsätzlich ist es so, man hat natürlich beim Krebspatienten jemanden, der typischerweise, wenn er therapiert wird – das sind meistens Blutkrebsarten – völlig hoffnungslos ist, und der zu jedem Strohhalm, zu jeder Studie greift, um irgendwie noch ein paar Jahre länger zu leben, oder eine Zeit länger zu leben, oder eine Chance zu haben, dass der Tumor vielleicht ganz verschwindet. Das ist natürlich bei der Sichelzellanämie, die ja zwar auch eine fürchterliche Erkrankung ist, aber wo die Leute 50, 60 Jahre alt werden mit Therapie, natürlich nicht so einfach, zu sagen: „Wir versuchen hier alles“.

16:24

### **Susann Böttcher**

Nun ist ja dieses CRISPR-Verfahren noch gar nicht so alt. Es gab zehn Jahre Forschung, bevor die beiden angesprochenen Damen den Nobelpreis bekommen haben. Das heißt, ungefähr 13 Jahre gibt es das jetzt. Was ist denn die Weiterentwicklung bzw. was unterscheidet denn CRISPR von der bisherigen Gentechnik?

**Alexander Kekulé**

Dass die so schnell einen Nobelpreis gekriegt haben...

**Susann Böttcher**

So jung!

**Alexander Kekulé**

Ja, die Emmanuelle Charpentier, die war, glaube ich, 51. Aber die sieht immer aus wie 30. Also fast ja. Also die hat auch so ein jungendliches Wesen.

**Susann Böttcher**

Ein Gen-Geheimnis!

**Alexander Kekulé**

Ja, wahrscheinlich hat sie schon an sich selber ein bisschen was gemacht. Nein, das glaube ich nicht. Das ist einfach so. Die brennt für ihr Thema. Man muss sagen ja, das ist halt die neue Entwicklung bei den Nobelpreisen, dass man sie vergibt, für Leute, die gerade auch in den Medien sind. Die beiden wurden natürlich schon vorher gefeiert. Und das Nobelpreiskomitee musste sich in den letzten Jahrzehnten immer den Vorwurf gefallen lassen, dass es zu spät mit den Preisen kam. Ich erinnere mich gut an die Geschichte, wo damals der Ernst Ruska einen Preis bekommen hatte, ein Deutscher, der war auf jeden Fall 80 oder so was, und zwar, für die Erfindung des Elektronenmikroskops. Das war 1986 und das ist irgendwie in den 1930er-Jahren erfunden worden. Und ich habe mich damals gefragt, „Wahnsinn, das steht schon seit Jahrzehnten in allen Laboren der Welt rum, gab es da noch keinen Nobelpreis für?“.

**Susann Böttcher**

Das ganz späte Glück.

**Alexander Kekulé**

Der ist danach, zwei Jahre später, gestorben. Und seinen Chef, der Max Knoll, den auch alle als Erfinder kannten, der war leider schon tot. Also, der war ein paar Jahre älter. Der eigentliche Boss der Truppe, der war schon tot, als der Nobelpreis vergeben wurde. Da gibt es sicher mehr Beispiele in dieser Art. Also ja, die wahren jung, 2020 haben sie den Nobelpreis gekriegt, und die entscheidende Publikation war sogar acht Jahre vorher erst. Also, was ist da sozusagen der Unterschied, zu den Therapien vorher? Man hat sich ja vorher schon überlegt,

wie kann man diese Störung bei der Sichelzellanämie angehen? Und so ein Klassiker war eigentlich immer, dass man tatsächlich Chemotherapie verwendet hat. Also neben Blutkonserven, die man macht, neben Antibiotika, die man leider geben muss – weil diese Menschen werden infekтанfällig dadurch, dass die Milz kaputtgeht – ist es eben so, dass man auch Chemotherapie gemacht hat, richtig mit harten Chemotherapeutika. Und da gehen dann die Blutzellen kaputt. Und was dann typischerweise passiert, ist, dass es so eine Reaktivierung von Hämoglobin gibt, was wir im Fötus haben. Also bevor die Menschen auf die Welt kommen, haben sie das sogenannte fetale Hämoglobin. Das wird so typischerweise abgeschaltet, ein paar Wochen nach der Geburt. Aber vorher braucht man das, weil es ja extrem schwierig ist, wenn man sich das vorstellt: Der Embryo ist im Mutterleib und die Mutter verbraucht ja auch Sauerstoff. Und jetzt muss sozusagen der aus diesem Blut, was dann in der Plazenta ankommt, muss der den letzten Sauerstoff rausziehen, um selber noch was zu kriegen. Das heißt, er braucht ein spezielles Hämoglobin, was eine besonders hohe Anziehungskraft für Sauerstoff hat. Eine hohe Affinität, wie wir sagen. Und das ist das fetale Hämoglobin. Und das ist normalerweise ausgeschaltet, bei Erwachsenen oder schon kurz nach der Geburt. Und das wird aber durch die Chemotherapie wieder aktiviert, sodass man quasi aus Versehen, indem man Knochenmark zerstört – da wird ja das Blut gebildet, normalerweise – tatsächlich so zeitweise eine Verbesserung der Sichelzellanämie bekommt, dadurch, dass das Knochenmark dann eben wieder aktiv werden muss und z. T. eben auch das fetale Hämoglobin wieder gebildet wird. Und es gab noch ein paar andere Therapien, so klassische Therapien und dann eben die Möglichkeit, so als *Ultima Ratio* eine richtige Transplantation zu machen, also das Knochenmark komplett zu zerstören. Und wenn man dann frisches Knochenmark, also blutbildende Zellen von dem Spender dazugibt, der keine Sichelzellanämie hat, dann werden die Patienten geheilt. Nur, wer hat schon so ein Spender zur Hand und das auch noch möglicherweise in Afrika? Da ist es schon allein von den Datenbanken, von den Spenderbanken, ganz katastrophal, sodass also ganz selten mal Leute durch



eine Knochenmarkstransplantation geheilt wurden in dem Fall. Sodass die Optionen wenig waren und in den letzten Jahren wirklich, kann man sagen, weltweit ganz viele Pharmafirmen auch erkannt haben, da ist Geld drin. Das ist ein wichtiges Thema. Es hat sich auch dadurch geändert, dass eben internationale Organisationen und Fonds jetzt vermehrt auch Geld ausgeben, für Forschung, für Krankheiten, die in Afrika eine große Rolle spielen. Das war ja früher nicht so. Da hat es sich einfach nicht gelohnt, für diese Zielgruppe was zu entwickeln. Das hat sich jetzt geändert, und man versucht eben alles Mögliche. Und diese CRISPR/Cas, kann man sagen, und diese ganz konkrete Therapie, die da jetzt veröffentlicht wurde – das ist ein Verfahren von vielen, die man mit CRISPR/Cas machen kann – die hat jetzt ganz offensichtlich die Nase vorn. Also das wird jetzt nach der Meldung von vorgestern definitiv, die Aktienmärkte auch erschüttern, weil da überall die Investoren mit drin sind.

#### **Susann Böttcher**

Klingt aber auch nicht nach der günstigsten Methode, also kostengünstig.

#### **Alexander Kekulé**

Also CRISPR/Cas, also diese sogenannte Genschere hat deshalb so ein wahnsinnigen Siegeszug letztlich hingelegt, weil es im Labor wahnsinnig einfach zu machen ist. Also es ist im Vergleich zu anderen Methoden, die man schon vorher hatte, sehr einfach und sehr effektiv zu machen. Das funktioniert ja so: Man nimmt die Blutzellen aus dem Patienten raus, erstmal. Also Sie brauchen die blutbildenden Zellen, müssen Sie vom Knochenmark was kriegen. Also macht man so eine Stanze aus dem Knochenmark, typischerweise, und holt dann diese Zellen da raus. Dann tötet man einem Patienten, genauso wie bei einer Transplantation, alle blutbildenden Zellen ab, im Knochenmark. Das ist also ein relativ massiver Eingriff. Und das, was man im Labor hat, darf man dann also an der Stelle nicht vermurksen. Und das wird also dann gentechnisch verändert, mit dieser Methode. Und nur die Zellen, die ich verändert habe, also wo ich erfolgreich dieses Problem ausgeschaltet habe, wie auch immer man das dann im Einzelfall macht, nur die darf ich dem Patienten zurück infundieren. Die kriegt er dann einfach als Infusion zurück und die finden

ihren Weg wieder ins Knochenmark. Das ist also davon abhängig, dass die Methode möglichst viele Zellen verändert, transformiert. Transaktion, sagen wir dazu, in der Biochemie. Und da ist diese CRISPR/Cas-Methode von Charpentier und Doudna besonders effizient. Und deshalb funktioniert die so gut, und darum kann das in vielen Laboren der Welt gemacht werden. Früher konnten es nur echte Spezialisten auf Spezialgebieten, und die haben auch nicht so viele Zielzellen verändern können. Deshalb ist die Methode, wenn Sie so wollen, extrem effizient. Aber wenn Sie sich das mal vorstellen, das ist immer noch wahnsinnig teuer. Es ist billiger geworden, dadurch, aber es ist wahnsinnig teuer, das natürlich für einen einzelnen Patienten zu machen, wird bis jetzt eigentlich nur im Rahmen von Studien gemacht. Und jetzt gibt es eine offizielle Zulassung in den USA für dieses eine spezielle Verfahren. Ich kann vielleicht noch mal erklären, wie das im Einzelnen funktioniert. Und da wird natürlich dann jetzt auch ein Preisschild dranhängen. Weil sobald was zugelassen ist, kann die Firma auch einen Preis aufrufen. Und da werden wahrscheinlich einige auch an der Stelle sich fragen, ob sie die Geister wieder loswerden, die sie da gerufen haben. Weil es tatsächlich so ist, dass man einfach perspektivisch absolut nicht in der Lage ist, das z. B. in Afrika anzubieten. Die afrikanischen Staaten hatten bislang nicht einmal ansatzweise das Geld, auch nur ihre Bevölkerung zu screenen auf diese Erkrankung. Weil wenn jemand die Krankheit hat, also von beiden Eltern dieses kaputte Beta-Hämoglobin geerbt hat, und das würde man ja gleich nach der Geburt merken, das ist für diese Babys natürlich von großen Vorteil, wenn man sofort weiß, aus verschiedenen Gründen. Da kann man eben sofort therapieren, sonst sterben die in Afrika dann auch häufig. Und die haben nicht einmal das Geld, das Screening zu machen, obwohl das nur ein paar Dollar pro Kind kosten würde. Und wenn ich jetzt daran denke, es gibt eine Therapie, die dann mit Sicherheit mehr als 100.000 Dollar kostet, dann... Tja, das wird noch interessant.

25:17

#### **Susann Böttcher**

Wir müssen noch mal kurz einordnen: Die FDA hat es noch nicht endgültig zugelassen. Am 8.

Dezember ist da wohl die Frist, die dort endet. Man sagt, dort wird es auch entschieden. Aber Sie hatten gesagt, das ist ein sicheres Verfahren. Was haben denn bisherige Tests da gezeigt? Wie erfolgreich ist das tatsächlich?

### Alexander Kekulé

Also das mit der Sicherheit steht natürlich ganz groß im Raum, bei diesen Therapien, vor allem, wenn man es nicht bei zum Tode verurteilten Krebspatienten macht. Man kann sich ja vorstellen, wenn man so eine Genschere loslässt, auf das menschliche Genom, dass die eben an der falschen Stelle schneiden könnte. Wir nennen das *Off-Target*-Effekte, also, dass sie am falschen Ziel am falschen Target sozusagen arbeiten. Und die sind natürlich bei dieser CRISPR-Cas-Methode bekannt. Dieses Cas9, das ursprüngliche Protein, was so standardmäßig verwendet wurde, muss man eigentlich fast schon sagen, das kommt eben aus einem Bakterium. Und die Bakterien, die nehmen es bei diesen ganzen Dingen, wo es um die Reparatur von DNA geht, nicht so genau. Das hat bei denen auch Vorteile. Dadurch, dass die so viele Mutationen dann dadurch erzeugen, können die sich schneller verändern, schneller auf Umweltveränderungen anpassen. Die teilen sich auch alle 20 Minuten. Aber so ein Organismus wie wir, der sich eben nicht alle 20 Minuten, sondern, ich weiß nicht, alle 20-30 Jahre mal reproduziert, im Moment Tendenz steigend. Da ist es natürlich so, da will man nicht, dass die Genome dauernd durcheinandergewürfelt werden, sonst hätten wir ständig erhebliche Fehlbildungen bei unseren Nachkommen. Und so gesehen ist es so, dass unsere Mechanismen präziser sind, als die bakteriellen. Und dieses Cas9 macht eben auch Fehler. Das setzt sich mal an die falsche Stelle. Das hat dann zwar quasi einen Steckbrief dabei, von dem DNA-Stück, wo sie es hinsetzen soll und klebt aber irgendwie an der falschen Stelle. Und wenn es das macht, dann schneidet es eben da auch durch. Sodass die Sorge immer war, zum einen, dass es an der falschen Stelle schneidet, und z. B. dann bei diesen Blutzellen irgendeine Bremse deaktiviert, die Krebs erzeugen könnte. Das war so ein Hauptproblem, und dass man gesagt hat, es könnte sein, dass da Krebs entsteht. Es ist tatsächlich so, dass es zwei Patienten gab, aus einer anderen Studie – das ist

jetzt nicht mit CRISPR/Cas gemacht worden, aber mit einem ähnlichen Verfahren – die tatsächlich nach so einer Therapie, wo man die Sichelzellanämie heilen wollte mit dem gleichen genetischen Trick, haben die tatsächlich Blutkrebs gekriegt in zwei Fällen. Diese Fälle wurden intensiv untersucht und lagen jetzt eben auch bei diesem dieser Kommission der amerikanischen Zulassungsbehörde, die vorgestern getagt hat, auf dem Tisch. Und es ist so, einer dieser beiden Fälle, da war in den Krebszellen dieses vom CRISPR/Cas eingebaute DNA-Stück, oder dieses Stück, was da verändert wurde, gar nicht drin, sodass sie sagen, „Es war Zufall, das hat damit nichts zu tun, weil das kann ja nicht dazu geführt haben, dass hier die Zellen bösartig geworden sind“. Bei dem anderen Patienten war das genau da drin, also das waren Zellen, die sich vermehrt hatten, die man gentechnisch verändert hatte. Da haben aber die genaueren Untersuchungen ergeben, dass die Stelle, wo diese gentechnische Veränderung gemacht wurde, also, wo dieser Schnitt stattgefunden hat von der DNA, oder mehrere Stellen, wo das stattgefunden hat, die waren alle unauffällig. Also die waren nicht in irgendwelchen bekannten Krebsgenen drin, sondern an Stellen, wo man sagen muss, da macht es eigentlich nichts. Und dann merken Sie schon, dass das Ganze natürlich immer vom aktuellen Wissensstand abhängt. Also da sagt man, nach gegenwärtigen Wissen macht das nichts. Aber wir wissen natürlich nicht, ob das vielleicht an einer Stelle schneidet, wo man in fünf Jahren rauskriegt, dass es irgendeine Funktion hat, die vielleicht doch irgendwie mit der Krebsentstehung zu tun hat. Vielleicht muss ich an der Stelle ein bisschen genauer erklären, wie die das gemacht haben. Das ist nämlich ganz raffiniert. Ich habe ja vorhin schon mal angedeutet, bei Menschen, die Sichelzellanämie haben, wird unter bestimmten Umständen eben z. B., wenn man nicht Hämostatika gibt und das Knochenmark damit kaputt macht, wird dieses Hämoglobin-F, also dieses fetale Hämoglobin, wieder reaktiviert, was sonst bei Erwachsenen ausgeschaltet ist. Und dadurch haben die plötzlich keine Symptome mehr. Zumindest solange das vorhanden ist, weil mit diesem Hämoglobin-F plötzlich die roten Blutkörperchen wieder aufgeblasen sind. So wie dieser Fußball. Der hat dann wieder Luft drin, und sie werden

wieder elastisch. Alles ist wieder gut, das ist dann quasi mit drin und ersetzt das kaputte Hämoglobin, wenn man so will, in diesen roten Blutkörperchen. Das ist ja eine interessante Beobachtung, die man dann noch weiter verfolgt hat. Und zwar gab es Familien, wo man wusste, dass die diese Neigung haben zu Sichelzellanämie, einfach, weil mehrere Mitglieder der Familie das bekommen haben. Das heißt, man wusste, da ist ein Träger in der Familie, besonders für wissenschaftliche Studien interessant sind. Solche Familien, die aus traditionellen Gründen auch Ehen haben, die vorbestimmt sind, wo also vorbestimmt wird, wer wen zu heiraten hat, weil da relativ häufig – leider, muss man sagen – aus genetischer Sicht immer noch Menschen verheiratet werden, die über so ein paar Ecken dann doch verwandt sind, Großeltern oder Urgroßeltern haben sie dann gemeinsam. Das hat genetisch den Vorteil, dass man sagen kann, das ist dann wirklich eine Familie, die eine deutlich erhöhte Neigung hat, solche Erkrankungen zu bilden, weil die Wahrscheinlichkeit einfach höher ist, dass dann plötzlich zwei schlechte Gene sozusagen zusammenkommen. Und bei denen hat man geguckt, dass einige Nachfahren, die man dann untersucht hat, die hatten tatsächlich von Vater und von der Mutter geerbt dieses kaputte Beta-Globulin-Gen. Und dann muss man sagen, „Mensch, die müsstet doch eigentlich jetzt eine richtige, schlimme Sichelzellanämie haben“. Aber nichts. Die hatten keine Symptome, gar nichts. Und da hat man genauer nachgeschaut und etwas gefunden, was jetzt vielleicht nicht überraschend klingt, aber damals eine Super-Überraschung war, nämlich, bei denen war das Hämoglobin-F aktiviert, also dieses Fetales Hämoglobin, was normalerweise nach der Geburt abgeschaltet wird. Und warum war das aktiviert? Es gibt einen Schalter, den man entdeckt hat, vor gar nicht so langer Zeit – ich meine, das war so 2008, 2010 hat man den Schalter entdeckt in Boston, am *Dana-Farber Institut* war das – der verantwortlich dafür ist, dass man kurz nach der Geburt quasi das Hämoglobin-F nicht mehr hat, so eine Art Bremse. Das aktiviert sich dann, das heißt BCL11A. Und dieser Schalter BCL11A, der ist bei allen Erwachsenen aktiviert, außer bei diesen Menschen, die in einer Familie sind, wo sie

jetzt eigentlich Sichelzellanämie haben müssten, aber es nicht haben. Bei denen ist dieser Schalter kaputt gewesen, durch eine Mutation, zufällig. Nun hat man gesagt „Aha, wenn man also diesen Schalter, der normalerweise etwa fünf Wochen nach der Geburt das Hämoglobin-F abschaltet, wenn wir diesen Schalter kaputtmachen, dann müsste ja eigentlich das Hämoglobin-F wiederkommen. Und dann können wir diese Sichelzellanämie-Leute heilen“. Und genau so funktioniert diese aktuelle Therapie, die von zwei Firmen – einer Schweizer Firma, die heißt *CRISPR Therapeutics*, in Zug in der Schweiz, und *Vertex* in den USA, in Cambridge, Massachusetts – entwickelt wurde. Die macht genau das. Die macht quasi gar nichts am Hämoglobin selber, sondern sie macht die Bremse raus, für das Hämoglobin-F, indem sie dieses BCL11A kaputtmacht mit CRISPR/Cas. Und wenn man das jetzt weiß, dann ist Folgendes leider wichtig: Dieses BCL11A ist zumindest in Mäuseexperimenten auch verändert, bei manchen Tumoren. Das kann man sich ja ganz praktisch vorstellen. Das ist ein Schalter, der ein embryonales Gen ausschaltet. Der Embryo ist ja etwas, was richtig massiv wachsen muss ja, von irgendeinem kleinen Würstchen bis zu einem Neugeborenen und danach auch noch eine Weile wachsen muss. Und diese ganzen Wachstumsgene, da gibt's ja ganz viele, die müssen irgendwann abgeschaltet werden, sonst gibt es quasi Krebs. Also wenn Ihre Niere immer größer und größer wird, als erwachsener Mensch, das wollen Sie definitiv nicht. Und wenn diese Bremsen, die da drin sind, abgeschaltet werden, dann gibt es eben leider zum Teil Krebserkrankungen. Und dieses BCL11A ist eine Bremse, die nicht nur für das Hämoglobin-F wirksam ist, offensichtlich, sondern die auch andere Funktionen hat. Also das ist ein Regulator, wir nennen das einen Transkriptionsfaktor, für andere Gene. Und da weiß man z. B., dass es eben im Mausmodell was mit Krebs zu tun hat. Man weiß auch, dass Gene im Gehirn damit gesteuert werden. Bei bestimmten neurologischen Erkrankungen, die so ähnlich aussehen wie Autismus-Spektrum-Erkrankungen, hat man auch gefunden, dass diese BCL11A gestört ist. So dass man sagt, „Das eine Ding einfach kaputtzumachen und dann mal zu schauen, das könnte auch noch Streueffekte haben“.



Und dieses ganze Spektrum möglicher Nebenwirkungen bei einer Therapie, die erst seit wenigen Jahren überhaupt erforscht ist, wo man also noch keine Langzeitbeobachtungen hat. Das alles hat jetzt diese Kommission der FDA sich angeschaut und unterm Strich gesagt „Wir haben das gesehen. Wir sind der Meinung, dass es in Ordnung ist. Und dass die Therapie trotz der Warnungen, die wir natürlich sehen, sicher ist“. Ganz sicher wird man dem Hersteller aufgeben, weitere Untersuchungen bei allen Patienten zu machen, die damit behandelt wurden.

### **Susann Böttcher**

Es klingt ein bisschen, als würde auf der Klaviatur des Erbguts gespielt und geguckt, was kommt dabei raus, für ein Lied?

### **Alexander Kekulé**

„Gespielt auf der Klaviatur des Erbguts“. Aber das sind natürlich schon Pianisten, die es ganz gut draufhaben. Ich weiß, jetzt nicht, ob sie Klavier spielen. Ich spiele sehr, sehr schlecht Klavier. Also wenn Sie oder ich da klimpern würden, wäre es vielleicht eher riskant. Die haben das ganz gut drauf. Aber es ist eben, wenn Sie so in dem Bild sind, es ist quasi ein Klavier, wo viele versteckte Tasten sind. Also ist es nicht so, dass man da jetzt die Tonleiter schön spielen kann und dann weiß, da gibt es noch beim temperierten Klavier so ein paar schwarze Zwischentasten, und das war's, sondern das sind ganz viele Tasten, wo Sie draufdrücken und plötzlich fallen Sie dann Meter tief durch oder es ist so eine Art Zauberklavier. Da kommen Töne raus, wo Sie nicht im Traum gedacht haben, was da passiert. Also, wir sind da schon so häufig staunend davor. Ich vergleiche das immer gerne mit einem Affen, der eine Taschenuhr in der Hand hat und sich überlegt, warum sich die Zeiger bewegen. Also so in dieser Phase sind wir eigentlich, beim Verständnis der genetischen Abläufe in uns selber. Wir blicken aufs Zifferblatt. Wir haben schon sehr viel verstanden, und wir machen uns eben Gedanken darüber, was der Grund sein könnte, dass die Zeiger sich da bewegen. Aber wie das Uhrwerk dahinter tatsächlich funktioniert, da sind wir noch weit von entfernt, das zu verstehen. Und deshalb finde ich, man muss halt das Risiko immer abwägen, im Verhältnis zu dem,

was es dem Patienten, den ich konkret therapiere, ihm selbst nutzt. Und ich finde, der Patient muss immer wissen, welche Risiken er hat. Er muss, auch wenn das manchmal bei so komplizierten Therapien, wir reden jetzt schon eine Weile darüber, eine Weile dauert. Er muss wirklich aufgeklärt sein und verstehen, worum es geht.

36:53

### **Susann Böttcher**

Ja, vor allem haben Sie ja schon angesprochen, dass man noch gar nicht die ganzen Kehrseiten kennt. Zum einen haben Sie angesprochen, gibt es eine Malariaresistenz, die ist danach wahrscheinlich nicht mehr da, nach so einer Therapie?

### **Alexander Kekulé**

Das stimmt ja, aber man muss sagen, diese Malariaresistenz, da sind die Nutznießer nur diejenigen, die Träger sind. Also die sind gesunde Träger. Die haben quasi nur vom Vater oder von der Mutter eins dieser beiden kaputten Gene abgeerbt. Und die haben dann keine Sichelzellanämie, sondern, ich glaube, die heißen dann tatsächlich Träger. Also technisch gesehen heißen die *heterozygot*, also die haben nur eine halbe Erbinformation dabei. Das führt dazu, dass ein paar von den roten Blutkörperchen das falsche Hämoglobin haben, aber im Alltag die gar keine Beschwerden haben. Aber wenn sie in dem Zustand z. B. mit der kleinen roten Seilbahn aufs kleine Matterhorn rauffahren und dann ein paar tausend Höhenmeter in kürzester Zeit hinter sich legen, dann kann es sein, dass die oben ankommen und dann tatsächlich so eine Krise kriegen, die so ähnlich ist. Nicht so schwer, aber so ähnlich ist wie bei einer Sichelzellanämie. Weil mit dem plötzlichen Abfall der Sauerstoffkonzentration kommen sie dann nicht klar. Oder bei ganz massiven sportlichen Anstrengungen z. B., wo die Muskulatur wirklich den Sauerstoff wegsaugt aus dem Blut, können die solche Probleme oder Symptome dann in Einzelfällen bekommen. Oder auch bei schweren Infekten, also, wenn dann so Bakterien im Körper sind, die dann allen möglichen Unsinn machen, kann es auch sein, dass die mal Symptome haben. Aber es ist nicht vergleichbar, mit jemandem eine echte Sichelzellanämie hat. Und diese, die also nur Träger sind, die haben einen Vorteil,

weil die sind bei der Malaria quasi geschützt, oder deutlich geschützt. Wenn sie richtig die Sichelzellanämie haben, dann sind sie ja sowieso immer am Abgrund, mit ihrer Sauerstoffversorgung des Gewebes. Und wenn dann zusätzlich die Malaria kommt, dann ist der Verlauf sogar schwerer.

38:48

### **Susann Böttcher**

Bei der CRISPR/Cas9-Methode kann man, wenn man die DNA verändert, außerhalb des Körpers, wenn ich Sie richtig verstanden habe, testen, ob an der richtigen Stelle geschnitten wurde, oder ist das ein Risiko?

### **Alexander Kekulé**

Das könnte man testen. Das ist eine sehr gute Idee von Ihnen. Ich glaube, da liegt die Zukunft des Verfahrens. Weil bis jetzt ist es so, man macht diesen Eingriff, wenn Sie so wollen, und man reinfundiert dann diese Zellen in den Patienten und hofft, dass möglichst viele verändert wurden. Man muss auch einen gewissen Anteil veränderter Zellen reinfundieren, sonst nützt es den Patienten nichts. Wir wissen das von anderen Therapien. Wenn Sie dann nur 30-40% z. B. reparierte Zellen haben, wenn ich das mal so sagen darf, dann ist es leider so, dass die, die bisher schon da waren, sich wieder durchsetzen, weil die irgendwie besser angepasst sind an den Organismus. Und dann haben sie eine Zeit lang einen Vorteil für die Patienten und nach einem Jahr oder so was ist der Effekt dann weg. Das hat man in anderen Studien gesehen. Also sie müssen sehr effizient sein. Sie müssen sehr viele Zellen quasi verändert haben und die zurückgeben, wirklich im großen Stil. Wie kriegen Sie jetzt raus, ob die jetzt alle an der richtigen Stelle verändert wurden? Stellen Sie sich vor, Sie haben da 1 Million Zellen, und da sind 20 dabei, wo dieses CRISPR/Cas an der falschen Stelle zugeschlagen hat. Das ist eben echt schwer. Und das ist auch das, was diese Kommission für die FDA gemacht hat, die amerikanische Zulassungsbehörde. Die haben halt überlegt, ob die Daten ausreichen. Und das Problem ist, wir haben nur wenige Patienten bisher, ich glaube 40 oder so, die da in den Studien bisher untersucht wurden, für die Zulassung. Jeder Patient ist genetisch natürlich anders, genauso wie jeder Mensch anders ist, sonst könnten sie uns ja

nicht auseinanderhalten, wie die Regenwürmer. Und es ist so, dass dadurch jeder Mensch anders ist, ist eben die Frage „Kann ich, wenn ich jetzt das 40 Mal gemacht habe, sagen, dass bei allen anderen, die ich da therapieren werde, das auch nicht irgendwo an einer üblen Stelle sich integriert, wo dann vielleicht Krebs ausgelöst wird?“ Und die nächste Überlegung ist: Das soll ja täglich natürlich Menschen in Afrika und im Nahen Osten zu Gute kommen. Von dort gibt es besonders wenig Gen-Daten. Also, da ist besonders unklar, wie da die Diversität ist sozusagen von den Genen, weil man natürlich dann noch nicht so viel kartografiert hat. Sodass die Frage eben ist „Reicht das an der Stelle aus? Bin ich da sicher genug?“ Und ein Weg, wie man das vielleicht in Zukunft umgehen könnte, so weit ist man aber technisch noch nicht, wäre, dass man tatsächlich das Ergebnis der Therapie oder der genetischen Veränderungen überprüft, bevor man die Zellen wieder neu injiziert, also zurückgibt. Dazu müssten Sie die sequenzieren. Also dann müssten Sie die DNA-Sequenz von den Zellen, die sie da verändert haben, zumindest einen exemplarischen Teil davon, müssten Sie bestimmen. So eine Genomanalyse für ein ganzes menschliches Genom, eben 3 Milliarden Bausteine ungefähr. Früher war das, als die ersten zwei konkurrierenden Unternehmen die Genome sequenziert hatten – Craig Venter und das humane Genom, die humane Genom-Organisation, HUGO hieß die damals – die wurden dann beide ins Weiße Haus eingeladen, zur Belohnung dafür, dass sie fertig waren, mit einem Genom sozusagen. Heutzutage ist es so, die Maschinen sind viel, viel schneller. Sie kriegen das in ein paar Tagen hin, ein ganzes Genom zu sequenzieren. Das wird irgendwann so sein, dass sie es auch für einen Patienten für eine einzige Therapie mal schnell machen können. Und wenn man so weit ist, kann man natürlich auch die Sicherheit deutlich erhöhen. Weil dann können Sie diese genetische Veränderung machen und feststellen, ganz konkret, wo hat sich das integriert? Ist es an irgendeiner Stelle reingegangen, oder ist an einer Stelle was kaputtgegangen durch diese Genschere, wo ich das nicht haben will, oder wo ich befürchte, dass es eben *Off Target* ist, dass es irgendwo in einem Bereich ist, wo der Patient möglicherweise einen Nachteil davon hat.

Aber es ist schwierig, weil es sind ja die Stammzellen aus dem Knochenmark, die machen ja die roten Blutzellen. Aber die machen eben auch ganz wichtige Zellen des Immunsystems. Und wenn Sie da irgendetwas kaputt gemacht haben, dass dann irgendwann Antikörper nicht mehr gebildet werden oder sonst was, die Interaktionen dieser Zellen untereinander sind komplex. Das ist nicht so ganz einfach.

43:28

#### **Susann Böttcher**

Schwierige Entscheidung also für die Betroffenen. Jemand, der gar nicht entscheiden kann, sind die noch nicht geborenen weiteren Generationen. Wenn ein Patient mit Sichelzellanämie noch Kinder haben möchte, dann wird es natürlich weitervererbt, die Veränderung, oder?

#### **Alexander Kekulé**

Ja, das ist so. Also jemand, der so therapiert wurde, der wird nur individuell therapiert. Aber die Methode ist eben, und darum wird die eben auch natürlich heiß diskutiert, die Methode CRISPR/Cas ist geeignet, auch das Erbmaterial zu verändern. Keimbahnveränderungen nennen wir das dann. Das heißt, Veränderungen zu machen, die dann eben über Spermien und Eizellen an den Nachfolger weitergegeben werden. Das wäre ja eigentlich aus Sicht betroffener Familien der Traum. Ich sag jetzt an der Stelle, auch wenn es vielleicht politisch nur so halb korrekt ist, wenn man das Interesse hat, weiterhin so organisierte Ehen zu machen, dann ist es natürlich totaler Mist, wenn einem bei der humangenetischen Beratung der Arzt sagt: „Die zwei dürfen jetzt aber nicht heiraten, weil die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachfolger Sichelzellanämie haben, ist 50%“. Und weil das meistens natürlich sehr konservative Familien sind, kommt dann typischerweise auch ein Schwangerschaftsabbruch in so einem Fall nicht in Frage, sodass die dann schon in der Bredouille sind, muss man ganz klar sagen. Unter anderem deshalb gibt es leider in bestimmten Regionen der Erde relativ viele Menschen mit Sichelzellanämie. Und für solche Familien wäre das natürlich die Lösung des Problems, wenn man sagen würde „Wir therapieren da genetisch und wir heilen die Familie“. Das heißt, die können das dann auch

gar nicht mehr vererben. Dann ist es kein Problem, wenn das irgendeine Großnichte ist, die ich da irgendwie heiraten soll. Sie hören schon so durch, ...

#### **Susann Böttcher**

Ja, mein Bauchgefühl wird auch ganz mulmig.

#### **Alexander Kekulé**

Ich bin nicht so der Befürworter dieser Keimbahnneingriffe, nicht nur wegen dieses... Es gibt ja auch Motive, die man durchaus unterstützen kann. Aber es ist für manche Familien einfach fürchterlich, es gibt auch andere Erkrankungen, wo sie dann auch krank werden, wenn nur einer der beiden Elternteile das hatte. Und dann wird es natürlich noch schlimmer eigentlich. Dann kann man sagen „Mensch, das muss man doch eigentlich therapieren können, statt, dass derjenige verurteilt ist, nur kranke Kinder zu bekommen“. Andererseits, wir wissen ja heute eben noch gar nicht, was das, was wir da machen, bewirkt bei der übernächsten Generation. Vielleicht kommt ein neuer Krankheitserreger, der so ähnlich ist wie Malaria oder ein ganz anderer, an den wir nicht gedacht haben, wo das, was wir gerade ausgeschaltet haben, vielleicht eine Schutzfunktion hätte, vielleicht. Wir lernen gerade erst ganz neu. Das sind Entwicklungen der letzten Monate, muss man fast sagen, dass der Darm, wenn der infiziert ist, mit dem Gehirn kommuniziert und da Signale abgibt und die dazu verändern, dass sogar unsere Stimmung sich ändert. Wir haben ständig, sage ich mal, Überraschungen in der Medizin. Und dass das Immunsystem z. B. ganz stark auch von der Psyche beeinflusst wird, ist eine Entwicklung, die auch noch nicht so ganz neu ist. Und da sind Verbindungen vorhanden, wo man vorher nie daran gedacht hätte. Es gibt gerade eine Arbeit, die ich gelesen habe mit Interesse oder mit Faszination, die viele Fachleute wirklich vom Stuhl gehauen hat. Es gibt quasi einen Reflex zwischen Herz und Gehirn, bei Mäusen hat man das gezeigt, der dafür verantwortlich ist, dass man ohnmächtig wird. Also so ein Ohnmachts-Reflex, wo man sagt: „Was soll denn das? Wofür soll denn das gut sein?“. Den kann man bei Mäusen selektiv auflösen. Da muss man am Herzen einen ganz kleinen elektrischen Impuls setzen und bumms, fällt die Maus um. Und so finden wir ständig Sachen, wo wir nie gedacht hätten,

dass es das gibt. Verbindungen, Querverbindungen in dieser Steuerung des Organismus, die irgendwie magisch sind geradezu. Und jetzt zu sagen „Ich bin hier so überschlaue und entscheide das für alle zukünftigen Generationen“, das kriegt man ja nie wieder raus, wenn man das mal verändert hat. Das, finde ich, hat dann auch so etwas Überhebliches. Also der Mensch, ich bin jetzt ganz ehrlich gesagt nicht gläubig, aber dass der Mensch dann nicht irgendwie Schöpfer spielen soll, wenn er die Fähigkeiten dazu vielleicht noch nicht hat, halte ich für eine ganz wichtige Sache. Und darum bin ich eigentlich dafür, dass man ein Menschenrecht auf Erbgut hat. Also dass man wirklich sagt, genauso wie es andere Menschenrechte gibt, müsste man sagen, die ungeborenen Generationen haben ein Recht darauf, selber zu entscheiden, wenn ihr Erbgut gezielt verändert werden soll.

48:24

#### **Susann Böttcher**

Und da ist auch die Frage, ich habe so science-fictionmäßige Drehbücher im Hinterkopf, wo es dann aufhört? Wenn ich möchte, dass mein Kind meine Augenfarbe hat und nicht die meines Mannes, gehe ich dann auch zur Gen-Beratung, um das abändern zu lassen? Ist natürlich überspitzt.

#### **Alexander Kekulé**

Ach, das gibt es dann an irgendeiner Bude an der Ecke, wahrscheinlich. Es gibt durchaus, wenn ich an „Blade Runner“ denke, wenn Sie bei Science-Fiction sind, da kann man ja an jeder Ecke irgendwelche gentechnisch veränderten Dinge kaufen, irgendwelche Schlangenhaut, die künstlich erzeugt würde und ähnliches. Also ganz ehrlich gesagt, mit CRISPR/Cas geht es ein bisschen in die Richtung, weil vorher war das eine Clique von elitären Superspezialisten, die in der Lage waren, überhaupt Zellen genetisch zu verändern. Und jetzt ist das quasi so ein Werkzeug, was jeder benutzen kann. So wie die ersten Funker vielleicht mal gegessen haben und selber ihre Spulen zusammengewickelt haben und dann auf langen Funkfrequenzen irgendwie über die ganze Welt miteinander kommuniziert haben und heute hat – fast hätte ich gesagt, jeder Depp – also jeder hat ein Handy in der Hand, weiß gar nicht, wie das funktioniert, aber geht schon.

Und so ein bisschen in die Richtung läuft es jetzt. Also, es gibt schon Firmen, die haben für dieses CRISPR/Cas-Verfahren – da gibt es ja Weiterentwicklungen davon. Ich habe es jetzt ein bisschen einfacher gemacht – schon fertige Kits, die Sie kaufen können. Also, da müssen Sie gar nicht mehr die einzelnen Komponenten so richtig beherrschen, ausprobieren, wie es funktioniert und so, sondern bestellen Sie quasi so einen fertigen Baukasten. Und da steht dann auch drin, wie Sie das zusammensetzen müssen. Und dann bestellen Sie sich da die passende RNA dazu, damit es das richtige Ziel findet. Und dann können Sie quasi jedes beliebige Gen verändern und manipulieren. Das ist einerseits der Lauf der Dinge, da kann man jetzt als Wissenschaftler sich nicht drüber aufregen. Die ersten mikrobiologischen Nachweise von Bakterien waren auch superkompliziert. Heute machen das Vollautomaten z. T., aber das ist einfach so. Andererseits eröffnet das natürlich ein irrsinniges Potenzial, auch für Missbrauch, aber auch ein Potenzial für, sage ich mal, Fehlgebrauch. Gar nicht in dem Sinn, dass das jetzt böse Menschen sind, die da jetzt Biowaffen entwickeln wollen und ähnliches. Es geht natürlich dann auch. Da brauchen Sie ein CRISPR/Cas-Kit und eine schlaue künstliche Intelligenz, die Ihnen sagt, was Sie da einprogrammieren sollen und dann können Sie natürlich allen möglichen Unsinn schon jetzt machen, auch wenn Sie nicht Biochemie studiert haben. Aber viel mehr Angst habe ich eigentlich davor, dass Leute, die das Gute wollen, sozusagen das Böse schaffen. Ich bin schon wieder bei Faust angekommen, aus Versehen, an der Stelle, aber es ist so: Das ist eigentlich viel gefährlicher. Und deshalb meine ich, wir müssten bei dieser Technologie und auch bei einigen anderen eigentlich es schaffen, dass die Ethik, dass die Philosophie, dass die Gesellschaft mit ihrem Konsens, mit dem sie das ja eigentlich bestimmen soll in demokratischen Systemen, der Wissenschaft zumindest auf Augenhöhe ist. Ich verlange ja gar nicht einen Schritt voraus, aber zumindest, dass sie versteht, was da passiert, und sagt „Will ich das, will ich das nicht? Wo setze ich die Grenzen? Wo mache ich da geschicktere Kontrollen, Checks und Balances rein?“, wie man es in der Politik ja auch hat oder wie Sie es im Waffengesetz haben. Wenn Sie sich

heute in Deutschland, ich rede es nicht von den USA, ein Gewehr kaufen, da brauchen Sie ziemlich genaue Bestimmungen, da brauchen Sie Scheine dafür, damit Sie das machen dürfen. Da werden sie kontrolliert, da kann die Aufsichtsbehörde jederzeit bei Ihnen an der Tür klingeln und gucken, wo die Waffe ist und ob sie richtig eingeschlossen ist usw. Also, genaueste Vorschriften, weil man weiß, das ist gefährlich oder möglicherweise gefährlich. Die meisten Jäger z. B. machen damit absolut keinen Unsinn. Aber es ist so, in anderen Bereichen wie hier, wo man jetzt wirklich auch gefährliche Krankheitserreger erzeugen könnte, wird es gar nicht kontrolliert. Und da glaube ich, müssten wir als Gesellschaft aufpassen, dass wir nicht Dinge, die eigentlich Nebensachen sind, zu sehr überbewerten und überregulieren und andere Dinge, bloß, weil sie ein bisschen komplizierter sind und von Leuten in weißen Kitteln gemacht werden, dann gar nicht auf dem Schirm haben bei der Regulierung und bei der, sag ich mal, gesellschaftlichen Aufmerksamkeit für das Thema.

#### **Susann Böttcher**

Sagt Professor Alexander Kekulé. Damit sind wir am Ende der 33. Ausgabe von Kekulé's Gesundheits-Kompass. Wenn Sie ein Thema haben, über das Sie gern mehr erfahren möchten oder eine Frage, schreiben Sie uns eine E-Mail an [gesundheitskompass@mdraktuell.de](mailto:gesundheitskompass@mdraktuell.de). Vielen Dank, Herr Kekulé!

#### **Alexander Kekulé**

Ich danke Ihnen, Frau Böttcher! Ciao!

#### **Susann Böttcher**

Kekulé's Gesundheits-Kompass gibt es als ausführlichen Podcast in der App der *ARD Audiothek* und überall sonst, wo es Podcasts gibt. Und wer das ein oder andere Thema noch einmal vertiefen möchte: Alle wichtigen Links zur Sendung und die heutige Folge zum Nachlesen finden Sie unter *Audio & Radio* auf [mdr.de](http://mdr.de). Und wenn Ihnen dieser Podcast gefällt, dann empfehlen Sie uns gern weiter.

An dieser Stelle empfehle ich Ihnen noch den Podcast „*Kein Kinderwunsch*“, der ist vom Hessischen Rundfunk, und hier wird unter anderem diese Frage aufgeworfen:

*Mach ich einen riesigen Fehler, wenn ich kein Kind bekomme? Und es ploppen noch viel mehr Fragen in meinem Kopf auf: Wen rufe ich mal statt meiner Kinder an? Meine Mutter ist der wichtigste Mensch in meinem Leben. Und ich will das nicht? Also eine Generation weiter? Was ist denn mal, wenn sie eben nicht mehr da ist? Wer ist dann meine Familie? Werde ich später bereuen, wenn ich kein Kind habe? Und bin ich dann mal ganz einsam im Alter?*

Verena Kleinmann zur Frage „Kind oder kein Kind?“. Sie spricht mit Frauen, die sich gegen Kinder entschieden haben und was das mit ihrem Leben gemacht hat. Vier Folgen gibt es zu hören in der *ARD Audiothek*.

Diese Transkription ist ein Service der MDR Redaktion Barrierefreiheit. Mehr barrierefreie Angebote finden Sie hier: <https://www.mdr.de/barrierefreiheit/index.html>