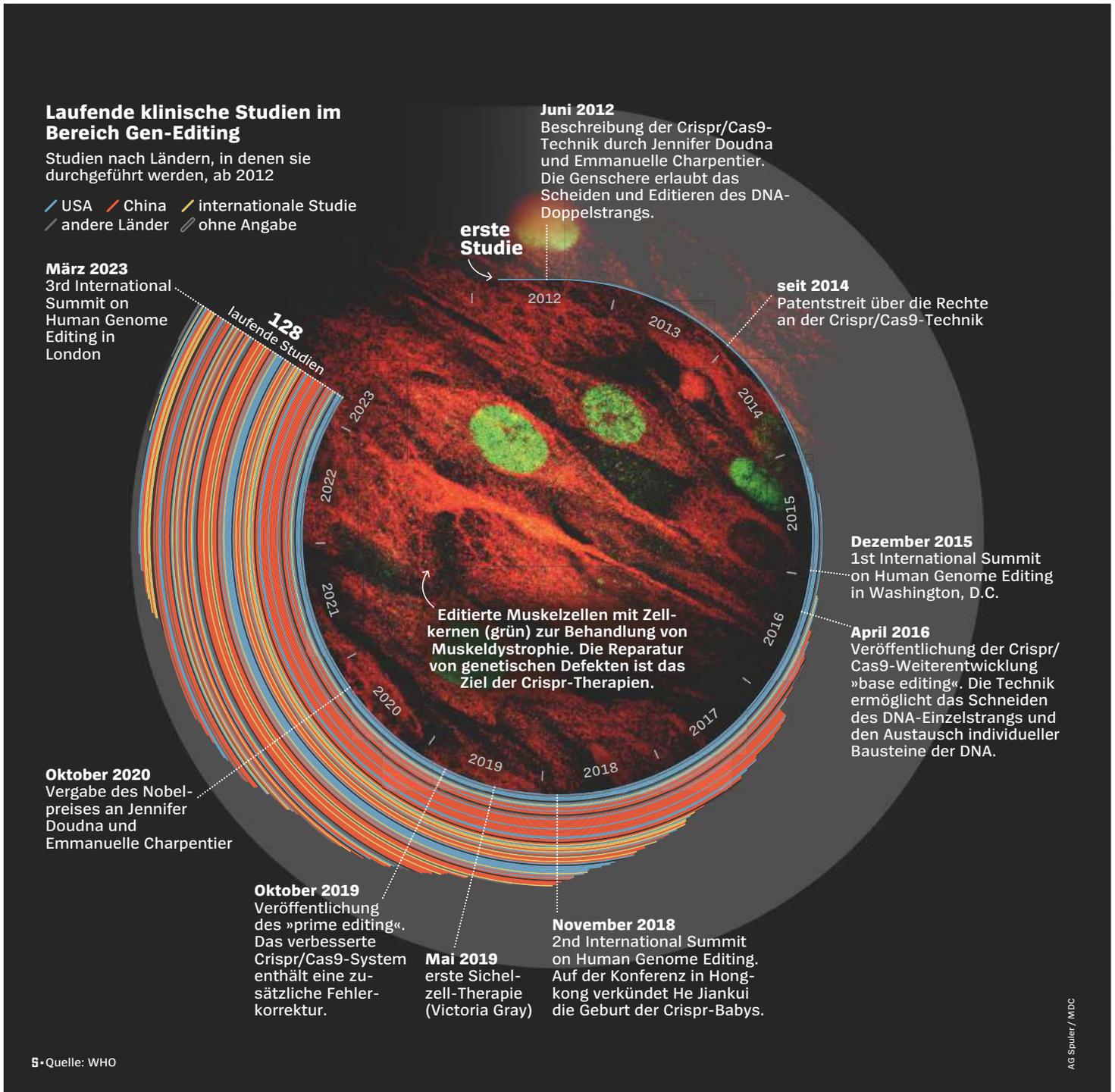


»Die Zukunft ist jetzt«

MEDIZIN Dank neuer Gentherapien könnten bald viele Erbkrankheiten heilbar sein. Sogar bei der Behandlung von Volkskrankheiten wie Herzinfarkt oder Krebs bahnt sich eine Revolution an. Doch werden die Hightech-Spritzen bezahlbar sein?



Ich bin 37 und Mutter von vier Kindern«, sagt Victoria Gray. Die Zuhörer im Hörsaal des Londoner Francis-Crick-Instituts lauschen gebannt, gerade so, als könnten sie das kaum fassen. Fast alle kennen sie die Geschichte der US-Amerikanerin auf dem Podium, doch nun steht sie leibhaftig vor ihnen.

Mit breitem Südstaatenakzent erzählt Gray von der Zeit, als sie noch unter Schmerzen litt, wie sie kaum vorstellbar sind für jemanden, der nicht unter der sogenannten Sichelzellanämie leidet. »Es war ein tiefer, scharfer Schmerz am ganzen Körper«, so beschreibt sie es. »Manchmal fühlte es sich an, als schlänge der Blitz in meine Brust ein.«

Den Plan, ans College zu gehen, habe sie früh begraben müssen, sagt Gray. Auch die Ausbildung zur Krankenschwester brach sie ab. Die Schmerzanfälle wurden häufiger. Irgendwann war an Arbeit nicht mehr zu denken. Das Schlimmste, sagt sie, war, als der Lehrer anrief, weil er sich um ihre verstörten Kinder sorgte: »Sie hatten Angst, dass ich sterbe.«

All das ist Vergangenheit. Vor knapp vier Jahren, am 2. Juli 2019, begann für Gray ein neues Leben. An jenem Tag hat ihr ein Ärzteteam am TriStar Centennial Medical Center in Nashville einige Millionen ihrer eigenen Blutstammzellen infundiert, nachdem diese zuvor im Labor gentechnisch verändert worden waren. »Jetzt bin ich ein GMO«, sagt Gray und lacht. GMO: Das ist die in Amerika gebräuchliche Abkürzung für genmanipulierte Organismen.

Bis zu jenem Tag war Gray eine von rund 100 000 US-Amerikanern, die unter erblicher Blutarmut (Sichelzellanämie) leiden. Seither ist sie lebendes Symbol einer Medizinrevolution. Denn sie ist die erste Patientin, die mithilfe der sogenannten Crispr-Technik behandelt wurde. Diese Methode erlaubt es, das Erbgut im Innern menschlicher Zellen zu »editieren«. Das könnte es möglich machen, auch Tausende anderer Erbkrankheiten und vielleicht sogar Krebs zu heilen.

Victoria Gray führt jetzt ein normales Leben. Sie kann wieder den Haushalt führen. Sie kann als Kassiererin bei Walmart arbeiten. »Und meine Kinder müssen keine Angst mehr um mich haben«, sagt sie.

Für ihren Bericht wurde sie am Montag mit Standing Ovations in London bejubelt. Dorthin war sie von der Elite der Genom-Editierer zu deren internationalem Gipfel eingeflogen worden. Für die Forschenden ist Gray die Verkörperung der Zukunft, an der sie allesamt arbeiten.

Doch es liegen Schatten über dem noch jungen Fach, und auch darüber wollten die Experten sprechen. Vor allem zwei Probleme bereiten ihnen Sorgen:

► Die Angst vor Missbrauch der Crispr-Technik. Bei vielen im Saal wirkt der Schock auf dem Vorgängergipfel in Hongkong nach. Dort trat der chinesische Start-up-Unternehmer He Jiankui aufs Podium und verkündete, er



Crispr-Patientin Gray

habe mithilfe der neuen Methode zwei Babys erschaffen, denen er eine Resistenz gegen das HI-Virus ins Erbgut eingebaut habe. Die Horrorvision vom Designermenschen aus dem Genlabor war damit Wirklichkeit geworden.

► Das Schreckgespenst der Unbezahlbarkeit. Noch ist ungewiss, wie viel genau die neuen Crispr-Therapien kosten werden. Doch gehen alle davon aus, dass der Preis pro Behandlung in die Millionen gehen wird. Damit ist klar: Die erhoffte Revolution rollt an, doch niemand weiß, wer sie bezahlen soll. Werden sich nur die Reichsten ein längeres und gesünderes Leben leisten können?

Zum Auftakt rief in London, über Video aus Kalifornien zugeschaltet, der Nobelpreisträger David Baltimore die Geschichte des Gipfels in Erinnerung. Drei Jahre nachdem die Crispr-Technik 2012 veröffentlicht worden war, hatte sich die damals noch kleine Truppe der Pioniere zu einem ersten Treffen in Washington versammelt. Ihnen war klar: Crispr barg enormes Potenzial, nun wollten sie darüber beraten, ob sich die Wissenschaft selbst Grenzen setzen kann, um Missbrauch zu verhüten.

Im Jahr 2018 mussten sich Baltimore und seine Mitstreiter auf dem zweiten Gipfel in Hongkong eingestehen, dass ihr Versuch der Selbstbeschränkung gescheitert war. He hatte mit seinen leichtsinnigen Experimenten genau die Grenze überschritten, die die Forschenden in Washington hatten ziehen wollen.

Zum dritten Gipfel entsandte die chinesische Akademie der Wissenschaften nun den Bioethiker Yaojin Peng. In seinem Vortrag führte er eine lange Liste von Maßnahmen, Gesetzen und Richtlinien an, die China seit Hes Sündenfall erlassen habe, um sicherzustellen, dass sich so etwas nicht wiederholen kann. China, so Pengs Botschaft, holt im Eiltempo eine juristische und bioethische Entwicklung nach, die im Westen viele Jahrzehnte gedauert hat.

Das Publikum allerdings begegnete ihm mit Skepsis: Peng war einer der wenigen Chinesen im Saal; kritischer eingestellten Kollegen, die ebenfalls eingeladen waren, hatte Peking das Visum verwehrt.

Die Crispr-Medizin hat unterdessen einen fulminanten Verlauf genommen. Innerhalb von nur zehn Jahren ist ein experimentelles Laborverfahren zur klinisch einsatzbereiten Methode herangereift. Noch in diesem Jahr wird mit der Zulassung der ersten Crispr-Therapien gegen die Blutkrankheiten Sichelzellanämie und Beta-Thalassämie gerechnet. »Die Zukunft ist jetzt«, konstatiert Fyodor Urnov von der University of California in Berkeley.

Anders als noch in Washington und Hongkong stand in London nicht mehr das Editieren von Embryonen im Zentrum des Interesses. Der erbärmliche Auftritt He Jiankuis hat seiner Idee vom genetisch verbesserten Menschen allen Glamour genommen. Stattdessen haben sich die Forschenden nun ganz der Heilung von Kranken zugewandt.

Die Fortschritte sind gewaltig. Die Genschere Crispr/Cas9, für deren Entwicklung Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier im Jahr 2020 den Nobelpreis erhalten haben, nimmt sich heute fast wie ein Museumsstück im Operationsbesteck der Genchirurgen aus. Zwar ist sie bereits mit einer Sonde ausgestattet, die gezielt bestimmte Orte im Erbgut ansteuern kann. Das Präzisionswerkzeug jedoch, mit dem sich dort dann die genetischen Eingriffe vornehmen lassen, wurde erst seither entwickelt.

Bahnbrechend war zunächst das »base editing«, mit dem sich einzelne Buchstaben im genetischen Text austauschen lassen. Später kam das »prime editing« hinzu, welches es zusätzlich erlaubt, auch kurze Textpassagen einzufügen oder zu löschen. Rund 90 Prozent aller bekannten 75 000 Gendefekte lassen sich auf diese Weise zumindest theoretisch reparieren. In Hunderten Laboren weltweit haben sich die Forschenden nun darangemacht, dies auch praktisch zu ermöglichen.

Anfangs standen besonders Blutkrankheiten im Fokus. Die medizinische Dringlichkeit ist hier hoch, denn Sichelzellanämie und Beta-Thalassämie sind schwere Krankheiten, an denen vor allem in Afrika, aber auch im Mittelmeerraum Millionen Menschen leiden. Zudem lassen sich Blutstammzellen aus dem Knochenmark vergleichsweise leicht gewinnen und manipulieren.

Doch inzwischen haben die Genchirurgen auch andere Leiden ins Visier genommen: erbliche Blindheit etwa, diverse Stoffwechselstörungen, Leber-, Immun- und Herzerkrankungen oder die vorzeitige Alterung namens Progerie. Gut 120 Geneditierungsstudien sind inzwischen angemeldet.

Sogar Volkskrankheiten könnten einer Crispr-Therapie zugänglich sein. Im vorigen Jahr verabreichte das Biotech-Start-up Verve erstmals einem Patienten in Neuseeland eine

Gentherapie als Vorbeugung gegen Herzinfarkt. Der Mann leidet unter einer erblichen Form der Hypercholesterinämie, der Pegel des sogenannten schlechten LDL-Cholesterins in seinem Blut ist drastisch erhöht. Die Genkur soll das beheben.

Die Verve-Strategen jedoch haben weit mehr als nur die kleine Gruppe erblich Kranker im Blick. Denn der Crispr-Eingriff schaltet ein Gen namens PCSK9 aus, und dieses findet sich nicht nur im Erbgut der Patienten, sondern in dem aller Menschen. Stolz warf Kiran Musunuru, einer der Verve-Gründer, in London eine Überschrift aus der Zeitschrift »MIT Technology Review« an die Wand: Die Manipulation des Cholesterin-Gens PCSK9 könnte womöglich »den größten Killer auf Erden stoppen«, heißt es dort.

Bei großen genetischen Sequenzstudien wurden weltweit viele Menschen mit dysfunktionalem PCSK9-Gen entdeckt. Der Cholesterinspiegel in ihrem Blut ist ungewöhnlich niedrig – und ihr Herzinfarktrisiko sehr gering. Ansonsten sind sie, soweit bekannt, kerngesund; der Gendefekt scheint ihnen nicht zu schaden. Warum also sollte man dieses Gen nicht bei vielen Millionen Herzinfarkt-Risikopatienten ausschalten? Dereinst werde an die Stelle regelmäßiger einzunehmender Cholesterinsenker die einmalige Genspritze treten, kündigte Musunuru an.

Auch zur Behandlung Krebskranker eignet sich Crispr, dafür ist die 14-jährige Alyssa der lebende Beweis. Der Teenager aus dem britischen Leicester litt unter einer besonders schweren Form von Leukämie. Chemotherapie und Knochenmarkstransplantation blieben vergeblich. Genchirurgen vom Grand Ormond Street Hospital in London jedoch konnten dem Mädchen helfen.

Mithilfe des Base-Editing-Verfahrens änderten sie die genetischen Instruktionen im Erbgut von T-Zellen derart ab, dass diese nun Jagd auf Krebszellen machten. Im Mai vergangenen Jahres wurden Alyssa als erster Krebspatientin weltweit Crispr-manipulierte Zellen infundiert. Der Krebs verschwand. Noch ist es zu früh, von Heilung zu sprechen, doch bisher ist keine Rückkehr der Leukämie nachweisbar.

Eine weitere Crispr-Studie bereitet Simone Spuler von der Humboldt-Universität am Max-Delbrück-Zentrum in Berlin-Buch vor. Ihr Projekt nahm »Nature Medicine« in eine Liste von elf klinischen Versuchen auf, die, so kündigt die Zeitschrift an, »im Jahr 2023 die Medizin prägen werden«.

In ihrer Berliner Ambulanz betreuen Spuler und ihre Kolleginnen und Kollegen mehr als 1000 Patienten mit Muskeldystrophie. Die Betroffenen leiden unter fortschreitendem Verfall der Muskulatur. In den molekularen Einzelheiten allerdings unterscheidet sich das Krankheitsbild: 50 verschiedene Gene können betroffen sein, bei einigen davon sind mehr als 100 unterschiedliche Defekte beschrieben.



Ärztin Spuler

Es sei kaum erträglich, sagt Spuler, dass sie ihren schwer leidenden Patienten zwar eine genetische Diagnose erstellen, bisher jedoch keine Therapie anbieten könne. Das neue Base-Editing-Verfahren könnte das nun ändern. Fürs Erste hat Spuler vier Gendefekte ausgewählt, die sich besonders gut mit dieser Methode reparieren lassen. Mit Muskelkranken, die eine der vier Mutationen tragen, will sie jetzt eine Sammelstudie starten.

Schwierigkeiten bereitet noch die Finanzierung. Bisher hat Spuler genug Geld eingeworben, um 5 Patienten behandeln zu können. Lieber würde sie gleich 50 in ihre Studie aufnehmen. Doch schon die Sondenmoleküle, mit denen sie ihr genetisches Werkzeug ins Ziel schleusen will, sind schwindelnd teuer: »Zehn Milligramm kosten 400 000 Euro«, berichtet sie.

Das Problem, vor dem die Berliner Wissenschaftlerin steht, beschäftigte auch die in London versammelten Experten: Technisch könnte schon bald die Heilung Tausender Erbkrankheiten möglich sein. Die Entwicklung so vieler verschiedener Therapien ist jedoch unerschwinglich teuer.

Gerechtigkeit und Zugang zu Behandlungen – beides hatten die Veranstalter zu zentralen Themen der Londoner Konferenz erklärt. Allen Teilnehmern war bewusst, wie schwierig diese Ziele zu erreichen sein werden.

Als Modellfall einer Krankheit, bei der eine besonders krasse Gerechtigkeitslücke klafft, stand die Sichelzellanämie auf dem Programm. Die geheilte Patientin Victoria Gray trat dabei auf als Inkarnation der Hoffnung – Patientenvvertreter aus Indien und Tansania sprachen für jene, denen diese Hoffnung vorenthalten bleibt.

Alle Sichelzellanämie-Patienten Afrikas zu therapieren würde fünf Billionen Dollar kosten.

Fünf bis sieben Millionen Menschen weltweit leben mit der äußerst schmerzvollen Krankheit, der größte Teil davon in Afrika. Sie alle mit einer eine Million Dollar teuren Therapie zu versorgen würde rund fünf Billionen Dollar kosten – das entspricht fast dem doppelten Brutto sozialprodukt des gesamten Kontinents.

Gautam Dongre vertrat in London die nationale Allianz der Sichelzell-Organisationen Indiens. Noch immer, berichtete er, sei in seiner Heimat eines der drängendsten Probleme die Versorgung der Patienten mit Hydroxyurea, einem Präparat, das in Europa und Nordamerika seit Jahrzehnten zur Vorbeugung der Schmerzkrisen Sichelzellkranker eingesetzt wird. »Wenn so etwas 40 Jahre dauert, wie lange werden wir dann auf die Geneditierung warten?«, fragte er.

Augenscheinlich wurde das Gerechtigkeitsdilemma, als auf dem Podium Vertreter aus Südafrika, Argentinien und Tansania diskutierten, während über ihren Köpfen auf einem riesigen Bildschirm David Liu aus der Harvard-Universität zugeschaltet war. In seinem Labor am Broad Institute wurden Base Editing und Prime Editing erdacht. Ihm sind viele der Hoffnungen, die sich im Publikum regen, zu verdanken. Gleichzeitig aber profitiert er von diesen Hoffnungen. Er hat mehrere Biotech-Start-ups mitgegründet. Seine Anteile an nur einem davon, Prime Medicine, werden auf derzeit rund 350 Millionen Dollar geschätzt.

Die Profitgier der Pharmabranche zu drosseln wird das Gerechtigkeitsproblem indes nicht lösen. Denn so groß die möglichen Gewinne, so groß sind auch die Risiken. Die meisten der neuen Therapien sind Spezialanfertigungen für kleine Patientengruppen, jede davon mit einem anderen, seltenen Gendefekt. Wie schwierig es ist, damit Geld zu verdienen, zeigte sich im letzten Jahr: Die amerikanische Firma Bluebird Bio hatte die Zulassung für eine (noch ohne Crispr entwickelte) Gentherapie gegen Beta-Thalassämie erhalten. Den europäischen Behörden war der geforderte Preis von knapp zwei Millionen Euro pro Behandlung zu hoch. Daraufhin zog das Unternehmen sich vom Markt zurück.

Fyodor Urnov aus Berkeley glaubt eine Lösung zu kennen, die gerechter ist. Er will eine Plattform entwickeln, die zur Behandlung jeder der rund 500 bekannten genetischen Immunkrankheiten taugen soll. Seine Idee: Für einen vergleichsweise geringen Preis soll sich die korrekte Version des jeweils betroffenen Gens ins Erbgut von Blutstammzellen einbauen lassen. Diese könnten dann als erschwingliche Therapie den Kranken infundiert werden.

Urnov ist ein Visionär, ein Crispr-Missionar. Mit viel Pathos warb er in London für seinen Traum von einer Welt, in der unerschrockene Helden der Wissenschaft für mehr Gerechtigkeit sorgen. Der Weg dahin, das räumt er ein, sei allerdings noch weit.

Johann Grolle