




# GENE, GELD UND EHRE

2012 entwickelten Wissenschaftler eine Technologie, um das Erbgut zu manipulieren. Sie ist so revolutionär, dass sich mit ihr womöglich Erbkrankheiten und sogar Aids heilen lassen. Doch nun tragen **die Forscher einen erbitterten Kampf** um die Rechte daran aus. Wer ihn gewinnt, der wird reich. Wird er auch den Nobelpreis bekommen?  
VON JENS LUBBADEH, MITARBEIT: ANTONIO REGALADO



Emmanuelle Charpentier (unten) und Jennifer Doudna (mitte) entschlüsseln, wie das revolutionäre Genwerkzeug arbeitet.

# GENTECHNIK

**Seite 44:** Wie ein Patentstreit um eine revolutionäre Gentechnologie die Branche aufwühlt.

**Seite 48:** Forscher sollen erstmals genveränderte menschliche Embryonen erzeugt haben. Ist die Entwicklung noch zu stoppen?



Feng Zhang bewies als Erster, dass die neue Methode zur Genveränderung auch in menschlichen Zellen funktioniert.

**E**s macht dieser Tage wenig Spaß, bei Emmanuelle Charpentier anzurufen – zumindest, wenn man Journalist ist. Aber man kann es der Wissenschaftlerin, die derzeit eine Humboldt-Proessur am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig innehat, kaum verdenken, wenn sie nicht mehr mit der Presse reden will. Denn alles, was die französische Mikrobiologin öffentlich sagt, könnte gegen sie verwendet werden.

Es tobt ein erbitterter Patentstreit. Auf der einen Seite: Charpentier und die Amerikanerin Jennifer Doudna von der University of California, Berkeley. Auf der anderen: Feng Zhang vom Massachusetts Institute of Technology (MIT). Es geht um nichts weniger als die Rechte an einer Technologie, die Manipulationen im Erbgut so einfach macht wie nie zuvor. Gene einfügen, löschen oder umschreiben – mit CRISPR-Cas9, so der sperrige Name der Methode, wird Gentechnik fast so simpel wie eine Textverarbeitung.

**Das medizinische Potenzial ist enorm:** Gendefekte, die Krankheiten verursachen, ließen sich nun erstmals mit einer nahezu sicheren Getherapie sozusagen „reparieren“. Vor allem Erkrankungen des Blut- und Immunsystems wären prädestiniert dafür: Man entnimmt dem Patienten Zellen, repariert ihr Erbgut und pflanzt sie ihm wieder ein. Man könnte beispielsweise Menschen gegen das HI-Virus immun machen und damit Aids heilen. Selbst der berühmteste und gleichzeitig gefürchtetste Traum vieler Gentechnologen rückt in greifbare Nähe: Mediziner könnten Wunschkinder erzeugen, indem sie das Erbgut von Eizellen, Spermien oder gar Embryos verändern – und sie damit vor Erbkrankheiten schützen (siehe Seite 48).

Wer das Patent auf CRISPR-Cas9 hält, besitzt eine Lizenz zum Gelddrucken. Sowohl Charpentier, Doudna als auch Zhang sind bereits an Start-ups beteiligt, die die Technik kommerzialisieren wollen. Aber es geht auch um Ruhm, Anerkennung und einen möglichen Nobelpreis. Wer hat CRISPR-Cas9 wirklich erfunden? Um das zu beweisen, wird der Kampf zwischen den Beteiligten zunehmend persönlich.

Die Geschichte beginnt 1987, als japanischen Forschern im Erbgut des Darmbakteriums *E. coli* eine Stelle auffällt, an der sich die vier DNA-Buchstaben in gewisser Regelmäßigkeit und Länge immer wiederholten. Manche von ihnen sind sogenannte

Palindrome – Zeichenketten, die immer den gleichen Inhalt ergeben, egal ob man sie von vorn nach hinten und von hinten nach vorn liest, so wie das Wort „Rotor“ im Deutschen. Zwischen diesen Abschnitten finden die Forscher aber auch Inseln mit anderen Sequenzen. Die Forscher können sich keinen Reim auf diese seltsame Struktur machen. Noch rätselhafter wird das Ganze, als litauische Wissenschaftler Ähnliches in vielen weiteren Bakterien finden. Die ungewöhnliche Abfolge muss also einen Sinn haben. Aber welchen? 2002 geben holländische Wissenschaftler diesem Gebilde den Namen CRISPR für Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats. Noch etwas entdecken die Holländer: Um die CRISPR-Region liegen immer die gleichen Gene. Diese nennen sie schlicht Cas-Gene, kurz für CRISPR-associated. Ihre Funktion? Unbekannt.

2005 dann nimmt die CRISPR-Forschung gewaltig an Fahrt auf. Mehrere Forscherteams entdecken, dass die Sequenz der Erbgut-Inseln sehr der von Viren ähnelt. Sind sie auf ein bakterielles Immunsystem gestoßen? Mehrere Forschergruppen arbeiten an der Entschlüsselung des Puzzles, darunter der Franzose Rodolphe Barrangou – und Jennifer Doudna, die vor allem die Struktur der Cas-Enzyme erforscht.

2007 liefert Barrangou den ersten experimentellen Nachweis, dass die Einzeller mit CRISPR eindringende Viren abwehren, indem sie deren Erbgut gezielt zerschneiden. 2010 und 2011 kristallisiert sich heraus, aus welchen Komponenten das Immunsystem der Bakterien gebaut ist (siehe Kasten Seite 46). Ein kanadisches Forscherteam entdeckt in Zusammenarbeit mit Rodolphe Barrangou das Funktionsprinzip. Aber erst das Team von Emmanuelle Charpentier findet 2011 heraus, wie das Abwehrsystem weiß, wo genau es schneiden muss.

**Spätestens jetzt ist allen Forscherteams klar,** dass sie hier einem System mit gewaltigem gentechnischen Potenzial auf der Spur sind. Das Rennen ist eröffnet. Und schon steht ein neuer Player in den Startlöchern: Feng Zhang.

Zhang ist eine Überraschung. Der Bioingenieur und Chemiker kommt aus einem völlig anderen Gebiet – der Neurobiologie. In den Jahren zuvor hat er sich im Labor des Stanford-Psychologen Karl Deisseroth auf dem neuen heißen Forschungsfeld der Optogenetik einen Namen als genialer Experimentator gemacht. Zhang und seine Kollegen waren es, denen

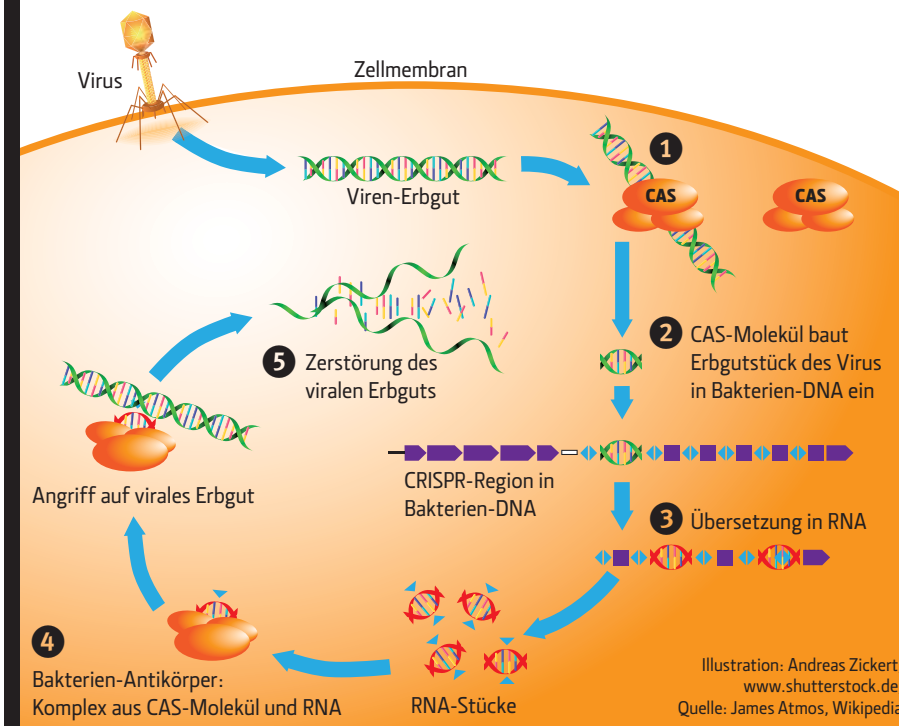


## So funktioniert die neue Gen-Editier-Methode

**Genau wie Menschen** haben auch Bakterien ein Abwehrsystem, das sich an frühere Angreifer „erinnert“. Sollte er erneut zuschlagen, kann es sofort passgenaue Antikörper produzieren. **1** Dazu baut das Bakterium in die CRISPR-Region seiner DNA eine Kopie des Viren-Erbguts ein. **2** Das geschieht genau an der Stelle zwischen den Abschnitten mit den Wiederholungen.

**3** Von dieser CRISPR-DNA macht das Bakterium eine Abschrift, ein RNA-Molekül. **4** Es ist ein Wegweiser und bindet an eine molekulare Schere, das Cas9-Protein. **5** Sie zerschneidet das Viren-erbgt und macht es unschädlich. Befällt das gleiche Virus das Bakterium erneut, löst die nun gelenkte Cas9-Waffe sofort die Zerstörung des feindlichen Viren-Erbguts aus.

**Um damit nun das Erbgut** gezielt zu verändern, müssen Forscher einen künstlichen Wegweiser bauen und diesen mit dem Cas9-Protein in eine Zelle geben. Mit CRISPR-Cas9 arbeiten mittlerweile Dutzende Labore weltweit. Mit dieser Technik haben Forscher bereits Affen genetisch verändert. Der Wissenschaftler Chad Cowan von der Harvard University in Cambridge hat damit auch schon Blutstammzellen von Menschen gegen das HI-Virus immunisiert.



**CRISPR-Cas9 ist nicht** die erste Gen-Editier-Technologie. Vor etwa zehn Jahren entwickelten Forscher bereits eine molekulare Schere, die sogenannte Zinkfinger-nuklease. Danach kamen die Talen-Nukleasen auf den Markt. Beide Techniken sind jedoch aufwendig und teuer. Für CRISPR-Cas9 muss man jeweils nur eine kurze RNA-Sequenz bauen, was einfach, günstig und innerhalb weniger Tage machbar ist. CRISPR-Cas9 ist zudem viel effizienter als andere Methoden.

**Schnitte mit molekularen Scheren** bergen immer das Risiko, die DNA nicht an der gewünschten Stelle zu schneiden. Diese fehlerhaften Schnitte sind riskant und können dazu führen, dass sich Krebs entwickelt. CRISPR-Cas9 schneidet zwar nicht perfekt, aber besser als die bisherigen Methoden. Zudem arbeiten viele Forscher weltweit derzeit an ihrer Verbesserung.

es erstmals gelang, Nervenzellen von Säugetieren mit Licht an- und auszuschalten (siehe TR 8/2014, S. 26). 2011 wirbt das MIT den genialen Forscher mit dem Angebot ab, sein eigenes Labor aufbauen zu können. Kurze Zeit später hört Zhang zufällig einen Vortrag über CRISPR und ist sofort Feuer und Flamme. Im Rückblick behauptet er, das Potenzial sofort erkannt zu haben: „Als ich Anfang 2011 all die Veröffentlichungen las, wurde mir klar, dass das CRISPR-System DNA-Editieren in menschlichen Zellen ermöglichen würde.“

2012 schließen sich Doudna und Charpentier zusammen und veröffentlichen jene Studie, die unter Fachleuten als nobelpreisverdächtig gilt: Im renommierten Fachmagazin „Science“ berichten die beiden, erstmals einen CRISPR-Cas-Mechanismen vollständig aufgeschlüsselt zu haben. Wirklich entscheidend aber ist, dass sie auch beschreiben, wie man ihn als Werkzeug nutzen könnte. Ihr Paper erscheint am 28. Juni 2012. Der Schlusssatz lautet: „Wir schlagen eine alternative Methode vor, die ... beträchtliches Potenzial für gezielte Manipulation von

Genen und Erbgut-Editier-Anwendungen bietet.“ Bislang brauchten die Forscher dazu maßgeschneiderte Proteine, die aufwendig und teuer herzustellen sind und zudem nicht immer zuverlässig schneiden. Doudnas und Charpentiers CRISPR-Cas9-Methode hingegen ist einfach zu bauen, besser und billiger.

**Allerdings zeigen die beiden das** nur im Reagenzglas. Feng Zhangs allererste wissenschaftliche Veröffentlichung zu CRISPR folgt am 15. Februar 2013, also mehr als ein halbes Jahr nach der Publikation von Doudna und Charpentier. Aber auch sie ist ein Scoop: Zhang gelingt mit der Technik die Manipulation des Erbguts menschlicher Zellen. Gleiches schafft zeitgleich George Church von der Harvard University. Beide sind drei Wochen schneller als Jennifer Doudna, die – zu spät – ihre eigene Methode an menschlichen Zellen demonstriert. Weder sie noch Charpentier hatten offensichtlich mit dieser harten Konkurrenz gerechnet. „Als wir die Ergebnisse publizierten, wussten wir, dass es eine große Sache ist“, sagt Charpentier im September

2014 der „Neuen Zürcher Zeitung“. „Aber dass sich alle so drauf stürzen würden, die Industrie und die genetischen Bioingenieure aus der Boston-Gegend, das haben wir nicht erwartet. Es ist, als hätten sie nur darauf gewartet.“

Charpentier und Doudna wollen sich schnell die Rechte an der Technologie sichern. Am 15. März 2013 reichen sie ein Patent ein. Aber so paradox es klingt: Gerade ihre Eile könnte den Kampf in die nächste Runde getragen haben. Denn nur einen Tag später, am 16. März 2013, ändert US-Präsident Barack Obama die Erteilungspraxis für Patente: Aus „first to invent“ wird „first to file“. Die Schutzrechte erhält nicht mehr jener, der eine Technologie als Erstes erfunden hat – sondern der, der sie als Erstes beim Patentamt eingereicht hat. Da die beiden Forscherinnen mit ihrem Patent die Ersten waren, hätten sie nur einen Tag warten müssen – und der Streit wäre entschieden gewesen. Nun aber versucht jede Seite verzweifelt zu beweisen, dass sie CRISPR-Cas9 zuerst erfunden hat.

Doudnas und Charpentiers Patentantrag ist bis heute nicht bewilligt. Zhang allerdings bekommt im April 2014 im Eilverfahren ein Patent auf seine „Erfindung“ zugesprochen. Es garantiert ihm die vollen Rechte an jeglicher Anwendung von CRISPR-Cas9 auf eukaryotische Zellen – und damit auf alle Lebewesen außer einzelligen. Zhang hält damit die Lizenz auf die neue Technik für alle medizinisch und industriell relevanten Bereiche.

**Zuvor schon hat sich** Jennifer Doudna überraschend mit Zhang und Church zu „Editas Medicine“ zusammengeschlossen. Charpentier dagegen gründete „CRISPR Therapeutics“. Es kommt zum Bruch der ehemaligen Kolleginnen. Emmanuelle Charpentier fühlt sich ausgebootet. „Ich muss aufpassen, was ich hier sage“, sagt sie dem „Independent“ im April 2014. „Es ist sehr überraschend. Aber die fundamentale Entdeckung kommt aus meinem Labor. Editas hat keinen Zugriff auf das geistige Eigentum des Patents, von dem ich Co-Erfinder war.“

Im Juni 2014 verlässt Doudna Editas und veräußert ihre Anteile an dem gemeinsamen Patent an ein weiteres Startup: Intellia Therapeutics von CRISPR-Forscher Rodolphe Barrangou.

Tatsächlich steht Zhangs Patent in offenem Widerspruch zu Doudnas und Charpentiers Patentantrag. Jetzt müssen Richter und Anwälte klären, wer die Technik erfunden hat: Sind es Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier, die als Erste die Anleitung geliefert haben, wie man DNA mit CRISPR-Cas9 manipuliert? Oder ist es Feng Zhang, der die neue Technik erstmals erfolgreich an menschlichen Zellen angewandt hat?

Zhang betont, dass er schon lange vor Doudnas und Charpentiers Veröffentlichung die Technologie fast anwendungsreif hatte. Um das zu beweisen, hat er für seinen Patentantrag nun auch Labor-Tagebücher eingereicht. Auf die Frage, was er aus dem Paper von Doudna und Charpentier gelernt habe, antwortet er: „Nicht viel.“ Und: „Eine Menge Dinge waren auf

diesem Gebiet schon bekannt.“ Charpentier hält dagegen: „Was soll ich sagen? Feng Zhang hat in seiner Arbeit von 2013 unsere von 2012 zitiert.“

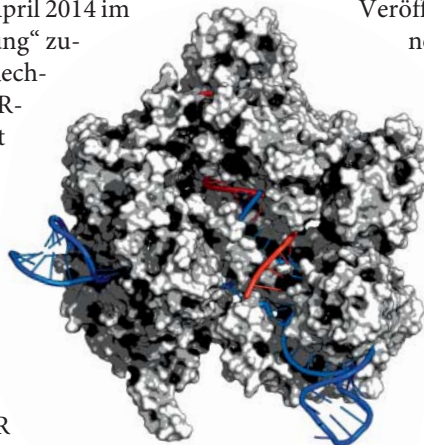
**Sie und Doudna argumentieren**, dass ein Kernelement der CRISPR-Cas9-Technik ihre Einfachheit ist. Patentrechtlich könnte das bedeuten, dass die Funktionsfähigkeit von CRISPR-Cas9 in menschlichen Zellen „offensichtlich“ war. Zhangs Erfindung hätte damit keinen eigenen Schutz verdient.

Doch wie „offensichtlich“ war sie wirklich? Zhang sagt, die Angabe Doudnas in ihrem Patentantrag, dass ihre Entdeckung auch an Menschen funktionieren würde, sei „reine Spekulation“. Wobei er sich hier widerspricht. Er selbst war ja angeblich schon 2011 überzeugt, dass CRISPR auch am Menschen funktionieren würde. In den Patent-Dokumenten hat Zhang nun auch Veröffentlichungen und Artikel von und über Jennifer Doudna beigefügt, anhand derer er das belegen will.

Hier wird der Kampf nun zunehmend persönlich. In ihrer Veröffentlichung, in der Jennifer Doudna die Technologie – drei Wochen zu spät – an menschlichen Zellen demonstrierte, schrieb sie einen Satz, über den sie sich jetzt ziemlich ärgern dürfte: „Es war jedoch unklar, ob solch ein bakterielles System auch in eukaryotischen Zellen funktionieren würde“, heißt es dort in Bezugnahme auf ihre und Charpentiers Veröffentlichung aus dem Jahr 2012. Zhang betont noch einen Satz – diesmal aus einer journalistischen Veröffentlichung über Jennifer Doudna vom Januar 2014 im Online-Magazin ozy.com. Die Autorin schreibt: „Doudna erlebte ‚eine Menge Frustration‘, als sie CRISPR in menschlichen Zellen zum Laufen bekommen wollte.“ Das entscheidende Zitat: „Eine Menge Frustration“.

Tatsächlich ist die Frage berechtigt, warum Doudna und Charpentier 2012 ihre Technik nur an Bakterien im Reagenzglas demonstrierten und nicht mindestens an Säugetier-Kulturen. Dazu äußern sich beide Forscherinnen nicht. An der Antwort könnte sich der Patentstreit entscheiden. Es ist anzunehmen, dass sie es bis zu diesem Zeitpunkt vergeblich versucht hatten und möglicherweise nicht mit der Veröffentlichung der Entdeckung an sich warten wollten – aus Angst, dass ihnen andere zuvorkamen.

Wie auch immer der Streit ausgeht, die wissenschaftliche Anerkennung Charpentiers und Doudnas wird das nicht schmälern. Ende letzten Jahres erhielten beide den – unter anderem von Mark Zuckerberg und Sergey Brin gestifteten – mit drei Millionen Dollar dotierten Breakthrough-Preis. Weitere Auszeichnungen folgten. Spannend bleibt zu sehen, ob und wie der Patentstreit Zhangs wissenschaftliche Anerkennung beeinflusst. Sollte ihm der Nobelpreis für CRISPR verwehrt bleiben, hat Zhang noch ein weiteres Eisen im Feuer: In Wissenschaftlerkreisen gilt auch die Optogenetik als nobelpreisverdächtige Technologie. Und da ist seine Leistung unbestritten. ❖



Gen-Editier-Molekül Cas9 mit DNA-Stücken (rot) und RNA (blau)

Illustration: SPL/Agentur Focus