

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

1-2/2026

Risse im  
Elfenbeinturm

## Was tun gegen Publikationskrise?

NEUE RUBRIK

Das hochzitierte  
Paper

WISSENSCHAFTLICHE

ANGESTELLTE  
Reformvorschläge

REKOMBINASEN

Anwendungsideen  
in Biotech

## Von Sichelzellkrankheit bis HIV-Infektionen

Nach der Entwicklung der Genschere CRISPR/Cas9 dauerte es nur ein gutes Jahrzehnt, bis die Methode in der klinischen Praxis angekommen ist. Neben CRISPR/Cas setzen Unternehmen auch auf Rekombinasen, um Krankheiten zu heilen.

Mit einer Genschere geht Vertex Pharmaceuticals gegen die Sichelzellkrankheit und die Beta-Thalassämie vor. Für die Anwendung am Menschen zugelassen ist deren Zelltherapie Exagamglogene autotemcel unter dem Handelsnamen Casgevy seit zwei Jahren; in Deutschland eingeführt wurde sie im Januar 2025. Das Unternehmen mit Hauptsitz in Boston (USA) ist damit ein Pionier, hat es doch die erste und bislang einzige Zulassung für eine Medikation, die auf der erst 14 Jahre alten nobelpreisgekrönten CRISPR/Cas9-Methode beruht. Hinter Casgevy steht aber nicht nur ein Unternehmen jenseits des großen Teiches, auch CRISPR Therapeutics mit Hauptsitz in Zug in der Schweiz hat die Behandlung mitentwickelt. Co-Gründerin der Firma ist übrigens niemand Geringeres als die Genschere-Co-Kon-

strukteurin und Nobelpreisträgerin Emmanuelle Charpentier.

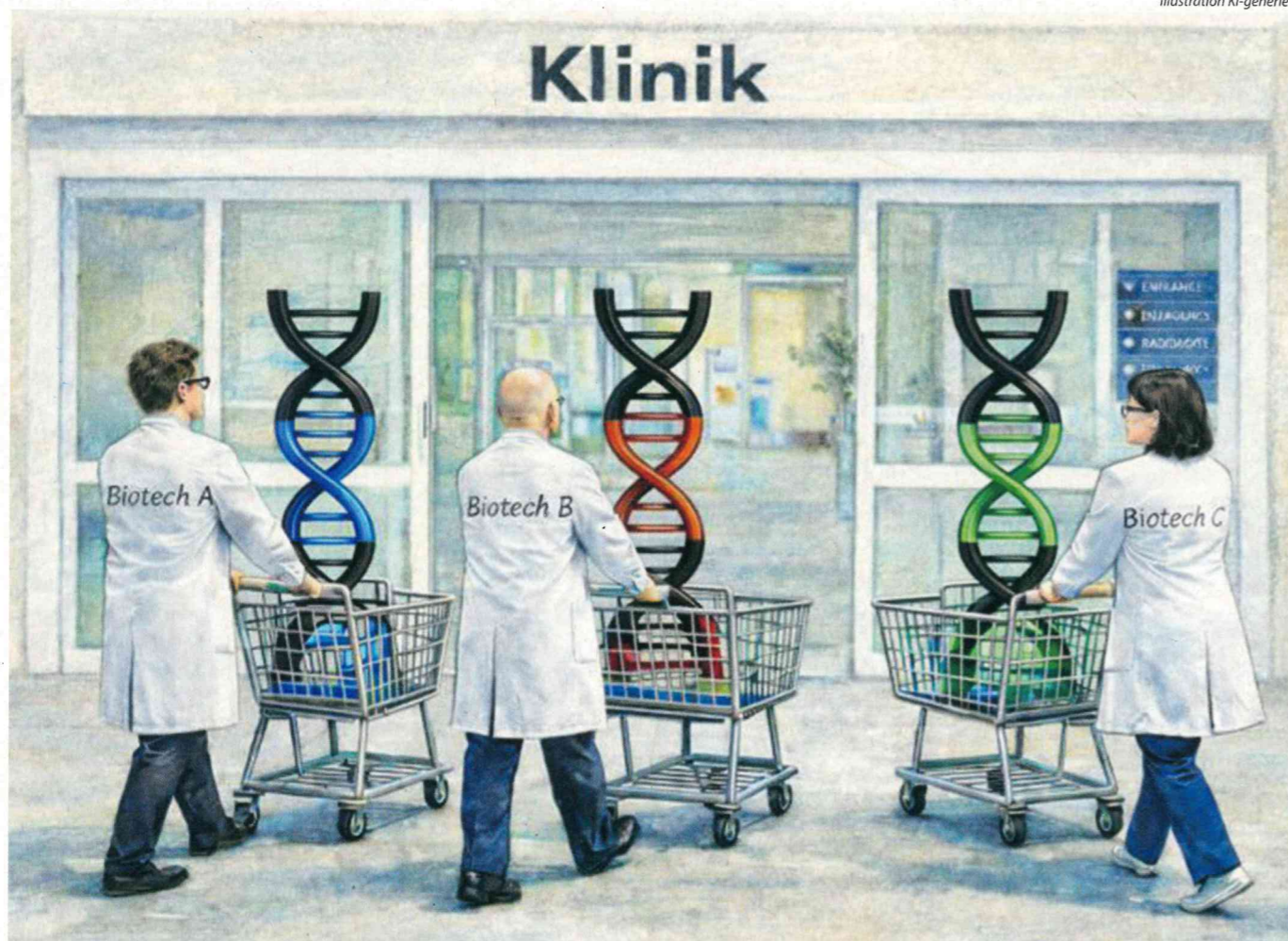
### Teuer und aufwendig, aber wirksam

Sowohl bei der Sichelzellkrankheit als auch bei der Beta-Thalassämie liegt die Wurzel des Übels in einem fehlerhaften Hämoglobin. Schwere Formen der Erkrankungen treten bei homozygoten Genotypen für das geschädigte Allel auf. Dann können regelmäßige Bluttransfusionen notwendig sein, eine Chance auf dauerhafte Heilung bestand bislang nur über eine allogene Knochenmarksspende. Hier aber mangelt es an passenden Spendern, und es ist mit den bekannten Graft-versus-Host-Reaktionen zu rechnen. Die Alternative klingt we-

sentlich reizvoller: Einfach per Genome Editing die defekten Sequenzen ausbessern. Genau das leistet aber auch Casgevy nicht, denn die Genschere repariert nichts, sondern macht genau genommen gezielt etwas kaputt. Die Cas9-Nuklease mit ihrer Guide-RNA zielt nämlich auf das *BCL11A*-Gen. Das codiert für einen Transkriptionsfaktor, der die Expression von fetalem Hämoglobin unterdrückt – das braucht der erwachsene Organismus ja normalerweise nicht mehr. Knockt man aber *BCL11A* durch eine Mutation aus, stellen die heranreifenden Erythrozyten genau dieses Hämoglobin wieder her und können somit die Ausfälle bei den Patienten kompensieren.

Im Science-Fiction-Roman würde man dafür einfach das Genom der Betroffenen entsprechend umschreiben, im echten Leben

Illustration KI-generiert



Hier finden Sie weitere Artikel zur Life-Science-Industrie und Laborausüstern.

funktioniert das natürlich nicht so einfach. Erstens kann man die Genschere nicht in jede somatische Zelle bringen, zweitens weiß man nicht genau, welche Schäden möglicherweise zurückbleiben, wenn die von Cas9 hinterlassenen Doppelstrangbrüche nicht ordentlich repariert werden. Stattdessen, so das derzeitige Vorgehen, entnimmt man den Patienten Blutstammzellen und editiert diese *ex vivo*, um sie dann wieder zu verabreichen.

Damit die neuen Stammzellen sich mit ihrem reaktivierten fetalen Hämoglobin auch durchsetzen, braucht es zuvor eine Chemotherapie gegen das körpereigene Knochenmark. Die Therapie bleibt also für die Betroffenen mit einem hohen Aufwand und Unannehmlichkeiten verbunden, auch die Behandlungskosten sind exorbitant: Von um die zwei Millionen US-Dollar pro Patient ist die Rede, sodass die Casgevy-Zelltherapie wohl nicht so schnell zu einer Standardleistung der gesetzlichen Krankenkassen wird.

### Echte Korrektur statt Workaround

In Deutschland sind die Erkrankungen zum Glück selten: Beta-Thalassämie dürfte in der schweren Form rund 500 Menschen betreffen, bis zu 5.000 Menschen könnten unter der Sichelzellkrankheit leiden. In anderen Regionen der Welt hingegen sind die krankhaften Hämoglobin-Veränderungen sehr viel häufiger, und vermutlich wird Casgevy genau dort viel zu teuer bleiben.

Allerdings stehen die CRISPR/Cas9-Stammzelltherapien ja noch ganz am Anfang und dürften über die Jahre im Preis sinken, falls sie sich bewähren. Die Ergebnisse aus einer Phase-3-Studie sind ermutigend (*N Engl J Med*, doi.org/g98x34): 44 Patienten mit der Sichelzellkrankheit zwischen 12 und 35 Jahren bekamen die Therapie. 30 von ihnen konnten lange genug beobachtet werden, von denen wiederum blieben 29 länger als ein Jahr frei von vaso-okklusiven Krisen. Damit sind die schmerzhaften und mitunter gefährlichen Gefäßverschlüsse gemeint, die durch die verformten roten Blutkörperchen zustande kommen. Für Patienten mit Beta-Thalassämie wird ebenfalls eine Erfolgsquote von über 90 Prozent angegeben: Sie kamen im Beobachtungszeitraum ohne Bluttransfusionen aus. Laut Website plant CRISPR Therapeutics auch ein CRISPR/Cas9-basiertes Blutstammzell-Verfahren gegen die beiden Erkrankungen, das den *Ex-vivo*-Weg und eine Stammzelltransplantation umgeht. Gerne hätten wir mehr aus erster Hand erfahren, aber leider blieben unsere Anfragen unbeantwortet.

Eine Rückmeldung bekamen wir aber von Matthias Meergans, dem Geschäftsführer für

Forschungspolitik beim vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Er ist zuversichtlich, dass die Techniken des Genome Editings künftig Krankheitsursachen direkt im Erbgut korrigieren werden und damit Heilungschancen verbessern: „Das kommt einem Paradigmenwechsel in der Medizin gleich.“ Im Zusammenhang mit Casgevy spricht Meergans von einem „genetischen Workaround“, doch es seien auch Genome-Editing-Therapien in der Entwicklung, die wirklich Gensequenzen korrigieren. „Die fortgeschrittenen Projekte haben bislang Phase 2 der klinischen Erprobung erreicht.“ Besonders wichtig ist natürlich auch die Präklinik: „Genome Editing wird außerdem als Labortool für Entwicklungsprojekte genutzt, etwa um Tiermodelle für menschliche Krankheiten zu optimieren oder Phagen-Gensequenzen für die antiinfektive Phagentherapie abzuwandeln“, nennt Meergans Beispiele.



Therapieziel der ersten zugelassenen CRISPR/Cas9-Gentherapie überhaupt: die Produktion normalen Hämoglobins in Erythrozyten bei der Sichelzellkrankheit.

Die großen Player sitzen aber in den USA oder China, und lediglich in Einzelfällen in der Schweiz. „Unternehmen mit deutschem Hauptsitz haben ihre Genome-Editing-Projekte nach unserer Kenntnis bislang noch nicht in die klinische Entwicklung gebracht“, stellt Meergans fest. „Allerdings bereitet sich das Unternehmen MyoPax mit Hauptsitz in Berlin nach eigenem Bekunden gerade darauf vor.“ Das Unternehmen ist ein Spin-off der Berliner Charité und des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin und möchte Muskelerkrankungen mithilfe induzierter pluripotenter Stammzellen behandeln. Diese Zellen baut MyoPax genetisch so um, dass sie von beliebigen Spendern immunologisch toleriert werden. Die Satgeno-Plattform des Unternehmens editiert sogar Muskelzellen direkt vom Patienten per CRISPR und korrigiert die betroffenen Gene. Die Zellen soll der Patient dann wieder in die betroffenen Muskeln injiziert bekommen, um gesundes Muskelgewebe aufzubauen (weitere Details erläuterte CEO Ve-

rena Schöwel-Wolf 2022 im Artikel „Muskeln aus der Spritze“ auf *LJ* online).

„Derzeit finden in Deutschland neun klinische Prüfungen und zwei nicht-interventionelle klinische Studien mit CRISPR-Cas-basiertem Genome Editing statt“, beruft sich Meergans auf das Studienregister *clinicaltrials.gov*. Hier sind also zumindest deutsche Institute oder deutsche Niederlassungen an der Durchführung klinischer Studien beteiligt. Meergans wirbt dafür, hierzulande Translationslücken zu schließen und die Förderung von Public Private Partnerships zwischen akademischen Forschungsgruppen und forschenden Pharmaunternehmen zu verstärken. „Denn eigentlich kann unser Land ja für die Entwicklung komplexer Therapien einige Stärken geltend machen“, betont Meergans und spricht von einer exzellenten Forschungsinfrastruktur mit Stärken in Grundlagenforschung und Patentanmeldungen.

### Mehr als nur Herumcrispen

Genome Editing und CRISPR/Cas9 werden gern in einem Atemzug genannt – kein Wunder, denn über die programmierbaren Guide-RNAs kann man beinahe beliebige DNA-Ziele ansprechen. Tatsächlich gibt es aber noch andere Wege, Veränderungen im Genom herbeizuführen. Und die müssen nicht schlechter sein, sondern können je nach Anwendungsfall sogar Vorteile mit sich bringen. Denn eine Schwäche von CRISPR/Cas9 ist die Sache mit den Doppelstrangbrüchen: Um diese wieder zu flicken, muss man sich auf die Reparaturmechanismen der Zelle verlassen, und die sind je nach Phase im Zellzyklus unterschiedlich aktiv. Außerdem können dabei unerwünschte Mutationen entstehen. „Für wissenschaftliche Anwendungen ist das häufig nicht so entscheidend, denn dann sucht man sich halt eine Zelle heraus, die genau so repariert hat, wie man sich das wünscht“, erklärt Frank Buchholz. „In einem therapeutischen Ansatz mit Millionen oder vielleicht Milliarden Zellen im menschlichen Körper will man aber verhindern, dass Zellen ganz individuell reparieren. Idealerweise möchte man genau wissen, was in jeder Zelle verändert wird.“

Buchholz leitet eine Arbeitsgruppe an der Technischen Universität Dresden, die sich unter anderem dem Genome Engineering widmet und Entwicklungen aus dem eigenen Labor in die klinische Anwendung bringen möchte. Großes Potenzial sieht er dabei in Rekombinasen: Die hinterlassen nämlich keine Doppelstrangbrüche, sondern führen genau definierte Veränderungen an ihrem Ziel herbei. Buchholz ist Mitgründer und wissenschaftlicher Berater des Hamburger Start-ups Provirex, wo man auf solch eine Rekombina-

se als Therapie gegen HIV-Infektionen setzt. Das HI-Virus hinterlässt seine Sequenzinformation nämlich zufällig irgendwo in der DNA des Wirtsgenoms. Dieses sogenannte Provirus schlummert dann in den Chromosomen einer T-Zelle und kann irgendwann abgelesen und aktiviert werden.

## Das HI-Virus war nicht mehr nachweisbar

Doch Provirex hat eine Waffe gegen dieses Provirus – auch wenn diese bislang nur im humanisierten Mausmodell zum Einsatz kommen durfte: die Brec1-Rekombinase. Sie findet die HIV-Sequenz und entfernt sie aus dem Genom. Einfacher gesagt als getan, denn statt einfach eine komplementäre Guide-Sequenz zu basteln, musste ein Protein so verändert werden, dass es die gewünschte Zielsequenz findet: Nämlich eine 34 Basenpaare



Foto: vfa  
Matthias Meergans, Geschäftsführer für Forschungspolitik beim Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa): „Deutsche Unternehmen haben ihre Genome-Editing-Projekte noch nicht in die klinische Entwicklung gebracht.“

lange konservierte Sequenz in den Long Terminal Repeats (LTRs), die das Virusgenom flankieren. Vorlage war damals die Cre-Rekombinase eines Bakteriophagen, die an ihr Ziel bindet, dieses entfernt und keine Schäden an der DNA hinterlässt. Nur hatte die Natur jene Cre-Rekombinase nicht gegen das HI-Virus vorgesehen. Durch gerichtete Evolution selektierte das Buchholz-Team in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Joachim Hauber in Hamburg bereits 2016 eine neue Version dieser Rekombinase, die jene HIV-LTRs erkennt (*Nat Biotechnol*, doi.org/f8gwj3). He-

raus kam die erwähnte Brec1-Rekombinase, die sich erfreulicherweise in den Modellmäusen bewährte.

„Wir haben in einigen Tieren tatsächlich eine Eradikation gesehen, das HI-Virus war dort nicht mehr nachweisbar“, freut sich Buchholz und verweist auf die Tatsache, dass die Heilung einer HIV-Infektion beim Menschen bislang eben nicht möglich ist. Obwohl es inzwischen medikamentöse Therapien gibt, die ein Leben mit dem Virus ermöglichen, sollte man die Suche nach weiteren Behandlungsmöglichkeiten also nicht einstellen. „Die Langzeitmedikation hat auch Nachteile, und ich weiß, dass viele Patienten immer noch nach einer Heilung suchen und nicht jeden Tag Tabletten einnehmen wollen“, so Buchholz.

## Heilung statt Langzeitmedikation?

Die Brec1-Rekombinase würde man in hämatopoetische Stammzellen einbringen, die zuvor aus dem Blut der Patienten gewonnen wurden. Daraus differenzieren dann unter anderem T-Zellen. „Wenn solch eine Zelle mit HIV infiziert wird – und nur dann – wird die Rekombinase exprimiert“, erklärt Buchholz. Damit wäre möglicherweise das zentrale Problem der Infektion im Griff: das Zusammenbrechen des Immunsystems. „Ab dann könnte auch der menschliche Körper wieder die Oberhand über das Virus gewinnen und die Infektion auslösen“, hofft Buchholz.

Eigentlich war schon für 2021 geplant, in die erste klinische Phase zu gehen, wie uns Provirex-Mitgründer Joachim Hauber vor knapp sechs Jahren berichtet hatte (siehe „Schnipp, schnapp, Virus ab!“ auf *LJ* online v. 11.6.2020). Damals stand gerade die GMP-konforme Produktion des Brec1-Vektors in den Startlöchern, und das Unternehmen hatte Förderungen von insgesamt mehr als fünf Millionen Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie von der Else Kröner Fresenius-Stiftung in der Tasche. Wie wir uns erinnern, war diese Zeit aber von einem ganz anderen Virus und einer weltweiten Pandemie geprägt – vielleicht einer der Gründe, warum es dann doch etwas länger dauern sollte. Inzwischen seien aber die zentralen wissenschaftlichen und regulatorischen Voraussetzungen für den klinischen Einsatz der Brec1-Rekombinase geschaffen und wesentliche Sicherheitsaspekte umfassend adressiert worden, meldet uns Provirex zurück.

Vor zwei Jahren stellte das Team Daten zur Sicherheit des Vektors vor und schlussfolgert, dass „Brec1 keine nachweisbaren zytopathischen, genotoxischen oder T-Zell-bezogene immunogenen Effekte aufweist“ (*PLoS One*, doi.org/qn8k). Aktuell bereite Provirex die kli-

nische Prüfung als Sponsor vor und stimme das Studienprotokoll optimal auf die aktuellen regulatorischen Anforderungen ab – begleitet von einem „hochkarätig besetzten Advisory Board“. Ein weiteres Update: Provirex stellt seine Zellprodukte inzwischen vollständig in GMP-konformen Reinräumen in Hamburg her. Damit sei eine hohe Kontrolle über Qualität, Sicherheit und Reproduzierbarkeit der Therapie gewährleistet.

Buchholz glaubt, dass die Rekombinasen auch andere Erkrankungen bekämpfen können. „Wir haben hier in Dresden eine weitere Firma gegründet, die Seamless Therapeutics; und die hat das Rekombinase-Konzept als Plattform auch auf sehr viele andere Erkrankungen ausgeweitet.“ Nachdem die Brec1-Rekombinase gelungen war, fragten sich Buchholz und seine Mitstreiter nämlich, ob man diese Technologie automatisieren könnte, um künftig schneller passende Rekombinasen ge-



Foto: Med. Fakultät TU Dresden  
Provirex-Mitgründer Frank Buchholz von der Technischen Universität Dresden: „In einem therapeutischen Ansatz mit Milliarden Zellen im Körper muss man verhindern, dass die Zellen individuell reparieren.“

gen andere Ziele zu entwickeln. „Über die Jahre haben wir extrem viel Wissen angehäuft und Algorithmen entwickelt, um im Genom die besten Erkennungssequenzen zu finden“, resümiert Buchholz. Er berichtet von einer Bibliothek aus mehr als 120 Rekombinasen. Wünscht man sich eine neue Rekombinase gegen eine weitere Zielsequenz, so kann der Deep-Learning-Algorithmus abschätzen, welche dieser 120 Rekombinasen als Ausgangspunkt am besten geeignet sind (*Nat Commun*, doi.org/grvmct). „Mittlerweile sind wir so weit, dass wir für fast jede Sequenz auch eine Rekombinase herstellen können“, freut sich Buchholz.

Mario Rembold