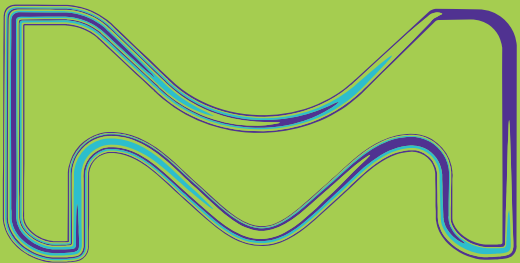


Skalpell für die DNA

Wie CRISPR die Welt der Medizin verändert

Dr. Julia Maier, Merck Österreich
FCIO Innovation Day 2019 – Pharma
26.09.2019

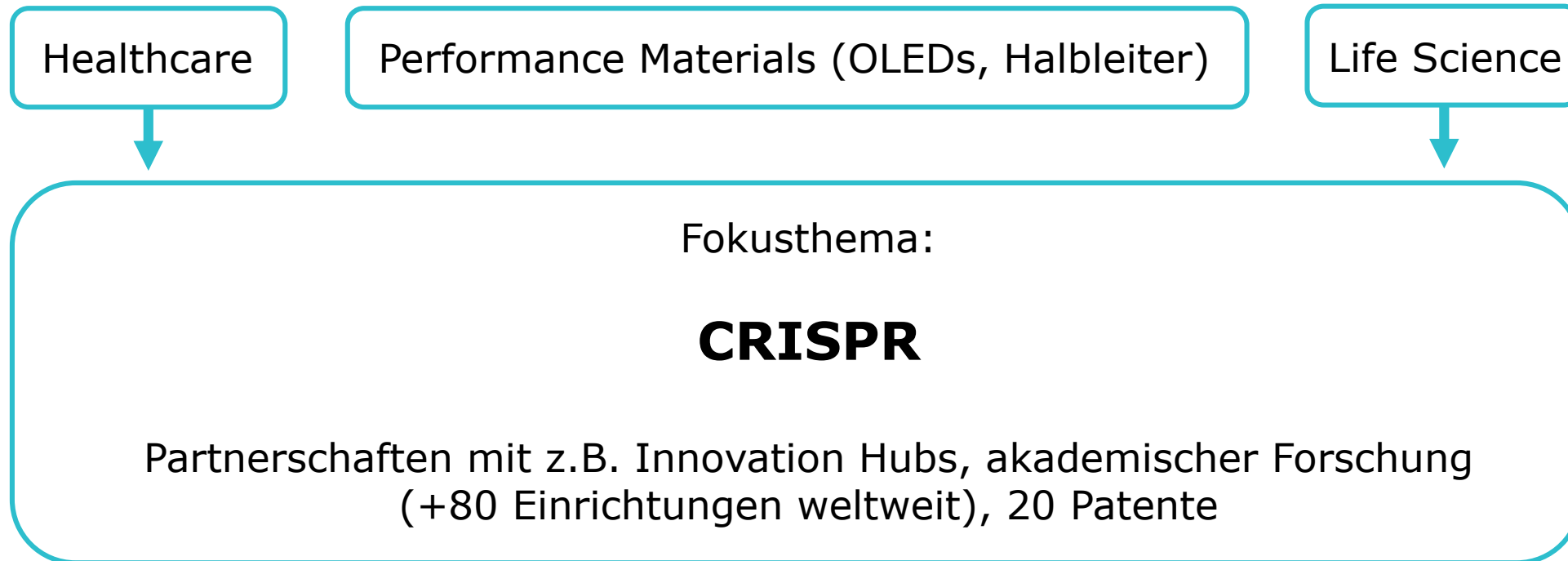


MERCK

Wer ist Merck?



Firmengründer: Friedrich Jakob Merck, *1668



Was ist CRISPR, warum ist das so ein großes Ding?

*“Since its debut in 2012, CRISPR gene editing has held the promise of **curing** most of the over 6,000 known **genetic diseases**.”¹*

- Gezielte Modifikation von Erbgut
- Woran Leute denken: Gentherapie
- Realität: Produktion von Medikamenten (Insulin, Antikörper), Enzyme, Zelllinien (z.B. Erforschung Gendefekte)...²
- Modifikation in komplexen Genomen ist schwer

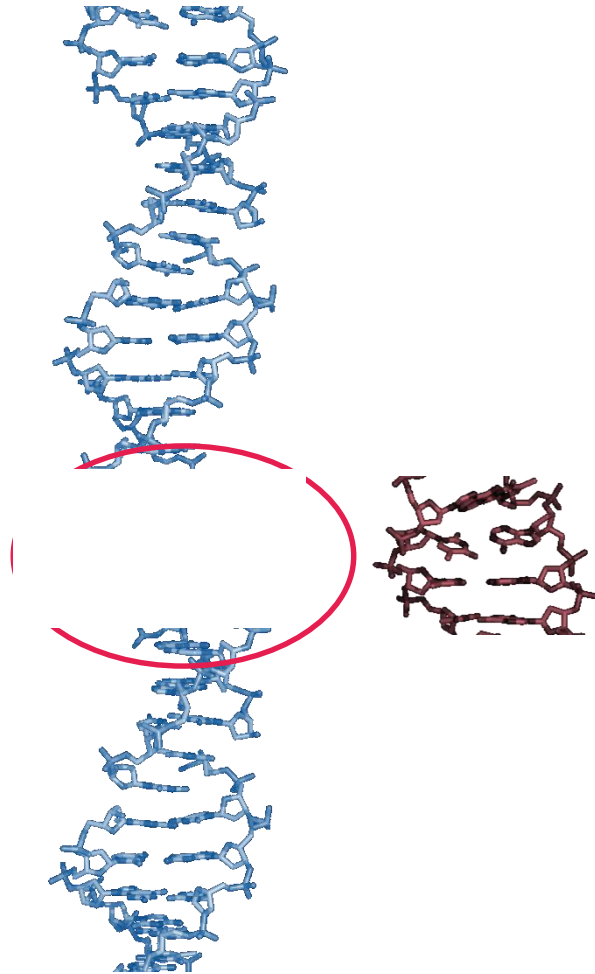


(Nur) die richtige Stelle muss gefunden werden

1. <https://www.sciencenews.org/article/crispr-gene-editor-first-human-clinical-trials> (aufgerufen 16.09.2019);

2. Brannigan, James A., and Anthony J. Wilkinson. "Protein engineering 20 years on." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 3.12 (2002): 964. Skalpell für die DNA | 26.09.2019

Wissenschaftlicher Wunsch: Gute „Schreibkorrektur“



Das Ohr

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquid ex ea commodo consequat. Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquid ex ea commodo consequat. Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquid ex ea commodo consequat. Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquid ex ea commodo consequat. Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquid ex ea commodo consequat. Quis aute iure reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint obcaecat cupiditat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum. Lorem ipsum dolor sit

„Es kann ören“

Suche „ ören“



Schneide aus: „ ören“



Ersetze durch: „ hören“



Wie wehren sich Mikroben gegen Krankheiten?

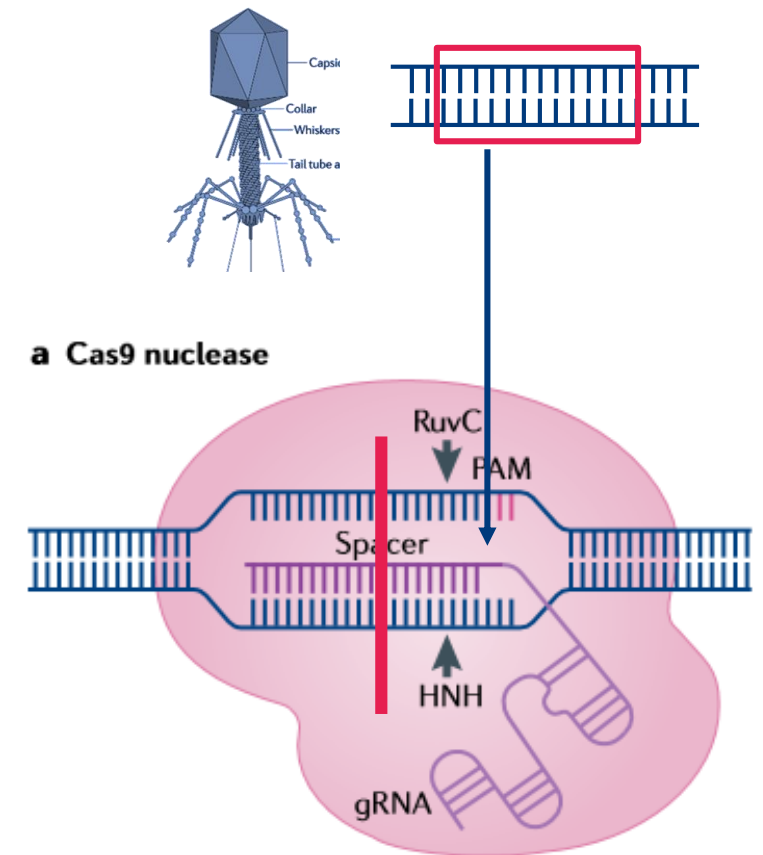
„Dich hab ich doch schon mal gesehen...“

1. Bei Erkrankung: ¹

- Speichern von Erbgut-Proben des Erregers (genetischer Fingerabdruck): CRISPR
- Einbau dieser Proben in ein Schneide-Enzym: Cas9

2. In Folge: Erbgut des Erregers wird erkannt,

(Nur) die richtige Stelle muss gefunden werden



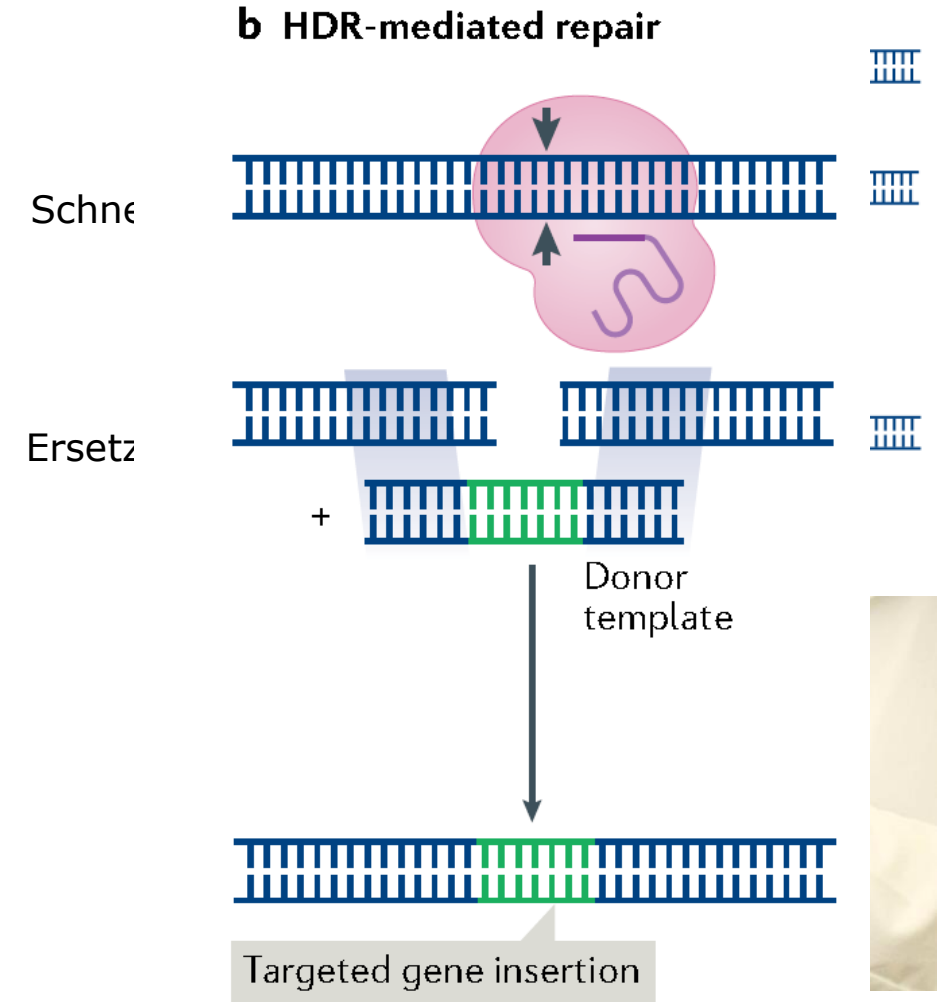
Aus gut mach besser

Ursprüngliches CRISPR/Cas9: Zielgenaues Zerschneiden von DNA-Sequenzen

- Verbesserung des Systems: **Einfügen von Sequenzen statt nur Schneiden**, spezifischere Schnitte, kleineres Cas9... ¹

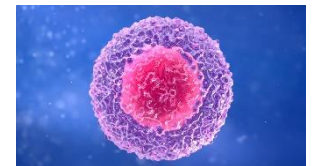


- Patente (z.B.):
 - Verfeinertes Gen-Knock-in und Gen-Knock-out
 - Delivery
- Life Sciences: Kits und Reagenzien für Forscher



CRISPR: Anwendungsmöglichkeiten

- Modifikationen von Zelllinien ¹
 - Krankheitsmodellierung -> Forschung
 - Bessere Erzeugung von Medikamenten, Enzymen... -> Produktion
- Agrikultur ²
 - Züchtung von resistenten Pflanzen
- Biomedizin ³
 - Heilung von kranken Geweben
 - Kampf gegen Krebs (klinische Studien): CAR T Cells
 - Heilung von genetischen Krankheiten, wie Beta-Thalassämie



1. Pickar-Oliver, Adrian, and Charles A. Gersbach. "The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2019): 1.
2. Zhang, Yingxiao, et al. "The emerging and uncultivated potential of CRISPR technology in plant science." *Nature plants* (2019): 1.
3. You, Liting, et al. "Advancements and Obstacles of CRISPR-Cas9 Technology in Translational Research." *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development* (2019).
Skalpelli für die DNA | 26.09.2019

Die Experimente des Dr. He ¹⁻³



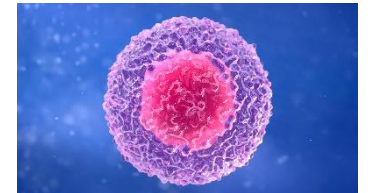
Laut eigenem Bericht:

- Zwillinge Nana, Lulu
- „Immunität gegen HIV“ durch Zuschneiden eines Gens
 - Wissenschaftlich nicht stichhaltig
 - Wahrscheinlich: Schädigung des Immunsystems der Zwillinge
- Mögliche off-Target-Effekte-> Schäden in anderen DNA-Bereichen
- Vermutung von Experten:
 - Gewollt: Erhöhung potenzieller Intelligenz
 - Ungewollt: potenziell verkürzte Lebenszeit
- Ankündigung eines weiteren Forschers

1. "The blind babymaker", Editorial, Nature Biotechnology, 2019
2. "CRISPR babies: when will the world be ready?", Heidi Ledford, Nature, 2019
3. "Baby gene edits could affect a range of traits", David Cyranoski, Nature, 2019
Skalpelli für die DNA | 26.09.2019

„[...] Merck [lehnt] jegliche CRISPR/Cas-vermittelte DNA-Veränderung in humanen Embryonen und damit jegliche Manipulation der menschlichen Keimbahnen ab.“¹

“We call for a global moratorium on all clinical uses of human germline editing — that is, changing heritable DNA (in sperm, eggs or embryos) [...].”²



1. Merck Geschäftsbericht, 2018

2. Lander, Eric S., et al. "Adopt a moratorium on heritable genome editing." (2019): 165.
Skalpell für die DNA | 26.09.2019

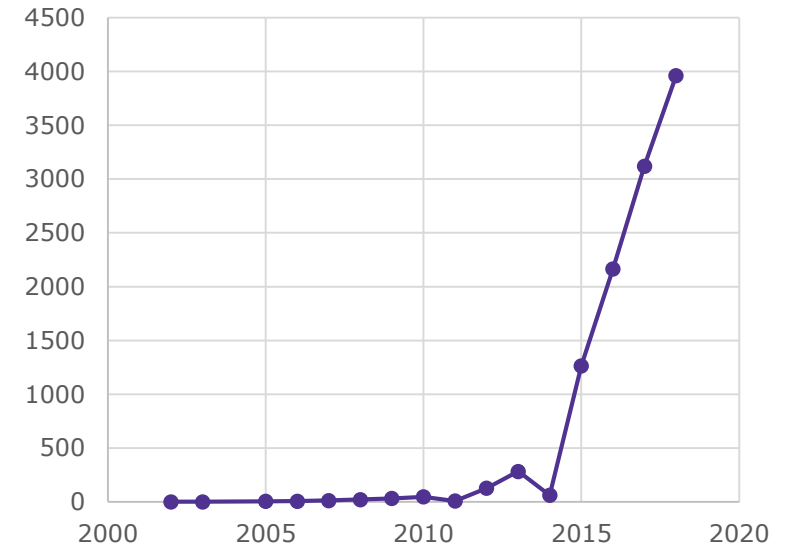
Akademische Forschung, klinische Studien ^{1,2}

- Zahl der Publikationen stark steigend
- Klinische Studien:
 - Modifizierung von Immunzellen ist großes Thema
 - #: China: 10, USA: 6, Europa: 1, Multi-National: 3

NEWS • 11 SEPTEMBER 2019

First CRISPR editing trial results assuage safety concerns

- Größte Hoffnung: Heilung bisher unheilbarer Krankheiten



Showing: 1-23 of 23 studies | 100 studies per page

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions
1	☐	Recruiting	Safety of Transplantation of CRISPR CCR5 Modified CD34+ Cells in HIV-Infected Subjects With Hematological Malignancies	HIV-1-infection
2	☐	Recruiting NEW	Evaluation of CRISPR-based Test for the Rapid Identification of TB in Pulmonary Tuberculosis Suspects	Tuberculosis, Pulmonary
3	☐	Recruiting	NY-ESO-1-redirected CRISPR (TCRendo and PD1) Edited T Cells (NYCE T Cells)	Multiple Myeloma Melanoma Synovial Sarcoma Myxoid/Round Cell Liposarcoma
4	☐	Recruiting	Study of CRISPR-Cas9 Mediated PD-1	Solid Tumor, Adult

PubMed Suchresultat für Query "CRISPR" (abgerufen 12.09.2019) ; clinicaltrials.gov "CRISPR"(abgerufen 12.09.2019)

1. "First CRISPR editing trial results assuage safety concerns", Sara Reardon, Nature, 2019
2. <https://www.sciencenews.org/article/crispr-gene-editor-first-human-clinical-trials> (aufgerufen 16.09.2019); Skalpell für die DNA | 26.09.2019

Zusammenfassend

1. CRISPR ermöglicht zielgenaues Verändern von DNA (Ausschneiden, Ersetzen)
2. CRISPR wird weiter verbessert
3. CRISPR verändert die Welt der Forschung, Produktion und Medizin (gerade!)
4. Die Grenzen werden gerade diskutiert (und überschritten)
5. Öffentlicher Diskurs und sinnvolle Grenzen sind notwendig

