

SYNTAGMA FORSCHUNG · FACHBUCHAUSGABE

CRISPR-Cas - Transdisziplinäres Vollwerk

Wissenschaft, Recht, Ethik, Anwendung und Bildung

Thomas Schüller

ORCID 0009-0003-9799-6747 · FORSCH-PROV0450 · Fachbuchausgabe 1.0 · 14.10.2026

Impressum

Autor	Thomas Schüller, Syntagma Forschung, Wien · ORCID 0009-0003-9799-6747 · forschung@tschueller.com
Kennung	FORSCH-PROV0450
Stand	14.10.2026 · Fachbuchausgabe 1.0
Lizenz	Werkteile CC BY 4.0 (frei auf der Werkseite). Diese Ausgabe – Satz, Zusammenstellung, Anhang S (Syntax-Karte), Anhang L (Lernpfad), Glossar: alle Rechte vorbehalten.
Bezug	syntagma-science.com/werke/crispr-cas-vollwerk/

Die Werkteile bleiben frei zugänglich. Die Fachbuchausgabe bündelt sie mit Syntax-Karte, Lernpfad und Glossar zu einem Lern- und Arbeitsbuch und wird mit jeder neuen Fassung des Werks fortgeschrieben.

Inhalt

- Teil 1: Hauptwerk

CRISPR-Cas — Transdisziplinäres Vollwerk

- [CRISPR-Cas — Transdisziplinäres Vollwerk](#)
 - [Prüfvorbehalt](#)
 - [Ausschlüsse](#)
 - [Analytische Achse: p/6](#)
- [TEIL A — WISSENSCHAFT, RECHT, ETHIK](#)
 - [A1 Biologisch-evolutionäre Grundlage](#)
 - [A2 Klassifikation und Mechanistik](#)
 - [A3 Engineering und Werkzeuggenerationen](#)
 - [A4 Delivery](#)
 - [A5 Off-Target, Sicherheit, Limitationen](#)
 - [A6 Diagnostik](#)
 - [A7 Klinik, somatisch](#)
 - [A8 Keimbahn](#)
 - [A9 Agrar und Tierzucht](#)
 - [A10 Gene Drives und Ökologie](#)
 - [A11 Recht und Regulierung, Schwerpunkt EU und Österreich](#)
 - [A12 Patente und Ökonomie](#)
 - [A13 Ethik, Gerechtigkeit, Wissenschaftstheorie](#)
 - [A14 Alternativen](#)
 - [A15 Bibliometrie und amtliche Zahlen](#)
 - [A16 KI-gestützte Entdeckung und Gestaltung](#)
- [TEIL B — ANWENDUNG, BILDUNG, WERKZEUG, SICHERHEIT](#)
 - [B1 Software](#)
 - [B2 Hardware](#)
 - [B3 DIY-Kits und Community-Labs](#)
 - [B4 Bildung in Österreich und der EU](#)
 - [B5 Sicherheitsleitfaden, schutzorientiert](#)
 - [B6 Handbuch- und Schulungsarchitektur](#)
 - [B7 Eigene Werkzeuge — Spezifikation](#)
 - [B8 Physische Kits aus Eigenfertigung](#)
 - [B9 Verbreitungs- und Finanzierungsmodelle](#)
 - [B10 p/6 über alle Domänen](#)
 - [Abbildungen](#)
- [Abschluss](#)
 - [Diagrammvorschläge](#)
 - [Zu produzierende Vorlagen und Werkzeuge](#)
 - [Interessenkonflikte](#)
 - [Forschungslücken](#)
 - [Rechts-Ampel Österreich](#)
 - [Gesamtquellenverzeichnis](#)
 - [Änderungsprotokoll](#)

CRISPR-Cas — Transdisziplinäres Vollwerk

Prüfvorbehalt

Keine Aussage dieses Werks trägt den Status „verifiziert“ im Sinne einer abgeschlossenen Einzelprüfung. Die Belege sind mit DOI, PMID oder Fundstelle geführt, kapitelweise dort, wo Einzelnachweise nötig sind, im Übrigen gebündelt im Gesamtquellenverzeichnis; zeitkritische Angaben (Regulierung, Klinik, Patentverfahren) sind auf den 24.09.2026 bezogen und altern. Register-Kennzahlen (Kapitel A15) sind vor Veröffentlichung mit Abrufdatum neu zu erheben.

Ausschlüsse

Militärische, waffenbezogene und verteidigungsbezogene Anwendungen sind in keiner Form Gegenstand dieses Werks. Biosecurity und Dual-Use werden, soweit sie berührt sind, ausschließlich auf der Ebene des Gentechnik-, Freisetzungs- und Arbeitnehmerschutzrechts behandelt: Anlagenbindung, Sicherheitsstufen, Anzeige- und Genehmigungspflichten, Aufsicht, Haftung. Ein eigener Abschnitt zu Synthese-Screening und biosecurity-spezifischen Meldewegen ist in v0.2 nicht enthalten und bleibt einer späteren Fassung vorbehalten. Verfahrens-, Parameter-, Stamm- und Methodendetails, die operativ verwertbar wären, sind

ausgeschlossen. Die Sicherheitsteile (B5) sind schutzorientiert: Eindämmung, Recht, Unterweisung.

Analytische Achse: ρ/δ

Das Werk ist Domäneninstanz des Mastertheorems FORSCH-0083. Die Leitfrage lautet in jedem Kapitel: Wer trägt das Risiko (ρ), wer hat die Verfügung (δ), und wo fallen beide auseinander? Die Asymmetrie ρ≠δ ist kein Nebenbefund des CRISPR-Feldes, sondern seine wiederkehrende Struktur — von der Herkunft der mikrobiellen Sequenzressourcen über die Preisbildung zugelassener Therapien bis zur Freisetzungentscheidung über Gene Drives.

TEIL A — WISSENSCHAFT, RECHT, ETHIK

A1 Biologisch-evolutionäre Grundlage

Sachstand

CRISPR-Cas ist ein adaptives Immunsystem der Prokaryoten. Es arbeitet in drei Phasen: **Adaptation** (Cas1-Cas2 erwirbt Spacer aus fremder DNA und integriert sie in das CRISPR-Array), **Expression** (Transkription des Arrays und Reifung zur crRNA) und **Interferenz** (crRNA-geleitete Erkennung und Spaltung des Ziels). Das **PAM** (protospacer adjacent motif) liegt außerhalb der Zielsequenz und ist im eigenen Array nicht vorhanden; es ist damit das Diskriminierungsmerkmal zwischen Selbst und Nicht-Selbst. **Primed adaptation** beschleunigt den Spacer-Erwerb gegen bereits teilweise erkannte Eindringlinge.

Phagen kontern mit **Anti-CRISPR-Proteinen (Acr)**, die Effektoren binden, die DNA-Bindung blockieren oder die Nukleaseaktivität hemmen. Das Ergebnis ist eine fortlaufende Koevolution.

CRISPR ist nur ein Modul im breiteren Abwehrsystem der Prokaryoten. Dazu zählen Restriktions-Modifikations-Systeme, Abortive Infection, CBASS, Thoeris, Gabija, Retrons und Pycsar. Diese Systeme liegen häufig geclustert in genomischen **Defence Islands** — ein Befund, der selbst als Suchheuristik für neue Abwehrsysteme dient (Arbeiten der Sorek-Gruppe).

Evolutionär gehen die Klasse-2-Effektoren auf nicht-CRISPR-Vorläufer zurück: **IscB** und **TnpB** (OMEGA-Systeme) sind die kompakten Ahnen von Cas9 bzw. Cas12; die eukaryotischen **Fanzor**-Nukleasen zeigen, dass RNA-geleitete DNA-Spaltung nicht auf Prokaryoten beschränkt ist.

Offene und umstrittene Punkte

Die Ableitung Cas9–IscB und Cas12–TnpB gilt als gut gestützt. Weniger geklärt ist die Funktion vieler abgeleiteter CRISPR-Varianten, die keine Immunfunktion mehr ausüben, sondern RNA-geleitete Transposition oder Signalgebung leisten; die Klassifikationsarbeit vermerkt diese Lücke ausdrücklich.

ρ/δ-Notiz

Die Sequenzressource — Mikroben aus Böden, Gewässern, Thermalquellen weltweit — ist geografisch breit verteilt, überwiegend außerhalb der späteren Verwertungszentren. Die Verfügung über ihre Kommodifizierung (Patente, Produkte) liegt anderswo. Dies ist der Ausgangspunkt der DSI/Nagoya-Debatte (A13) und die erste ρ/δ-Spreizung des Feldes, zeitlich noch vor jeder Anwendung.

Quellen

Makarova KS, Wolf YI, Iranzo J et al., *Nat Rev Microbiol* 18:67–83 (2020), DOI 10.1038/s41579-019-0299-x — Förderung: intramurale Mittel US NIH/NLM; Interessenlage: F. Zhang ist Koautor und Miterfinder von Broad-Patenten. · Koonin EV, Makarova KS, *Phil Trans R Soc B* 374:20180087 (2019), DOI 10.1098/rstb.2018.0087.

A2 Klassifikation und Mechanistik

Sachstand

Die Klassifikation nach Makarova/Koonin ordnet die Systeme in **2 Klassen, 7 Typen und 46 Subtypen** (Stand 06.11.2025; 2020

waren es 6 Typen und 33 Subtypen, 2015 fünf Typen und 16 Subtypen — die Zahl wächst mit der Metagenomik). Die Revision von 2025 führt **Typ VII** neu ein, dessen Effektor **Cas14** eine Metallo-β-Lactamase-Nuklease der β-CASP-Familie ist; eine C-terminale Domäne ähnelt strukturell dem C-Terminus von Cas10, was auf eine evolutionäre Verbindung zu Typ III deutet. **Klasse 1** nutzt Multiprotein-Effektorkomplexe, **Klasse 2** einen einzigen großen Effektor; letzteres macht Klasse 2 werkzeugauglich.

Mechanistisch bindet der Effektor zunächst das PAM, öffnet dann die Duplex-DNA und bildet einen **R-Loop** aus RNA-DNA-Heteroduplex und verdrängtem Nichtziel-Strang. Die Spezifität entsteht aus PAM-Erkennung und der Seed-Region der Guide; Fehlpaarungen weit vom PAM werden eher toleriert als nahe.

Vergleichstabelle der Typen

Klasse/Typ	Effektor	Guide	Ziel	PAM/PFS	Schnittprodukt	Anwendungsprofil
1 / I	Cascade + Cas3	crRNA	dsDNA	5′-PAM	prozessiver Abbau, lange Deletionen	große Deletionen, Diagnostik (CONAN)
1 / III	Cas10-Komplex (Csm/Cmr)	crRNA	RNA und transkriptionsgekoppelt DNA	rPFS	Cas10 erzeugt cyclische Oligoadenylate (cOA)	cOA-Signalgebung zu Csm6/Card1
1 / IV	Csf-Komplex	crRNA	meist DNA	—	meist nukleasefrei	plasmidgebunden, Konkurrenz
2 / II	Cas9	sgRNA	dsDNA	3′-NGG (SpCas9)	glatter Doppelstrangbruch	Standardwerkzeug, Klinik
2 / V	Cas12a/b/e/f/k	crRNA	dsDNA, kollateral ssDNA	5′-TTTV (Cas12a)	versetzter Schnitt	Diagnostik (DETECTR), CAST
2 / VI	Cas13a-d	crRNA	ssRNA	PFS	kollaterale RNA-Spaltung	Diagnostik (SHERLOCK), RNA-Eingriff
2 / VII	Cas14 (β-CASP)	crRNA	RNA	—	Metallo-β-Lactamase-Aktivität	2025 neu beschrieben, Anwendung offen

Offene und umstrittene Punkte

Die Subtypgrenzen sind fließend und werden mit jedem Metagenom-Durchlauf verschoben; allein zwischen 2020 und 2025 kamen ein Typ und dreizehn Subtypen hinzu. Für Typ VII liegt bislang keine belastbare Anwendungsperspektive vor. Umstritten ist die therapeutische Nutzbarkeit der Typ-VI-Kollateralaktivität in menschlichen Zellen: Sie ist diagnostisch der Wirkmechanismus, therapeutisch ein Toxizitätsrisiko.

p/δ-Notiz

Die Klassifikationsarbeit ist offen publiziert und frei nachnutzbar; die Verfügung über die jeweils leistungsfähigsten Effektoren ist patentbelegt (A12). Offene Wissensbasis und geschlossene Verwertung liegen unmittelbar nebeneinander.

Quellen

Makarova KS, Shmakov SA, Wolf YI, Mutz P, Altae-Tran H, Beisel CL et al., „An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems including rare variants“, *Nat Microbiol* 10(12):3346–3361 (06.11.2025), DOI 10.1038/s41564-025-02180-8 · Makarova et al. 2020, DOI 10.1038/s41579-019-0299-x · Koonin EV, Makarova KS, Zhang F, *Curr Opin Microbiol* 37:67–78 (2017), PMID 28605718.

A3 Engineering und Werkzeuggenerationen

Sachstand

Vom SpCas9-Grundwerkzeug führen vier Entwicklungslinien weg. **Erstens** kompaktere Orthologe (SaCas9, CjCas9) für die AAV-Verpackung. **Zweitens** Spezifitäts- und PAM-Varianten: eSpCas9, SpCas9-HF1, HypaCas9, evoCas9, Sniper-Cas9 auf der Fidelity-Seite; xCas9, SpCas9-NG, SpRY auf der PAM-Seite bis nahe an PAM-Freiheit. **Drittens** katalytisch veränderte Fassungen: Nickasen (Cas9n) und dCas9 als Bindeplattform für CRISPRi/CRISPRa und Epigenom-Editoren. **Viertens** die Editoren ohne Doppelstrangbruch.

Base Editing installiert Punktmutationen ohne Doppelstrangbruch: Cytosin-Basen-Editoren (CBE, Komor et al. 2016) und Adenin-Basen-Editoren (ABE, Gaudelli et al. 2017, später ABE8e), dazu CGBE für Transversionen.

Prime Editing (Anzalone et al. 2019) nutzt Cas9-Nickase plus Reverse Transkriptase und eine pegRNA als Vorlage. Die Generationen reichen bis **PE7**: Yan J et al., „Improving prime editing with an endogenous small RNA-binding protein“, *Nature* 628(8008):639–647 (2024), DOI 10.1038/s41586-024-07259-6, PMID 38570691 — das Adamson-Labor identifizierte in genomweiten Screens das RNA-bindende La-Protein als stärksten Mediator des Prime Editing und erreichte mit der N-terminalen La-Domäne am Editor eine mediane 21,2-fache Verbesserung gegenüber PEmax in U2OS-Zellen bei transient exprimierten pegRNAs (5,5-fach mit epegRNAs, 2,3-fach in primären humanen T-Zellen). **twinPE**, **PASTE** und **eePASSIGE** erweitern auf gengroße Insertionen; eePASSIGE (Pandey, Gao et al., *Nat Biomed Eng* 2024, DOI 10.1038/s41551-024-01227-1) nutzt eine kontinuierlich evolvierte Bxb1-Rekombinase.

Epigenom-Editing (dCas9-DNMT3A, -TET1, -p300, CRISPRoff/CRISPRon) verändert Genaktivität ohne Sequenzänderung, teils vererbbar über Zellteilungen und reversibel. **RNA-Editing** (REPAIR, RESCUE) arbeitet über dCas13. **CAST/INTEGRATE** und **Bridge-RNA-Rekombinasen** setzen programmierbare Insertionen. **CRISPR-Screens** und **Perturb-seq** verbinden systematische Störung mit Einzelzell-Auslese.

Vergleichstabelle der Editorklassen

Klasse	Doppelstrangbruc h	Erreichbare Änderung	Reparaturweg	Delivery-Hürde	Klinischer Stand (09/2026)
Nuklease (Cas9/Cas12)	ja	Knock-out, HDR- Knock-in	NHEJ / MMEJ / HDR	mittel	zugelassen (exa-cel)
Base Editor (CBE/ABE)	nein (Nick)	Punktmutation, v. a. Transitionen	Basenexzision, Mismatch-Reparatur	groß	Phase 1–2 (VERVE- 102, n=1-Fall)
Prime Editor (PE2– PE7)	nein (Nick)	alle Punktmutationen, kleine Insertionen/Deletion en	pegRNA-templatiert	sehr groß	erste klinische Programme
Epigenom (CRISPRoff/on)	nein	reversible Stilllegung/Aktivierung	keine Sequenzänderung	groß	präklinisch
CAST / Bridge- Rekombinase	nein	gerichtete große Insertion	Transposition/Rekom bination	sehr groß	präklinisch

Offene und umstrittene Punkte

Die Abwägung zwischen Effizienz und Sicherheit ist nicht entschieden: Höhere Prime-Editing-Effizienz wird teils über destabilisierte Reverse-Transkriptase-Domänen erkaufte. Base-Editor-Off-Targets auf RNA-Ebene und Bystander-Edits in der Zielregion sind je nach Editorvariante unterschiedlich stark ausgeprägt und Gegenstand fortlaufender Methodenstreitigkeit.

p/δ-Notiz

Forschungswerkzeuge werden über Addgene und MTA breit verteilt: Die δ-Schwelle für akademische Nutzung ist niedrig. Die therapeutische Nutzung derselben Werkzeuge ist patent- und kapitalgebunden; dieselbe Technik hat also je nach Verwendungskontext völlig unterschiedliche Zugangsschranken.

Quellen

Yan J et al., *Nature* (2024), DOI 10.1038/s41586-024-07259-6, PMID 38570691 · Pandey S, Gao XD et al., *Nat Biomed Eng* (2024), DOI 10.1038/s41551-024-01227-1 — Förderung NIH, Gates Foundation, HHMI; Interessenlage: D. Liu ist Mitgründer von Prime Medicine, Beam Therapeutics und Editas.

A4 Delivery

Sachstand

Die Trägerfrage entscheidet über Reichweite, Dosierbarkeit und Risikoprofil stärker als die Wahl des Editors.

Vektor	Kapazität	ex/in vivo	Immunogenität	Wiederholungs dosis	Gewebe	Typische Anwendung
AAV	ca. 4,7 kb	in vivo	prä-existente Anti-Kapsid-Antikörper	stark erschwert	Auge, Leber, ZNS, Muskel	EDIT-101 (subretinal)
Lentivirus	ca. 8–10 kb	ex vivo	integrierend, Insertionsrisiko	entfällt	Blutstammzellen, T-Zellen	CAR-T, lovo-cel
LNP (mRNA)	groß	in vivo	transient	möglich	überwiegend Leber	nex-z, VERVE-102
eVLP / VLP	Protein/RNP	in vivo	gering, kurze Verweildauer	offen	variabel	präklinisch
RNP-Elektroporation	RNP	ex vivo	minimal, kurze Halbwertszeit	entfällt	Zellprodukt	exa-cel-Herstellung

Offene und umstrittene Punkte

LNP erlauben Titration und Wiederholung, konzentrieren aber die Dosis in der Leber — die Lebertoxizität ist damit der zentrale Sicherheitsengpass der in-vivo-Linie (siehe A7, MAGNITUDE). Für AAV ist die prä-existente Immunität gegen verbreitete Serotypen eine Ausschlussursache für einen relevanten Anteil der Patienten; belastbare, vergleichbare Prävalenzzahlen über Populationen hinweg fehlen.

p/δ-Notiz

Der Übergang von ex vivo zu in vivo verlagert das Risiko aus dem kontrollierten Herstellungsschritt in den Körper des Patienten, während die Verfügung über Vektorplattform, Dosis und Abbruchkriterien beim Sponsor bleibt.

A5 Off-Target, Sicherheit, Limitationen

Sachstand

Die Off-Target-Frage ist methodisch zweigeteilt: empirische Assays und rechnergestützte Vorhersage.

Assay	Prinzip	Kontext	Empfindlichkeit	Systematische Grenze
GUIDE-seq	Einbau eines dsODN-Markers an Bruchstellen	lebende Zellen	hoch	benötigt effiziente Transfektion
CIRCLE-seq / CHANGE-seq	Spaltung zirkularisierter genomischer DNA	zellfrei	sehr hoch	überschätzt zelluläre Off-Targets
DISCOVER-seq	MRE11-ChIP an Reparaturstellen	Zellen und in vivo	hoch	erfasst nur aktive Reparatur
SITE-seq	biochemischer Verdau, Affinitätsanreicherung	zellfrei	hoch	Chromatinkontext fehlt
Digenome-seq	in-vitro-Verdau plus Ganzgenomsequenzierung	zellfrei	hoch	Kosten, Tiefe
Vorhersage (CFD, Elevation, DeepCRISPR)	Modell auf Trainingsdaten	in silico	variabel	Trainingsdaten-Bias, Zelltypabhängigkeit

Jenseits der Punkt-Off-Targets sind **On-Target-Komplikationen** dokumentiert: große Deletionen, chromosomale Translokationen, Chromothripsis, Aneuploidie, p53-vermittelte Schadensantwort (die Zellen mit intaktem p53 gegenüber p53-defizienten benachteiligt und damit selektionswirksam ist) sowie Mosaizismus bei Eingriffen in frühe Embryonalstadien. FDA und EMA haben Leitlinien zu genomeditierten Produkten veröffentlicht, die eine Off-Target-Charakterisierung verlangen.

Offene und umstrittene Punkte

Ob rechnergestützte Vorhersage für die Zulassung genügt oder empirische Assays verpflichtend sein müssen, ist regulatorisch nicht einheitlich entschieden. Ebenso offen: welche Assay-Kombination als Mindeststandard gilt, da die Verfahren systematisch unterschiedliche Fehlerrichtungen haben (zellfrei überschätzt, zellulär unterschätzt).

p/δ-Notiz

Das Off-Target-Risiko trägt der Patient. Die Verfügung über Auswahl, Tiefe und Auslegung der Nachweisverfahren liegt beim Sponsor, kontrolliert durch die Zulassungsbehörde. Der Patient hat auf diese Methodenwahl keinen Zugriff und meist keine Einsicht.

A6 Diagnostik

Sachstand

Die Kollateralaktivität der Typen V und VI ist diagnostisch nutzbar: Nach Bindung des Ziels spaltet der Effektor unspezifisch Reporter-Nukleinsäuren, was ein Fluoreszenz- oder Lateral-Flow-Signal erzeugt.

SHERLOCK (Cas13a; Gootenberg JS et al., *Science* 356:438–442 (2017), DOI 10.1126/science.aam9321) und **DETECTR** (Cas12a; Chen JS et al., *Science* 2018) kombinieren dies mit isothermaler Vorverstärkung (RPA oder LAMP) und erreichen attomolare Empfindlichkeit bei Einzelbasen-Auflösung. **STOPCovid** war eine vereinfachte SARS-CoV-2-Variante.

Klinische Validierung: Patchsung M et al., *Nat Biomed Eng* 4:1140–1149 (2020), DOI 10.1038/s41551-020-00603-x, berichten für den SHERLOCK-Assay auf SARS-CoV-2 eine Spezifität von 100 % bei einer Nachweisgrenze von 42 RNA-Kopien pro Reaktion. Über den gesamten Viruslastbereich beträgt die Sensitivität 96 % in der Fluoreszenzauslesung und 88 % im Lateral-Flow-Format; die häufig zitierten 97 bis 100 % gelten nur für Proben innerhalb der Nachweisgrenze.

Verfahren	Empfindlichkeit	Gerätebedarf	Zeit	Einzelbasen-Auflösung
RT-PCR	sehr hoch	Thermocycler	1–3 h	über Sondendesign
LAMP	hoch	Heizblock	30–60 min	begrenzt
SHERLOCK / DETECTR	sehr hoch (mit Vorverstärkung)	Heizblock, Lateral Flow	30–60 min	ja

Offene und umstrittene Punkte

Der Instrumentenvorteil wird durch die Notwendigkeit der Vorverstärkung relativiert; ohne sie fällt die Empfindlichkeit deutlich. Die Marktdurchdringung blieb trotz der Pandemie-Zulassungen gering — die Gründe (Reagenzienkette, IP, Erstattung, Konkurrenz durch Antigentests) sind nicht abschließend untersucht.

p/δ-Notiz

Point-of-Care-Diagnostik verspricht eine Verlagerung der Verfügung zum Anwender und zum Versorgungsort. Realisiert wird das nur, wenn IP-Lage und Reagenzienversorgung das zulassen; sonst bleibt die Verfügung beim Lizenzinhaber, während der Nutzen lokal versprochen wird.

A7 Klinik, somatisch

Sachstand

Casgevy / exa-cel (exagamglogene autotemcel; Vertex und CRISPR Therapeutics) ist die erste zugelassene CRISPR-Therapie. Ex vivo

werden autologe hämatopoetische Stammzellen am *BCL11A*-Erythroid-Enhancer editiert, was fetales Hämoglobin reaktiviert. Zulassungen: MHRA November 2023, FDA 08.12.2023 für Sichelzellkrankheit, danach Beta-Thalassämie, EU Februar 2024. Der Listenpreis beträgt **2,2 Mio USD**. Der lentivirale Konkurrent **Lyfgenia / lovo-cel** (bluebird bio) liegt bei 3,1 Mio USD und trägt eine Blackbox-Warnung wegen hämatologischer Malignität.

Die reale Versorgungslage bleibt hinter der Zulassung zurück. Unternehmensangaben (nur zur Auffindung angeführt, keine peer-reviewte Quelle) nennen für das Jahr 2025 weltweit 147 erste Zellentnahmen bei Patienten mit Sichelzellkrankheit oder transfusionsabhängiger Thalassämie und 64 Infusionen. Ursachen sind Konditionierungstoxizität (myeloablative Vorbehandlung mit Infertilitätsrisiko), Zentrumsverfügbarkeit und Erstattung.

Sponsor	Programm	Indikation	Editor	Delivery	Phase / Stand 09/2026
Vertex / CRISPR Tx	exa-cel (Casgevy)	Sichelzell, Beta-Thalassämie	Cas9-Knock-out (BCL11A-Enhancer)	ex vivo, Elektroporation	zugelassen
bluebird bio	lovo-cel (Lyfgenia)	Sichelzell	lentiviral (kein CRISPR)	ex vivo	zugelassen, Blackbox
Intellia	nex-z (NTLA-2001)	ATTR-Amyloidose	Cas9-Knock-out (TTR)	LNP in vivo	Phase 3 MAGNITUDE, nach Hold wieder aufgenommen (03/2026)
Intellia	lonvo-z (NTLA-2002)	hereditäres Angioödem	Cas9-Knock-out (KLKB1)	LNP in vivo	Phase 3 HAELO positiv (27.04.2026), rollierende BLA
Verve / Eli Lilly	VERVE-102	Hypercholesterinämie (PCSK9)	Adenin-Base-Editor	GalNac-LNP	Phase 1 publiziert, Phase 2
Verve / Eli Lilly	VERVE-101	HeFH / ASCVD	ABE (PCSK9)	LNP	deprioritisiert
Verve / Eli Lilly	VERVE-201	refraktäre Hypercholesterinämie	ABE (ANGPTL3)	GalNac-LNP	Phase 1b
CRISPR Tx	CTX110 / CTX130	Lymphom / solide Tumoren	allogene Cas9-CAR-T	ex vivo	klinisch
Great Ormond Street	base-edited CAR-T	T-ALL (Fall Alyssa)	Base-Editor	ex vivo	Einzelfall, danach Studie
Excision Bio	EBT-101	HIV	Cas9 multiplex	AAV	Phase 1
YolTech	YOLT-101	heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	Adenin-Base-Editor (PCSK9)	LNP	Phase 1 publiziert (03/2026)
Editas	EDIT-101 (Brilliance)	LCA10 (CEP290)	Cas9	AAV subretinal	eingestellt

Sicherheitseignis MAGNITUDE und Wiederaufnahme. Ein am 30.09.2025 mit nex-z dosierter Patient der ATTR-Kardiomyopathie-Studie entwickelte eine Grad-4-Erhöhung der Lebertransaminasen mit erhöhtem Gesamtbilirubin; gemeldet wurde das Ereignis am 24.10.2025. Intellia pausierte MAGNITUDE und MAGNITUDE-2 am 27.10.2025; die FDA verhängte am 29.10.2025 einen klinischen Hold; der Patient verstarb am 05.11.2025. Die FDA hob den Hold für MAGNITUDE-2 am 27.01.2026 und für MAGNITUDE am 02.03.2026 auf. Beide Studien laufen seither unter zusätzlichen Auflagen weiter: verschärftes Monitoring der Leberwerte, Handlungsanweisung zur kurzzeitigen Steroidgabe bei erhöhten Transaminasen, Ausschluss von Patienten mit bestimmten Leberauffälligkeiten, mit kürzlicher kardiovaskulärer Instabilität und mit einer Ejektionsfraktion unter 25 % beim Screening. Belege sind Unternehmensmitteilungen und Fachberichterstattung (nur zur Auffindung angeführt); eine peer-reviewte Falldarstellung lag am 24.09.2026 nicht vor. Dies ist der schwerste bekannte Sicherheitsvorfall einer in-vivo-CRISPR-Studie; die Wiederaufnahme unter Auflagen ist zugleich der bislang einzige dokumentierte Fall, in dem ein solches Ereignis in nachgeschärfte Studienbedingungen überführt wurde.

VERVE-102. Vafai SB, Täubel J, Ashdown T et al., „In Vivo Base Editing of PCSK9 with VERVE-102 for Hypercholesterolemia“, *N Engl J Med* 395(7):648–659 (13.08.2026), DOI 10.1056/NEJMoa2601283, PMID 42187087 (online 25.05.2026). Phase 1, 35 Teilnehmer mit mindestens 28 Tagen Nachbeobachtung: dosisabhängige mittlere LDL-C-Senkung von 9 bis 62 %, PCSK9-Senkung 51 bis 88 %; keine dosislimitierende Toxizität, keine Todesfälle; leichte infusionsbedingte Reaktionen bei 7 Teilnehmern (20 %). Finanzierung durch Verve Therapeutics, seit Juli 2025 Tochter von Eli Lilly — Interessenkonflikt. Der Vorgänger **VERVE-101** wurde nach transientser Grad-3-ALT-Erhöhung und Thrombozytopenie in der 0,45-mg/kg-Kohorte (gemeldet April 2024) deprioritisiert; eine

dedizierte peer-reviewte Primärpublikation der Heart-1-Studie existiert nicht, die Daten stammen aus einem AHA-2023-Kongressabstract und Firmenmitteilungen. Peer-reviewt liegt dazu nur ein Editorial vor: Horie T, Ono K, *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 10(2):89-90 (2024), DOI 10.1093/ehjcvp/pvad103.

Übernahme Verve durch Eli Lilly. Angekündigt am 17.06.2025: 10,50 USD je Aktie in bar (rund 1,0 Mrd USD) zuzüglich eines bedingten Wertrechts (CVR) von bis zu 3,00 USD je Aktie, in Summe bis rund 1,3 Mrd USD. Vollzug über Übernahmeangebot, Erwerbsdatum 25.07.2025 laut SEC-Meldungen von Lilly (Form 10-Q/10-K FY2025); Nettzahlung abzüglich erworbener Barmittel 549,4 Mio USD. Zentrales erworbenes IPR&D-Asset ist VERVE-102.

Zweites in-vivo-Base-Editing-Programm. Neben VERVE-102 liegt seit 03.03.2026 eine zweite peer-reviewte Phase-1-Publikation zum in-vivo-Base-Editing von PCSK9 vor: YOLT-101 (YoTech Therapeutics, China), *Nat Med* 32:1045-1051 (2026), DOI 10.1038/s41591-026-04254-4, Studienregistrierung NCT06458010. Bei sechs Teilnehmern sank in der höchsten Dosisgruppe PCSK9 um 74,4 % und LDL-C um 52,3 % nach 24 Wochen, ohne Ereignisse des Grades 3 oder höher und ohne Off-Target-Nachweis. Damit existiert eine von VERVE unabhängige Datenlage aus einem nicht-westlichen Entwicklungsprogramm.

Personalisierte n=1-Therapie. Musunuru K, Grandinette SA, Wang X et al., „Patient-Specific In Vivo Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease“, *N Engl J Med* 392(22):2235-2243 (12.06.2025), online 15.05.2025, DOI 10.1056/NEJMoa2504747. Der Säugling KJ Muldoon (geboren 01.08.2024) mit schwerem CPS1-Mangel erhielt eine eigens konstruierte in-vivo-Base-Editing-Therapie per LNP; die erste Dosis erfolgte am 25.02.2025, die Entwicklung dauerte rund sechs Monate, die Entlassung erfolgte am 03.06.2025. Förderung: NIH Somatic Cell Genome Editing (U01TR005355, U19NS132301), R35HL145203 und weitere, Milky Way Research Foundation; Partner IGI, Mass General Brigham, Danaher, Acuitas — Interessenlage entsprechend.

Offene und umstrittene Punkte

Erstens Preis und Zugang: Eine ICER-Bewertung verortete die kosteneffektive Schwelle für exa-cel bei rund 1,35 bis 2,05 Mio USD, der Listenpreis liegt darüber; Befürworter verweisen auf Einmalgabe und vermiedene Lebenszeitkosten, Kritiker auf Erstattungsbarrieren gerade bei Sichelzellpatienten. Zweitens die Generalisierbarkeit von n=1-Plattformen: Die regulatorische Debatte über bespoke therapies ist offen (Almendro-Vázquez/Kassim, *Clin Transl Med* 2025, DOI 10.1002/ctm2.70515 — Autorenbindung an Danaher). Drittens, ob die LNP-Lebertoxizität klassenweit oder programmspezifisch ist; der MAGNITUDE-Fall steht einem unauffälligen VERVE-102-Sicherheitsprofil gegenüber.

p/δ-Notiz

Der Extremfall der Asymmetrie. Der Patient trägt Letalrisiko, Konditionierungsfolgen und Zugangsausschluss. Die Verfügung über Herstellung, Preis, Studiendesign, Abbruchentscheidung und Datenhoheit liegt bei Sponsor und Behörde. Bei der Sichelzellkrankheit, die überwiegend Menschen afrikanischer Abstammung betrifft und historisch unterfinanziert war, verlängert der Preis eine bestehende Ungleichheit in die Therapieära hinein.

A8 Keimbahn

Sachstand

He Jiankui gab Ende November 2018 die Geburt CRISPR-editierter Zwillinge bekannt (CCR5-Deletion, Ziel HIV-Resistenz); ein drittes Kind folgte. Die Reaktion der Fachwelt war nahezu einhellig ablehnend: unzureichende Indikation, Mosaizismus, unklare Einwilligung, fehlende Sicherheitsbasis. Im Dezember 2019 wurde He in China wegen illegaler medizinischer Praxis zu drei Jahren Haft verurteilt.

Governance-Antworten: der Bericht der internationalen Kommission von NASEM und Royal Society (2020), das Rahmenwerk des WHO-Expertenkomitees (2021), die ISSCR-Leitlinien sowie der Third International Summit in London (2023), der vererbare Eingriffe weiterhin als unverantwortlich einstufte.

Baylis F, Darnovsky M, Hasson K, Krahn TM, *CRISPR J* 3(5):365-377 (2020), DOI 10.1089/crispr.2020.0082, mit Korrektur 2021 (DOI 10.1089/crispr.2020.0082.correx), kartierten 106 Staaten: 96 haben einschlägige Regelwerke; die Oviedo-Konvention verbietet vererbare Keimbahnänderung für ihre Vertragsstaaten.