

PREMIO NOBEL EN QUÍMICA 2020 Editando genes con CRISPR-Cas9*

NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2020 Editing genes with CRISPR-Cas9*

Kira Welter

Wiley-VCH, 47877-Alemania
kwelter@wiley.com

Recibido: 03-04-2021

Aceptado: 01-05-2021

[*] La versión original de este artículo fue publicada en alemán en la revista Chemie in unserer Zeit.¹

Resumen

La tijera genética CRISPR-Cas9 es considerada un arma infalible en la bioquímica. Con este método es posible modificar el material genético en humanos, animales, plantas y microorganismos con una precisión, rapidez y simplicidad inigualables. Todo esto la convierte en una portadora de esperanza en las áreas de la medicina y la agroindustria. En el 2012, cuando Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier (Fig. 1) presentaron el procedimiento por primera vez, muchos científicos supieron que se trataba de una revolución en la ingeniería genética. Ahora, varios años después, las dos científicas han recibido el Premio Nobel de Química por este importante descubrimiento. Con la ayuda de la técnica CRISPR-Cas9 es posible investigar el origen de enfermedades como la diabetes o el Alzheimer o cultivar plantas que sean más resistentes al calor, la sequía o varios tipos de parásitos. El potencial de la tijera genética pareciera ser ilimitado, pero este método también podría ser usado para "confeccionar" seres humanos al gusto, lo cual genera muchas interrogantes éticas y ya ha causado varios conflictos legales.

Palabras claves: Premio Nobel de Química 2020, Tijera genética, Emmanuelle Charpe, Jennifer A. Doudna.

Abstract

The CRISPR-Cas9 genetic scissors are considered an infallible weapon in biochemistry. With this method it is possible to modify genetic material in humans, animals, plants and microorganisms with unrivalled precision, speed and simplicity. All this makes her a bearer of hope in the areas of medicine and agribusiness. In 2012, when Jennifer Doudna and Emmanuelle Charpentier (Fig. 1) first presented the procedure, many scientists knew it was a revolution in genetic engineering. Now, several years later, the two scientists have been awarded the Nobel Prize in Chemistry for this important discovery. With the help of the CRISPR-Cas9 technique, it is possible to investigate the origin of diseases such as diabetes or Alzheimer's disease or to cultivate plants that are more resistant to heat, drought or various types of parasites. The potential of the genetic scissors seems to be unlimited, but this method could also be used to "tailor" human beings to taste, which raises many ethical questions and has already caused several legal disputes.

Keywords: Nobel Prize in Chemistry 2020, Genetic scissors, Emmanuelle Charpe, Jennifer A. Doudna.

Kira Welter: Dr. rer. nat. (Fisicoquímica y Electroquímica, Universidad Heinrich-Heine Düsseldorf, Alemania), licenciada en Química (Universidad de los Andes, Venezuela), miembro del personal editorial de John Wiley&Sons. e-mail: kwelter@wiley.com

Introducción

La técnica que fue honrada el año pasado con el Premio Nobel en Química ha aparecido varias veces en los titulares de las noticias.² Durante los últimos años, el enorme potencial del método CRISPR-Cas9 ha sido oscurecido varias veces por diversos escándalos. El caso más conocido es una noticia proveniente de China³ diciendo que un científico local había supuestamente creado los primeros bebés manipulados genéticamente. Las alegaciones del investigador generaron indignación a nivel mundial en el 2018, pero también ha habido largas disputas sobre patentes entre instituciones estadounidenses⁴ que han contribuido a disminuir la emoción relacionada con este revolucionario descubrimiento. Lo cierto es que la tijera genética abre innumerables oportunidades en la medicina.

El procedimiento ya ha sido utilizado para tratar pacientes con enfermedades hereditarias como la anemia de células falciformes —una alteración crónica de la sangre que hace que los glóbulos rojos se deformen hasta adquirir apariencia de hoz. Un grupo de científicos también logró modificar las células T del sistema inmune empleando este método para tratar un paciente con cáncer. Las ganadoras del Premio Nobel en Química 2020, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, contribuyeron con su trabajo en forma decisiva a esta revolución genética.



Fig. 1 **Emmanuelle Charpentier** [Instituto Max Planck, Centro de Investigación para la Ciencia de los Agentes Patógenos. Hallbauer & Fioretti, Braunschweig, Alemania] y **Jennifer A. Doudna** [Universidad de California, USA] **recibieron el Premio Nobel en Química 2020.**

El descubrimiento del sistema CRISPR-Cas

"Charpentier y Doudna fueron las primeras en definir todos los elementos necesarios para poder utilizar un sistema CRISPR-Cas9 bacteriano como herramienta de edición de genes en cualquier otro organismo" dice Lluís Montoliu, un experto en genética que trabaja en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) en España. "El Premio Nobel es un reconocimiento muy merecido por sus logros y aportes en esta área". Pero Montoliu agrega que también hay otros científicos que han jugado un papel importante. Uno de ellos es el microbiólogo Francisco Mojica de la Universidad de Alicante. Sin él, no existiría CRISPR.

En 1993, el investigador español descubrió unas secuencias repetitivas de ADN inusuales en el genoma de la arquea *Haloferax mediterranei*^{5a} (un organismo unicelular) y varios años después demostró que este tipo de secuencias están presentes en forma generalizada en los procariotas — organismos como las bacterias y las arqueas que no poseen un núcleo celular.⁶ En 1987, un grupo japonés había observado algo parecido en la bacteria *Escherichia coli*.^{5b}

En el año 2002, Mojica y el holandés Ruud Jansen introdujeron el concepto CRISPR (una abreviación de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) para describir estas extrañas secuencias, las cuales están compuestas de sucesiones de bases que se repiten en intervalos regulares y asemejan palíndromos, o sea palabras como ama, oso o radar que se leen y escriben igual en ambas direcciones (Fig. 2). Jansen también estuvo involucrado en la identificación de los genes asociados a CRISPR (llamados Cas).⁷ Esos son genes que siempre están presentes cerca de una secuencia CRISPR y juegan un papel importante en la función de la tijera genética.

Sin embargo, la tarea exacta del dúo CRISPR-Cas no fue clarificada sino varios años después cuando científicos descubrieron que este sistema protege a los microorganismos de infecciones. Es como un mecanismo de defensa adaptable que se "acuerda" de ataques previos por parte de virus y otros cuerpos extraños para proporcionarle a los procariotas una forma de inmunidad

adquirida. En caso de una nueva infección, el sistema reconoce los ácidos nucleicos invasores y los destruye.⁸⁻¹⁰

Francisco Mojica explica que la herramienta biogenética CRISPR-Cas9 se basa en este sistema natural. "Guiado por moléculas de ARN pequeño apropiadas, el Cas9 nativo puede cortar prácticamente cualquier secuencia de ADN en todos los tipos de células con gran precisión. Después, la región alrededor de la ruptura puede ser modificada —o editada— con ayuda de los mecanismos celulares encargados de reparar el ADN." Mujica añade que ahora existen derivados sintéticos de Cas9 que permiten realizar

alteraciones precisas en las moléculas de ADN sin necesidad de cortarlas.¹¹

El mecanismo de defensa adaptivo de las bacterias

La primera vez que Jennifer Doudna escuchó sobre el nuevo sistema CRISPR fue en el 2006. En esa época ya ella dirigía un grupo de investigación en el Universidad de California, Berkeley (USA) donde estudiaba la interferencia por ARN (o ribointerferencia), un mecanismo importante presente en humanos, animales, plantas y hongos por medio del cual se suprime la expresión

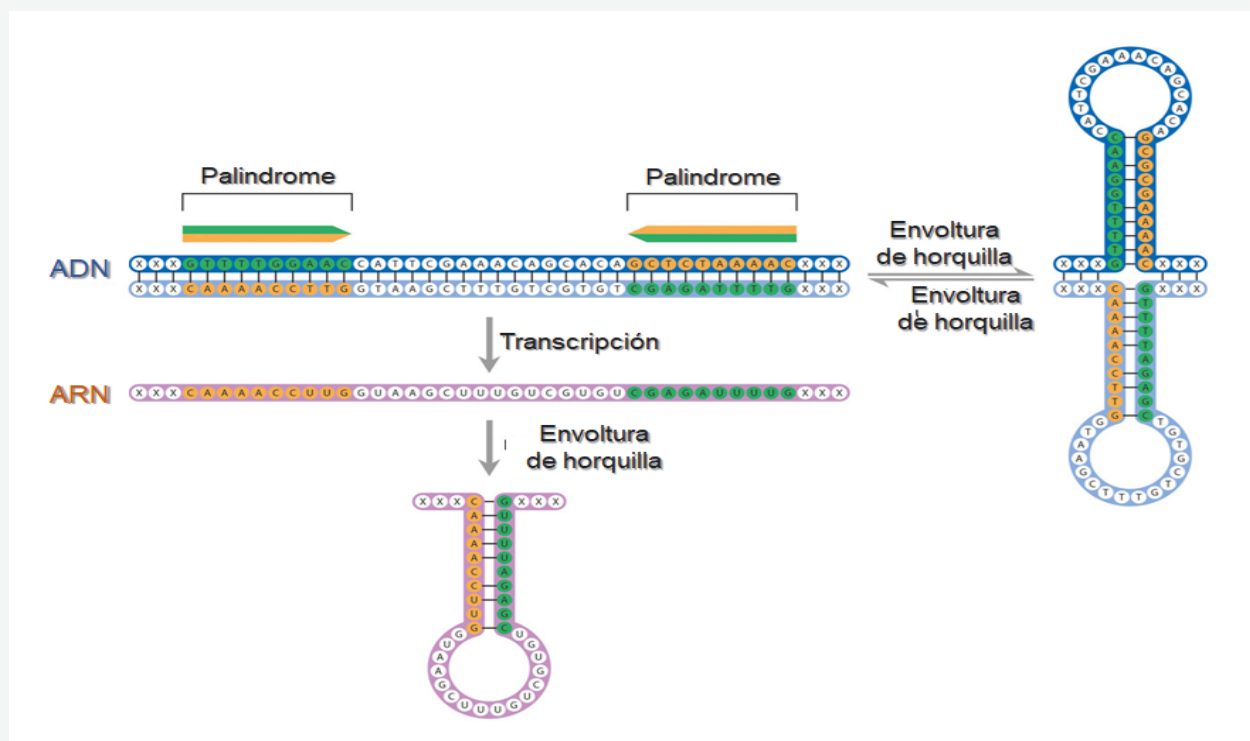


Fig. 2 Secuencia palindrómica en el material genético de la bacteria *Streptococcus agalactiae*. Con este tipo de palíndromo discontinuo, el ADN puede formar estructuras tallo-bucle, o sea patrones estructurales compuestos por una doble hélice (o tallo) que acaban en un lazo (o bucle). Este tipo de estructuras también son llamadas estructuras horquilla o tallo-lazo [MPG / Art for Science, Alemania].

de genes específicos en las células y cuya función principal es defender a los organismos de cualquier tipo de ARN externo (por ejemplo, proveniente de un virus).

Un día suena el teléfono en la oficina de Doudna y un colega le cuenta sobre las extrañas repeticiones observadas en el material genético de las bacterias. Él le comenta que siempre aparece el mismo código, pero que en el medio se ven

secuencias especiales con una apariencia distinta (Fig. 3). Estos fragmentos únicos parecen encajar con el código genético de varios virus, lo que hace pensar que las bacterias, luego de haber superado una infección viral, graban partes del código genético del virus en su propio genoma como "recuerdo" para así poder defenderse posteriormente —es como un tipo de memoria molecular. El colega de Doudna

sospecha que este sistema inmune ancestral de las bacterias podría tener semejanzas con la ribointerferencia.

La noticia entusiasma a la científica estadounidense, quien ahora quiere saber todo sobre CRISPR/Cas. Durante sus investigaciones, nota que los nuevos genes Cas se parecen a un tipo de genes ya conocidos que están encargados de producir el plan de construcción para las helicasas y las nucleasas. Esas son enzimas que están especializadas, respectivamente, en separar los pares de bases en el ADN o

el ARN bicatenario y descomponer o cortar los ácidos nucleicos. Doudna se pregunta si las proteínas Cas podrían tener esa misma función.

En los años siguientes, ella estudia, junto con su grupo, la actividad de varias proteínas Cas.¹² Al mismo tiempo, diversos científicos a nivel mundial se dedican a investigar el nuevo par CRISPR/Cas. Sus resultados demuestran que el sistema inmune de las bacterias puede adoptar distintas formas. El sistema estudiado por Doudna es un sistema complejo que pertenece a la Clase 1 donde

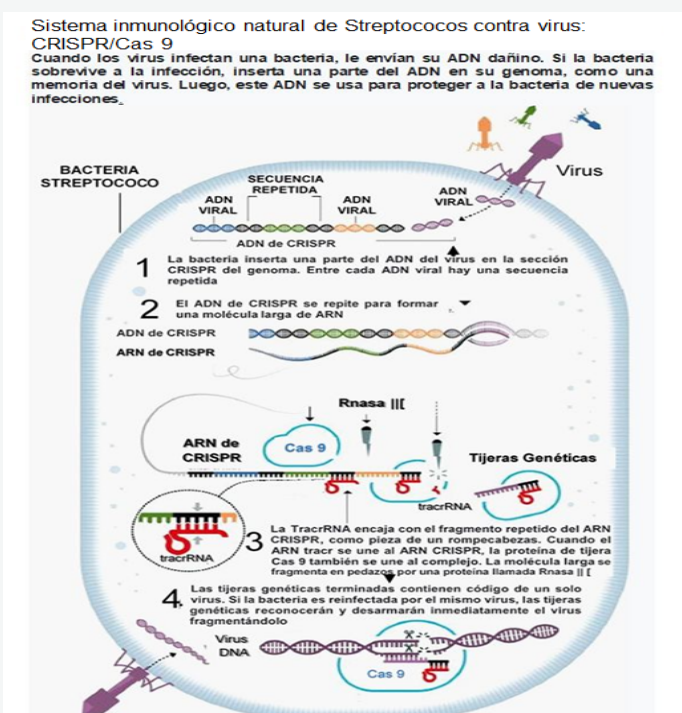


Fig. 3 CRISPR-Cas9: El sistema inmune natural de las bacterias. Luego de haber superado una infección viral, las bacterias graban partes del código genético del virus en su propio genoma como memoria para así poder defenderse posteriormente. En caso de una nueva infección, el organismo reconoce a los ácidos nucleicos invasores y los destruye dos piezas de un rompecabezas que encajan perfectamente
 Fuente: Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

se requieren varias proteínas Cas para poder desactivar un virus, pero también existen sistemas más sencillos de la Clase 2. A miles de kilómetros de distancia, Emmanuelle Charpentier acaba de tropezarse con un sistema que tiene exactamente esas características.

La científica francesa trabaja desde el 2009 en la Universidad de Umeå en Suecia. Allí realiza investigación relacionada con la

bacteria *Streptococcus pyogenes* que causa —entre otras cosas— la fiebre escarlata, el impétigo y la amigdalitis purulenta en seres humanos. Junto con un grupo de científicos de Berlín, Charpentier acaba de identificar las pequeñas moléculas de ARN que son responsables de la regulación genética en este tipo de bacterias. Curiosamente, el código genético de una de esas moléculas se parece bastante a la extraña secuencia CRISPR observada en el genoma

de la bacteria. Los científicos también descubrieron que la pequeña variante nueva de ARN está presente en grandes cantidades. Tras estudios adicionales, el grupo de Charpentier notó que una parte de la pequeña y desconocida molécula de ARN encajaba perfectamente en la parte repetitiva de la secuencia CRISPR del genoma de la bacteria, como en un rompecabeza (Fig. 3). Aunque los científicos nunca habían estudiado el sistema CRISPR-Cas antes, siguieron investigando y experimentando hasta descubrir que se trataba de un sistema de la Clase 2, el cual requiere una sola proteína Cas —es decir, la proteína Cas9— para romper el ADN del virus. Además, demostraron que la molécula de ARN desconocida —llamada trans activating crisper RNA (tracrRNA)— es necesaria para que el ARN largo proveniente de la secuencia CRISPR alcance su forma madura y funcional (crRNA). La enzima ribonucleasa III (RNase III) también está involucrada en este proceso.¹³

Preparando la receta completa

La cooperación entre Charpentier y Doudna comenzó en el 2011 en un café en Puerto Rico. En ese entonces, las dos investigadoras estaban participando en una conferencia en la isla caribeña. Mientras discutían su trabajo, se les ocurrió asociarse para estudiar la función de la proteína Cas9 en el sistema sencillo Clase 2 de *S. pyogenes*. Ellas sospechaban que se necesitan moléculas de crRNA para poder reconocer el ADN de los virus y que Cas9 es la "tijera" que entonces corta esa molécula de ADN. Pero sus estudios in vitro iniciales no condujeron a nada y las moléculas de ADN permanecieron intactas.

Después de muchas reflexiones, discusiones y experimentos fallidos, las científicas decidieron añadir tracrRNA a sus pruebas y he allí: La molécula de ADN fue finalmente cortada. Con eso demostraron que el pequeño tracrRNA cumple dos funciones importantes. Sus resultados además comprobaron lo efectivo que es el sistema de defensa de *S. pyogenes* —un descubrimiento fascinante.

Un experimento revolucionario

Pero Doudna y Charpentier todavía no estaban satisfechas con eso y trataron de simplificar

la tijera genética aún más. Gracias a sus conocimientos nuevos acerca del tracrRNA y el crRNA consiguieron una forma de combinar estos dos tipos de ácido nucleico en una sola molécula que llamaron single guide RNA (sgRNA). Las científicas luego utilizaron una variante simplificada de la tijera genética, la cual estaba compuesta solo de sgRNA y Cas9, para realizar un experimento que revolucionaría a la biotecnología para siempre: Para empezar, ellas sacaron un gen de la nevera del laboratorio de Doudna y eligieron cinco puntos distintos donde ese gen debería ser cortado. Luego modificaron la parte CRISPR de la tijera de tal forma que su código coincidiera con el código de las regiones que querían cortar. El resultado fue impresionante: las moléculas de ADN fueron cortadas exactamente en las posiciones predeterminadas.¹⁴ De esta manera las dos investigadoras y sus colegas inventaron una herramienta poderosa que puede ser programada para cortar cualquier secuencia genética en la posición deseada (Fig. 4).

Casi simultáneamente aparecieron otros resultados similares publicados por un grupo de investigación dirigido por el lituano Virginijus Šikšnys. El equipo investigó el sistema CRISPR/Cas en la bacteria *Streptococcus thermophilus* y también descubrió el papel cumplido por el crRNA y la proteína Cas9. Sin embargo, los investigadores pasaron por alto la importancia del tracrRNA.¹⁵

En el 2018, Šikšnys compartió el famoso Premio Kavli de Nanotecnología con Doudna y Charpentier en reconocimiento a este trabajo.¹⁶

Disputa por patentes y cuestiones éticas

Desde entonces, investigadores en todas partes del mundo han utilizado la tijera genética. En el 2013, los grupos de Feng Zhang¹⁷ del Massachusetts Institute of Technology (MIT) y George Church¹⁸ de la Universidad de Harvard emplearon la herramienta por primera vez en ratones y células humanas. Esto tuvo consecuencias importantes para Doudna y Charpentier. Aún hoy continúan las disputas legales entre ellas y sus universidades por un lado y el MIT

y Zhang por el otro.⁴

Zhang y Church demostraron que la técnica funciona no solo en procariontas, sino también en eucariotas como plantas y animales. Doudna y Charpentier no lograron comprobar esto antes y por eso muchos expertos se sorprendieron al ver que ni Zhang ni Church fueron incluidos en el Premio Nobel. Dada la importancia del método para la medicina, la contribución de estos dos investigadores no es nada banal.

Las innumerables posibilidades ofrecidas por la técnica CRISPR-Cas9 también han desatado varios debates éticos. En el 2018, la Corte Europea de Justicia decidió que cualquier planta cuyo material genético haya sido cambiado utilizando la tijera genética cae bajo las estrictas leyes de la ingeniería genética. Sin embargo, a muchos científicos les parece esta decisión ilógica, ya que una

planta modificada con el método CRISPR-Cas no se diferencia en todos los casos de una variante natural.¹⁹ Esa es también la opinión de Matthias Berninger de la compañía Bayer. "El Premio Nobel en Química 2020 es una llamada de alerta para Europa," dice Berninger. "En lugar de prohibir, debemos optar por innovar."

La controversia es aún más grande cuando se trata de aplicar la técnica a humanos, ya que hasta modificaciones de la línea germinal parecen estar al alcance de la mano. Esto, por supuesto, trae problemas. En el 2018, el investigador chino He Jianku afirmó haber manipulado los genes de gemelas para protegerlas del SIDA.³ Aunque hay dudas de que sus declaraciones sean ciertas,²⁰ este incidente demuestra el tipo de desafíos políticos y éticos que nos esperan. En diciembre del 2020, Jianku fue sentenciado a tres años de prisión por una

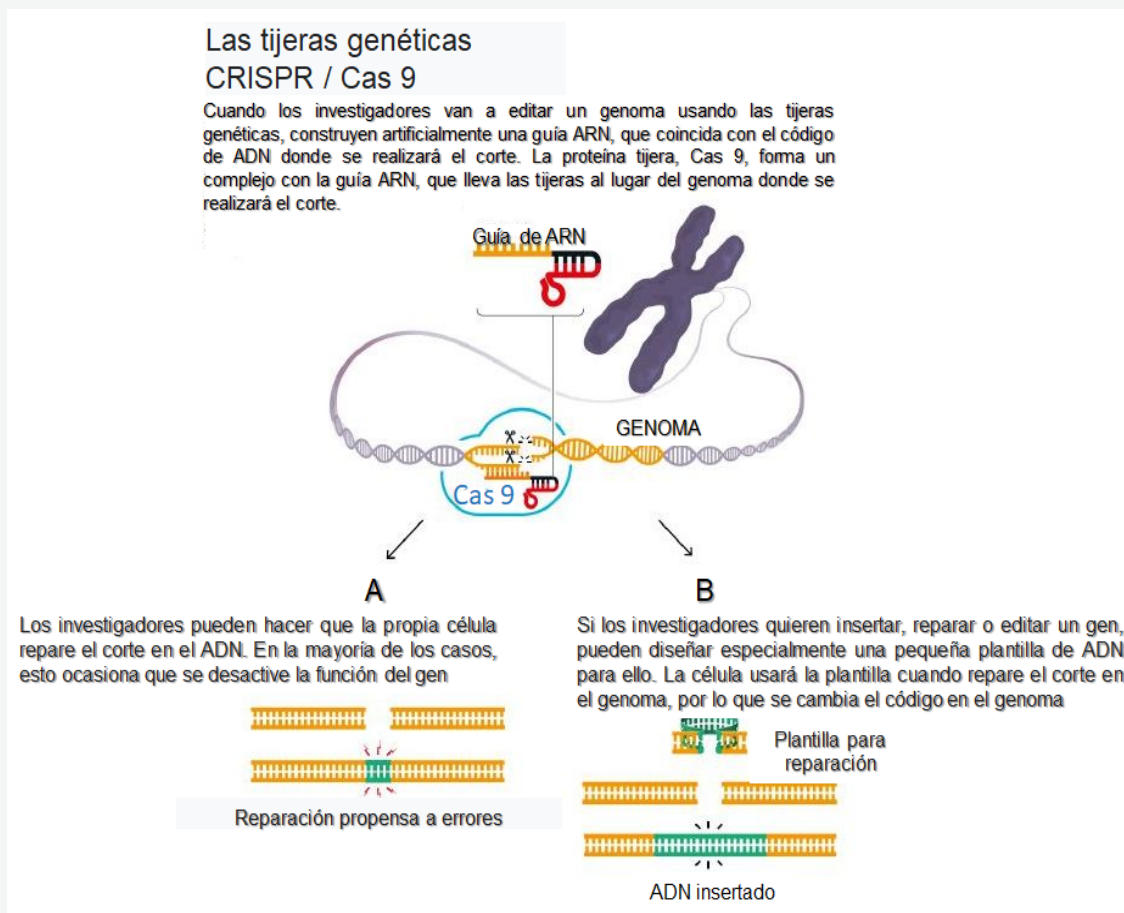


Fig. 4 Función de la tijera genética CRISPR/Cas9 [Johan Jarnestad, The Royal Swedish Academy of Sciences].
Fuente: Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

corte china.²¹

Un mundo lleno de posibilidades

Aunque los temores relacionados con las modificaciones genéticas en humanos no son infundados, el potencial del método galardonado el año pasado con el Premio Nobel es enorme. Entre otras cosas, los científicos intentan desarrollar métodos que les permitan reparar genes en órganos grandes como los músculos o el cerebro. En experimentos con animales han demostrado que es posible transportar la tijera genética a las células que van a ser reparadas utilizando virus especialmente programados para eso. De esa manera se pueden tratar enfermedades hereditarias graves como la distrofia muscular o la enfermedad de Huntington. Pero esta tecnología aún debe ser desarrollada más antes de poder ser probada en humanos.

Hace poco, un grupo de investigadores

incluyendo a Doudna desarrolló un test rápido para detectar SARS-CoV-2 basado en la tijera genética. Con la ayuda de un smartphone, el método nuevo supuestamente proporciona un resultado en pocos minutos. Este trabajo aparece publicado en el servidor de preprints medRxiv y aún debe ser evaluado.²²

"La posibilidad de modificar las bases genéticas de la vida con tal simplicidad y precisión facilita, como nunca antes, la investigación biológica y permite aplicaciones en todas las áreas de las ciencias de la salud y de la vida," dice Mojica. "Gracias al método CRISPR/Cas9 se están mejorando siembras, optimizando microorganismos para producir bienes y evitando o curando enfermedades en células humanas y modelos animales — todo esto con gran facilidad. Los beneficios actuales para la agricultura, la biotecnología y la medicina son incontables y las oportunidades para el futuro imprevisibles."

Referencias

Artículos originales:

- 1.- K. Welter, Chem. Unserer Zeit 2020, 54, 346.
- 2.- L. Kronberg, Biol. Unserer Zeit 2019, 3, 169.
- 3.- D. Cyranoski, H. Ledford, Nature 2018, 563, 607 (<https://www.nature.com/articles/d41586-018-07545-0>).
- 4.- H. Ledford, Nature 2016, 529, 265 (<https://www.nature.com/news/bitter-fight-over-crispr-patent-heats-up-1.17961>).
- 5a.- F. J. Mojica, G. Juez, F. Rodriguez-Valera, Mol. Microbiol. 1993, 9, 613; [5b] Y. Ishino, H. Shinagawa, K. Makino, M. Amemura, A. Nakata, J. Bacteriol. 1987, 169, 5429.
- 6.- F. J. Mojica, C. Díez-Villaseñor, E. Soria, G. Juez, Mol. Microbiol. 2000, 36, 244.
- 7.- R. Jansen, J. D. A. van Embden, W. Gastra, L. M. Schouls, Mol. Microbiol. 2002, 43, 1565.
- 8.- F. J. Mojica, C. Díez-Villaseñor, J. García-Martínez, E. Soria, J. Mol. Evol. 2005, 60, 174.
- 9.- R. Barrangou, C. Fremaux, H. Deveau, M. Richards, P. Boyaval, S. Moineau, D. A. Romero, P. Horvath, Science 2007, 315, 1709.
- 10.- L. A. Marraffini, E. J. Sonthheimer, Science 2008, 322, 1843.

- 11.- A. V. Anzalone, P. B. Randolph, J. R. Davis, A. S. Sousa, L. W. Koblan, J. M. Levy, P. J. Chen, C. Wilson, G. a. Newby, A. Raguram, D. R. Liu, *Nature* 2019, 576, 149.
- 12.- B. Wiedenheft, K. Zhou, M. Jinek, S. M. Coyle, W. Ma, J. A. Doudna, *Structure* 2009, 17, 904.
- 13.- E. Deltcheva, K. Chylinski, C. M. Sharma, K. Gonzales, Y. Chao, Z. A. Pirzada, M. R. Eckert, J. Vogel, and E. Charpentier, *Nature* 2011, 471, 602.
- 14.- M. Jinek, K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J. A. Doudna, E. Charpentier, *Science* 2012, 337, 816.
- 15.- G. Gasiunas, R. Barrangou, P. Horvath, V. Šikšnys, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2012, 109, 15539.
- 16.- G. Guglielmi, *Nature* 2018, 558, 17 (<https://www.nature.com/articles/d41586-018-05308-5>).
- 17.- L. Cong, F. A. Ran, D. Cox, S. Lin, R. Barretto, N. Habib, P. D. Hsu, X. Wu, W. Jiang, L. A. Marraffini, F. Zhang, *Science* 2013, 339, 819.
- 18.- P. Mali, L. Yang, K. M. Esvelt, J. Aach, M. Guell, J. E. DiCarlo, J. E. Norville, G. M. Church, *Science* 2013, 339, 823.
- 19.- L. Fischer, *Spektrum—Die Woche* 2018, 30 (<https://www.spektrum.de/kolumne/der-lange-schatten-der-ideologien/1580714>).
- 20.- A. Regalado, *MIT Technology Review*, Dec 3, 2019 (<https://www.technologyreview.com/2019/12/03/131752/chinas-crispr-babies-read-exclusive-excerpts-he-jiankui-paper/>).
- 21.- D. Cyranoski, *Nature* 2020, 577, 154 (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-00001-y>).
- 22.- P. Fozouni, S. Son, M. Díaz de León Derby, G. J Knott, C. N. Gray, M. V. D'Ambrosio, C. Zhao, N. A. Switz, G. R. Kumar, S. I. Stephens, D. Boehm, C.-L. Tsou, J. Shu, A. Bhuiya, M. Armstrong, A. Harris, J. M. Osterloh, A. Meyer-Franke, C. Langelier, K. S. Pollard, E. D. Crawford, A. S. Puschnik, M. Phelps, A. Kistler, J. L. DeRisi, J. A. Doudna, D. A. Fletcher, M. Ott, *medRxiv*, 2020, DOI: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.28.20201947v1>.

Artículos generales:

- "Genetic scissors: a tool for rewriting the code of life," Ann Fernholm et al., The Royal Swedish Academy of Sciences, 2020.
- "A Tool for Genome Editing," Claes Gustafsson The Royal Swedish Academy of Sciences, 2020.

Internet:

- The Nobel Foundation (<https://www.nobelprize.org>).
- The CRISPR Page at CNB (Lluís Montoliu) (<http://wwwuser.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR/>).
- Gen-Editing mit CRISPR-Cas9 (Max-Planck Gesellschaft) (<https://www.youtube.com/>)

watch?v=ouXrsr7U8WI&feature=youtu.be).

Experimento:

- L. Tetsch, H. Böhm, M. Hartung, „CRISPR-Cas – DNA gezielt verändern“, Chem. Unserer Zeit 2017, 51, 338 (<https://doi.org/10.1002/ciuz.201700801>)

Texto original de las entrevistas:

Lluís Montoliu:

- "Charpentier and Doudna were the first to define all the elements required by a bacterial CRISPR-Cas9 system to be used as a genome editing tool in any other organism."
- "The Nobel Prize is a most deserved recognition for their achievements and contributions to the field."

Francisco Mojica:

- "Guided by tailored, small RNA molecules, the native Cas9 can cut within almost any sequence of DNA, in any cell type, with high accuracy. Subsequently, the region nearby the break can be modified—or edited—through the action of the cellular mechanisms in charge of repairing DNA damage."
- "The possibility of manipulating the genetic bases of life with such simplicity and precision facilitates as never before biology research and enables downstream applications in every field of health and life sciences. Thanks to CRISPR/Cas9, crops are being improved, microorganisms optimized for goods production, and diseases prevented or cured in human cells and animal models, all this with great ease. The benefits to agriculture, biotechnology, and medicine are countless at present and unforeseeable for the future."

Matthias Berninger:

- "Der 2020 Nobel-Preis für Chemie ist ein Weckruf für Europa: Statt auf Prohibition müssen wir auf Innovationsfreude setzen."