

Genome Editing

Schon seit längerer Zeit können Forscher mittels Gentechnik das Erbgut (also das Genom und damit insb. die DNA) von Organismen verändern. Bei konventionellen Verfahren wird das gewünschte Gen in Stammzellen (z.B. Eizellen), die aus dem Zielorganismus entnommen wurden, eingeführt, welche dann wieder in den Organismus eingebracht werden. Auf diese Weise enthält später jede Körperzelle das eingebrachte Gen. Derartige Methoden sind allerdings langwierig, aufwendig und oft ungenau und fehlerhaft. Die neueren Verfahren des sog. Genome Editing dagegen vermeiden den Umweg über zu entnehmende Stammzellen und können direkt im Zielorganismus wirken. Mit diesen seit einigen Jahren erforschten und teilweise schon praktisch genutzten Methoden kann man auf sehr schnelle und spezifische Weise Gene manipulieren und hier z.B. unerwünschte Mutationen korrigieren. Für eine neue Variante des Genome Editing steht das Akronym CRISPR/Cas. Dieses Verfahren ist gerade dabei, die Forschung zu revolutionieren, vor allem in der Medizin und in der Pflanzen- oder Tierzucht.

Beim Genome Editing werden bestimmte Enzyme genutzt, auch Designer-Nukleasen oder **Genschere** genannt, die die DNA an vorher definierten Bereichen durchschneiden. Die Designer-Nukleasen (wie beispielsweise die mit den Akronymen ZFN oder TALEN bezeichneten Varianten) werden aus zwei verschiedenen Hauptbestandteilen künstlich hergestellt: Einer „Sonde“, welche im Labor so konstruiert wird, dass sie eine bestimmte DNA-Sequenz erkennt, und einer „Schere“, welche den DNA-Strang an der durch die Sonde definierten Stelle zerschneidet. Die so erzeugten Schnitte in der DNA-Doppelhelix setzen einen zelleigenen Reparaturmechanismus in Gang, der die DNA wieder repariert. Während dieser Reparatur können Gensequenzen eingebaut, ausgetauscht oder entfernt werden. Auch die Manipulation von kurzen Gensequenzen bis hin zu einzelnen Basen in der DNA ist mit dieser Methode möglich.

Ein breites Anwendungsspektrum hat das Genome Editing bereits im Bereich der

Landwirtschaft von **Kulturpflanzen**. Einige „editierte“ Lebensmittel sind in den USA schon zum Anbau und Verkauf zugelassen. Auch ein Einsatz in der landwirtschaftlichen **Nutztierzucht** wird immer aktueller. Der Unterschied zu herkömmlichen gentechnischen Verfahren (Herstellung transgener Organismen) besteht hier darin, dass keine artfremden Gene in den Organismus eingebracht, sondern lediglich einzelne Bausteine verändert bzw. art-eigene Sequenzen eingebaut werden. Die veränderten Organismen sind im Nachhinein also nicht als technisch verändert erkennbar, da die herbeigeführten Veränderungen ebenso als natürliche Mutation hätten entstehen können. Daher unterscheidet sich das Genome Editing von bisher gesetzlich geregelten Methoden der Gentechnik maßgeblich und die Frage nach der gesetzlichen Einstufung solcher Organismen tritt immer wieder in den Vordergrund.

Neben den vielfältigen Einsatzmöglichkeiten in der Grundlagenforschung und der Landwirtschaft wird das Genome Editing auch im Bereich der Gentherapie immer aktueller. So könnte es zum Beispiel eingesetzt werden, um bestimmte Erbkrankheiten zu behandeln. Bereits in den letzten Jahren wurden Krebs- oder HIV-Patienten mit Hilfe von Genschere behandelt. Die Veränderung des Erbgutes wurde dabei allerdings außerhalb des Körpers vorgenommen und die „korrigierte“ Version dann wieder in den Körper eingebracht. Ende 2017 wurde erstmals eine Genschere (ZFN) direkt im Körper eingesetzt, das heißt in die Blutbahn eines Menschen eingebracht, um die Erbkrankheit Morbus Hunter zu behandeln. Allerdings sind Ergebnisse zu Wirkung und Nebenwirkungen erst in einigen Monaten zu erwarten.

Eine neue Methode des Genome Editing ist das **CRISPR/Cas-System**. Dies beruht auf einer bakteriellen Immunabwehr, mithilfe derer sich Bakterien vor einer wiederholten Infektion mit Viren schützen. Das CRISPR System baut dafür Stücke der viralen DNA in das eigene Erbgut ein, die daraus resultierende Sequenz wird als CRISPR bezeichnet. Die Zelle produziert folgend RNA, wel-

che Gegenstücke zu der Virus-DNA darstellen. Diese Leit-RNA dient als Sonde für das Cas-Protein und leitet es bei erneuter Infektion zum Viren-Genom, wo das Protein die virale DNA zerschneidet und somit unschädlich macht. Diese hochspezifische Leit-RNA markiert den Hauptunterschied zwischen CRISPR und anderen Methoden des Genome Editings und macht CRISPR zur neuen Wunderwaffe. Denn die Leit-RNA kann durch Wissenschaftler im Labor in kurzer Zeit selber synthetisiert werden. Weiterhin ist die Herstellung von CRISPR wesentlich einfacher als beispielsweise die von ZFN oder TALEN, dauert nur ca. 3 Tage (statt 5 Tage (TALEN) oder mehrere Monate (ZFN)) und kostet nur etwa 10% im Vergleich zu den anderen Genschere.

Eine neue revolutionäre, im Zusammenhang mit CRISPR/Cas diskutierte Methode ist der Gene Drive. Mit dieser Methode wäre es möglich mit einzelnen veränderten Individuen Einfluss auf ganze Populationen zu nehmen und innerhalb kürzester Zeit, sogar in der freien Wildbahn, in die Evolution einzugreifen. CRISPR wird hier dazu genutzt, um bestimmte veränderte Eigenschaften des Erbgutes, die, wenn sie an die nächste Generation vererbt werden, nur auf einem der Chromosomensätze vorhanden sind, auf den zweiten, vom nicht veränderten Elternteil stammenden Chromosomensatz zu übertragen. Das garantiert eine hundertprozentige Sicherheit der Weitervererbung des veränderten Genmaterials. So könnte möglicherweise Malaria innerhalb kurzer Zeit ausgerottet werden. Mit dem Potential der Methode steigen allerdings auch die mit dem Genome Editing verbundenen **Risiken und Bedenken** an. Fehler in der Vererbung, falsches Schneiden der Gene oder falsches Zusammenbauen beim Reparaturmechanismus sind nicht ausgeschlossen und können, gerade in der freien Wildbahn eingesetzt, verheerende Folgen für Mensch und Umwelt haben. Viele Wissenschaftsorganisationen sprechen sich daher für eine vorsichtige Herangehensweise und Sicherheitsmaßnahmen bei dieser Technik aus.

Dr. Vanessa Hollmann