

Folie 9: CRISPR/Cas: Ein neues gentechnisches Werkzeug

Das Erbmateriale (DNS) aller Lebewesen ist aus den Bausteinen A, C, T und G aufgebaut. Die Abfolge der Buchstaben spielt dabei eine entscheidende Rolle, denn sie gibt an, welche Proteine im Organismus gebildet werden. Proteine dienen als Bausteine, sie wehren Angreifer ab, leiten Signale weiter oder transportieren Stoffe. Manchmal kommt es vor, dass ein DNS-Baustein verändert ist und somit ein Protein nicht oder nur teilweise gebildet werden kann. Forscher sprechen von einer Mutation. Mutationen können Krankheiten auslösen. In der Regel braucht es mehrere Mutationen, bis eine Krankheit ausgelöst wird. Mit Hilfe der Gentechnik lassen sich auch Medikamente oder Impfstoffe herstellen, um Krankheiten zu behandeln. Die Gentherapie nutzt gentechnische Methoden, um defekte Gene ausserhalb des Körpers (ex vivo) oder direkt im Körper (in vivo) zu reparieren, heilen oder den Ausbruch einer Krankheit zu verhindern. Für eine Gentherapie waren gentechnische Methoden lange Zeit aber noch zu ungenau und hinterliessen Spuren im Erbmateriale. Daher wurde die Gentechnik vor allem in der Forschung, Pflanzenzüchtung oder Industrie und seltener in der Klinik angewendet.

Dies änderte sich schlagartig im Jahr 2012 als Forscher einen Verteidigungsmechanismus in Bakterien entdeckten, der diese vor Viren schützt. Den Forschern gelang es, diesen Mechanismus zu adaptieren und dadurch ein universell einsetzbares gentechnisches Werkzeug herzustellen, das sehr präzise arbeitet und günstig eingesetzt werden kann. Es heisst CRISPR/Cas. CRISPR steht für eine bestimmte Abfolge von Bausteinen, die in allen Lebewesen zu finden ist und sich sehr oft wiederholt. Cas steht für ein Protein, das die Fähigkeit besitzt, DNS zu schneiden.

Doch wie funktioniert CRISPR/Cas? Der Gentechniker stellt im Labor eine künstliche Sequenz (Leit-RNS) her, die zu dem Abschnitt auf der DNS passt, den er gerne verändern möchte. Die fertige Leit-RNS wird nun direkt oder mit Hilfe eines Plasmids (siehe Folien 3) oder viralen Vektors in die Zelle eingeschleust. Die Leit-RNS erkennt dabei einen bestimmten Abschnitt auf der DNS, die PAM-Sequenz, und heftet sich unmittelbar vor dieser Sequenz an die DNS. Zusammen mit dem Protein Cas wird ein Komplex aus Leit-RNS, DNS und Cas9 gebildet. Nun schneidet Cas die doppelsträngige DNS. Daraufhin entsteht ein Doppelstrangbruch, der repariert werden muss. In Säugetierzellen wird die Bruchstelle in der Regel sofort wieder verklebt. Dabei entstehen oft Fehler und es werden falsche Bausteine eingebaut. In zwei von drei Fällen werden daher Gene ausgeschaltet. Forscher sprechen von nicht-homologer Rekombination. Manchmal nutzen Zellen aber auch eine andere Technik, um die Bruchstelle zu reparieren. Da jeder Abschnitt unseres Erbguts zwei Mal vorkommt, nutzt die Zelle die zweite Kopie des zu korrigierenden Abschnittes als Schablone. In der Forschung nennt man das homologe Rekombination. Gentechniker machen sich diesen Vorgang zunutze und bieten der Zelle eine andere Schablone an, bei der eine zusätzliche Sequenz eingefügt, ein Fehler korrigiert oder absichtlich integriert werden kann. So lassen sich Gene gezielt an- und ausschalten.

Das CRISPR/Cas-System wird bereits in vielen Laboren eingesetzt, um die Funktion von Genen besser zu verstehen, komplexe biologische Fragen zu beantworten oder um Krankheiten auf den Grund zu gehen. Erste klinische Studien zur Bekämpfung schwerer Formen von Krebs werden seit dem Jahr 2016 durchgeführt. Dabei werden bestimmte Zellen unseres Immunsystems die für die Abwehr von körperfremden Stoffen zuständig sind (T-Zellen) ausserhalb des Körpers mit dem CRISPR/Cas-System verändert und später wieder in die Blutbahn injiziert, um Krebszellen zu erkennen und diese zu bekämpfen.

Gentechniker nutzen das CRISPR/Cas-System auch um Schädlinge oder gegen Krankheiten resistente sowie ertragreichere Pflanzen und Tiere zu züchten. Sofern dabei keine artfremde Sequenz in den

Organismus eingebracht wird, lässt sich im Nachhinein nicht nachweisen, ob sich der Organismus auf natürliche Weise verändert hat, durch Züchtung entstanden ist oder gentechnisch verändert wurde. Eine Entscheidung ob Organismen, die mit Hilfe des CRISPR/Cas-Systems gentechnisch verändert wurden, überhaupt als gentechnisch verändert eingestuft werden können, steht noch aus.