

Genediting mit CRISPR/Cas9

Grundlagen der biologischen Vererbung:

Der "Bauplan" der Lebewesen ist in der DNA codiert. Die DNA enthält Gene und gen-ähnliche Sequenzen. Gene sind in der Regel wie Mosaik gestückelt und bestehen aus codierenden Exons und nicht-codierenden Introns. Auch regulatorische Funktionen für die Transkription sind Teil des Gens (Bsp. Promotor) Zudem gibt es zahlreiche repetitive Sequenzen (bis zu einer Million Wiederholungen) deren Bedeutung unklar ist.¹

Die DNA wird bei der Transkription in RNA übersetzt und dann zu Proteinen umgesetzt.

Ribosomen sind die makromolekularen Komplexe in Zellen, an denen Proteine hergestellt werden. Hierbei wird die Nukleotidsequenz (Basensequenz) eines Messenger-Ribonukleinsäure-Einzelstrangs (mRNA) in die Aminosäuresequenz der Polypeptidkette eines Proteins übersetzt.

Zusammenfassung

Die biologische Vererbung ist sowohl chemisch als auch topologisch und prozesshaft codiert und kontrolliert. Zumindest beim Menschen ist Vererbung ein epigenetischer Prozess, der über die DNA-Grundlagen weit hinausgeht (siehe Synthetische Evolutionstheorie von *T. Dobzhansky*; Epigenetik von *C. H. Waddington*).

Die Auswirkungen von Enhancement-Eingriffen sind risikoreich; Korrektur von Gendefekten scheint unproblematisch.

Status der synthetischen Biologie

Bisher ist es noch nicht gelungen, eine lebende Zelle künstlich herzustellen (Bottom-Up-Ansatz der synthetischen Biologie). Zur Zeit kann man durch Umordnung der DNA-Bausteine, durch Molekülfaltungen o.ä. Nanomaschinen konstruieren (*DNA-Origami*).

Forscher um *Craig Venter* berichteten 2007 dass ihnen die vollständige Synthetisierung eines Bakterium-Genoms gelungen sei.

Unter Ausnutzung von Vorgängen der lebenden Zellen kann man gen-verändernd in die Reproduktion eingreifen (durch Strahlung, Chemie, Bakterien, Viren).

Genchirurgie mit Stammzellen (in Freiburg) erste klinische Studien ab 2009; ab ca. 2015 als Heilverfahren.

Gen-Scheren

Zum Zerschneiden des DNA-Strangs werden Designer-Endonukleasen (Enzyme) eingesetzt.

Sie zerschneiden den DNA-Strang am Phosphatgerüst und erzeugen Nukleotid-Sequenzen (Im Gegensatz zu Exonukleasen, die einzelne Nukleotide ausschneiden).

Folgende Genschere sind in Verwendung:

- **ZFN**: Zinkfinger-nuklease, ein künstliches Restriktionsenzym (Designernuklease)
- **TALEN**: Transcription aktivator-like effector nuclease, ebenfalls eine Designernuklease
- **CRISPR/Cas9**: Endonuklease aus der bakteriellen Viren-Immunsierung.

Gen-Schere CRISPR/Cas9

CRISPR (= Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) ist die Bezeichnung für in regelmäßigen Abständen gruppierte, kurze, wiederholte Palindrome auf dem DNA-Strang.

Palindrome sind Sequenzen, die in beiden Leserichtungen die gleiche Zeichenabfolge haben.

Cas (= CRISPR Assoziiated Sequence) sind Gen-Gruppen, die nahe einer CRISPR-Sequenz liegen. **Cas 9** ist eine von ca. 15 bekannten CRISPR-assoziierten Sequenzen. Es wird eine crRNA aufgebaut, die als **Spacer-Sequenz** eine zum Ziel-Genom passende Sequenz hat.

E. Charpentier – Entdeckerin von CRISPR/Cas wurde 2015 mit dem Wissenschaftspreis geehrt.

¹ Siehe: Schmidt Olaf: Gentechnik und Molekularbiologie. Fritsche, Olaf (Hg.), Heidelberg: Springer, S. 26ff.

Einfügen von Gensequenzen

Das Einfügen von Gensequenzen erfolgt durch Reparaturprozesse der Zelle selbst. In der Gen-Chirurgie werden dafür die beabsichtigten Gensequenzen in die Zelle eingebracht, die zu den Schnittkanten der Genschere passen und somit das Einfügen der Sequenz an den Schnittstellen wahrscheinlich macht.

Potentiale und Möglichkeiten

Gentechnik kann auf Körperzellen angewendet werden (somatische Gentherapie). Die Änderung ist dabei auf das Lebewesen oder Organ beschränkt. Auf Zellen der Keimbahn angewendet (Keimbahn Gentherapie) ist die Änderung vererbbar.

Die Gentechnik ist durch CRISPR/Cas9 billig geworden. Es besteht nun die Chance, Mutationen zu korrigieren, Erbkrankheiten zu heilen, Organwiederherstellung zu ermöglichen sowie die Grundlage für eine umfassende Bio-Industrie zu schaffen.

Gentechnik: Soziale Einbettung

Gentechnik-Gesetz

Genveränderungen beim Menschen sind durch Genehmigungsverfahren geschützt. Die einfache und billige Handhabung von CRISPR/Cas ermöglicht aber nun Genmanipulation am Basteltisch (Bio-Hacking). Dies ist in den Gesetzen noch ungenügend erfasst.

Ethische Problemfelder

Nach Ernst Stephan² stellen sich folgende ethische Fragen bezüglich des Gen-Editing:

- Lassen sich hypothetische Verbote begründen ?
- Sind kategorische Verbote notwendig ?
- Welche Bedeutung haben konsequentialistische Beurteilungen?

Ethische Problemfelder

- Eingriff in den Genpool (konsequentialistisch)
- Erzeugung von Chimären (konsequentialistisch)
- Erzeugung von Seuchen (konsequentialistisch)
- Missachtung des Lebens (kategorisch)
- Verantwortungslosigkeit (kategorisch)

Reflexionen

Aufgrund der unbestimmbaren Folgen scheint vom konsequentialistischen Standpunkt der Einsatz von Genediting unverantwortlich. Aus kategorischen Gründen scheint der Einsatz ebenfalls unverantwortlich (siehe etwa *Abschaffung des Menschen* von C. S. Lewis).

Gen-Editing ist aber zumindest seit CRISPR/Cas in der technisch breiten Anwendung nicht mehr aufzuhalten. Die ethischen Fragestellungen kommen also vermutlich zu spät.

Generell stellt sich aber die Frage, ob ethische, wertebasierte Ansätze für die Gentechnik anwendbar sind. Gentechnik ändert die Baupläne für Lebewesen, wie es auch in der Natur vorkommen kann. Die Kernfrage ist damit, ob diese Anwendung durch den Menschen eine gesonderte sozio-politische (moralische) Betrachtungsweise verlangt.

Der Ansatz, Gentechnik über Schadens-Nutzenrelationen rein Strafrechtlich zu behandeln – etwa wie bei Medikamenten heute üblich – sollte daher aus der Diskussion nicht ausgeschlossen werden.

Ein spezielles Gentechnikgesetz scheint ebenfalls problematisch zu sein. Es ist schon zu sehen, dass über Gesetze die Gentechnik kaum zu regeln ist. Der Gesetzgeber ist, wie bei der Internet-Technologie, hier nicht in der Lage wirksam zu agieren ohne die Demokratie zu gefährden.

² Siehe: Ernst, Stephan: Genom Editing in der ethischen Diskussion – Argumente und Begründungsformen. Zeitschrift für medizinische Ethik, Nr. 63, 2017.