

CRISPR/Cas9: Die eierlegende Wollmilchsau der Molekularbiologie

Über eine Methode, die wohl fast alles kann, ihre Anwendungsmöglichkeiten, Potentiale und Konsequenzen

Autor: Andi Weber

Die CRISPR/Cas9-Technologie ist in den letzten Monaten in aller Munde - jeder und jede hat schon mal in der Zeitung von Champignons gelesen, die nicht mehr braun werden oder „der neuen Gentechnikmethode, die zu Retorten-Babys führen wird“. Doch was ist CRISPR/Cas9 eigentlich, wie ist es entstanden, wofür kann diese Methode derzeit und in Zukunft verwendet werden? Dies alles soll in diesem Artikel behandelt und auch ein Bezug zur Gentechnik in der Landwirtschaft hergestellt werden - da ja gerade dieses Thema in Österreich und Mitteleuropa eines der umstrittensten ist.

Kann man das essen?

CRISPR/Cas9 hört sich wie eine neuartige Kekssorte an, die unbedingt probiert werden sollte. Doch eigentlich ist diese Methode etwas ganz Anderes, vor allem: eine Revolution in der Molekularbiologie. Der etwas unrund klingende Name ist eine Abkürzung, die Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats heißt. Auf Deutsch: Kurze DNA-Abschnitte, die sich mit geringem Abstand wiederholen. Diese wurden auf dem Genom von Bakterien und Archaeen entdeckt. Cas9 ist ein Enzym, das DNA „in der Mitte“ (und nicht an den Enden) schneidet.

Schon in den 80ern wurden diese Sequenzen auf der DNA von Bakterien gefunden, ihre biologische Funktion war aber bis in die frühen 2000er Jahre unklar. Im Jahr 2005 wurde festgestellt,

dass diese Sequenzen übereinstimmend zu viralen DNA-Sequenzen und bakteriellen Plasmiden sind. Diese Sequenzen zeigen dem Cas9 Protein genau, wo es Fremd-DNA zu schneiden hat. Aufgrund dieser Sequenzspezifität vermuteten WissenschaftlerInnen, darunter auch die zeitweise in Österreich forschende Emmanuelle Charpentier, dass dieser Mechanismus auch als molekularbiologische Methode verwendet werden könnte - einerseits durch den Knock-Out von Genen, andererseits durch das kontrollierte Einbringen von Genen in Sequenzen. Es folgten schon kurz darauf erste Anwendungen in tierischen und pflanzlichen Zellsystemen.

Wie funktioniert denn das?

Wie bereits besprochen, ist CRISPR/Cas9 aus biologischer Sicht Teil des Immunsystems von Bakterien, die sich vor Fremd-DNA durch sequenzspezifisches Schneiden schützen. Das ausgeklügelte System funktioniert so, dass schmale Fragmente durchsetzt von Spacern der viralen DNA (nach einem ersten Kontakt) in die bakterielle DNA eingebaut werden (so genannten CRISPR). Wenn die Zelle dann wieder auf den Virus trifft, werden die Fragmente inklusive Spacern transkribiert und weiterverarbeitet. Die so entstehenden RNA Moleküle werden CRISPR RNAs (crRNAs) genannt, die noch mit einem anderen RNA-Set kombiniert die Endonuklease Cas9 aktivieren und zu einer homologen Zielsequenz auf der vi-

ralen DNA führen. Das Enzym schneidet dort die eindringende DNA.

Der Schritt von adaptiver Immunabwehr zur Verwendung als molekularbiologische Methode war dann kein weiter mehr. Schon bald wurde von WissenschaftlerInnen gezeigt, dass die Ziel-DNA-Sequenz künstlich geändert werden kann und dass CRISPR/Cas9 somit auch in Eukaryoten (also Pflanzen, Tieren, Pilzen ...) zielgenau schneiden kann. In weiteren Schritten wurde gezeigt, dass die Methode auch mit hoher Effizienz zeitgleich an unterschiedlichen, spezifischen Abschnitten der DNA schneiden kann. In Kombination mit einem natürlichen DNA-Reparaturmechanismus ist auch das Einfügen von DNA-Sequenzen, also beispielsweise Genen, an die geschnittenen Stellen möglich. Die Ergebnisse der ForscherInnen, die weltweit an CRISPR/Cas9 Systemen arbeiteten, zeigen: Es ist eine molekularbiologische Methode zur Genomveränderung, die einfach, billig (im Vergleich zu anderen Methoden), spezifisch und multifunktionell ist, ein wahres „Schweizer Taschenmesser“ der Molekularbiologie also.

Und was bringt das jetzt?

Die Anwendungsmöglichkeiten der Technologie sind derzeit quasi unbegrenzt, wobei vorab gesagt werden muss, dass vor allem aufkommende ethische Fragestellungen noch einer breiten Diskussion bedürfen. Es zeichnet sich jedoch gera-

de ein Trend ab, dass die Anwendung der Methode in manchen Bereichen bereits rascher ist, als die dafür notwendige Hintergrunddiskussion mit Bezug auf ethische Fragestellungen.

Eine der wohl medizinisch wichtigsten zukünftigen Anwendungsmöglichkeiten von CRISPR/Cas9 findet sich in der Gentherapie. Hier ist zu unterscheiden zwischen der Therapie von somatischen Zellen und von Zellen der Keimbahn. Ersteres ist sozusagen eine in vivo Therapie des Einfügens gesunder Zellen in einen Körper mit kranken Zellen. Krankheiten, an denen derzeit mit dieser Methode gearbeitet wird sind beispielsweise diverse Immundefekte oder Leukämie und Sichelzellenanämie. Das Arbeiten an Zellen der Keimbahn wird derzeit intensiv diskutiert, durch diese Therapien sollen Erbkrankheiten bekämpft werden. Kritiker befürchten jedoch, dass hiermit eine „Büchse der Pandora“ geöffnet wird, die den Weg hin zu „Designer-Babys“ ebnet. Ein rascher Diskurs und eine Abwägung potentieller Risiken wäre gerade aber im Fall von Erbkrankheiten, die oft einen tödlichen Ausgang haben, für die betroffenen Personen wichtig.

Im Bereich der Landwirtschaft und der Pflanzenbiotechnologie eröffnen sich durch CRISPR/Cas9 sehr viele neue Möglichkeiten. Genome Editing Methoden können dazu dienen, Pflanzenzüchtungsprozesse stark zu beschleunigen, da sie ein exaktes Einfügen von Genen mit vorhersehbarem Ergebnis ermöglichen (im Gegensatz zur klassischen Züchtung mit zufälliger Mutagenese). Die Resistenz gegenüber Pflanzenkrankheiten, Erhöhung von Erträgen oder auch die Verbesserung anderer Eigenschaften (beispielsweise Lagerung oder Vitaminzusammensetzung) sind nur einige der möglichen Anwendungen im Bereich der Pflanzen. Da bei CRISPR/Cas9 keine Transgene verwendet werden müssen (also DNA einer fremden Art) sondern artspezifische Veränderungen, ist nicht mehr nachweisbar, dass die Pflanzen mit dieser Methode gezüchtet wurden.

Wir brauchen eine Debatte

CRISPR/Cas9 lässt sich wohl als eine der wichtigsten Neuerungen der Life Sciences im letzten Jahrzehnt und auf jeden Fall als Revolution in der Molekularbiologie und Biotechnologie bezeichnen. Die scheinbar unbegrenzten Anwendungsmöglichkeiten, gepaart mit den geringen Herstellungskosten und der an sich simplen Methode führten dazu, dass zeitgleich sehr viele Arbeitsgruppen weltweit mit unterschiedlichen Zielen daran zu forschen angingen. Dies führt zu einem Phänomen, das oft in der Wissenschaft, vor allem bei so revolutionären Neuerungen, zu sehen ist: Der wissenschaftliche Fortschritt selbst ist schneller als die Diskussion der ethischen Grundsätze und des weltweiten gemeinsamen Nenners, was ein möglicher point of no return ist - und ob dieser Punkt nicht schon überschritten wurde. Der Mensch neigt dazu, Dinge, die möglich sind, auszuprobieren - und oft erst im Nachhinein über potentielle Konsequenzen nachzudenken.

Führende WissenschaftlerInnen aus dem Life Science Bereich haben sich zu den Potentialen und Gefahren von CRISPR/Cas9 geäußert - mit dem herauslesbaren Konsens, dass es Dinge gibt, die (derzeit) nicht getan werden sollten (beispielsweise Eingriffe in die Keimbahn), die wissenschaftliche Community in Kontakt zur Öffentlichkeit treten und eine Diskussion anstreben muss und dass es vielleicht sogar notwendig ist, über einige der Forschungsbereiche Moratorien zu verhängen, bis das Ergebnis der Diskussion feststeht - und somit die Methode einen „ethischen Unterbau“ hat.

Gerade in Mitteleuropa hat sich in der Vergangenheit im Bereich der Gentechnik in der Landwirtschaft und in Lebensmitteln eine stark polarisierte, überemotionale Debatte mit zwei getrennten Lagern gebildet. Ein hierfür gutes Beispiel ist die Debatte um Golden Rice, der aus Sicht vieler das Leiden hunderttau-

sender Menschen im südostasiatischen Raum stark verringern könnte durch eine erhöhte Zufuhr von Vitamin A, während andere Lager dieses Produkt stark kritisieren. Im derzeitigen Diskurs ist zu beobachten, dass diese Emotionalität in der Diskussion über der Verwendung von CRISPR in der Landwirtschaft weit aus geringer ausfällt (aber doch hin und wieder heftig ist). Beispielsweise spricht Urs Niggli, ein führender Kämpfer gegen Gentechnik in der Landwirtschaft, vom möglichen Potential dieser Methode für die Biobranche, aufgrund ihrer geringen Kosten und Einfachheit sowie der dadurch möglichen schnelleren Züchtung von Sorten. Spannend ist derzeit auch zu beobachten, wie die staatlichen und supranationalen Autoritäten im Bereich der Zulassung von Lebensmitteln mit Produkten verfahren, die durch CRISPR/Cas9 hergestellt wurden - während in den USA nur das Produkt selbst zählt, und dadurch schon mehrere Produkte auf dem Markt sind (beispielsweise die nicht braun werdenden Champignons), haben sich europäische Behörden noch nicht zu einer Entscheidung durchringen können.

Als Fazit bleibt, dass die öffentliche Diskussion zu CRISPR/Cas9 noch immer in den Kinderschuhen steckt und die Entscheidungen hierzu nicht von Lobbys, Behörden oder nur WissenschaftlerInnen getroffen werden dürfen, sondern dass es eine Diskussion aufgrund wissenschaftlicher Fakten mit allen Stakeholdern braucht. Als Ergebnis wünschen sich viele einen (weltweiten) Konsens über Anwendungsmöglichkeiten, Gefahren und ethische Grundsätze in der Verwendung dieser Methode. Soviel sollte aber klar sein: obwohl man CRISPR/Cas9 nicht essen kann, wird es auf jeden Fall als Nährboden für spannende Entwicklungen, die der Menschheit helfen, dienen.

Quellen:

- 1) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975014001931>
- 2) <http://www.nature.com/nbt/journal/v33/n5/full/nbt.3227.html>
- 3) <http://www.taz.de/15290509/>
- 4) <http://science.sciencemag.org/content/346/6213/1258096>