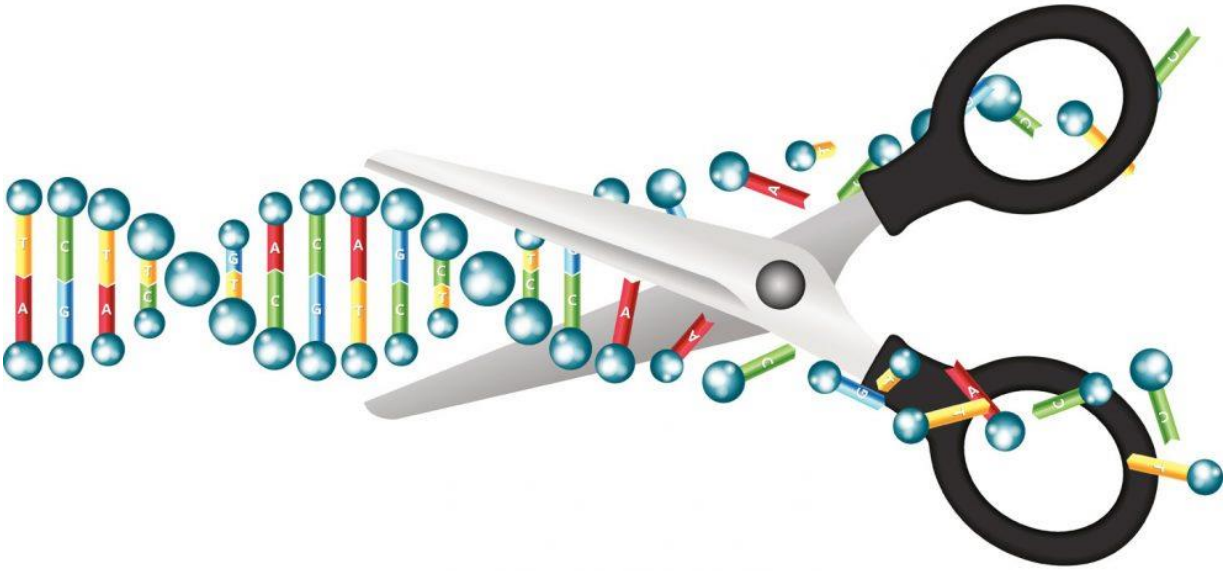
Gesundheit+Medizin

Gen-Schere mit Nebenwirkungen

16. Juli 2018



Vermeintliches Wunderwerkzeug: Die Genschere arbeitet nicht so präzise wie gedacht. (Foto: Ivcandy/ istock)

Die Genschere Crispr/Cas9 funktioniert alles andere als fehlerfrei. Eine Studie zeigt: In Zellen von Mäusen und Menschen löst das molekularbiologische Werkzeug regelmäßig ungewollte Mutationen aus – und zwar entgegen bisheriger Annahmen von erstaunlich großem Ausmaß. Demnach kommt es zu großräumigen Veränderungen der DNA-Sequenz, die teilweise weit entfernt von der eigentlichen Zielstelle liegen. Dieser Nebeneffekt sei bislang drastisch unterschätzt worden und müsse weiter erforscht werden, so das Fazit der Wissenschaftler.

Die Genschere Crispr/Cas9 gilt als Durchbruch für die Gentherapie: Mit diesem molekularbiologischen Werkzeug sind erstmals buchstabengenaue Eingriffe in das Erbgut machbar – und das eröffnet die Möglichkeit, krankheitsverursachende Mutationen einfach und gezielt zu reparieren. Seit der Veröffentlichung der Methode haben Forscher die Genschere unter anderem bereits genutzt, um eine Alzheimer-Mutation in menschlichen Zellen zu korrigieren und den Gendefekt der Sichelzellen-Anämie zu beheben. Inzwischen wird die Methode sogar bereits in ersten klinischen Studien erprobt. Trotz der anhaltenden Euphorie zeigt sich zunehmend allerdings auch: Das vermeintliche Wunderwerkzeug arbeitet nicht so fehlerfrei wie gedacht. So deuten Studien beispielsweise daraufhin, dass Crispr/Cas9 ungewollte Veränderungen im Genom auslösen kann – das mögliche Ausmaß dieses Nebeneffekts war jedoch noch weitestgehend unbekannt.

Michael Kosicki vom Wellcome Sanger Institute im britischen Hinxton und seine Kollegen haben die potenziellen Folgen des Genscheren-Einsatzes nun genauer unter die Lupe genommen. Sie untersuchten an Zelllinien von Mäusen und Menschen, wie präzise das Werkzeug wirklich arbeitet. Dabei zeigte sich: Crispr/Cas9 verursachte regelmäßig

ungeplante Mutationen im Genom – und zwar nicht nur kleinere Fehler, wie die Wissenschaftler berichten. Stattdessen löste die Genschere großräumige Veränderungen aus, die sich zum Teil erstaunlich weit von der eigentlichen Zielposition entfernt befanden. Konkret kam es zu unerwünschten Einfügungen, aber auch zur Löschung von bis zu mehreren tausend Basen langen DNA-Sequenzen.

Potenziell krankheitserzeugend

Solche umfangreichen Modifikationen können weitreichende Konsequenzen haben: etwa das An- oder Abschalten bestimmter Gene oder regulatorischer Sequenzen, wodurch sich schlussendlich die Funktionsweise der Zelle verändert. Wie sich die beobachteten Effekte im Detail auf den Gesundheitszustand des Behandelten auswirken, lässt sich anhand der aktuellen Studie zwar nicht beantworten. „Im Prinzip können die Genom-Schäden aber krankheitserzeugend sein“, schreibt das Forscherteam. Besonders brisant dabei: Weil die durch die Genschere verursachten Veränderungen teilweise so weit von der Zielstelle im Erbgut entfernt liegen, werden sie bei standardmäßig durchgeführten Kontrolltests mitunter übersehen. Das heißt, es fällt gar nicht auf, dass Fehler entstanden sind.

„Das Ausmaß ungewollter DNA-Veränderungen im Kontext von Crispr/Cas9 ist bisher drastisch unterschätzt worden“, konstatiert Kosickis Kollege Allan Bradley. „Jeder, der diese Technologie für die Gentherapie nutzt, sollte mit Vorsicht vorgehen und sorgfältig auf möglicherweise schädliche Nebeneffekte achten.“ Die Studie zeige, dass weitere Forschung nötig sei, bevor die Genschere in der klinischen Praxis zum Einsatz kommen könne, so die Schlussfolgerung des Teams.

Quelle: Michael Kosicki (Wellcome Sanger Institute, Hinxton) et al., Nature Biotechnology, doi: 10.1038/Nbt.4192