

1. Fallbeispiel aus der roten Gentechnik: Heilung der Erbkrankheit Sichelzellanämie

„Wie Zahnschmerzen, nur am ganzen Körper“.

Diese Aussage einer Betroffenen lässt erahnen, wie groß die Lebens Einschränkungen mit der Sichelzellanämie ist. Die Betroffenen bilden ein pathologisches Hämoglobin (*Sichelzell-Hämoglobin, HbS*). Insbesondere bei Sauerstoffmangel, beispielsweise beim Treppensteigen, verformen sich die Erythrozyten mit HbS sichelförmig, verklumpen miteinander und verstopfen kleine Blutgefäße. Durch die Verklumpung und Gefäßverstopfung kann es bei der homozygoten Form zu anfallsartigen schmerzhaften, zum Teil lebensbedrohlichen Durchblutungsstörungen, Entzündungen und Infarkten in verschiedenen Organen und Geweben kommen. Die Lebenserwartung und die Lebensqualität sind stark herabgesetzt. Viel häufiger sind heterozygot Betroffene („mischerbig“). Bei ihnen ist nur eines der beiden Hämoglobin-Gene verändert, sie sind vor den schweren Verlaufsformen der Malaria geschützt. Aufgrund dieses Vorteils ist das mutierte Hämoglobin-Gen in Malariagebieten relativ verbreitet. Diese Erbkrankheit tritt insbesondere in der Subsahara-Zone auf.

Die Krankheit beruht auf einer Mutation einzelner weniger Basenpaare im Gen, da für das **Erwachsenenähmoglobin** codiert. Das im Fetus und auch noch in den ersten Lebensmonaten aktive **fetale Hämoglobin** zeigt diese ungünstigen Umfaltungen nicht. Erst bei der Umstellung auf das Erwachsenenähmoglobin während der ersten Lebensmonate treten deshalb die Krankheitssymptome auf.

1. Zur Behandlung werden Patienten aus dem ihrem Knochenmark einige Stammzellen entnommen, die für die Bildung der Erythrocyten verantwortlich sind, die Erythroblasten.
2. Transfektion: In die Erythroblasten werden mit einem Plasmid transfiziert, beispielsweise über Elektroporation, der unter anderem DNA-Sequenzen für das modifizierte Cas9-Protein und für die GuideRNA enthält. In den Erythroblasten kommt es zur Transkription und das CRISPR/Cas9-System schneidet ein bestimmtes Gen, das für die Unterdrückung der Bildung des fetalen Hämoglobin im Erwachsenen verantwortlich ist. Wird dieses Gen

ausgeschaltet, so fällt die Unterdrückung weg und es werden wieder Erythrocyten mit fetalem Hämoglobin gebildet.

3. Gleichzeitig mit der gentechnischen Behandlung mit Erythroblasten außerhalb des Körpers, bekommt der Patient eine Chemotherapie, die alle verbliebenen Erythroblasten abtötet. Transplantiert man die gentechnisch veränderten Erythroblasten in den Patienten, so können sie sich vermehren und bilden Erythrozyten mit fetalem Hämoglobin.

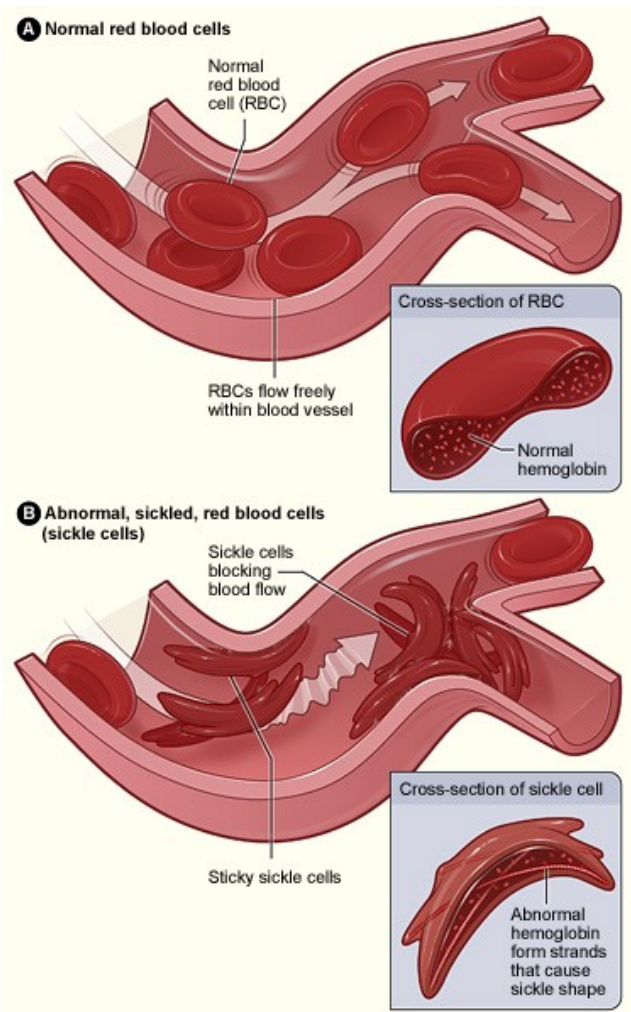


Abb. 1.1 Sichelförmige rote Blutzellen bei der Sichelzellanämie. Q: US government agency via wikicommons. gemeinfrei.

2. Fallbeispiel aus der Gentechnik für die Landwirtschaft und Lebensmitteltechnologie

- Durch den Einsatz der **CRISPR-Cas-Technologie** konnte bei vielen Nutzpflanzen, beispielsweise bei Reis und Weizen, eine Ertragssteigerung beobachtet werden. Sie korreliert stark mit der Konzentration des Pflanzenhormons **Cytokinin**. Durch einen Gen knock-out konnten Abbauenzyme für Cytokinin (*Cytokinin-Oxidase* bzw. *Dehydrogenase*) ausgeschaltet werden. Signifikante Ertragssteigerungen waren die Folge.
- Mit dem CRISPR/Cas-System wurden unter anderem Bakteriophagen-resistente Bakterienstämme erzeugt, und dies durch eine adaptive Resistenz bei Hinzufügen entsprechender RNA bei industriell wichtigen Bakterien, z. B. in der Milch- oder Weinindustrie.

3. Beispiele zur Bekämpfung und Heilung von Infektionskrankheiten

- HIV nistet sich als *Provirus* in das Erbgut weißer Blutzellen ein. Dem Patient wird ein Präparat gespritzt, dass den Provirus in allen betroffenen Körperzellen/weiße Blutzellen irreversibel zerschneidet, so dass er nach der zelleigenen DNA-Reparatur in den Leukozyten nicht mehr virulent ist. Der Patient ist geheilt. Erste Ergebnisse aus Tierversuchen liegen seit 2021 vor. Durch Einsatz einer Kombination aus einem CRISPR/Cas-System und antiretroviralen Medikamenten konnte der Virus vollständig aus den Tieren eliminiert werden. Die Entfernung des Virus aus dem Genom ist auch für andere Virenerkrankungen gelungen, beispielsweise Hepatitis-B,
- Mit Hilfe eines CRISPR/Cas-Systems ist es gelungen, Plasmide mit Antibiotika-Resistenzen zu zerstören und die Bakterienpopulation wieder empfindlich gegenüber Antibiotika werden zu lassen.

4. Methoden für die Züchtung neuer Sorten und überproportionale Vererbung (Gene drive)

Beispiel für begründete Zukunftsvision: Heilung von Krebs und Krebsprophylaxe

Bei der Krebstherapie geht es darum, Krebszellen gezielt auszuschalten oder ihre gefährlichen Eigenschaften zu unterdrücken. Mit CRISPR/Cas gibt es hierfür mehrere Strategien:

- **Deaktivierung von Onkogenen:** Viele Krebsarten entstehen durch mutierte Gene (sogenannte **Onkogene**), die das Zellwachstum unkontrolliert antreiben. CRISPR/Cas kann diese Onkogene gezielt ausschneiden oder inaktivieren, wodurch das Wachstum des Tumors gestoppt wird. Stellt euch vor, wie ein präzises Skalpell nur die "bösen" Schalter umlegt.
- **Wiederherstellung von Tumorsuppressorgenen:** Im Gegensatz dazu sind **Tumorsuppressorgene** die "Bremsen" des Zellwachstums. Sind sie defekt, kann sich Krebs ungehindert ausbreiten. CRISPR/Cas könnte diese Gene reparieren oder in ihrer Funktion wiederherstellen, um die natürliche Tumorkontrolle des Körpers zu reaktivieren.
- **Verbesserung der Immuntherapie:** Ein vielversprechender Ansatz ist, das CRISPR/Cas-System zu nutzen, um die körpereigene Abwehr (das Immunsystem) zu stärken. Man könnte beispielsweise T-Zellen (spezialisierte Immunzellen) genetisch so verändern, dass sie Krebszellen besser erkennen und effektiver angreifen können. Hierbei würden Gene, die die T-Zell-Antwort hemmen, gezielt ausgeschaltet oder neue Rezeptoren eingefügt, die auf Tumormarker reagieren.
- **Empfindlicher machen für Chemotherapie:** CRISPR/Cas könnte auch Gene in Krebszellen so modifizieren, dass diese empfindlicher auf herkömmliche Chemo- oder Strahlentherapien reagieren.
- **Korrektur erblicher Krebsrisiken:** Bei Menschen mit bekannten genetischen Prädispositionen für bestimmte Krebsarten (z.B. BRCA1/2-Mutationen bei Brustkrebs) könnte CRISPR/Cas theoretisch eingesetzt werden, um die fehlerhaften Gene in gesunden Zellen zu korrigieren, bevor sich Krebs überhaupt entwickeln kann. Dies wäre jedoch ein hochkomplexer und ethisch sensibler Eingriff.