

Darf der Mensch seine Gene optimieren?

Prof. Dr. Wolfgang Schumann

Alle Eltern wünschen sich genetisch gesunde Kinder. Aber jedes Jahr werden etwa 10% aller Kinder in Deutschland mit einem genetischen Defekt unterschiedlicher Ausprägung geboren. Die meisten Eltern würden die Geburt ihrer Kinder mit Gendefekten vermeiden, wenn dies möglich wäre. So entscheiden sich etwa 95% aller werdenden Eltern, bei denen Trisomie 21 (auch Down-Syndrom genannt) bei ihrem Fötus diagnostiziert wird, für eine Abtreibung. Down-Syndrom ist keine Erbkrankheit, sondern beruht auf einer fehlerhaften Verteilung der Chromosomen 21 bei der Ausbildung der Eizelle. In dem Vortrag wurden zunächst die Grundlagen der Humangenetik und einige Erbkrankheiten beispielhaft dargestellt. Dann wurden die vorgeburtlichen Techniken zur Diagnostik von Erbkrankheiten mit ihren Vor- und Nachteilen behandelt. Im nächsten Teil wurde zunächst die immer wichtigere Technik der Präimplantations-Diagnose (PID) erklärt. Dabei werden der Frau Eizellen entnommen und diese mit Spermien des Mannes befruchtet. Diese in-vitro Fertilisation (IVF) genannte Technik wurde zum ersten Mal 1977 in den USA erprobt und führte am 25.07.1978 zur Geburt von Louise Brown. 2008 wurden bereits mehr als eine Million Kinder mit der IVF-Technik gezeugt.

Basierend auf dieser Technik wurde dann die Präimplantations-Diagnostik (PID) entwickelt. Man kultiviert die befruchtete Eizelle in einem Kulturmedium und erlaubt drei Zellteilungen zum 8-Zellstadium. Dann entnimmt man eine Zelle für diagnostische Zwecke und bewahrt die restlichen sieben Zellen in einem Kühlschrank auf, um weitere Zellteilungen zu verhindern. Die einzelne Zelle untersucht man dann auf Trisomien und schwerwiegende Erbkrankheiten, die in der Familie bekannt sind. Beim Vorliegen einer Trisomie (meist Trisomie 21) oder einer schwerwiegenden Erbkrankheit konsultiert der behandelnde Arzt das betroffene Paar, um mit ihnen zusammen zu entscheiden, ob die restlichen sieben Zellen in die Gebärmutter der Frau übertragen oder vernichtet werden.

Ein Sonderfall ist die Erzeugung von einem sog. Rettungsgeschwisterkind. In diesem Fall wurde ein Kind mit fehlendem Immunsystem geboren, dessen Lebenserwartung zwischen 10 und 15 Jahren liegt. Wird ein Geschwister geboren, dessen Stammzell-Marker des Knochenmarks zu 100% mit des kranken Geschwister übereinstimmen, dann können die

über PID identifizierte Zellen der Mutter in die Gebärmutter übertragen werden und nach der Geburt des Kindes seinem Geschwister die lebensrettenden Stammzellen übertragen werden.

Neben der PID ist es auch möglich, intakte Gene in das Erbgut eines Menschen seit 1990 einzufügen. Dabei unterscheidet man zwischen der ex-vivo und der in-vivo Therapie. Bei der ex-vivo Therapie entnimmt man Zellen des Patienten und transformiert sie mit dem intakten Gen. Dann überträgt man die gen-therapierten Zellen wieder in den Patienten. Bei der in-vivo-Therapie überträgt man das intakte Gen direkt in den Körper des Patienten. In beiden Fällen werden die intakten Gene in virale Vektoren eingebaut und die Zellen mit diesen infiziert. Die Vektor-DNA mit dem intakten Gen integriert an einer beliebigen Stelle in einem der 46 menschlichen Chromosomen und führt in der Regel zur Produktion des entsprechenden Proteins in diesen Zellen. Die erste ex-vivo Therapie begann am 14.09.1990 mit der damals 4-jährigen Ashanti DeSilva mit einem stark reduzierten Immunsystem. Sie wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren mehrmals wiederholt und führte zur Entwicklung eines intakten Immunsystems.

Inzwischen wurde ein neues gentechnisches System entwickelt, oft auch CRISPR-Cas genannt. Im Gegensatz zu dem älteren erlaubt es die Korrektur defekter Gene. Die Komponenten dieses Systems sind das Cas9-Protein und eine Einzelstrang-RNA, die aus zwei Komponenten besteht, einer konstanten und einer variablen. Die konstante Komponente bindet an das Cas9-Protein, die variable (etwa 20 Nukleotide lang) bindet an den Bereich des defekten Gens, dessen Mutation korrigiert werden soll. Bislang wurde ein Experiment einer Gruppe chinesischer Wissenschaftler im letzten Jahr publiziert, mit dem sie eine Mutation auf dem Chromosom 11 korrigieren wollten, welche zur verminderten Produktion von Hämoglobin führte. Es gelang ihnen die Korrektur der Mutation, aber gleichzeitig führten sie neue Mutationen in andere Gene ein. Hier muss die Technik noch optimiert werden, um fehlerfrei zu arbeiten.

Beide Techniken, die bereits seit vielen Jahren angewandte PID als auch die sich noch im Entwicklungsstadium befindliche CRISPR-Cas Technik werfen eine Reihe von Fragen auf. Was ist eine schwerwiegende Erbkrankheit? Sind wir auf dem Weg zu Wunschkindern mit optimierten Genen? Wo sind die Grenzen zu ziehen?