

Unbeabsichtigte Veränderungen durch CRISPR/Cas zeigen neuartige Risiken

Neues Beispiel für spezifische Veränderungen außerhalb der Zielregion der Gen-Schere

14. Oktober 2021 / Bei Versuchen mit der Genschere CRISPR/Cas an Zebrafischen konnten WissenschaftlerInnen erstmals große strukturelle Veränderungen an sogenannten Off-Target-Bereichen nachweisen. Diese Bereiche liegen außerhalb der Zielregion, können dieser aber sehr ähnlich sein, weswegen die Genschere auch dort schneiden und spezifische unbeabsichtigte Mutationen auslösen kann. Wie die vorliegende Publikation zeigt, sind dabei größere Veränderungen der DNA möglich.

WissenschaftlerInnen der Universität Uppsala haben in der Studie das Erbgut von Zebrafischen nach Einsatz der Genschere CRISPR/Cas untersucht. Es zeigte sich, dass es sowohl an der Zielsequenz als auch an sogenannten Off-Target-Bereichen zu großen strukturellen Veränderungen (großen Insertionen und Deletionen) gekommen war. Solche großen Veränderungen wurden bisher nur an der eigentlichen Zielsequenz beobachtet. Ob auch andere Regionen der DNA betroffen sein können, war bisher nicht bekannt.

In verschiedenen Experimenten injizierten die WissenschaftlerInnen die Gen-Schere in Zebrafisch-Eier und untersuchten das Erbgut der Fische, die sich daraus entwickelt hatten, sowie deren Nachkommen mit Hilfe von modernen Sequenzierverfahren. Es zeigte sich, dass die Effizienz der Veränderungen an der Zielsequenz insgesamt sehr hoch war. Es kam dort überwiegend zu kleinen Mutationen und zu einem geringeren Anteil auch zu größeren strukturellen Veränderungen, wie Insertionen oder Deletionen.

Die Untersuchung der DNA-Sequenz an möglichen Off-Target-Bereichen ergab, dass an insgesamt drei Regionen unbeabsichtigte Veränderungen aufgetreten waren, überwiegend kleine Veränderungen wie Punktmutationen. Es kam aber auch zu größeren Veränderungen der DNA-Sequenz: An einem Off-Target-Bereich wurden beispielsweise gleich 903 Basenpaare der DNA gelöscht und damit ein großer Teil eines Gens, das gar nicht verändert werden sollte. Die großen strukturellen Veränderungen an On- und Off-Target-Bereichen wurden sowohl in den manipulierten Tieren, die sich aus den injizierten Eiern entwickelten, als auch in der nächsten Generation gefunden.

Die Ergebnisse haben hohe Relevanz für klinische Anwendungen von CRISPR/Cas, um unerwartete Effekte mit erheblichen Auswirkungen für PatientInnen zu vermeiden. Bei Pflanzen wurde bislang noch nicht untersucht, ob große strukturelle Veränderungen an Off-Target-Bereichen auftreten. Es ist jedoch wahrscheinlich, da auch an Zielbereichen davon berichtet wurde. Insgesamt ist es wichtig, dass das Erbgut der Zielorganismen nach CRISPR/Cas-Experimenten an On- und Off-Target-Bereichen ausführlich untersucht wird, um unbeabsichtigte Veränderungen aufzuspüren, die andere Genbereiche beeinträchtigen können.

Die Studie wurde als Preprint veröffentlicht und muss noch den Peer-Review-Prozess durchlaufen.

Kontakt:

Christoph Then, Tel 0151 54638040, info@testbiotech.org [1]

Weitere Informationen: [Aktuelle Publikation zu den Zebrafischen](#) [2]
[Meldung der FGU](#) [3]

[Impressum](#) | [Datenschutzerklärung](#)

Quellen-URL: <https://www.testbiotech.org/aktuelles/unbeabsichtigte-veraenderungen-durch-crisprcas-zeigen-neuartige-risiken>

Links

[1] <mailto:info@testbiotech.org>

[2] <https://doi.org/10.1101/2021.10.05.463186>

[3] <https://fachstelle-gentechnik-umwelt.de/crispr-cas9-induces-large-structural-variants-at-on-target-and-off-target-sites-in-vivo-that-segregate-across-generations/>