



Foto: Scott Covington/USFWS, creativecommons.org/licenses/by/2.0

Auch neue Gen-Schere schneidet ungenau

Veröffentlicht am: 17.04.2020

Von der als Crispr/Cas12a oder Cpf1 bekannten Gen-Schere hieß es, sie arbeite präziser als das übliche Crispr/Cas9 System. Wissenschaftler der Universität von Iowa haben nachgewiesen, dass auch die neue Schere zu zahlreichen Nebeneffekten führt.

Um die neue Gen-Schere zu testen, hatten die Wissenschaftler im Reagenzglas eine Art Übungsparcour aufgebaut mit vielen synthetisch hergestellten DNA-Molekülen. Diese enthielten Variationen der Gensequenz, die Crispr/Cas12a eigentlich editieren sollte. Dabei zeigte sich, dass die Schere auch an Stellen andockte und den DNA-Doppelstrang durchschnitt, die sich in bis zu vier DNA-Basenpaaren von der eigentlichen Ziel-Sequenz unter-

schieden. Das bedeutet, dass Crispr/Cas12a s eine große Anzahl von deutlich vom Zielort abweichende und eindeutig nicht übereinstimmenden Stellen beschädigte.

Gleichzeitig zeigte sich, dass die Schere auch an vielen Stellen andockte und nur einen der beiden Stränge durchschnitt, also eine Art Kerbe in die DNA schlug anstatt sie zu schneiden. Da auch diese Kerben vom Reparaturmechanismus der Zelle wieder geschlossen werden, kann es dadurch zu vielen nicht geplanten Mutationen kommen.

Die Wissenschaftler zogen aus ihren Ergebnissen den Schluss, dass Computerprogramme, die im Allgemeinen zur Vorhersage von Off-Target-Effekten von Crispr-Systemen verwendet werden, diese Art von unbeabsichtigten DNA-Einschnitten nicht erkennen können. Sie seien nur durch spezielle Nachweismethoden oder die Sequenzierung des gesamten Genoms des editierten Organismus nachweisbar. Gleichzeitig lieferten sie auch eine mögliche Begründung für diese unerwarteten Nebeneffekte. Schließlich sei es die natürliche Aufgabe von Cas12a, Bakterien gegen eindringende Viren zu verteidigen. Diese würden ihr Genom relativ schnell ändern, so dass es aus Sicht des bakteriellen Immunsystems sinnvoll sei, wenn die Gen-Schere neben der Zielsequenz auch ähnliche Gensequenzen attackiere. [1f]

Links zu diesem Artikel

- Karthik Murugan et.al.: CRISPR-Cas12a has widespread off-target and dsDNA-nicking effects (11.03.2020, JBC Papers in Press)
- GMWatch: Scientists "surprised" to find that CRISPR editing tool is not as precise as previously claimed (02.04.2020)