



CRISPR – en revolusjon innen genteknologi?

LEDER

RUTH HALSNE

E-post: ruth@halsne.net

Ruth Halsne (1978) er postdoktor ved Oslo universitetssykehus og fast medarbeider i Tidsskriftet.

I 2015 ble CRISPR-metoden kåret til årets bioteknologiske nyvinning. Tre år senere har teknikken for alvor tatt steget fra laboratoriebenken til klinikken.

Bioteknologiloven tillater i dag begrenset forskning på overflødige, befruktete egg etter assistert befruktning. Det er ulovlig å gjøre endringer i genomet, og cellene skal destrueres etter 14 dager i kultur. Et flertall i Bioteknologirådet vil åpne for genomredigering i befruktete egg, men regjeringen har så langt opprettholdt forbudet mot forskning som kan føre til arvelige genetiske endringer (1, 2).

Sekvenseringen av det humane genomet var et gjennombrudd for kartleggingen av genetiske årsaker til sykdom. For å forstå genenes funksjon modifiseres disse i cellelinjer og modellorganismer. Ved å kombinere en uspesifikk nuklease, et enzym som kutter i DNA, med et protein som gjenkjenner spesifikke DNA-sekvenser, kunne man inducere genomendringer i eukaryote celler. I 2012 ble CRISPR-metoden etablert som en teknikk for genomredigering (3).

CRISPR er et bakterielt forsvarssystem mot virusangrep. Navnet er en forkortelse for Clustered regularly interspaced short palindromic repeats, et mønster av små, gjentagende DNA-segmenter. Mellom DNA-segmentene ligger virus-DNA fra tidligere virusangrep. CRISPR, sammen med virus-DNA, gjenkjenner DNA fra nye virusangrep og styrer nukleasen Cas9 til å klippe det i biter og slik terminere angrepet. Gjennombruddet i 2012 viste hvordan CRISPR-systemet kunne overstyres til å modifisere DNA (3). Dette gjør man ved å designe RNA komplementært til sekvensen der man ønsker at Cas9 skal kutte. Cellen vil reparere et indusert DNA-brudd, men det vil ofte føre til inaktivering av proteinet genet koder for. Kuttet kan også utnyttes til å sette inn nye DNA-biter.

CRISPR-metoden kan modifisere flere gener samtidig. Teknikken kan benyttes i alle typer celler – inkludert menneskeembryo. Den kan benyttes ved sykdommer der celler kan hentes ut, modifiseres og tilbakeføres der man forventer størst fremgang. Leger i Kina og USA fikk i 2016 godkjent genterapi med CRISPR i kreftbehandling der pasienters immunceller modifiseres for lettere å kunne gjenkjenne og bekjempe kreftceller (4).

Ved sykdom der celler ikke kan hentes ut, er det mer komplisert. I 2013 ble det, i humane stamceller, brukt CRISPR til å utføre en vellykket korrigering av genfeilen som forårsaker cystisk fibrose (5). Men veien fra korrigert gen til friske organer er lang. Det er gjort flere

forsøk for å korrigere dystrofin, genet som skyldes Duchennes muskeldystrofi, i mus. Injeksjon av virus med RNA og komponentene som trengs for å aktivere Cas9, viste uttrykk av dystrofin i muskler kort tid etter injisering (6, 7). Felles for cystisk fibrose og Duchennes muskeldystrofi er at det er utfordrende å levere friske DNA-kopier til cellene. I tillegg vil det forårsake irreversible endringer i DNA, noe som er etisk betenkelig.

Helt nylig ble det, tross etiske betenkeligheter, utført et slikt forsøk: En pasient med Hunters sykdom ble det første «genomredigerte» mennesket (8). Sykdommen skyldes et defekt nedbrytningsenzym for karbohydrater. Legene benyttet seg av virus og intravenøs terapi for å levere korrigeret DNA-sekvens sammen med RNA. Målet er at DNA-sekvensen integreres i genomet under kontroll av en sterk promotor som sørger for enzymproduksjon. Endringen er irreversibel, men ikke arvelig. Virker behandlingen, kan det gi håp til unge mennesker som ikke har utviklet skader av sykdommen.

Med CRISPR-teknologi kan man endre DNA i kjønnseller og i embryoer. Dette er svært kontroversielt, men i 2015 kom den første studien med CRISPR-redigert genom i menneskeembryo (9). Formålet var å redigere genet som forårsaker den arvelige blodsykdommen betatalassemi. Studien var lite vellykket, med både manglende positive resultater og utilsiktede DNA-feil. Forskere gikk samlet ut og advarte mot denne typen genomredigering. Sommeren 2017 kom en lignende studie som var teknisk mer vellykket. Her ble CRISPR brukt til å korrigere MYBPC3-mutasjonen som oftest forårsaker kardiomyopati (10). Akkurat hvor vellykket studien var rent teknisk, debatteres fremdeles (11).

Med CRISPR er det knyttet stor optimisme til muligheter for behandling av alvorlig sykdom. Samtidig kommer ønsket om å kurere sykdom i konflikt med etiske retningslinjer og, i Norge, med gjeldende lovverk. Det er etiske spørsmål knyttet til å forårsake irreversible DNA-enderinger hos mennesker og, ikke minst, i embryo. At CRISPR ikke er så spesifikk som man først trodde, øker alvorlighetsgraden av de etiske problemstillingene. Forskingen er global, og den vil utfordre etikken og lovverket her i Norge. Utfordringen bør møtes med kunnskap, etisk refleksjon og debatt.

LITTERATUR:

1. Bioteknologirådet. Bioteknologirådet vil tillate forskning på genmodifiserte embryoer. <http://www.bioteknologiradet.no/2016/01/bioteknologiradet-vil-tillate-forskning-pa-genmodifiserte-embryoer/> (5.1.2016).
2. Bioteknologirådet. Ny stortingsmelding om bioteknologiloven. <http://www.bioteknologiradet.no/2017/06/ny-stortingsmelding-om-bioteknologiloven/> (16.6.2017).
3. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012; 337: 816 - 21. [PubMed][CrossRef]
4. Viten NRK. Tester CRISPR-teknologi på kreftpasient. <https://www.nrk.no/viten/tester-crispr-teknologi-pa-kreftpasient-1.13237768> (22.11.2016).
5. Schwank G, Koo BK, Sasselli V et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell* 2013; 13: 653 - 8. [PubMed][CrossRef]
6. Tabebordbar M, Zhu K, Cheng JKW et al. In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science* 2016; 351: 407 - 11. [PubMed][CrossRef]
7. Nelson CE, Hakim CH, Ousterout DG et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science* 2016; 351: 403 - 7. [PubMed][CrossRef]
8. Science. A human has been injected with gene-editing tools to cure his disabling disease. <http://www.sciencemag.org/news/2017/11/human-has-been-injected-gene-editing-tools-cure-his-disabling-disease-here-s-what-you> (15.11.2017).
9. Liang P, Xu Y, Zhang X et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015; 6: 363 - 72. [PubMed][CrossRef]

10. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 548: 413 - 9. [PubMed][CrossRef]

11. Callaway E. Doubts raised about CRIPR gene-editing study in human embryos. *Nature*. <https://www.nature.com/news/doubts-raised-about-crispr-gene-editing-study-in-human-embryos-1.22547> (31.8.2017).

Publisert: 5. februar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1038

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no