

CRISPR/Cas: Heilung der Phenylketonurie? – Moralisches Dilemma um Designerbabys

Dr. Monika Pohlmann und Anna Reetz



© tiero/iStock/Getty Images Plus

Die Phenylketonurie ist als häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit bisher unheilbar. Betroffene können die Aminosäure Phenylalanin nicht abbauen. Mit einer eiweißarmen Diät bleibt die Krankheit symptomlos. Ursache ist eine Punktmutation auf dem die Phenylalanin-hydroxylase (PAH) codierenden Chromosom 12. Über 400 verschiedene Mutationen dieses Gens sind bekannt, die alle autosomal-rezessiv vererbt werden. Hoffnung auf Heilung macht erstmalig die Genschere. In Experimenten mit PKU-Labormäusen konnten etwa 60 Prozent der Leberzellen ihre normale Funktion wieder aufnehmen, nachdem das fehlerhafte Gen mit CRISPR/Cas repariert wurde. Eine weiter spezifizierte Genschere verspricht noch größeren Erfolg. Dürfen wir aber menschliche Gene modifizieren? Die Schüler entdecken in dieser Unterrichtssequenz, was es bedeutet an PKU zu erkranken, und welche Optionen die Gen-schere bietet. Der Diskurs über Designerbabys eröffnet ein moralisches Dilemma und fordert einen ethischen Standpunkt heraus.

CRISPR/Cas: Heilung der Phenylketonurie? – Moralisches Dilemma um Designerbabys

Niveau: weiterführend, vertiefend

von Dr. Monika Pohlmann und Anna Reetz

Methodisch-didaktische Hinweise	1
M1: Phenylketonurie – wir begegnen Betroffenen!	6
M2: Ursache, Diagnose, Therapie der Phenylketonurie	10
M3: CRISPR/Cas gegen die Stoffwechselstörung?	13
M4: PKU und Genom-Editierung: kompetent?	17
M5: Soll das Designerbaby kommen?	18
M6: Das Beste für unser Kind! – Die Entscheidung	21
M7: Glossar	22
Lösungen	24
Literatur	31

VORSCHAU

M 2 Ursache, Diagnose und Therapie der Phenylketonurie

A Ursache Stoffwechsel und Symptome

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine genetisch bedingte Störung im Eiweißstoffwechsel. Durch eine Punktmutation im PAH-Gen kann das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) nicht korrekt bzw. nicht in ausreichender Menge hergestellt werden. Dieses Enzym wandelt in einem gesunden Körper die essenzielle Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin um. Tyrosin dient als Vorstufe für viele wichtige Stoffe wie Dopamin, Schilddrüsenhormone oder Melanin. Durch das Fehlen des Enzyms PAH kann Tyrosin nicht in ausreichender Menge hergestellt und Phenylalanin nicht abgebaut werden. Zum einen entsteht so ein Mangel an Tyrosin, zum anderen reichert sich Phenylalanin im Körper an. Durch die Mutation entstehen andere Abbauprodukte, die Phenylketone Phenyllessigsäure, Phenylmilchsäure und Phenylbrenztraubensäure. Diese Stoffe werden über den Urin ausgeschieden und gaben der Krankheit den Namen. Die Phenylketonurie wird autosomal-rezessiv vererbt, d. h. nur wenn das mutierte Allel auf beiden Chromosomen 12 vorliegt, kann sich das Merkmal phänotypisch ausprägen, die genetisch bedingte Erkrankung wird manifest.





© RAABE 2020

© Sylvana Timmer

Statistisch betrachtet kommt eines von 10.000 Neugeborenen mit PKU auf die Welt. Damit gehört die PKU zu den häufigsten genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen. Eine unbehandelte PKU hat verheerende, irreparable Schäden zur Folge. Hinweise auf die PKU sind Unruhezustände, Übererregbarkeit, Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit sowie der auffallende Geruch des Urins (erinnert an Mäusekot oder Pferdemit). Dieser typische Geruch entsteht durch das Abbauprodukt Phenyllessigsäure. Der stark erhöhte Phenylalaninspiegel von Erkrankten ist schon im frühen Kindesalter Ursache für eine geistige Beeinträchtigung, die mit schweren Hirnschäden (IQ < 35) und einer fortschreitenden Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung einhergeht. Es können auch Epilepsien auftreten.

M 4 Ich-Kann-Liste – PKU und Genom-Editierung

Ich-Kann-Liste		
Ich kann...		
... die Stoffwechselkrankheit PKU symptomatisch, ursächlich, diagnostisch und therapeutisch beschreiben.		
... die Begriffe phänotypisch gesund bzw. krank und Konduktor fachlich korrekt erklären und unterscheiden.		
... den Stoffwechselweg von Phenylalanin beim Gesunden und beim PKU-Kranken skizzieren, beschriften und mündlich erläutern.		
... die Folgen einer Mutation im PAH-Gen für den Stoffwechselweg von Phenylalanin ableiten und diese in Verbindung mit der Entstehung der PKU bringen.		
... die Begriffe CRISPR, Cas, Genom-Editierung und somatische Gentherapie fachlich korrekt erklären und unterscheiden.		
... das der Genom-Editierung zugrundeliegende natürliche CRISPR/Cas-System skizzieren, beschriften und mündlich erläutern.		
... die Potenziale der Genschere CRISPR/Cas bezüglich der Heilung von genetisch bedingten Krankheiten erklären.		

© RAABE 2020

Aufgaben

1. Reflektieren Sie Ihr Kompetenzniveau für den bisherigen Lernabschnitt, indem Sie die Ich-Kann-Liste bearbeiten. Kontrollieren Sie sich selbst, indem Sie das entsprechende Kästchen ankreuzen.
2. Führen Sie mit ihrem Lernpartner eine Peer-Control durch. Korrigieren und ergänzen Sie sich falls nötig.

M 6 Das Beste für unser Kind! – Die Entscheidung

Aufruf im Forum „PKU-Helden“

„Liebe PKUs, wir (Trägerin der PKU-Genmutation und PKU-Kranker) wollen die Familienplanung angehen. Da einer von uns an PKU erkrankt ist, wissen wir bereits, womit wir es zu tun haben. Wir sind uns uneinig, ob wir eine Gentherapie in Betracht ziehen sollen, oder nicht. Was sagt ihr dazu? Schreibt uns eure Meinung gerne per E-Mail an designerbaby@jana+frank.com. Wir sind auf eure Antworten gespannt! Viele Grüße, Jana und Frank.“

Aufgaben

1. Jana und Frank haben sich in einem Forum angemeldet, wo sie mit Gleichgesinnten in Kontakt treten. Sie haben den obigen Aufruf gestartet.
Antworten Sie dem Paar, indem Sie wichtige Argumente und davon berührte Werte für ein Pro oder Kontra zum Designerbaby anführen. Greifen Sie auch auf die zuvor gesammelten Argumente zurück und senden Sie Ihre Antwort an obige E-Mail-Adresse.
2. Da Jana und Frank unterschiedlicher Meinung sind, belastet dies ihre Beziehung. Wie können sie als Paar wieder zueinander finden und einen fairen Kompromiss schließen?
 - a) Formulieren Sie ein persönliches Werturteil zum Konflikt und vergleichen Sie im Anschluss die Werte, die Sie mit Ihrem Lernpartner teilen.
 - b) Identifizieren Sie nun mit einem anderen Tandem gemeinsame Werte und ordnen Sie diese nach ihrer Relevanz zu einem gemeinsamen Wertekanon.
 - c) Diskutieren Sie in dieser Kleingruppe Handlungen, die Ihren Werten nicht entsprechen. Notieren Sie diese inadäquaten Handlungen. Stellen Sie Regeln zur Behandlung von PKU-Betroffenen auf, die dem Wertekanon Ihrer Gruppe entsprechen.
 - d) Als Mediator schlagen Sie Jana und Frank eine Lösung vor, die beide vielleicht akzeptieren können.
3. Versetzen Sie sich in die Rolle des Gesetzgebers. Die unterschiedlichen Positionen zum moralischen Konflikt werden im Parlament lebhaft argumentativ vertreten. Am Ende der Debatte findet eine demokratische Abstimmung statt.
Diskutieren Sie die Positionen der verschiedenen Gruppen im Kurs. Suchen Sie nach einem fairen Kompromiss, der den zentralen Werten des Kurses entspricht. Bedenken Sie, dass Kompromissfähigkeit und -bereitschaft wichtige demokratische Tugenden sind.

M 7 Glossar

Fachbegriff	Definition/Umschreibung
Albinismus	Angeborene Störung der Biosynthese von Melanin, Farbstoff der Haut, des Haares und der Augen
Aminosäure	Chemische Verbindungen mit einer Aminogruppe und einer Carbonsäuregruppe, Bausteine von Proteinen
autosomal-rezessiv	Das betroffene Allel muss auf beiden homologen Autosomen vorliegen, damit sich ein Merkmal phänotypisch ausprägt bzw. sich eine genetisch bedingte Erkrankung manifestiert
Cas	= CRISPR-associated proteins, Proteine dieser Gene werden immer in der Nachbarschaft von CRISPR-Sequenzen codiert
CRISPR	<i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats</i> ; im natürlichen bakteriellen System kurze palindromische Wiederholungssequenzen
crRNA	Wichtiger Teil der viralen Abwehr von Bakterien, bzw. der guide-RNA als gentechnisches Werkzeug, Erkennungssequenz für fremde DNA
Cytidin-Deaminase	Katalysiert die Hydrolyse von Cytidin- in Uridinreste, hat den Austausch einzelner Nukleinbasen zur Folge, potenzielle Reparatur von Punktmutationen
Enzym	Makromoleküle, können als Biokatalysator eine chemische Reaktion beschleunigen, bestehen meist aus Proteinen
Genom-Editierung Genomchirurgie	Synonyme Begriffe für molekularbiologische Techniken zur zielgerichteten Veränderung der DNA von Pflanzen, Tieren und Menschen
guide-RNA (gRNA)	Wegweiser-RNA, Fusion aus einer crRNA und tracrRNA, die tracrRNA besteht immer aus der gleichen Sequenz, die crRNA lässt sich je nach Ziel-DNA modifizieren
Konduktor	Heterozygoter Träger einer Erbanlage für ein Merkmal, das er phänotypisch nicht zeigt
Kretinismus	Angeborenes Jodmangelsyndrom, durch unzureichende Wirkung von Schilddrüsenhormonen
Neugeborenen-screening	Nationales Programm zur Untersuchung von Neugeborenen, Test auf bestimmte angeborene Stoffwechselerkrankungen, die eine Behandlung ermöglichen. Folgeschäden werden durch frühen Behandlungsbeginn vermieden