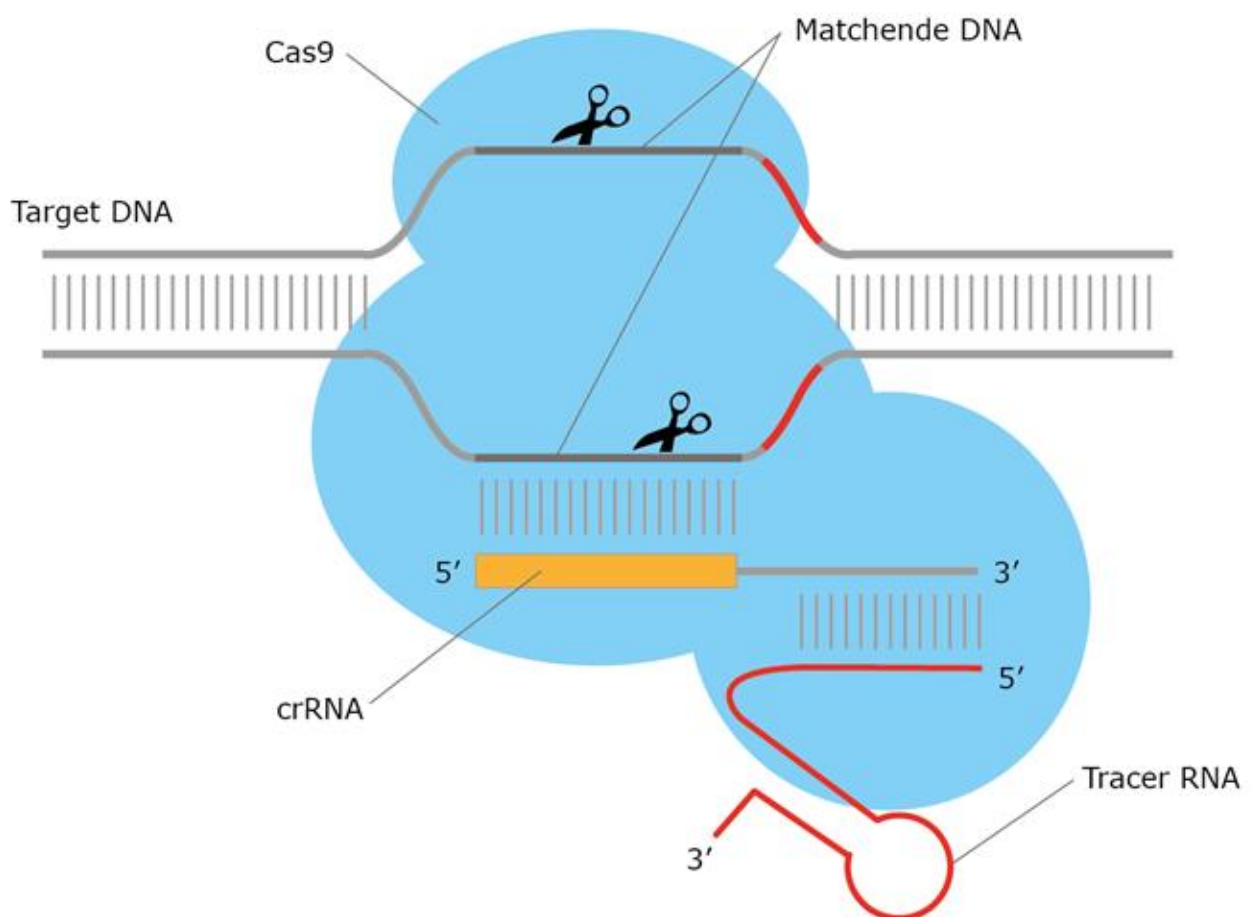


# CRISPR: Ønskebørn eller Ønsketænkning?

## Hvad er CRISPR/Cas9.

CRISPR/Cas9 er en af de nyeste teknologier inden for bioteknologi/genteknologi. Teknologien er baseret på proteinet **Cas9**. Proteinets funktion er styret af et stykke RNA kaldet gRNA (eller guide RNA) som giver Cas9 den specielle egenskab, at det kan identificere en DNA-sekvens præcist og binde sig. Cas9 er saksen der klipper ved at lave præcise **dobbeltstrengsbrud** i DNA'et. Cas9's potentiale kommer af at man kan omprogrammere proteinet til at ramme nye DNA-sekvenser. Dette gøres gennem en udskiftning af det gRNA som proteinet er styret af. Cas9's præcise dannelse af dobbeltstrengsbrud giver det muligheden for at indsætte nye DNA-sekvenser i bestemte positioner og via det, kan man opnå nye genfunktioner. Derudover, kan man danne specifikke mutationer i genomet, som kan deaktivere udvalgte gener og som følge fravælge en specifik egenskab i organismen.



Figur 1

CRISPR stammer fra prokaryoters immunforsvar, hvor det blandt andet fungerer som beskyttelse mod vira. CRISPR er et akronym for *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*. Dette beskriver den genomiske opbygning af det prokaryote immunforsvar. CRISPR associerede proteiner (Cas) er den prokaryote organismes funktionelle enheder i dens immunforsvar.

CRISPR/Cas9's sammenhæng med ægget kommer af at man foretager genmodifikation på et afkom i dets zygote-stadie, altså dets første stadie. Dette vil betyde at de ændringer du foretager på barnets celler her, vil være permanente i dets arvemateriale, da de celler der bliver formet efter, er kopier af den første celle. Genmodificeringen bliver foretaget ved at tage ægget fra moren og sæd fra faren, og så derfra vil man kunne modificere zygoten ved at benytte sig af CRISPR/Cas9-teknologien. Dette ville man kalde for en **ex vivo** som oversat til dansk, betyder fra levende. Dette er fordi der bliver ekstraheret celler (i dette tilfælde, zygoten) som skal modificeres fra patientens krop og bliver bearbejdet uden for kroppen. Modsætningen ville være **in vivo** (I levende) som er genterapi der foregår inde i patientens krop, via en direkte levering af genkorrektionsystemet.

Med simple ord er CRISPR en saks der fungerer på det molekylære. Ved hjælp af crRNA sekvensen, som finder den sekvens i modtagerens arvemasse, der matcher med det meget præcise brud som CRISPR har skabt. Det der adskiller CRISPR fra de tidligere former for genterapi, er at forskere kan designe crRNA forholdsvis let, og dermed styre CRISPR hen til den ønskede destination i arvemassen. Med dette kan de undgå deres forgængeres fejl, som resulterede i et nyt gen, blev indsat og ødelagde vitale gener, som man gjorde med boblebørnene.

### **Hvordan anvendes CRISPR/Cas9.**

CRISPR-systemet er et kompleks, hvor 3 forskellige molekyler som tilsammen udgør komplekset. CRISPR kan med disse molekyler klippe et specificeret sted i et stykke DNA og lige præcis denne præcision er hvad der gør CRISPR brugbar til genterapi. Genterapi i det hele har formålene destruktion, insertion, excision eller erstatning. CRISPR/Cas9 har fokus på excision og erstatning af via de brud som CRISPR foretager i DNA-strengen. Formålet er at rette op på defekt og mutationer i genotypen på patienten og kurere eller behandle disse defekt- eller mutationer. Dette kunne være en sygdomsforårsagende DNA eller RNA, som skaber kræft og/eller genetiske sygdomme som er forårsaget af f.eks. mutationer i enkelte gener, dette kalder man monogene sygdomme.

Med videre fokus på de brud som CRISPR skaber. Så har cellerne nogle naturlige reparationsmekanismer, disse mekanismer har to forskellige udfald, med forskellige konsekvenser og fordele. Dette er Knock-out og Knock-in.

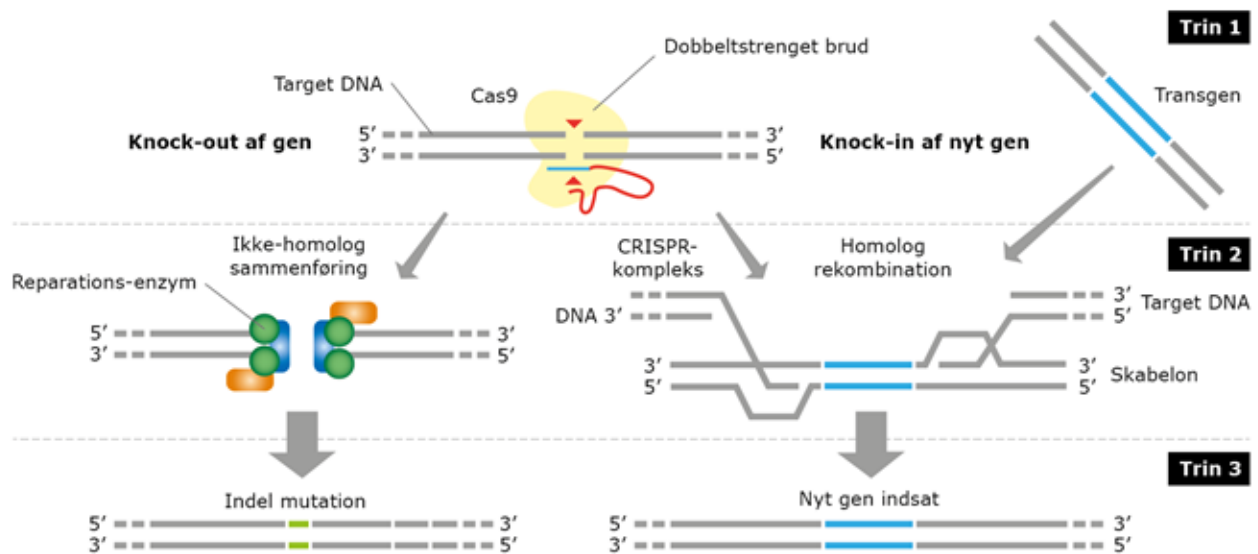
Knock-out er når reparationen sker ved en ikke-homolog (**NHEJ** eller **Non-Homologous End Joining**) sammenføjning efterlader et "ar" i form af det man kalder "indels" (insertioner eller deletioner). Indels kan forstyrre eller ødelægge et gen og det kan man benytte på en målrettet måde til at slukke for et gen og så studere dets funktion. Det kan derimod også gennemgå en fejlfri reparation som fører DNA-strengen tilbage til sit originale stadie

Knock-in af transgen (om dyr eller en plante som indeholder kunstigt overført genetisk materiale fra en anden art; Kilde: Den Store Danske). Hvis formålet er at foretage en målrettet reparation af et defekt gen eller indsætning af et nyt, så skal man benytte sig af homolog rekombination (**HDR** eller **Homology Directed Repair**). Cellen er, via denne proces, i stand til at reparere et brud ved at sammensætte andre DNA-stumper

hvis de er komplementære med de frie enders sekvenser. Hvis man tilføjer transgenet, omgivet af sekvenser der matcher de frie enders sekvenser. Så kan cellen reparere bruddet med det nye gen.

CRISPR/Cas9 er mest effektiv i at bekæmpe monogene sygdomme, dette skyldes at man kun behøver at finde det syge gen for at behandle det. Dette er meget simplere end at bekæmpe polygene sygdomme, da det skyldes samspil mellem flere forskellige gener, hvilket gør behandling meget mere kompliceret at behandle, da man skal finde og behandle flere gener. Derfor er der et større fokus på at bekæmpe monogene sygdomme når der er tale om CRISPR/Cas9, for det er det er her der er mest at hente på nuværende tidspunkt når der er tale om genkorrektion.

En anden anvendelse for CRISPR/Cas9 ville være at tage dCas9 (dead Cas9) og sammensætte det med sgRNA (syntetisk modificeret gRNA (guide RNA)) og skabe et stærkt værktøj til at finde gener i hele genomer. sgRNA er nemt at fremstille kunstigt, og via dette kan man skabe såkaldte sgRNA-biblioteker som opbevare mange forskellige sgRNA. Dette kan bruges til at reducere transskription via CRISPRi (CRISPR interference) eller opregulere transskriptionen via CRISPRa (CRISPR activation) og gennem dette bevare DNA-sekvenser i kontrast til genundersøgelse gennem Cas9 Knock-in eller Knock-out.



Figur 2

## **Fordele og Risici.**

Risici:

*Uforudsigelige effekter på længere sigt.*

Da vi ikke præcist kan sige om CRISPR/Cas9 kun har én form for effekt når den klipper i en DNA-streng. Det indebærer derfor en risiko for negative og uønskede ændringer. Dette kan f.eks. være mutationer så som kræft via protoonkogen, som er et gen der kan udvikle sig til et kræftfremkaldende gen.

*Kan bruges på godt, men også på ondt.*

Med CRISPR/Cas9 er der mange måder det kan bruges på. Desværre indebære det også at teknologien kan udnyttes til ting der i høj grad ville blive set som onde handlinger. Her er der tale om at et diktatorisk regime, formentligt ville bruge det til at styrke deres militære magt samt bruge det til at skade deres fjender på en eller anden måde.

Fordele:

*Eliminere dødelige genetiske mutationer og bekæmpe hidtil uhelbredelige vira.*

Gennem CRISPR/Cas9 har vi muligheden for at bekæmpe dødelige mutationer så som kræft og genetiske sygdomme. Derudover vil vi være i stand til at bekæmpe vira som vi indtil videre ikke har kunnet gøre andet end at behandle med henblik på at sænke udviklingen og spredningen, f.eks. HIV/AIDS.

*Fremme menneskets evner eller tilføje nye.*

Man vil også i teorien kunne styrke eksisterende evner hos mennesker, såsom styrke, udholdenhed, intelligens mm. Men vi vil også være i stand til at tilføje evner og funktioner som hidtil ikke har været set hos mennesker, og her er det (endnu engang, kun i teorien) kun fantasien der sætter grænser.

## **Etik og Moral.**

En del af diskussionen om Etik og Moral i sammenhæng med CRISP-teknologien, bundet i to hovedsynspunkter.

- 1) På den ene side har vi dem der mener at det er uetisk og amoralsk. Fordi, de mener at denne teknologi kan blive eksklusiv. Hvad med de børn som ikke kan få disse modificeringer? Vil de blive ekskluderet af de børn som har fået genmodificerende behandling? Vil de måske blive set som mindre værd fordi de ikke har de samme egenskaber? Dette er nok de oftest stillede spørgsmål og problemstillinger. Der er også den bekymring, at teknologien kan blive kommercialiseret, og blive for dyr for almene mennesker. Det er, ifølge denne side af debatten, er det uetisk at alle ikke ville kunne få lige ret til at få gavn af CRISPR-teknologien. Derudover, så er der også det problem at man ikke kan forudsige med præcision om at der kan komme uventede ændringer i genomet som kan gøre mere skade end godt. Man må også inddrage eksemplet med boblebørnene her. Disse børn havde så dårlige immunforsvar pga. sygdommen SCID, som hæmmer deres evne til at danne de immunforsvarsceller der er essentielle for at kroppen kan bekæmpe sygdom og infektion. Det betyder, at kontakt med vira og bakterier kunne være potentielt dødelige for dem, så derfor lever i plastikkobler, der beskytter dem imod kontakt med omgivelsernes sværm af mikrober. Men dette kan kun give dem en forventet levetid på mere end 10 år. Disse børn gennemgik derfor en

procedure der ligner CRISPR/Cas9, og den havde også et stort potentiale og behandling virkede på mange af patienterne. Men desværre måtte to børn lade livet da de fik kræft som resultat af proceduren. Dette var uforudset og kom som et chok hos forskere og patienter, som regnede med at man havde mere styr over genterapi. Derfor må man også være skeptisk med CRISPR/Cas9, da man næppe ønsker at en lignende situation genopstår.

- 2) I den modsatte ende, har vi dem som mener at benyttelsen af CRISPR-teknologien, er det næste skridt i menneskets evolution. Faktisk mere præcist, så tager vi kontrollen over vores egen evolution. I teorien, så ville vi kunne modificere og mutere os til en grad, hvor vi ville kunne leve i førhen ubeboelige klimaer og miljøer. Dette ville gøre os i stand til at kolonisere fremmede planeter, som på nuværende tidspunkt, er ubeboelige. Derudover, så mener nogle forskere at man i teorien ville kunne sænke farten på menneskets aldringsproces, og måske endda standse den helt. Her må man have i tankerne, at man har næsten for mange muligheder med denne teknologi, til at tilsidesætte den og man må huske, alt har sine risici og alle handlinger har en konsekvens, især når der er tale om genterapi og genmodificering.

### ***Diskussion.***

Efter at have læst det materiale som vi har fået udleveret, samt det jeg selv har fundet, har jeg selv stillet mig de etiske spørgsmål. Og jeg syntes at CRISPR er noget vi burde gøre brug af, men vi burde placere os mellem de to sider af diskussionen. Der er tale om et meget hårfint balancepunkt når vi taler om Etik og moral i dette emne. Derudover, mener jeg vi har en pligt til at stille spørgsmål til teknologiens kvalitet og presse forskere til at perfektionere CRISPR både i potentiel modificering og sikkerhed.

### ***Mulighederne er mange.***

CRISPR/Cas9 er simpelthen fyldt med så mange fantastiske muligheder for os mennesker, det er næsten umuligt at stoppe med at tænke på de mange veje CRISPR-teknologien kan tage vores race og hvor langt den kan tage os. Vi har muligheden for at tilintetgøre sygdomme som har plaget os gennem generationer og eliminere vira som kan tage mennesker fra os i en alt for tidlig alder. Vi kan tilpasse os nye miljøer og udforske hidtil uopnåelige steder. Vi kan skabe en bedre fremtid for de mange generationer der vil følge os og give dem et bedre liv. Måske ville vi endda kunne gøre en ende på konflikt mellem os ved at give os alle et fælles mål. Muligheder er der nok af når der er tale om CRISPR/Cas9 og jeg har ikke nok tid til at remse dem alle op, så kan man tænke på noget bioteknologisk, så er der en chance for at CRISPR-teknologien kan gøre det og mere.

### ***Børnene og etik.***

Vi burde heller ikke lade børn føle sig som mindreværdige eller undermennesker hvis de ikke har fået CRISPR-behandling. Men det er et spild af en fantastisk mulighed for at skabe helt nye og fantastiske muligheder for os som mennesker. Ønskebørn er måske også lidt at stigmatisere dem der har fået en form for CRISPR-behandling. De er bare børn, om de er modificerede eller ej. Men jeg syntes at det er vigtigt for dem som er imod CRISPR stiller sig selv dette spørgsmål. Er det etisk at lade mit barn forblive sygt, på trods af at jeg havde muligheden for at kurere dets sygdom?

### *Teknologiens risici.*

Men man må også se på de risici der følger med teknologien for at bygge videre på de etiske problemstillinger. Her er der tale om uønskede og uforudsigelige effekter og konsekvenser på teknologien og udnyttelse af teknologien på en skadende måde. Skulle teknologien en dag benyttes af almene mennesker, må vi kunne garantere med 100% sikkerhed at der IKKE kan medfølge nogle skadelige konsekvenser og/eller effekter. Ellers er det ikke det værd at tage chancen da det kan måske påtvinge et barn lige så mange mén som til at starte med, hvis ikke flere.

### *Den negative udnyttelse.*

Derudover, så kan teknologien udnyttes af diktatoriske og totalitære magter til at opbygge militær magt (som nævnt i mit afsnit med Fordele og Risici) og skade deres fjender. Dette er en seriøs risiko at tænke over, da man ikke ville kunne holde denne viden for sig selv for evigt. CRISPR/Cas9 vil i teorien, give nationer de midler de behøver, til at skabe soldater med øgede evner som ødelægger teknologiens ønske om at forbedre og hjælpe menneskeheden, ikke til at dræbe dens medlemmer.

### **Konklusion**

#### **Til politikerne:**

Få informationen ud til folket. I burde give denne viden om teknologien til alle der vil hører den. Dog bør I ikke udelukke risiciene. Folket bør høre al information om dette så de kan danne et overblik og en mening baseret på fakta og ikke blot en andens ord. Om ikke andet, så lav jeres egen research og gå i dybden med stoffet og dan jeres eget synspunkt på denne teknologi. Men I har også det ansvar at vedligeholde det humanitære formål ved CRISPR-teknologien

#### **Til de unge:**

Denne teknologi er allermest aktuel for jer. Det er jeres børn og afkom som kan være de første der bliver tilbudt genterapi med CRISPR/Cas9. Derfor bør I gøre som jeg nævnte ovenover, dan jer et overblik og mening baseret på fakta. Det er okay at være tvivlsom og kritisk over for teknologi som denne. Det er det der presser forskere til at yde deres bedste til at skabe en så perfekt teknologi som muligt. I bør også tage stilling til de risici der er med sådan en teknologi. I må være fortalere for CRISPR-teknologiens humanitære brug og formål. Det skal ikke være militaristisk eller kommercielt, det skal være åbent for alle og muligheden skal gives til alle der kunne have gavn af den.