



CRISPR-basierte Medikamente: ein großer Schritt für die Menschheit

Casgevy ist das erste zugelassene CRISPR-basierte Medikament, das die Sichelzellenanämie nahezu heilen kann, und ebnet den Weg für ähnliche Medikamente gegen andere Krankheiten. Kommt als nächstes die Huntington-Krankheit?

Bearbeitet von [Dr Rachel Harding](#) | 15. Februar 2024 | Von [Dr Sarah Hernandez](#)
Übersetzt von [Rebecca](#) | Ursprünglich veröffentlicht am 14. Februar 2024

Sie haben wahrscheinlich schon von CRISPR gehört. Inzwischen haben Sie vielleicht auch gehört, dass CRISPR zur Entwicklung einer revolutionären neuen Behandlung der Sichelzellenanämie eingesetzt wird. Nur vier Jahre nach der Verleihung des Nobelpreises für die Entdeckung von CRISPR verfügen zumindest das Vereinigte Königreich und die USA nun über eine zugelassene Behandlung mit dieser Technologie. Sie fragen sich vielleicht, ob dieser Ansatz auch für die Huntington-Forschung interessant ist. Genau das wollen wir in diesem Artikel diskutieren.

Genetische Scheren verändern die Wissenschaft

CRISPR ist die Abkürzung für „Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats“ – ein ziemliches Wortungetüm! Im Grunde ist es aber nur der wissenschaftliche Ausdruck für kurze DNA-Buchstabenketten, die sich wiederholende Teile des genetischen Codes aufbrechen. Diese sogenannten CRISPR-Sequenzunterbrechungen wurden erstmals bei Bakterien beobachtet. Die einzigartigen DNA-Buchstabenketten, aus denen diese Sequenzen bestehen, scheinen von Viren zu stammen, von denen Wissenschaftler annehmen, dass sie Teil eines Immunsystems sind, das Bakterien vor Viren schützt, denen sie zuvor begegnet sind.



Das CRISPR-System kann man sich als genetische Schere vorstellen. Zur Bearbeitung mit CRISPR werden ein Stück genetischer Code und ein Protein hinzugefügt, das das Schneiden übernimmt. Der genetische Code sagt der Schere, wo sie schneiden soll. Voila!

Das wahre Geheimnis, das CRISPR zu einem leistungsstarken Werkzeug mit dem Potenzial zur Behandlung vieler Krankheiten gemacht hat, sind Proteine namens Cas – „CRISPR-assoziierte Sequenzproteine“. Wenn man sich das CRISPR-System als Ganzes als „genetische Schere“ vorstellt, sind die Cas-Proteine selbst die Schere – sie sind das Enzym, das die DNA tatsächlich schneidet. Die CRISPR-Sequenzen sind hingegen die Orientierungshilfe, die zeigt, wo die DNA geschnitten werden soll. Für diese Entdeckung im Jahr 2012 erhielten Dr. Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna im Jahr 2020 den Nobelpreis für Chemie für den Einsatz des CRISPR/Cas-Systems zur präzisen Bearbeitung von DNA. Ein rein weibliches Nobelteam!

Das CRISPR-System war nicht das erste Werkzeug, mit dem Forscher DNA schneiden konnten, aber es verbreitete sich wie ein Lauffeuer in Forschungslaboren auf der ganzen Welt, weil es einfacher, billiger und genauer war als andere. Ein benutzerfreundliches System zur präzisen Bearbeitung von DNA hat die Arbeit von Forschern im Labor revolutioniert. Damit lassen sich nicht nur Gene ein- oder ausschalten, sondern auch deren DNA-Buchstabencode bearbeiten. Dies ist vielversprechend für genetisch bedingte Krankheiten wie Huntington, bei denen Veränderungen im DNA-Buchstabencode die Ursache der Krankheit sind.

Bekämpfung der Sichelzellenanämie mit CRISPR

Als Wissenschaftler erkannten, wie einfach es ist, DNA mit dem CRISPR-System zu bearbeiten, begannen viele Unternehmen, mit der Technologie zu arbeiten, um verschiedene Krankheiten zu bekämpfen. Warum konzentrierte sich die erste zugelassene CRISPR-basierte Behandlung auf Sichelzellenanämie und was genau ist das?

Die Sichelzellenanämie ist eine Bluterkrankung, bei der die roten Blutkörperchen sichelförmig sind, wie der Buchstabe „C“. Genetisch wird dies durch eine Mutation des Hämoglobin-Gens verursacht, das es den roten Blutkörperchen ermöglicht, Sauerstoff zu

speichern. Wenn die roten Blutkörperchen den Sauerstoff nicht dorthin transportieren, wo er benötigt wird, kann dies zu einem Schlaganfall führen. Die sichelförmigen roten Blutkörperchen verklumpen, was zu verstopften Blutgefäßen führt. Da es weniger rote Blutkörperchen gibt, sind Menschen mit Sichelzellenanämie anämisch, leiden unter Schwellungen an Händen und Füßen und extremer Müdigkeit. Die Sichelzellenanämie wird rezessiv vererbt. Das bedeutet, dass beide Elternteile über eine fehlerhafte Kopie des Gens verfügen müssen, um die Krankheit an ihre Kinder weiterzugeben, bei denen die Wahrscheinlichkeit, die Krankheit zu erben, bei 25 % liegt.

Arzneimittelforschungsunternehmen, die nach einer Möglichkeit suchen, CRISPR in der Medizin einzusetzen, konzentrierten sich zunächst aus mehreren Gründen auf Sichelzellenanämie:

- **1) Die genetische Ursache ist bekannt.** Die Sichelzellenanämie wurde bereits 1870 erstmals beschrieben. Hämoglobin als Ursache wurde erstmals 1927 festgestellt und die genetische Grundlage wurde erstmals 1949 beschrieben. Sie hat also eine lange Geschichte!
- **2) Die Heilung ist bereits bekannt!** Ein steigender Hämoglobinspiegel beseitigt im Wesentlichen die Krankheitssymptome. Die Unternehmen wussten also bereits, was sie zur Behandlung der Krankheit tun mussten.
- **3) Es betrifft rote Blutkörperchen**, die nur etwa 120 Tage leben und vom Körper ständig neu gebildet werden. Darüber hinaus werden im Knochenmark rote Blutkörperchen gebildet. Knochenmarktransplantationen haben eine lange medizinische Geschichte und sind gut untersucht.
- **4) Die genetische Bearbeitung kann außerhalb des Körpers durchgeführt werden.** Da Knochenmarktransplantationen auch für andere Anwendungen erfolgreich waren, planten Forscher, Knochenmarkstammzellen zu entnehmen, sie mit der CRISPR-Technologie zu behandeln und sie dann wieder einzusetzen. Dies ist ein Ansatz mit geringerem Risiko als die Zellen im Körper zu behandeln: wenn beim CRISPR-Bearbeitungsprozess ein Fehler auftritt, kann niemand geschädigt werden.

Wie das Medikament wirkt

Mit dem Ziel der Krankheitsbehandlung testeten CRISPR Therapeutics und Vertex Pharmaceuticals 2019 ihre erste CRISPR-basierte Behandlung für Sichelzellenanämie bei einem Menschen. Das Medikament Casgevy erhielt im November und Dezember 2023 jeweils die Zulassung im Vereinigten Königreich und in den Vereinigten Staaten.

„Jede Krankheit mit bekannter genetischer Ursache ist ein Kandidat für einen CRISPR-Ansatz. Dazu gehört auch Huntington.“

Sobald ein Patient identifiziert ist, werden Knochenmarkstammzellen entnommen. Sie werden in ein Labor gebracht, wo sie mithilfe der CRISPR-Therapie bearbeitet werden. Durch diese Bearbeitung wird das fehlerhafte Hämoglobin-Gen "repariert". Nach der Bearbeitung müssen die Zellen im Labor vermehrt werden – im Wesentlichen füttern Wissenschaftler sie mit Nährstoffen und überwachen sie genau, sodass sich die wenigen Zellen, die sie bearbeitet haben, kontrolliert in viele Zellen teilen können.

Die so mit Casgevy-behandelten Zellen werden dann mittels einer Infusion an den Patienten zurückgegeben. Dort können die Stammzellen zu roten Blutkörperchen werden, wodurch neue rote Blutkörperchen mit der korrigierten Version von Hämoglobin entstehen.

"The good, the bad and the ugly"

Wie bei allen Medikamenten gibt es Vor- und Nachteile. Der Vorteil hier (und es ist ein großer) ist, dass dies die erste lebenslange oder einmalige Behandlung der Sichelzellenanämie ist! Casgevy ist im Wesentlichen ein Heilmittel gegen Sichelzellenanämie, was eine fantastische Errungenschaft für die Betroffenen darstellt. Doch selbst wenn ein Medikament das erste oder beste seiner Klasse ist, kann es immer noch große Nachteile geben. In diesem Fall ist die Herstellung von Casgevy komplex, die Markteinführung erfolgt langsam und es ist sehr teuer.

Die Bearbeitung und Züchtung der Knochenmarkstammzellen muss in einer speziellen Einrichtung erfolgen, in der sehr strenge Herstellungsregeln gelten. Diese Regeln erfordern auch Wissenschaftler mit sehr spezifischer Ausbildung und Fähigkeiten. Dies verringert die Geschwindigkeit, mit der die Behandlung eingesetzt werden kann, und erhöht die mit dem Medikament verbundenen Kosten. Die Gesamtbehandlung dauert etwa 6 Monate.

Vor der Infusion der mit Casgevy behandelten Zellen muss sich der Patient einer hochdosierten Chemotherapie unterziehen, um sich auf die Behandlung vorzubereiten. Dies kann viele Nebenwirkungen wie Erschöpfung, Haarausfall und Übelkeit verursachen. Um im Knochenmark verbleibende Blutstammzellen zu entfernen, ist eine Chemotherapie erforderlich. Wenn die alten Blutkörperchen verschwunden sind, können nur die mit Casgevy behandelten Zellen neue rote Blutkörperchen produzieren.

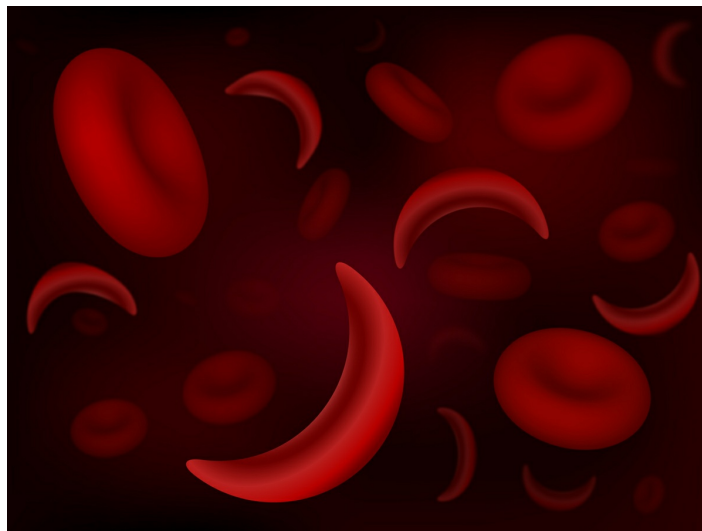
Beispielsweise werden in den Vereinigten Staaten derzeit jedes Jahr etwa 25.000 Knochenmarktransplantationen durchgeführt, aber in den USA leben 100.000 Menschen mit Sichelzellenanämie. Die aktuellen Transplantationen müssen weiterhin *zusammen mit* den neuen Casgevy-Behandlungen durchgeführt werden. Es besteht also ein Problem bei der Ausweitung dieser Behandlung und der Suche nach Kapazitäten für eine Erweiterung des aktuellen Systems.

Schließlich ist Casgevy sehr teuer, was für viele Menschen vielleicht am wichtigsten ist. Aufgrund der intensiven praktischen Verarbeitung, die Casgevy erfordert, ist der Preis hoch – laut Vertex 2,2 Millionen US-Dollar. Hohe Preise dürften bei Einmalmedikamenten die Norm sein.

Doch auch vor diesem Hintergrund ist Casgevy immer noch ein gewaltiger Fortschritt für die Sichelzellenanämie-Community und die Wissenschaft insgesamt. Die erste Patientin, die im Rahmen der klinischen Studie 2019 behandelt wurde, musste alle vier bis sechs Wochen wegen Bluttransfusionen ins Krankenhaus, und ihre Kinder begannen Probleme in der Schule zu haben, weil sie befürchteten, sie könnte sterben, wenn sie keine Behandlung erhielte. Nach der Behandlung mit Casgevy benötigt sie heute aber keine Bluttransfusionen mehr und ihr Blutbild hat sich stabilisiert; Sie ist im Wesentlichen geheilt.

Wo stehen CRISPR-basierte Medikamente gegen Huntington?

Sichelzellenanämie und andere Bluterkrankungen sind nicht die einzigen Krankheiten, bei denen Pharmaunternehmen CRISPR-basierte Behandlungen im Auge haben. Jede Krankheit mit bekannter genetischer Ursache ist ein Kandidat für einen CRISPR-Ansatz. Also auch Huntington.



Die Sichelzellenanämie führt dazu, dass rote Blutkörperchen eine „C“- oder Sichelform annehmen. Menschen mit dieser Krankheit fehlt ein Protein, das den roten Blutkörperchen eine starre Form verleiht, die ihnen hilft, Sauerstoff durch den Körper zu transportieren.

Weniger Sauerstoff bedeutet, dass Menschen mit Sichelzellenanämie weniger rote Blutkörperchen haben und unter verstopften Blutgefäßen und möglicherweise einem Schlaganfall leiden können.

Derzeit wird viel an Zellen und Tiermodellen gearbeitet, um CRISPR-Therapien zu testen, die auf verschiedene Aspekte der Huntington-Krankheit abzielen. Einige Forscher streben direkt nach dem HTT-Gen, das die Huntington-Krankheit verursacht, während andere beispielsweise nach Modifikatorgenen suchen, die das Erkrankungsalter steuern. Eine Vielfalt an Ansätzen zu haben ist eine tolle Sache!

Es gibt auch Pharmaunternehmen, die sich dazu verpflichtet haben, einen CRISPR-basierten Ansatz zur Behandlung der Huntington-Krankheit zu verwenden. Life Edit Therapeutics ist ein Unternehmen, das daran arbeitet, harmlose Viren zur Bereitstellung

von CRISPR-Maschinen zu verwenden, die auf die erweiterte Kopie von HTT abzielen, um dessen Expression zu senken. Bisher haben sie dies an verschiedenen Arten von Mäusen getestet, die die Huntington-Krankheit modellieren, und sich verschiedene Medikamentendosen betrachtet. Während viele Menschen derzeit an CRISPR-basierten Behandlungen für die Huntington-Krankheit arbeiten, befindet sich allerdings noch keine davon derzeit in klinischen Studien.

Warum gibt es in der Klinik derzeit keine CRISPR-Studien für Huntington?

Die kommerzielle Zulassung eines CRISPR-basierten Medikaments ebnet den Weg für ähnliche Medikamente für andere Krankheiten wie die Huntington-Krankheit. Die Behandlung einer Blutkrankheit unterscheidet sich jedoch stark von der Behandlung einer Krankheit, die hauptsächlich das Gehirn betrifft. Es gibt viele Aspekte der Sichelzellenanämie, die sie zum perfekten Kandidaten für das erste CRISPR-basierte Medikament überhaupt machen. Die andere Seite der Medaille ist, dass es viele Aspekte der Huntington-Krankheit gibt, die die Behandlung mit CRISPR zu einer schwierigen Krankheit machen.

Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass die Sichelzellenanämie die roten Blutkörperchen betrifft, während die Huntington-Krankheit hauptsächlich Gehirnzellen betrifft. Blutzellen sind leicht zugänglich und Blutproben können verwendet werden, um Ärzten mitzuteilen, ob die Bearbeitung erfolgreich war. Gehirnzellen können nicht entnommen werden, um sich ein Bild vom Verlauf der Behandlung zu machen.

Sichelzellenanämie beeinflusst das Knochenmark, das vergleichsweise einfach zu manipulieren ist, und es gibt viele Präzedenzfälle für erfolgreiche Knochenmarktransplantationen. Die Huntington-Krankheit betrifft das Gehirn, was invasive Eingriffe erfordert, und wir haben keinen ähnlichen Präzedenzfall für eine erfolgreiche Behandlung des Gehirns.

Sichelzellenanämie wird durch das Fehlen eines Proteins verursacht, das, wie viele Studien gezeigt haben, wieder hinzugefügt werden kann, um die Symptome zu beseitigen. Wir wissen aber noch nicht, was die Symptome der Huntington-Krankheit beseitigen wird. Forscher müssen auch abwägen, ob sie auf beide Kopien von HTT oder nur auf die erweiterte Kopie abzielen.

Während dies einen gewaltigen Fortschritt für den Einsatz von CRISPR zur Behandlung von Krankheiten darstellt, müssen wir auch die Erwartungen dazu dämpfen, wann CRISPR-basierte Behandlungen für die Huntington-Krankheit verfügbar sein werden. Mit der Sichelzellenanämie haben sich die Unternehmen zuerst für die niedrig hängenden Früchte entschieden.

Dies alles bedeutet jedoch nicht, dass CRISPR bei Huntington nicht funktioniert! Auf dem Papier ist es eine großartige Strategie, die Huntington-Krankheit erfüllt die genetischen Voraussetzungen für eine solche Behandlung und Wissenschaftler lieben eine gute Herausforderung. CRISPR-basierte Behandlungen für Gehirnerkrankungen sind sicherlich auf dem Weg zur Klinik, aber müssen noch einige Hürden überwinden, bevor sie bei Huntington-Patienten eingesetzt werden können.

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Stammzellen Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

Knochenmark Das weiche Zeug im Innern der Knochen, das Blutzellen erzeugt. Bei Verzehr gibt es Hunden ein glänzendes Fell und Vitalität.

Therapie Behandlungen

CRISPR Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

Cas Der Teil des Gen-Bearbeitungssystems, der die Schnitte in der DNA setzt. Es handelt sich um eine Art Protein, die Nuklease heißt. "Cas" ist eine Abkürzung für "CRISPR-assoziiert".

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net

Erstellt am 16. Februar 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/356>