

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

## Ausschneiden und Einfügen von DNA: Mutationen mittels 'Genome Editing' reparieren



Wissenschaftlern gelingen präzise Veränderungen an der DNA eines lebenden Tieres. Ginge das auch beim Menschen?

Von Dr Jeff Carroll am 6. September 2011

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Nathalia Weber

Ursprünglich veröffentlicht am 18. Juli 2011

---

*Was, wenn wir die DNA von Patienten verändern und die HK-Mutation vollständig entfernen könnten? Klingt nach Science Fiction, doch neue Forschung am Tiermodell der Hämophilie zeigt, dass es funktionieren kann - jetzt verfolgen auch HK-Forscher das Thema*

### DNA, RNA und Proteine

Jeder Fall der Huntington Krankheit (HK) wird durch eine DNA-Mutation verursacht. Der DNA-Code wird mit vier 'Buchstaben' geschrieben, die von Wissenschaftlern als Basen bezeichnet werden. Die vier Basen heißen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin - abgekürzt mit A, C, G und T.

Nahe einem Ende des Huntingtin-Gens befindet sich normalerweise ein Abschnitt mit etwa 17 Wiederholungen der Basen C-A-G. Bei Menschen mit der HK ist dieser Abschnitt länger als normal, bedingt durch eine Art genetisches Stottern. Es handelt sich um die erhöhte Anzahl CAG-Wiederholungen, die die HK verursacht.

Gene sind Blaupausen für alles, was in einer Zelle geschieht. Sie sind mit dem DNA-Code geschrieben. Wenn ein Gen aktiviert ist, erstellt die Zelle zunächst eine 'Arbeitskopie' des Gens, indem sie die DNA mit einem ihr verwandten Botenmolekül, der **RNA**, abschreibt.

Diese RNA-Botschaft wird dann genutzt, um den Bau von Proteinen aus Aminosäure-Bausteinen zu koordinieren. Im Falle der Huntington Krankheit wird der Schaden durch das mutierte Huntingtin-Protein verursacht - und nicht etwa durch das Huntingtin-Gen (bestehend aus DNA) oder das RNA-Botenmolekül.



Beim Umschreiben von Genen werden spezielle Molekülscheren benutzt, die die DNA in Zellen exakt zerschneiden können. Dann wird neue DNA an der durchtrennten Stelle eingefügt.

### Das Stilllegen von Genen - den Boten ausschalten

Es gibt aktuell viel Euphorie um das Stilllegen von Genen, meist als 'Silencing' (Englisch für Stilllegen) bezeichnet. Bei diesem therapeutischen Ansatz werden spezialisierte Moleküle konstruiert, die die RNA-Botschaft des HK-Gens aufspüren und die Zelle dazu bringen, sie auszustoßen. Das Gen selbst existiert nach wie vor in der DNA jeder Zelle, doch durch das Zerstören der RNA-Botschaft werden weniger mutierte Huntingtin-Moleküle hergestellt.

Es werden verschiedene Strategien zum Ausschalten der Huntingtin- RNA ausprobiert, unter anderem Antisense-Oligonukleotide und RNA-Interferenz. Mehr dazu finden Sie im Artikel zum Thema Gen-Silencing.

## Der nächste Schritt - Gene umschreiben?

Gen-Silencing ist definitiv einer der wichtigsten therapeutischen Ansätze bei der Huntington Krankheit. Doch was wäre, wenn wir sogar noch einen Schritt weiter gehen könnten und die Mutation, die die HK verursacht, aus der DNA der Patienten entfernen könnten?

Diese Idee erschien bis vor kurzem vollkommen unmöglich. Zellen verfügen über Mechanismen zur Reparatur von DNA sobald diese verändert wird, und jede Zelle des Körpers hat dieselbe DNA. Folglich ist dieser Ansatz wesentlich radikaler als Gen-Silencing.

Vor kurzem wurde jedoch eine Technologie entwickelt, die man 'Genome Editing', auf Deutsch das Umschreiben von Genen, nennt. Dieser Ansatz bedient sich einer speziell konstruierten molekularen Maschine namens **Zinkfinger-Nuklease**, um die DNA einer Zelle tatsächlich umzuschreiben.

Zinkfinger-Nukleasen sind Moleküle mit zwei besonderen Komponenten.

Der Zinkfinger-Anteil kann bestimmte DNA-Sequenzen erkennen und sich an sie heften. Dies ermöglicht es der Maschine, ganz spezifische Abschnitte der DNA zu finden. Dieser spezifische Abschnitt kann von Wissenschaftlern über den Aufbau des Moleküls genau ausgewählt werden.

Wenn die Zinkfinger die Maschine einmal an der richtigen Stelle der DNA platziert haben, tritt der zweite Teil der Maschine - die 'Nuklease' - auf den Plan. Diese kleine Maschine zerschneidet die beiden DNA-Stränge in hochpräzise definierte Teilstücke.

Zellen hassen solche Brüche in der DNA, da diese zu schädlichen Mutationen führen können. Wann immer ein solcher Bruch auftritt, startet umgehend ein Reparatur-Mechanismus in der Zelle, um den Bruch zu beseitigen.

Jetzt kommt der wirklich clevere Teil. Indem ein kleines Stück speziell angepasster DNA zusammen mit der Zinkfinger-Nuklease eingeführt wird, kann der Reparatur-Mechanismus der Zelle dazu genutzt werden, dieses Stück an der Bruchstelle einzufügen.

” Die Mäuse wurden von Hämophilie geheilt, indem das Genom ihrer Leberzellen umgeschrieben und so das defekte Gen korrigiert wurde.

“

'Genome Editing' ermöglicht Wissenschaftlern etwas, das sie nie für möglich gehalten hätten - die DNA einer Zelle tatsächlich zu verändern und neue Sequenzen in sie einzufügen. Kurz gesagt schneidet die Zinkfinger-Nuklease ein Stück aus der DNA heraus und fügt dann eine neue Sequenz dort ein.

## Hämophilie durch das Umschreiben von Genen korrigieren

Gene umzuschreiben hört sich als Versuch im Reagenzglas ganz gut an, aber könnte man es auch tatsächlich nutzen, um Krankheiten zu heilen?

Eine neue Arbeit von Professor Katherine High an der Universität Pennsylvania (USA) legt nahe, dass es möglich **ist**. Sie erforscht eine Krankheit namens **Hämophilie**, die sogenannte Bluterkrankheit, bei der die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt ist. Dies ist schlecht, da so gefährliche unkontrollierbare Blutungen entstehen können.

Hämophilie B wird im Menschen durch Mutationen im F9 Gen verursacht. F9 ist eine wichtige Komponente beim Mechanismus der Blutgerinnung. Mutationen im F9 Gen sind über das gesamte Gen verteilt - unterschiedliche Menschen haben Mutationen an unterschiedlichen Stellen. Darin unterscheidet es sich stark von der Huntington Krankheit, bei der sich die Mutation immer an der gleichen Stelle befindet.

Das Team um Professor High hatte die sehr kluge Idee, defekte F9 Gene durch intakte zu ersetzen und diese damit umzuschreiben. In Zusammenarbeit mit einer Firma namens Sangamo BioSciences entwickelten sie eine Zinkfinger-Nuklease, die ganz am Anfang des F9 Gens einen Schnitt setzen sollte. Sie fügten dann ein DNA-Muster hinzu, das eine normale Kopie des F9 Gens beinhaltet. Wenn das DNA-Muster zusammen mit der Zinkfinger-Nuklease in die Zellen gelangte, verfügten einige Zellen am Ende des Versuchs über normale F9 Gene in ihrer DNA. Tatsächlich war es den Wissenschaftlern gelungen, das neue F9 Gen genau dort einzufügen, wo zuvor die mutierte Kopie lokalisiert war.

Doch sollte dies auch jemals im komplexen Inneren eines lebendigen Tieres funktionieren? Viele Proteine für die Gerinnung des Blutes werden in der Leber gebildet; daher ist es bei Patienten mit Hämophilie B wichtig, die F9 Gene in der Leber zu reparieren.

High und ihr Team verwendeten genetisch veränderte Mäuse, in deren Leber sich mutierte menschliche F9 Gene befanden. Dann injizierten sie den Mäusen ein Virus, das einen Cocktail aus Zinkfinger-Nuklease und einem DNA-Muster mit einer neuen, gesunden Kopie des F9 Gens in sich trug.

Verblüffenderweise konnte anschließend im Blut der Mäuse tatsächlich ein Protein nachgewiesen werden, das mit dem gesunden F9 Gen hergestellt worden sein musste.

Dies bedeutet, dass das Virus funktioniert hat: Es brachte eine neue Kopie des F9 Gens in die Leber der Mäuse und die Zellen begannen auch tatsächlich, diese zu nutzen.

Natürlich ist der wichtigste Test für eine Therapie, ob diese auch die Symptome der Erkrankung lindert, die es zu behandeln gilt. Mäuse und Menschen mit Hämophilie B haben sehr eine sehr

lange Gerinnungsdauer - was bei Blutungen zu ernsthaften Problemen führen kann.

Bei den Mäusen, die mit dem oben beschriebenen Virus behandelt worden waren, war das Problem der langen Gerinnungsdauer fast vollständig behoben. Die Mäuse wurden also durch das Umschreiben und Korrigieren der defekten Gene in ihrer Leber von Hämophilie geheilt.

## **Könnte dies auch bei der HK helfen?**

Es ist sicherlich niemandem entgangen, dass das Umschreiben von Genen auch eine sehr wirksame Technik für die Behandlung der Huntington Krankheit sein könnte.

Da die HK immer durch eine Verlängerung der C-A-G-Sequenz an immer der gleichen Stelle eines Gens verursacht wird, ist es vorstellbar, das Gen umzuschreiben, indem man einige dieser überschüssigen CAGs entfernt. Man würde also die Mutation gewissermaßen direkt aus der DNA einer Zelle herauschneiden.

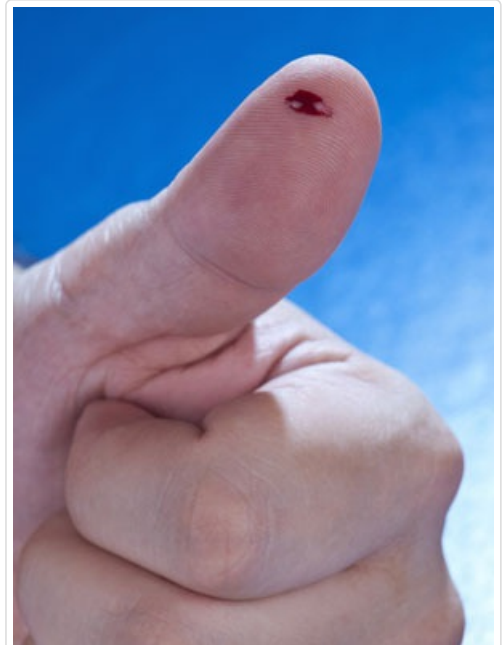
Es gibt eine Reihe von Problemen, die noch gelöst werden müssen, bevor dies eines Tages Realität sein wird. Bei den Mäusen mit Hämophilie wurde ein gesundes Gen hinzugefügt, ohne das kranke Gen zu entfernen. Bei der HK würde das so nicht funktionieren, da hier die Probleme nicht durch ein fehlendes sondern durch ein schädliches Protein verursacht werden. Die Technik muss also dahingehend verändert werden, dass die schädlichen CAGs weggeschnitten, oder das mutierte Gen deaktiviert werden.

Darüber hinaus wird es schwieriger werden, die Zinkfinger-Nuklease in das Gehirn anstatt in die Leber zu bringen.

Spannenderweise gibt es jedoch inzwischen schon Forschung zum Umschreiben von Genen bei der Huntington Krankheit. CHDI, die führende Organisation zur Finanzierung von HK-Forschung weltweit, hat ein Programm zum Gen-Umschreiben bei der HK aufgesetzt.

In eine Blog-Beitrag schrieb Ignazio Munoz-Sajuan, der Vizepräsident von CHDI: "Nach über zwei Jahren der Vorbereitung sind Sangamo und CHDI nun Partner. Lasst uns niemals aufhören 'Science Fiction' Träume zu haben - man weiß nie, wie weit Wissenschaft und Technik die Menschen bringen werden."

Es wird noch einige Jahre brauchen, um die Technik des 'Genome Editing' für die Anwendung bei Patienten mit der Huntington Krankheit anzupassen - doch dieses erste positive Ergebnis beschreibt einen neuen Weg für die Forschung, der großes Potential in sich birgt.



Menschen mit Hämophilie haben Blut, das nicht richtig gerinnt. Mittels Umschreiben von Genen konnte bei Mäusen mit Hämophilie-Mutation wieder eine normale Blutgerinnung hergestellt werden.

## Glossar

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

**RNA-Interferenz** Eine Art von Behandlung zur Gen-Stummschaltung bei der speziell entworfene RNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten.

**Aminosäure** die Bausteine aus denen die Proteine gemacht sind

**Therapie** Behandlungen

**RNA** Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 16. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/038>