

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

Könnte ein neuer, "atemberaubender" Durchbruch helfen, die Huntington-Krankheit zu behandeln?



In den Nachrichten waren Geschichten über CRISPR, einer neuen, "atemberaubenden" DNA-Bearbeitung. Hype oder Hoffnung?

Von Dr Jeff Carroll am 17. November 2013

Übersetzt von Michaela Grein; Bearbeitet von Dr Ed Wild

Ursprünglich veröffentlicht am 13. November 2013

In den letzten Tagen hat man eine Flut von Nachrichten über eine neue Technologie namens CRISPR gesehen, die als Anwendungsmöglichkeit für die Huntington-Krankheit beschrieben wurde. Ist diese neue Technik so cool wie sie klingt? Möglicherweise - aber wie immer ist die Wahrheit komplizierter als die Schlagzeilen behaupten.

Das Huntington-Gen und es zum Schweigen bringen

Die Huntington-Krankheit ist eine genetische Erkrankung, das bedeutet, jeder Huntington-Patient hat eine „mutierte“ Kopie eines bestimmten Gens von einem der Eltern geerbt. Man nennt jetzt das Gen, in dem diese Mutation auftritt, das "Huntington-Gen".

Alle Menschen haben zwei Kopien dieses Huntington-Gens, und die meisten Menschen entwickeln die Huntington-Krankheit nicht. Nur wenn eine bestimmte Veränderung in der DNA-Sequenz des Huntington-Gens vorkommt, entwickeln Menschen die Symptome der Krankheit. Die spezifische Mutation, die in allen Fällen der Huntington-Krankheit vorliegt, ist eine Verlängerung des DNA-Codes von 3 Buchstaben, eine sich wiederholende Sequenz der genetischen Buchstaben C-A-G, nahe an einem Ende des Huntington-Gens.

Üblicherweise werden die Gene von den Zellen als eine Art Rezept verwendet, das sie anleitet, wie sie ein Protein herstellen. Dies geschieht mit dem Huntington-Gen, also haben wir auch das Huntington-Protein - Huntingtin - das ist es, von dem die Wissenschaftler denken, dass es tatsächlich alle zelluläre Fehlfunktion und den Tod bei der Huntington-Krankheit bewirkt.

Huntington-Wissenschaftler und -Familien freuen sich über einen therapeutischen Ansatz namens **Gen-Stummschaltung**. Die Gen-Stummschaltung beruht auf der Tatsache, dass die Zellen die DNA nicht direkt in ein Protein kopieren, sondern in eine Art grobe Kopie, die aus



CRISPR ist eine neue, genaue Methode zur DNA-„Bearbeitung“. Dies ist auf der anderen Seite ein Foto von einem Gemüsefach (auf Englisch: crisper).

einer Chemikalie namens RNA hergestellt wird. Die Gen-Stummschaltungs-Ansätze zielen auf diese RNA-Nachricht – trennen sie ab und stoppen dadurch die Zellen daran, das Huntington-Protein herzustellen.

Klingt gut nicht wahr? Es ist eine gute Idee, und HDBuzz freut sich wie jeder andere über die Gen-Stummschaltungs-Ansätze, die sich rasch in Richtung klinischer Studien bewegen. Aber scharfsinnige Leser haben vielleicht etwas bemerkt. Auch wenn die Gen-Stummschaltung funktioniert, ändert es nichts an der DNA, das bedeutet, dass jede Zelle eines Huntington-Mutationsträgers noch das mutierte Huntington-Gen hat - es wird lediglich daran gestoppt, mutierte Proteine herzustellen.

Stummschaltung vs. Bearbeitung

Was wäre wenn wir tatsächlich die **DNA** von Huntington-Patienten bearbeiten könnten und die Mutation insgesamt entfernen? Bis vor kurzem hätte dies wie eine verrückte Idee geklungen. Wissenschaftler neigen dazu zu denken, dass das Erbgut oder das "Genom" von jemandem von der Zeit der Empfängnis bis zum Zeitpunkt des Todes fix ist. Sicher treten Mutationen während des gesamten Lebens auf - das ist es, wie Krebs entsteht - aber diese verletzen eher als dass sie Hilfe zu bringen, und unsere Zellen haben eine starke DNA-Reparatur-Maschinerie, um dies zu beheben.

Erst kürzlich haben Wissenschaftler begonnen, genetische Tricks von mikroskopisch kleinen Bakterien zu stehlen. Diese Bazillen sind ständig im Krieg untereinander und haben bei dieser bakteriellen Kriegsführung effiziente DNA-Schneidetricks als Waffen entwickelt. Wissenschaftler haben entdeckt, dass man diese bakteriellen Waffen „ausleihen“ kann, um jede DNA-Sequenz, die man will, im Labor auszuschneiden.

Diese Werkzeuge haben jetzt eine verwirrende Vielfalt an Namen einschließlich "Zinkfinger-Nukleasen (ZFN)", „Transcription activator-like effector nucleases (TALENs)“ und „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)“. Die Quintessenz ist, dass sie alle verwendet werden können, um die DNA an einer bestimmten Ziel-Sequenz zu schneiden.

Grundsätzlich ermöglichen es Tools wie TALENs und CRISPR den Wissenschaftlern, die DNA zu bearbeiten – das Ausschneiden von unerwünschten Teilen und das Einfügen derjenigen, die gewünscht sind, ist genau wie bei einem Textverarbeitungsprogramm, um einen hässliche Absatz zu reparieren. Während die Wissenschaftler seit langem in der Lage waren, die DNA in einen Strang „einzufügen“, haben ihnen die Werkzeuge gefehlt, um die DNA dort "auszuschneiden", wo sie es wollen. Jetzt haben sie diese.

Die offensichtliche Sache, zumindest im Fall der Huntington-Krankheit, ist es, einige der zusätzlichen Kopien der C-A-G-Wiederholung, die die Krankheit verursachen, auszuschneiden. Eine andere Möglichkeit ist es, die Bearbeitungswerkzeuge zu verwenden, um den Teil des mutierten Huntington-Gens herauszuschneiden, das Kauderwelsch herauszutrennen, so dass es nie in ein Protein umgewandelt wird.

Die neueste und derzeit meistbesprochene DNA-Bearbeitungstechnologie wird **CRISPR** genannt. Mit dem CRISPR-Ansatz können die Wissenschaftler überall einen zu schneidenden Komplex in der DNA einer Person ansteuern, und können einen sehr präzisen Schnitt machen.

Wenn das vertraut klingt, dann ist es, weil es eine sehr ähnliche Herangehensweise zu dem **Zinkfinger-Nukleasen (ZFN)** ist, über die wir zuvor bei HDBuzz geschrieben haben. Der Unterschied zwischen CRISPR und ZFN ist, dass die Ziel-Komponente von ZFN sperrig ist und künstlich im Labor hergestellt wird, während CRISPR genauer unter der Verwendung kleiner Stücke von RNA gesteuert wird, um hoffentlich spezifischere Ziele bereitzustellen.

” Die wichtigste Einschränkung bei der Verwendung von CRISPR und verwandten Genom-Bearbeitungsansätzen ist die Lieferung, die Lieferung, die Lieferung.“

CRISPR als die Rettung?

CRISPR hat vor kurzem Schlagzeilen gemacht, weil die britische Zeitung Independent einen Gastbeitrag-technique-breaks-the-mould-8925323.html) vom Nobelpreisträger und Genetiker Craig Mello beauftragt hat, der begonnen hat, die Technik in seinem Labor zu nutzen. Wissenschaftler haben CRISPR seit mindestens 2007 studiert. Was sich in den letzten paar Jahren geändert hat, ist, dass CRISPR zunehmend anspruchsvoller als ein Werkzeug für die Manipulation von Genen im Labor wurde.

Es gibt mehrere mögliche Anwendungen dieser CRISPR-Technologie oder sogar jedem **“Genom-Bearbeitungsansatz”**. Erstens ist es möglich sich vorzustellen, sehr frühe Stadien von Embryonen zu behandeln oder auch befruchtete Eizellen, die in einer Petrischale in einer Klinik für Reproduktionsmedizin wachsen. Mit dieser Art von Ansatz ist es technisch möglich, Babys ohne das mutierte Huntington-Gen zu haben und somit ohne die Huntington-Krankheit.

Obwohl spannend ist dies bereits möglich mit einfacheren Techniken wie Präimplantationsdiagnostik, die auf einer einfachen genetischen Sichtung beruht, um die Embryonen zu identifizieren, die die Huntington-Mutation tragen. Genom-Bearbeitung würde noch einen Schritt weiter gehen und den Defekt tatsächlich korrigieren, anstatt ihn einfach zu sichten.

Eine weitere spannende mögliche Anwendung dieser Technologie wäre es, die Gehirne von erwachsenen Huntington-Mutationsträgern mit so etwas wie CRISPR zu behandeln, das auf die Korrektur des mutierten Huntington-Gens ausgerichtet ist. Diese Verwendung ist es, die so viel Spekulation in der Presse verursacht hat - könnten wir diese neuen Genom-Bearbeitungswerkzeuge verwenden, um den tatsächlichen Defekt zu korrigieren, der genetischen Erkrankungen wie die Huntington-Krankheit verursacht ?

Was ist bereits passiert?

Wie wir im Jahr 2012 berichtet haben, ist das Testen der Genom-Bearbeitung für die

Huntington-Krankheit in der Tat bereits in vollem Gange! Eine Firma namens Sangamo Biosciences arbeitet mit der CHDI Foundation, Inc. zusammen, um Zinkfinger-nukleasen als Therapien für die Huntington-Krankheit zu entwickeln. Sie haben bereits ZFNs entwickelt, die spezifisch binden und in der Nähe des erweiterten CAG-Trakts im Huntington-Gen schneiden, was zur Unterbrechung der Huntington-Genexpression führt.

Diese Woche präsentierte Sangamo beim Society for Neuroscience Meeting in San Diego, Kalifornien, die neuesten Ergebnisse mit ZFN, die auf das Huntington-Gen zielen. Sangamo's derzeitige Bemühungen konzentrieren sich auf das Stummschalten des Gens anstatt es direkt zu bearbeiten. Zum ersten Mal beschrieben sie ihre Arbeit, die darauf hindeutet, dass ZFNs in einem Mausmodell der Huntington-Krankheit vorteilhaft waren. Ihre Pressemitteilung stellt fest, dass "die Wissenschaftler in den ZFP-therapeutisch behandelten Regionen der Tiergehirne eine Reduktion von mutierten Huntingtin-Protein-Aggregaten beobachtet haben". Sie gehen weiter zu sagen, dass Mäuse, die in dieser Weise behandelt wurden, einige Verbesserungen bei den Verhaltensstörungsanzeichen der Krankheit zeigten.

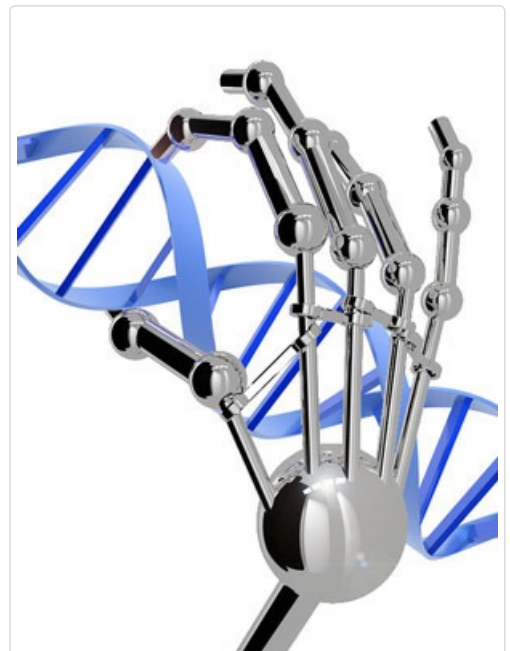
Was ist Hoffnung und was ist Hype?

Genom-Bearbeitungstechnologien wie CRISPR und ZFN gehören zu den aufregendsten Laborfortschritten der letzten Jahre. Deren potentieller Einsatz sowohl im Labor als auch in der Klinik wahrscheinlich sehr hoch ist, aber wir müssen die Grenzen ihrer Verwendung bei der Huntington-Krankheit betrachten.

Die wichtigste Einschränkung der Verwendung von CRISPR und ähnlichen Genom-Bearbeitungsansätzen ist die **Lieferung, Lieferung, Lieferung**. Da diese Therapien auf großen Eiweißmolekülen basieren, sind sie nicht die Art von Medikament, die man in einer Tablette einnehmen kann: Sie müssen ins Gehirn geliefert werden mittels Injektionen, in Viren verpackt oder einer ähnlichen Technologie.

Wenn man zum Beispiel zurückschaut auf die Pressemitteilung von Sangamo über ZFN bei den Huntington-Mausmodellen, sind sie vorsichtig zu behaupten, dass es eine Verbesserung von Aggregaten bei "ZFP-therapeutisch behandelten Regionen der Tiergehirne" gab. Dies ist wahrscheinlich ein kleiner Teil des Mausgehirns, was ein sehr winziger Bruchteil des menschlichen Gehirns sein würde - es sei denn, wir können die Auslieferungstechnologie drastisch verbessern.

Diese Art der Therapie, die die Lieferung eines Gens an das Gewebe der Patienten beinhaltet, heißt **Gentherapie**. Jede Gentherapie für die Huntington-Krankheit wird eine Gehirnoperation benötigen, um den Virus in das Gehirn zu bekommen, und wird sich dann nur in einem kleinen Teil des Gehirngewebes verbreiten, zumindest bei der Verwendung der vorhandenen



Die "Zinkfinger"-Genom-Bearbeitungstechnologie - ähnlich der neueren CRISPR-Technik - wird bereits bei der Huntington-Krankheit studiert.

Technologie.

Während die neuere CRISPR-Technik die Dinge etwas einfacher und genauer machen könnte, kommt es nicht annähernd daran, das Lieferungsproblem zu lösen.

Aufgrund dieser Lieferungsprobleme, wird es ein langer Weg sein, die Gentherapie für neurodegenerative Erkrankungen zum Funktionieren zu bringen. Bei der Huntington-Krankheit haben wir auch das Problem, dass man das Medikament an das gesamte Gehirn ausliefern muss, um alle Symptome der Huntington-Krankheit zu beheben, nicht nur kleine Flecken davon. Dies wird wahrscheinlich relativ einfach in einer Maus zu beweisen sein, deren Gehirn weniger als ein halbes Gramm wiegt, wird aber viel schwieriger bei Menschen, deren Gehirne in der Größenordnung von 1.300 Gramm wiegen.

Für Huntington-Patienten bleiben diese neuen Technologien eine interessante Labor-Technik - und eine, die es wert ist, weiterverfolgt zu werden - aber bis jemand zeigt, dass sie genug vom Gehirn abdecken, um einen Unterschied zu machen, werden sie nicht den Sprung zum menschlichen Gebrauch machen. Allerdings kann in einiger Zeit in der Zukunft die Reparatur des Genoms von Menschen mit Erbkrankheiten eine Standard-Behandlung werden, und es ist sehr spannend, die ersten Schritte auf diesem langen Weg zu sehen.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

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

Genom-Bearbeitung Die Verwendung von Zinkfinger-Nukleasen, um Veränderungen in der DNA vorzunehmen. "Genom" ist ein ein Wort, das die komplette DNA einer Person beschreibt

Therapie Behandlungen

CRISPR Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

Genom Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten

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 2011-2017. 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 2. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/149>