

## Wichtige Fortschritte bei zukünftigen Werkzeugen zur Genom-Bearbeitung für die Huntington-Krankheit

Arbeit mit Gen-Bearbeitungs-Techniken (Zinkfinger, CRISPR) bringt diese näher zur Anwendung bei klinischen HK-Studien

Von Mr. Shawn Minnig 5. Februar 2017 Bearbeitet von Dr Jeff Carroll

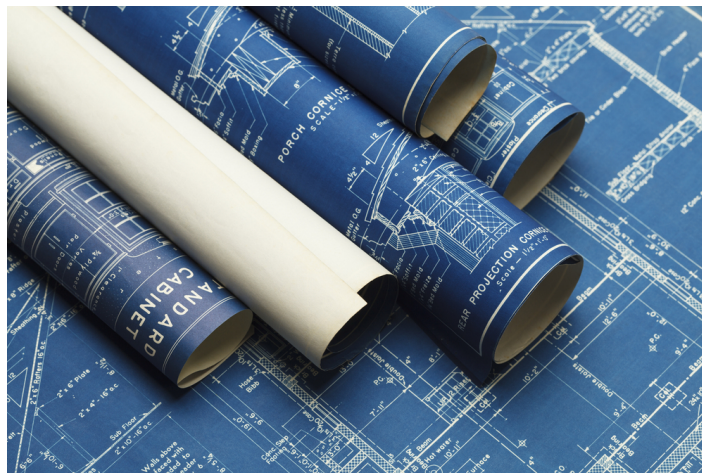
Übersetzt von Karsten Deiss Ursprünglich veröffentlicht am 31. Oktober 2016

---

In den letzten Tagen gab es eine Menge an Nachrichten über das sogenannte Editieren von Genen als potentielle Behandlung von genetischen Krankheiten wie der Huntington-Krankheit. Diese Ansätze beinhalten u. a. die exotisch klingenden Werkzeuge wie Zinkfinger-Nukleasen und CRISPR/Cas9. Sie unterscheiden sich von den traditionellen Ansätzen zur Reduzierung des Einflusses der Zellmutation bei der Huntington-Krankheit. Was gibt es Neues in diesem sehr aufregenden Forschungsgebiet?

### Ansätze zur Absenkung von Huntingtin

Für große Aufregung sorgte vor kurzem die Entwicklung eines neuen Behandlungsansatzes, der sogenannten **Genstummschaltung** oder auch **Huntingtin-Absenkung** genannt, als Behandlung bei der Huntington-Krankheit. Das erste für die klinische Studie am Menschen zugelassene Medikament heißt **Anti-Sense-Oligonukleotide (ASOs)**. Das Medikament soll die Menge des schädlichen mutierten Huntingtin-Proteins reduzieren, das durch die Zelle erstellt wird und letztendlich den Schaden begrenzen, den es verursachen kann.



*Die DNA ist wie eine Blaupause mit allen Anleitungen, die eine Person zusammensetzen, während mRNA die individuellen Kopien der Blaupause sind, die den Arbeitern gegeben werden für die effiziente Zusammensetzung.*

Diejenigen, die das Thema verfolgen, wissen, dass die erste Studie zur Verträglichkeitsprüfung von ASOs bei menschlichen Huntington-Patienten zurzeit durchgeführt wird (<http://de.hdbuzz.net/204>). Aber einige Leser könnten sich auch daran erinnern, dass es neben ASOs auch noch andere Ansätze mit innovativen Wegen zur Verringerung des schädlichen Huntingtin-Proteins gibt.

Eigentlich sorgten zwei weitere neue therapeutische Techniken bekannt als **Zinkfinger-Nukleasen** und **CRISPR** vor kurzem für Aufmerksamkeit. Obwohl wir diese beiden Ansätze früher schon vorgestellt haben (<http://de.hdbuzz.net/023>), wäre ein kurzer Einblick nützlich, wie sie funktionieren und sich voneinander unterscheiden, um einige neue Erkenntnisse über sie zu gewinnen.

Sie erinnern sich wahrscheinlich noch an den ersten Biologieunterricht, dass Ihre DNA eine detaillierte Reihe von Anweisungen enthält, wie Sie selber gebaut sind. Jede Zelle im Körper ist mehr wie eine Baustelle. Ihre DNA ist der Hauptentwurf mit Anweisungen für die meisten grundlegenden Bausteine genannt Aminosäuren und wandeln sie in funktionierende Proteine um, die all Ihre einzigartigen Eigenschaften bestimmen. Und stellen sicher, dass die Dinge in Ihrem Körper weiterhin reibungslos ablaufen.

Wir nennen die DNA-Anweisungen für den Aufbau spezifischer Proteine *Gene* und wir haben jeweils zwei Kopien dieses Genes für die Herstellung eines wichtigen Proteins, das als *Huntingtin* bezeichnet wird. Die mit der Huntington-Krankheit verbundenen Symptome treten auf, weil einer dieser Sätze von genetischen Anweisungen einen Druckfehler enthält, der bewirkt, dass das Huntingtin-Protein falsch gebaut wird. Bei der überwiegenden Mehrheit der Huntington-Patienten führt dies zu zwei Arten von Huntingtin-Proteinen - ein mutiertes Huntingtin Protein, das nicht mehr richtig funktioniert und ein gesundes Huntingtin-Protein, das funktionstüchtig bleibt.

## Wie ist der Aufbau

Ihre DNA ist innerhalb jeder Ihrer Körperzellen gespeichert und wird an einem Ort namens Nukleus sicher aufbewahrt. Ähnlich wie dem Hauptentwurf eines Gebäudes, der von dem Bauleiter in seinem Büro an einem sicheren Ort aufbewahrt wird, um zu verhindern, dass er zu Schaden kommt.

Auf einer echten Baustelle wäre es sehr langsam und ineffizient, wenn jeder Arbeiter erst in das Büro des Bauleiters kommen müsste, um genau die gleichen Bauanweisungen zu bekommen. Dasselbe trifft auch auf unsere Zellen zu.

Um dieses Problem zu vermeiden, wird eine Arbeitskopie der Anweisungen erstellt, die stattdessen als Vorlage für den Aufbau der Proteine verwendet wird. Diese Arbeitskopie wird **Boten-RNA** oder **mRNA** genannt. Sie wird aus der ursprünglichen DNA kopiert und in die Zelle geleitet, um viele Kopien des gleichen Proteins in großer Stückzahl zu bauen.

Wenn unsere DNA wie der ursprüngliche Hauptentwurf ist, dann ist die mRNA mehr wie die einzelnen Kopien des Hauptentwurfs, der vom Bauleiter an seine Mitarbeiter verteilt wird, damit sie mit dem Bau beginnen und effizient arbeiten können. Dies mag verwirrend erscheinen, aber für

unseren Zweck müssen Sie nur die drei Schritte zum Aufbau eines Proteins kennen: DNA -> mRNA -> Protein.

## **ASOs, Zinkfinger, & CRISPR: Gleiches Ziel, unterschiedliche Ansätze**

Es ist wichtig zwischen dem Huntington-Gen in der DNA und in der mRNA zu unterscheiden, weil die sich schnell entwickelnden Therapien zur Huntingtin-Senkung unterschiedlich ausgerichtet sind. Dazu gehören eine Menge verschiedener Techniken wie **ASOs**, **Zinkfinger** und ein neuer Ansatz namens **CRISPR/Cas9**. Im Inneren verfolgen all diese therapeutischen Techniken das gleiche Ziel - die Verringerung der Menge des in einer Zelle produzierten schädlichen Huntingtin-Proteins - aber all diese Ansätze erreichen ihr Ziel auf sehr unterschiedliche Weise.

Von den drei Optionen sind ASOs am längsten bekannt, was nicht überraschend ist, da es als erste Therapie an menschlichen Huntington-Patienten zugelassen wurde. ASO funktioniert indem es den Zellen anweist auf den Boten zu schießen, in diesem Fall die mRNA-Zwischenstufe, die die Anweisungen von der DNA trägt, um ein Protein zu erzeugen. In einer behandelten Zelle haftet das ASO-Medikament buchstäblich an der mRNA, die die Anweisungen zur Herstellung des schädlichen Huntingtin-Proteins trägt und beeinflusst die Zelle es zu zerschneiden, so dass das Protein nicht mehr gebildet werden kann.

Viele Wissenschaftler und die Huntington-Betroffenen sind von dem Fortschritt der ASO-Therapie als Behandlungsoption gegen Huntington sehr begeistert. Aber die Tatsache bleibt bestehen, dass die ASO-Therapie nicht auf die eigentliche Ursache der Huntington-Krankheit zielt (dem fehlerhaft kodierten Huntington-Gen in der DNA einer Person) und bleibt ein Schritt davon entfernt auch die mRNA zu beeinflussen. Da das mutierte Gen in der DNA noch vorhanden ist, würde das mutierte mRNA und Protein weiterhin in den ASO behandelten Zellen produziert. Dies bedeutet, soweit wir es heute verstehen, dass die ASO-Behandlung das gesamte Leben fortgesetzt werden muss.

Im Gegensatz zu ASO zur Minderung von Huntingtin sind neuere Techniken wie die **Zinkfinger-Nuklease** und **CRISPR/Cas9** beide eine Art Technik zur **Genom-Bearbeitung**. Diese erstaunlichen neuen Werkzeuge ermöglichen es Wissenschaftlern den eigentlichen Ursprung des Huntington-Problems zu bekämpfen, die mutierte DNA selbst. Diese Werkzeuge erlauben es Wissenschaftlern auf einen ganz bestimmten Bereich in der DNA zu zielen (wie die Anweisungen zur Herstellung des Huntingtin-Proteins) und dann eine Reihe nützlicher Tricks durchzuführen.

Einer dieser möglichen Tricks ist es, als eine Art Stoppschild für die Zelle zu fungieren. Wenn die Maschinerie, die normalerweise die DNA liest, das mutierte HK-Gen erreicht, können geeignete angepasste Editierwerkzeuge diese widerrufen und ihnen erklären, ihre Arbeit nicht genau an diesem Gen zu verrichten. Dies führt zu keiner mutierten Huntingtin-mRNA oder einem Protein, das immer hergestellt wird. Beachten Sie, dass sich dieser Ansatz von dem ASO-Ansatz unterscheidet, der versucht die mRNA auszuschalten.

Ein neues bedeutendes Werkzeug zum Editieren von Genen namens **CRISPR/Cas9** hat vor kurzem für Aufregung gesorgt. Diese Werkzeuge sind von bestimmten Bakterienarten übernommen, die diese als eine Art von Immunsystem verwenden. Dieses ermöglicht es Zellen, fremde DNA-Sequenzen in ihre eigene DNA einzufügen. Wirklich findige Menschen entnahmen Bakterien diese Werkzeuge und veränderten sie so, dass sie Wissenschaftler präzise Schnitte in der DNA an bestimmten Sequenzen durchführen haben lassen.

In der Theorie und im Labor können CRISPR-Techniken verwendet werden, um spezifische DNA-Sequenzen so zu zerschneiden, dass die Zelle kein Gen mehr lesen kann. Sie können auch verwendet werden, um Zellen anzuweisen, spezielle Veränderungen an den DNA-Sequenzen umzusetzen - theoretisch auch die Reparatur durch die HK verursachte Mutation. Durch die gezielte Behandlung von Huntington an der Wurzel (dem HK-Gen) würde sicherstellen, dass sowohl die mutierte Huntingtin-mRNA als auch das mutierte Huntingtin-Protein nicht mehr hergestellt werden und diese keine Schaden mehr verursachen.

## Sicherheit geht vor!

Wenn Sie sich fragen, warum wir diese neuen Instrumente als Medikamente nicht bereits erproben, liegt es daran, dass zunächst viele Dinge im Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung erforderlich sind, um sicherzustellen, dass das Endprodukt ungefährlich und wirksam ist, bevor es an Huntington-Patienten getestet werden kann.

Zunächst müssen Wissenschaftler Wege herausfinden, wie diese Medikamente zum Gehirn gelangen, genau dort wo das mutierte Huntingtin-Protein den meisten Schaden verursacht. Dies ist schwierig - unsere Gehirne sind besonders gut dazu konzipiert Dinge fernzuhalten, die schädlich sein könnten. Leider ist es auch nicht möglich diesen Medikamenten freien Zugang zu gewähren. Wenn wir versuchten, das Medikament in Tablettenform zu verabreichen oder es in unser Blut zu injizieren, würden unser Körper versuchen, sie aufzuspalten und unbrauchbar zu machen, lange bevor es das Gehirn erreicht.

„Im Inneren verfolgen all diese therapeutischen Techniken das gleiche Ziel - die Verringerung der Menge des in einer Zelle produzierten schädlichen Huntingtin-Proteins - aber all diese Ansätze erreichen ihr Ziel auf sehr unterschiedliche Weise.“

Da es ASO schon seit längerem gibt, konnten Wissenschaftler die Zeit nutzen, um einen Lösungsansatz für dieses Problem zu finden, obwohl ihre Lösung noch nicht vollständig ausgereift ist. Die ASO-Therapie, die bei der Huntington-Studie am Menschen verwendet wird, muss in die Flüssigkeit injiziert werden, von der das Gehirn und das Rückenmark umgeben sind, der sogenannten Rückenmarksflüssigkeit. Wir haben allen Grund zu glauben, dass dies funktionieren wird, ist aber augenscheinlich komplizierter als nur eine Tablette zu schlucken.

Die Werkzeuge zum Editieren von Genen wie CRISPR und Zinkfinger sind noch komplizierter zu verabreichen als ihr ASO-Gegenstücke. Dies liegt daran, dass es sich eigentlich um Proteine selber handelt und diese sind schwer unbeschädigt in die Zellen zu bekommen.

Um dieses Problem zu umgehen benutzen Forscher harmlose Viren als Art Mitfahrgelegenheit, um die DNA-Anweisungen für die Herstellung dieser Proteine in Hirnzellen zu bekommen. Dort werden die Zellen unter Verwendung der gleichen Maschinerie ausgetrickst, die notwendig ist, um eigene Proteine und daraus Werkzeug zum Editieren zu bilden. Im Grunde sollen sich Zellen in Fabriken für die eigene Medikation verwandeln!

## Was ist neu beim Zinkfinger gegen Huntington ?

Viele Forschungsteams haben sich dieser Herausforderung gestellt und arbeiten intensiv daran, Fortschritte zu erzielen, um diese neuen Techniken bei der HK gezielt einzusetzen. HDBuzz berichtete zuvor, dass eine Forschergruppe aus Spanien ein neues Zinkfinger-Medikament getestet hat, das in einer Kurzzeitstudie an einer Huntington-Versuchsmaus einige positive Effekte zeigte (<http://de.hdbuzz.net/103>).

Vor kurzem hat das gleiche Forscherteam unter der Leitung von Mark Isalan, der heute am Imperial College in London residiert, eine aktualisierte Version dieses Medikaments entwickelt und getestet. Um festzustellen, ob sie die Wirkung für einen längeren Zeitraum verbessern können und die schädliche Immunreaktion im Gehirn verringert werden kann, die sich mit der Verabreichung des Arzneimittels unter Verwendung der AAV hervorgerufen wird.

Durch intensives biochemisches Basteln konnten Isalan und seine Kollegen demonstrieren, dass ihr neuer und verbesserter Zinkfinger-Kandidat bei der Verringerung des schädlichen und mutierten Huntingtin-Protein effektiver war, als ihre vorherige Version. Außerdem war er langlebiger, es war selektiver beim Zielen nur auf das Huntington-Gen und zeigte ein viel besseres Sicherheitsprofil als die vorherige Version.

Dies sind sicherlich sehr spannende Erkenntnisse und alles positive Schritte nach vorn, um die Zinkfinger-Therapie als eine durchführbare Option zur Behandlung von menschlichen Huntington-Erkrankten zu machen. Diese langsame geduldige Arbeiten mit Zinkfingern ist vergleichbar mit der ASO-Medikation, die gegenüber den Werkzeugen zum Editieren von Genen viele Jahre Vorsprung hat.

## Was ist mit CRISPR?

Auch wenn es sich um das präziseste Werkzeug zum Editieren von Genen handelt, ist die CRISPR-Technologie immer noch der Neuling auf dem Markt und im Vergleich zu den anderen Techniken hatten Wissenschaftler bisher viel weniger Zeit, um alle Knoten zu lösen.

Eine Gruppe von Forschern unter der Leitung von Jong-Min Lee am Massachusetts General Hospital hat kürzlich ein CRISPR Konstrukt entwickelt, das selektiv das mutierte Gen in Zellen, die in einer Petrischale gezüchtet wurden, ausschneiden kann und dabei nicht das gesunde Wildtyp

Gen beschädigt. Durch Anwendung der hoch spezifischen Aktivität von CRISPR waren sie in der Lage, behandelte Zellen anzuweisen, das mutierte HK-Gen auszuschneiden, während die gesunde Kopie unbeschädigt blieb.

Es ist natürlich eine Sache zu zeigen, wie sich ein Medikament auf Zellen in einer Petrischale auswirkt und eine andere Sache zu zeigen, ob es auch an einem lebenden Organismus wirksam ist. Dies gilt besonders für die CRISPR Technik - soweit wir heute wissen, brauchen wir einen Virus, um die Anweisungen an jede unserer **100 Milliarden** Gehirnzellen zu befördern, um jede von ihnen vor den Auswirkungen des mutierten HK-Gens zu schützen.

Ein weiteres Risiko ist, dass CRISPR und andere Werkzeuge zum Editieren von Genen, die DNA dauerhaft verändern. Dies ist anders als bei der ASO-Medikation, die irgendwann im Gehirn abgebaut wird, was bedeutet, dass ihr Einfluss mit der Zeit nachlässt, wenn sie nicht ständig erneuert wird.

Zuerst scheint diese Idee fantastisch! Wir wären sicherlich gerne in der Lage zu behaupten, dass wir die Huntington-Krankheit mit nur einer einzigen Behandlung heilen könnten. Jedoch sind wir immer noch unsicher, über die langfristigen Auswirkungen durch das dauerhafte Löschen des Huntington-Gens und die Verringerung der Menge des Huntingtin-Proteins, das erstellt wird unabhängig davon ob es mutiert ist oder nicht. Es besteht die Möglichkeit, dass das dauerhafte Löschen des HK-Gens zu einigen ernsthaften gesundheitlichen Problemen anderer Art führen könnte, und wir müssen eine beträchtliche Zeit aufbringen, um diese Auswirkungen zu beobachten, bevor wir wissen, ob es gefahrlos sein wird.

## Was kommt als nächstes?

Es ist noch viel Arbeit notwendig, bevor Techniken zum Editieren von Genen wie Zinkfinger und CRISPR-Therapien zuverlässige Optionen für die Huntington-Krankheit sein werden, aber die hier präsentierten Forschungsergebnisse zeigen, dass wir einige wichtige Schritte in der Umsetzung dieses Kunststückes gemacht haben.

Obwohl die neusten Studien zeigen, dass die Zinkfinger-Therapie bei einer Huntington-Versuchsmaus, dessen Gehirn kleiner ist als eine Münze, wirksam ist, wird es viel schwerer sein nachzuweisen, ob es auch bei Menschen wirkt, deren Gehirne viel größer und komplexer sind. Noch sind zurzeit viele andere Herausforderungen zu überwinden. Die CRISPR-Therapie wird wahrscheinlich noch mehr Zeit in Anspruch nehmen, da wir gerade erst an dem Punkt angekommen sind, wo wir die Wirksamkeit an der Huntington-Versuchsmaus vorsehen und testen können.

Dies ist jedoch kein Grund sich entmutigt zu fühlen, denn wir glauben sogar, dass genau das Gegenteil der Fall ist. Denn der spannendste Teil der aktuellen Forschung ist, dass gezeigt wird, dass wir mehrere Pfeile in unserem Köcher haben, mit denen wir versuchen können, neue Behandlungsansätze zur Huntingtin-Senkung bei der Huntington-Krankheit entwickeln zu können. Auch wenn sich herausstellt, dass eine Option nicht wie gehofft funktioniert, machen wir stetige Fortschritte bei der Entwicklung neuer Therapien, die auch wirksame Behandlungsansätze bei der

HK bieten können.

Ein Eindruck ist, dass viele anfangen, es schnell zu begreifen - vor kurzem haben die zwei pharmazeutischen Firmen Sangamo Biosciences und Shire Pharmaceuticals ihre Kräfte zusammengelegt, um ihre Bemühungen in der Entwicklung der Zinkfingerbehandlung als therapeutische Wahl für die Huntington-Krankheit zu beschleunigen. Während es wohl noch eine Weile dauern wird, um alle Knoten zu lösen, denken wir, dass es nur eine Frage der Zeit sein wird, bevor dasselbe für CRISPR wahr wird. Persönlich denken wir, dass der bisher gemachte Fortschritt uns guten Grund gibt, begeistert zu sein!

---

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

---

## GLOSSAR

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das durch das 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

**Klinische Studie** Sehr sorgfältig geplante Experimente werden erstellt, um spezifische Fragen darüber zu beantworten, wie ein Medikament sich auf den Menschen auswirkt.

**Wirksamkeit** Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

**Therapie** Behandlungen

**CRISPR** Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

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

**AAV** ein Virus, der genutzt werden kann, um Gen-Therapie-Medikamente an Zellen auszuliefern. AAV steht für Adeno-assoziiertes Virus.

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2019. 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](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 23. Januar 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/228>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.