



Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung.

In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben

Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

[Neuigkeiten](#) [Glossar](#) [Über uns](#)

[Über uns](#)

[Menschen](#) [Häufig gestellte Fragen \(FAQ\)](#) [Rechtslage](#) [Finanzierung](#) [Teilen](#) [Statistiken](#) [Themen](#) [Kontakt](#)

[Folgen](#)

[Folgen](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [RSS Feed](#) [E-Mail](#)

[Durchsuche HDBuzz](#)

Durchsuche HDBuzz



[Deutsch](#)



[Deutsch](#)

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)

[中文](#) [中文](#)

[Mehr Informationen ....](#)



**Sind Sie auf der Suche nach unserem Logo?** Auf [Teilen](#) können Sie unser Logo sowie Informationen über die Nutzung herunterladen.

## Ein Schritt weiter für die Genom-Bearbeitung: CRISPR-Cas9 und die Huntington-Krankheit

Mit verbesserter CRISPR-Cas9 Technik kann jetzt das Huntington-Gen im Gehirn lebender Mäuse bearbeitet werden



Von [Leora Fox](#) 7. September 2017 Bearbeitet von [Dr Jeff Carroll](#) Übersetzt von [Rebecca](#) Ursprünglich veröffentlicht am 26. Juli 2017

*CRISPR-Cas9 ist eine experimentelle Methode der [Genom-Bearbeitung](#), bei der präzise Änderungen an der DNA vorgenommen werden. Zum ersten Mal haben Wissenschaftler diesen Ansatz genutzt, um das mutierte Huntington-Gen in den Gehirnzellen von Mäusen zu verändern. Weitere Wissenschaftler sind dabei, [CRISPR-Cas9](#) zu modifizieren, um es effizienter, spezifischer und sicherer zu machen. Es bleibt ein langer Weg bis zur Nutzung bei Huntington-Patienten, aber die Anwendung bei Mäusen ist schon ein aufregender Schritt nach vorne.*

### [Genom-Bearbeitung](#) mit [CRISPR-Cas9](#)

DNA ist die fundamentale Information, die das Wachstum und die Funktionsweise lebender Zellen definiert. Unsere

Fähigkeit, diese Information zu manipulieren - die einst nur in Science-Fiction vorkam - treibt die Forschung an Erbkrankheiten wie der Huntington-Krankheit nun voran. Die Entwicklung und Anwendung von Werkzeugen, die die DNA verändern, bezeichnet man als [Genom-Bearbeitung](#) (Engl.: gene / genome editing) und eines der Werkzeuge, das in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit bekam, heißt [CRISPR-Cas9](#). Seit seiner Einführung gibt es Forschungen im Bereich der Anwendbarkeit auf die genetische Mutation der Huntington-Krankheit.

Eine Bearbeitung der Gene führt zu einer permanenten Änderung des DNA Codes

Es handelt sich um eine experimentelle Methode, die noch nicht für die Behandlung von Menschen geeignet ist, die sich aber schnell vom Reagenzglas über lebende Zellen bis hin zu lebenden Organismen weiterentwickelt hat. Neuere Forschungsarbeiten einiger Gruppen zeigen, dass [CRISPR-Cas9](#) genutzt werden kann, um das mutierte Huntington-Gen im Gehirn lebender Mäuse zu verändern. Und, was noch vielversprechender ist, die Ergebnisse eines der Labore zeigen ein verbessertes Verhalten von Huntington-Mäusen nach der Anwendung von [CRISPR-Cas9](#) auf die Gehirnzellen. Diese Technologie der [Genom-Bearbeitung](#) wird immer weiter verfeinert und mehrere Huntington-Forscherteams sind dabei sie auf die Herausforderungen bei der Huntington-[Therapie](#) zuzuschneiden. Wir wollen nun erklären, wie [CRISPR-Cas9](#) funktioniert, wie es in der Huntington-Krankheit angewendet werden könnte und warum zum aktuellen Zeitpunkt auch die Risiken berücksichtigt werden.

## Das Huntington-Gen: Das Handbuch neu schreiben

Die Huntington-Krankheit wird durch eine ungewollte Verlängerung unseres genetischen Codes verursacht. Milliarden biologischer Bausteine, die Nukleotide C, G, A und T befinden sich in diesem DNA code. Sie werden in Gruppen ausgelesen und interpretiert - in Abschnitten der Gene, die sich [Exone](#) nennen. Man kann sich ein Nukleotid [als](#) einen Buchstaben vorstellen, drei Nukleotide wären dann ein Wort, ein Exon ein Satz, das Gen ein Absatz und das vollständige [Genom](#) ein Handbuch, das alle Bestandteile beschreibt, die eine Zelle zum Wachsen und Funktionieren benötigt.

Wir wollen uns einen Paragraphen des Handbuches genauer betrachten, nämlich das Gen, das die Huntington-Krankheit verursacht. In Menschen, die die Krankheit in sich tragen, enthält der erste Satz des Paragraphs einen Fehler: einen Abschnitt aus C-A-G Buchstaben, der sich wiederholt ... und wiederholt ... und wiederholt ... viel, viel öfter [als](#) nötig. Was wäre, wenn wir diesen Fehler bearbeiten könnten und all die überflüssigen Wiederholungen streichen? Darauf liegt das Hauptaugenmerk bei der [Genom-Bearbeitung](#) in der Huntington-Forschung und [CRISPR-Cas9](#) ist einer von mehreren Ansätzen.

## [CRISPR-Cas9](#): richtig zuschneiden

Ein Handbuch kann durch ein Textbearbeitungsprogramm umgeschrieben werden. Bei der Bearbeitung von Genen, die Zelle für Zelle durchgeführt werden muss, muss die fehlerhafte Abfolge zunächst gefunden und dann physisch herausgeschnitten werden - genau das macht [CRISPR-Cas9](#). Dafür benötigt es zwei Bestandteile: (1) eine **wegweisende RNA** und (2) ein schneidendes Enzym, genannt **Cas9**. Es gibt eine einfache Analogie: stellen Sie sich vor, Sie möchten ein Band durchschneiden, aber nur eine andere Person darf die Schere benutzen. Sie würden vielleicht das Band mit zwei Händen straff ziehen und der Person genau zeigen, wo geschnitten werden soll. So funktioniert [CRISPR-Cas9](#) im mikroskopischen Bereich: die anleitende [RNA](#) findet die richtige Stelle der DNA und zeigt sie an, Cas9 wirkt dann wie eine Schere und schneidet zu.

Im Labor haben Wissenschaftler spezifische wegweisende RNAs entwickelt, die Cas9 zeigen, wo geschnitten werden soll und zwar je ein mal an beiden Seiten der extralangen C-A-G Wiederholung des Huntington-Gens. Die neuen Enden können dann zusammengefügt werden, sodass der schädliche Teil dauerhaft entfernt wird. So verwenden Wissenschaftler [CRISPR-Cas9](#), um Genabschnitte zu *bearbeiten*.

So wie bei jeder aufregenden neuen Technologie, haben die Forscher auch mit [CRISPR-Cas9](#) experimentiert, um neue Arten seiner Nutzung zu finden. Frühzeitig wurde festgestellt, dass einfache Schnitte in einem bestimmten Gen recht leicht gesetzt werden können. Jedoch ist der Reparaturprozess des Gens durch die Zelle oft fehlerhaft und führt dazu, dass winzige Teile der genetischen Information verloren gehen.

Stellen Sie sich vor, Sie sitzen mit einem Freund beim Abendessen und schicken eine SMS mit dem Inhalt: "Gib mir bitte mal das Salz". Wenn Sie versehentlich den zweiten und dritten Buchstaben vergessen, aber die Wortlänge beibehalten, könnte Ihr Freund folgende Nachricht erhalten: "Gmi rbi ttema lda sSa lzxx". Wenn genetische Botschaften allerdings derart verschoben werden, reagieren in unseren Zellen Mechanismen, die die Fehler erkennen und dafür sorgen, dass der Inhalt ignoriert wird. Dadurch haben Forscher auch die Möglichkeit mithilfe von [CRISPR-Cas9](#) ein Gen effektiv zu *löschen*, statt den betroffenen Abschnitt ganz exakt *bearbeiten* zu müssen.

# **CRISPR-Cas9 im Gehirn von Huntington-Mäusen**

Mehrere Forschungsgruppen haben herausgefunden, dass es möglich ist, das Huntington-Gen im Gehirn lebender Mäuse zu bearbeiten. Kürzlich hat ein Team, das von Xiao-Jiang Li an der Emory University in den USA geleitet wird, herausgefunden, dass schon das Verursachen kleiner Schnitte im Huntington-Gen günstige Auswirkungen auf die Huntington-Mäuse haben könnte. Sie haben [CRISPR-Cas9](#) zum *Löschen* des mutierten Huntington-Gens verwendet, statt zum *Bearbeiten* bzw. Verkürzen des verlängerten Abschnittes.

Um [CRISPR-Cas9](#) in einer Huntington-Maus einzusetzen, werden die wegweisende [RNA](#) und die Cas9-“Schere” mithilfe von speziell entwickelten Viren transportiert, die in das Gehirn injiziert werden. Li's Gruppe hat diese Technik auf das Striatum angewendet, ein Areal im Gehirn, das Stimmungen und Bewegungen kontrolliert und das durch die Huntington-Krankheit beschädigt wird. Ein paar Wochen später hatten sich die [CRISPR-Cas9](#) Bestandteile auf viele Zellen verteilt und das mutierte Huntington-Gen ausgeschaltet. Anzeichen der Belastung der Gehirnzellen nahmen ab.

Nach drei Monaten befanden sich weniger schädliche Verklumpungen von Huntingtin in den Gehirnzellen und die Mäuse zeigten bessere Ergebnisse bei Untersuchungen ihrer Bewegungen. Das Erstaunlichste war, dass sich auch ältere Mäuse erholten, die bereits Symptome gezeigt hatten. Sogar neun Monate alte Mäuse (das ist ca. die Hälfte der Lebenserwartung), zeigten ein gesünderes Verhalten nach der Behandlung, was nahelegt, dass sich ihre Gehirne teilweise erholen konnten, obwohl ihnen schon über lange Zeit Schaden zugefügt worden war.

## **Vorsichtig weitermachen**

Die meisten Huntington-Betroffenen haben nur eine mutierte Kopie des Huntington-Gens, während die zweite Kopie völlig gesund ist. Es gibt Bedenken, [CRISPR-Cas9 als Therapie](#) einzusetzen, denn es könnte neben dem schädlichen Gen auch Teile des gesunden zerstören. Die Gruppe von Li hat auch Experimente durchgeführt, um dieser Frage indirekt nachzugehen. Sie haben mit Mäusen gearbeitet, die zwei mutierte Kopien des Gens in sich trugen und [CRISPR-Cas9](#) eingesetzt, um beide zu entfernen. Es konnten keine sofortigen Schäden bei den Mäusen erkannt werden, sie wurden für einige Wochen beobachtet.

„Der aufregendste Aspekt des Experimentes war die Erholung älterer Mäuse, die bereits Symptome zeigten.“

Die Unbedenklichkeit bei der Beeinflussung der gesunden Kopie des Huntington-Gens ist wichtig, wenn man an die laufende [klinische Studie](#) mit [Huntingtin-vermindernden ASOs](#) denkt. Diese Medikamente verringern die Eiweißproduktion durch sowohl das mutierte [als](#) auch das gesunde Huntington-Gen. Forschung an Mäusen lässt vermuten, dass das im weiteren Leben der Mäuse unbedenklich ist, aber es ist schwierig daraus Rückschlüsse zu ziehen, da die Lebensdauer von Mäusen so viel kürzer ist [als](#) die von Menschen. Die Firmen, die die ASO-Studie durchführen - Roche und Ionis - sind sich dieser Risiken sehr bewusst und beobachten die Teilnehmer daher sehr aufmerksam hinsichtlich möglicher Anzeichen von Schwierigkeiten.

Es gibt andere zentrale Unterschiede zwischen den ASO-Medikamenten und dem [CRISPR-Cas9](#) Ansatz. Die laufende ASO-Studie am Menschen ist eine *Huntingtin-vermindernde* oder *Gen-Stummschaltungs-Therapie*, die beide Kopien des Huntington-Gens für kurze Perioden außer Gefecht setzt. Wenn die Behandlung ausgesetzt wird, wird das Gen seine Funktionsweise wieder erlangen. Im Gegensatz dazu verursacht die *Bearbeitung* von Genen durch [CRISPR-Cas9](#) eine dauerhafte Veränderung der DNA und muss daher mit noch größerer Vorsicht angegangen werden. Es gibt Nachweise, dass das Huntington-Gen, ob beschädigt oder nicht, wichtige Funktionen in der Zelle inne hat und wir wollen keine bleibenden Schäden verursachen. Die gute Nachricht ist, dass Huntington-Forscher sich darum bemühen, die gesunde Kopie des Gens bei der [Therapie](#) außen vor zu lassen. Man spricht hier von [allel](#)-spezifischen Ansätzen.

## **Verbesserte Techniken bei der [Genom-Bearbeitung](#)**

Zwei Gruppen haben kürzlich die [CRISPR-Cas9](#) Methode so verfeinert, dass nur die mutierte Kopie des Huntington-Gens verändert und damit deaktiviert wird. Eine davon, geleitet von Jong-Min Lee am Massachusetts General Hospital, nützte intelligent entwickelte wegweisende RNAs um eine [allel](#)-spezifische Löschung vorzunehmen. Diese RNAs suchten nach winzigen Unterschieden in der Abfolge der DNA Buchstaben in der Nähe der Huntington-Mutation und veranlassten Cas9 zwei Schnitte zu setzen. Mit ihrem neuen Ansatz kann das [Genom](#)-Bearbeitungswerkzeug sogar passend zur individuellen DNA “personalisiert” werden.

Die zweite Gruppen, angeführt von Beverly Davidson am Children's Hospital of Philadelphia, verwendete einen ähnlichen Ansatz um ausschließlich das mutierte Gen anzupeilen und setzte kleinere Schnitte mit Cas9. Dadurch endete die Produktion des ungewollten Huntingtin-Proteins. Wie Li's Gruppe gelang es auch ihnen das Huntington-

Gen in den Gehirnen lebender Mäuse auszuschalten. Ob eine dieser beiden Techniken auch das Verhalten der Huntington-Mäuse verbessert, muss noch herausgefunden werden, aber beide Innovationen sind ein Schritt nach vorne in Richtung zukünftiger Gentherapien.

## Bleibende Herausforderungen bei der [Genom-Bearbeitung](#)

Wir freuen uns über die Nutzung der [Genom-Bearbeitung](#) zur Verbesserung des Verständnisses der Huntington-Krankheit. Die Verwendung von [CRISPR](#) in lebenden Mäusen und die Entwicklung von [allel](#)-spezifischen Ansätzen stellen signifikante Fortschritte dar, aber es gibt weiterhin einige Hürden, die überwunden werden müssen, bevor [CRISPR-Cas9 als Huntington-Therapie](#) Einsatz finden kann. Hier sind die Hauptherausforderungen, mit denen sich die Wissenschaftler nach dem aktuellen Stand der Technik auseinandersetzen müssen:

1. **Präzision:** sicherstellen, dass [CRISPR-Cas9](#) tatsächlich nur das Gen angreift, für das es entwickelt wurde, und keinen beliebigen Schaden anrichtet. Hier scheinen die Wissenschaftler auf einem guten Weg zu sein.
2. **Allel-Spezifität:** sicherstellen, dass nur die mutierte Kopie des Gens und nicht die gesunde abgeschaltet wird. Die hier beschriebenen Untersuchungen zeigen auf diesem Gebiet tolle Fortschritte.
3. **Transport:** das [CRISPR-Cas9-Werkzeug](#) in so viele Neuronen (Gehirnzellen) wie möglich zu verteilen, um dort jeweils das mutierte Huntington-Gen abzuschalten. Wir wissen nun, dass das bei Mäusen möglich ist, aber die Herausforderung bleibt die Behandlung des menschlichen Gehirns.
4. **Sicherheit der Therapie:** sicherstellen, dass die Abschaltung eines Teils des Huntington-Gens keine sofortigen neurologischen Probleme bis hin zum Tod verursacht. Bisher scheint diese Sicherheit gewährleistet zu sein.
5. **Langzeitsicherheit:** sicherstellen, dass die Bearbeitung des Huntington-Gens auch langfristig unschädlich ist. Diese Frage ist über das Mausmodell schwierig zu beantworten. Es könnten über Experimente mit Primaten Aufschlüsse geben oder auch die Erprobung weniger dauerhafter Therapien in klinischen Studien.

Die Huntingtin-Verminderungs-Studie mit den [ASOs](#) befindet sich noch im anfänglichen Stadium, bei dem die Sicherheit überprüft wird. Aber der Ansatz ist bisher vielversprechend. Die [Genom-Bearbeitung](#) würde dauerhafte Modifikationen der Informationen in unserem DNA-Code bedeuten, mit tiefgreifenden Folgen. Die unbedenkliche Anwendung von [CRISPR-Cas9](#) gewinnt exponentiell an Wichtigkeit auf ihrem Weg zum Einsatz am Menschen. Nichtsdestotrotz zeigt die neue Generation dieser Technologie unglaubliche Möglichkeiten auf und es sind viele kluge Köpfe dabei, weitere Innovationen anzustoßen.

Jeff Carroll, der Herausgeber dieser Veröffentlichung, unterhält eine langfristige, nicht-finanzielle, Forschungsk Kooperation mit Ionis Pharmaceuticals, deren ASO Experiment in diesem Artikel beschrieben wird. Ed Wild, der stellvertretende Herausgeber, ist einer der ausführenden Forscher in der ASO-Studie von Ionis/Roche, die in diesem Artikel aufgegriffen wird. Weder Dr. Wild noch Angestellte von Ionis oder Roche haben zu dem Inhalt oder der Redaktion dieses Artikels beigetragen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)



Erfahren Sie mehr

[Die Originalveröffentlichung zu der Untersuchung an Mäusen durch das Labor von Li \(uneingeschränkter Zugriff\)](#)  
[Die Originalveröffentlichung zur allelspezifischen Stummschaltung durch das Labor von Lee \(Zugriff auf den gesamten Artikel erfordert Kauf oder Abschluss eines Abonnements\)](#)  
[Die Originalveröffentlichung zur allelspezifischen Stummschaltung durch das Labor von Davidson \(uneingeschränkter Zugriff\)](#)

Themen

[Mausmodell](#) [Genombearbeitung](#) [CRISPR](#)

[Mehr ...](#)

Verwandte Artikel

## [Erst Dolly, jetzt Ferkel: neues Huntington-Schwein bestätigt](#)

**25. Juli 2018**

## [Eine frühe Aufgabe für das mutierte Huntington-Gen - aber glauben Sie nicht jeder Überschrift](#)

**10. Februar 2018**

## [Die Vorteile der \(Zell\)Migration, hervorgehoben am Beispiel der Huntington Krankheit](#)

**26. Januar 2018**

[Vorherige](#)[Nächste](#)

- Glossar
- **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.
- **Therapie** Behandlungen
- **CRISPR** Ein System zur DNA-Bearbeitung auf präzise Weise
- **Allel** Eine der beiden Kopien eines Gens
- **Genom** Der Name, der für alle Gene vergeben wurde, die die kompletten "Bauanleitungen" einer Person oder eines Organismus enthalten
- **Exone** Der kleine Anteil unserer DNA, der direkt verwendet wird für die Anweisungen, wie Proteine herzustellen sind
- **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.
- **ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.
- [Lesen Sie weitere Definitionen im Glossar](#)

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung.

In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben

Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

## **HDBuzz**

[Neuigkeiten](#)

[Ältere Sonderbeiträge](#)

[Über uns](#)

[HDBuzz Finanzierungspartner](#)

[Diese Seite enthält Inhalte von HDBuzz](#)

[\\*\\*new\\_to\\_research\\*\\*](#)

## Menschen

[\\*\\*meet\\_the\\_team\\*\\*](#)

[\\*\\*help\\_us\\_translate\\*\\*](#)

## Folgen Sie HDBuzz

Melden Sie sich für unsere monatliche Zusammenfassung per E-Mail an, indem Sie Ihre E-Mail-Adresse unten eingeben. Weitere Optionen erhalten Sie unter [Mailingliste](#)

Frei lassen	E-Mail-Adresse	Folgen
-------------	----------------	--------



© HDBuzz 2011-2019. Die Inhalte von HDBuzz können unter der [Creative Commons Lizenz](#) frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Bitte lesen Sie unsere [Nutzungsbedingungen](#) für weiterführende Informationen.

© 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](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 13. April 2019 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/244>

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.