

Molekularchirurgen für die Huntington-Krankheit läuten mit "RIDE" ein neues Kapitel für CRISPR ein

Eine neue CRISPR-basierte Technologie namens RIDE ist ein großer Fortschritt für diese bahnbrechende Technologie. Forscher untersuchten sie an Huntington-Tiermodellen.



Von Dr Sarah Hernandez

27. März 2025

Bearbeitet von Dr Rachel Harding

Übersetzt von Rebecca

Stellen Sie sich einen winzigen, mikroskopisch kleinen Chirurgen vor, der sich durch den Körper bewegt und präzise genetische Reparaturen genau dort vornimmt, wo sie benötigt werden. Das ist die Vision hinter einem bahnbrechenden neuen Gen-Editing-Abgabesystem namens RIDE – **R**ibonucleoprotein **D**elivery –, das kürzlich in *Nature Nanotechnology* vorgestellt wurde. Dieses System bietet eine neuartige Möglichkeit, CRISPR, ein leistungsstarkes Werkzeug zur Genom-Editierung, an bestimmte Zellen im Körper zu liefern. Forscher haben RIDE an Mäusen und Affen getestet und vielversprechende Ergebnisse bei Krankheiten wie der Huntington-Krankheit erzielt. Lassen Sie uns untersuchen, wie dieses innovative System die Zukunft der Behandlung von Huntington verändern könnte.

CRISPR-Herausforderungen

CRISPR hat die Herangehensweise von Wissenschaftlern an genetische Krankheiten revolutioniert: es ermöglicht molekulares „Suchen und Ersetzen“ innerhalb der DNA. Bei der Huntington-Krankheit, bei der eine verlängerte CAG-Sequenz im Huntington(HTT)-Gen zum Abbau von Gehirnzellen führt, könnte CRISPR das fehlerhafte Gen möglicherweise korrigieren oder stilllegen. Allerdings stehen mehrere zentrale Herausforderungen im Weg:



RIDE ist so, als würde man CRISPR ein Navigationssystem geben, das es ermöglicht, die Gen-Editing-Technologie präzise auf bestimmte Zellen anzuwenden, wie z. B. Gehirnzellen bei der Huntington-Krankheit.

Quelle: William Hadley

- **Off-Target-Effekte** – CRISPR muss hochpräzise sein, um versehentliche Änderungen an falschen Stellen des genetischen Codes zu vermeiden.
- **Reaktion des Immunsystems** – Der Körper kann die CRISPR-Komponenten als fremde Eindringlinge erkennen und sie angreifen.
- **Gezielte Abgabe** – Die Therapie muss die richtigen Zellen im Gehirn erreichen, insbesondere Nervenzellen im Zentrum des Gehirns, das bei der Huntington-Krankheit am stärksten betroffen ist.

RIDE zielt darauf ab, diese Hürden zu überwinden, indem CRISPR in künstliche Partikel verpackt wird, die mit hirnspezifischen Navigationssystemen ausgestattet sind, die sie zu bestimmten Zelltypen leiten.

So funktioniert RIDE

RIDE liefert CRISPR in Form von Ribonukleoproteinen, das sind vorgeformte Komplexe aus dem Editierungsenzym und einer sogenannten Führungs-RNA. Letztere wirkt wie ein genetisches Navigationssystem, das RIDE genau anweist, wohin es gehen soll. Der Komplex ist in einem virusähnlichen Partikel verpackt, der als schützende Hülle dient. Diese Partikel können mit molekularen Markierungen versehen werden, ähnlich wie eine genaue Straßenadresse im Navigationssystem Ihres Autos, sodass sie auf bestimmte Zellen abzielen und eine präzise Abgabe gewährleisten.

„RIDE hat das Potenzial, eine sichere, effektive und zielgerichtete Methode für die Verabreichung von CRISPR-basierten Medikamenten zu sein. Und die Forscher erforschen bereits Möglichkeiten, die Fähigkeiten von RIDE zu erweitern, einschließlich der Möglichkeit einer systemischen Verabreichung.“

Die wichtigste Innovation von RIDE liegt in seiner Fähigkeit, an verschiedene Zelltypen angepasst zu werden. Durch die Modifizierung der äußeren Hülle dieser Nanopartikel mit spezifischen molekularen Markierungen können Wissenschaftler sie auf die gewünschten Zellen ausrichten und so sicherstellen, dass die CRISPR-Maschinerie die richtigen Ziele erreicht. Dies ist ein großer Fortschritt für die CRISPR-basierte Genom-Editierung.

Um sich den Prozess vorzustellen, stellen Sie sich ein Paket vor, das zugestellt wird. Aktuelle CRISPR-Ansätze können Lieferungen in die richtige Nachbarschaft bringen, aber RIDE ist ein Tür-zu-Tür-Service, der das Paket genau an der richtigen Adresse abgibt. Durch die Anpassung von RIDE kann die CRISPR-Maschinerie genau dorthin geschickt werden, wo sie benötigt wird, wodurch Off-Target-Effekte reduziert und die Effizienz verbessert werden.

Testen von RIDE für die Huntington-Krankheit

Forscher testeten RIDE an Mäusen, die die Huntington-Krankheit modellieren, und konzentrierten sich dabei auf Neuronen im Striatum – der zentralen Hirnregion, die am stärksten von der Huntington-Krankheit betroffen ist. Ziel war es, das mutierte HTT-Gen, das die Huntington-Krankheit verursacht, zum Schweigen zu bringen oder zu bearbeiten, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder zu stoppen.

Die Ergebnisse waren beeindruckend: Die behandelten Mäuse wiesen im Vergleich zu unbehandelten Huntington-Mäusen eine geringere Menge an HTT-Protein und ein verbessertes Verhalten auf, z. B. bei der Bewegungskontrolle auf Hindernisparcours.

Wichtig ist, dass die Effizienz der Genbearbeitung viel höher war als bei anderen Verabreichungsmethoden, die kein zelluläres Navigationssystem nutzen, und es gab weniger Anzeichen für unerwünschte genetische Veränderungen oder Immunreaktionen.



Ein großer Fortschritt von RIDE besteht darin, dass die CRISPR-Maschinerie von der Zelle zerstört wird, nachdem das Gen bearbeitet wurde, wodurch hoffentlich die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und unbeabsichtigten Folgen, die durch das Verbleiben der Moleküle entstehen, verringert wird.

Ein weiterer vielversprechender Aspekt von RIDE ist sein Potenzial, lang anhaltende Effekte zu erzielen. Alle Ergebnisse bei diesen Mäusen wurden mit nur einer einzigen Injektion von RIDE erzielt; eine kontinuierliche Verabreichung der Behandlung war nicht erforderlich. Die Mäuse wurden über 110 Tage lang beobachtet (was für die Lebensspanne einer Maus eine ziemlich lange Zeit ist!), und die Verbesserungen hielten an.

Ein wichtiger Sicherheitsaspekt des RIDE-Systems besteht darin, dass die Gen-Editing-Werkzeuge nicht als genetisches Material, sondern als zusammengesetzter Komplex verabreicht werden. Das bedeutet, dass sie nur für kurze Zeit vorhanden sind, lange genug, um ihre Aufgabe zu erfüllen, bevor sie durch die natürlichen Prozesse der Zelle schnell abgebaut werden – ein weiterer großer Fortschritt für diesen CRISPR-basierten Gen-Editing-Ansatz. Dadurch wird das Risiko von anhaltenden Off-Target-Effekten verringert, die durch eine verlängerte CRISPR-Aktivität entstehen könnten.

Über Labormäuse hinaus

Um das Potenzial von RIDE für die Behandlung von Huntington beim Menschen wirklich einschätzen zu können, mussten die Forscher größere Tiermodelle als Mäuse untersuchen. Hier kommen die Affenstudien ins Spiel. Diese Studien helfen dabei, besser zu verstehen, wie sich RIDE in einem System verhalten könnte, das dem Menschen ähnlicher ist.

Da bei dieser Behandlung etwas direkt ins Gehirn injiziert wird, hatte die Sicherheit oberste Priorität. Sie führten MRT-Scans durch, um nach einer RIDE-Injektion nach Anzeichen von Hirnschäden zu suchen, und fanden keine. Sie analysierten Hirngewebeproben und stellten fest, dass RIDE tatsächlich in der Lage war, die Menge des nicht expandierten Huntington-Proteins in den Zielbereichen zu reduzieren. Sie sahen also konsistente Ergebnisse sowohl bei Mäusen als auch bei Affen, was ein gutes Zeichen ist.

Die Forscher gingen noch einen Schritt weiter, um zu bestätigen, dass RIDE auch in menschlichen Zellen funktionieren könnte. Zu diesem Zweck verwendeten sie Stammzellen, die sie in Neuronen umwandelten. Diese Studien erfüllten viele der Kriterien, die darauf hindeuteten, dass diese Technologie funktioniert: Sie waren in der Lage, das Huntington-Gen gezielt zu bearbeiten, und es gab überraschend geringe Nebenwirkungen. Damit erhielten sie grünes Licht für RIDE auch in einem auf Menschen basierenden Modell.

„Durch die Kombination der Präzision von CRISPR mit einem fortschrittlichen Verabreichungssystem, das auf bestimmte Zelltypen abzielt und sich nach der Bearbeitung abschaltet, kommen Wissenschaftler der Verwirklichung von Gentherapien für die Huntington-Krankheit näher.“

Was dies für Huntington-Familien bedeutet

Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend sind, befindet sich RIDE noch in einem frühen Entwicklungsstadium. Weitere Studien an größeren Tieren und schließlich Versuche am Menschen sind erforderlich, bevor dieser Ansatz für den klinischen Einsatz in Betracht gezogen werden kann.

Diese Studie ist jedoch ein großer Schritt nach vorne auf dem Gebiet der Gentherapie. Sie zeigt, dass RIDE das Potenzial hat, eine sichere, wirksame und hochgradig zielgerichtete Methode für die Verabreichung von CRISPR-basierten Medikamenten zu sein. Und die Forscher suchen bereits nach Möglichkeiten, die Fähigkeiten von RIDE zu erweitern, einschließlich der Möglichkeit einer systemischen Verabreichung.

Eine systemische Verabreichung könnte bedeuten, dass Wissenschaftler RIDE in den Blutkreislauf injizieren und es so zu den Zellen im Gehirn bringen könnten. Dies wäre unglaublich und ein Wendepunkt für die Huntington-Krankheit und viele andere genetische Krankheiten. Die Forschungsdurchbrüche rund um CRISPR schreiten schnell voran – diese Technologie hat das Potenzial, die Landschaft der Medizin, wie wir sie kennen, zu verändern.

Vorausschau

RIDE stellt einen aufregenden Schritt nach vorne bei der Suche nach wirksamen Behandlungen für die Huntington-Krankheit dar. Durch die Kombination der Präzision von CRISPR mit einem fortschrittlichen Verabreichungssystem, das auf bestimmte Zelltypen abzielt und sich nach der Bearbeitung abschaltet, kommen Wissenschaftler der Verwirklichung genetischer Therapien für die Huntington-Krankheit näher. Und dieses Team ist nicht das einzige, das an dieser Art von Ansatz arbeitet

Obwohl wir uns noch in einem frühen Stadium dieser Forschung befinden, bringt dieser Durchbruch neue Hoffnung für die Huntington-Gemeinschaft. Diese Studie gibt einen Einblick in eine Zukunft, in der wir möglicherweise in der Lage sein werden, genetisch bedingte Krankheiten wie die Huntington-Krankheit mit beispielloser Präzision und Wirksamkeit zu behandeln. Bleiben Sie dran, um weitere Updates darüber zu erhalten, wie sich Genom-Editierungstechnologien wie RIDE weiterentwickeln und die Grenzen des Möglichen in der Huntington-Forschung erweitern.

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)

GLOSSAR

Genbearbeitung Techniken, die zur Veränderung von Genen (der DNA) verwendet

werden, um die Eiweißproduktion oder sonstiges Verhalten von Zellen zu beeinflussen

Stammzellen Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

Wirksamkeit Ein Maßstab, ob eine Therapie wirkt.

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.

ALS Eine fortschreitende Nervenerkrankung, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2025. 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 28. März 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/420>