

## Klip-og-kopier DNA: reparér mutationer med 'genom-redigering'



Forskere kan lave præcise ændringer i et levende dyrs DNA. Kan dette bruges at behandle genetiske sygdomme i mennesker

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 13. august 2011

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 18. juli 2011

*Hvad hvis vi kunne redigere patienters DNA og fjerne Huntington's chorea-mutationen helt? Det lyder som science fiction, men ny forskning med en blødersygdoms-dyremodel tyder på at det kan virke - og nu arbejder HD-forskere på sagen.*

### DNA, RNA og protein

Hvert tilfælde af Huntington's chorea forårsages af en DNA-mutation. DNA-koden er skrevet med fire "bogstaver", som forskerne kalder baser. De fire baser er adenin, cytosin, guanin og thymin - der forkortes som A, C, G og T.

Normalt er der en sekvens med omtrent 17 gentagelser af baserne C-A-G nær den ene ende af huntingtin-genet. Hos mennesker med HD er den normale CAG-sekvens længere på grund af en slags genetisk 'stammen'. Dette er den 'triplet gentagelses-ekspansion', der forårsager HD.

Gener indeholder planer for alt det en celle gør. De er stavet i DNA. Når et gen er tændt, laver cellen først en 'arbejds kopi' af genet ved at kopiere DNA'et til et meddelelsesmolekyle bestående af en kemisk fætter kaldet RNA.

Disse RNA-meddelelsesmolekyler bruges til at dirigere opbygningen af proteiner af aminosyre-byggesten. I Huntington's chorea laves skaderne af det mutante huntingtin-protein - ikke huntingtin-genet (lavet af DNA), eller RNA-meddelelsesmolekylet.



Genom-redigering anvender specielle molekyllære sakse til at klippe på specifikke steder i DNA i celler. Derefter sættes nyt DNA ind.

### Genhæmning - at skyde budbringeren

Der er masser af begejstring over **genhæmning**. Ved denne type terapi finder specialdesignede molekyler HD-genets RNA-kopi og giver cellen besked på at skaffe den af vejen. Genet selv eksisterer stadig i DNA'et i hver celle på personen, men fordi budskabet er ødelagt, bliver der lavet mindre mutant huntingtinprotein.

Der bliver afprøvet flere forskellige strategier for at lukke munden på huntingtin-RNA'et, herunder antisense oligonukleotider og RNA-interferens. Du kan læse mere om dette i vores næste artikel om genhæmning.

## Den næste grænse - genom-redigering?

Genhæmning er afgjort en af de vigtigste terapeutiske tilgange til Huntington's chorea. Men hvad nu hvis vi rent faktisk kunne gå et skridt videre og fjerne den mutation, der forårsager HD fra patienternes DNA?

Ideen virkede helt umulig indtil for nylig. Celler har mekanismer, der reparerer DNA hvis det er ændret, og hver eneste celle i kroppen har samme DNA. Så ideen er langt mere radikal end genhæmning.

For nylig, er der dog blevet udviklet en ny teknologi kaldet **genom-redigering**. Denne fremgangsmåde bruger en specialdesignet molekylær maskine kaldet en **zinkfinger-nuklease** til rent faktisk at redigere i DNA i en celle. Zinkfinger-nukleaser er molekyler med to specielle komponenter.

Zinkfingerdelen kan genkende og binde sig til specifikke sekvenser af DNA. Det gør det muligt for maskinen at finde et helt bestemt sted i DNA-koden. Og det nøjagtige punkt kan angives af den forsker som designer molekylet.

Når zinkfingeren har bragt maskinen til et bestemt sted i DNA-koden, kommer den anden del af maskinen - 'nukleasen' - i aktion. Denne lille maskine laver præcise snit i begge DNA'ets strenge.

Celler er udviklet til at hade brud i DNA, fordi brud kan føre til skadelige mutationer. Så når der opstår et brud i DNA'et, vil cellens reparationsmaskineri forsøge at ordne det.



Musene blev kureret for hæmofili ved at redigere genomet i deres leverceller, så det defekte gen blev repareret.

Her er så det virkelig smarte. Hvis en lille smule specialdesignet DNA tilsættes sammen med zinkfinger-nukleasen, kan cellens reparationsmaskineri 'kapres' til at erstatte det normale DNA på det sted hvor bruddet er sket.

Genom-redigering giver forskerne mulighed for at overveje noget, der aldrig før har været muligt - nemlig rent faktisk at ændre DNA i en celle, for at ende op med hvilken som helst sekvens, vi kan designe. Så zinkfingernucleasen laver altså et snit i DNA'et, hvorefter en anden DNA-sekvens kan blive sat ind.



## Korrigeret af hæmofili med genom-redigering

Genom-redigering lyder meget godt i et reagensglas, men kan vi faktisk bruge det til at behandle sygdomme?

Nye forsøg fra professor Katherine Highs gruppe ved University of Pennsylvania viser, at det er muligt. Hun studerer en sygdom kaldet **hæmofili** (også kendt som blødersygdom), som

reducerer blodets evne til at størkne. Det er dårlige nyheder, fordi det kan føre til farlige, ukontrollerede blødninger.

Hæmofili B i mennesker er forårsaget af mutationer i F9-genet. F9 er en kritisk komponent i blodets størkningsmekanisme. Mutationer i F9-genet er spredt ud over genet - forskellige mennesker har mutationer på forskellige steder. Det er meget forskelligt fra Huntington's chorea, hvor hver patient har en mutation det samme sted.

Highs hold havde en meget smart idé til hvordan de kunne erstatte defekte F9-gener ved hjælp af genom-redigering. Ved at arbejde med et firma kaldet Sangamo BioSciences designede de en zinkfinger-nuklease til at lave et brud meget tidligt i F9-genet. Derefter tilsatte de en DNA-skabelon som indeholdt en normal kopi af F9-genet. Når skabelonen og zinkfinger-nukleasen blev sat ind i cellerne endte nogle af cellerne med at få normale F9-gener i deres DNA. I realiteten havde forskerne netop splejset et nyt F9-gen ind hvor den gamle mutante kopi var før.

Men kunne dette nogensinde virke i det komplekse miljø i et levende dyr? De fleste koaguleringsproteiner laves i leveren, så for hæmofili B-patienter er det vigtigste at reparere F9-genet i leveren.

Highs team brugte genmodificerede mus med et muteret humant F9-gen i leveren. De injicerede disse mus med en virus indeholdende en cocktail af zinkfinger-nuklease og en DNA-skabelon med en ny, sund kopi af F9-genet.

Utroligt nok kunne det protein, der svarer til den sunde kopi af F9-genet, findes i blodet hos musene efter de var blevet injiceret med disse vira.

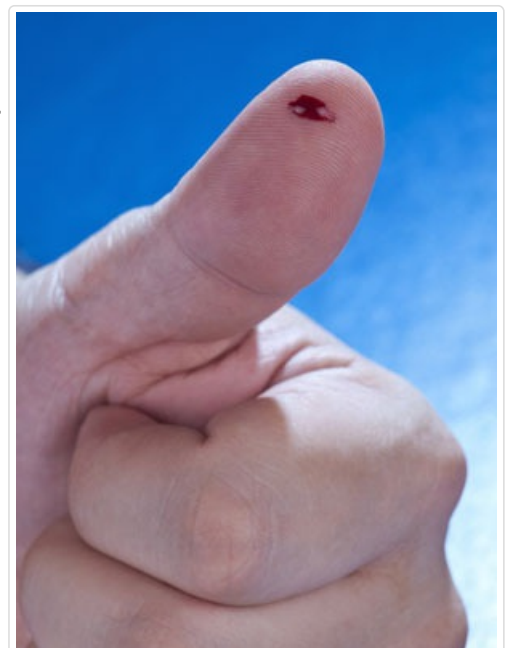
Det betyder, at viraene virkede: de indsatte en ny kopi af F9-genet i leveren hos musene og cellerne begyndte faktisk at bruge den.

Selvfølgelig er den vigtigste test for en terapiform, om den korrigerer symptomer på den sygdom, som det er meningen, den skulle behandle. Mus og mennesker med hæmofili B har meget langsomme koagulationstider - hvilket kan føre til alvorlige blødningsproblemer.

Og i mus behandlet med virus indeholdende zinkfinger-nukleaser og det sunde F9-gen var problemerne med koagulationstiderne næsten fuldstændigt korrigeret. Grundlæggende blev musene helbredt for hæmofili ved reparation af deres defekte gen ved hjælp af redigering af deres genom i deres leverceller.

## Kunne dette virke i HD?

Det har ikke undgået nogens opmærksomhed, at genom-redigeringsteknologi kunne være meget effektivt i Huntington's chorea.



Folk med hæmofili har blod som ikke koagulerer ordentligt. Genom-redigering genoprettede

Fordi HD altid er forårsaget af en udvidelse af den samme CAG-sekvens lokaliseret det samme sted, er det muligt at forestille sig at bruge genom-redigering til at fjerne nogle af disse "ekstra" CAG-kopier. I realiteten ville dette skære mutationen direkte ud af en celled DNA.

normal blodkoagulering i mus med hæmofilimutationen.

Der er dog et par problemer, der skal overvindes, før det bliver en realitet. I hæmofili-mus blev det sunde gen tilføjet uden at det defekte gen blev fjernet. Det ville ikke fungere i HD, fordi det er et giftigt protein, og ikke et manglende protein, der forårsager problemerne. Så teknikken bliver nødt til at blive ændret til at kunne klippe de skadelige CAG-kopier ud eller deaktivere det muterede gen i stedet for.

Desuden vil det blive sværere at få zinkfinger-nukleasebehandlingen ind hjerneceller i forhold til leverceller.

Det er dog rigtigt spændende at forskning i genom-redigering allerede er påbegyndt inden for Huntington's chorea. CHDI, den førende organisation som finansierer HD-forskning på verdensplan, har oprettet et HD genom-redigeringsprogram.

I et blog-indlæg udtalte vice-præsidenten for CHDI, Ignacio Munoz-Sanjuan at "efter mere end 2 års forsøg, er Sangamo og CHDI nu partnere. Lad os aldrig holde op med at have 'science fiction'-drømme. - Man ved aldrig hvor langt videnskab og teknologi vil tage menneskeheden."

Det vil tage flere år, før genom-redigering kan blive tilpasset til at virke i hjernen hos Huntington's chorea-patienter - men dette positive resultat repræsenterer et nyt forskningsområde med stort potentiale.

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## Ordliste

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet

**genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtin-protein

**Chorea** Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

**Terapi** behandlinger

**Genom** betegnelse for alle de gener, som indeholder det komplette sæt instruktioner til at skabe en person eller anden organisme

**RNA** det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)  
Dannet 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/038>