

## Kan en ny, banebrydende teknik bruges til at behandle Huntingtons Sygdom?



Nyhederne har været fyldt med historier om CRISPR, en ny banebrydende DNA-redigeringsteknik. Håb eller hype?

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 6. december 2013

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

Oprindelig offentliggjort 13. november 2013

*I den seneste tid har der været et væld af nyhedshistorier om en ny teknik kaldet CRISPR, som potentielt vil kunne bruges til behandling af Huntingtons Sygdom. Er denne nye teknik så sej som den lyder? Muligvis - men som altid er sandheden mere kompliceret end overskrifterne antyder.*

### HS-genet og hvordan man hæmmer det

Huntingtons Sygdom er en genetisk sygdom, hvilket betyder at hver HS-patient har arvet en "mutant" kopi af et specifikt gen fra en af deres forældre. Genet, hvor denne mutation findes, kalder vi "HS-genet".

Alle mennesker har to kopier af dette HS-gen, og de fleste udvikler ikke Huntingtons Sygdom. Det er kun, når der sker en bestemt ændring i HS-genets DNA-sekvens, at man udvikler symptomer på HS. Den specifikke mutation, der forårsager alle tilfælde af HS, er en forlængelse af en repetitiv sekvens i DNA-koden, hvor de tre genetiske bogstaver C-A-G gentages igen og igen, nær den ene ende af HS-genet.

Normalt bruger cellen gener som en slags opskrifter, der angiver hvordan man konstruerer et protein. Det gælder også HS-genet, der indeholder opskriften på HS-proteinet - huntingtin - som forskerne mener er skyld i, at cellerne virker dårligt og dør ved HS.



CRISPR er en ny, præcis måde at "redigere" DNA på. Det lyder temmeligt farverigt, og det er det måske også.

Både HS-forskere og -familier er begejstrede for den potentielle behandlingsmetode kaldet **genhæmning**. Genhæmning udnytter, at celler ikke oversætter deres DNA direkte til protein, men istedet benytter en kopi som mellemlid, der er lavet af et kemisk stof kaldet RNA. Genhæmning virker ved at gå målrettet efter denne RNA-besked - den bliver hakket i stykker, hvilket forhindrer cellen i at fremstille HS-protein.

Det lyder godt, ikke? Det er en god idé, og begejstringen for gendæmpning er lige så stor her på HDBuzz, nu hvor teknikken er hastigt på vej til at blive testet i kliniske forsøg. Men den skarpe læser har måske bemærket noget. Selv hvis genhæmning virker, ændrer det ikke DNA'et, hvilket betyder, at hver eneste celle i en person, der bærer HS-mutationen stadig har det mutante HS-gen - de kan bare ikke fremstille mutant protein.

## Genhæmning vs. genredigering

Hvad hvis vi kunne redigere i HS-patienters **DNA** og fjerne mutationen helt? Indtil for ganske nylig ville man have kaldt det en skør idé. Forskere har en tendens til at se på hele puljen af en persons gener, eller "genom" som en uforanderlig størrelse gennem hele livet. Godt nok opstår der mutationer igennem hele livet - det er sådan kræft opstår - men disse mutationer skader som oftest mere end de gavner, og vores celler har effektivt DNA-reparationsudstyr til at rette disse.

Som noget nyt er forskerne begyndt at stjæle genetiske tricks fra mikroskopiske bakterier. Disse små kryb ligger konstant i krig med hinanden, så derfor har de udviklet effektive metoder til at klippe i DNA, hvilket kan bruges som våben i den bakterielle krigsførelse. Videnskabsfolk har nu opdaget, at vi kan "låne" sådanne bakterielle våben til at skære i hvilken som helst DNA-sekvens man kan tænke sig i laboratoriet.

Disse værktøjer har - forvirrende nok - mange forskellige navne, som for eksempel 'zink finger nukleaser (ZFN'er)', 'transskriptionsaktivator-lignende effektor-nukleaser (TALEN'er)' og på engelsk 'Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)'. Det vigtigste er sådan set bare, at de allesammen kan bruges til at skære i DNA helt specifikke steder.

Helt grundlæggende gør værktøjer som TALEN'er og CRISPR det muligt for forskerne at redigere i DNA - at skære uønskede dele ud og indsætte andre, lidt ligesom at når man bruger et tekstbehandlingsprogram til at redigere et stykke tekst. Selvom forskerne har været i stand til at "indsætte" et stykke DNA i en åben DNA-streng længe, har de manglet værktøjerne til at "skære" i DNA'et, hvor de vil. Men dem har de nu.

For Huntingtons Sygdom ville den allermest åbenlyse behandling være at skære nogle af de ekstra CAG-gentagelser, der forårsager sygdommen, helt væk. En anden mulighed ville være at bruge redigeringsværktøjerne til at ødelægge det muterede HS-gen ved at klippe en del af det ud, så det aldrig vil blive brugt til at lave mutant protein igen.

Den nyeste, og i øjeblikket mest omtalte, DNA-redigeringsteknologi kaldes **CRISPR**. Ved hjælp af CRISPR-metoden kan forskerne klippe helt specifikke steder i en persons DNA ved hjælp af et såkaldt "skæringskompleks".

Hvis det lyder bekendt, så er det fordi metoden minder meget om **zink finger nucleaser** (ZFN'er), som vi har skrevet om før på HDBuzz . Forskellen på CRISPR og ZFN'er er, at den del som ZFN'er bruger til at genkende et bestemt del af DNA'et, er stor og klodset, og skal bygges i



Den vigtigste begrænsning for brugen af CRISPR og andre tilsvarende genomredigeringsværktøjer er levering, levering, levering.

laboratoriet, mens CRISPR styres mere præcist ved hjælp af små stykker RNA.



## CRISPR til undsætning?

CRISPR ramte overskrifterne for nylig, fordi den britiske avis 'The Independent' bestilte en artikel af den Nobel-vindende genetiker Craig Mello, som er begyndt at bruge teknikken i sit laboratorie. Forskere har studeret CRISPR siden omkring 2007. Det, der har ændret sig i de seneste par år er, at CRISPR-teknikken er blevet endnu mere sofistikeret som værktøj til at manipulere gener i laboratoriet.

CRISPR-teknikken - og alle andre former for **genomredigeringsmetoder** - kan bruges til mange forskellige ting. For det første kan man muligvis behandle meget unge fostre eller endda befrugtede æg, der vokser i et reagensglas i en fertilitetsklinik. På denne måde ville man teoretisk set kunne skabe babyer uden det mutante HS-gen, og dermed uden Huntingtons Sygdom.

Selvom det lyder avanceret, er dette faktisk allerede muligt ved hjælp af enkle teknikker som præ-implantations diagnostik, der bygger på en simpel genetisk test der identificerer fostre som er bærere af HS-mutationen. Genomredigering ville tage dette et skridt videre, og faktisk korrigere defekten, snarere end blot at teste for den.

En anden mulig, spændende anvendelse af denne teknologi ville være målrettet at behandle voksne HS-mutationsbæreres hjerner med noget ligesom CRISPR, og på den måde korrigere deres mutante HS-gen. Det er det, der har vakt så stor opmærksomhed i pressen - kan vi bruge nye genom-redigeringsværktøjer til at korrigere de gendefekter, som rent faktisk forårsager genetiske sygdomme, såsom HS?

## Hvad sker der lige nu?

Faktisk er man som vi allerede rapporterede i 2012 allerede i gang med at teste brugen af genomredigeringsværktøjer indenfor Huntingtons Sygdom! Et firma kaldet Sangamo Biosciences samarbejder med CHDI Foundation, Inc. om at udvikle zinkfinger-nukleaser til behandling af HS. De har allerede udviklet ZFN'er som specifikt binder og klipper i DNA'et nær den forlængede CAG-region i HS-genet, hvilket resulterer i en afbrydelse af aflæsningen af HS-genet.

I denne uge, på Selskabet for Neurovidenskabs (Society for Neuroscience) møde i San Diego , CA, præsenterede Sangamo de seneste resultater med ZFN'et målrettet mod HS-genet. Sangamos nuværende arbejde fokuserer på hæmning af genet, snarere end direkte redigering. For første gang viste de resultater, som tyder på, at deres ZFN'er virker i en HS-musemodel. Deres pressemeddelelse angiver, at "i de ZFN-behandlede områder af dyrenes hjerner, observerede forskerne en reduktion af antallet af aggregater af mutant huntingtinprotein". De fortsætter derefter med at fortælle, at de behandlede mus også udviste nogle forbedringer i forskellige adfærdsmæssige tegn på sygdommen.

## Hvad er håb og hvad er hype?

Genomredigeringsteknologier som CRISPR og ZFN'er er blandt de mest spændende fremskridt man har gjort i laboratoriet i de seneste par år. Deres potentielle brug i både laboratoriet og klinikken vil sandsynligvis være enorm, men vi er nødt til at overveje de begrænsninger, deres anvendelse har indenfor Huntingtons Sygdom.

Den vigtigste begrænsning for brugen af CRISPR og andre tilsvarende genomredigeringsværktøjer er **levering, levering, levering**. Da disse typer af behandlinger er baseret på store proteinmolekyler, er de ikke den slags stoffer, man kan tage i en pille: de skal leveres direkte til hjernen ved hjælp af injektioner, pakket ind i virus, eller lignende metoder.

Hvis man for eksempel ser på Sangamos pressemeddelelse om behandling af HS-dyremodeller med ZFN'er, så er de omhyggelige med at angive, at de så forbedringer af antallet af aggregater i "ZFN-behandlede områder af dyrenes hjerner." Det er i sig selv sandsynligvis kun et lille område af musehjernen, som igen ville svare til en meget lille brøkdel af den menneskelige hjerne - medmindre vi drastisk kan forbedre leveringsteknologien.

Denne form for behandling, som indebærer levering af et gen til væv i patienter kaldes **genterapi**. Enhver form for genterapi til brug ved behandling af HS vil kræve hjernekirurgi til at få virus ind i hjernen, som først derefter vil sprede sig til et lille område af hjernevæv, i det mindste ved hjælp af eksisterende teknologi.

Selvom den nyere CRISPR-teknik er lidt nemmere og mere præcis, så løser den langt fra leveringsproblemet.

Det er på grund af disse leveringsproblemer, at det kommer til at være en lang proces at få genterapi til at virke som behandlingsmetode for neurodegenerative sygdomme. I Huntingtons Sygdom er der desuden det problem, at vi måske er nødt til at levere medicinen til hele hjernen for at forbedre symptomerne på HS, og ikke blot noget af den. Dette vil sandsynligvis vise sig at være forholdsvis let i en mus, hvis hjerne vejer mindre end et halvt gram, men meget sværere i mennesker, hvis hjerner vejer i omegnen af 1300 gram.

For patienter med Huntingtons Sygdom er disse nye metoder interessante laboratorieteknikker - og noget der er værd at forfølge - men indtil nogen viser, at de kan behandle en stor nok del af hjernen, til at det gør en forskel, så vil de ikke tage springet til at blive brugt til behandling af



Der forskes allerede i brugen af "zinkfinger"-genomredigeringsteknologi - som minder om den nyere CRISPR-teknik - indenfor Huntingtons Sygdom.

mennesker. Men reparation af genomer hos mennesker med genetiske sygdomme kan meget vel blive standardbehandling engang i fremtiden, og det er meget spændende at se de første skridt på den lange vej mod det mål.

---

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

---

## Artiklens historik

6. december 2013

Første gang offentliggjort

🕒 6. december 2013

Mindre ændringer

---

## Ordliste

**Genomredigering** brugen af zink finger nukleaser eller CRISPR til at lave ændringer i DNAet. "Genom" er et ord, som bruges om alt det DNA vi hver især har

**Genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

**CRISPR** et system, der kan bruges til at lave præcise ændringer i DNA

**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 2011-2018. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/149>