

Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

## Kan et nytt "hakeslippende" gjennombrudd hjelpe å behandle Huntingtons sykdom?



Nyhetene har nylig vært fulle av historier om CRISPR, en ny "hakeslippende" DNA-redigeringsteknologi. Hype eller håp?

Av Dr Jeff Carroll den 18. desember 2013

Oversatt av Beate Rindal; Redigert av Dr Ed Wild

Opprinnelig publisert 13. november 2013

*De siste dagene har man sett en strøm av nyheter om en ny teknologi kalt CRISPR, som har blitt beskrevet å ha et mulig potensiale ved behandling av Huntington sykdom. Er denne nye teknikken så heftig som den høres ut? Muligens - men, som alltid er sannheten mer komplisert enn overskriftene antyder.*

### HS-genet, og å deaktivere det

Huntingtons sykdom er en genetisk sykdom, noe som betyr at alle HS-pasienter har arvet en "mutert" kopi av et bestemt gen fra en av foreldrene. Vi kaller genet der denne mutasjonen skjer for "HS-genet".

Alle mennesker har to kopier av dette HS-genet, men de fleste mennesker utvikle ikke Huntingtons sykdom. Det er bare når en bestemt endring i DNA-sekvensen av HS-genet forekommer, at mennesker utvikler symptomer på HS. Den spesifikke mutasjonen som ligger til grunn for alle tilfeller av HS er en utvidelse av 3 bokstaver i DNA-koden, en repeterende sekvens av de genetiske bokstavene CAG, i nærheten av den ene enden av HS-genet.

Vanligvis bruker cellene genene som en slags oppskrift på hvordan de skal bygge et protein. Dette gjelder også HS-genet, hvilket betyr at vi også har et HS-protein - huntingtin - som er det forskere tror forårsaker dysfunksjon og død hos celler ved HS.



CRISPR er en ny, nøyaktig metode for å 'redigere' DNA. Dette, på sin side, er et bilde av en "salad crisper".

Huntingtonforskere og familier er begeistret for en terapeutisk tilnærming kalt **gendeaktivering** (gene silencing). Gendeaktivering bygger på det faktum at cellene ikke kopierer DNA direkte til protein, men heller til en slags kladd, laget av en kjemisk forbindelse som kalles RNA. Gendeaktiveringsmetoden virker på dette RNAet - deler det opp og stopper dermed cellen fra å lage HS-proteinet.

Høres bra ut, ikke sant? Det er en god idé, og HDBuzz er like begeistret som alle andre for gendeaktiveringsmetoden, som er raskt på vei mot kliniske studier. Men våkne lesere har kanskje lagt merke til noe. Selv om gendeaktiveringsmetoden virker, endrer den ikke DNAet, hvilket betyr at hver eneste celle til en bærer av HS-mutasjonen fortsatt har det muterte HS-genet - det er bare stoppet fra å lage mutant protein.

## Deaktivering vs. redigering

Hva om vi faktisk kunne redigere **DNA** hos Huntingtonpasienter og fjern mutasjonen helt? Inntil ganske nylig ville dette ha hørt ut som en sprø idé. Forskere har en tendens til å tenke på noens samling av gener, eller 'genom', som noe konstant fra unnfangelse til død. Joda, mutasjoner forekommer gjennom hele livet - det er slik kreft oppstår - men disse er sannsynlig til mer skade enn nytte, og cellene våre har effektive DNA reparasjonsmaskiner for å fikse dem.

Nylig har forskere begynt å stjele genetiske triks fra mikroskopiske bakterier. Bakteriene er stadig i krig med hverandre og har utviklet effektive DNA-skjæringstriks som våpen i den bakterielle krigføringen. Forskere oppdaget at vi kan "låne" disse bakterielle våpnene for å kutte alle mulige slags DNA sekvenser i laboratoriet.

Disse verktøyene har en forvirrende rekke navn, blant annet 'zinc finger nucleases (ZFN's)', 'Transcription activator-like effector nucleases (TALENs)' og 'Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)'. Poenget er at de alle kan brukes til å kutte DNA ved en spesifikk målsekvens.

Verktøy som TALENs og CRISPR gjøre forskerne i stand til å redigere DNA - klippe ut uønskede deler og sette inn ønskede, akkurat som å bruke en tekstbehandler for å rette opp en dårlig setning. Mens forskere lenge har vært i stand til å "lime" DNA inn i en ødelagt DNA-tråd, har de manglet et verktøy til å "klippe" DNAet på ønskede steder. Det har de nå.

Den mest åpenbare tingen å gjøre, i det minste i henhold til Huntingtons sykdom, er å skjære ut noen av de ekstra kopiene av CAG sekvensen som forårsaker sykdommen. En annen mulighet er å bruke redigeringsverktøyene til å klippe ut en del av det muterte HS-genet, gjøre det ubrukelig slik at det ikke kan brukes til å lage protein.

Den nyeste, og for tiden mest omtalte DNA redigeringsteknologien kalles **CRISPR**. Ved å bruke CRISPR tilnærmingen kan forskerne styre et skjærekompleks hvor som helst i en persons DNA og lage et meget presist klipp.

Hvis dette høres kjent ut, er det fordi det er en tilnærming som likner veldig på **sink finger nukleaser** (ZFNs), som vi har skrevet om før på HDBuzz. Forskjellen mellom CRISPRs og ZFNs er at målkomponenten til ZFNs er stor og kunstig laget i laboratoriet, mens CRISPRs styres mer presist ved hjelp av små biter av RNA, noe som forhåpentligvis kan gi



Den viktigste begrensningen ved å bruke CRISPR og relaterte genom-redigeringstilnærminger er overføring, overføring, overføring.

en mer spesifikk målretting.

## CRISPRs til unnsetning



Nylig lagde CRISPR overskrifter fordi Storbritannias avis Independent bestilte et debattinnlegg av den Nobel-vinnende genetikeren Craig Mello, som har begynt å bruke teknikken i sitt laboratorium. Forskere har studert CRISPR siden 2007. Hva som har forandret seg de siste par årene er at CRISPR har blitt stadig mer sofistikert som verktøy, for å manipulere gener i laboratoriet.

Det er flere mulige bruksområder for denne CRISPR teknologien, eller en hvilken som helst tilnærming til '**genomredigering**'. For det første er det mulig å forestille seg at man kan behandle embryoer i veldig tidlige stadier, eller til og med befruktete egg som vokser i en skål i en fertilitetsklinikk. Med en slik tilnærming er det teknisk mulig å lage babyer uten muterte HS-gener, og dermed uten Huntingtons sykdom.

Det er allerede mulig å bruke enklere teknikker som preimplantasjonsdiagnostikk som bygger på en enkel genetisk screening for å identifisere fostre som bærer HS-mutasjonen. Genomredigering ville ta dette ett skritt videre og faktisk rette feilen, snarere enn bare å screene for den.

En annen spennende mulig anvendelse av denne teknologien vil være å behandle hjernen til voksne bærere av HS-mutasjonen ved målrettet korreksjon av det muterte HS-genet. Det er denne bruken som har forårsaket så mye spekulasjon i pressen - kan vi bruke de nye genomredigeringsverktøyene for å korrigere de faktiske feilene som forårsaker genetiske sykdommer, som HS?

## Hva skjer allerede?

Som vi rapporterte i 2012 er testing av genomredigering ved Huntington sykdom allerede godt i gang! Et selskap som heter Sangamo Biosciences arbeider sammen med CHDI Foundation, Inc. for å utvikle 'zink finger nukleaser' som terapi for HS. De har allerede utviklet ZFNer som spesifikt binder og klipper nær den utvidede CAG frekvensen i HS-genet, noe som hindrer HS-genet i å uttrykke seg.

På møtet for Society for Neuroscience i San Diego denne uken, presenterte Sangamo de siste resultatene med ZFNer rettet mot HS-genet. Sangamos nåværende innsats fokuserer på å deaktivere genet, heller enn å redigere det. For første gang beskrev de arbeid som tyder på at deres ZFNer virket gunstig i en musemodell av HS. Deres pressemelding bemerker at "i ZFP-terapibehandlede regioner av dyrenes hjerne, observerte forskere en reduksjon av aggregater med huntingtin-protein". De fortsetter med å si at mus som ble behandlet på denne måten viste noen forbedringer i atferdsmessige tegn på sykdom.

## Hva er håp og hva er hype?

Genom-redigeringsteknologier som CRISPR og ZFNs er blant de mest spennende laboratoriefremskrittene de siste årene. Deres potensielle bruk i både laboratoriet og klinikken vil

sannsynligvis bli enorm, men vi må vurdere deres begrensninger ved bruk ved Huntingtons sykdom.

Den viktigste begrensningen ved bruk av CRISPR og tilsvarende genom-redigeringstilnærminger er **overføring, overføring, overføring**. Da disse terapiene er basert på store proteinmolekyler, de er ikke den typen legemiddel du kan ta ved hjelp av en pille: må de overføres til hjernen ved hjelp av injeksjoner, pakket inn i virus eller lignende teknologi.

For eksempel, hvis du ser tilbake til Sangamos pressemelding om ZFNer i HS-musemodeller, er de nøye med å si at det var en forbedring av aggregater i "ZFP-terapibehandlede regioner av dyrenes hjernen". Dette utgjør trolig en liten andel av musehjernen, som ville utgjøre en svært liten brøkdel av den menneskelige hjerne - med mindre vi drastisk kan forbedre overføringsteknologien.

Denne typen terapi som involverer overføring av et gen til pasienters vev kalles **genterapi**. Enhver genterapi ved HS vil innebære hjerneoperasjoner for å få viruset inn i hjernen og det vil da bare spre seg til en liten andel av hjernevevet, i det minste ved bruk av eksisterende teknologi.

Mens den nyere CRISPR teknikken kan gjøre ting litt enklere og mer presis, er den ikke i nærheten av å løse overføringsproblemet.

Takket være disse overføringsproblemene vil det medføre mye slit å få genterapi til å virke på neurodegenerative sykdommer. Ved Huntingtons sykdom må vi kanskje også overføre legemidlet til hele hjernen for å fikse på alle symptomene på HS, ikke bare til små flekker av den. Dette vil sannsynligvis vise seg å være relativt lett i en mus som har hjerner som veier mindre enn et halvt gram, men vil være mye vanskeligere i mennesker, hvis hoder er i størrelsesorden 1300 gram.

For Huntingtonpasienter forblir disse nye teknologiene fortsatt en interessant laboratorieteknikk - dog en som er vel verdt å forfølge - men innen noen viser at de kan virke på nok av hjernen til å gjøre en forskjell, vil de ikke gjøre spranget over til menneskelig bruk. Men, det å reparere genom hos mennesker med genetiske sykdommer kan godt bli standard behandling en eller annen gang i fremtiden, og det er veldig spennende å se de første skrittene på den lange veien.



'Zinc finger' genom-redigeringsteknologi - lik den nyere CRISPR teknikken - blir allerede utforsket for Huntingtons sykdom.

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...*

---

## Ordlister

**Genomredigering** Bruken av zink-finger nukleaser for å gjøre endringer i DNA. 'Genom' er et ord for alt DNAet hver av oss har.

**Genom** navnet gitt til alle genene som inneholder fullstendige instruksjoner for å lage en person eller en annen organisme

**RNA** den kjemiske forbindelsen som likner på DNA, og som utgjør 'budskaps' molekylene som cellene bruker som en slags arbeidskopi av genene når de produserer proteiner.

---

© HDBuzz 2011-2017. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Oppdatert 30. juni 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/149>