

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Knippen-en-plakken: het herstellen van mutaties met 'genoom editen'



Wetenschappers maken precieze veranderingen in DNA van een levend dier. Kan dit bij mensen met genetische aandoeninge

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 17 november 2011

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Willeke van Roon-Mom

Origineel gepubliceerd op 18 juli 2011

Wat als we het DNA kunnen editen van patiënten zodat we de ziekte van Huntington mutatie helemaal kunnen verwijderen? Het klinkt als science fiction, maar nieuw onderzoek in een diermodel van hemofilie laat zien dat het zou kunnen - en nu zijn ZvH onderzoekers betrokken.

DNA, RNA en eiwit

De Ziekte van Huntington (ZvH) wordt altijd veroorzaakt door een DNA mutatie. De DNA code is geschreven in vier 'letters' die door de wetenschappers basen genoemd worden. De vier basen zijn adenine, cytosine, guanine en thymine - en worden afgekort als A, C, G en T.

Normaal gesproken bevindt zich aan het ene uiteinde van het huntingtine gen een herhaling van ongeveer 17 C-A-G basen. Bij mensen met de ZvH, is het normale aantal herhalingen van C-A-Gs langer door een soort genetische stotter. Dit is de 'triplet herhaling expansie' die de ZvH veroorzaakt.

Genen vormen de blauwdruk van alles wat een cel doet. Ze worden uitgeschreven in DNA. Als een gen wordt aangezet maakt de cel eerst een 'werkkopie' van het gen door het DNA te kopiëren in een boodschapsmolecuul dat gemaakt is van een chemisch familielid, RNA.

Deze RNA boodschapsmoleculen worden gebruikt om het maken van eiwit aan te sturen vanuit de bouwstenen die aminozuren heten. In de ZvH wordt de schade veroorzaakt door het mutante huntingtine eiwit - niet door het huntingtine gen (gemaakt van DNA) en ook niet door het RNA boodschapsmolecuul.



Genoom editen maakt gebruik van speciale moleculaire scharen die het DNA in cellen op bepaalde plekken knippen. Het DNA wordt dan op de plek waar het geknipt is gespleten.

Het uitzetten van een gen - de brenger van slecht nieuws doodschieten

Er is veel opwinding over **het uitzetten van een gen**. Bij deze aanpak worden moleculen speciaal ontworpen om de RNA boodschapmoleculen van het ZvH gen te vinden en dan tegen de cel te zeggen dat ze weggegooid moeten worden. Het gen zelf blijft gewoon bestaan in het DNA van iedere cel van het lichaam, maar omdat de boodschap vernietigd is, wordt er minder mutant huntingtine eiwit gemaakt.

Er worden verschillende manieren uitgeprobeerd om het mutante huntingtine RNA weg te vangen zoals met antisense oligonucleotiden en RNA interferentie. U kunt hier meer over lezen in onze Gene Silencing Primer.

De volgende uitdaging - genoom editen

Het uitzetten van het gen is zeker een van de belangrijkste therapeutische benaderingen voor de ZvH. Maar wat als we het nu nog iets verder doorvoeren en de mutatie die de ZvH veroorzaakt uit het DNA verwijderen?

Dit idee leek tot voor kort onmogelijk. Cellen hebben een mechanisme om DNA te repareren als het veranderd is, en iedere cel in het lichaam heeft hetzelfde DNA. Dus dit idee is veel radicaler dan het uitzetten van een gen.

Recentelijk is er een techniek ontwikkeld die **genoom editen** heet. Deze methode maakt gebruik van een op maat gemaakte moleculaire machine die **zink vinger nuclease** heet en daadwerkelijk het DNA van een cel kan veranderen.

Zink vinger nucleasen zijn moleculen met twee speciale componenten.

Het zink vinger gedeelte kan bepaalde sequenties van DNA herkennen en eraan binden. Dit zorgt ervoor dat de machine een heel specifiek punt in de DNA code kan vinden. En dat specifieke punt kan bepaald worden door de wetenschapper die het molecuul ontwikkelt.

Als de zink vingers de machine eenmaal naar een bepaalde plek in het DNA hebben geleid, wordt het tweede deel van de machine - de nuclease - in werking gezet. Deze kleine machine maakt hele nauwkeurige knippen in beide strengen van de DNA moleculen.

Cellen hebben zich zo ontwikkeld dat ze een hekel hebben aan geknipt DNA, want dit kan schadelijk zijn en tot mutaties leiden. Dus wanneer er een knip in het DNA zit, zet de cel het reparatie mechanisme aan en probeert het DNA te maken.

En nu komt het slimme gedeelte. Als er een klein beetje, op maat gemaakt, DNA wordt toegevoegd samen met de zink vinger nuclease, wordt het reparatiemechanisme van de cel geactiveerd en wordt het normale DNA vervangen op de plaats waar het geknipt is.

“

De muizen werden genezen van hemofilie door het genoom van hun levercellen te editen en het kapotte gen te corrigeren.

”

Genoom editen stelt de wetenschappers in staat om iets te proberen wat nog nooit mogelijk is geweest - het DNA van een cel echt veranderen, zodat we uiteindelijk iedere basenvolgorde die we zouden willen ontwerpen ook kunnen ontwerpen. Dit betekent dat de zink vinger nucleasen een knip in het DNA maken en er een andere DNA volgorde tussen geplakt kan worden.

De DNA fout die hemofilie veroorzaakt corrigeren met genoom editen

Genoom editen klinkt mooi en aardig in een reageerbuis, maar kunnen we het echt gebruiken om ziektes te behandelen?

Recent onderzoek in de groep van Professor Katherine High aan de universiteit van Pennsylvania doet geloven dat het mogelijk *is*. Zij doet onderzoek aan een ziekte die **hemofilie** heet en tot gevolg heeft dat het bloed niet goed meer stolt. Dat is slecht nieuws, want het kan leiden tot ongecontroleerd bloeden dat niet gestopt kan worden.

Bij de mens wordt hemofilie B veroorzaakt door een mutatie in het F9 gen. F9 is een belangrijk onderdeel van de bloedstollingmachine. Mutaties in het F9 gen kunnen overal in het gen voorkomen - verschillende mensen hebben mutaties op verschillende plaatsen. Dat is heel anders dan bij de ZvH, waar iedere patiënt de mutatie op dezelfde plek heeft.

Het team van High had een heel slim idee om het kapotte F9 gen te vervangen met behulp van genoom editen. Ze werkten samen met een bedrijf dat Sangamo BioSciences heet, en ontwierpen een zink vinger nuclease die een knip maakt helemaal in het begin van het F9 gen. Daarna voegden ze een stuk DNA toe dat een normale kopie van het F9 gen bevatte. Als het nieuwe stuk DNA en de zink vinger nuclease in een cel werden gebracht, zagen ze dat sommige cellen een normaal nieuw F9 gen in hun DNA hadden. Eigenlijk hadden de wetenschappers heel precies een nieuw F9 gen ertussen geplakt waar de oude mutante kopie eerst had gelegen.

Maar zou dit ook werken in een veel ingewikkelder situatie zoals in een levend dier? De meest eiwitten die betrokken zijn bij het stollen van bloed worden in de lever gemaakt, dus voor patiënten met hemofilie B is het belangrijk om het F9 gen in de lever te repareren.

Het team van High maakte gebruik van genetisch veranderde muizen met een mutant F9 gen in de lever. Ze injecteerde deze muizen met een virus die een cocktail bevatte van zink vinger nuclease en een stukje DNA met een nieuw gezonde kopie van het F9 gen.

Het verbazingwekkende was dat, nadat de muizen waren geïnjecteerd met het virus, het gezonde F9 gen gevonden kon worden in het bloed van de muizen.

Dat betekent dat de virussen werkten: ze hadden een nieuwe kopie van het F9 gen ingebracht in de lever van de muizen en de cellen begonnen dit nieuwe gen ook echt te gebruiken.

Natuurlijk is de meest belangrijke test voor een therapie te bekijken of het de symptomen van de ziekte tegen gaat. Muizen en mensen met hemofilie B hebben bloed dat heel langzaam stolt - wat tot ernstige bloedingen kan leiden.

Maar in de muizen die behandeld waren met de virussen die de zink vinger nuclease en het gezonde F9 gen bevatten, waren de problemen met het stollen van het bloed bijna helemaal verdwenen. In feite waren de muizen genezen van de hemofilie door het editen van het genoom van hun levercellen en het corrigeren van het foutieve gen.

Zou dit van pas kunnen komen bij de ZvH

Het zal niemand ontgaan zijn dat de techniek van genoom editen heel waardevol zou kunnen zijn voor de ZvH.

Omdat de ZvH altijd wordt veroorzaakt door dezelfde vermeerdering van C-A-Gs op dezelfde genetische locatie zou men zich voor kunnen stellen dat genoom editen gebruikt zou kunnen worden om een paar van die "extra" CAGs te verwijderen. In feite zou dit de mutatie uit het DNA van een cel knippen.

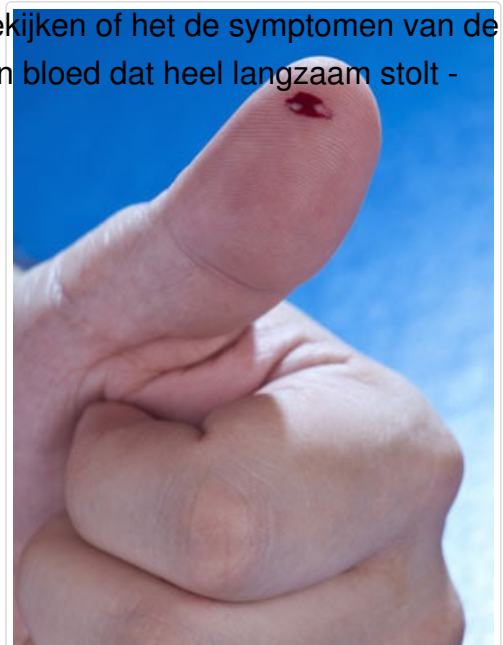
Er zijn een paar problemen die nog opgelost moeten worden voordat het echt zover is. In de muizen met hemofilie werd een gezond gen toegevoegd zonder het foute gen te verwijderen. Dat zou bij de ZvH niet werken, omdat een foutief eiwit de problemen veroorzaakt en niet het ontbreken van een eiwit. Dus de techniek zal aangepast moeten worden om de schadelijke CAGs eruit te knippen, of het mutante gen uit te zetten.

Daarbij komt nog dat het veel moeilijker is om de zink vinger nuclease behandeling in te brengen in hersencellen dan in lever cellen.

Maar het is zeer verheugend om te zien dat onderzoek naar genoom editen in de ZvH al begonnen is. CHDI, de vooraanstaande organisatie die wereldwijd onderzoek naar de ZvH financiert, heeft een HD genoom editen onderzoeksprogramma opgezet.

In een blog heeft de vice president Ignacia Munoz-Sanjuan gezegd dat "na meer dan 2 jaar van proberen, Sangamo en de CHDI nu partners zijn. Laten we zorgen dat we altijd science fiction dromen hebben - je weet maar nooit hoe ver de wetenschap en de technologie de mensheid kan brengen".

Het zal enkele jaren duren voordat genoom editen zo is aangepast dat het in de hersenen van patiënten met de ZvH kan werken - maar dit positieve resultaat vertegenwoordigt nieuwe onderzoeksmogelijkheden die veelbelovend zijn.



Mensen met hemofilie hebben bloed dat niet goed stolt. Genoom editen herstelde dit stollingsproces in muizen.

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

RNA interferentie Een vorm van behandeling door gen-uitschakeling waarin speciaal ontworpen RNA moleculen gebruikt worden om een gen uit te schakelen

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.

© HDBuzz 2011-2018. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net

Gegenereerd op 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/038>