

## Schakel de genoom editor uit als je klaar bent

CRISPR genoom bewerking krijgt uitknop. Wij kijken voorbij de hype en exploreren wat dit betekent voor ZvH

Geschreven door Dr Michael Flower 28 november 2017

Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 2 november 2017

---

**H**et bewerken van het genoom met behulp van 'DNA chirurgie' die de potentie heeft om genetische ziekten zoals de ziekte Huntington te behandelen of te genezen, is momenteel een veelbesproken nieuwe ontwikkeling frontlijn in de medische wetenschap. Hier kijken we naar wat deze technologie momenteel kan doen en bespreken we de problemen die er nog steeds liggen. We bespreken tevens de manier die een team van Zwitserse wetenschappers onlangs ontwikkelde om de genoom editor uit te schakelen nadat het zijn werk heeft gedaan.

### Eerst een paar basisprincipes

We zijn allemaal opgebouwd uit cellen en elke cel bevat een volledige kopie van ons DNA. Ons DNA is de handleiding voor de opmaak van ons lichaam. Het bestaat uit vier chemische 'letters' - A, T, G en C. De volledige handleiding staat bekend als het **genoom**. Onze cellen lezen de volgorde van chemische letters in het DNA om eiwitten te maken en het DNA dat overeenkomt met één eiwit wordt **gen** genoemd.



*Bij de bewerking van het genoom worden eiwitmachines gebruikt om het DNA op de juiste plaats te knippen. Het gebruik ervan om genen in hersencellen te bewerken is echter*

*ingewikkeld en risicovol. En robotarmen worden hier echt niet bij gebruikt.*

## Wat is genoombewerking ?

De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen dat het recept bevat voor een eiwit dat **huntingtine** wordt genoemd. Bij mensen met de ZvH wordt de CAG sequentie te vaak herhaald aan het begin van het gen. Hierdoor produceren de cellen een schadelijk eiwit, **mutant huntingtine**.

Zou het niet fantastisch zijn als we dat stukje DNA weer normaal zouden kunnen maken? Dit is geen nieuw idee, maar pas recent zijn er hulpmiddelen ontwikkeld die het in de toekomst mogelijk zullen maken om DNA in mensen te bewerken.

Bij de bewerking van het genoom wordt gebruik gemaakt van eiwitten die **nucleasen** worden genoemd. Dit zijn moleculaire machines die DNA knippen. De technologie die recent in het nieuws is gekomen, wordt **CRISPR** genoemd. Dit verhaal gaat terug tot het begin van de jaren negentig, toen onderzoekers vreemde clusters van herhaalde DNA-letters in bacteriën vonden. Ze noemden ze CRISPR's, maar wisten toen nog niet wat ze deden. Enige tijd later, in 2002, ontdekten wetenschappers dat er DNA-instructies zijn voor het maken van een nuclease vlakbij deze herhalingen. We noemen deze nucleasen 'Cas'. In 2005 viel een ander stuk van de puzzel op zijn plaats toen onderzoekers ontdekten dat de korte sequenties tussen de herhalingen niet van de bacteriën zelf afkomstig waren, maar feitelijk **viraal DNA** waren dat na een infectie aan het bacteriële genoom was toegevoegd.

Het blijkt nu dat de combinatie van CRISPR en Cas (CRISPR/Cas) oorspronkelijk een bacterieel immuunsysteem is, een wapen dat gebruikt wordt tegen virussen. Wanneer een virus de cel van een bacterie infecteert, steelt deze bacterie een klein beetje van het **viraal DNA** en plaatst dit in zijn eigen genoom tussen de CRISPR-herhalingen. De hele sequentie, CRISPR + **viraal DNA** + nuclease schaar, wordt dan een wapen dat het DNA van het binnendringende virus kan herkennen en versnipperen, waardoor een infectie wordt voorkomen.

Tenslotte toonden Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier in 2012 aan dat, door een beetje te morrelen aan het middelste deel van de DNA-sequentie, je ervoor kunt zorgen dat Cas het DNA kan knippen op elke gewenste plaats. Dat deel lijkt op het doelwit van het Cas nuclease systeem en hey presto, we hebben een op maat gemaakt gereedschap voor het bewerken van genomen!

## Van genoom bewerking naar een behandeling

Menselijke cellen hebben geen CRISPR of Cas dus, om het menselijk genoom te bewerken, moeten deze cellen eerst leren hoe deze werktuigen te maken. Om dat te doen, verpakken wetenschappers het DNA-recept voor CRISPR en Cas in een onschadelijk virus en

infecteren ze de cellen ermee. Het virus injecteert het DNA in de cellen. De cellen produceren dan de CRISPR en Cas werktuigen die vervolgens naar de plaats gaan op het *eigen* DNA van de cel en het snijden op de gewenste locatie.

De grote uitdaging is ervoor te zorgen dat Cas niet het verkeerde doelwit raakt. Als er ergens anders een DNA-sequentie is die erg lijkt op het doelwit, zou Cas daar ook kunnen snijden. Dit betekent dat je tijdens een poging om een mutatie in één gen te corrigeren, je een andere mutatie ergens anders zou kunnen introduceren en dat zou een hele nieuwe ziekte kunnen veroorzaken.

“Het KamiCas9-systeem voor het bewerken van het genoom desactiveert eerst het huntingtinegen en schakelt vervolgens zichzelf, ongeveer vier weken later, uit ”

## Genoom bewerking om een ziekte te behandelen

Het bewerken van het genoom heeft de potentie om veel ziektes te genezen. Bij de mens bevindt het onderzoek zich nog in een vroeg stadium. In een recente studie hebben Chinese onderzoekers CRISPR/Cas in menselijke embryo's gebruikt om een mutatie te corrigeren die de bloedziekte beta-thalassemie veroorzaakt. De embryo's werden niet geïmplant, maar dit heeft wel aangetoond dat het menselijk genoom bewerkt kan worden.

## Genoom bewerking om de ziekte van Huntington te behandelen

Een spannende 'huntingtine-verlagende' studie, waarin een antisense oligonucleotide (ASO) medicijn wordt gebruikt om de hoeveelheid huntingtine eiwit in de hersencellen te verminderen, is momenteel aan de gang. Deze methode wordt soms 'gene silencing' genoemd, maar dit is **geen** genoom bewerking omdat het medicijn het eigen DNA van de hersenen niet verandert.

Genoom bewerking zou een belangrijke stap voorwaarts kunnen zijn om de ziekte van Huntington op DNA-niveau te behandelen. Er zijn verschillende manieren om dit te benaderen. Idealiter zou zijn dat de te lange CAG-herhaling teruggebracht kan worden tot een normale lengte. Hoewel CRISPR/Cas momenteel goed is in het veranderen van enkele letters in DNA, kan het zich nog niet specifiek richten op het gemuteerde gen om het aantal CAG-herhalingen te verminderen. Een alternatieve benadering zou zijn om het genetische equivalent van een STOP teken vroeg in het huntingtine gen in te voeren, zodat het eiwit helemaal niet wordt gemaakt.

In theorie zou het bewerken van het genoom ervoor zorgen dat de productie van het eiwit permanent en volledig wordt gestopt. Dit klinkt misschien geweldig, maar het is potentieel een tweesnijdend zwaard, want eenmaal doorgevoerd kan de actie niet worden teruggedraaid, dus als er iets misgaat, kan dit langdurige gevolgen hebben.

## CRISPR/Cas verfijnen bij de ziekte van Huntington

Als het DNA voor CRISPR en Cas eenmaal in een genoom is geplaatst, blijft het daar voor altijd. Dit betekent dat cellen doorgaan met het maken van de Cas nuclease, hoewel deze slechts nodig is om één taak tuit te voeren namelijk een knip te maken in het DNA van de cel waarin het rond zweeft. Daarna is het niet langer nuttig.

Het risico bestaat dat de Cas nuclease het DNA vroeg of laat ergens knipt waar het niet hoort en daarbij een mutatie introduceert die een ziekte zou kunnen veroorzaken. Vergeet ook niet dat Cas oorspronkelijk afkomstig is van bacteriën. Dat betekent dat het menselijke immuunsysteem het misschien als vreemd zal herkennen en zal proberen het aan te vallen, wat een gevaarlijke immunoreactie teweegbrengt.



*Een risico van het bewerken van genen is dat het per ongeluk het verkeerde doelwit kan raken, waardoor genen veranderd worden die we niet willen veranderen*

Idealiter willen we een CRISPR/Cas- behandeling die maar heel kort werkt, het DNA op de gekozen manier bewerkt en zichzelf uitschakelt.

Het team van Nicole Déglon van de universiteit van Lausanne in Zwitserland heeft een manier ontwikkeld om dat te bereiken. Ze ontwikkelden een manier om Cas uit te schakelen als het klaar is met het bewerken van het huntingtine gen, waardoor de kans kleiner wordt dat het een immunoreactie veroorzaakt of ergens snijdt waar het niet zou moeten.

Het idee van het Zwitserse team was om een CRISPR/Cas machine te maken die gericht is op het huntingtine gen maar met een **extra** CRISPR sequentie waardoor de Cas nuclease zich ook richt op zijn eigen DNA. Wanneer het in zijn eigen DNA snijdt, wordt het systeem

geïnactiveerd.

Deze extra CRISPR sequentie die ze 'KamiCas9' noemden (ja, de naam is een nogal dubieuze woordspeling op het woord 'kamikaze'), wordt veel trager geproduceerd dan degene dit gericht is op het huntingtinegen, waardoor zijn effect vertraagd is. Dat betekent dat eerst het huntingtine gen gedeactiveerd wordt en ongeveer vier weken later het genoom bewerkingsstelsel wordt stilgelegd. De bewerkingen aan het huntingtine gen gedurende de eerste vier weken zullen voor altijd blijven, maar de eventuele desactivatie van de Cas nuclease vermindert de kans op schadelijke effecten later.

## Wat betekent dit voor genoom bewerking?

Genoom bewerking heeft een enorme potentie om een breed scala aan ziekten te behandelen. Als het echter niet goed wordt gedaan, kan het ook genetische problemen in het menselijke DNA introduceren die onnoemelijke effecten voor patiënten en toekomstige generaties zouden hebben.

Het team van Déglon heeft een belangrijke stap gezet in het uitschakelen van de bewerkingshardware nadat het zijn werk heeft gedaan. Het plaatsen van een gen bewerkingsstelsel in het menselijk brein blijft nog steeds een grote uitdaging en ook het risico dat het op de verkeerde plaats knipt voordat het zichzelf deactiveert.

Genoom bewerking is een spannende technologie die in de toekomst een manier kan zijn om de ziekte van Huntington te voorkomen of zelfs het risico kan voorkomen voor toekomstige generaties. Deze nieuwe uitknop is een voorbeeld van wetenschappers die de hele tijd hard werken om de technieken te verbeteren. Het werk om genoombewerking klaar te stomen voor gezinnen die getroffen zijn door de ziekte van Huntington gaat door!

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)*

---

### GLOSSARIUM

**genoombewerking** gebruik van zinkvinger enzymen om het DNA te veranderen.

'Genoom' is een woord voor al het DNA dat wij hebben.

**CAG-herhaling** stukje DNA aan het begin van het huntington-gen, waar de CAG-sequentie meer dan normaal wordt herhaald. Komt voor bij mensen die de ZvH zullen ontwikkelen

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

**embryo** vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, bestaat slechts uit een paar cellen

**CRISPR** systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken

**Cas** gedeelte van het genoom bewerkingsstelsel dat het DNA knipt. Het is een type eiwit dat nuclease wordt genoemd. Cas is een afkorting voor 'CRISPR-associated'.

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 30 oktober 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/248>