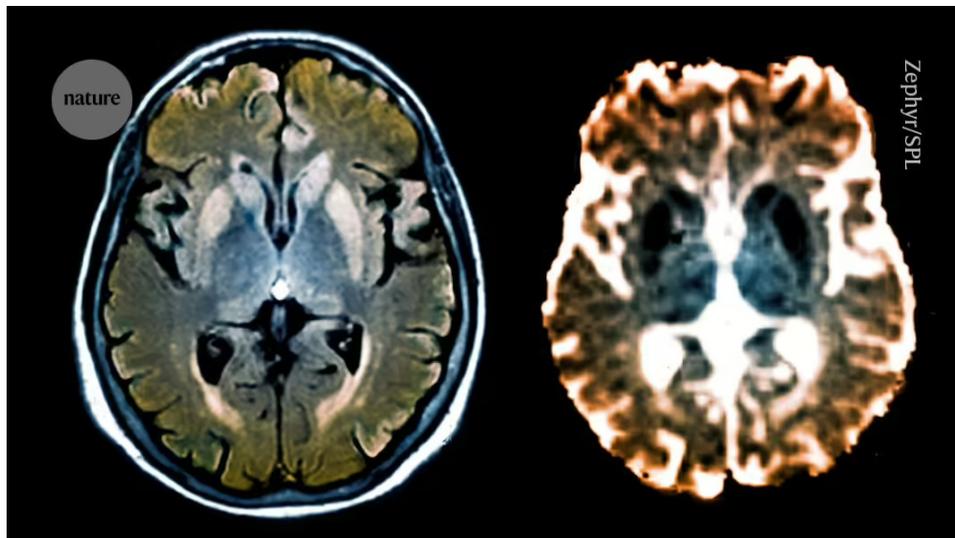




Epigenom-Editor unterdrückt Gen, das tödliche Hirnerkrankungen verursacht

Ein molekulares Bearbeitungswerkzeug, das klein genug ist, um ins Gehirn geliefert zu werden, stoppt die Produktion von Proteinen, die Prionenerkrankungen verursachen. Erfahren Sie mehr über die Entdeckung von CHARM und seine potenzielle Anwendung bei neurodegenerativen Störungen.



Ein molekulares Bearbeitungswerkzeug, das klein genug ist, um in das Gehirn geliefert zu werden, stoppt die Produktion von Proteinen, die Prionenerkrankungen verursachen, einer seltenen, aber tödlichen Gruppe von neurodegenerativen Störungen.

Das System – bekannt als „gekoppeltes Histontail zur automatischen Freisetzung von Methyltransferase (CHARM)“ – verändert das ‚Epigenom‘, eine Sammlung chemischer Tags, die an die DNA gebunden sind und die Genaktivität beeinflussen. In Mäusen brachte CHARM das Gen zum Schweigen, das die

schädlichen Proteine produziert, die in den meisten Neuronen des Gehirns Prionenkrankheiten verursachen, ohne die Genabfolge zu verändern.

CHARM ist der erste Schritt zur Entwicklung einer sicheren und wirksamen „Einmalbehandlung“ zur Reduzierung der Level der krankheitsverursachenden Proteine, sagt Madelynn Whittaker, eine Bioingenieurin an der University of Pennsylvania in Philadelphia. Die Ergebnisse wurden heute in *Science*¹ veröffentlicht.

„Das System behebt erhebliche Herausforderungen, mit denen frühere epigenetische Bearbeitungssysteme konfrontiert waren“, sagt Whittaker, die einen begleitenden **perspektivischen Artikel** in *Science* mitverfasst hat. Dazu gehören die Verringerung der Toxizität von Bearbeitungswerkzeugen und die Lieferung an Zellen, ohne dabei ihre Wirksamkeit zu beeinträchtigen, fügt sie hinzu.

Prionenerkrankungen werden durch fehlgefaltete Prionproteine (PrPs) verursacht, die zusammenklumpen und Neuronen zerstören. Dies kann zu Zuständen wie dem tödlichen familiären Schlaflosigkeitssyndrom führen – einer seltenen genetischen Krankheit, die Menschen am Schlafen hindert und zum Tod führt. Obwohl Prionenerkrankungen unheilbar sind, haben Arzneimittel namens Antisense-Oligonukleotide (ASOs) einige vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Diese kurzen, einzelsträngigen Moleküle binden an fehlerhafte Boten-RNA-Sequenzen und erhöhen oder reduzieren die Proteinexpression. Frühere Studien an Mäusen, die mit fehlgefalteten Versionen von PrP infiziert waren, haben gezeigt, dass ASOs die Expression dieser Proteine reduzieren und die Lebensdauer verlängern². Aber die Medikamente erfordern mehrere Injektionen, um einen langfristigen therapeutischen Effekt zu erzielen, und können zu Nebenwirkungen wie Leberschäden führen, sagt Whittaker.

Im Jahr 2021 entwickelte Jonathan Weissman, ein Biochemiker am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, und

sein Team CRISPRoff³ – ein Bearbeitungswerkzeug, das einen chemischen Tag namens Methylgruppe an den DNA-Strang anhängt, was die Genaktivität reduziert, ohne das Genom zu verändern. Aber das Werkzeug kann nicht an Hirnzellen geliefert werden, da seine genetischen Komponenten zu groß sind, um in ein adeno-assoziiertes Virus (AAV) zu passen – ein gebräuchliches Fahrzeug zur Beförderung von Gentherapien in Zellen. „Die eigentliche Herausforderung war die Lieferung“, sagt Weissman.

Neuer Editor

Um dies zu lösen, entwickelten Weissman und sein Team CHARM, das Moleküle namens Zinkfingerproteine verwendet, um sich an Zielgene zu leiten. Diese Proteine sind klein genug, um in einem AAV-Vektor geliefert zu werden.

Die Forscher modifizierten CHARM, um Komponenten von DNA-Methyltransferasen zu rekrutieren und zu aktivieren – Moleküle, die sich in Zellen befinden und Methylgruppen an DNA anhängen, was die Genausdrucksänderung bewirkt. Dies reduziert die toxischen Effekte, die mit der Zugabe von Molekülen von außerhalb der Zelle verbunden sind, sagt Weissman. „Das Einzige, was wir in der Zelle verändert haben, war ihre Fähigkeit, das Prionprotein zu exprimieren“, sagt er.

Als die Forscher CHARM ins Gehirn gesunder Mäuse lieferten, stellten sie fest, dass es die PrP-Expression im gesamten Hirn um mehr als 80% reduzierte – weit über dem Mindestniveau, das für einen therapeutischen Effekt erforderlich ist. Weissman und sein Team haben auch CHARM so konstruiert, dass es sich abschaltet, nachdem es seine genschweigende Arbeit beendet hat, was verhindert, dass es Kopien von sich selbst erstellt, die zu schädlichen Nebenwirkungen führen könnten.

Das Team hinter CHARM umfasst Sonia Vallabh und ihren Ehemann Eric Vallabh Minikel, Prionenwissenschaftler am Broad Institute des MIT und der Harvard University in Cambridge.

Vallabh erbt die Mutation hinter dem tödlichen familiären Schlaflosigkeitssyndrom, und vor zwölf Jahren wechselten Vallabh und Minikel ihre Karrieren, um Behandlungen für die Krankheit zu untersuchen. Vallabh sagt, CHARM bringe ihr „enorme Zuversicht“. Sie fügt hinzu, dass die Arzneimittelentwicklung typischerweise langsam verläuft, aber die Arbeit zeige, wie schnell neue Ansätze mit dem richtigen Team entwickelt werden können. „Das Ausmaß dessen, was man in kurzer Zeit erreichen kann, ist unglaublich“, sagt Vallabh. „Es war erst vor zwei Jahren und einem Monat, dass wir Jonathan das erste Mal mit der Idee konfrontiert haben, zusammenzuarbeiten, und jetzt sind wir hier.“

CHARM hat auch das Potenzial, andere Krankheiten zu behandeln, die durch den Aufbau abnormer Proteine verursacht werden, wie Parkinson und Alzheimer, fügt Weissman hinzu. „Wir wissen, dass die epigenetische Stummschaltung nicht für jedes Gen, aber für die Mehrheit der Gene funktioniert“, sagt er.

Jacob Goell, ein Forscher, der Epigenom-Bearbeitungswerkzeuge an der Rice University in Houston, Texas, entwickelt, ist optimistisch, dass CHARM eines Tages in der Klinik landen wird. Aber es sind weitere umfassende Arbeiten erforderlich, um zu bewerten, wie das Werkzeug und die von ihm erzeugten Änderungen mit der genetischen Maschinerie der Zellen interagieren, insbesondere über längere Zeiträume, fügt er hinzu.

Der nächste Schritt besteht darin, zu untersuchen, wie CHARM in einem AAV-Vektor funktioniert, der Neuronen im menschlichen Gehirn zielen kann. „Das ist die nächste große Herausforderung“, sagt er.

Artikel

Google Scholar

2. Raymond, G. J. *et al. JCI Insight* **5**, e131175 (2019).

Artikel

PubMed

Google Scholar

3. Nuñez, J. K. *et al. Zelle* **184**, 2503–2519 (2021).

Artikel

PubMed

Google Scholar

Referenzen herunterladen

““
”

Details

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki