

Wissenschaftler bearbeiten die Gene von Darmbakterien in lebenden Mäusen

„Entdecken Sie ein bahnbrechendes genetisches Werkzeug, das die bakterielle Population im Darmmikrobiom von Mäusen verändern kann. Mit Hilfe eines innovativen CRISPR-Base Editors ist es Forschern gelungen, eine Genmodifikation von über 90% der *Escherichia coli* Kolonie im Maudarm zu erreichen. Veröffentlicht in Nature, markiert diese Studie einen wichtigen Schritt in der gezielten Bearbeitung von Mikroben im Körper. Erfahren Sie mehr!“



Wissenschaftler haben ein Genom-Bearbeitungswerkzeug entworfen, das die bakterielle Population im **Darmmikrobiom** lebender Mäuse modifizieren kann¹.

Das Werkzeug – eine Art „Baseneditor“ – veränderte das Zielgen in mehr als 90% einer *Escherichia coli*-Kolonie im Maudarm, ohne dass das veränderte Gen potenziell schädliche Kopien von sich selbst bildete. „Wir träumten davon, das zu können“, sagt

Xavier Duportet, ein synthetischer Biologe, der Eligo Bioscience, ein Biotechnologieunternehmen in Paris, mitbegründet hat. Die Ergebnisse wurden heute in *Nature* veröffentlicht.

Mehrere Forschungsteams haben versucht, genetische Veränderungen an Darmbakterien von Mäusen vorzunehmen, aber dies im Körper zu erreichen, war eine Herausforderung.^{4,3,2} . Bislang sind Baseneditoren, die eine Nukleotidbase gegen eine andere austauschen – zum Beispiel ein A in ein G konvertieren – ohne den DNA-Doppelstrang zu brechen, nicht in der Lage, genügend der Zielbakterienpopulation zu modifizieren, um effektiv zu sein. Dies liegt daran, dass die Vektoren, in denen sie geliefert wurden, nur Rezeptoren anvisierten, die in Bakterien üblich sind, die im Labor kultiviert wurden.

Innovatives Liefersystem

Um diese Hürden zu überwinden, konstruierten Duportet und seine Kollegen ein Lieferfahrzeug unter Verwendung von Komponenten eines Bakteriophagen – einem Virus, das Bakterien infiziert –, um auf verschiedene *E. coli*-Rezeptoren abzielen, die in der Darmumgebung exprimiert werden. Dieser Vektor trug einen Baseneditor, der spezifische *E. coli*-Gene anvisierte. Die Forscher verfeinerten auch das System, um zu verhindern, dass die editierten Gene repliziert und sich verbreitet.

Das Team führte den Baseneditor in Mäuse ein und nutzte ihn, um A in das *E. coli*-Gen zu ändern, das β -Laktamasen produziert – Enzyme, die bakterielle Resistenz gegen verschiedene Arten von Antibiotika fördern. Etwa acht Stunden nach der Behandlung waren rund 93% der angezielten Bakterien editiert.

Anschließend passten die Forscher den Baseneditor an, sodass er ein *E. coli*-Gen modifizieren konnte, das ein Protein produziert, das bei mehreren neurodegenerativen und Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen soll. Der Anteil an editierten Bakterien lag drei Wochen nach der Behandlung bei

rund 70%. Im Labor konnten die Wissenschaftler das Werkzeug auch einsetzen, um Stämme von *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* zu bearbeiten, die Lungenentzündungen verursachen können. Dies deutet darauf hin, dass das Editierungssystem an verschiedene Bakterienstämme und -arten angepasst werden kann.

Dieses Baseneditiersystem stellt einen „kritischen Fortschritt“ bei der Entwicklung von Werkzeugen dar, die Bakterien direkt im Darm modifizieren können, sagt Chase Beisel, ein Chemieingenieur am Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung in Würzburg, Deutschland. Die Studie „eröffnet die Möglichkeit, Mikroben zu bearbeiten, um Krankheiten zu bekämpfen, während gleichzeitig verhindert wird, dass sich das manipulierte DNA verbreitet“, fügt er hinzu.

Der nächste Schritt von Duportet und seinen Kollegen ist die Entwicklung von Mausmodellen mit durch das Mikrobiom verursachten Krankheiten, um zu messen, ob spezifische Gen-Edits einen positiven Einfluss auf deren Gesundheit haben.

1. Brödel, A. K. *et al. Nature*
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07681-w> (2024).
2. Gencay, Y. M. *et al. Nature Biotechnol.* **42**, 265–274 (2024).
3. Lam, K. N. *et al. Cell Rep.* **37**, 109930 (2021).
4. Selle, K. *et al. mBio* **11**, e00019-20 (2020).

Details

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki