

## Klipp-och-klistra DNA: fixa mutationen med gen editering

Forskare gör exakta ändringar av DNA i ett levande djur. Kan det fungera för mänskliga genetiska sjukdomar?



Av Dr Jeff Carroll | 2 oktober 2011 | Redigerad av Dr Ed Wild

Översatt av Carina Hvalstedt | Först publicerad den 18 juli 2011

**T**änk om vi kunde ändra DNA hos personer för att ta bort Huntingtons sjukdom mutationen helt och hållet? Det låter som science fiction, men ny forskning i en djurmodell med blödersjuka tyder på att det kan fungera - och nu är forskare kring HS på gång i ämnet.

### DNA, RNA och Protein

Alla fall av Huntingtons sjukdom (HS) orsakas av DNA mutation. DNA koden är skriven i fyra "bokstäver" som forskare refererar till som baser. Dessa fyra baser är Adenin (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>), Cytosin (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O), Guanin (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O) och Tymin (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) - även förkortat A, C, G och T.



*I gen editering används speciella molekylära saxar för att klippa DNA celler till exakt placering. Nya DNA blir då länkade in på den klippta ytan.*

Normalt sett, i närheten av ena änden av Huntingtin genen (även kallad HTT eller HD), finns en sträcka med ungefär 17 repeterade C-A-G baser. Hos personer med HS, är C-A-G sträckan längre pga. den genetiska uppreningen som orsakar HS.

Gener är en sorts ritning för allt en cell gör, detta kallas DNA. När en gen aktiveras skapar cellen först en fungerande kopia av genen. Genom att kopiera DNA strukturen till en molekyl som är en kemisk kusin till DNA även kallad RNA, Dessa RNA molekyler används för att rikta uppbyggnaden

av proteiner från Aminosyra byggblock. I HS sker skadan av det muterade Huntingtin proteinet - inte Huntington genen (som skapas av DNA), eller RNA molekylen.

## Tysta generna

I engelskan pratas det mycket om "gene silencing" vilket innebär att speciellt designade molekyler hittar HS genens RNA struktur och talar om för cellen att göra sig av med det. Genen existerar fortfarande i DNA, som finns i alla celler i personen, men genom att förstöra detta skapas mindre muterade Huntingtin protein.

Flera försök har gjort för att försöka tysta Huntingtin RNA, antisense oligonucleotides och RNA-interferens inkluderat. Du kan läsa mer i vår Gene Silencing Primer.

## Nästa utmaning - Gen editering?

Försök att tysta generna är ett av de viktigaste i kampen mot Huntington, men tänk om vi kunde gå ett steg längre och helt radera mutationen som orsakar HS i patienternas DNA?

Denna idé verkade omöjlig fram tills nyligen. Celler har mekaniker som reparerar DNA om den förändras, och varje cell i kroppen har samma DNA vilket gör idén mycket mer radikal jämfört med försöken att tysta generna.

Men, ny teknik, Genom eller Gen (Eng. Genome) editering har utvecklats, detta använder en speciellt designad molekyl maskin kallad "zink finger nukleotid" (Eng. zinc-finger nuclease) för att förändra DNA strukturen i en cell.

Zink finger nukleotider är molekyler med två stycken komponenter, zink finger biten kan känna igen och sätta sig på en unik del av DNA sekvensen, och den punkten kan specificeras av forskare som designar molekylen.

När zink finger har tagit maskinen till en specifik plats i DNA koden börjar andra delen av maskinen - nukleotiderna - att agera där maskinen gör noggranna beskrivningar i båda ändar av DNA strukturen.

"Mössen med blödarsjuka blev botade genom gen editering av levercellerna för att korrigera den defekta genen. "

Celler gillar inte att dela på DNA eftersom felaktigheter kan leda till farliga mutationer, vilket gör att cellen försöker reparera detta.

Nu till den listiga delen. Om en liten del av en speciellt anpassad DNA sträng sänds ihop med zink finger nukleotiderna kan cellens försök att reparera DNA, ersätta den felaktiga DNA delen med en korrigerad.

Gen editering tillåter forskare att beakta saker som tidigare inte varit möjligt - att förändra DNA i en specifik cell, med just den kodsekvensen vi kan skapa. Kort förklarar tillåter zinc finger nukleotid att koppla bort delar av DNA och ersätta med en egen-designad.

# Korrigera blödarsjuka med gen editering.

Gen editering låter bra i teorin, men fungerar det i praktiken för att bota sjukdomar?

Ny forskning av en grupp ledd av Professor Katherine High vid Universitetet i Pennsylvania, USA, menar att det är möjligt. Hon har studerat en sjukdom kallad blödarsjuka (Eng, Hemophilia) viken reducerar möjligheten för blod att koagulera vilket leder till att det blir svårt att stoppa blödningar.

Hemophilia B hos människor orsakas av mutation i F9 genen. F9 är en kritisk del i blodets förmåga att koagulera. Mutation av F9 genen är splittrad genom genen - olika människor har olika former av mutationer på olika ställen. Detta är mycket olikt HS där alla personer har samma mutation på samma ställe.

Katherine Highs forskargrupp hade en smart idé för att ersätta skadade F9 gener med hjälp av Gen editering. Med hjälp av ett företag vid namn "Sangamo BioSciences" skapade de en zink finger nukleotid för att väldigt tidigt i F9 genen bryta in och lägga till en DNA mall med en normalt fungerande F9 gen. När mallen och zink finger nukleotiden lades till i celler, slutade det med att några av cellerna hade en fungerande F9 gen i deras DNA. Vilket resulterade i att forskare nu hade lyckats markera en dålig F9 gen och ersätta den med en fungerande.

Men kan detta fungera i en komplex varelse som t.ex. ett djur? Det mesta av koagulerade proteiner finns i levern, så det viktiga för personer med blödarsjuka är att reparera F9 genen i levern.

Katherine´s forskargrupp använde genmanipulerade möss med en mutation av F9 genen i levern. Sen injicerade de mössen med ett virus med zink finger nukleotider och en DNA mall med en fungerande kopia av F9 genen.

Otroligt nog, efter att ha injicerat viruset hittades proteinet motsvarande den normala F9 genen i mössens blod.



*Personer med blödarsjuka har blod som inte koagulerar korrekt. Genom gen editering reparerades*

Detta visar att viruset fungerade - de hade injicerat en kopia av F9 genen i levern och cellerna hade börjat använda det.

Det viktigaste är förstås om det hade korrigerat symptomen som sjukdomen bär, möss och människor med hemophilia B har långsamt koagulerande blod vilket kan leda till allvarliga blödningar.

Men i mössen som hade behandlats med viruset med zink finger nukleotider och normal F9 gen hade problemet med långsamt koagulerande blod nästan försvunnit. I själva verket hade mössen med blödarsjuka blivit botade genom gen editering i leverns celler för att korrigera defekta gener.

## **Kan detta hjälpa patienter med HS?**

Det har inte undgått någons uppmärksamhet att gen editerings teknik kan vara ett väldigt stort steg fram för att bekämpa Huntingtons sjukdom.

Det är tack vare att HS alltid orsakas av en expansion av samma C-A-G kod i samma genetiska läge som det är möjligt att föreställa sig att använda gen editering för att ta bort vissa av dessa extra C-A-G upprepningar. Detta skulle i praktiken ta bort den mutation som finns i cellens DNA.

Det finns vissa problem som kommer att behöva lösas innan detta blir verklighet. Hos mössen med blödarsjuka lades en extra frisk gen till, utan att ta bort den defekta. Detta skulle inte fungera med HS eftersom det är ett giftigt protein och inte avsaknaden av protein som orsakar problemet. Tekniken måste förändras på så sätt att man tar bort skadliga C-A-G upprepningar eller tar bort muterade gener.

Utöver detta kommer det även vara svårare att få zink finger nukleotid metoden att fokusera och fästa sig i hjärnceller jämfört med leverns celler.

Det är spännande att genforskning redan har påbörjats i kampen mot Huntingtons sjukdom. CHDI, en ledande organisation som finansierar forskning kring HS världen över, har öppnad ett program för just gen editering.

I ett blogginlägg sa vice ordförande för CHDI, Ignacio Munoz-Sanjuan "Efter mer än 2 års försök är Sangamo och CHDI nu partners, låt oss aldrig ge upp våra "science fiction" drömmar - man vet aldrig hur långt forskning och teknologi kan ta mänskligheten."

Det kommer att ta flera år innan gen editering kan bli omarbetat till att fungera i hjärnan hos personer med HS - men detta positiva resultat är ett nytt framsteg i forskningen med stor potential.

---

*Författarna har inga intressekonflikter att uppge. [För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ](#)*

---

© HDBuzz 2011-2018. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela, under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig från [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Skapad 16 juli 2018 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/038>

Några texter på denna sida har ännu inte översatts. Texten visas nedan på dess original språk. Vi arbetar med att översätta allt innehåll så snart som möjligt.