

## Abwehrzellen genetisch effizient verändern

Eine neue Methode ermöglicht es, Gene in lebenden T-Zellen von Mäusen schnell und effizient zu modifizieren. Als Werkzeug kommen Plasmide zum Einsatz, die sich in der Gentechnik seit Langem bewährt haben. Das berichten Forscher vom Departement Biomedizin der Universität Basel und des Universitätsspitals Basel im «Journal of Immunology».

Mit molekularbiologischen Verfahren wie der als Genschere bekannten Methode Crispr-Cas9 lassen sich Gene in lebenden Zellen gezielt verändern. Nun haben Wissenschaftler das Verfahren so angepasst, dass sie damit die für die Immunabwehr wichtigen T-Zellen von Mäusen effizient genetisch verändern konnten. Diese direkte Manipulation von Immunzellen eröffnet neue Möglichkeiten für die Forschung und könnte die aufwändige Züchtung von gentechnisch veränderten Mäusen reduzieren.

### **Von der Maus in die Maus**

Für ihre Studie entnahmen die Forscher um Prof. Dr. Lukas Jeker von Universität und Universitätsspital Basel T-Zellen von einer Maus und kultivierten sie im Labor. Verpackt in ein Plasmid – ein bewährtes Transportvehikel, um fremde Gene in Zellen einzuschleusen – brachten sie anschliessend per Stromstoss zwei Elemente in die Zellen ein: RNA-Moleküle, die an einen bestimmten Abschnitt der doppelsträngigen DNA andocken, und das Protein Cas9, das die DNA an dieser Stelle schneidet.

Durch die einsetzende, oft fehlerhafte Reparatur wird das betreffende Gen ausgeschaltet; möglich ist auch, einzelne DNA-Bausteine im Erbgut umzuschreiben. Dies ist jedoch deutlich schwieriger und weniger effizient. Zwei Tage nach der Entnahme wurden die Zellen wieder in Mäuse transferiert.

### **Voll funktionsfähig**

Die veränderten T-Zellen überlebten in der Empfängermaus und waren voll funktionsfähig: Sie vermehrten sich, wanderten in Lymphknoten und Milz und verhielten sich während einer Infektion wie erwartet. Damit erfüllten sie die Voraussetzungen, die für einen allfälligen therapeutischen Einsatz genetisch veränderter T-Zellen erforderlich sind.

Mittels eigens entwickelten Tests konnten die Forscher die Effizienz von kleinsten, präzisen Mutationen weiter steigern. Zudem gelang es ihnen, mit der Methode eine Mutation im Foxp3-Gen zu reparieren, die in Mäusen schwere Autoimmunerkrankungen verursacht. Da sich das Verfahren einfacher Mittel bedient, ist seine Verwendung auch für Forschungsgruppen mit limitiertem Budget interessant.

«Unsere Methode erlaubt die gezielte Genchirurgie in T-Zellen und eröffnet neue Perspektiven für die Erforschung des Immunsystems sowie möglicherweise auch für die Entwicklung neuer T-Zell-basierter Therapien», sagt Lukas Jeker, Professor für Experimentelle Transplantationsimmunologie und Nephrologie an der Universität Basel.

T-Zell-Therapien feiern zurzeit grosse Erfolge in der Bekämpfung von Krebs. Es besteht deshalb die Hoffnung, dass die genetische Umprogrammierung von menschlichen T-Zellen in Zukunft für die

Behandlung von Krebs aber auch von Autoimmunkrankheiten, schweren Infektionen oder in der Transplantationsmedizin zur Anwendung kommen könnte. Die Forschungsgruppe arbeitet deshalb daran, die Technik zu verfeinern und auf menschliche T-Zellen zu übertragen.

### **Originalbeitrag**

Mara Kornete, Romina Marone and Lukas T. Jeker

[Highly Efficient and Versatile Plasmid-Based Gene Editing in Primary T Cells](#)

The Journal of Immunology (2018), doi: 10.4049/jimmunol.1701121