

Cholesterinwerte mithilfe von Gen-Editierung stabil gesenkt

Eine neue Methode der Gen-Editierung kann einzelne Bausteine einer DNA-Sequenz sehr präzise verändern. Mit einer solchen Punktmutation gelang es einem internationalen Forschungsteam unter Leitung der Universität Zürich, hohe Cholesterinwerte im Blut von zwei Tiermodellen dauerhaft zu senken. Dies eröffnet die Möglichkeit, Patienten mit vererbten Stoffwechselkrankheiten künftig zu heilen.

Lipoproteine sind komplexe Partikel, die Fettmoleküle über die Blutbahnen zu allen Geweben des Körpers transportieren und die Zellen mit Energie versorgen. Das Low-Density-Lipoprotein (LDL) kann pro Partikel so beispielsweise Tausende Fettmoleküle wie Cholesterin transportieren. Ist der LDL-Wert im Blut hoch, besteht ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. LDL kann Cholesterin auch in kleinere Gefäße transportieren und damit weiter entfernte Gewebe versorgen. Dabei können die Arterien langsam verstopfen, was zu Atherosklerose führt.

Eingeschleuste Genmutation blockiert Enzym

Ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Universität Zürich (UZH) konnte nun aufzeigen, dass hohe LDL-Cholesterinwerte mit einer neuartigen präzisen Methode der Gen-Editierung dauerhaft gesenkt werden können. Das Team schleuste eine einzelne Punktmutation in das Gen ein, welches das Enzym PCSK9 kodiert. Dieses Protein ist an der Aufnahme von Cholesterin aus dem Blut in die Zellen beteiligt. «Die genetische Veränderung, die wir in Mäusen und Makaken herbeiführten, blockierte PCSK9 erfolgreich und führte zu einer signifikanten Senkung der LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut. Damit eröffnet sich eine neue Therapieperspektive für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, einer vererbten Form von hohen Cholesterinwerten», sagt Studienleiter Gerald Schwank, Professor am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der UZH.

RNA-Technologie des COVID-19-Impfstoffes adaptiert

Die in der Studie verwendete Technologie der Gen-Editierung basiert auf sogenannten Basen-Editoren. Diese Proteine können im DNA-Molekül eine Base in eine andere umwandeln – also einen einzelnen «Buchstaben» eines genetischen «Textes» auswechseln. Ein Adenin (A) wird so zum Beispiel zu einem Guanin (G). Der Vorteil: Die Basen-Editierung funktioniert viel präziser als die bisherigen CRISPR-Cas-Nukleasen, die wie eine molekulare Schere funktionieren. Um den Basen-Editor-Werkzeug kontrolliert in die Leber zu platzieren, adaptierten die Forschenden die RNA-Technologie, die in COVID-19-Impfstoffen verwendet wird. Anstatt jedoch eine RNA, die für das Spike-Protein von SARS-CoV2 kodiert, in Lipid-Nanopartikel einzuhüllen, taten sie dies mit einer RNA, die für den Adenin-Basen-Editoren kodiert.

Präzise, effizient und sicher

Die Verbindungen aus RNA und Lipid-Nanopartikeln wurden den Tieren intravenös verabreicht, was zur Aufnahme und einer vorübergehenden Produktion des Basen-Editor-Werkzeugs in der Leber führte. «Bei den Mäusen konnten bis zu zwei Drittel der PCSK9-Gene verändert werden, bei den nicht-menschlichen Primaten rund ein Drittel. In beiden Fällen führte dies zu einer deutlichen

Senkung des LDL-Cholesterinspiegels», sagt Schwank. Dabei wurde sorgfältig untersucht, ob auch an anderen, unerwünschten Stellen Veränderungen auftraten. Die Forschenden fanden jedoch keinerlei Hinweise darauf.

RNA-basierte Therapien für metabolische Lebererkrankungen

«Unsere Studie zeigt, dass es möglich ist, sehr effizient und genau veränderte Basen in der Leber von nicht-menschlichen Primaten einzubauen. Etwa 30 Prozent aller erblichen, krankmachenden Mutationen werden von einzelnen fehlgeleiteten Basen verursacht, die sich im Prinzip mit Basen-Editoren korrigieren lassen», erklärt Schwank. Dank des neuen Ansatzes könnten in Zukunft viele Patienten mit erblichen Stoffwechselerkrankungen wie erhöhtem Cholesterinspiegel, Störungen des Aminosäuren-Haushalts oder des Harnstoffzyklus behandelt werden. Im Vergleich zu herkömmlichen Medikamenten hat die Gen-Editierung den Vorteil, dass die herbeigeführten Veränderungen dauerhaft sind: Wird eine Mutation also in genügend vielen Zellen repariert, ist der Patient geheilt.

Literatur:

Tanja Rothgangl, Melissa K. Dennis, Paulo J.C. Lin et al. In vivo adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels. *Nature Biotechnology*. 19 May 2021. DOI: 10.1038/s41587-021-00933-4