

Designer-Rekombinase kann krankheits-relevanten Gen-Defekt bei schwerer Form von Hämophilie A präzise korrigieren

Dem Forschungsteam um Prof. Frank Buchholz an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden ist es gelungen, ein Enzym zu entwickeln, das gezielt und effizient eine Gen-Mutation im Factor VIII-Gen korrigieren kann, welche für eine schwere Form der Bluterkrankheit Hämophilie A verantwortlich ist.

Menschen, die an der schweren Form der Bluterkrankheit Hämophilie A leiden, können ein bestimmtes Protein nicht bilden, welches für die Blutgerinnung gebraucht wird. Hämophilie A Patienten leiden häufig an spontanen Blutungen, welche zu chronisch schmerzhaften und degenerativen Gelenkerkrankungen, Hämatomen und auch potentiell lebensbedrohlichen inneren Blutungen führen können. Derzeit werden Patienten mit einer Protein-Ersatztherapie mit rekombinant hergestelltem Faktor VIII behandelt, welches typischerweise mehrmals wöchentlich intravenös verabreicht werden muss. Die Patienten profitieren von dieser Behandlung. Allerdings können mit dieser Therapie bisher nur die Symptome der Erkrankung gelindert, aber keine Heilung der Patienten erzielt werden.

Dies könnte sich durch die Entwicklung der Designer-Rekombinase RecF8 durch das RecTech Team um Prof. Frank Buchholz in Zukunft ändern. RecF8 ist die nächste Innovation basierend auf der Designer-Rekombinase Plattform Technologie, die von der Arbeitsgruppe entwickelt wurde. Designer-Rekombinasen stellen ein vielseitiges und flexibles Genomeditierungswerkzeug dar, welches präzise und effiziente Genomveränderung erlaubt. Die nun präsentierte RecF8 Designer-Rekombinase kann erstmals hochpräzise das fehlerhafte Faktor VIII Gen korrigieren. Etwa 50% der schweren Hämophilie A Fälle sind auf eine sogenannte Gen-Inversion zurückzuführen – ein Genabschnitt ist praktisch falsch herum gedreht. RecF8 ist in der Lage gezielt Sequenzen in dieser Inversion aufzuspüren und den invertierten DNA-Abschnitt wieder in die richtige Richtung zu drehen. Das Team konnte zeigen, dass die für die Hämophilie A verantwortliche Gen-Inversion nach Behandlung mit RecF8 in Patientenzellen rückgängig gemacht und somit die Zellen geheilt werden konnten. Diese erfolgreichen Ergebnisse demonstrieren erneut das hohe therapeutische Potential von Designer-Rekombinasen, da sie nun auch zur Korrektur von krankheitsauslösenden Gen-Inversionen herangezogen werden könnten.

„Natürlich muss die Sicherheit von RecF8 in einem nächsten Schritt im Tiermodell bestätigt werden. Sollte sich die Spezifität als auch Effizienz jedoch auch im Tiermodell zeigen, könnte einer klinischen Studie mit Patienten nichts mehr im Wege stehen. Die bisherigen Resultate sind vielversprechend und zeigen das hohe Potential der Technologie für eine künftige klinische Anwendung“, erläutert Prof. Buchholz.

Referenzen:

Correction of a Factor VIII genomic inversion with designer-recombinases
Lansing F, Mukhametzhanova L, Rojo-Romanos T, Iwasawa K, Kimura M, Paszkowski-Rogacz M, Karpinski J, Grass T, Sonntag J, Schneider PM, Günes C, Hoersten J, Schmitt LT, Rodriguez-Muela N,

Knöfler R, Takebe T & Buchholz F. Nature Communications volume 13, Article number: 422 (2022)

Pairing of single mutations yields obligate Cre-type site-specific recombinases.

Hoersten J, Ruiz-Gómez G, Lansing F, Rojo-Romanos T, Schmitt LT, Sonntag J, Pisabarro MT, Buchholz F. Nucleic Acids Res. 2021 Dec 24:gkab1240. doi: 10.1093/nar/gkab1240. Online ahead of print. PMID: 34951450

RecTech: RecTech ist ein im Rahmen der GO-Bio Initiative vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt, welches eine Ausgründung zum Ziel hat. Innerhalb des avisierten Spin-offs RecTech sollen die hier benannten Forschungsergebnisse gezielt weiter entwickelt und kommerzialisiert werden.