

Genauere Genschere - Computermodell zur Feinjustierung von CRISPR-Cas9 ermöglicht präzisere Schnitte im Erbgut

Die CRISPR-Cas9 Genschere ermöglicht es, das Erbgut von Organismen zu verändern. Allerdings ist die CRISPR-Technologie nicht perfekt: Häufig schneidet die Genschere auch in solchen Erbgutbereichen, die der gewünschten Zielsequenz lediglich ähnlich sind. Forscher*innen am Berlin Institute of Health (BIH), der Charité - Universitätsmedizin Berlin und am Universitätsklinikum Heidelberg haben ein Computermodell entwickelt, mit dessen Hilfe sich solche unerwünschten „OFF-Target Effekte“ verringern lassen. Ihre Ergebnisse wurden nun in „Science Advances“ veröffentlicht.

Die Genschere CRISPR-Cas9 gilt als eine biotechnologische Schlüsseltechnologie mit herausragendem Potenzial sowohl für die Grundlagenforschung als auch die klinische Anwendung im Bereich der Gentherapie. Allerdings arbeitet die Genschere nicht immer absolut präzise. „Unser Erbgut muss man sich vorstellen wie ein großes Regal mit vielen Büchern. Der CRISPR-Genschere fällt es schwer, sehr ähnliche Wörter in diesen Büchern voneinander zu unterscheiden. Sie macht Fehler“, erklärt Dr. Dominik Niopek, Forscher am Heidelberger Uniklinikum und BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg.

Computermodell verrät Fehlerursache

Gemeinsam mit Professor Roland Eils, Direktor des Zentrums für digitale Gesundheit am BIH und an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, suchte Niopek daher nach Möglichkeiten, die Präzision der Genschere zu verbessern. Die entscheidende Idee entstand zunächst am Rechner. „Wir können die einzelnen Schritte der Genomeditierung im Computermodell nachstellen“, erläutert Eils. Dabei machten die Forscher*innen eine interessante Beobachtung: „Je aktiver die Genschere ist, desto wahrscheinlicher macht sie Fehler“, sagt Eils.

Die Forscher*innen setzen sich daraufhin zum Ziel, die Aktivität der CRISPR Genschere soweit zu verringern, dass sie die gewünschte Zielsequenz im Erbgut noch immer effizient schneidet, ähnliche Sequenzen jedoch meidet. Mit Hilfe molekularbiologischer Verfahren erzeugten sie Hybride aus der CRISPR Genschere und sogenannten Anti-CRISPR Proteinen, die die Aktivität der Genschere herabsetzen. Anschließend verglichen die Forscher die künstlich abgeschwächten Genschere mit der Ursprungsvariante in Zellkulturen. „In vielen Fällen arbeiten die abgeschwächten Genschere tatsächlich genauer. Der Gewinn an Präzision hängt dabei von der jeweils angesteuerten Erbgutsequenz ab“, erklärt Sabine Aschenbrenner, technische Assistentin in Eils' Abteilung und, gemeinsam mit dem Bioinformatiker und Systemmediziner Dr. Dr. Stefan Kallenberger vom BIH, Co-Erstautorin der Studie.

Wichtig für therapeutischen Einsatz

Jenseits des Labors könnte das Fein-Tuning von CRISPR-Genschere auch für zukünftige Anwendungen im Patienten relevant werden. „Eine anhaltend hohe Aktivität der CRISPR-Genschere kann unerwünschte Nebenwirkungen begünstigen“, sagt Dominik Niopek. „Die Möglichkeit, dieses Phänomen quantitativ zu verstehen und die Aktivität der Genschere entsprechend zu steuern, sind für den therapeutischen Einsatz der CRISPR Technologie daher sehr wichtig.“