

Gentherapie: Wirksamer Transport grosser Gene

Bei der Gentherapie lassen sich nicht alle Gene gleich gut in die Zielzellen transportieren. UZH-Forschende haben nun eine flexible Methode entwickelt, um grosse Gene effizient und ohne nennenswerte Nebenwirkungen einzuschleusen. Der Ansatz hat ein hohes Potenzial für therapeutische Anwendungen.

Die Gentherapie ist derzeit der vielversprechendste Ansatz zur Behandlung erblicher Erkrankungen. Trotz entscheidender Durchbrüche in den letzten Jahren existieren immer noch einige Hürden, die eine breitere Anwendung erschweren. Dazu gehört unter anderem die effiziente Einbringung von Genmaterial in die Zielzellen mit Hilfe von Adeno-assoziierten viralen Vektoren (AAV). Diese Trägersubstanzen zeichnen sich zwar durch ein gutes Sicherheitsprofil und eine hohe Effizienz beim Gentransfer aus und werden daher sehr häufig bei Gentherapien sowie bei der Genomeditierung durch CRISPR/Cas verwendet. Aber: Die AAVs haben eine begrenzte Aufnahmekapazität für DNA und können grössere Gene nicht vollständig transportieren.

In der Vergangenheit wurden verschiedene Methoden entwickelt, um diesen Nachteil der AAVs zu umgehen. So wird die einzubringende DNA auf zwei Fragmente verteilt, die einzeln hergestellt werden, sich im Zielgewebe der Zelle aber wieder nahtlos zusammenfinden. Der Nachteil dieser Methoden ist jedoch, dass sie nicht sehr effizient oder wenig flexibel im experimentellen Design sind und zudem Nebenwirkungen auslösen könnte.

Zusammenfügung erst auf Transkript-Ebene

Dem Team um Elvir Becirovic, Professor für Experimentelle und Translationale Ophthalmologie an der Universität Zürich, ist es nun gelungen, einen neuartigen Ansatz zu entwickeln, der diese Nachteile umgeht. Die neue Methode REVeRT (reconstitution via mRNA trans-splicing) nutzt ebenfalls das Prinzip der zwei Fragmente auf dualen AAV-Vektoren. Das kodierende DNA-Material wird in die AAV-Vektoren verpackt, in die Zellen eingeschleust und dort in Messenger-RNA (Transkript) umgeschrieben.

«Das hat den Vorteil, dass die Methode effizient ist und es zu weniger Nebenwirkungen kommt», erklärt Becirovic. «Zudem ist unser Ansatz flexibler als bisherige Methoden, weil sich die grossen Gene an diversen Stellen in zwei Fragmente teilen lassen. Und » Sein Team hat die Methode für ophthalmologische Anwendungen in Zellkulturen entwickelt und am Tiermodell unter verschiedenen Bedingungen erfolgreich evaluiert, um etwa die erbliche Makuladegeneration mit Gentherapie heilen zu können.

Mögliche Therapie für verschiedene Krankheiten

Becirovic betont jedoch, dass sich REVeRT auch zur Gentherapie von anderen genetischen oder erworbenen Krankheiten eignet - wie etwa diverse, weit verbreitete Blut- oder Alterserkrankungen. Zudem kann die neue Methode genauso für gentherapeutische Studien im Rahmen der Genomeditierung durch CRISPR/Cas eingesetzt werden. Um solche Module therapeutisch anwenden zu können, muss die dafür kodierende DNA ebenfalls mit Hilfe von Trägern wie AAVs möglichst effizient in die Zielzellen eingeschleust werden. «Mit CRISPR/Cas sind weitere Anwendungen möglich, die neue Therapiemöglichkeiten eröffnen», erklärt Becirovic.

Literatur:

Lisa Maria Riemayer et al. mRNA trans-splicing dual AAV vectors for (epi)genome editing and gene therapy. Nature Communications, 18. Oktober 2023. Doi: 10.1038/s41467-023-42386-0.