

## Gezielte RNA-Editierung als neue Alternative zur Genschere

### **Forscher der Universität Tübingen entwickeln eine präzise Methode zur umkehrbaren Veränderung genetischer Informationen - Anwendungsziele in Grundlagenforschung und Medizin**

Die Entwicklung der CRISPR/Cas-Methode stellte eine Revolution für die gezielte Veränderung genetischer Information dar. Sie eröffnet eine Fülle von Möglichkeiten für die Grundlagenforschung und Gentherapie. Dabei werden Veränderungen an der DNA vorgenommen, was mit Risiken verbunden ist: Auch auftretende Fehler werden für immer im Genom gespeichert. Seit rund sieben Jahren arbeitet das Forscherteam von Professor Thorsten Stafforst am Interfakultären Institut für Biochemie der Universität Tübingen an einer risikoärmeren Alternative: an Methoden zur gezielten genetischen Veränderung der RNA-Ebene, der sogenannten RNA-Editierung. Sie machen sich dabei zunutze, dass die Information, die in der DNA von Zellen gespeichert wird, durch eine Arbeitskopie in Form von RNA weitergeleitet wird, die nach dem Gebrauch abgebaut wird. Wird die RNA verändert, dann bleibt die Originalinformation in der DNA erhalten. Jetzt ist es den Forschern gelungen, RNA-Moleküle in der Zelle mit höchster Effizienz und Präzision zu editieren. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Nature Methods* vorgestellt.

Zellen kopieren die Erbinformation ihrer DNA, die in der Reihenfolge von vier verschiedenen Basen kodiert ist, in RNA-Moleküle um. Nach deren Bauanleitung werden unzählige Proteine in unterschiedlicher Zusammensetzung hergestellt. Diese wiederum dienen als Baustoffe in der Zelle und steuern den Stoffwechsel. „Unsere Methode der RNA-Editierung beruht auf einem Proteinkonstrukt, das mit Hilfe einer kleinen Führungs-RNA zum RNA-Zielmolekül gelangt und dort einzelne Basen umwandelt. So wird die Bauanleitung des kodierten Proteins umgeschrieben“, erklärt Thorsten Stafforst. Die Manipulation der RNA lasse sich fein regulieren und sei grundsätzlich reversibel - was die Methode vor allem auch für medizinische Therapien interessant mache.

### **Zeitlich begrenzte Manipulationen**

„Mit dem neuen Werkzeug lässt sich potenziell eine Vielzahl an krankheitsverursachenden Mutationen rückgängig machen“, sagt der Wissenschaftler. Die zeitlich begrenzte Veränderung in der RNA erlaube es auch, in Signalwege zum Beispiel von Entzündungsprozessen einzugreifen, deren dauerhafte Manipulation schwerwiegende Folgen hätte. „Uns ist es bereits gelungen, gleichzeitig mehrere RNAs zu editieren, die Signalproteine kodieren“, erklärt Stafforst. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass die Methode doppelt so effizient ist wie eine zuvor veröffentlichte Methode zur RNA-Editierung, die auf einer Variante der CRISPR/Cas-Methode beruht.

Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Professor Jin Billy Li an der Stanford University belegten die Tübinger Forscher, dass bei ihrer neuen Methode nur wenige Fehler passieren, die in der Studie weiter minimiert werden konnten. Im Ergebnis sei die Methode hoch effizient bei der Editierung und dennoch vielfach spezifischer als konkurrierende Methoden, sagt Stafforst. Die erzielten Fortschritte stellten allerdings erst den Anfang dar, um die Methode für Grundlagenforschung und Medizin nutzbar zu machen. „In Zukunft möchten wir auf die Proteinkonstrukte völlig verzichten und stattdessen auf die natürlich vorkommenden Enzyme zurückgreifen, um diese für die gerichtete RNA-Editierung einzuspannen“, gibt Stafforst Einblick in das weitere Vorgehen. Auf die neue Methode hat das Forscherteam ein Patent angemeldet.

**Publikation:**

Vogel, P., Moschref, M., Li, Q., Merkle, T., Selvasaravanan, K. D., Li, J. B. & Stafforst, T. Efficient and precise editing of endogenous transcripts with SNAP-tagged ADARs. Nat. Methods 15, 535-538(2018).

<https://doi.org/10.1038/s41592-018-0017-z>