

Neue Verpackung für Genkorrektur bei Eisenspeicherkrankheit

Die erblich bedingte primäre Hämochromatose beruht auf einem einzelnen falschen Baustein in einem Gen. Das führt zu einer Eisenüberladung mit teils schwerwiegenden Folgen für Organe und Gelenke. In präklinischen Studien haben MHH-Forschende diesen Gendefekt bereits erfolgreich mit Hilfe einer gezielten Korrektur behandelt, der sogenannten Basen-Editierung. Jetzt haben sie ihre Methode im Labor weiter verfeinert. Sie verwenden statt viraler Vektoren nun Lipid-Nanopartikel als Transportmittel, die sicherer, effizienter und preiswerter sind. Funktioniert die Anwendung dann auch beim Menschen, könnte eine einzelne Injektion in Zukunft vor den Folgen der Erkrankung schützen.

Die erblich bedingte primäre Hämochromatose gehört zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Europa. Bei dieser auch als Eisenspeicherkrankheit bezeichneten Störung sammelt sich zu viel Eisen in verschiedenen Organen an. Das kann zu starken Beschwerden wie Gelenkschmerzen, Diabetes und schweren Folgeerkrankungen wie etwa Leberkrebs führen. Ursache ist ein Gendefekt, der die Regulierung der Eisenaufnahme über die Dünndarmschleimhaut stört. Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Michael Ott und Dr. Dr. Simon Krooss aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie Infektiologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) hat 2022 einen Ansatz gefunden, die Erbkrankheit mit Hilfe einer gezielten Genkorrektur zu behandeln. Nun haben die Forschenden diese Methode mit Zellen von Patientinnen und Patienten und im Mausmodell weiter verfeinert. Statt die molekularbiologischen Werkzeuge mit Hilfe eines viralen Vektors - auch als „Gentaxi“ bekannt - in die Zellen zu schleusen, verwendeten sie nun sogenannte Lipid-Nanopartikel (LNP), um die therapeutische RNA in die Leber zu transportieren. Diese bieten gegenüber viralen Vektoren entscheidende Vorteile, denn sie sind sicherer, einfacher herzustellen und ermöglichen einen zeitlich begrenzten Verbleib der Genkorrekturwerkzeuge für wenige Stunden bis Tage. Die Arbeit ist in der hochrangigen Fachzeitschrift „Journal of Hepatology“ veröffentlicht worden.

Fehlerhafte Steuerung der Eisenaufnahme

„Die Eisenspeicherkrankheit beruht in den meisten Fällen auf einem Defekt im Hämochromatose-Gen HFE, das auf Chromosom 6 liegt“, sagt Professor Ott. Sie tritt nur bei Menschen auf, die diesen Defekt von beiden Elternteilen geerbt haben, also kein „gesundes“ Gen als Ausgleich besitzen. Bei mehr als 80 Prozent der Betroffenen findet sich in beiden Ausfertigungen des HFE-Gens eine bestimmte Veränderung, C282Y-Mutation genannt. Diese führt zum Austausch einer Aminosäure - also eines Eiweißbausteins - im HFE-Protein. Das HFE-Protein verliert dadurch seine Fähigkeit, die Eisenaufnahme zu regulieren. Um die Eisenspeicher zu leeren und die Eisenkonzentration im Körper zu normalisieren, müssen Patientinnen und Patienten lebenslang Aderlässe in Kauf nehmen. Das ist belastend und funktioniert zudem nicht bei allen Betroffenen. Medikamente, die das Eisen direkt im Körper binden und so neutralisieren, sind aufgrund starker Nebenwirkungen ebenfalls nicht ideal.

Zelle vollendet Gen-Reparatur selbst

Die MHH-Forschenden gehen das Problem dagegen an der Wurzel an. Sie nutzen die körpereigenen Reparaturmechanismen, um das defekte HFE-Gen zu reparieren. Mit Hilfe der als „Genschere“ bekannten CRISPR/Cas-Technologie und einem daran gekoppelten Enzym verändern sie gezielt

einen winzigen fehlerhaften Baustein im mutierten HFE-Gen. In der Fachsprache wird das Verfahren als Basen-Editierung bezeichnet. Das Besondere dieser Genreparatur: Die Genschere wird so eingesetzt, dass sie nicht wie in der klassischen Anwendung einfach den DNA-Doppelstrang an der gewünschten Stelle komplett zerschneidet. „Der Doppelstrangbruch birgt immer auch ein gewisses Risiko für unerwünschte Mutationen“, erklärt Dr. Dr. Simon Krooss. Bei der Basen-Editierung werden die beiden Einzelstränge dagegen voneinander gelöst und nur einer von ihnen verändert. Dadurch startet die Zelle automatisch ihr natürliches Reparaturprogramm und baut das korrekte Gegenstück auch im zweiten Strang ein, so dass die C282Y-Mutation im gesamten Doppelstrang verschwindet.

LNPs transportieren mRNA effizient in die Leber

Das Forschungsteam versendet dabei nur den Bauplan für das Basen-Editierungs-System als sogenannte messenger RNA (mRNA), die im Körper abgebaut wird und nach 48 Stunden wieder verschwindet. Das Verfahren wird auch bei den mRNA-Impfstoffen eingesetzt, etwa gegen das Coronavirus SARS-CoV-2. Bislang hatte das Team virale Vektoren als Lieferdienst genutzt. Jetzt wird der Bauplan zusammen mit einer „Navigationshilfe“, welche die Genschere exakt zu der richtigen Stelle der DNA führt, in Lipid-Nanopartikel verpackt. Diese sind ähnlich aufgebaut wie die Zellmembranen in unserem Körper. Bei Kontakt mit der Zelle verschmelzen sie mit deren Außenhülle und geben ihren Inhalt ab. „LNPs bestehen aus einer Kombination von synthetischen Fetten und gelten als sicher, was potenzielle Immunreaktionen betrifft“, sagt Professor Ott. Zudem lassen sie sich im Vergleich zu Viren sehr schnell und kostengünstig in großen Mengen herstellen.

Eisenüberladung verringert sich deutlich

„Wir haben das System zum einen in einem Mausmodell unter Eisenbelastung getestet“, sagt Dr. Dr. Krooss. „Zum anderen haben wir es in Zellkulturen aus Maus-Leberzellen untersucht, außerdem in Zellkulturen aus menschlichen Leberzellen, die wir aus zu induzierten pluripotenten Stammzellen umprogrammierten Blutzellen von Hämochromatose-Erkrankten gewonnen haben.“ Das Resultat: Im Mausmodell korrigierte das Basen-Editierung-System bis zu 67 Prozent der fehlerhaften Basen erfolgreich und die Eisenüberladung der Leber verringerte sich deutlich. In den Maus-Leberzellen lag die Erfolgsrate bei etwa 70 Prozent, in Zellkultur mit menschlichen Leberzellen bei rund 65 Prozent. Bei einer Korrekturrate von 50 Prozent an, kann der Körper auf ausreichend funktionierende HFE-Proteine zugreifen, um die Eisenaufnahme ausreichend zu regulieren. Aus diesem Grund sind Menschen mit nur einer betroffenen Genkopie, heterozygote Träger, nicht gefährdet. „Besonders bemerkenswert ist, dass die hohe Effizienz der Genkorrektur mit einer hohen Präzision einherging“, erklärt der Arzt und Naturwissenschaftler. „Wir konnten keine relevanten unerwünschten Off-Target-Effekte nachweisen. Die Genschere arbeitete somit gezielt an der vorgesehenen Stelle im Erbgut, ohne an anderen Genomregionen unerwünschte Veränderungen zu verursachen.“

Anwendungen bei weiteren Erkrankungen möglich

„Diese Ergebnisse liefern den Nachweis, dass die Genkorrektur sowohl sicher als auch effizient ist, die Eisenansammlung in der Leber wirksam reduziert und so schädliche Umbauprozesse in der Leber verhindert“, betont Professor Ott. Nun soll die Methode an der MHH möglichst schnell in klinischen Studien untersucht werden. Funktioniert die Anwendung dann auch beim Menschen, könnte eine einzelne Injektion in Zukunft Trägerinnen und Träger der Mutation vor schweren Verläufen, Leberkrebs oder gar einer Organtransplantation bewahren. „Injektion statt Transplantation“, fasst Leberforscher Ott diese Vision zusammen. Zudem arbeiten die beiden Forscher daran, die Basen-Editierung für die endgültige Therapie vieler weiterer angeborener Erkrankungen einzusetzen.

Originalpublikation:

Die Originalpublikation „In vivo base editing alleviates hepatic iron accumulation and fibrosis in models of HFE-related hereditary hemochromatosis“ finden Sie

hier: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827826026255>