

VIGTIGT SKRIDT MOD FREMTIDENS GENMEDICIN

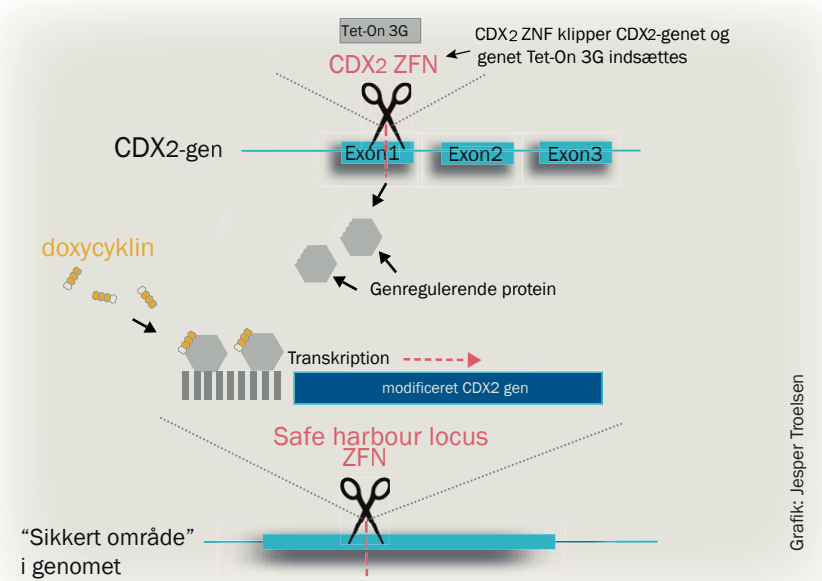
En ny metode udviklet af danske forskere kan præcist kontrollere aktiviteten af et gen, der er blevet manipuleret. Dette er en forudsætning for, at redigerede gener kan bruges til sygdomsbehandling i fremtiden.

Hvis man skal anvende gen-redigeringsteknikker til behandling af sygdomme, er det afgørende, at man kan styre aktiviteten af de redigerede gener præcist. Hidtil har dette været en stor udfordring for forskerne, idet der populært sagt opstår "utætheder", så de manipulerede gener lækker. Det betyder, at de er mere eller mindre aktive end ønsket, når man forsøger at regulere deres aktivitet. Og det begrænser den kliniske anvendelse. En ny metode kaldet PRIITE (*der står for precise integration of inducible transcriptional elements*), udviklet af lektor Eric Paul Bennetts gruppe ved Copenhagen Center for Glycomics på Københavns Universitet, ser nu ud til at kunne overkomme blandt andet dette problem med utætheder, hvilket er et vigtigt skridt på vejen mod fremtidens genmedicin.

Metoden er baseret på anvendelsen af gen-redigeringsteknikker, hvor forskerne ændrer i specifikke gener. Blandt disse teknikker er CRISPR nok den bedst kendte, men i dette projekt bruges en lignende metode kaldet ZFN. Ved ZFN-metoden designes et protein, der kan genkende det sted, hvor DNA'et skal klippes, og det nye materiale indsættes. Den nye metode benytter sig endvidere af, at der på genet også findes "sikre zoner", hvor man kan indsætte virksomt DNA-materiale, uden at det gør skade.

Test på tarmceller

Valideringen af PRIITE-metoden har krævet omfattende genom-analyser, som er foretaget i professor Jesper Troelsens Gastro-forskningsgruppe på Institut for Naturvidenskab og Miljø ved Roskilde Universitet. Gastro-forskningsgruppen er særligt interesseret



Grafik: Jesper Troelsen

Metoden PRIITE benytter ZFN-metoden til at lokalisere det relevante gen i tarmcellen (her genet CDX2, som består af tre kodende dele angivet som Exon1-3) og klippe det over, så genet bliver deaktiveret. Genet tilføjes desuden et nyt gen (Tet-On 3G), som koder for et bakterielt genregulerende protein, der aktiveres ved at tilsætte stoffet doxycyklin. Tilsvarende indsættes et nyt modificeret CDX2-gen, som kan aktiveres af det protein, som Tet-On 3G danner, når der er doxycyklin til stede. Det modificerede CDX2-gen indsættes i et særligt område af genomet kaldet "safe harbour locus", som har en åben struktur, hvor gen-aktiviteten af det kunstige CDX2-gen kan reguleres effektivt. Processen sikrer, at systemet nu fungerer uden utætheder. Samtidig kan man øge og reducere mængden af CDX2 ved at tilføje små mængder af doxycyklin eller ved at fjerne doxycyklin igen. Det sidste er vigtigt, da for store mængder af doxycyklin kan medføre cellestress.

i genet CDX2, der er udvalgt som model-gen for PRIITE-plattformen. Metoden kan dog let anvendes på andre gener.

CDX2 er et særligt protein, der styrer modningen af normale tarmceller, men ved tarmkræft nedregulerer vores immunforsvar CDX2-proteinet i tarmcancer cellerne. Det kan få tarmkræften til at sprede sig. I behandlingen af tarmkræft vil det derfor være interessant at kunne regulere mængden af CDX2 i tarmcellerne.

Jesper Troelsen vurderer, at den nye metode får stor betydning for udviklingen af morgendagens genmedicin, net-

op fordi den er så sikker, som den er. Og den kan bruges til udvikling af rigtig mange produkter – lige fra produktion af hormoner til terapeutiske antistoffer mod forskellige kræftformer.

»Dette har både indflydelse på anvendelsen i akademiske sammenhænge, men også i det vi kalder translationelle kliniske sammenhænge, hvor et så vigtigt gennembrud i grundforskningen hurtigt kan anvendes via vores samarbejde med hospitaler og medicinalindustri«, forklarer Jesper Troelsen. »Og så er metoden meget illustrativ i undervisningen og kan endda vises, når Institutet har besøg af gymnasieelever.«

Af Lene Pedersen, Kommunikationsmedarbejder, RUC lerope@ruc.dk

Studiet er publiceret i tidsskriftet Nucleic Acid Research. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx371>