

Uitroeien van eenvoudige erfelijke ziekten weer stap dichterbij met CRISPR-Cas

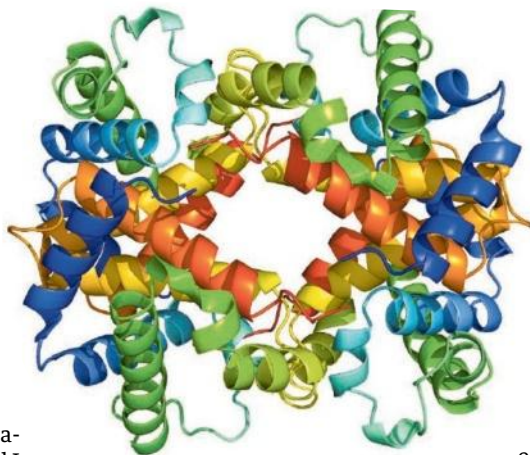
CRISPR-Cas heeft twee nieuwe kunststukjes opgeleverd. Beide zijn geschikt om monogenetische ziekten weg te manipuleren.

Erfelijke ziekten die door mutatie van één base in het DNA ontstaan kunnen worden uitgeroeid. Althans: het moleculaire instrumentarium ligt klaar.

In Nature van afgelopen donderdag beschrijft de groep van David Liu van Harvard en het Broad Institute het laatste kunststukje: een set moleculen die een letter A op een bepaalde plaats in de erfelijke code gericht opspoort en dan 'redigeert' zodat er voortaan een G staat. Het lukt zonder de DNA-keten helemaal doormidden te knippen. Dat is een groot voordeel, want het betekent dat er geen losse stukken aan elkaar hoeven te worden geplakt - met de kans op de introductie van nieuwe ziekteverwekkende genen.

Erfelijke ziekten die door één genmutatie ontstaan zijn de klassieke erfelijke ziekten, zoals taaislijmziekten en duizenden andere, vaak zeer zeldzame ziekten. Bij die monogenetische ziekte is één letter in de erfelijke code (een base) in het DNA, temidden van miljarden andere, veranderend en daardoor ziekteverwekkend.

Base editing heet de nieuwe techniek. De verandering van A naar G, waar de groep van Liu nu over publiceert, leidt tot verandering van de



Structuur van bètaglobine.

vaste lettercombinatie A-T in G-C. Eerder dit jaar had de groep van Liu het moleculaire instrument om G-C naar A-T over te zetten gepubliceerd. Daarmee zijn nu alle lettercombinaties veranderbaar. De methode werkt in alle cellen, van bacterie tot mens.

Ter illustratie repareerde Liu (bijna foutloos) twee ziekteveroorzakende genen in celkweken van menselijke cellen, onder andere het gen voor bèta-globine. Er is nog veel aanvullend onderzoek nodig voordat menselijke embryo's echt gerepareerd gaan worden. Het betekent niet het eind van alle monogenetische ziekten, want sommige van die ziekten, zoals sommige spierdystrofieën, ontstaan berucht vaak steeds opnieuw. Om die *de novo* erfelijke ziekten tegen te gaan moet ieder embryo op een hele reeks monogenetische ziekten wor-

den onderzocht. Waarna een reparatie moet plaatsvinden.

Niemand heeft een idee hoe je dat moet doen zolang niet alle kinderen via ivf worden verwekt en in een kunstbaar-moeder opgroeien.

Niemand? Misschien de groep van Feng Zhang dat ook in het Broad Institute en aan Harvard werkt. In Science van afgelopen vrijdag ont-hullen ze ook een techniek om gericht basen te veranderen, niet in DNA, maar in RNA.

Het betekent dat bij iemand met een erfelijke ziekte de genmutatie in het DNA blijft bestaan. En dat er wordt ingegrepen als voorafgaand aan de eiwitsynthese messenger-RNA-moleculen worden gemaakt. Als die RNA-moleculen efficiënt worden hersteld, ontstaat er gezond-werkend eiwit op basis van een gen met een ziekmakende mutatie. Om iemand te genezen is levenslange therapie nodig, tenzij de ziekte tijdens de groei ontstaat, door een gen dat maar kort in het leven actief is.

Beide nieuwe technieken zijn varianten van de CRISPR-Cas-techniek. Dat is een bacterieel moleculair mechanisme dat de wereld van genverandering en genterapie de laatste jaren rigoreus op zijn kop heeft gezet. Zo rigoreus dat iedereen vindt dat de ontdekkers zo snel mogelijk een Nobelprijs moeten krijgen. Maar een slopende octrooistrijd over de commerciële rechten schijnt toekenning in de weg te staan.

Wim Köhler