

Nr. 15

07.08.2011 (ATS)

Wie genau schneidet Genchirurgie mit Zinkfingern?

Erstmals konnte gemessen werden, wie die Aktivität von Zinkfinger-Nukleasen in lebenden Zellen verteilt ist. Diese wichtigen Erkenntnisse für die klinischen Anwendungen von Genchirurgie bei AIDS, seltenen Erkrankungen und Krebs publizierten Forscher um Prof. Dr. Christof von Kalle vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Deutschen Krebsforschungszentrum jetzt in Nature Biotechnology.

Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) ermöglichen es, DNA-Sequenzen in lebenden Zellen zu schneiden und so vorher festgelegte Gene gezielt zu zerstören oder auszutauschen. Solche ZFN-Genschere sind eine bahnbrechende Technologie, die neue Möglichkeiten für die wissenschaftliche Forschung als auch die therapeutische Anwendung bieten.

„Jedoch wussten wir bislang nicht, wie die Genchirurgie mit dem Instrument der Zinkfinger-Nukleasen wirklich funktioniert, weil DNA-Brüche in lebenden Zellen sehr schnell repariert werden“, erklärt Christof von Kalle den Forschungsansatz, mit dem sein Team die Aktivität dieser Scheren in vivo, also in lebenden Zellkulturen, untersuchte. „Wir wussten nur, wo diese ZFN schneiden sollen. Jetzt wissen wir auch, wo sie tatsächlich schneiden.“

Mit ihrem in vivo Ansatz erlaubt die Studie zum ersten Mal einen „Schnappschuss“ der tatsächlichen Aktivität von ZFN in lebenden Systemen. Bei der Reparatur gebrochener Genom-Abschnitte bauen Zellen beim Schließen der Lücke nämlich auch andere, zufällig in der Zelle herumschwimmende DNA-Bruchstücke ein. Nach diesen „DNA-Flicken“ konnten die Forscher nun gezielt suchen und so auch die längst wieder geschlossenen Bruchstellen finden. Die gesamte Nuklease-Aktivität im Genom lässt sich so zweifelsfrei bewerten. Dazu erstellten sie einen präzisen Katalog der wirklichen Bindungsstellen für die ZFN-Genschere, um die Abläufe in der Zelle während der gezielten Genchirurgie zu verstehen. Tatsächlich hefteten sich die Zinkfinger-Nukleasen auch überwiegend an den tatsächlich angestrebten Zielbereich an. Interessanterweise zeigt ihre Aktivität außerhalb dieses Zielbereichs auch eindeutige Gesetzmäßigkeiten auf: Diese anderen von den Genschere geschnittenen Bereiche hatten mit der Ziel-DNA einen weitgehend übereinstimmenden genetischen Code.

Jetzt konnte das internationale Team der Heidelberger Forscher zusammen mit Kollegen des San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy sowie der Firma Sangamo BioSciences, Inc., Richmond, California, USA, die Verlässlichkeit von Verfahren zur gezielten Genabschnittreparatur umfassend klären und bewerten. Die Arbeit der Forscher trägt zum besseren Verständnis des Mechanismus aller neuen Verfahren zur DNA-Chirurgie in lebenden Geweben bei, die unter anderem bereits in der Entwicklungsbiologie, zur Korrektur von Erbkrankheiten oder in der AIDS-Therapie eingesetzt werden. Die in dieser Veröffentlichung dargelegten Arbeiten legen den Grundstein, um gezielt hochspezifische ZFN-Genschere oder auch andere synthetische Enzyme zu entwickeln und diese sicher und schneller in die breite klinische Anwendung, zum Beispiel Krebs, zu übertragen.

Richard Gabriel, Angelo Lombardo, Anne Arens, Jeffrey C. Miller, Pietro Genovese, Christine Kaepfel, Ali Nowrouzi, Cynthia C Bartholomae, Jianbin Wang, Geoffrey Friedman, Michael C Holmes, Philip D Gregory, Hanno Glimm, Manfred Schmidt, Luigi Naldini and Christof von Kalle: An Unbiased Genome-Wide Analysis of Zinc Finger Nuclease Specificity. *Nature Biotechnology*
7 August 2011 (DOI:10.1038/nbt.1948)

Ein Bild zur Pressemitteilung von Prof. Dr. Christof von Kalle steht kostenfrei zur Verfügung:
www.nct-heidelberg.de/de/nct/news/2011/images/Christof_von_Kalle.jpg

Über das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg:
Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums, des Universitätsklinikums Heidelberg, der Thoraxklinik Heidelberg und der Deutschen Krebshilfe. Letztere fördert das NCT als onkologisches Spitzenzentrum. Ziel des NCT ist die Verknüpfung von vielversprechenden Ansätzen aus der Krebsforschung mit der Versorgung der Patienten von der Diagnose über die Behandlung, die Nachsorge sowie der Prävention. Die interdisziplinäre Tumorambulanz ist das Herzstück des NCT. Hier profitieren die Patienten von einem individuellen Therapieplan, den fachübergreifende Expertenrunden, die sogenannten Tumorboards, zeitnah erstellen. Die Teilnahme an klinischen Studien eröffnet den Zugang zu innovativen Therapien. Das NCT ist somit eine richtungsweisende Plattform zur Übertragung neuer Forschungsergebnisse aus dem Labor in die Klinik.

Kontaktdaten:

Christof von Kalle
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
Translationale Onkologie
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-6990
Fax: +49 6221 42-6967
E-Mail: Christof.Kalle@NCT-Heidelberg.de
www.nct-heidelberg.de

Ansprechpartner für die Presse:

Alenka Tschischka
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-2254
Fax: +49 6221 42-2968
E-Mail: Alenka.Tschischka@nct-heidelberg.de
www.nct-heidelberg.de

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-2854
Fax: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de
www.dkfz.de

Universitätsklinikum Heidelberg
Dr. Annette Tuffs
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des Universitätsklinikums Heidelberg
und der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672

69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 56-45 36
Fax: +49 6221 56-45 44
E-Mail: Annette.Tuffs@med.uni-heidelberg.de
www.klinikum.uni-heidelberg.de