

CRISPR/Cas-9 Genomeditierung – kardiovaskuläre Implikationen

Prof. Dr. Alessandra Moretti (Ph.D.), München

Die rasante Entwicklung von Genomeditierungs-Technologien in den letzten zehn Jahren hat die biomedizinische Forschung grundlegend verändert und völlig neue Therapiemöglichkeiten von Krankheiten auf DNA-Ebene, einschließlich solchen des Herz-Kreislaufsystems, eröffnet. Das Wissenschaftsfeld konzentrierte sich zunächst darauf, die Funktionsweise von CRISPR in verschiedenen Zelltypen zu verbessern, seine Effizienz beim Schneiden von DNA zu erhöhen und sicherere CRISPR-Werkzeuge für klinische Anwendungen zu entwickeln. Die Entdeckung und Entwicklung neuer CRISPR-Proteine mit unterschiedlichen Fähigkeiten („Base“- und „Prime“-Editoren, sowie Epigenetische Editoren) hat das Arsenal der DNA-Werkzeuge erweitert, und die ersten klinischen CRISPR-Studien haben vor kurzem begonnen und zu erstaunlichen Ergebnissen bei Bluterkrankungen geführt.

Eine laufende klinische Phase-I-Studie im kardiovaskulären Bereich konzentriert sich auf den „knock-out“ des *TTR*-Gens, das für Transthyretin (ein Thyroxin- und Retinol-Transportprotein) in der Leber von Patienten mit TTR-Amyloidose kodiert. Die genetische TTR-Amyloidose ist eine tödliche Erkrankung, die durch Amyloidablagerungen von falsch gefaltetem Transthyretin im Herz- und Nervengewebe verursacht wird. Erste Ergebnisse von neun Patienten, die systemische Einzeldosen von Lipid-Nanopartikeln erhielten, die sowohl Cas9-mRNA als auch „guide“-RNAs für die Editierung des *TTR*-Gens enthielten, zeigten eine erfolgreiche Senkung der Transthyretinspiegel im Blut um bis zu 96 % für 12 Monate nach der Behandlung. Ebenfalls traten bei den Patienten keine Nebenwirkungen auf. Obwohl das Ausmaß des *in vivo* *TTR*-„knock-outs“, die Dauer der therapeutischen Wirkung und die klinischen Ergebnisse für die Herz- und Nervenzellen noch weitere Arbeiten erfordern, ist diese Studie ein Meilenstein in der klinischen Gentherapie des Herz-Kreislaufsystems und weitere Anwendungen werden in naher Zukunft folgen. Die FDA hat kürzlich eine klinische Prüfung genehmigt, die das in der Leber exprimierte Gen *PCSK9* (ein wichtiger Regulator des Cholesterinspiegels im Blut) bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und koronarer Herzerkrankung unter Verwendung eines „Base Editing“-Ansatzes ausschalten will. In Neuseeland wurden hiermit bereits im Juli 2022 erste Patienten behandelt, im Rahmen einer Phase-I-Studie.

Ein weiterer attraktiver genombasierter Therapieansatz wäre die gezielte Korrektur von mutierten Genen in der Herz- und Skelettmuskulatur. Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist hier ein Paradebeispiel, für die bereits in Studien mit genetischen Großtiermodellen durch Cas9- und „Base Editing“ positive Ergebnisse auf den Krankheitsverlauf erzielt werden konnten. Kürzlich wurde der erste Prüfantrag für eine klinische „Investigational New Drug-Application“ bei der FDA eingereicht, um einen CRISPR-Transaktivator-Ansatz zur Behandlung eines Patienten mit einer seltenen DMD-Mutation zu untersuchen. In dem Vortrag werden die prä-klinischen DMD-Studien mit all ihren Möglichkeiten diskutiert. Ebenfalls sollen die Herausforderungen besprochen werden, die erst eine erfolgreiche *in vivo* Genomeditierung von Herzmuskelgewebe ermöglichen werden, wie eine effizientere und gezieltere *in vivo* DNA-Korrektur in Herzmuskelzellen, DNA-Reparaturmechanismen, „off-target“-Effekte, eine Optimierung des Gentransfers von Geneditierungswerkzeugen und die Abschwächung der Effekte durch mögliche Immunreparaturmechanismen.

Es ist bemerkenswert, dass die Arbeiten, die die Grundlage für diese klinischen Studien darstellen, in der letzten Dekade entwickelt wurden. Und man wird zweifellos erwarten können, dass das nächste Jahrzehnt einen ähnlichen Fortschritt bei der Translation von therapeutischen Genomeditierungsansätzen zum klinischen Nutzen von Patienten auf der ganzen Welt erleben wird.