

En sax för gener kan få Nobelpris

Publicerad 2015-09-27 00:00



Foto: Umeå universitet Jennifer Doudna och Emmanuelle Charpentier, upptäckarna till tekniken CRISPR-Cas9, för att skära upp och reparera enskilda gener.

Emmanuelle Charpentier och Jennifer Doudna är heta kandidater till Nobelpriset. Deras gensax, utvecklad ur bakteriernas försvarssystem, har på bara några år revolutionerat ett helt forskningsfält och lovar bot för svåra sjukdomar, men har också lett till en bitter patentstrid.

Det började efter middagen vid en konferens i Puerto Rico i mars 2011. Emmanuelle Charpentier, professor vid Umeå universitet, sökte upp Jennifer Doudna från Berkeleyuniversitetet i Kalifornien för att prata om ett intressant protein som hennes forskargrupp höll på att undersöka.

Sedan gick allt mycket fort. När Nobelprisen presenteras om en dryg vecka är det få som blir förvånade om Emmanuelle Charpentier och Jennifer Doudna får årets kemipris eller priset i fysiologi eller medicin.

Vid mötet i Puerto Rico hade ingen av dem någon aning om att deras samarbete skulle leda fram till en av de viktigaste upptäckterna någonsin för gentekniken. De ville förstå hur en del av bakteriernas försvarssystem mot virus fungerade, något som mycket få forskare i världen då var intresserade av. Resultatet blev epokgörande: en mycket exakt gensax som kan klippa upp DNA-spiralen och byta ut eller stänga av bitar av arvsmassan eller laga trasiga gener.

FAKTA. GENSAXEN CRISPR-CAS9

CRISPR-Cas9 är bakteriers försvar mot virus.

CRISPR, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, är en del av bakteriens arvs massa där den lagrar bitar av DNA från virus den tidigare har blivit infekterad av som i ett kartotek.

Om viruset kommer in i cellen igen känner Cas9-proteinet igen det, och klipper sönder virusets DNA.

Tack vare Jennifer Doudnas och Emmanuelle Charpentiers banbrytande arbete kan forskare nu använda CRISPR-Cas9 som en mycket exakt sax eller skalpell för att stänga av, aktivera och förändra gener.

I framtiden hoppas forskarna att tekniken kan behandla och bota människor med bland annat Huntingtons sjukdom, diabetes, sickelcellanemi, leukemi och schizofreni.

– Här har vi plötsligt ett verktyg som låter forskare, eller läkare, göra förändringar i DNA-molekylen exakt där vi vill. Vi människor har aldrig tidigare haft den möjligheten, säger Jennifer Doudna.

Innan de träffades hade hon och Emmanuelle Charpentier var för sig studerat bakteriers mycket speciella sätt att skydda sig mot virus. I en del av sin arvs massa som kallas CRISPR sparar bakterien bitar av DNA från virus som den har blivit angripen av som i ett kartotek. Om virusen återkommer känner bakterien igen dem och skär sönder dem.

Proteinet Emmanuelle Charpentier ville diskutera med Jennifer Doudna på konferensen i Puerto Rico kallas Cas9, och var kopplat till CRISPR-systemet i bakterien *Streptococcus pyogenes*, som kan orsaka allt från svinkoppor och halsfluss till barnsängsfeber och infektioner med mycket hög dödlighet som så kallad köttätande sjukdom.

– Jag hade redan publicerat resultat i tidskriften Nature, men mitt labb var litet och jag behövde en samarbetspartner för att utforska systemet mer och förstå strukturen, säger Emmanuelle Charpentier.

– Vi gillade varandra och trivdes bra ihop, och delade även passionen för att förstå mekanismen. Samarbetet var fantastiskt. Hennes labb håller på med mikrobiologi och har kunskap om bakterier och celler, medan vi på mitt labb är biokemister som studerar molekyler och hur de fungerar. Så våra expertområden kompletterade verkligen varandra, säger **Jennifer Doudna**.

I bakterien kopieras CRISPR-kartoteket till RNA, DNA-molekylens mer okända kusin. Varje RNA-sträng kommer att se ut som DNA:t för ett visst virus. Cas9-proteinet kopplar ihop sig med en RNA-sträng, och börja leta efter likadant främmande DNA. Om viruset angriper bakterien igen känner Cas9-proteinet igen det och klipper genast sönder det.

– När vi började vårt samarbete kunde vi visa att det verkligen var Cas9 som skar sönder virusens DNA, säger Emmanuelle Charpentier.

De båda forskargrupperna insåg snart att Cas9-proteinet går att programmera, som en dator.

– Vi förstod att vi kan sätta fast vilken bit RNA som helst på proteinet och programmera det att klippa upp en DNA-sträng precis där vi vill. Det var verkligen ett aha-ögonblick. Vi såg på varandra och sa: det här skulle vara ett fantastiskt redskap för gentekniken, säger Jennifer Doudna.

Det var precis ett sådant verktyg som saknades. När forskare vill ändra på en gen så kan de utnyttja cellens förmåga att reparera skador på DNA-molekylen genom att bygga in ny genetisk information. Med tidigare tekniker var det dyrt, omständligt, tidskrävande och svårt att klippa upp DNA-spiralen på exakt rätt ställe.



– Men bakterierna har uppfunnit en mekanism som var redo att användas. CRISPR-Cas9-systemet fungerade som vi ville, säger **Emmanuelle Charpentier**.

Jennifer Doudna och Emmanuelle Charpentier publicerade sina resultat i tidskriften Science sommaren 2012.

– Det som hände sedan hade jag inte kunnat föreställa mig i mina vildaste drömmar, säger Jennifer Doudna.

Fältet fullkomligt exploderade. Eftersom CRISPR-Cas9-tekniken är enkel och mycket effektiv började den användas av forskargrupper i hela världen, och nu publiceras många nya resultat varje vecka.



Ett halvår efter Emmanuelle Charpentiers och Jennifer Doudnas första artikel lyckades **Feng Zhang** vid Broad-institutet vid MIT i Boston att använda CRISPR-Cas9-systemet även i flercelliga organismer. Han ansökte och fick också patent för att använda tekniken i växter, djur och människor, något som Jennifer Doudna och Berkeleyuniversitetet har ifrågasatt.

Emmanuelle Charpentier har kvar sin professur vid Umeå universitet, men arbetar också vid Helmholtzcentret i Braunschweig i Tyskland. I oktober tillträder hon som föreståndare för en forskningsavdelning vid Max Planck-institutet för infektionsbiologi i Berlin. Hon och Jennifer Doudna har fått många priser och utmärkelser för sin upptäckt. Båda har, liksom Feng Zhang, startat var sitt företag för att utveckla medicinska tillämpningar och behandlingar med CRISPR-Cas9.

– Allt detta tar mycket tid. När jag kom till Umeå 2008 ville jag verkligen få tid och möjlighet att fokusera på forskningen, men sedan har allt gått så fort. Men jag känner mig verkligen hedrad över att få vara delaktig i detta, säger Emmanuelle Charpentier.

Både hon och Jennifer Doudna hoppas om att vi kommer att kunna behandla svåra genetiska sjukdomar med CRISPR-Cas9 inom tio år.

– Våra finansiärer vill alltid att vi ska lägga resurser på forskning som kan bota cancer eller Alzheimers och liknande. Jag förnekar inte att sådant är viktigt. Men folk måste förstå att en del verkligt viktiga upptäckter kommer ur forskning som inte har ett mål, där vi bara försöker förstå hur saker fungerar. Då kan det ske otroliga saker. Det var fallet här, säger Jennifer Doudna.

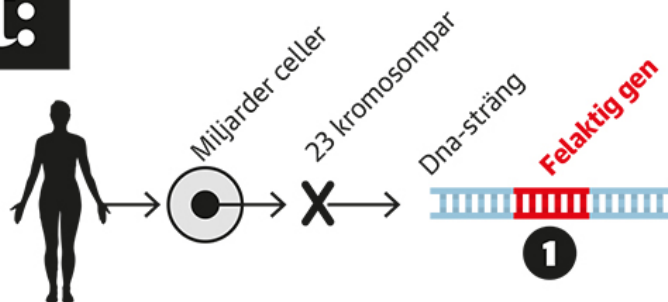
Bilder i text av Eva Tedesjö, Umeå universitet och Justin Knight.



Sök och ersätt: sjuk gen

CRISPR-Cas9 kan användas för att bota sjukdomar genom att leta reda på och byta ut trasiga gener.

Grafik: Stefan Rothmaier



1 Arvsmassan i kroppens celler består av dna-molekyler och innehåller omkring 20 000 gener. Varje gen är ett recept för ett specifikt protein. Det finns runt 6 000 kända sjukdomar som beror problem eller skador på en eller flera gener som leder till att kroppen inte kan tillverka ett visst protein eller gör det felaktigt.

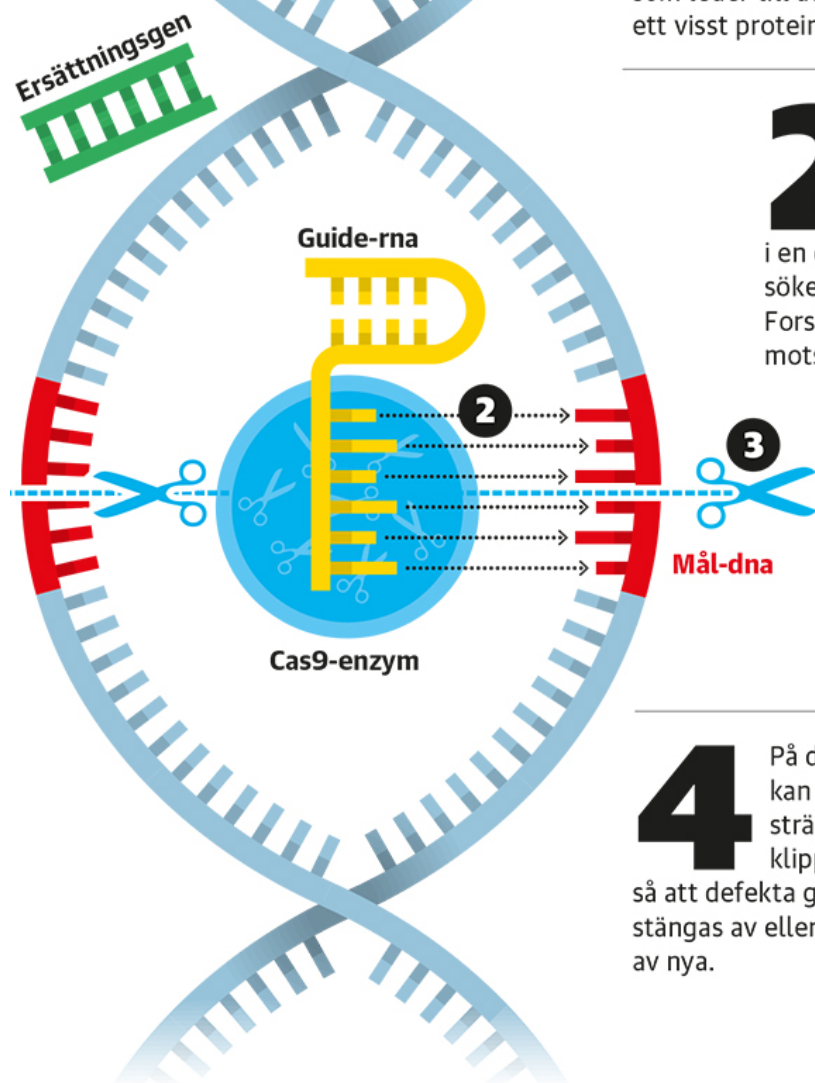


2 Rna-molekyler är ett slags arbetskopior av dna med uppgift att transportera genetisk information kors och tvärs i en cell. Rna-sekvensen på Cas9-proteinet söker upp den gen där den passar in. Forskarna kan tillverka rna-strängar som motsvarar en förutbestämd plats i arvsmassan.

3 Proteinet Cas9 använder rna-molekylen för att söka rätt på det dna som matchar signalementet. När Cas9 får en träff knipsar den av dna-molekylen på exakt rätt ställe.

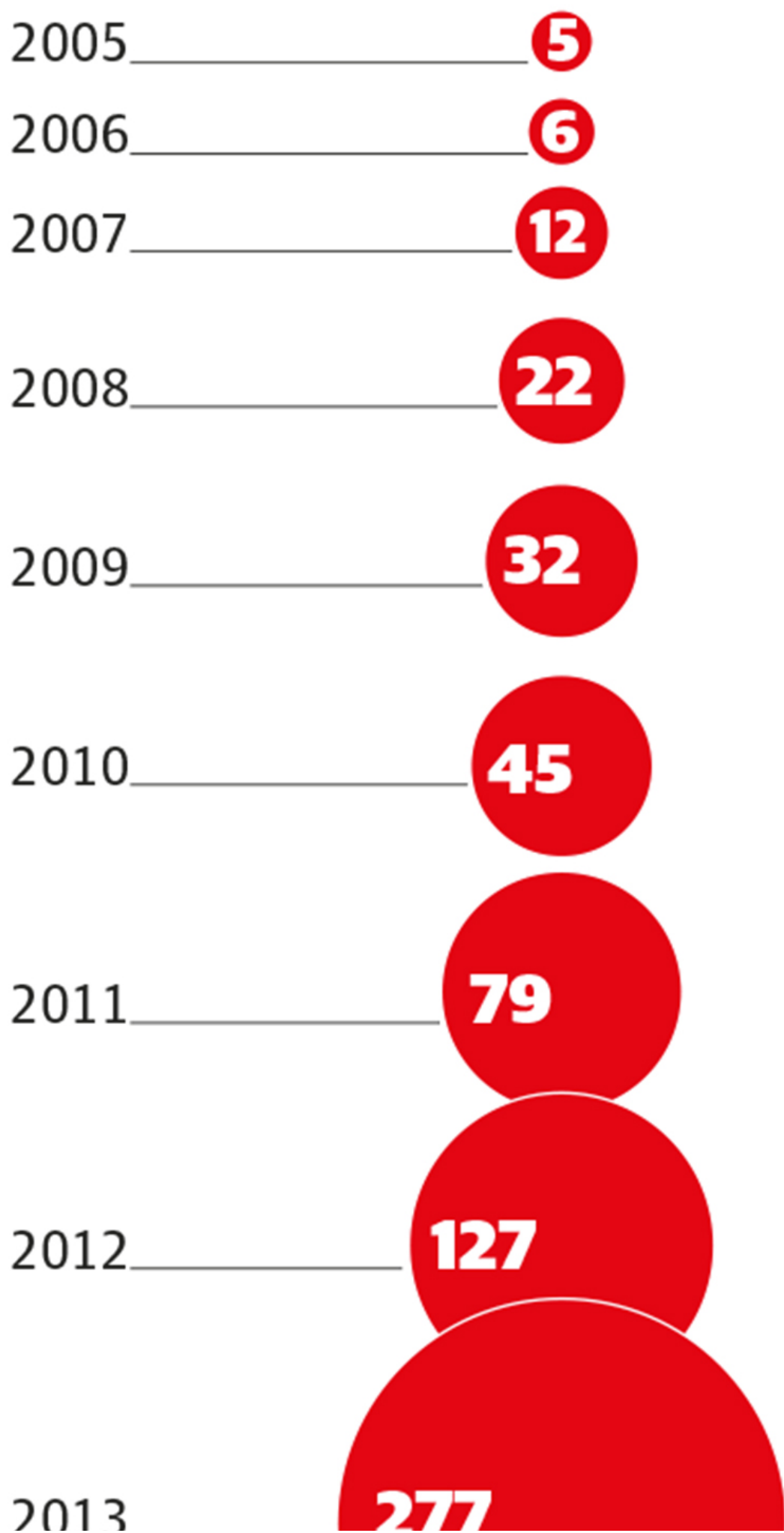


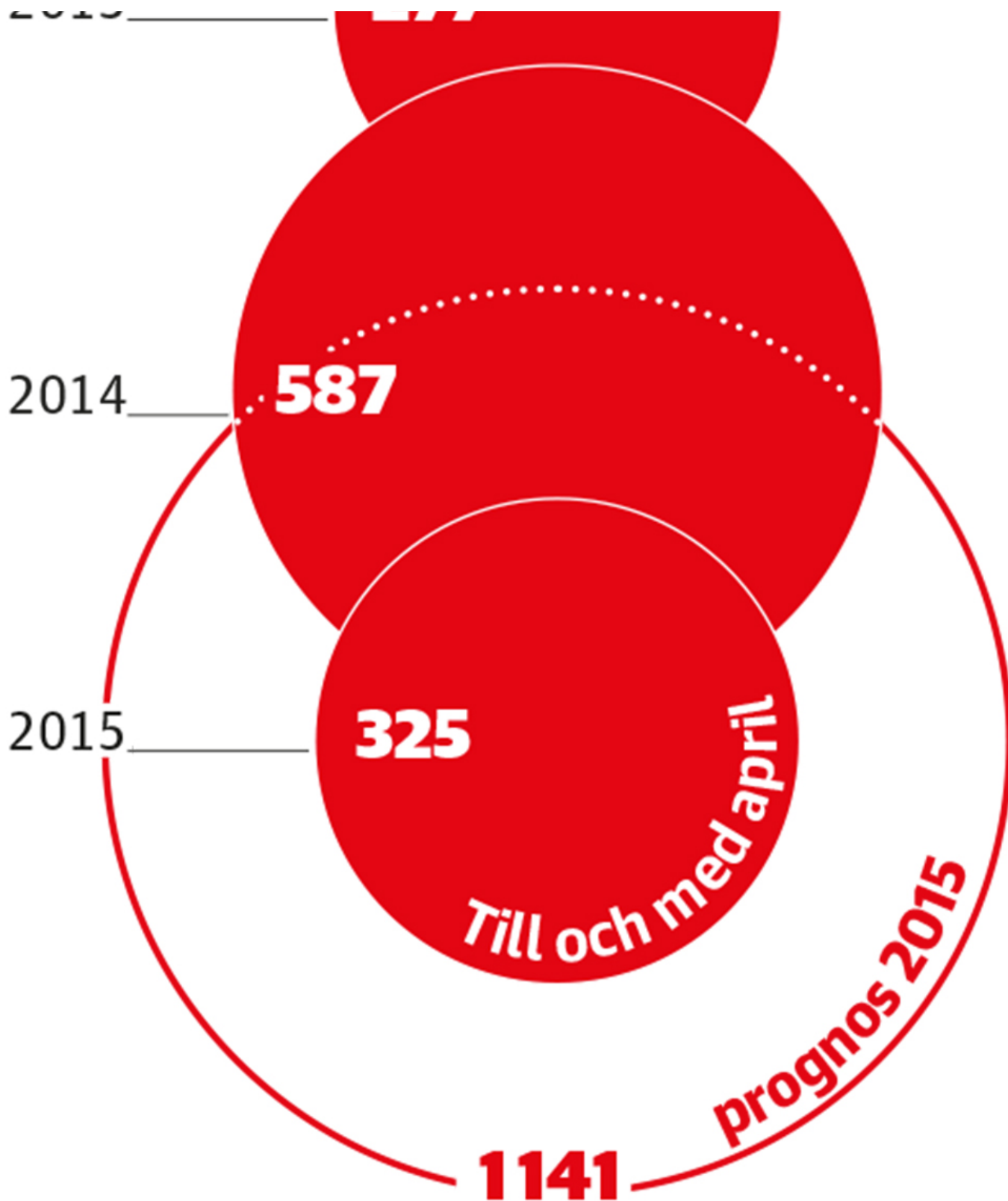
4 På detta sätt kan dna-strängen klippas upp så att defekta gener kan stängas av eller ersättas av nya.



Svårt att läsa texten? Klicka här [1]

Antal vetenskapliga artiklar om CRISPR





Maria Gunther
maria.gunther@dn.se

LÄNKAR I ARTIKELN

1. /Documents/Grafik_CRISPR.pdf

