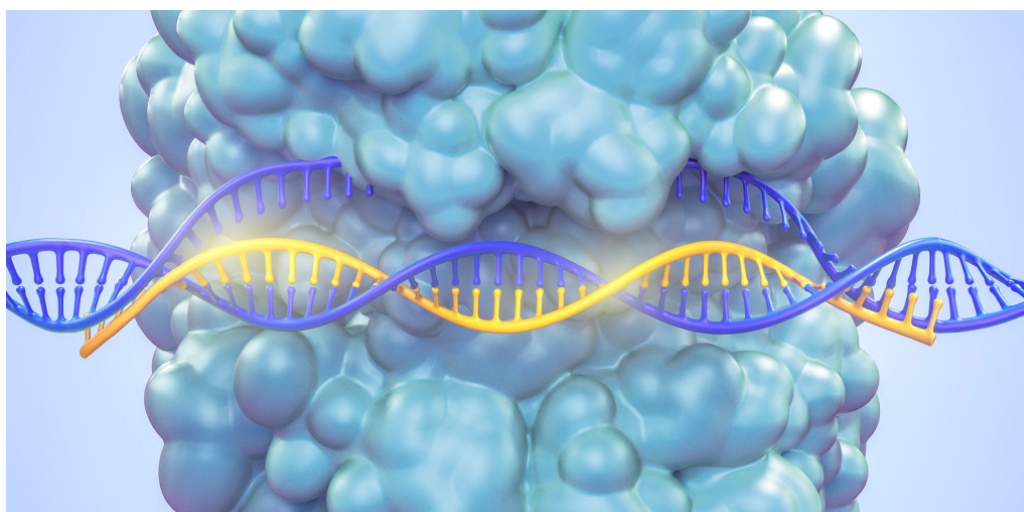

CRISPR mindre presist enn først antatt

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

RUTH HALSNE

Tidsskriftet

CRISPR-metoden og andre genredigeringsverktøy prøves ut ved mange sykdommer. En ny studie tyder på at metoden kan gi genmutasjoner langt fra redigeringsstedet.



Illustrasjonsfoto: Science Photo Library / NTB scanpix

Det er knyttet store forventninger til genredigeringsmetoden CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). CRISPR kan benyttes i alle typer celler, og er billigere og mer effektiv enn mange andre metoder. I kliniske studier brukes CRISPR-metoden til å modifisere kreftpasienters immunceller for lettere å kunne gjenkjenne og bekjempe kreftceller. Ved undersøkelser av hvor nøyaktig DNA redigeres, er det oftest rapportert om små avvik i umiddelbar nærhet til bruddsonen.

I en studie publisert i tidsskriftet *Nature Biotechnology* undersøkte man hva som skjer i genloci fjernere fra bruddsonen når man benytter CRISPR-metoden (1). Embryoniske stamceller fra hannmus med allelisk diversitet for *PIGA*-locus koblet til kjønnskromosomene fikk innført Cas9 (CRISPR associated protein 9) og gRNA (guide-RNA) spesifikt for eksoner eller introner i *PIGA*-genet. *PIGA*-negative enkeltceller ble selektert, og en DNA-region med opptil 16 kilobaser

ble hentet ut med nukleinsyreamplifisering før den ble sekvensert. Det ble påvist kompliserte, genomiske rearrangeringer med delesjoner langt fra bruddsonen, ofte i kombinasjon med insersjoner. Forsøkene ble gjentatt med embryonale stamceller med et locus der begge allelene var tilgjengelige og i en human, differensiert cellelinje. I alle forsøkene fant man store delesjoner av genetisk materiale og rearrangering av DNA etter bruk av CRISPR-metoden. Forfatterne konkluderer med at de genetiske endringene ikke er begrenset til redigeringsstedet. De ser for seg at når man redigerer celler i klinisk kontekst, kan det oppstå situasjoner der man introduserer mange mulig patogene mutasjoner som samlet kan føre til kreft.

– Denne studien er en av flere som avdekker utfordringer knyttet til nye genredigeringsverktøy, sier Arne Klungland, som er forskningsleder ved Avdeling for mikrobiologi ved Oslo universitetssykehus.

– CRISPR er en svært effektiv metode for å korrigere et gen, men den vil også kunne endre genomsekvensen et annet sted, sier Klungland. Han understreker likevel at metoden fortsatt er ny, og at det stadig gjøres fremskritt for å bedre presisjonen. Blant annet ved at enzymet som lager brudd i DNA-tråden, Cas9, er forbedret slik at det kan lage enkelttrådbrudd i stedet for dobbelttrådbrudd. Det vil stimulere andre og mer presise reparasjonsmekanismer, som igjen fører til færre uønskede feil [\(2\)](#).

– CRISPR-metoden er allerede tatt i bruk i somatisk genterapi, og den har et stort potensial for en rekke applikasjoner innenfor genterapi, bl.a. ved Huntingtons sykdom, sier Klungland.

LITTERATUR

1. Kosicki M, Tomberg K, Bradley A. Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol* 2018; 36: 765–71. [PubMed][CrossRef]
2. Gao Y, Wu H, Wang Y et al. Single Cas9 nickase induced generation of NRAMP1 knockin cattle with reduced off-target effects. *Genome Biol* 2017; 18: 13. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 21. januar 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0850

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. mars 2026.