
Genterapi ved medfødt fenylketonuri

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

RUTH HALSNE

Tidsskriftet

In vivo genomredigering i mus med fenylketonuri ga normale fenylalaninnivåer.



Illustrasjon: Kristina Stedul-fabac / NTB Scanpix

Medfødte varianter i genet som koder for fenylalanindehydroksylase kan gjøre hydrolaseenzymet inaktivt, slik at fenylalanin akkumulerer til toksiske nivåer i leveren. En forbedret CRISPR-metode for genterapi gjenopprettet enzymaktivitet og normaliserte fenylalaninnivåene i mus med fenylketonuri (1).

I studien ble genredigeringsvektorer testet i leverorganoider før de ble injisert i mus med fenylketonuri. Musene var homozygote for en sykdomsvariant der basen tymidin (T) var erstattet med cytosin (C), som forårsaket aminosyreendring. Ved å hekte på cytosindeaminase, et enzym som katalyserer deaminering av cytosin, på det allerede eksisterende CRISPR-Cas-systemet,

klarte man å korrigere DNA-sekvensen uten å kutte i DNA. Deamineringen sørget for baseendring fra C:G til T:A av sekvensen, noe som igjen førte til gjenopprettelse av enzymaktiviteten. Uskadeliggjort adenovirus ble brukt til å levere vektorer med leverspesifikk promotor for uttrykk. Neste generasjons sekvenseringsmetode viste at DNA ble korrigert i 60 % av cellene.

– Denne studien viser at genterapi kan bli en mulig behandling av fenylketonuri i fremtiden, sier Jens Jørgensen og Asbjørg Stray-Pedersen, som begge er overleger ved Nyfødtscreeningen, Oslo universitetssykehus.

– Metoden er elegant og skiller seg fra annen CRISPR-Cas-metoder for genomredigering ved at det bare er én enkeltbase som endres, og at cellens eget reparasjonsmaskineri tar seg av resten, uten at DNA-tråden klippes. Dermed er risikoen for effekter på andre deler av DNA redusert.

I første omgang kan selekterte pasienter med fenylketonuri forårsaket av visse typer missensmutasjoner være kandidater for slik behandling, mener de to. For eksempel vil pasienter med en av de hyppigste variantene av fenylketonuri i Norge, R408 W, som skyldes missensmutasjonen c.1222 C>T, være mulige kandidater for en slik behandling i fremtiden. Denne sykdomsvarianten er en alvorlig variant av fenylketonuri og forekommer hos ca. 12 % av pasientene. Celledeling i lever er essensielt for at metoden skal fungere optimalt. Det er naturlig å tenke at genredigering må skje tidlig i livet, sier Jørgensen og Stray-Pedersen.

LITTERATUR

1. Villiger L, Grisch-Chan HM, Lindsay H et al. Treatment of a metabolic liver disease by in vivo genome base editing in adult mice. Nat Med 2018; 24: 1519–25. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 27. mai 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0248
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 26. mars 2026.