

FreeNovation: Gewinner 2020 ^[1]

In der Ausschreibungsrunde 2020 wurden von einer hochkarätigen internationalen Jury 10 Projekte in drei Fachgebieten ausgewählt: Jenseits von CRISPR: Werkzeuge und Therapeutika; Ungewöhnliche Arzneiformen für neue Therapeutika: Vektoren, Konjugate, neuartige Gerüste; Genetische Grundlagen und molekulare Mechanismen der Entwicklung von Allergien.

Tab:

Jenseits von CRISPR ^[2]

Ein bakterielles Transfersystem für CRISPR-Cas9-Gentherapie

Prof. Dr. Alexandre Persat, Global Health Institute and Institute of Bioengineering, EPFL
<https://www.p-lab.science/> ^[3]

Mit der CRISPR Technologie ist eine breite Anwendung der Gentherapie näher gerückt. Der Transfer der CRISPR-Cas9-Maschinerie in das Zielgewebe eines Patienten stellt jedoch immer noch ein Hindernis für die therapeutische Umsetzung dar. Wir schlagen eine Alternative zu viralen Vektoren vor, indem wir die Fähigkeit bestimmter Bakterien nutzen, grosse DNA-Fragmente in Wirtszellen zu übertragen. Unser Ansatz besteht darin, eine spezifische physische Bindung dieser Bakterien an die Zielzellen herzustellen und dadurch den DNA-Transfer zu stimulieren. Um dies zu erreichen, werden wir synthetische Erkennungsstellen (sogenannte Adhäsine) freilegen, die Oberflächenmarker der Zielzelle an der bakteriellen Zelloberfläche binden. Diese Verbesserungen können das Potenzial der Geneditierung erweitern und therapeutisch nutzbar machen.

Auf dem Weg zur therapeutischen Anwendung von CRISPR/Cas9 Genom-Editing im Gehirn

Dr. Desiree Boeck, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich
<https://schwanklab.org> ^[4]

Genetische Mutationen tragen stark zum Auftreten und Fortschreiten vieler Gehirnerkrankungen bei. In vivo CRISPR/Cas9 Genom-Editing ist daher eine vielversprechende Strategie zur Behandlung dieser Krankheiten. Im Rahmen von

FreeNovation wollen wir krankheitsverursachende Mutationen gezielt in Neuronen oder Gliazellen mittels in vivo CRISPR/Cas9 Editing umkehren. Zur Etablierung von CRISPR/Cas9 als Therapie für diverse Gehirnerkrankungen verwenden wir Mausmodelle für das CACH-Syndrom (Glia-spezifisch) und Dravet-Syndrom (Neuron-spezifisch).

Identifizierung von Modulatoren der Prionenübertragung mittels eines CRISPR screens

Dr. Elena De Cecco, Institute of Neuropathology, University Hospital Zurich.

<http://www.en.neuropathologie.usz.ch> [5]

Neurodegenerative Erkrankungen stellen eine ernsthafte Bedrohung für die menschliche Gesundheit sowie eine soziale und wirtschaftliche Belastung dar. Das mangelnde Verständnis ihrer molekularen Mechanismen hat es bisher erschwert, neue Therapeutika gegen die Degeneration des Gehirns zu finden. Wir werden mit einem grossen Screening untersuchen, wie Prionen, die Erreger einer verheerenden Klasse von neurodegenerativen Krankheiten, sich im Gehirn ausbreiten. Insbesondere werden wir untersuchen, welche Gene die Übertragung von Prionen von kranken auf gesunde Zellen entweder fördern oder blockieren. Die so identifizierten Gene könnten wichtige therapeutische Ansätze ergeben, um das Fortschreiten dieser Krankheiten zu verhindern.

Kontextabhängige Steuerung der Transkription durch das CRISPR-Cas13-System

Prof. Dr. Isabelle Mansuy & Dr. Bogdan Mateescu, Brain Research Institute, University of Zürich

<https://www.hifo.uzh.ch/en/research/mansuy.html> [6]

Die Entwicklung von Genom-Editiertechniken auf der Grundlage des CRISPR/Cas9-Systems hat die Biologie revolutioniert. Mit neuen Versionen des Systems ist es nun möglich, nicht nur die DNA (das Genom), sondern auch die aus der Transkription der DNA resultierende RNA (das Transkriptom) zu manipulieren. Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung eines "intelligenten" Transkriptom-Kontrollsystems, das auf dem CRISPR/Cas13-System basiert, um je nach Zelltyp eine spezifische RNA-Signatur zu modulieren. Diese neue Methode wird eine bisher unerreichte Spezifität und Flexibilität für den zukünftigen therapeutischen Einsatz bieten.

Ungewöhnliche Formen [7]

Virale Dimere zur Steigerung der DNA-Transportkapazität in der Gentherapie

Dr. Jörg Schreiber, ETH Zürich, Department Biosysteme

<https://bsse.ethz.ch/synbio> [8]

In der modernen Gentherapie wird DNA durch Viren in die zu reparierenden Zielzellen eingeschleust. Dafür wird oft der Adeno-assoziierte Virus (AAV) verwendet, weil er eine langanhaltende Proteinproduktion vermittelt und praktisch keine unerwünschten Mutationen auslöst. Leider kann AAV nur DNA transportieren, die kürzer als etwa 5000 Basen ist. Dies ist für viele gentherapeutische Anwendungen nicht ausreichend. Bisher wurden längere Gene deshalb auf zwei virale Partikel verteilt. Wenn beide dieselbe Zielzelle transduzieren, kann das gesamte Gen von den Zellen selbst wiederhergestellt werden. Oftmals erreicht aber nicht jeder der beiden Viren jede einzelne Zelle, was zu Fehlern führt. Um zu garantieren, dass alle transduzierten Zellen die DNA von beiden Viren erhalten, werden wir fest verbundene virale Dimere herstellen. Dazu werden wir die dimerisierenden Bereiche anderer natürlicher Proteine in der Virusoberfläche verankern und danach mit Hilfe von fluoreszierenden Reportergenen untersuchen, ob diese Strategie effektiver ist als die herkömmliche mit viralen Monomeren. Sollte dies der Fall sein werden wir versuchen Therapieansätze zur Duchenne-Muskeldystrophie, in der ein Gen länger als 5000 DNA Basenpaare mutiert ist, zu verbessern.

Induzierbarer, funktioneller Protein-Austausch als neue gentherapeutische Strategie gegen Virusinfektionen

Prof. Dr. Karin Metzner, Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

http://www.en.infektiologie.usz.ch/research/research_groups/pages/karin-... [9]

Viren benötigen Wirtszellen und deren Proteine zu ihrer Vermehrung, daher ist die Blockade eines zellulären Proteins eine mögliche therapeutische Strategie. Da zelluläre Proteine auch wichtige physiologische Aufgaben haben, geht ihre Blockade nicht selten mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Wir möchten ein neues Konzept zur Bekämpfung von Virusinfektionen etablieren, bei dem ein zelluläres Protein gegen eine mutierte Proteinvariante regulierbar ausgetauscht werden kann, so dass die physiologischen Funktionen erhalten bleiben, aber Viren diese Proteinvariante nicht mehr für ihre Vermehrung nutzen können und somit gehemmt werden. Hierfür wird unser gentherapeutischer Vektor Tetrazyklin-Derivat abhängige Regulatoren enthalten, womit die Blockade des zellulären Proteins und die Produktion der Proteinvariante nahezu stufenlos gesteuert und den jeweiligen therapeutischen Bedingungen angepasst werden kann.

Mit synthetischer Biologie zu genkodierte Lipopeptid-Antibiotika

Dr. Anna Vagstad, ETH Zurich, Institute of Microbiology

<https://micro.biol.ethz.ch/research/piel.html> [10]

Peptidtherapeutika bieten bezüglich Zielspezifität und synthetischer Zugänglichkeit besondere Vorteile. Genkodierte Peptidbibliotheken bieten attraktive Möglichkeiten, verschiedene Peptidsequenzen für die Arzneimittelentwicklung zu erzeugen. Allerdings sind Peptide, die nur aus Standardaminosäuren bestehen, wegen ihrer Instabilität nur eingeschränkt verwendbar.

Dank der jüngsten Errungenschaften im Bereich des Genom-Mining werden eine zunehmende Zahl von Enzymen zur posttranslationalen Modifikation verfügbar. Sie ermöglichen es, genkodierte Peptide während der Biosynthese zu diversifizieren und so die Stabilität und Bioaktivität zu verbessern. Inspiriert durch klinisch verwendete Lipopeptid-Antibiotika und die zunehmende Gefahr durch Antibiotikaresistenz-Erreger werden wir eine Methode der synthetischen Biologie entwickeln, um solche Enzyme zu nutzen und eine Bibliothek lipidmodifizierter Peptide als potenzielle antibakterielle Wirkstoffe herzustellen.

Allergien ^[11]

Analyse von B-Zellen bei asthmadiskordanten und -konkordanten monozygoten Zwillingen

Dr. Willem van de Veen, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos

http://www.siaf.uzh.ch/Bcell_immunology.html ^[12]

Die Wechselwirkungen zwischen Genotyp und Umwelt bei der Entstehung von Asthma sind nach wie vor kaum verstanden. Es gibt Belege für die genetische Vererbbarkeit von Asthma, jedoch spielen Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei den epigenetischen Faktoren, die mit dem Krankheitsverlauf zusammenhängen. Der Vergleich von asthmakonkordanten und -diskordanten Zwillingen ist dabei hilfreich, weil dabei Unterschiede im genetischen Hintergrund, der Exposition in der Gebärmutter, grössere Expositionen in der Kindheit, Alter und Geschlecht reduziert sind. Bisher wurde in einer solchen Studienpopulation noch nie das B-Zell-Kompartiment in Bezug auf Asthma verglichen. Wir wollen mit unserem Wissen und unseren Methoden eine sehr gut charakterisierte Gruppe von asthmakonkordanten und diskordanten eineiigen Zwillingen untersuchen, um den relativen Beitrag von Genetik und Umwelt zu Entzündungsreaktionen bei Asthma zu erforschen.

Vom Darm zur Haut: Beeinflusst Pilzbesiedlung die atopische Dermatitis?

Prof. Dr. Marie-Charlotte Brüggli, University Hospital Zurich, University Zurich, Medical Campus Davos

<http://www.en.dermatologie.usz.ch/research/research-groups/pages/research...> ^[13]

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen weltweit. Sie geht mit einer Barriestörung nicht nur der Haut, sondern auch des Gastrointestinaltrakts einher. Pilze besiedeln unsere Haut und unseren Darm. In diesem Projekt untersuchen wir, ob Pilzbestandteile aus dem Darm die atopische Dermatitis, bzw. die mit ihr einhergehende Entzündungsreaktion im Körper beeinflussen können. Eine Verbindung zwischen Pilzbesiedlung im Darm und Entzündung in der Haut könnte eine Türe zu neuen Therapieansätzen öffnen.

Molekulare Merkmale der nicht-läsionalen Haut bei atopischer Dermatitis

Dr. Yasutaka Mitamura, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos

<https://www.siaf.uzh.ch/> ^[14]

Atopische Dermatitis stellt eine der höchsten Belastungen für das Gesundheitssystem dar. Es besteht daher ein Bedarf an neuartigen Therapien und Biomarkern. Die Mechanismen, wie die Homöostase bei nicht geschädigter Haut erhalten wird, ist noch unklar. Das Ziel dieses Projekts ist es, molekulare Wege und Biomarker zu identifizieren, die für die Erhaltung nicht geschädigter Haut wichtig sind, und so therapeutische Ansätze zu finden, um die Bildung von Hautläsionen oder deren Wiederauftreten zu vermeiden.

Source URL: <https://www.novartis.ch/de/novartis-in-der-schweiz/medizin-neu-denken/forschungsfoerderung/freenovation/gewinner-2020>

Links

[1] <https://www.novartis.ch/de/novartis-in-der-schweiz/medizin-neu-denken/forschungsfoerderung/freenovation/gewinner-2020>

[2] <https://www.novartis.ch/novartis-in-der-schweiz/medizin-neu-denken/forschungsfoerderung/freenovation/gewinner-2020#tab-1>

[3] <https://www.p-lab.science/>

[4] <https://schwanklab.org>

[5] <http://www.en.neuropathologie.usz.ch>

[6] <https://www.hifo.uzh.ch/en/research/mansuy.html>

[7] <https://www.novartis.ch/novartis-in-der-schweiz/medizin-neu-denken/forschungsfoerderung/freenovation/gewinner-2020#tab-2>

[8] <https://bsse.ethz.ch/synbio>

[9] http://www.en.infektiologie.usz.ch/research/research_groups/pages/karin-metzner.aspx

[10] <https://micro.biol.ethz.ch/research/piel.html>

[11] <https://www.novartis.ch/novartis-in-der-schweiz/medizin-neu-denken/forschungsfoerderung/freenovation/gewinner-2020#tab-3>

[12] http://www.siaf.uzh.ch/Bcell_immunology.html

[13] <http://www.en.dermatologie.usz.ch/research/research-groups/pages/research-group-8.aspx>

[14] <https://www.siaf.uzh.ch/>