

Újabb lépés a pontosabb DNS-szerkesztés felé

A DNS mesterséges módosítására már évtizedek óta vannak módszereink, a modern génszerkesztés új korszakát azonban a CRISPR-Cas rendszerek genom módosításra történő kifejlesztése hozta el. A 2010-es évek elejétől ezek az eszközök lehetővé tették, hogy célzottan azonosítsuk és módosítsuk a genom egy-egy szakaszát. Ennek ma már számos kutatási és biotechnológiai alkalmazása van: betegségek genetikai okainak vizsgálatától és sejtek módosításától kezdve új terápiás lehetőségek fejlesztéséig.

A DNS szerkesztése még sosem volt ilyen könnyű: az új generációs CRISPR-Cas rendszerekkel a genom egyre nagyobb része válik elérhetővé, miközben a beavatkozások pontossága és sokfélesége is folyamatosan nő. A legprecízebb megközelítések egyike a prime editing, amely tervezett bázismódosításokat tesz lehetővé. A módszer sok esetben biztonságosabb, mint a kettős szálú DNS-törésen alapuló hagyományos CRISPR-megoldások.

A prime editing egyik korlátja azonban, hogy a szerkesztéshez használt Cas-fehérjének a megfelelő helyen kell felismernie a DNS-t. Ehhez nemcsak a célzott szekvencia, hanem egy közvetlenül mellette található rövid DNS-motívum, az úgynevezett PAM jelenléte is szükséges. A Cas12a enzimek esetében ez a felismerési követelmény viszonylag szigorú, ezért számos potenciális célpont – például egy betegséghez kapcsolódó mutáció – kívül esik a szerkeszthető tartományon.

A HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont Génreguláció Kutatócsoport munkatársai ezt a korlátot igyekeztek feloldani. Több, módosított Cas12a-változatot vizsgáltak, amelyek közül a flexiAsCas12a bizonyult a leghatékonyabbnak. A módosított fehérje a korábbinál rugalmasabban ismeri fel a PAM-szekvenciákat, használatával az ismert humán patogén pontmutációk közel 96 százaléka elérhetővé válik – ez jelentős növekedés a vad típusú AsCas12a-alapú rendszerek mintegy 27 százalékos lefedettségéhez képest.

A világon számos kutatócsoport dolgozik azon, hogy a Cas12a-enzimek PAM-igénye a Cas9-éhez hasonlóan rugalmassá váljon. Az elmúlt években több kutatócsoport is hozott létre lazított PAM-felismerésű Cas12a-variánsokat, amelyek egymást kiegészítve más-más célpontokat tesznek elérhetővé. A HUN-REN kutatói által fejlesztett flexiAsCas12a több Cas12a-variáns ötvöztetésével jött létre. A magyar kutatók számítása szerint a ma elérhető variánsok együttesen már a lehetséges négybetűs PAM-szekvenciák csaknem felét lefedik, ami korábban elképzelhetetlen volt egyetlen Cas12a-ortológ esetében.

Varga Éva és munkatársai azt is igazolták, hogy a kibővített target felismerés beépíthető működő prime-editing rendszerekbe emlős sejtekben. Az eredmény így nem csak egy újabb Cas-fehérje variáns, hanem a precíz génszerkesztés számára elérhető célpontok körének bővítése. Ennek gyakorlati jelentőségét több tényező is növeli. A Cas12a-alapú rendszerek jellemzően kevesebb nem kívánt, célponton kívüli módosítást (úgynevezett off-target hatást) okoznak, mint a leggyakrabban használt SpCas9 nukleáz, ráadásul könnyebben alkalmazhatók több célszekvencia egyidejű elérésére. A kutatási eredmények szerint a gyakorlati alkalmazhatóság még célpontfüggő, és a variáns megválasztását, valamint a rendszer paramétereit minden esetben hozzá kell igazítani az adott célszekvenciához.

A következő fontos kérdés annak meghatározása lesz, hogy az új változatok milyen hatékonysággal és pontossággal alkalmazhatók különböző sejttypusokban és a klinikumban.

A tanulmány a [Genome Biology folyóiratban jelent meg](#).

doi: 10.1186/s13059-026-04249-x

Sajtókapcsolat:

- HUN-REN Kommunikáció
- media@hun-ren.hu

Eredeti tartalom: HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat

Továbbította: Helló Sajtó! Üzleti Sajtószolgálat

Ez a sajtóközlemény a következő linken érhető el:

<https://hellosajto.hu/?p=32898>