

DE MENS

DNA-schakelaars kunnen genen heel precies aan- en uitzetten, zelfs in specifieke organen

26 oktober 2024 Andrei Stiru 2 min. lezen

Wetenschappers hebben kunstmatige intelligentie (AI) ingezet om een soort ‘DNA-schakelaars’ te creëren. Deze schakelaars, die als een soort biologische dimmer werken, kunnen genen heel precies aan- en uitzetten in specifieke weefsels.

Een internationaal onderzoeksteam, met wetenschappers van The Jackson Laboratory, het Broad Institute en Yale University, publiceerde hun bevindingen in het wetenschappelijke vakblad [Nature](#). Hun methode maakt het mogelijk om genen alleen daar aan te zetten waar ze nodig zijn – bijvoorbeeld alleen in de lever of alleen in de hersenen. “Het bijzondere aan deze synthetisch ontworpen elementen is dat ze een opmerkelijke specificiteit vertonen voor het doelceltype waarvoor ze zijn ontworpen”, zegt Ryan Tewhey, co-auteur van de studie. “Dit biedt ons de mogelijkheid om de expressie van een gen in slechts één weefsel te verhogen of verlagen zonder de rest van het lichaam te beïnvloeden.”

‘Taal’ van genetische schakelaars

Maar hoe werkt dit allemaal? In [ons DNA](#) zitten van nature al duizenden schakelaars, ook wel cis-regulerende elementen (CRE’s) genoemd. Deze zorgen ervoor dat bepaalde genen alleen actief zijn waar en wanneer ze nodig zijn. Tot nu toe was het echter een raadsel hoe deze schakelaars precies werkten – een beetje zoals het proberen te begrijpen van een taal zonder woordenboek. “Dit beperkte ons vermogen om gentherapieën te ontwerpen die alleen effect hebben op bepaalde celtypen in het menselijk lichaam”, zegt co-auteur Rodrigo Castro. De onderzoekers gebruikten deep learning, een vorm van AI, om de ‘taal’ van CRE’s te ontrafelen. Ze voerden honderdduizenden DNA-sequenties in het systeem en lieten de AI analyseren hoe deze schakelaars in verschillende celtypen werkten.

“Dit project stelt in wezen de vraag: ‘Kunnen we de code van deze regulerende elementen leren lezen en schrijven?’, zegt Steven Reilly, een van de hoofdauteurs van het onderzoek. “Als we het bekijken in termen van taal, dan is de grammatica en syntaxis van deze elementen slecht begrepen, dus probeerden we machine-leermethoden te ontwikkelen die een complexere code konden leren dan we zelf konden.”

AI kan kunstmatige CRE's maken

Nadat de AI de CRE's had bestudeerd, ontwikkelden de onderzoekers vervolgens CODA (Computational Optimization of DNA Activity), een platform dat volledig nieuwe DNA-schakelaars kan ontwerpen. Tot verbazing van de wetenschappers werkten de kunstmatige schakelaars nog beter dan hun natuurlijke tegenhangers. Ze waren niet alleen heel precies in het activeren van genen in specifieke weefsels, maar zorgden er ook actief voor dat de genen in andere weefsels uitgeschakeld bleven. Om de effectiviteit te testen, gebruikten de onderzoekers eerst gekweekte cellen, en later zebrafissen. Ze brachten bij die laatste onder meer een kunstmatige schakelaar in die een fluorescerend eiwit moest activeren in de lever. Het resultaat was spectaculair: alleen de lever lichtte op, terwijl de rest van de vis donker bleef.

Stap richting betere behandelingen

Deze technologie opent deuren die tot voor kort stevig op slot zaten. Voor gentherapie betekent dit dat behandelingen veel gericht kunnen worden uitgevoerd. Een gen dat bijvoorbeeld alleen in levercellen aan moet gaan, kan nu veel preciezer worden aangestuurd zonder andere organen te beïnvloeden. Het onderzoek zou in de toekomst mogelijk kunnen leiden tot effectievere behandelingen voor genetische aandoeningen, waarbij artsen veel nauwkeuriger kunnen sturen welke genen waar actief worden.

“Dergelijke hulpmiddelen zullen waardevol zijn voor fundamenteel onderzoek, maar kunnen ook belangrijke biomedische implicaties hebben, waarbij je deze elementen kunt gebruiken om de genexpressie in zeer specifieke celtypen te controleren voor therapeutische doeleinden”, zegt Tehwey. De onderzoekers benadrukken echter dat er nog veel werk verzet moet worden voordat deze technologie in de klinische praktijk kan worden toegepast. Maar de eerste stap naar een nieuwe generatie gentherapieën is gezet.

Bronmateriaal

["Machine-guided design of cell-type-targeting cis-regulatory elements"](#) -

Afbeelding bovenaan dit artikel: Sangharsh Lohakare / Unsplash

Bron: [DNA-schakelaars kunnen genen heel precies aan- en uitzetten](#)

Auteur: Andrei Stiru

26 oktober 2024

