

GENETYKA

PODSTAWĄ POSTĘPU MEDYCyny

POCZĄTKI NIE BYŁY ŁATWE...

Człowiek to nie muszka owocowa, niemożliwe jest badanie genów człowieka - to wypowiedź jednego z decydentów przeciwnych utworzeniu Instytutu Genetyki Człowieka PAN przed 40 laty. Podobnie pomylili się Nobliści w 1976 roku apelując o wstrzymanie badań nad rekombinacją DNA. Hasło - inżynieria genetyczna to zwykła ruletka, nie potwierdziło się, a wręcz przeciwnie w ciągu ostatnich 40 lat rekombinacyjne szczepionki i leki ratują zdrowie i życie milionom ludzi na świecie.

Prowadzone są badania nad wykorzystaniem modyfikowanych komórek macierzystych do produkcji ścięgien, kości czy całych narządów.

Niemożliwe stało się możliwym dzięki dynamicznemu rozwojowi technik biologii molekularnej i szybkiemu ich wdrażaniu do praktyki klinicznej. Poznanie sekwencji całego genomu, które pierwotnie kosztowało 3 miliardy dolarów wykonywane jest obecnie dla celów diagnostycznych w cenie zaledwie tysiąca dolarów. Jednak czy zdajemy sobie sprawę, jaką „cenę” przyjdzie nam zapłacić za znajomość przyszłości genetycznej?

JAK OBECNIE GENETYKA JEST WYKORZYSTYWANA W MEDYCYNIE?

DIAGNOSTYKA GENETYCZNA

Aktualnie trudno wyobrazić sobie właściwą diagnostykę chorób bez szeroko rozumianej nauki jaką jest genetyka. Poznanie ludzkiego genomu i olbrzymi postęp, jaki dokonał się w technologii badań genetycznych pozwolił na zrozumienie molekularnych podstaw wielu chorób. Począ-



Prof. dr med. Jerzy Nowak
Dyrektor Instytutu Genetyki Człowieka
Polskiej Akademii Nauk

kowo techniki molekularne wykorzystywano w rozpoznawaniu chorób genetycznie uwarunkowanych. Obecnie nie ma specjalności w medycynie, która nie stosuje badań genetycznych do diagnostyki chorób, jak i oceny podatności na zachorowania między innymi na nowotwory, cukrzycę, stwardnienie rozsiane, nadciśnienie, miażdżycę, chorobę Parkinsona, Alzheimer.

Testy farmakogenetyczne pozwalają na dobór terapii celowanej w nowotworach płuc, piersi, jelita grubego i czerniaka. Genetyczne testy predykcyjne przebiegu chorób i monitorowania leczenia znajdują zastosowanie w terapii chorób zakaźnych, hipercholesterolemia czy nadciśnienia. Profil genetyczny komórek nowotworowych pozwala na wybór leczenia i daje możliwość monitorowania terapii. Spersonalizowana genetyka medyczna to nie tylko choroby i ich leczenie, ale również profilaktyka otyłości, medycyna sportu - wybór odpowiedniej dyscypliny sportu w zależności od posiadanego profilu genetycznego. Śmiało można stwierdzić, że diagnostyka genetyczna umożliwia obecnie przedobbowe wykrywanie genetycznych czynników predysponu-

jących do rozwoju wielu chorób, co skutkować może profilaktycznym usunięciem narządów jak w przypadku Angeliny Jolie.

CZY TERAPIA GENOWA SPEŁNIA NASZE NADZIEJE?

Spektakularnym osiągnięciem było zastosowanie technologii inżynierii genetycznej do terapii genowej. Terapia genowa polega na uzyskaniu efektu leczniczego poprzez transfer genu terapeutycznego lub naprawie uszkodzonego genu dzięki tzw. „chirurgii genowej”, czyli wycięciu zmutowanej sekwencji i wprowadzeniu na jej miejsce prawidłowej. Efekt leczniczy można uzyskać poprzez hamowanie ekspresji zmutowanych genów dzięki zastosowaniu technologii antysensu polegającej na zablokowaniu translacji za pomocą krótkich komplementarnych oligonukleotydów, tripleksów poprzez łączenie wprowadzonych oligonukleotydów z dwuniciowym DNA, rybozymów – krótkich RNA o zdolnościach enzymatycznego cięcia cząsteczek mRNA, interferencji RNA, czyli potranskrypcyjnego wyłączania genów przez dwuniciową cząsteczkę RNA. Obecnie terapia genowa jest wykorzystywana do leczenia chorób genetycznych będących wynikiem mutacji jednego genu np.: mukowiscydozy, hemofilii A i B, dystrofii mięśniowej Duchenne’a, rodzinnej hipercholesterolemii, fenylketonurii i anemii sierpowatej. Podejmowane są również próby terapii schorzeń takich jak miażdżycę, choroba Parkinsona, Alzheimer – chorób rozwijających się wskutek działania niekorzystnych czynników genetycznych i środowiskowych.

TERAPIA GENOWA NOWOTWORÓW

Najwięcej prób terapii genowej podjęto w leczeniu nowotworów. Efekt terapeutyczny można uzyskać poprzez zwiększenie immunogenności komórek nowotworowych, wzmacnianie aktywności przeciwnowotworowej limfocytów (tzw. szczepionki przeciwrakowe), niszczenie komórek przez tzw. geny samobójcze aktywujące określone leki, hamowanie ekspresji onkogenów, naprawę genów przeciwnowotworowych oraz transfer genów toksyn do komórek nowotworowych. Duże nadzieje wiąże się z hamowaniem genów odpowiedzialnych za tworzenie przerzutów i hamujących wzrost naczyń krwionośnych lub indukujących programową śmierć komórki nowotworowej.

Tworzenie zrekombinowanych genów oraz opracowanie metod transferu nanokapsuł swoiście rozpoznających komórki nowotworowe lub inne komórki docelowe to najbliższa przyszłość i nadzieje na nowe terapie genowe w połączeniu z nanobiotechnologią.

BAKTERIE, ROŚLINY I ZWIERZĘTA TRANSGENICZNE WSPOMAGAJĄ LECZENIE LUDZI

Transfer genu insuliny człowieka do genomu bakterii sprawia, że staje się ona niezwykle wydajnym producentem ludzkiej insuliny. Wydajność produkcji jest nieporównywalna z technologiami wcześniej stosowanymi. Przykładem niech będzie produkcja innego hormonu - somatostatyny, wcześniej otrzymywanego z przysadek mózgowych tysięcy owiec. Obecnie jest ona produkowana z kilku litrów hodowli bak-

Obecnie nie istnieje specjalność w medycynie, w której badania genetyczne nie są stosowane. Genetyka służy zarówno do diagnostyki chorób, jak i oceny podatności na zachorowania między innymi na nowotwory, cukrzycę, stwardnienie rozsiane, nadciśnienie, miażdżycę, chorobę Parkinsona oraz Alzheimer.

Zwierzęta transgeniczne powoli stają się dawcami przeznaczonych do przeszczepów narządów.

terii posiadających gen ludzkiej somatostatyny. Tak uzyskana somatostatyna czy insulina ma jeszcze jedną zaletę - nie wywołuje u człowieka reakcji immunologicznej. Obecnie wiele innych białek takich jak interferon, hormon wzrostu czy białka układu krzepnięcia krwi, trudnych do uzyskania z narządów ludzkich lub zwierzęcych otrzymuje się w transgenicznym systemach ekspresji. Komórki roślinne z genami człowieka służą do wytwarzania przeciwciał lub białek, które mogą być stosowane jako doustne szczepionki przeciwko chorobom szczególnie rozpowszechnionym w krajach o gorszym statusie opieki medycznej.



Prof. dr med. Danuta Januszkiewicz-Lewandowska
Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk, Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Jeszcze bardziej wydajne w produkcji ludzkich białek są zwierzęta transgeniczne, a więc takie, którym wprowadzono geny człowieka. Takie zwierzęce bioreaktory cechują się produkcją wysokiej jakości białka terapeutycznego przy stosunkowo niskich kosztach. Białka te można pozyskiwać z mleka koziego, owczego, krowiego, z moczu, krwi czy nawet z kurzych jaj. Obecnie zwierzęce bioreaktory wyprodukowały już ponad 1000 ludzkich białek. Trwają dalsze prace w celu wprowadzenia ich na rynek w formie leków.

ZWIERZĘTA TRANSGENICZNE W TRANSPLANTOLOGII

Technologia transferu genu pozwala przekraczać granice międzygatunkowe. Zwierzęta transgeniczne powoli stają się dawcami przeznaczonych do przeszczepów narządów, które nie indukują odpowiedzi immunologicznej. Skóra z transgenicznej świni uratowała już życie ciężko poparzonemu górnikom i małym dzieciom. Inne narządy pochodzące z transgenicznej świni takie jak zastawki serca, serce, nerka czy wątroba już wkrótce będą służyły transplantologom dla ratowania ludzkiego życia.

MODYFIKOWANE GENETYCZNIE KOMÓRKI MACIERZYTE

Komórki macierzyste coraz szerzej są wykorzystywane w medycynie do regeneracji wielu narządów i tkanek. Modyfikacje genetyczne służą lepszemu zasiedleniu komórek i ich ukierunkowaniu do rozwoju w określone narządy. Komórki macierzyste po modyfikacjach genetycznych zostały już za-

stosowane w regeneracji mięśnia sercowego po zawale. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem modyfikowanych komórek macierzystych do produkcji ścięgien, kości czy całych narządów takich jak trzustka lub wątroba. Modyfikowane komórki macierzyste mogą służyć także do odtwarzania naturalnych naczyń krwionośnych na biodegradowalnych syntetycznych szkieletach naczyń. Po zasiedleniu i wytworzeniu nowej tkanki naczyń syntetyczne rusztowanie ulega rozpadowi. Modyfikowane genetycznie komórki macierzyste w połączeniu z drukarką 3D posłużą w niedalekiej przyszłości do „wydrukowania” całych narządów – wątroby, nerek, trzustki, a nawet całego serca.

CO PRZYNIESIE NAM PRZYSZŁOŚĆ?

Czy będzie możliwe leczenie chorób poprzez świadomą aktywację genów z interfejsem komputerowym? Nasze myśli, odczucia i emocje mają olbrzymi wpływ na nasz organizm. Czy doczekamy się chwili, że wsparcie softwarowe pozwoli na przekształcenie chemii naszych odczuć w terapeutyczną aktywację mechanizmów genetycznych?