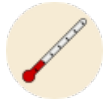


Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona. Prosty językiem. Napisane przez naukowców. Dla globalnej społeczności HD.

Wycinanie i wklejanie DNA: naprawianie mutacji przez "przeredagowanie genomu"



Naukowcy dokonali precyzyjnych zmian w DNA żywego zwierzęcia. Czy to zadziała w przypadku ludzkich chorób genetycznych

Napisany przez Dr Jeff Carroll lipiec 24, 2011

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany lipiec 18, 2011

Co jeżeli możemy edytować DNA pacjentów i całkowicie usunąć mutację choroby Huntingtona? Brzmi jak science fiction, ale nowe badanie na zwierzęcym modelu hemofilii sugeruje, że może działać - a teraz naukowcy HD angażują się w ten temat...

DNA, RNA i białka

Każdy przypadek choroby Huntingtona jest spowodowany mutacją DNA. Kod DNA opisuje się przy pomocy czterech 'liter', które naukowcy określają zasadami. Czterema zasadami są: adenina, cytozyna, guanina i tymina - oznaczane odpowiednio A, C, G i T.

Zazwyczaj, w pobliżu końca genu Huntingtona znajduje się odcinek około 17 powtórzeń zasad C-A-G. U osób z HD odcinek C-A-G jest dłuższy, ze względu na swojego rodzaju zająknięcie. To 'triplet repeat expansion' (ekspansja powtórzeń trypletu), która powoduje HD.

Geny są wzorcem dla wszystkiego, co robi komórka. Są one zawarte w DNA. Kiedy gen jest włączony, najpierw komórka wykonuje 'kopię roboczą' genu, poprzez skopiowanie DNA do cząsteczki wiadomości RNA.

Cząsteczki wiadomości RNA zarządzają budową białek z aminokwasów. W przypadku choroby Huntingtona, uszkodzenia powoduje zmutowane białko huntingtyny - nie gen Huntingtona (z DNA) czy cząsteczka wiadomości RNA.



Edycja genomu używa specjalnych molekularnych nożyczek do wycinania DNA w komórkach w określonych miejscach. Później nowe DNA jest wklejane w miejsce cięcia.

Wyciszanie genów - strzelanie do pośłańca

Wyciszanie genów budzi wiele emocji. W tym podejściu do terapii, specjalnie zaprojektowane cząsteczki znajdują wiadomość RNA genu HD i mówią komórkom, aby pozbyły się tej wiadomości. Sam gen nadal istnieje w DNA każdej komórki człowieka, ale ponieważ wiadomość

jest zniszczona, powstaje mniej zmutowanego białka huntingtyny.

Próbowo poddawanych jest kilka różnych strategii wyciszania RNA huntingtyny, w tym antisense oligonucleotides i interferencja RNA. Więcej na ten temat możesz przeczytać w naszym elementarzu wyciszania genów.

Następna granica - edycja genomu?

Wyciszanie genów jest z pewnością jedną z najważniejszych metod terapeutycznych choroby Huntingtona. Ale co jeśli moglibyśmy pójść dalej i całkowicie usunąć z DNA pacjentów mutację powodującą chorobę Huntingtona?

Do niedawna pomysł wydawał się całkowicie nierealny. Komórki posiadają mechanizmy naprawy zmienionego (lub uszkodzonego) DNA, a każda komórka w organizmie ma takie samo DNA. Pomysł jest o wiele bardziej radykalny niż wyciszanie genów.

Ostatnio jednak, została opracowana technologia zwana **edycją genomu**. W celu przeredagowania DNA komórek, podejście to wykorzystuje specjalnie zaprojektowaną molekularną maszynę zwaną **zinc-finger nuclease** (enzym).

Zinc-finger nucleases to molekuly zawierające dwa specjalne elementy.

Zinc-finger nuclease może rozpoznawać i przyklejać się do specyficznych sekwencji DNA. To pozwala maszynie znaleźć bardzo konkretne miejsce w kodzie DNA. To miejsce może być określone przez naukowca projektującego cząsteczkę.

Kiedy zinc-finger doprowadzą maszynkę do określonego miejsca w kodzie DNA, do akcji wkracza druga część maszyny - 'nuclease' (enzym). Ta mała maszynka wykonuje precyzyjne cięcia w obu niciach DNA.

Komórki nie znoszą przerw w łańcuchach DNA, ponieważ przerwa może prowadzić do szkodliwych mutacji. Więc, gdy występuje przerwa, maszyneria naprawcza komórki próbuje tę przerwę naprawić.

Teraz naprawdę sprytna część. Jeśli do zinc-finger nuclease dołączymy spreparowany kod DNA, system naprawczy komórki może zostać oszukany, i użyć do załatania przerwy dostarczonego, zdrowego DNA.

Edycja genomu pozwala naukowcom rozważać coś, co nigdy wcześniej nie było możliwe - faktyczną zmianę DNA komórki, zakończoną dowolną sekwencją DNA, którą możemy zaprojektować. W skrócie zinc-finger nuclease wykonują cięcia w DNA i następnie w miejsce cięcia może być wklejona inna sekwencja DNA.

Korygowanie hemofilii edycją genomu

” Aby naprawić szkodliwy gen myszy leczono z hemofilii poprzez edytowanie genomu ich żywych komórek.

”

Edytowanie genomu w probówce brzmi bardzo dobrze, ale czy rzeczywiście możemy używać go w leczeniu chorób?

Ostatnie prace grupy prof Katherine High na Uniwersytecie Pensylwania wskazują, że **jest to możliwe**. High bada **Hemofilię**, chorobę zmniejszającą krzepliwość krwi. Złą, ponieważ może prowadzić do niebezpiecznych, niekontrolowanych krwawień.

Hemofilia B u ludzi jest spowodowana mutacją genu F9. F9 jest kluczowym elementem mechanizmu krzepnięcia krwi. Mutacje w genie F9 są rozrzucone - różni ludzie mają mutację w różnych miejscach. Zupełnie inaczej niż w chorobie Huntingtona, gdzie każdy pacjent ma mutację w tym samym miejscu.

Zespół High miał bardzo sprytny pomysł na zastąpienie wadliwych genów F9 za pomocą edycji genomu. Współpracując z firmą Sangamo BioSciences, zaprojektowali zinc-finger nuclease tak, aby cięcie zostało wykonane na samym początku genu F9. Następnie dodali do molekuly szablona DNA zawierający prawidłową wersję genu F9. Wprowadzenie zinc-finger nuclease z szablonem do komórek spowodowało, że w DNA niektórych komórek pojawiła się normalna wersja genu F9. W efekcie naukowcy precyzyjnie wkleili nowy gen F9 w miejsce, w którym wcześniej znajdował się zmutowany.

Czy to zadziała kiedykolwiek w skomplikowanym organizmie żywego zwierzęcia? Większość białek krzepnięcia powstaje w wątrobie, więc w przypadku pacjentów z hemofilią B ważne jest naprawienie genów w wątrobie.

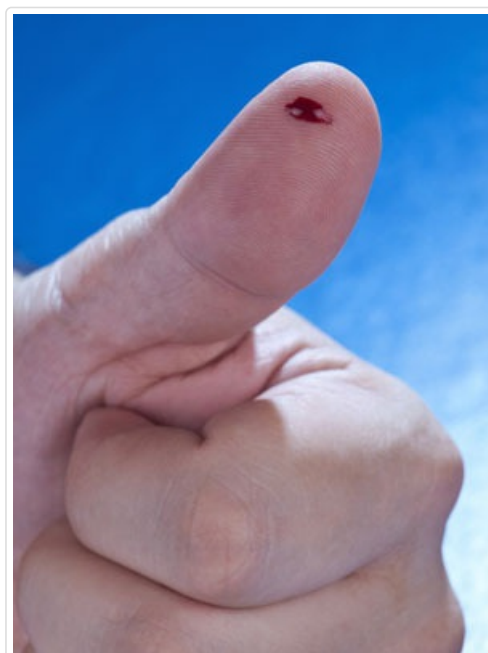
Zespół High posłużył się zmodyfikowanymi genetycznie myszami ze zmutowanym ludzkim genem F9 w wątrobie. Mysiom wstrzyknięto wirusa przenoszącego koktajl zinc-finger nuclease i szablona nowej, zdrowej wersji genu F9.

Zdumiewająco, po wstrzyknięciu wirusów we krwi myszy stwierdzono białko odpowiadające zdrowemu genowi F9.

To oznacza, że wirusy zadziałały: wprowadziły nowy egzemplarz genu F9 do wątroby myszy i komórki faktycznie zaczęły go używać.

Oczywiście, najważniejszym testem dla terapii jest to, czy koryguje objawy choroby przeznaczonej do leczenia. Myszy i ludzie z hemofilią B mają bardzo wolny czas krzepnięcia (długi czas krzepnięcia) - co może prowadzić do poważnych problemów z krwawieniami.

Ale u myszy leczonych wirusami zawierającymi zinc-finger nucleases i zdrowy gen F9, problemy z czasem krzepnięcia zostały prawie całkowicie skorygowane. Zasadniczo, myszy leczono z hemofilii poprzez przeredagowanie genomu komórek wątroby na genom z prawidłowym genem F9.



Ludzie z hemofilią mają krew,

Czy może pomóc w HD?

Nie uszło niczyjej uwadze, że technologia edycji genomu może być bardzo skuteczna w chorobie Huntingtona.

która nie krzepnie prawidłowo.
Edycja genomu myszy z mutacją hemofilii przywróciła normalne krzepnięcie krwi.

Ponieważ HD jest zawsze spowodowane przez ekspansję tego samego obszaru C-A-G w tej samej genetycznej lokalizacji, to można sobie wyobrazić wykorzystanie edycji genomu do usunięcia tych 'kilku ekstra' powtórzeń CAG. W efekcie wycinając mutację wprost z DNA komórek.

Zanim technologia stanie się rzeczywistością, musi pokonać jeszcze kilka przeszkód. U myszy z hemofilią, zdrowy gen został dodany bez usunięcia wadliwego. To nie będzie działać w HD, ponieważ w HD to toksyczne białko, a nie brak białka, powoduje problemy. Technika będzie musiała zostać udoskonalona, aby wycinać szkodliwe powtórzenia CAG albo w zamian wyłączać zmutowany gen.

Ponadto, dostarczenie zinc finger nucleases do komórek mózgu będzie trudniejsze niż dostarczanie ich do komórek wątroby.

Co emocjonujące, rozpoczęły się już badania edycji genomu w chorobie Huntingtona. CHDI, wiodąca organizacja finansująca badania nad HD na całym świecie, stworzyła program edycji genomu HD.

Wiceprezes CHDI - Ignacio Munoz-Sanjuan - napisał na blogu: "po ponad dwóch latach starań, Sumango i CHDI są partnerami. Nigdy się nie poddawajmy mając sny rodem z 'since-fiction' - nigdy nie wiadomo, jak daleko nauka i technika zaprowadzą ludzkość."

Zanim edycję genomu będzie można stosować w mózgach pacjentów z chorobą Huntingtona minie kilka lat - ale ten pozytywny wynik stanowi nowy kierunek badań, kierunek z dużym potencjałem.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...

Słownik

wyciszanie genów podejście do leczenia HD, wykorzystujące molekuly do zabrania komórkom produkcji szkodliwego białka huntingtyny

powtórzenia CAG Odcinek DNA na początku genu HD, zawiera powtarzaną wiele razy sekwencję CAG, u osób które będą miały HD jest wydłużony.

edycja genomu modyfikacja DNA przy użyciu zinc-finger nucleases; 'genom' to określenie całego naszego DNA

genom nazwa nadana wszystkim genom zawierającym kompletne instrukcje wytwarzania organizmu człowieka lub innego organizmu

RNA substancja chemiczna, podobna do DNA, tworzy cząsteczkę 'wiadomości', wykorzystywana przez komórkę podczas produkcji białek jako kopia robocza genu.

© HDBuzz 2011-2018. Treści HDBuzz można rozpowszechniać na warunkach Ogólnej Licencji Creative Commons: Uznanie autorstwa - Na tych samych warunkach, 3.0 .

HDBuzz nie jest źródłem porad medycznych. Aby dowiedzieć się więcej zobacz hdbuzz.net

Wygenerowano styczeń 19, 2018 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/038>