

## 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

**C**o 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.



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

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.

## Wyciszanie genów - strzelanie do posłańca

**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 molekuły 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.

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

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 załatwienia 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

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 szablon 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 szablon nowej, zdrowej wersji genu F9.

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



*Ludzie z hemofilią mają krew, która nie krzepnie prawidłowo. Edycja genomu myszy z mutacją hemofilii przywróciła normalne krzepnięcie krwi.*

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.

## **Czy może pomóc w HD?**

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

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 molekuły 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 2011-2019. 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](http://hdbuzz.net)

Wygenerowano styczeń 23, 2019 — Pobrano z <https://pl.hdbuzz.net/038>

Część tekstu na tej stronie nie została jeszcze przetłumaczona. Tekst widnieje w języku, w którym oryginalnie został napisany. Staramy się przetłumaczyć całą treść jak najszybciej będzie to możliwe.