

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

## Czy nowy 'oszałamiający' przełom pomoże leczyć chorobę Huntingtona?



W newsach sporo ostatnio było o CRISPR, nowej 'oszałamiającej' technologii edycji DNA. Bełkot czy realna nadzieja?

Napisany przez Dr Jeff Carroll styczeń 08, 2014

Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski; Zredagowany przez Dr Ed Wild

Po raz pierwszy opublikowany listopad 13, 2013

*W ostatnich dniach obserwujemy potok wiadomości o nowej technologii, zwanej CRISPR, pisano, że może mieć zastosowanie w chorobie Huntingtona. Czy nowa technika jest tak dobra jak o niej piszą? Być może - ale, jak zawsze, prawda jest bardziej skomplikowana niż sugerują to nagłówki gazet.*

### Gen HD i jego wyciszanie

Choroba Huntingtona jest chorobą genetyczną, co oznacza, że każdy pacjent HD odziedziczył od jednego z rodziców 'zmutowaną' kopię konkretnego genu. Obecnie gen, w którym występuje mutacja nazywamy 'genem HD'.

Wszyscy ludzie mają po dwie kopie tego genu, a jednak większość ludzi nie doświadczy choroby Huntingtona. Objawy choroby Huntingtona pojawiają się dopiero wtedy, gdy w sekwencji DNA genu HD pojawi się specyficzna zmiana. Mutacja, leżąca u podstaw wszystkich przypadków HD, to ekspansja 3-liter kodu DNA, powtarzająca się sekwencja C-A-G w pobliżu jednego z końców genu HD.

Zazwyczaj geny są wykorzystywane przez komórki jak swojego rodzaju receptury, instruują jak budować białka. Dzieje się tak również w przypadku genu HD, mamy więc także białko HD - huntingtynę – która według naukowców, powoduje wszystkie dysfunkcje i śmierć komórek w HD.

Naukowcy i rodziny są podekscytowani podejściem terapeutycznym zwanym **wyciszaniem genów**. Wyciszanie genów opiera się na fakcie, że komórki nie kopiują DNA bezpośrednio do białka a do pewnego rodzaju kopii, wykonanej z substancji chemicznej o nazwie RNA. Zabiegi wyciszania genów celują w tę wiadomość RNA - roznoszą ją w pył uniemożliwiając komórkom wytwarzanie białka HD.



CRISPR jest nową, precyzyjną metodą 'edycji' DNA. To, z kolei, jest zdjęcie pojemników na jarzyny.

Brzmi nieźle, prawda? To dobra koncepcja, i HDBuzz tak jak wszyscy jest podekscytowany tematem wyciszania genów, który szybko trafił do badań klinicznych. Ale uważni czytelnicy mogli coś dostrzec. Nawet jeśli wyciszanie genów zadziała, to nie zmieni DNA, co oznacza, że każda komórka nosiciela mutacji HD nadal będzie miała zmutowany gen HD – kuracja zatrzyma jedynie powstawanie zmutowanego białka.

## Wyciszanie versus edycja

Co by było, gdybyśmy mogli zmodyfikować **DNA** pacjentów z chorobą Huntingtona i całkowicie usunąć mutację? Do niedawna brzmiało to jak szalony pomysł. Naukowcy często patrzą na zestaw genów, czy 'genom', jak na coś stałego od poczęcia aż do śmierci. Oczywiście, mutacje powstają przez całe życie - tak powstaje nowotwór - ale częściej szkodzą niż pomagają, a nasze komórki dysponują maszyną naprawiającą DNA.

Niedawno naukowcy zaczęli podkradać genetyczne sztuczki mikroskopijnym bakteriom. Te robaki są w stanie nieustającej wojny ze sobą i jako broń wypracowały skuteczne sztuczki cięcia DNA. Naukowcy odkryli, że można "pożyczyć" tę bakteryjną broń i przy jej pomocy wyciąć dowolną sekwencję DNA w laboratorium.

Narzędzia te mają teraz zdumiewającą listę nazw, m. in. 'zinc finger nucleases (ZFN's)', 'Transcription activator-like effector nucleases (TALENs)' czy 'Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)'. Najważniejsze jest to, że mogą one być używane do cięcia DNA w określonej sekwencji.

Zasadniczo, narzędzia takie jak TALENs i CRISPR, pozwalają naukowcom edytować DNA - wycinać niepożądane elementy i wstawiać pożądane, jak w edytorze tekstu. Chociaż naukowcy od dawna potrafią 'wklejać' DNA do uszkodzonej nici, to nie dysponowali narzędziami do 'wycinania' DNA. Teraz je mają.

Rzeczą oczywistą do zrobienia, przynajmniej w przypadku choroby Huntingtona, jest wycięcie dodatkowych kopii powtórzeń C-A-G powodujących chorobę. Inną możliwością jest posiekanie części zmutowanego genu HD, rozerwanie go na strzępy, z których już nigdy nie powstanie białko.

Najnowsza i obecnie najbardziej dyskutowana technologia edycji DNA nosi nazwę **CRISPR**. Wykorzystując podejście CRISPR, naukowcy mogą skierować kompleks tnący w dowolne miejsce DNA człowieka i dokonać bardzo precyzyjnego cięcia.

Brzmi znajomo? Podejście jest podobne do **zinc finger nucleases (ZFNs)**, o którym pisaliśmy wcześniej na HDBuzz

. Różnica pomiędzy CRISPR i ZFNs polega na tym, że komponent celujący ZFNs jest nieporęczny i sztucznie skonstruowany w laboratorium, a CRISPR są sterowane bardziej szczegółowo za pomocą małych fragmentów RNA.

” Najważniejszym ograniczeniem stosowania CRISPR i pokrewnych metod edycji genomu jest dostarczanie leku.

”

## CRISPR na ratunek?

CRISPR trafił na czołówki gazet niedawno, brytyjski Independent zamieścił opinię-technique-breaks-the-mould-8925323.html) nt. zdobywcy nagrody Nobla - genetyka Craig Mello, który wykorzystywał tę technikę w swoim laboratorium. Naukowcy badali CRISPR co najmniej od 2007 roku. W ostatnich kilku latach CRISPR, jako narzędzie manipulowania genami w laboratorium, stało się bardziej wyrafinowane.

Istnieje kilka możliwych zastosowań technologii CRISPR, a nawet każdego 'podejścia polegającego na edycji genomu'. Po pierwsze, można sobie wyobrazić leczenie zarodków na bardzo wczesnym etapie rozwoju czy nawet zapłodnionych jajeczek, hodowanych w naczyniach w klinice płodności. Z takim podejściem jest technicznie możliwe posiadanie dzieci pozbawionych zmutowanych genów HD a zatem nieobciążonych chorobą Huntingtona.

Chociaż ciekawe, to już możliwe przy zastosowaniu prostszych technik, takich jak genetyczna diagnostyka perimplantacyjna, która opiera się na prostej genetycznej identyfikacji embrionów mających mutację HD. Edycja genomu poszłaby o krok dalej, właściwie korygując wadę, a nie szukając jej.

Inną ekscytującą możliwością zastosowania tej technologii będzie leczenie mózgow dorosłych nosicieli mutacji HD czymś w rodzaju CRISPR, korygowania zmutowanych genów HD. To zastosowanie wywołało w prasie wiele spekulacji – czy przy pomocy nowych narzędzi do edycji genomu możemy skorygować rzeczywistą wadę, która powoduje chorobę genetyczną, taką jak HD?

## Co się dzieje?

Jak pisaliśmy w 2012 roku, badania edycji genomu w chorobie Huntingtona już trwają! Firma o nazwie Sangamo Biosciences pracuje wraz z CHDI Foundation nad lekami oddziałującymi na palce cynkowe w HD. Opracowano już ZFN, które w efekcie powoduje przerwanie ekspresji genu HD.

W tym tygodniu, na spotkaniu Society for Neuroscience w San Diego w Kalifornii, Sangamo przedstawiła najnowsze wyniki ZFN wycelowanych w gen HD. Obecne wysiłki Sangamo skupiają się na wyciszeniu genu, a nie bezpośredniej jego edycji. Po raz pierwszy opisano prace sugerujące, że ZFNs były korzystne w mysim modelu HD. Ich notatka prasowa głosi, że "w regionach mózgow zwierząt leczonych ZFP, naukowcy zaobserwowali redukcję zmutowanych agregatów białkowych huntingtyny". Idąc dalej twierdzą, że myszy leczone w ten sposób wykazały pewną poprawę w zachowawczych oznakach choroby.

## Które to nadzieje, a które szum informacyjny?

Technologie edycji genomu, takie jak CRISPR i ZFNs, należą do najbardziej ekscytujących osiągnięć laboratoryjnych ostatnich kilku lat. Ich potencjalne zastosowania mogą być ogromne, ale musimy wziąć pod uwagę ograniczenia ich stosowania w chorobie Huntingtona.

Najważniejszym ograniczeniem stosowania CRISPR i pokrewnych metod edycji genomu jest **dostarczanie leku**. Ponieważ terapie oparte są na dużych cząsteczkach białka, raczej nie będą podawane w formie tabletek: muszą być dostarczane do mózgu za pomocą zastrzyków, wirusów lub innej podobnej technologii.

Przyglądając się notatce prasowej Sangamo o ZFNs w mysich modelach HD zobaczymy ostrożność, autorzy twierdzą, że poprawa nastąpiła „w regionach mózgow zwierząt leczonych ZFP”. To prawdopodobnie niewielka część mózgu myszy, co stanowiłoby bardzo mały ułamek mózgu ludzkiego - o ile technologia dostarczania zostanie mocno poprawiona.

Tego rodzaju terapie, polegające na dostarczeniu genu do chorych tkanek pacjenta, noszą nazwę **terapii genowych**. Terapia genowa na HD, żeby dostarczyć do mózgu wirusa, który rozprzestrzeni się na niewielkim skrawku tkanki mózgowej, będzie wymagała operacji mózgu, co najmniej przy użyciu istniejących technologii.

Chociaż nowa technika CRISPR może uczynić proces sprawniejszym i bardziej precyzyjnym, to nie wnosi nic do rozwiązania problemu dostarczania leku.

Przez kwestie związane z dostarczaniem leku opracowanie działającej terapii genowej dla chorób neurodegeneracyjnych będzie długą harówką. Żeby naprawić wszystkie objawy HD być może trzeba będzie dostarczać lek do wszystkich części mózgu, nie jego fragmentów. W przypadku mózgu myszy, ważącego mniej niż pół grama, może to być stosunkowo łatwe ale będzie o wiele trudniejsze u ludzi, których mózgi ważą ok 1300 gramów.

Nowe technologia dla pacjentów z chorobą Huntingtona pozostaje interesującą techniką laboratoryjną - wartą rozwijania - jednak dopóki ktoś nie wykaże, że można objąć leczeniem taką część mózgu, by coś zmienić, nie nastąpi przeskok do stosowania u ludzi. Jednakże naprawa genomu osób z chorobami genetycznymi może w przyszłości być standardem leczenia, ekscytujące jest obserwowanie pierwszych kroków na tej długiej drodze.



Technologia 'zinc finger' edycji genomu - technika podobna do nowej CRISPR - już badana w chorobie Huntingtona.

---

*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

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

**CRISPR** System precyzyjnej modyfikacji 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](http://hdbuzz.net)

Wygenerowano styczeń 17, 2018 — Pobrane z <https://pl.hdbuzz.net/149>