Pierwsze próby redagowania ludzkich embrionów

28 lipca 2015

Niedawno badacze chińscy poinformowali, że zredagowali geny ludzkich embrionów przy pomocy nowej techniki o nazwie CRISPR. Chociaż te embriony nie będą rosły w genetycznie modyfikowanych ludzi, podejrzewam, że ten tydzień stanie się kamieniem milowym w historii medycyny. David Cyranoski i Sara Reardon donieśli o tym dzisiaj w "Nature News". Tutaj zestawię szybki przewodnik do historii tych badań, tego, co zrobili chińscy naukowcy oraz tego, co może to oznaczać.

Istnieje tysiące zaburzeń genetycznych, które pojawiają się, jeśli mutacja przypadkiem uderzy w ważny odcinek DNA. Hemofilia, anemia sierpowata, mukowiscydoza – lista jest długa. Jak pisałem w "Atlantic" w 2013 r., wyjątkowo okrutne zaburzenie genetyczne, postępujące kostniejące zapalenie mięśni, powoduje, że ludziom rośnie drugi szkielet. Powstaje ono z powodu mutacji, która zmienia jedną „literę" w jednym genie o nazwie ACVR1. Białko kodowane przez ten gen nie działa poprawnie, wywołując falę zmian w ciałach ludzi, której wynikiem jest to, że kiedy zalecza im się siniak, zastępują całe kawałki mięśnia nową kością.

W niektórych wypadkach można złagodzić wiele objawów zaburzeń genetycznych przez proste zmiany, jak na przykład specjalna dieta. W innych wypadkach, jak hemofilia, muszą regularnie przyjmować leki, żeby zachować zdrowie. W jeszcze innych wypadkach, jak postępujące kostniejące zapalenie mięśni, nie ma skutecznego leczenia.

Przez dziesięciolecia naukowcy próbowali wypracować nowy sposób leczenia takich zaburzeń genetycznych: wyleczyć pacjenta przez wyleczenie genu.

Ta metoda została nazwana terapią genową. Jak pisałem w

“Wired”, terapia genowa wspięła się na podniecające wyżyny rozreklamowania w latach 1990. Badacze stworzyli wirusy, które mogli wyładować działającymi wersjami uszkodzonego genu. Wstrzykiwali te wirusy pacjentom i wirusy dostarczały geny do niektórych komórek – teoretycznie w wystarczających ilościach, by podjęły pracę i uzdrowiły ludzi.

Badania nad terapią genową zakończyły się z hukiem około roku 2000, kiedy jeden z pacjentów-ochotników zmarł w trakcie badań z powodu gwałtownej reakcji immunologicznej na otrzymane wirusy. Od tego czasu badacze terapii genowych znaleźli bezpieczniejsze, skuteczniejsze wirusy i obecnie terapia genowa zaczyna pojawiać się w klinikach.

Odrodzenie terapii genowej niekoniecznie znaczy jednak, że wirusy są najlepszym możliwym narzędziem do naprawy uszkodzonych genów. A jeśli, na przykład, dałoby się tylko usunąć zmutowany DNA w genie i zastąpić go właściwą sekwencją?

Przez długi czas najlepiej było zostawić to na wieczorne rozmowy w barze lub w odcinkach „Star Trek”. Nikt nie wiedział, jak manipulować DNA z tak wielką precyzją. Jednak w ciągu ostatnich paru lat naukowcy stworzyli ten właśnie rodzaj narzędzia redagującego geny, które jest znane jako CRISPR.

Jak pisałem niedawno w “Quanta”, CRISPR nie pojawił się w pełni ukształtowany w czyimś umyśle. Jest to w rzeczywistości zestaw cząsteczek, których używają bakterie do walki z wirusami. Potrafią one tworzyć cząsteczki, które przyczepiają się dokładnie do określonych odcinków DNA i wycinają je. Wkrótce po tym, jak naukowcy zrozumieli, w jaki sposób bakterie używają CRISPR, zaczęli zastanawiać się, czy sami także nie mogliby ich użyć.

Wkrótce stało się jasne, że mogą. Z łatwością potrafili syntetyzować „sondujące” cząsteczki, które chwytały określone odcinki DNA w każdej właściwie komórce. Następnie enzymy mogły je pociąć. Jeśli naukowcy dostarczali innej wersji tego

odcinka DNA, komórka wstawiała go w miejsce pierwotnego odcinka.

Dostarczenie CRISPR do organizmów ludzi z zaburzeniami genetycznymi mogłoby naprawić ich geny. Oczywiście, powodzenie tego rodzaju terapii zależałby od tego, jak skutecznie cząsteczki mogłyby wnikać w komórki, które wymagają naprawy, i jak dokładnie wycinałyby DNA. Niemniej niektóre wczesne eksperymenty na zwierzętach sugerują, że któregoś dnia może to działać również u ludzi.

Ale gdyby nie trzeba było czekać tak długo, żeby naprawić uszkodzony gen? Jeśli zapłodnione jajeczko ma wadliwy gen, można by użyć CRISPR, by poprawić błąd. Ta jedna komórka mogłaby następnie rozwinąć się w całego zdrowego człowieka z bilionami komórek, które wszystkie miałyby poprawną wersję genu.

W zeszłym miesiącu zespół wiodących naukowców – włącznie z pionierami terapii genowej i CRISPR – oświadczył, że byłby to zły pomysł. „Kwestie bezpieczeństwa i skuteczności wynikające z zastosowania tej technologii muszą zostać najpierw wszechstronnie zbadane i zrozumiane, zanim zezwoli się, jeśli się to w ogóle zrobi, na jakiekolwiek próby inżynierii genetycznej ludzi dla testów klinicznych” – oświadczyli w artykule opublikowanym w „Science”.

Tymczasem jednak zespół badaczy pod kierunkiem Junju Huang z uniwersytetu Sun Yat-sena prowadził testy z CRISPR na ludzkich embrionach. Huang powiedział “Nature”, że zarówno “Nature”, jak “Science” odrzuciły artykuł z powodu zastrzeżeń etycznych. Opublikowali więc wyniki swoich badań w piśmie „Protein & Cell” (nawiasem mówiąc, otwarty dostęp).

Naukowcy testowali CRISPR jako rodzaj embrionalnej terapii genetycznej. Wyobraźmy sobie embriona z mutacją w genie zwanym beta-globina, który bierze udział w tworzeniu hemoglobiny. Rozwinąłby się w człowieka z chorobą krwi o nazwie beta-

talasemia. Czy byłoby możliwe wyleczenie embriona przez przepisanie tego genu?

Naukowcy postanowili użyć do badania ludzkich embrionów – ale nie chcieli używać embrionów, które mogłyby być zdolne do rozwinięcia się w pełni ukształtowanych ludzi. Kiedy leczący bezpłodność lekarze zapładniają jajeczka in vitro, czasami mają sytuację, w której dwa plemniki dostarczają swój DNA do jednej komórki jajowej. Te „trójprzedjądrowe zygoty" mogą zacząć dzielić się tak, jak to robią normalne embriony, ale ich nienormalny zestaw genów powoduje, że przestają rozwijać się, kiedy są jeszcze malutkimi kłębkami komórek. Badacze argumentują, że ta niezdolność do dalszego rozwoju czyni trójprzedjądrowe embriony „idealnym systemem modelowym" do badania terapii CRISPR. (Bioetycy, zapalajcie silniki!)

W sumie badacze wstrzyknęli CRISPR do 86 embrionów, z których 71 przeżyło wystarczająco długo, by mogli je badać. Tylko w ułamku tych embrionów CRISPR udało się wyciąć DNA i tylko w ułamku embrionów komórki przyjęły nową wersję genu (zwanego beta-globin).

W wynikach wybijają się dwa duże problemy.

Jednym jest fakt, że CRISPR czasami nie trafiało w cel i wstawiało DNA w niewłaściwe miejsca. Takie pudłowanie nie tylko nie uleczyłoby choroby takiej, jak beta-talasemia. Stworzyłoby własną chorobę.

Drugim dużym problemem jest to, że embriony, które udało się zredagować poprawnie, okazały się mieszanką zredagowanych i niezredagowanych komórek – co znane jest jako mozaika. Mozaiki mogą przyprawić lekarzy o ciężki ból głowy, jak pisałem w „New York Times". Jeśli lekarze leczący bezpłodność używaliby CRISPR do tworzenia zdrowych, wolnych od hemofilii embrionów, musieliby upewnić się, że embriony, które naprawili, są rzeczywiście zdrowe, pobierając jedną komórkę i badając ją dokładnie. Komórka z embriona, który jest mozaiką, dałaby

lekarzom zły obraz.

Autorzy kończą artykuł ostrzeżeniem, że te niepowodzenia muszą zostać “starannie przebadane przed jakimkolwiek zastosowaniem klinicznym”.

Fakt, że ten eksperyment ma marne wyniki, nie oznacza, że nie udadzą się przyszłe eksperymenty. Nie ma w tym badaniu niczego, co podważałoby teoretyczne założenia CRISPR. Warto przypomnieć początki klonowania. Sklonowane embriony często nie rozwijały się, a urodzone z nich zwierzęta często miały poważne problemy zdrowotne. Klonowanie idzie obecnie znacznie lepiej, a nawet jest komercyjne w świecie żywca i ulubieńców domowych. Nadal nie klonujemy ludzi – nie dlatego, że nie możemy, ale dlatego, że tak postanowiliśmy. Niedługo możemy być zmuszeni do podjęcia podobnych decyzji w sprawie redagowania embrionów.

Kiedy napisałem wczoraj powyższe słowa, skontaktowałem się z Jennifer Doudna, pionierką CRISPR z Berkeley, o której pisałem w artykule w „Quanta”, a która jest współautorką wezwania do założenia hamulców na badania CRISPR na ludzkiej linii zarodkowej. Odpowiedziała dziś rano i oto, co miała do powiedzenia: „To badanie, choć ściągnęło dużo uwagi, po prostu podkreśla, że technologia nie jest gotowa do stosowania klinicznego w ludzkiej linii zarodkowej. A takie stosowanie tej technologii powinno zostać zawieszone w oczekiwaniu szerszej dyskusji społecznej o kwestiach naukowych i etycznych wokół takiego stosowania.”

Autorstwo: Carl Zimmer
Tłumaczenie: Małgorzata Koraszewska
Źródło oryginalne: phenomena.nationalgeographic.com
Źródło polskie: ListyzNaszegoSadu.pl