

Programowalny antybiotyk

7 października 2014

Naukowcy z Rockefeller University zaprezentowali programowalny antybiotyk, który selektywnie obiera na cel szkodliwe mikroorganizmy, zwłaszcza te z genami lekooporności, nie szkodząc przy okazji łagodnym bakteriom.

„Podczas eksperymentów udało nam się poinstruować enzym bakteryjny [nukleazę DNA] Cas9, by znajdował określoną sekwencję DNA i ją wycinał. Wybiórcze podejście pozostawia nietknięty zdrowy mikrobiom. Badania wykazały, że dzięki temu da się kontrolować lekooporność i zapobiegać wtórnym infekcjom, eliminując 2 poważne problemy, związane z terapią klasycznymi antybiotykami” – wyjaśnia Luciano Marraffini.

Enzym Cas9 to część szlaku zgrupowanych, regularnie rozmieszczonych krótkich sekwencji palindromowych CRISPR (ang. clustered regularly interspaced short palindromic repeats), czyli systemu obrony bakterii przed egzogennymi elementami genetycznymi, np. bakteriofagami. CRISPR składa się z prostych powtórzeń (ang. direct repeats), rozdzielonych unikatowymi sekwencjami łącznikowymi (ang. spacer). Sekwencje łącznikowe zawierają fragmenty DNA fagów lub plazmidów; w 2007 r. wykazano doświadczalnie, że kawałki DNA fagów, które podczas infekcji fagami zostały włączone do CRISPR jako nowe sekwencje łącznikowe, zapewniają komórkom trwałą odporność na zakażenia konkretnym bakteriofagiem. Enzymy związane z CRISPR wykorzystują sekwencje łącznikowe do identyfikowania i niszczenia najeźdźców.

Mając to wszystko na uwadze, Amerykanie przygotowali sekwencje łącznikowe odpowiadające genom konkretnych bakterii i razem z genem Cas9 wprowadzili je do komórek. Resztę pracy wykonywała sama komórka. W zależności od lokalizacji celu, Cas9 może albo uśmiercić całą komórkę, albo tylko wyeliminować wybrany przez naukowców gen.

„Wcześniej wykazaliśmy, że jeśli Cas9 jest zaprogramowany, by atakować cel z bakteryjnego genomu, zabije bakterię. Bazując na tych pracach, wybraliśmy celowane sekwencje, które pozwoliły nam wybiórczo uśmiercić szczep bakterii z mieszanej populacji” – wyjaśnia David Bikard.

W początkowych eksperymentach zespół Bikarda wybrał gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) opornego na kanamycynę. Terapia z wykorzystaniem Cas9 programowanego na fragment genu oporności zabiła większość lekoopornego szczepu, nie wpływając na gronkowce wrażliwe na antybiotyk.

Zabijanie bakterii to tylko jedna z opcji. W drugiej serii eksperymentów akademicy skierowali bowiem Cas9 na kodujące oporność na tetracyklinę plazmidy wielolekoopornego gronkowca złocistego. W wyniku takiego zabiegu odporne komórki stały się wrażliwe na tetracyklinę. Zaobserwowano też ciekawe zjawisko u wrażliwych komórek, które wydawały się „zaszczepione” i nie wychwytywały plazmidów kodujących oporność.

W ostatniej serii eksperymentów Chad Euler potwierdził na myszach wcześniejsze wyniki z badań laboratoryjnych. Gryzoniom ogołono grzbiety i zakażono skórę opornymi na kanamycynę gronkowcami złocistymi.

Choć wyniki są obiecujące, należy ulepszyć system dostawy. Do dostarczania zaprogramowanego Cas9 wykorzystywano fagi, ale wirusy te atakują tylko określone rodzaje komórek. Trzeba więc wynaleźć mniej wybiórczą platformę transportu.

Marraffini sądzi, że dzięki programowalnym enzymom Cas9 będzie można badać społeczności bakteryjne ludzkiego organizmu. „Można by analizować te populacje, eliminując po kolei poszczególne grupy i badając skutki.”

Autor: Anna Błońska

Na podstawie: Rockefeller University

Źródło: [Kopalnia Wiedzy](#)