W przyszłości będziemy chodzić do lekarza z paszportem genomowym

19 kwietnia 2022

Zsekwencjonowanie pełnego genomu człowieka to przełom technologiczny i ważne osiągnięcie poznawcze, z którego za kilka lat będziemy korzystać w praktyce medycznej. Ale na razie pozostaje odkryciem naukowym z ogromnym potencjałem na aplikacje kliniczne. Przed nami lata żmudnych prac. Ale wiemy już, że podążamy dobrą drogą – mówi dr hab. n. med. Tomasz K. Wojdacz.

W końcu marca międzynarodowe konsorcjum badawcze T2T (Telomere-to-Telomere) opublikowało pierwszą w pełni kompletną sekwencję ludzkiego genomu. Oznacza to, że w końcu znamy brakujące 8 proc., które pozostawało niezbadane od przeszło 20 lat. Bo choć w 2003 roku triumfalnie ogłoszono zakończenie słynnego już Human Genome Project – nie istniała wówczas technologia, która pozwalała na zsekwencjonowanie niektórych bardzo charakterystycznych fragmentów DNA, a samo sekwencjonowanie było drogie. Stosowanymi wówczas metodami udało się odczytać 92 proc. informacji genetycznej człowieka. Tajemnicze luki, o których początkowo myślano, że są mało istotne, istniały aż do dziś. Bieżący rok przyniósł przełom: referencyjny genom ludzki jest już kompletny w 100 proc. Jednocześnie dowiedzieliśmy się, jak bardzo niedoceniane były brakujące fragmenty tej genetycznej układanki, jaką jest nasz genom.

„W moim odczuciu to odkrycie jest przełomem, ale przede wszystkim naukowym i technologicznym. Po latach prób stworzyliśmy w końcu technologię, która jest w stanie sekwencjonować te fragmenty DNA, które do tej pory były niezbadane” – mówi dr Tomasz Wojdacz, profesor Pomorskiego

Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i Uniwersytetu w Aarhus w Danii. Jak tłumaczy, nić DNA skład się z cegiełek, czyli zasad azotowych. Są one ułożone liniowo, jedna obok drugiej, w odpowiedniej sekwencji. Te cegiełki są tylko cztery: adenina (A), cytozyna (C), guanina (G) i tymina (T).

W przeważającej części DNA – także w obrębie genów, czyli tych fragmentów, które kodują białka – wspomniane cegiełki są ułożone różnorodnie i unikatowo. Jednak są w naszym genomie części, gdzie zasady azotowe bardzo regularnie, uporczywie wręcz, powtarzają się. Nazywamy je sekwencjami powtórzonymi i to właśnie one stanowią 8 proc. genomu, który pozostawał dotychczas nieodczytany. „Żeby zsekwencjonować cząsteczkę DNA (tak zwane chromosomy), znajdującą się w komórce, musimy ją najpierw pociąć na małe fragmenty, i potem każdy z nich zsekwencjonować osobno. Następnie uzyskane odczyty za pomocą metod bioinformatycznych trzeba 'poskładać' w jedną dużą cząsteczkę DNA. Tak robiło się do tej pory" – opowiada dr Wojdacz. „Jednak w przypadku wspomnianych powtórzeń krótkie fragmenty były do siebie zbyt podobne i było ich zbyt wiele, aby dało się je wiarygodnie poskładać" – dodaje. „I dopiero teraz, po przeszło 20 latach, przyszła technologia, która jest w stanie sekwencjonować dużo dłuższe fragmenty wyjściowe. One są na tyle długie, że możemy je poskładać we właściwy sposób".

A gdzie w genomie znajdują się te nowo zsekwencjonowane powtórzenia? Dr Wojdacz wyjaśnia, że dwoma najważniejszymi miejscami charakteryzującymi się właśnie taką powtarzalną budową są telomery i centromery. I to o tych dwóch obszarach dowiedzieliśmy się teraz najwięcej. „A są to szalenie ważne elementy chromosomów. Są kluczowe dla procesu starzenia i rozwoju wielu chorób, w tym nowotworów" – mówi naukowiec.

Telomery to fragmenty DNA zlokalizowane na końcach chromosomów. Ich funkcją jest zabezpieczanie chromosomu przed uszkodzeniem podczas kopiowania. Z każdym kolejnym podziałem komórki struktury te skracają się. Telomery zapewniają też chromosomom stabilność. Jeśli w telomerach dochodzi do jakichś

nieprawidłowości, pojawiają się choroby. Osoby z tymi nieprawidłowościami mogą się szybciej starzeć, częściej zapadać na nowotwory. „Do tej pory oczywiście wiedzieliśmy mniej więcej, jak te struktury działają, jak się skracają, ale ich sekwencji nie znaliśmy. To jest właśnie jedno z największych osiągnięć omawianego odkrycia – poznanie pełnej sekwencji telomerów. Możemy teraz zobaczyć, jak dużo się w nich dzieje, oraz, że nie jest to tak jednorodna sekwencja, jak się wydawało. Wraz z wiedzą o sekwencji pojawi się też pełniejsze poznanie działania telomerów" – podkreśla dr Wojdacz.

Drugim ważnym obszarem, którego sekwencję poznaliśmy dopiero teraz, a który jest równie ważny w życiu każdej komórki, są centromery. To centralne rejony chromosomów; stanowią charakterystyczne przewężenie, dzielące chromosom na dwa ramiona. Struktury te są krytyczne dla podziału komórkowego. To do nich przyłączają się włókna wrzeciona podziałowego i rozciągają chromosom do dwóch przeciwległych biegunów komórki, aby w efekcie mogły powstać komórki potomne z taką samą ilością DNA jak komórka, z której pochodzą. „Ich dokładnej budowy także do tej pory nie znaliśmy. A są to struktury odgrywające kluczową rolę w rozwoju nowotworów. Jedną z cech komórek nowotworowych jest to, że proces podziału nie przebiega w nich jak trzeba. W skutek tego komórki potomne otrzymują nieprawidłową liczbę genów, co prowadzi do zakłócenia ich funkcji i nabycia przez nie np. nieograniczonych możliwości dzielenia się, która charakteryzuje komórki nowotworowe" – mówi dr Tomasz Wojdacz.

W ludzkim genomie elementy kodujące białka – czyli te, które zawierają informacje to tym, jak komórka powinna wyglądać i co robić – stanowią jedynie około 2 proc. „Te 2 proc. to około 20 tys. genów, które posiada człowiek. Cała reszta przez wiele lat uważana była za w zasadzie niepotrzebną. W nauce funkcjonował nawet termin śmieciowego DNA na określenie tych rejonów, które nie kodują białek. Przez lata uważano, że są to

tylko wplecione w nasze DNA wirusy, które nabywaliśmy w czasie ewolucji, geny, które kiedyś się »zepsuły« i zostały »odsunięte na bok«, itp.” – opowiada epigenetyk.

Dodaje, że dopiero w 2012 roku roku duży międzynarodowy projekt o nazwie ENCODE (The ENCyclopedia Of DNA Elements), który powstał jako kontynuacja Human Genome Project (w ramach którego zsekwencjonowano 92 proc. ludzkiego genomu) wykazał, że większość DNA, które dotąd uważano za śmieciowe, w istocie jest funkcjonalnie istotne. „Okazało się na przykład, że do większości śmieciowego DNA wiążą się białka” – mówi dr Wojdacz. „A skoro wiążą się białka, to znaczy, że po coś one są, że występuje w nich aktywność biologiczna. Jeśli byłyby niepotrzebnymi pozostałościami ewolucji, przekazywanymi bezrefleksyjnie z pokolenia na pokolenie, to po co miałyby wykazywać jakąkolwiek aktywność? I tu zaczyna się robić ciekawie. Dopiero zaczynamy poznawać te rejony DNA, ale już mamy pewność, że nie można ich nazywać śmieciowymi”.

Ile z całego niekodującego DNA jest użyteczne, a ile faktycznie do niczego nie służy, jeszcze nie wiemy. Wiemy natomiast, że niekodujące elementy genomu – oprócz omawianych tu powtórzeń – zwierają np. sekwencje kodujące tzw. noncoding RNA (czyli fragmenty, które mogą być czytane, ale nie są przepisywane na białka i które pełnią funkcje regulatorowe) oraz długie niekodujące RNA (long non-coding RNA) – elementy genomu, których funkcje dopiero zaczynamy zgłębiać. „Nad tymi dwoma typami RNA prowadzone są w ostatnich latach bardzo intensywne badania, ponieważ zauważono, że elementy te psują się w często chorobach nowotworowych. Cały czas znajdujemy też ich związki z innymi chorobami” – mówi dr Wojdacz.

Miedzy niekodującymi sekwencjami powtórzonymi naukowcy z konsorcjum T2T odnaleźli także całkiem nowe geny. „Są wśród nich na przykład geny uczestniczące w rozwoju kory przedczołowej, która w dużej mierze opowiada za to, że człowiek jest tak wyjątkowy. Nasza wiedza o tej części mózgu bardzo się teraz poszerzy” – ma nadzieję dr Wojdacz. Teraz,

gdy mamy już działającą technologię, postęp – zdaniem doktora – będzie szybki. „Kolejnym etapem jest poznanie genomów jak największej liczby poszczególnych osób. Teraz jest to możliwe, bo technologia do sekwencjonowania staje się coraz szybsza, tańsza i łatwiejsza. Dla przykładu: w 2001 zsekwencjonowanie genomu kosztowało ok. 100 milionów dolarów, dziś kosztuje to poniżej 1000 dol. Najważniejsze, że mamy już do tego instrumenty" – zaznacza naukowiec.

Jak dodaje, sekwencjonowanie genomów różnych ludzi jest potrzebne, aby poznać subtelne różnice występujące między nami – te, dzięki którym troszkę się różnimy. Im więcej będziemy mieć sekwencji indywidualnych genomów, tym dokładniej będziemy wiedzieć, czy różnice w konkretnych miejscach DNA skutkują wyłącznie innym kolorem oczu, czy też są ważne dla rozwoju chorób, czy w ogóle nie mają większego znaczenia. „Generalnie potrzebujemy stworzyć solidną bazę ludzkich genomów, aby poznać jak najwięcej miejsc, w których się różnimy i które odpowiadają za predyspozycje do jakichś chorób, za wrażliwość na dane leki, itp. Kiedy to wszystko zmapujemy, uzyskamy pewien wzorzec wraz z zaznaczonymi na nim miejscami, które niosą jakieś ważne informacje. Te różnice dotyczyć zarówno zwykłych ludzkich cech, takich jak kolor oczu, włosów, wzrost, ale też predyspozycji do wystąpienia jakiejś choroby (nowotworu, cukrzycy itp) lub np. wrażliwości czy niewrażliwości na jakiś lek" – tłumaczy specjalista. „Kiedy się to stanie, a zaczęło się dziać już teraz, dojdziemy do momentu, w którym każdy z nas będzie miał zsekwencjonowany swój materiał genetyczny i będzie szedł do lekarza ze swoistym paszportem genomowym. A lekarz będzie podejmował decyzje medyczne na podstawie tego, że pacjent ma taką, a nie inną, charakterystykę genetyczną. To będzie prawdziwa medycyna spersonalizowana" – mówi ekspert.

Poza potencjalnymi terapiami, które się w przyszłości pojawią, spersonalizowanymi schematami leczenia itp., znajomość różnic w genomie umożliwi także skuteczniejszą prewencję chorób. „To

ogromnie ważne. Oflagowanie ludzi predysponowanych do pewnych chorób pozwoli na czas wdrożyć protokoły, które nie dopuszczą do tego, aby dana choroba się u nich rozwinęła” – podkreśla dr Wojdacz. „To nie jest tak, że jeśli mamy predyspozycję do czegoś, to mamy wyrok. Bo skoro jest możliwość wystąpienia choroby, to jest też możliwość, że ona jednak nie wystąpi. I kiedy będziemy wiedzieć o takim ryzyku, będziemy w stanie zalecić pacjentowi takie postępowanie, które pozwoli mu uniknąć zachorowania”. „Podkreślam, że dziś odkrycie, o którym rozmawiamy, ma małe przełożenie na zastosowania kliniczne. Ale już wkrótce będzie miało dużo większe. Bo po pierwsze mamy wreszcie technologię, która jest tania i łatwo dostępna, po drugie, wiemy, co należy porównywać i gdzie szukać”. „To odkrycie nie zmienia świata tak po prostu. Tak jak nie zmieniło do opublikowanie większości ludzkiego genomu w 2003 roku. Ale zdecydowanie jest to kamień milowy. Przed nami długa i żmudna droga, ale z czasem doprowadzi nas ona do wielkich wdrożeń. Za kilka lat, jeszcze nie dziś” – podsumowuje dr Wojdacz.

Autorstwo: Katarzyna Czechowicz
Źródło: NaukawPolsce.PAP.pl