

O genach, chorobach genetycznych, metodach ich leczenia z prof. dr hab. Grzegorzem Węgrzynem, biologiem, specjalistą genetykiem, dziekanem Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego rozmawia Krystyna Bochenek

### **Co to są geny i jakie zawierają informacje?**

Geny to nic innego, jak fragmenty DNA, czyli kwasu deoksyrybonukleinowego. W prawie każdej komórce, każdy z nas ma bardzo długie odcinki kwasu DNA.

Jest to związek chemiczny, który na rysunku wygląda jak długa spirala.

Ten związek składa się z pojedynczych cegiełek, czyli części składowych zwanych nukleotydami. Jest to jakby litera w kodzie genetycznym. Każdy z nas ma w jednej komórce około 2 razy 3 miliardy par takich nukleotydów. W komórce znajduje się więc 6 miliardów par nukleotydów. Gdybyśmy z jednej komórki wyciągnęli nitkę DNA i rozciągnęli ją wzdłuż, miałaby około dwóch metrów długości. Niektórzy nie potrafią sobie wyobrazić, że te dwa metry kwasu DNA mieści się w każdej naszej komórce, w jądrze komórkowym. W DNA zakodowana jest informacja o naszym wyglądzie i funkcjonowaniu. Jak wiadomo, nasze ciało budują przede wszystkim białka, w mniejszej części lipidy czy cukry.

Białka są także tymi cząsteczkami, które przeprowadzają wszystkie reakcje w organizmie. Mówimy na przykład o białkach enzymatycznych, odpowiadających za poruszanie się mięśni, przenoszenie tlenu. W cząsteczce DNA zakodowana jest informacja, jak dane białko ma wyglądać, jak powinno być zbudowane. Odcinek DNA, który koduje informację o danym białku, jest właśnie genem. Jest to kod odczytywany przez struktury komórkowe i na jego podstawie produkowane są białka.

### **Jaki jest zapis genetyczny każdego z nas i od czego on zależy?**

Ten zapis - z jednej strony - jest bardzo podobny, gdyż każdy z nas wygląda jak człowiek, ale z drugiej nie ma, oprócz bliźniaków, dwóch osób o tym samym zapisie genetycznym. W związku z tym niby wyglądamy tak samo, ale jednak inaczej. Dzieje się tak dlatego, iż pośród tych sześciu miliardów par nukleotydów, każde białko podobnie wygląda, aczkolwiek czasami różni się jakimś szczegółem. Można to prosto wytłumaczyć. Jeśli ktoś ma ciemne oczy, to ma aktywne jedno z białek, odpowiedzialnych za produkcję barwnika. Jeżeli zaś ktoś posiada oczy niebieskie, to w tym białku jest zmiana w zapisie w kwasie nukleinowym polegająca na tym, że białko produkuje dużo mniej barwnika.

Warto wiedzieć, że to wszystko dostajemy od rodziców. W jaki sposób? Otóż każda komórka ma 2 razy po 3 mld par zasad, ale wyjątkami są komórki rozrodcze. Jeśli u ojca i matki produkowane są gamety, to w każdej z nich dochodzi do podziału, czyli znajdzie się tylko połowa materiału - trzy miliardy par zasad. W związku z tym połowę materiału uzyskujemy od ojca, a drugą od matki. Podczas podziału komórek dochodzi do procesu zwanego rekombinacją genetyczną.

Oznacza to, że u naszych rodziców materiał pochodzący z kolei od naszych dziadków ulega jeszcze przemieszaniu. Te odcinki - od ojca i matki - wymieniają się losowo między sobą. Z tego powodu przekaz informacji, który otrzymujemy nie jest taką dokładną kopią tego, co nasi rodzice otrzymali od dziadków.

### **Jakie zasadnicze informacje niosą ze sobą geny?**

Są to przede wszystkim niezwykle istotne informacje o tym, jak ma wyglądać każde białko, które funkcjonuje w naszym organizmie. Szacuje się, że mamy kilkadziesiąt tysięcy białek, abyśmy mogli normalnie funkcjonować.

Oznacza to też, że posiadamy kilkadziesiąt tysięcy genów. Ważne jest, aby wszystkie geny funkcjonowały prawidłowo, czyli zapis był taki, by powstało zdrowe białko.

### **Skąd się biorą choroby genetyczne?**

Choroba genetyczna występuje wtedy, gdy z jakiegoś powodu zapis genetyczny jest błędny. Wiele chorób genetycznych ujawnia się dopiero wtedy, gdy obydwie kopie jakiegoś genu, które otrzymujemy od rodziców są defektywne.

Jeżeli otrzymujemy jedną kopię genu zdrową, a drugą chorą, to nic się wówczas nie dzieje; zdrowa kopia dominuje nad chorą. Problem pojawia się wtedy, gdy obie kopie są defektywne, a więc nie wytwarza się prawidłowe białko. Jeśli chodzi o białko odpowiedzialne na przykład za kolor oczu, nie jest to problem. Jeżeli jednak jest to białko odpowiedzialne za degradację związków chemicznych, to u człowieka może wówczas dojść do braku aktywności enzymów i wystąpienia jednej z ciężkich chorób genetycznych. Jako przykład można podać chorobę Sanfilippo, w której brakuje enzymów odpowiadających za rozkładanie

substancji zwanych mukopolisacharydami.

Te substancje odkładają się wówczas w organizmie, w komórkach. Dziecko rodzi się zdrowe, normalnie funkcjonuje. Ale z wiekiem, gdy substancje nagromadzone są w ogromnych ilościach, komórki przestają prawidłowo funkcjonować. Dopiero wtedy u dziecka widać pierwsze objawy choroby.

### **Czy każdą chorobę genetyczną się dziedziczy?**

Choć nie zawsze tak musi być, to wiele chorób genetycznych jest dziedziczonych. Obydwoje rodzice musieli być wówczas nosicielami jednej defektywnej kopii; mieli jeden zdrowy, a drugi chory gen, czego na zewnątrz oczywiście nie było widać. W chorobach genetycznych mamy do czynienia z takim zjawiskiem, że w poprzednich pokoleniach nie było takich przypadków chorób, gdyż te mutacje w społeczeństwie zdarzają się bardzo rzadko. Na przykład w przypadku choroby Sanfilippo szacuje się, że dziecko chore rodzi się raz na 100 tys. urodzeń. Oznacza to, iż co 150 osoba jest nosicielem takiego defektywnego genu. Żeby doszło do zachorowania u dziecka, ta osoba musi spotkać drugą osobę, która ma identyczny defektywny gen. Szansa na spotkanie jest jak 150 razy 150, czyli raz na 22,5 tys. przypadków. Pamiętajmy jednak, że jeśli obydwój rodzice mają jeden zdrowy gen, a drugi chory, to statystycznie jest 25 proc. szansy, że dziecko dostanie zdrowe geny, 50 proc. - iż otrzyma jeden zdrowy, a jeden chory gen i wreszcie 25 proc. - że otrzyma dwa chore geny. Jest zatem tylko 25 proc. szansy, że z tej pary urodzi się chore dziecko. Dlatego statystycznie choroby genetyczne zdarzają się rzadko.

### **Jeśli w rodzinie jest chore dziecko, to czy jego rodzeństwo też będzie chore?**

Rodzice zawsze będą mieć jeden chory gen, a drugi zdrowy. A zatem w przypadku tego typu chorób, jak liczyliśmy poprzednio, przy każdej następnej ciąży, szansa urodzenia chorego dziecka wynosi 25 proc. Prawdopodobieństwo jest bardzo duże, dlatego rodzice często poddają się badaniom genetycznym. Warto podkreślić jeszcze jedną ważną rzecz. Chorób genetycznych znamy około 11 tys., z czego około 6 tys. stanowią tzw. choroby jednogenowe, czyli takie, za które odpowiedzialny jest defekt tylko w jednym genie. Gdy co 150 osoba, jak w przypadku choroby Sanfilippo, jest nosicielem defektywnego genu, to można łatwo wyliczyć, iż średnio każdy z nas jest nosicielem kilkadziesiątu defektywnych genów. Trzeba mieć pecha, by trafić na takiego partnera, który ma mutacje w tym samym genie.

### **Czy choroby genetyczne są związane z płcią?**

Tylko nieliczne są związane z płcią. Wynika to z istnienia chromosomów płciowych. Każdy z nas ma 23 pary chromosomów, z czego jedna to chromosomy płciowe oznaczane X i Y. Kobieta ma dwa chromosomy X, mężczyzna jeden chromosom X i jeden Y. Niektóre choroby są związane z płcią dlatego, że o ile u kobiet są zawsze dwie kopie genów znajdujących się na chromosomie X, to u mężczyzn chromosomy X i Y są różne. Wystarczy, że będzie mutacja na chromosomie X, a nie będzie możliwości niwelowania jej efektów u mężczyzn, gdyż oni nie posiadają drugiego chromosomu X. Oprócz tego jednego przypadku, choroby genetyczne występują po równo u mężczyzn i kobiet.

### **Bardzo dużo mówi się o skłonnościach genetycznych. Czy te geny, które przekazują rodzice chorzy na przykład na cukrzycę są również uszkodzone?**

Przy chorobach genetycznych defekt w genie jest automatycznie związany z chorobą. Jest jednak wiele chorób, gdzie nie ma aż tak bezpośredniego przełożenia, jak cukrzyca, choroba Parkinsona, skłonność do występowania nowotworów. Prawdopodobnie w przypadku tych chorób jest szereg genów, które są odpowiedzialne za ich rozwijanie się. Czasami jest tak, że zmiany w cząsteczce DNA nie są tak drastyczne, by wyłączały prawidłową funkcję białka.

Niekiedy proces metaboliczny wymaga pracy kilkadziesiątu białek, dlatego obniżenie aktywności tylko jednego z nich nie spowoduje wystąpienia choroby. Dlatego nie można powiedzieć, że ktoś zachoruje lub nie zachoruje; mówi się wówczas o skłonnościach genetycznych. Konkretna osoba może zachorować, ale nie musi. Często zależy to, od warunków, w których żyjemy, one mogą sprzyjać wystąpieniu choroby lub nie.

### **Jaki jest podział chorób genetycznych?**

Choroby genetyczne dzielimy na monogenowe, gdzie jeden gen powoduje chorobę (np. mukowiscydoza) i poligenowe, gdzie musi wystąpić wiele czynników, by choroba się ujawniła - do nich należą m.in. cukrzyca,

choroba Alzheimera, nowotwory. Wyróżniamy także choroby chromosomowe (zespół Downa) oraz choroby mitochondrialne.

### **Ile z tych chorób widać u pacjenta na pierwszy rzut oka?**

Większość chorób genetycznych ma takie zmiany, które widać już na pierwszy rzut oka, np. w wyglądzie twarzy, zachowaniu. Ale nie zawsze.

Jedną z chorób o podłożu genetycznym jest wrodzona łamliwość kości, gdzie te są tak kruche, iż każde przewrócenie się grozi bardzo poważnymi złamaniami. Chorujące osoby często poruszają się na wózkach. Choroby genetyczne, niestety, są bardzo poważne. Wiedza na ich temat bardzo szybko się rozwija. Mówi się co prawda, że występują bardzo rzadko, i że jest to mały problem społeczny. Jednak w krajach wysoko rozwiniętych około 35 proc. przyjęć dzieci do szpitala wynika z tego, że one mają powikłania związane z chorobami genetycznymi. Aż 8 proc. dzieci rodzi się z wadami rozwojowymi, z czego połowa są to różnego rodzaju choroby genetyczne, a więc jest to problem istotny. Jeśli znanych jest około 6 tys. chorób jednogenowych, gdzie częstość występowania wynosi raz na 200, oznacza to, że pół procenta dzieci rodzi się z chorobami jednogenowymi.

Statystycznie każdy z nas jest nosicielem wielu nieprawidłowych genów, czyli wcale nie jest to rzadki problem. We Francji robiono badania populacyjne i okazało się, że różnego rodzaju chorobami genetycznymi bezpośrednio lub pośrednio jest dotkniętych aż 7 proc. społeczeństwa. Jeśli dziecko jest chore, to ta choroba dotyka także rodzinę, rodzice w wielu przypadkach nie mogą normalnie pracować.

### **Jakie są najbardziej znane choroby genetyczne?**

Jedną z najbardziej znanych jest zespół Downa.

Co ciekawe, ta choroba nie jest dziedziczna, choć jest chorobą genetyczną.

Jej przyczyną jest zbyt dużo materiału genetycznego, dlatego, że każdy z naszych rodziców - jeśli wytwarza gamety - powinien mieć tylko 3 mld par zasad w jednej gamecie.

Jeśli zdarzy się błąd i cały materiał genetyczny jednej pary chromosomów "pójdzie" tylko do jednej komórki, to wtedy, gdy ta komórka połączy się z drugą komórką rozrodczą, pojawi się zbyt dużo materiału genetycznego i dziecko zachoruje na zespół Downa. Podobną chorobą, ale cięższą jest zespół Edwardsa. Dzieci umierają zwykle w wieku niemowlęcym, objawy choroby są dużo poważniejsze. Tymczasem chorzy z zespołem Downa żyją kilkadziesiąt lat; mogą funkcjonować, choć gorzej niż osoby zdrowe.

### **Czy choroby genetyczne powodują częściej dysfunkcje umysłowe, czy fizyczne?**

Jest to trudne do określenia, gdyż nawet wśród poszczególnych chorób, mamy przypadki osób, które mają zajęty układ nerwowy oraz takich pacjentów, u których tego nie stwierdzono. W bardzo wielu przypadkach centralny układ nerwowy jest zaatakowany.

### **Czy zdarzają się choroby genetyczne, które w ogóle nie odbijają się na życiu umysłowym chorego, ale on ma poważne kłopoty z poruszaniem się, ma charakterystyczny wygląd itd.?**

Tak. Na przykład dziecko chore na mukopolisacharydozę typu IV normalnie rozwija się umysłowo, ale ma bardzo mocno zmieniony szkielet i stawy.

Z kolei dziecko chore na mukopolisacharydozę typu I rodzi się zdrowe, a potem dochodzą niespecyficzne objawy. Powiększa się u niego wątroba i śledziona, zmieniona jest twarz, rysy pogrubiają się, język powiększa, mogą wystąpić przykurcze w rękach, dziecko przestaje rosnąć, czasami cofa się w rozwoju umysłowym. Od tego czasu postęp choroby jest bardzo szybki, dziecko przestaje oddychać i w wieku kilku czy kilkunastu lat umiera.

Z kolei u chorego na zespół Sanfilippo wygląd zewnętrzny jest tylko lekko zmieniony. Brwi są krzaczaste, mocne, skupione blisko, czasami pacjent ma problemy ze stawami, a włosy są szorstkie, szczeciniaste. Potem dochodzi cofanie się w rozwoju umysłowym. W bardzo wielu przypadkach chorób genetycznych czas życia jest bardzo skrócony, średnia życia wynosi kilkanaście lat. W chorobach genetycznych każda komórka ma defekt i z tego powodu są ogromne trudności w ich leczeniu. Przykładami takich chorób, gdzie uszkodzony jest jeden gen, są m.in. lizosomalne choroby spichrzeniowe. Zaczynamy je leczyć.

Te choroby polegają na braku enzymu rozkładającego jakieś substancje. Jeśli one nie są w komórkach rozkładane, gromadzą się w nich i komórki nie mogą funkcjonować. Przykładem tej choroby jest choroba Gauchere'a, gdzie dzieci mają mocno wyдуты brzuszki. Przyczyną tego jest z kolei powiększona, nawet kilkunastokrotnie śledziona i wątroba.

Inne choroby z tej samej grupy to tzw. mukopolisacharydozy, gdzie brakuje enzymów odpowiedzialnych za rozkład pewnych substancji. U dzieci chorych na taką chorobę genetyczną diagnozuje się wówczas przepukliny, zwężenie dróg oddechowych, powiększenie organów, w tym wątroby, śledziony, nerek, utratę słuchu, wzroku, sztywnienie stawów, przykurcze, wodogłowie, niekiedy opóźnienie rozwoju umysłowego. Co ciekawe, u niektórych pacjentów mogą wystąpić wszystkie objawy, u innych tylko kilka. Dlatego tak trudno diagnozuje się te choroby. Aby leczyć jakąś chorobę, musimy poznać dokładnie jej mechanizm. W przeciwnym wypadku, nie będziemy potrafili pomóc chorym.

Póki nie znamy przyczyn, będziemy leczyć tylko objawy. Co z tego, że zoperujemy przepuklinę, jeśli za jakiś czas ona pojawi się znowu, gdyż nikt nie zna przyczyn jej wystąpienia? Naukowcy znają mechanizmy powstawania wielu chorób genetycznych, a tej wiedzy będzie przybywać.

Jak w Polsce, w porównaniu z innymi krajami zachodnimi, wyglądają diagnostyka i

### **badania naukowe nad chorobami genetycznymi?**

Jeżeli chodzi o diagnostykę, to u nas prawie każdą chorobę możemy zdiagnozować. Gdy mowa jest jednak o badaniach naukowych, to nakłady są nieporównywalnie mniejsze. Mało osób zajmuje się tego powodu badaniami.

One są niesłychanie drogie, wymagają skomplikowanej aparatury i urządzeń, a także niezwykle drogich odczynników.

### **Kto powinien mieć robione badania prenatalne?**

Wskazaniem do badań prenatalnych jest urodzenie wcześniej dziecka z chorobą genetyczną albo jakiegokolwiek podejrzenie, że jest bardzo duże prawdopodobieństwo jej wystąpienia. Badania wykonuje się między 12 a 14 tygodniem ciąży. To badanie nie jest w pełni bezpieczne, gdyż może się zdarzyć uszkodzenie płodu. Szacuje się, że dochodzi do tego w około 1 proc. przypadków. Dlatego takich badań nie zaleca się i nie robi się bez konkretnego wskazania medycznego, gdyż prawdopodobieństwo uszkodzenia płodu jest większe niż prawdopodobieństwo, że u dziecka wystąpi choroba genetyczna.

**Prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn** urodził się w 1963 r. w Gdańsku. W 1987 r. ukończył biologię na Wydziale Biologii, Geografii i Oceanologii na Uniwersytecie Gdańskim. W 1991 r. uzyskał tytuł doktora z biologii molekularnej, następnie doktora habilitowanego, a w 1998 r. - profesora.

W 1987 r. rozpoczął pracę w Katedrze Biologii Molekularnej na Uniwersytecie Gdańskim, a od 1996 r. jest jej kierownikiem. Jest również pracownikiem Centrum Biologii Morza Polskiej Akademii Nauk, a następnie Instytutu Oceanologii Polskiej Akademii Nauk. Od 1997 r. pełni funkcję opiekuna naukowego Pracowni Biologii Molekularnej Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk afiliowanej przy Uniwersytecie Gdańskim. Prof. Węgrzyn odbył długoterminowe staże naukowe - w Zakładzie Biochemii Szkoły Medycznej Uniwersytetu w Nottingham w Wielkiej Brytanii oraz w Centrum Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Diego w USA.

Ma na swoim koncie ponad 200 artykułów w międzynarodowych czasopismach naukowych z dziedziny biologii molekularnej, genetyki, biochemii i mikrobiologii. Publikacje te były cytowane w literaturze światowej ponad 1200 razy. Wypromował 22 doktorów, 4 osoby w zespole kierowanym przez niego uzyskały stopień doktora habilitowanego.

Jest recenzentem ponad 100 artykułów w międzynarodowych czasopismach naukowych, licznych wniosków grantowych krajowych i zagranicznych, a także edytorem międzynarodowych czasopism naukowych: FEMS Microbiology Reviews, Plasmid, Microbial Cell Factories, jak również czasopism wydawanych w kraju, ale o zasięgu międzynarodowym: Acta Biochimica Polonica, Journal of Applied Genetics, Oceanologia. Jest dziekanem Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego, był przewodniczącym Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Genetycznego.

Monika Krężel - Dziennik Zachodni

Źródło: <http://www.dz.com.pl>