

Marzena Soczkiewicz

Możliwości genetyki w ograniczaniu konsekwencji możliwości niektórych mutacji i aberracji chromosomowych zachodzących w organizmie człowieka

Studia nad Rodziną 5/1 (8), 183-195

2001

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

Marzena SOCZKIEWICZ

MOŻLIWOŚCI GENETYKI W OGRANICZANIU KONSEKWENCJI NIEKTÓRYCH MUTACJI I ABERRACJI CHROMOSOMOWYCH ZACHODZĄCYCH W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA¹

Wstęp

Spośród wielu chorób dotyczących człowieka, około kilku tysięcy związanych jest ze zmianami w materiale dziedzicznym. O ich wystąpieniu mogą zdecydować zmiany w obrębie jednego genu lub dużej ich liczby.

Celem niniejszego opracowania jest bliższe poznanie zasad kierujących rozdziałem materiału genetycznego i przekazem informacji dziedzicznej z komórki do komórki oraz przyczyn defektów funkcjonowania tych zasad, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia różnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu, czyli objawów chorobowych.

Szybki rozwój genetyki daje możliwość poznania podłoża zaistniałych nieprawidłowości. Ułatwia też szukanie dróg, które pozwolą na zmniejszenie skutków takich błędów w życiu poszczególnych osób dotkniętych zmianami w materiale genetycznym.

1. Rodzaje i budowa kwasów nukleinowych

Każdy organizm posiada ściśle określone, właściwe sobie cechy. Część z nich nabywana jest za życia organizmu i stanowi źródło tak zwanej zmienności środowiskowej (fluktuacyjnej). Ten rodzaj zmienności nie jest dziedziczny. Jednak zdecydowana część cech organizmów przekazywana jest z pokolenia na pokolenie – jest dziedziczona. Informacje dotyczące ekspresji poszczególnych cech zapisane są według ściśle określonych reguł w kwasie nukleinowym.

W przyrodzie występują dwa jego typy:

kwas rybonukleinowy – RNA (tylko u niektórych wirusów);

kwas dezoksyrybonukleinowy – DNA (organizmy żywe).

Zapis informacji genetycznych związany jest ściśle z budową tych kwasów, dlatego zostanie ona teraz pokrótce przedstawiona.

¹ Artykuł powstał w oparciu o pracę dyplomową napisaną w Podyplomowym Studium Nauk o Rodzinie pod kierunkiem dr hab. med. Anny Tyłki-Szymańskiej.

1.1. Charakterystyka RNA

Kwas rybonukleinowy jest związkiem polimerycznym. Pojedynczą jego jednostką, czyli monomerem, jest nukleotyd. Nukleotyd z kolei składa się z nukleozydu, połączonego z resztą kwasu fosforowego. Na nukleotyd zaś składają się: cząsteczka pięciowęglowego cukru – rybozy oraz zasada azotowa. W przypadku RNA zasadami tymi są:

- zasady purynowe – adenina i guanina;
- zasady pirymidynowe – cytozyna i uracyl.

RNA występuje w komórce w formie pojedynczych nici. Kwas ten odgrywa kluczową rolę w procesie biosyntezy białka. Jego obecność umożliwia przeniesienie informacji genetycznej z DNA obecnego w jądrze komórkowym do miejsc syntezy białka w komórce (iRNA). Pozwala też na dostarczanie w trakcie biosyntezy odpowiednich aminokwasów (tRNA), niezbędnych do syntezy łańcucha polipeptydowego.

1.2. Struktura DNA

Większość organizmów żywych swoją informację dotyczącą cech dziedzicznych ma zapisaną w DNA – kwasie dezoksyrybonukleinowym. DNA, podobnie jak kwas rybonukleinowy, jest związkiem o charakterze polimeru, zbudowanym z pojedynczych elementów, zwanych nukleotydami. W skład nukleotydów wchodzi: reszta kwasu fosforowego, zasada azotowa i pentoza – dezoksyryboza. Występujące tu zasady pokrywają się z tymi obecnymi w RNA, z jednym wyjątkiem – zamiast uracylu w DNA jest obecna tymina.

DNA występuje w postaci podwójnej nici. Obie nici są połączone ze sobą wiązaniami wodorowymi, wytworzonymi między zasadami. W połączeniach tych obowiązuje reguła komplementarności zasad. Polega ona na tym, że adenina zawsze łączy się z tyminą za pomocą dwóch wiązań wodorowych, a guanina z cytozyną łączy się trzema wiązaniami wodorowymi.

Kolejność ułożenia nukleotydów w łańcuchu DNA stanowi rodzaj zapisu informacji i decyduje o sekwencji aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym. Ten rodzaj zapisu zwany jest kodem genetycznym. Ma on następujące cechy:

- jest trójkowy – tzn. trzy kolejne nukleotydy, stanowiące triplet, decydują o wprowadzeniu jednego aminokwasu do łańcucha polipeptydowego;
- jest niezachodzący – tzn. ostatni nukleotyd pierwszej trójki nie jest jednocześnie pierwszym następną;
- jest bezprzecinkowy – tzn. kolejne triplety nie są przedzielone czwartym nukleotydem;

jest kolinearny – tzn. zmiany w sekwencji nukleotydów w DNA pociągają za sobą zmiany w kolejności aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym;

jest zdegenerowany – tzn. jeden aminokwas może być kodowany przez różne trójki nukleotydów;

jest uniwersalny – taka forma zapisu występuje u wszystkich żywych organizmów. Choć okazało się, że kodowanie syntezy białek w mitochondriach jest odstępstwem od tej cechy, np. kodon UGA w kodzie uniwersalnym oznacza zatrzymanie translacji, w mitochondriach ssaków określa wprowadzenie tryptofanu, podobnie w mitochondriach komórek drożdży².

Istnieje bardzo ścisły związek między układem nukleotydów w DNA a cechami organizmu. Wynika to z następującego faktu: na bazie informacji zawartej w DNA syntetyzowany jest w organizmie łańcuch polipeptydowy. Łańcuchy polipeptydowe tworzą cząsteczki białka. Te z kolei stanowią podstawowy składnik enzymów, warunkujących przebieg reakcji biochemicznych, mających wpływ na cechy organizmu. Sekwencja nukleotydów w DNA decyduje nie tylko o budowie białek enzymatycznych, ale również wszystkich białek strukturalnych, tworzących zrąb komórek, tkanek, narządów.

1.3. Replikacja DNA

Najbardziej istotnymi właściwościami DNA są:

- zdolność przenoszenia informacji genetycznej;
- zdolność replikacji, czyli samopowielania.

Replikacja jest zdolnością „odtworzenia tych samych sekwencji nukleotydowych w czasie syntezy kwasów nukleinowych”³. Proces ten jest podstawą dla zjawisk dziedziczności. Wynika to z faktu, że informacja dziedziczona jest właśnie w nim zawarta. Odtworzenie identycznych cząsteczek decyduje więc o przekazaniu tejże informacji do komórek potomnych, w przypadku zaś organizmów wyższych, u których występuje rozmnażanie płciowe – poprzez gamety również następnym pokoleniom.

Spośród kilku hipotetycznych modeli replikacji DNA pozostał jeden – tzw. model replikacji semikonserwatywnej. W trakcie tego procesu dwie nici DNA rozdzielają się w wielu miejscach. Każda z nici staje się matrycą, na której może zostać odtworzony brakujący łańcuch. Jest on zawsze komplementarny do matrycy. Nazwa tego procesu – replikacja semikonserwatywna – związana jest z faktem, że efektem tej replikacji są nowe dwuniciowe cząsteczki DNA, w których jedna nić pochodzi z DNA-matrycy, a druga jest nowa.

² W. Zagórski-Ostoja, Odstępstwa od kodu uniwersalnego, w: Genetyka molekularna, red. P. Węgleński, Warszawa 1995, s. 144.

³ W. Gajewski, Genetyka ogólna i molekularna, Warszawa 1983, s. 62.

2. Pojęcie i struktura chromosomów

Pojęcie chromosomu początkowo ograniczone było do struktur białko-nukleinowych obecnych na terenie jądra komórkowego komórek organizmów eukariotycznych. Obecnie pojęcie to obejmuje wszelkie struktury zawierające zespoły genów⁴.

Ilość chromosomów w jądrach komórek organizmu danego gatunku jest wielkością stałą; dla człowieka wynosi ona 23 pary – 22 pary autosomów i jedna para chromosomów płci.

Autosomy to wszystkie chromosomy oprócz płciowych. W zespole diploidalnym występują one w parach (chromosomy homologiczne) i charakteryzują się posiadaniem tego samego kształtu i wielkości oraz zapisem informacji dotyczących tych samych cech (choć zapis może być różny).

Chromosomy płci to para chromosomów o niepełnej homologii.

W cyklu życiowym komórki można wyróżnić dwa etapy: podział i okres międzypodziałowy (interfaza). W okresie międzypodziałowym w karioplazmie występują długie nici chromatyny, będące kompleksem DNA i białka. Dopiero w trakcie profazy ulegają one silnej spiralizacji i licznym sfałdowaniom, tworząc strukturę chromosomu, która jest skondensowana, maksymalnie skrócona. Ten fakt odgrywa istotną rolę w trakcie segregacji chromosomów. Chromosomy metafazowe mają wiele cech strukturalnych, które umożliwiają ich identyfikację. Każdy chromosom posiada w tzw. przewężeniu pierwotnym centromer. Jest to element związany z przemieszczaniem się chromosomów w trakcie kariokinezy. Po obu stronach centromeru znajdują się ramiona chromosomu. Niektóre chromosomy mogą zawierać również tzw. przewężenie wtórne, za którym znajduje się satelit. Położenie centromeru, długość ramion, położenie przewężeń wtórnych oraz długość całego chromosomu to cechy, które pozwalają na identyfikację wszystkich typów chromosomów w komórce oraz na ustalenie charakterystycznego dla danego gatunku kariotypu⁵. Chromosomy są strukturami, w których umieszczone są geny – czyli jednostki dziedziczności, będące odcinkami DNA. Jeden gen jest odpowiedzialny za wytworzenie jednego łańcucha polipeptydowego. Ułożenie genów w chromosomie jest liniowe. Każdy gen ma w nim określone miejsce (*locus*). Miejsce to jest stałe. Może jednak ulec zmianie w trakcie mejozy (profaza I) podczas procesu zwanego *crossing over*. Polega on na wymianie odcinków chromatyd chromosomów homologicznych.

Wyżej wymienione wnioski zostały sformułowane w latach dwudziestych obecnego stulecia przez Tomasza Morgana na podstawie badań genetycznych. Stanowią one kilka z kilkunastu założeń tzw. teorii Morgana.

⁴ Tamże, s. 87.

⁵ Tamże, s. 92.

3. Charakterystyka mutacji punktowych

Poprawny przebieg replikacji DNA i segregacji chromosomów szczególnie w mejozie decyduje o stałości przenoszonej informacji genetycznej.

Każda zmiana w sekwencji nukleotydów genu (czyli odcinka DNA), która będzie odróżniała go od genu wzorcowego nosi nazwę mutacji punktowej. Mutacje takie są skutkiem błędów w trakcie replikacji DNA. Zmiany w sekwencji nukleotydowej mogą dotyczyć:

– wymiany jednej zasady purynowej na drugą lub pirymidynowej na inną pirymidynową (tranzycja)



– wymiany zasady pirymidynowej na purynową lub odwrotnie (transwersja);

– wstawienia lub wypadnięcia jednej pary nukleotydów lub większej ich ilości do lub z DNA danego genu – (insercja i delecja)⁶.

Konsekwencjami takich zmian w sekwencji nukleotydowej będą zmiany w składzie aminokwasowym polipeptydu. Zmiany te mogą być trojakiego rodzaju:

– mutacje typu zmiany sensu. Gdy na skutek tranzycji lub transwersji dojdzie do zmiany kodonu, można zaobserwować dwie możliwości: jeżeli kodon zmutowany jest synonimowy z przedmutacyjnym, nie pociągnie to za sobą zmian w składzie polipeptydu. Jeżeli kodon zmutowany oznacza inny aminokwas – skład polipeptydu ulegnie zmianie;

– mutacje typu nonsense. To zjawisko wystąpi wówczas, gdy na skutek tranzycji lub transwersji kodon sensowny, oznaczający konkretny aminokwas, zostanie zamieniony na kodon nonsensowny, wyznaczający zakończenie translacji;

– mutacje zmiany fazy odczytu. Te zmiany zachodzą na skutek insercji lub delecji i dotyczą niezgodnego z pierwotną fazą odczytywania kodonów w translacji⁷.

Mutacje są więc zmianami trwałymi, dotyczącymi informacji dziedzicznej. Pociągają za sobą zmiany w sekwencji aminokwasów w polipeptydzie, których następną konsekwencją jest zmiana w budowie cząsteczek białka. To z kolei pociągać może za sobą zmianę właściwości białka. Jeżeli mutacja powoduje zmianę struktury peptydu w miejscu „mało ważnym”, czyli nieistotnym dla funkcji białka, to jest to mutacja „bezkar-na”, określana mianem polimorfizmu. Zmiany, mutacje w odcinkach

⁶ Tamże, s. 292.

⁷ Tamże, s. 292-293.

centrum aktywnego enzymu lub w miejscu powinowactwa do substratu zaburzają funkcję białka.

4. Zjawisko aberracji chromosomowych

Mutacje punktowe nie są jedynym rodzajem zmian w materiale genetycznym. Równie ważne, pociągające za sobą znaczne konsekwencje, są aberracje chromosomowe. Mogą one dotyczyć liczby chromosomów w komórkach somatycznych – są to tzw. aberracje liczbowe (komórki zawierają nieprawidłową liczbę prawidłowo zbudowanych chromosomów). Mogą też dotyczyć struktury chromosomów (aberracje strukturalne) – komórki somatyczne zawierają prawidłową liczbę chromosomów, ale jeden lub kilka spośród nich charakteryzuje nieprawidłowa budowa.

Aberracje strukturalne to:

- deficycja – polegająca na utracie części chromosomu wraz ze znajdującymi się na niej genami;
- translokacja – powstająca wówczas, gdy do chromosomu zostaje dołączony odcinek pochodzący z innego niehomologicznego chromosomu;
- duplikacja – charakteryzująca się dwukrotnym występowaniem określonego fragmentu chromosomu, co wynika z dołączenia do niego części chromosomu homologicznego;
- inwersja – która powstaje w wyniku odwrócenia fragmentu chromosomu o 180°.

Zaistnienie wymienionych typów aberracji strukturalnych związane jest z występowaniem pęknięć w jednym chromosomie lub w większej ich liczbie.

Aberracje liczbowe są skutkiem nieprawidłowego podziału (segregacji) chromosomów w czasie podziałów jądra komórkowego. Jeżeli odchylenia od prawidłowej liczby chromosomów dotyczą jednej lub kilku par chromosomów, to zjawisko to określa się mianem aneuploidalności, np. $2n-1$ lub $2n+1$. W przypadku gdy zwielokrotnieniu ulega cały garnitur chromosomów, to powstałe osobniki noszą nazwę euploidów.

Zjawisko aberracji chromosomowych, podobnie jak mutacji punktowych, pozostawia trwały ślad w informacji przekazywanej z pokolenia na pokolenie. Znajomość obydwu zjawisk stwarza możliwość poznania podłoża zróżnicowanych, niekorzystnych cech występujących również u człowieka, a stanowiących przyczynę ułomności fizycznej lub psychicznej.

5. Charakterystyka wybranych chorób jednogenowych

Konsekwencją dziedzicznych zmian w materiale genetycznym jest wytworzenie wadliwych, niedziałających białek. To z kolei stanowi podstawę pojawienia się objawów chorobowych – licznych nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu.

Pierwszą grupę omawianych nieprawidłowości stanowią wybrane choroby jednogenowe, których przyczyna tkwi w wystąpieniu mutacji punktowych. Mutacja taka może być dominująca lub recesywna. W pierwszym przypadku wystarczy jeden zmutowany allel, by można było obserwować jego ekspresję. Gdy mutacja jest recesywna, do wystąpienia objawów niezbędna jest obecność obu zmutowanych alleli.

5.1. Achondroplazja

Choroba ta charakteryzuje się silnym skróceniem długości kończyn – dotyczy defektu receptorów przynasadowych, wrażliwych na działanie hormonu wzrostu w kościach długich. Dorośli obciążeni tą chorobą osiągają wzrost: mężczyźni – średnio 132 cm, kobiety – 123 cm.

Innymi nieprawidłowościami, które jej towarzyszą, są: lordoza odcinka lędźwiowego kręgosłupa, wydatne czoło, zapadnięta nasada nosa.

Należy zwrócić uwagę, że długość życia i rozwój umysłowy ludzi dotkniętych tą chorobą jest prawidłowy. Achondroplazja jest wynikiem mutacji punktowej, autosomalnej dominującej. Wystarczy więc jeden zmutowany allel, aby pojawiły się objawy chorobowe. W 80-90% przypadków choroby mają miejsce nowe mutacje⁸.

5.2. Fenyloketonuria

Objawem tej choroby jest zwiększone stężenie fenyloalaniny we krwi. Również w moczu chorego stwierdza się obecność tego aminokwasu, który w normalnych warunkach nie powinien się pojawić.

Fenyloketonuria jest skutkiem mutacji punktowej autosomalnej recesywnej. W odróżnieniu od achondroplazji do jej pojawienia się niezbędne są dwa recesywne allele. W przypadku wystąpienia tylko jednego, allel niezmutowany maskuje obecność zmutowanego. Osoba posiadająca w genotypie allel prawidłowy i zmutowany jest nosicielką choroby. Mutacja dotyczy genu hydroksylazy fenyloalaninowej i powoduje wystąpienie bloku metabolicznego. Organizm nie ma możliwości przekształcania fenyloalaniny w tyrozynę, co powoduje gromadzenie się fenyloalaniny w organizmie. Podwyższone stężenie fenyloalaniny jest toksyczne dla mózgu, zwłaszcza młodego. Prowadzi to do upośledzenia umysłowego. Jednak zastosowanie diety ubogofenyloalaninowej, dodatkowo wzbogaconej tyrozyną, umożliwia uniknięcie objawów chorobowych.

5.3. Hemofilia

Jest ona skutkiem różnych mutacji występujących w genie czynnika VIII (hemofilia typu A) lub IX (hemofilia typu B). Czynniki te są odpowiedzial-

⁸ M. Connor, M. Ferguson-Smith, Podstawy genetyki medycznej, Warszawa 1998, s. 158.

ne za zdolność krzepnięcia krwi. Mutacja ta jest recesywna i dotyczy genu obecnego na chromosomie X. Hemofilia jest przykładem cechy sprzężonej z płcią. Pomocą dla osób chorych obciążonych tą mutacją są transfuzje dożylnie określonego (w zależności od choroby) czynnika. Działania te zmniejszają skutki defektu genetycznego⁹.

6. Wybrane chromosomopatie

Chromosomopatie są chorobami związanymi z zaburzeniami struktury lub liczby chromosomów. Ich najbardziej znanym, bo najczęściej występującym przykładem, jest zespół Downa, czyli trisomia 21, będąca wynikiem nierozdzielenia się chromatyd chromosomów homologicznych w czasie pierwszego lub drugiego podziału mejotycznego. Najbardziej istotnym objawem tego schorzenia jest charakterystyczny fenotyp i umiarkowane upośledzenie umysłowe. Innymi, dość często występującymi, są wady rozwojowe serca, zarośnięcie dwunastnicy, padaczka.

Zespół Klinefeltera charakteryzuje się zwielokrotnioną ilością chromosomów X. Dotyczy on wyłącznie mężczyzn. W ich organizmie obok chromosomu Y występują dwa chromosomy X. Schorzenie to jest najczęstszą przyczyną bezpłodności. Charakteryzuje się ponadto słabym rozwojem wtórnych cech płciowych, co wynika z niskiego poziomu testosteronu. Pewnym rozwiązaniem w tej sytuacji jest zastosowanie terapii testosteronem od wczesnego wieku młodzieńczego.

Bardzo rzadko występuje znaczne upośledzenie umysłowe, natomiast obserwuje się pewne obniżenie ilorazu inteligencji.

Zespół Turnera, dotyczący kobiet, charakteryzuje się brakiem chromosomu X z pary. Proporcje ciała są zwykle zachowane, ale obserwuje się niedobór wzrostu. Wady serca, nerek, obrzęki limfatyczne, brak wtórnych cech płciowych – to inne objawy tego schorzenia. Nie zaobserwowano natomiast zmian w długości życia i rozwoju intelektualnym. Podobnie jak w poprzednio opisanym zespole, ważna jest tu terapia hormonami płciowymi, co pozwala na uzyskanie rozwoju wtórnych cech płciowych, a także podawanie hormonu wzrostu w okresie dzieciństwa, co zwiększa wzrost ostateczny o kilka centymetrów¹⁰.

7. Metody postępowania leczniczego w zwalczaniu skutków defektów genetycznych

7.1. Poradnictwo genetyczne

Rozwój genetyki i poznanie zasad dziedziczenia pomogło w odkryciu źródeł również tych niekorzystnych dla człowieka zmian w jego genomie.

⁹ Tamże, s. 168-169.

¹⁰ Tamże, s. 150.

Wiele chorób ma podłoże genetyczne. Są wywołane dwojakiego typu zmianami, określanymi jako mutacje i aberracje. Konsekwencje tych nieprawidłowości mogą mieć bardzo różny stopień nasilenia. Od poważnych zaburzeń w rozwoju fizycznym i psychicznym, zakończonych przedwczesną śmiercią, do występowania jedynie pewnej skłonności do niektórych schorzeń. Wszystkie choroby genetycznie uwarunkowane, które diagnozuje się metodami molekularnymi, cytogenetycznymi czy biochemicznymi w życiu pozalonowym, można również wykryć jeszcze w okresie przedurodzeniowym. Techniki badań prenatalnych zostały podzielone na dwie grupy:

- inwazyjne – amniocenteza, biopsja trofoblastu, kordocenteza, biopsja skóry płodu i jego wątroby;
- nieinwazyjne – ultrasonografia, badanie komórek płodu uzyskanych z krwi matki.

Connor i Ferguson-Smith podają, że obecnie metodami diagnostyki prenatalnej można rozpoznać ponad sto zespołów wrodzonych błędów metabolizmu¹¹. Badania prenatalne pozwalają na wczesne określenie stopnia i rodzaju istniejących defektów (jeżeli takie są). Niestety, wyniki takich badań mogą stać się wskazaniem do aborcji – eliminacji chorego człowieka. „Diagnostyka prenatalna mogłaby, w rękach dyktatora, powodować groźne posunięcia eugeniczne, z ich znanymi okrutnymi skutkami”¹².

Amniocenteza i choriocenteza wykonywane we wczesnym etapie rozwoju płodu są wykorzystywane do zaplanowania aborcji w sytuacji, gdy okaże się, że dziecko dotknięte jest poważną, nieuleczalną wadą. Taka praktyka jest niedopuszczalna.

Czasami jednak amniocenteza ułatwia zaplanowanie leczenia dziecka po jego narodzinach. I to jest działanie moralnie dopuszczalne.

Konieczne jest też zwrócenie uwagi na fakt, że w związku z badaniami istnieje 5% niebezpieczeństwo wywołania niezamierzonego poronienia. Należy dodać, że poza ryzykiem poronienia towarzyszy im możliwość uszkodzenia rozwijającego się dziecka.

Papież Jan Paweł II w Encyklice *Evangelium vitae* przypomina, że dopuszczalne są jedynie te zabiegi na embrionie ludzkim, które są podejmowane w celu leczenia nienarodzonego albo ratowania zagrożonego życia. Badania te muszą spełniać też pewien warunek: muszą uszanować życie i integralność nienarodzonego dziecka. Wykorzystywanie dzieci nienarodzonych jako przedmiotu eksperymentów jest przestępstwem przeciw ich godności. Każdy człowiek, obojętnie, czy urodzony już, dorosły, czy też nienarodzone dziecko, ma prawo do takiego samego szacunku (por. EV, 63).

¹¹ Tamże, s. 242.

¹² J. Bernard, *Od biologii do etyki*, Warszawa 1994, s. 77.

Ze względu na istnienie wielu chorób genetycznych dziedzicznych istotną rolę odgrywa poradnictwo genetyczne, informujące rodziców o ryzyku wystąpienia schorzenia genetycznie uwarunkowanego u kolejnych dzieci: np. 25% dla chorób autosomalnie recesywnych, 50% dla chorób dominujących. Rodzice znając ryzyko powtórzenia choroby u następnych dzieci mają szansę podjąć świadomą decyzję co do dalszej prokreacji. Niektórzy rodzice decydując się na własne potomstwo chcą przeprowadzić badania przedurodzeniowe poczętego dziecka. Stają wówczas wobec bardzo trudnego wyzwania, jakiego wyboru dokonać, jeśli nienarodzone jeszcze dziecko okaże się chore. Często wiadomość o chorobie dziecka pociąga za sobą decyzję o aborcji. Mimo, że prawo polskie dopuszcza w takich przypadkach możliwość aborcji, to akt ten jest moralnie niedopuszczalny tak dla rodziców, którzy zabijają własne dziecko tylko dlatego, że jest chore, jak i dla lekarza, który dokonuje swoistej przedurodzeniowej eutanazji.

7.2. Zapobieganie skutkom defektów genetycznych przez ograniczenie ekspozycji na szkodliwy substrat

Jednym ze sposobów zmniejszania konsekwencji defektu genetycznego jest ograniczenie ekspozycji na szkodliwy, nie podlegający metabolizmowi ze względu na blok metaboliczny, substrat.

Zastosowanie już w okresie noworodkowym określonej diety nie zmniejsza wprawdzie określonego defektu, ale poprzez wyeliminowanie pewnych, ściśle określonych substancji można ograniczyć ekspresję zaistniałej mutacji. Przykładem mogą stanowić takie choroby jednogenne, jak galaktozemia, fenyloketonuria. W pierwszym przypadku stosuje się dietę pozbawioną galaktozy, zaś w drugim – dietę niskofenyloalaninową¹³.

Metodą postępowania leczniczego w odniesieniu do niektórych chorób genetycznych są populacyjne badania przesiewowe. Polegają one na przeprowadzeniu testu dla całej populacji w celu wykrycia osób, które są narażone na ryzyko wystąpienia choroby uwarunkowanej genetycznie. Przykładami chorób, które mogą być objęte programem przesiewowym u noworodków są wymienione wcześniej: fenyloketonuria i galaktozemia. W badaniach tych materiał stanowią próbki krwi na bibule. Krew pobierana jest z nakłucia pięty noworodków w wieku do 2 tygodnia życia.

7.3. Leczenie substytucyjne brakuującym enzymem

Inżynieria genetyczna daje dziś możliwości sztucznej syntezy biologicznie czystych i aktywnych preparatów białkowych, które też mogą być wyko-

¹³ M. Connor, M. Ferguson-Smith, Podstawy genetyki medycznej, dz. cyt., s. 256; I. Wald, Postępy genetyki a leczenie, w: Zarys genetyki medycznej, red. K. Boczkowski, Warszawa 1990, s. 162-164.

rzystane w leczeniu chorób genetycznych. Przykład stanowi hemofilia – w przypadku której chory otrzymuje czynnik krzepnięcia krwi i dzięki temu może w miarę normalnie funkcjonować.

Innym schorzeniem, w którym wykorzystuje się podanie brakującego czynnika, jest choroba Gaucher'a. Jest ona spowodowana mutacją w genie kodującym α -glukozydazę; stanowi przykład choroby metabolicznej. Mutacja ta powoduje obniżenie aktywności kwaśnej glukozydazy. Skutkiem niedoboru tego enzymu jest gromadzenie się ceramidu z powodu wyhamowania reakcji katabolizujących go. Leczenie substytucyjne polega na okresowym podawaniu biologicznie czynnego enzymu, co prowadzi do usunięcia objawów choroby.

Enzymatyczne leczenie substytucyjne daje nadzieję na niwelowanie skutków błędów genetycznych nie tylko w przypadku choroby Gaucher'a¹⁴, ale także choroby Fabry'ego, Heler i innych.

7.4. Terapia genowa

Pewną nadzieję na zniwelowanie zmian chorobowych o podłożu dziedzicznym niesie terapia genowa. Prof. dr hab. Ewa Bartnik przedstawia przykład niezwyklej operacji, która miała miejsce w Bethesda w 1990 r¹⁵. Czteroletniej dziewczynce, chorej na wrodzony złożony ciężki zespół niedoboru odporności, przetoczono populację terapeutycznych komórek z naprawionym genomem. Były to pobrane od niej wcześniej limfocyty, do których naukowcy wprowadzili kopię brakującego genu.

Prof. E. Bartnik zwraca uwagę na konieczność spełnienia określonych warunków, niezbędnych do zastosowania takiej metody terapeutycznej. Jednym z nich jest dysponowanie komórkami, do których wcześniej wykryty i skodowany w odpowiednich ilościach gen będzie wprowadzony.

Drugim istotnym warunkiem jest możliwość dokładnego śledzenia losu wprowadzonego do komórki DNA. Warunek ten jest ważny z dwóch powodów. Po pierwsze: gen wprowadzony we właściwe miejsce zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia celu leczenia. Po drugie: wejście genu w dowolne miejsce może pociągnąć za sobą niebezpieczne konsekwencje, jakimi może być np. włączenie genu stymulującego rozwój komórek nowotworowych, dotychczas nieczynnego lub wyłączenie aktywnego supresora nowotworu. „Obecnie założenia terapii genowej przewidują pobranie odpowiednich komórek z organizmu pacjenta, wprowadzenie do nich terapeutycznego genu i ponowne umieszczenie

¹⁴ Tamże.

¹⁵ E. Bartnik, Terapia genowa, Wiedza i Życie, 4(1992), s. 12-15; także: W. Kofta, Podstawy inżynierii genetycznej, Warszawa 1997, s. 74.

tak naprawionych bądź udoskonalonych komórek w organizmie ich właściciela¹⁶.

Najskuteczniejszą metodą do osiągnięcia tego celu, czyli wprowadzenia naprawionego genu, są retrowirusy – ich materiał genetyczny umieszczany jest w chromosomach komórki gospodarza. Komórki, które mogą być wykorzystane w leczeniu schorzeń genetycznych, powinny posiadać określone właściwości:

odporność – zdolność do przeżycia zabiegów;

aktywność – pozostają czynne w organizmie chorego po wprowadzeniu, najlepiej przez całe życie.

Ich pobranie z ludzkiego organizmu musi też być technicznie wykonalne. Z wymienionych powodów do zabiegów terapii genowej najlepiej nadają się komórki szpiku kostnego, skóry i wątroby.

Również inni autorzy (Connor i Ferguson-Smith) zwracają uwagę na możliwość podawania genu funkcjonalnego, który jest homozygotą w odniesieniu do danej mutacji genowej, do komórki somatycznej chorego. Określili to mianem suplementacji genowej i podobnie jak prof. E. Bartnik przytoczyli przykład zastosowania jej w przypadku ciężkiego, złożonego defektu immunologicznego. Stwierdzają też, że suplementacja genowa „obecnie jest wykorzystywana w przypadkach różnych poważnych chorób jednogennych, w odniesieniu do których brak jest jak dotychczas skutecznych metod leczenia”¹⁷.

7.5. Dyskusja

Przeprowadzona analiza pozwala stwierdzić, że postępy w rozwoju badań genetycznych zwiększają możliwości rozpoznania schorzeń nękających człowieka. Wiedza ta umożliwia próbę ograniczenia związanych z nimi cierpień. Leczenie substytucyjne brakuującym enzymem, terapia genowa, ograniczanie ekspozycji na szkodliwy substrat czy też terapia hormonalna, stosowana w przypadku niektórych aberracji chromosomowych, polegająca na podaniu choremu odpowiedniej dawki hormonów, umożliwiających poprawny rozwój, stanowią próby uwolnienia człowieka od cierpień wywołanych chorobą. Możliwości wczesnego wykrywania defektów genetycznych w badaniach prenatalnych stanowią pomoc w planowaniu przyszłego leczenia.

Postęp ten budzi jednak pewien niepokój. Konsekwencje odkryć genetycznych oraz ich ewentualne zastosowanie może stworzyć poważne problemy etyczne. Zdobyta wiedza może bowiem prowadzić do przedmiotowego traktowania człowieka, do pychy, która zasłoni ograniczenia w możliwościach ludzkich działań. Przypomina się sytuacja pierwszych rodziców – bę-

¹⁶ Tamże.

¹⁷ M. Connor, M. Ferguson-Smith, Podstawy genetyki medycznej, dz. cyt., s. 256.

dziecie jako bogowie (por. Rdz 3,5). Człowiek zapomina, że jego władza i możliwości są ograniczone, że nie jest w stanie nad wszystkim zapanować. Nie da się z życia człowieka wyeliminować cierpienia, tak jak nie da się wyeliminować śmierci. „Potrzeba ograniczenia skutków chorób wydaje się słuszną, ale w postępowaniu wielu ludzi chodzi raczej o postawę udawania, że cierpienia w ogóle nie ma. Z jednej strony jest to strach przed doświadczeniem bólu i cierpienia, a z drugiej strony jest to skutek tego, że – jak powiedział H. E. Richter – nasze czasy chorują na nieumiejętność cierpienia”¹⁸.

Rozwój nauki pozwala na niwelowanie cierpienia, ograniczanie skutków omawianych defektów genetycznych. W całej działalności naukowej trzeba jednak pamiętać, że to człowiek jest najważniejszy – jego rzeczywiste dobro powinno być celem działań naukowych. Godność – ta szczególna wartość osoby ludzkiej – wymusza podporządkowanie człowiekowi działań medycznych, naukowych. Jakakolwiek selekcja, przedmiotowe traktowanie człowieka, które ma miejsce np. w przypadku badań prenatalnych prowadzących do aborcji, narażających zdrowie i życie dziecka, są niedopuszczalne.

Istnieje jeszcze jeden problem istotny dla tego tematu. Stanowią go nie rozwiązane zagadnienia genetyczne i choroby, których wystąpienia nie można przewidzieć. I tu pojawia się potrzeba zaakceptowania człowieka chorego, jego ułomności, potrzeba nauczania się życia ze świadomością istnienia cierpienia, czasem dotykającego osoby najbliższej.

Podsumowując przeprowadzone rozważania można stwierdzić, że postępy genetyczne i związane z nimi działania medyczne mogą albo przysporzyć człowiekowi korzyści, albo prowadzić do jego degradacji fizycznej i duchowej. W wykorzystywaniu zdobytej wiedzy niezbędna jest mądrość, szukająca prawdziwego dobra drugiego człowieka, pamiętająca o jego godności, która zobowiązuje do poszanowania każdego ludzkiego życia.

**Marzena Soczkiewicz: The practicability of employing genetics
in restraining the consequences of some chromosome mutations
and aberrations occurring in the human organism**

Among the diseases affecting man, many are related to changes in the hereditary material. Their occurrence may be determined by changes within one gene or within a large number of genes.

Fast advances in genetics give the opportunities of recognizing the source of the existing irregularities and restraining the effects of genetic defects under discussion. All these undertakings, however, ought to take into consideration the true welfare of the human being.

¹⁸ J. Brusilfo, *Życie bez bólu?*, Kraków 1996, s. 61-62.