Genetycyzacja medycyny

Nie gmerać w ulu!

Człowiek w swych zamiarach wspiął się na szczyt arogancji i niekompetencji. Czy medycyna nie przyjmuje zbyt bezkrytycznie stanowiska, że geny i DNA są istotą życia, że geny determinują wszelkie przejawy życia od prostych reakcji enzymatycznych do kontroli rozwoju embrionalnego i wyższych funkcji intelektualnych?

■ **Prof. Mieczysław Chorąży**

Były **Kierownik Zakładu Biologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach**

W końcowych latach ubiegłego stulecia pojawił się pogląd, że istotę chorób będzie można wyjaśnić wówczas, gdy poznamy sekwencję ludzkiego genomu. Pogląd taki opierał się o dogmat, że gen (DNA) jest istotą życia, sprawcą naszego rozwoju osobniczego i że „wszystko zależy od genów". Sądzono, że na bazie wiedzy o genach i genomie człowieka będziemy mogli zrozumieć, jak powstają choroby, opracować nowe metody diagnostyczne i nowe techniki lecznicze.

Obecnie przeżywamy pewien zawód. Poznanie ludzkiego genomu (w ramach Human Genome Project – HGP) wcale nie odkryło przyczyn chorób ani nie posunęło naprzód terapii.

Pewne powody tego zawodu wynikają z faktu, że nasza wiedza o strukturze i funkcji „klasycznego" genu gromadzi się w szybkim tempie, a pojęcie „genu" komplikuje się. Szczególnie złożone okazują się procesy przekazu informacji z genu (DNA) do końcowego „efektora" – białka. Przepływ tej informacji nie trzyma się – jak dawniej sądzono – reguły: jeden gen – jedno białko. Ustalono dotąd, że obowiązuje reguła: jeden gen – wiele białek.

Główny powód tej złożoności tkwi w architekturze genów, a zwłaszcza „obróbce" pierwotnego transkryptu (pre-mRNA). Pierwotny transkrypt, dzięki możliwości składania sekwencji eksonowych nie w takim porządku, w jakim ich matryce były ułożone w obrębie genu, lecz „dobierania" eksonów, może dawać wielką liczbę różnorodnych mRNA tłumaczonych na różne cząsteczki białek. Liczba możliwych kombinacji w procesie składania mRNA jest bardzo wysoka. W efekcie – z „informacji" zawartej w jednym genie może powstać wiele różnych cząsteczek białkowych.

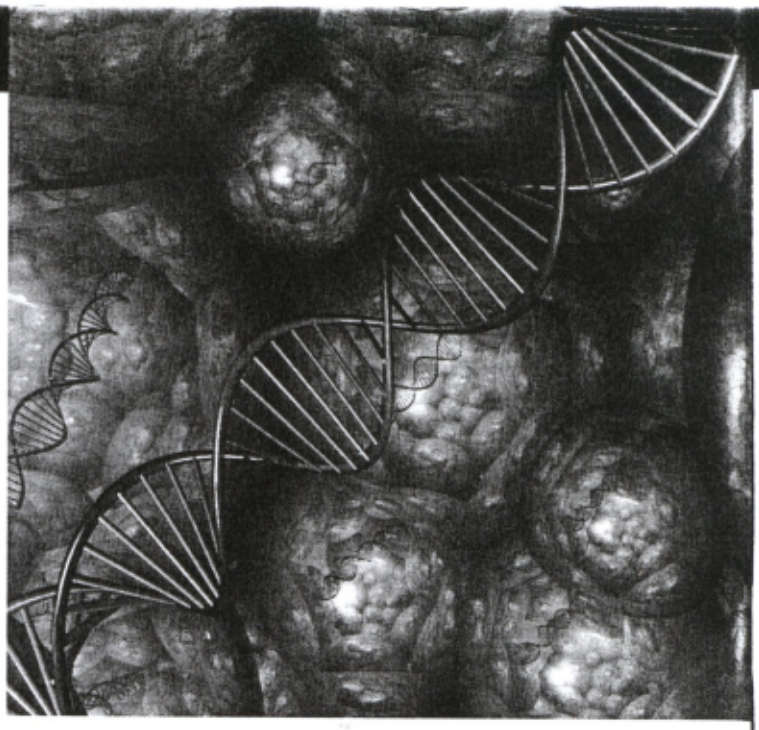
Trudno się tu zatem doszukać prostych, przyczynowych relacji typu jeden gen – jedna cecha/funkcja. Cecha fenotypowa ujawnia się jako wynik współdziałania wielu złożonych, dynamicznych systemów komórki/organizmu, w których może brać udział wiele genów i czynników pozagenowych. Odnosi się to także do chorób. Nie należy oczekiwać, że geny są odpowiedzialne za wszelkie choroby. Nawet w tych przypadkach, gdy istnieje tzw. choroba jednogenowa (kilka procent wszystkich chorób), przebieg jej u różnych osobników jest bardzo różny.

Dobitnym przykładem osobniczych różnic w przebiegu choroby wynikającej z uszkodzenia jednego genu jest np. fenyloketonuria. Nawet u bliźniąt jednojajowych obarczonych identyczną mutacją w genie kodującym hydroksyreduktazę fenyloalaniny (PHA), kliniczny przebieg choroby może być bardzo różny. Podobnie ma się sprawa z talasemią: identyczne mutacje w genie globiny dają obraz kliniczny o bardzo różnym nasileniu objawów. Można tu przywołać stare powiedzenie lekarskie, że „każdy choruje tak, jak umie". Dlaczego tak się dzieje?

Możemy jedynie pokusić się o spekulacje, mając na uwadze wiedzę o złożonej drodze między genem a fenotypowym efektem. W chorobach wieloczynnikowych (a te stanowią znakomitą większość) gen może być zaledwie sprawcą części zaburzeń w skomplikowanym łańcuchu molekularnym.

Trzeba mieć jednak na uwadze fakt, że znalezienie w określonym genie uszkodzenia (mutacji) nie zawsze wyjaśnia pierwotną przyczynę choroby. Na ogół żywe organizmy mają skuteczne sposoby unikania mutacji, a nawet zniesienia jej skutków. Należą do nich: mechanizmy naprawcze DNA, zastępcze szlaki omijające szlak uszkodzony (redundancja), a prowadzące do tego samego efektu końcowego albo przywracanie prawidłowej funkcji zmutowanemu białku. Zmutowana cząsteczka białkowa wskutek oddziaływania z innymi cząsteczkami białkowymi lub drobnymi cząsteczkami niebiałkowymi może przyjąć taką konformację

przestrzenną, która gwarantuje jej prawidłową funkcję.
Istnieją też mechanizmy, które niszczą cząsteczkę mRNA, jeśli ta niesie określone mutacje. Ostatnio poznano klasę tzw. antysensownych RNA, które w określonych warunkach (kontekście) nie dopuszczają do translacji mRNA transkrybowanych z tego samego genu. Mamy więc zmutowany gen, ale nie dochodzi do syntezy zmutowanego białka. A lukę w funkcji określonego szlaku zastępuje inny w ramach zjawiska redundancji.
Poszukiwanie genów „dla" różnych chorób jest także pewnym uproszczeniem w dociekaniu etiologii chorób. Takie podejście spotyka się często w onkologii. Rak (poza nielicznymi wyjątkami) jest chorobą o wieloczynnikowej etiologii, w której mogą ulegać uszkodzeniu być może setki genów, sekwencji pozagenowych, liczne szlaki metaboliczne oraz elementy systemu regulacyjnego pozagenowego (epigenetyczne).
W mediach pojawiają się oferty testów pozwalających na określenie mutacji w takim czy innym genie niosącym „ryzyko" choroby. W oderwaniu od konsultacji lekarskiej wykonywanie takich testów nie ma sensu. Great Smokies Diagnostic Laboratory w St. Zjednoczonych i Health Interlink w W. Brytanii wypuściły serię testów „Genovation" pozwalających osobie zainteresowanej określić ryzyko genetycznego podłoża chorób metabolicznych, chorób kości, układu nerwowego, serca, żołądka itd! Wiele z tych stanów ryzyka genetycznego to po prostu wyraz istnienia zmienności cechującej wszelkie organizmy żywe. „Leczenie" takiej biologicznej zmienności jest przedsięwzięciem nie rokującym powodzenia.
Towarzyszące tym i podobnym poczynaniom patentowanie „genów" i innych sekwencji DNA (na wszelki wypadek, a nuż okaże się w przyszłości, że mają one ważną funkcję biologiczną, a zatem mogą mieć znaczenie praktyczne w medycynie) uważam za niemoralne. Patentowanie jest efektem uznania, że własność intelektualną należy chronić i że ma ona wartość „rynkową". Ale czy może być akceptowalny akt zawłaszczania tego, co istnieje w naturze, a zatem co było i będzie istniało bez mojej inwencji intelektualnej?
Diagnostyka poszukująca uszkodzonego genu jako przyczyny choroby ma oczywiście prosty zamiar „leczyć" tę chorobę u podstaw, u przyczyny. Tak zrodziła się myśl terapii genowej. Najprostszą metodą, aczkolwiek prawie niewykonalną, jest wprowadzenie i podstawienie prawidłowego genu w miejsce genu uszkodzonego. W odniesieniu do mutacji dziedzicznych trudno jest „wymienić" geny we wszystkich komórkach somatycznych i w linii germinalnej. Wprowadzenie zmodyfikowanych genetycznie komórek macierzystych pozwalających na odtworzenie prawidłowo działającej tkanki lub części narządu (np. komórki beta wysepek Langrhansa) jest bardziej obiecujące. W „terapii" genowej wielkim problemem jest dobór wektora, którego zadaniem jest wprowadzenie naturalnego i prawidłowego genu do komórki biorcy. Jednak skierowanie genu do naturalnego *locus* w chromosomie jest niezwykle trudnym zamierzeniem. A „nowy" sztucznie wprowadzony gen „byle gdzie" w genom komórki nie zawsze będzie spełniać prawidłową funkcję. Ponadto stosowane wektory zmodyfikowanych wirusów mogą stanowić realne niebezpieczeństwo indukowania białaczek i innych patologii, a nawet śmierci pacjenta.
Tworzenie „paszportów genetycznych" dla każdego obywatela jest następną absurdalną koncepcją urządzania świata. Ile nowych wyzwań i problemów psychicznych, socjalnych, ekonomicznych i etycznych stworzyłoby wprowadzenie w życie takich pomysłów?



Osobny, wielki problem z zakresu „genetycyzacji" medycyny stanowią mrzonki o udoskonalaniu gatunku ludzkiego. Nawet poważni badacze rozważają możliwość zastosowania manipulacji genetycznych dla uzyskania „ulepszonych" dzieci („children enhancement"). Tak więc (jak obiecują poprawiacze natury), rodzice będą mogli wybrać z katalogów genetycznych zestaw genów pozwalających na uzyskanie potomków określonej płci, o wysokim indeksie IQ, silnych fizycznie, przyszłych mistrzów sportu, pięknych, z uzdolnieniem matematycznym lub muzycznym itp.
Spotkałem nawet już pracę opisującą automat sterowany komputerowo do kontroli rozwoju wczesnych, zmodyfikowanych embrionów w warunkach poza ustrojem matki! W tych nowych, „genetycznie ulepszonych" społecznościach, nie będzie już miejsca dla niezaradnych, obarczonych ryzykiem chorób, ułomności i niesprawności fizycznej lub umysłowej. Taka „genetycznie" wzbogacona klasa nie będzie mogła wydawać potomstwa po mariażu z „klasą" genetycznie ubogich. Stąd już bliski krok do następnych działań w obszarze nowej eugeniki. Takie i inne absurdy spotyka się w informacjach bynajmniej nie brukowych. Przedmiotem handlu stają się już komórki jajowe.
Człowiek w swych zamiarach wspiął się na szczyt arogancji i niekompetencji. Czy medycyna nie przyjmuje zbyt bezkrytycznie stanowiska, że geny i DNA są istotą życia, że geny determinują wszelkie przejawy życia od prostych reakcji enzymatycznych do kontroli rozwoju embrionalnego i wyższych funkcji intelektualnych?
Pęd do ingerencji w „sylwetkę genetyczną"człowieka zrodziła nie tylko dociekliwość i ciekawość badaczy. Indukowały go potężne i wyrafinowane techniki bioinżynierii, pozwalające na cięcie, składanie, izolowanie i analizę materiału genetycznego, na jego powielanie, transfer do komórek i organizmów. Techniki te wyprzedziły rozwój nauk biologicznych, a nawet wymusiły kierunki myślenia badaczy i preferencje badawcze. Za technikami tymi stoją tysiące laboratoriów i firm przyklejonych do medycyny, rynek wielkiego biznesu, rynek akcji i spekulacje giełdowe.
Obyśmy nie popadli w złudną euforię, grzech pychy, zadufania i nieprzemożonej chęci poprawiania procesów życiowych, które wytworzyła i ofiaruje nam natura. Przywołać tu warto potrzebę przestrzegania starej zasady pszczelarzy: NIE GMERAĆ W ULU. ■