

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი

მედიცინის ფაკულტეტი

II კურსი

გენის რედაქტირება - სამყაროს გაუმჯობესებისკენ გადადგმული უდიდესი ნაბიჯი, თუ ბუნების კანონზომიერების წინააღმდეგ წასვლა?

ესეების კონკურსი

თინათინ ჭარბაძე : 

თამარ კიკნაძე : 

გენის რედაქტირება არის ერთგვარი რევოლუციური მიდგომა სამედიცინო სფეროში, რომელიც ეხება იმას, რაც აქამდე ხელშეუხებელი იყო - ინდივიდის გენეტიკურ კონსტიტუციას. თანამედროვე სამყარო იღწვის, რომ ყოველი დაავადება განკურნებულ იქნას მოლეკულურ დონეზე. ადამიანის გენომის პროექტმა შესაძლებელი გახადა მრავალი გენეტიკური დაავადების გამომწვევი ზოგიერთი მიზეზის ზუსტი იდენტიფიცირება გენომში და შექმნა პერსონალიზებული მედიცინის ჩამოყალიბების შესაძლებლობა. ყოველივე ამას შემდგომში დაეფუძნა დაავადებების მოლეკულურ, ნუკლეოტიდურ დონეზე განკურნების პერსპექტივა. ამის ნათელი გამოვლინება კი სწორედ გენის რედაქტირებაა, თუმცა ისიც, ისევე, როგორც ყველა მეცნიერული ინოვაცია, საზოგადოებაში აზრთა სხვადასხვაობას, მორალურ-ეთიკურ პრობლემებსა და შიშს იწვევს.

დნმ-ის რედაქტირება ფენომენია, რომელიც მიიღწევა სპეციალური ნუკლეაზებით, ე.წ. „მოლეკულური მაკრატლებით“, როგორებიცაა: ZFNs, TALENs, CRISPRs; ამ მეთოდებიდან ჩვენ ყურადღებას გავამახვილებთ CRISPR/Cas9-ზე, რადგან იგი არის სხვებთან შედარებით უფრო ზუსტი, იაფი, სწრაფი და ამავდროულად მარტივი. მასზე მეცნიერები უდიდეს იმედებსა და მოლოდინებს ამყარებენ. CRISPR-ი არის ბაქტერიების ადაპტაციური იმუნური სისტემის ნაწილი, რომელსაც ისინი პლაზმიდებისა და ვირუსების საწინააღმდეგოდ იყენებენ. ბაქტერია მიკროორგანიზმების თავდასხმისთანავე იწყებს CRISPR-რნმ-ისა და ტრანს-აქტივატორი რნმ-ის სინთეზს და ქმნის მათ კომპლექსს Cas პროტეინთან, რათა ამოჭრას „უცხო“ ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა. ამის შემდეგ ხდება დნმ-ის სწორი სტრუქტურის აღდგენა[5]. იმავე პრინციპით ხდება CRISPR/Cas9-ს გამოყენება გენეტიკური დაავადებების სამკურნალოდ. ის ამოიცნობს დნმ-ის დაზიანებულ უბანს, ამოჭრის და ჩაასწორებს მას.

წარმოგიდგენიათ შესაძლებლობების რამხელა სპექტრი იშლება ჩვენ წინაშე? ისეთი დაავადებების განკურნება ხდება შესაძლებელი, რომელთა წინააღმდეგ ყველაზე

დახელოვნებული ქირურგიკ კი უძლური იყო და რომელთა მკურნალობაც ძვირადღირებული მედიკამენტებითაც მხოლოდ სიმპტომების შემსუბუქებით შემოიფარგლებოდა. მაგალითად, აივ-ის საწინააღმდეგოდ ბრძოლაში CRISPR/Cas9-ს შეუძლია არა მხოლოდ დაავადების პროგრესირების შეფერხება და პრევენცია, არამედ წინასწარი პროფილაქტიკაც კი[2]. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის თავის ზეგავლენას ახდენს საკუთარი რნმ-ის ჩართვით მასპინძელ გენომში. მას შემდეგ, რაც მისი ინტეგრირება მოხდება დნმ-ში, მისი ფუნქციონირება და გენის ექსპრესია კონტროლდება LTR-ის მიერ, და სწორედ ის წარმოადგენს CRISPR/Cas9-ს სამიზნეს. მისი რედაქტირება გამოიწვევს გენის ექსპრესიის დათრგუნვას და შესაბამისად, დაავადების განკურნებას.

უფრო მეტიც, X-შეჭიდული რეცესიული გენეტიკური დაავადება- ჰემოფილია[7], რომელიც გამოიხატება სისხლის შედედების დარღვევაში, შესაძლოა, მომავალში წარსულს ჩაბარდეს და მსოფლიოსთვის აღარ წარმოადგენდეს საფრთხეს. დაავადებასთან გამკლავების ერთადერთი ძირითადი მეთოდი აქამდე სისხლის შედედების პროტეინების ინტრავენური ინფუზია იყო (VIII ფაქტორის ჰემოფილია A და IX ფაქტორის ჰემოფილია B-ს შემთხვევაში), თუმცა შედედების VIII და IX ფაქტორის გენების შესაბამისი რედაქტირების მეშვეობით დაავადება, შესაძლოა, საბოლოოდ განიკურნოს. ცხოველებზე რამდენიმე წარმატებული ცდის ჩატარების შემდეგ, ეს მიზანი საბოლოოდ მიღწეულ იქნა ადამიანებშიც გენის *in vivo* აღენოასოცირებული ვირუსული ვექტორის გამოყენებით[6].

დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია[8], კისტური ფიბროზი[3], β თალასემია[9], პიგმენტური რეტინიტი[1], - ეს იმ დაავადებათა ძალიან მცირე სიაა, რომელთა განკურნების რეალურ შესაძლებლობასაც გენის რედაქტირება იძლევა. ჩვენ მხოლოდ ამ ჩამონათვალით შემოვიფარგლებით, რადგან თითოეული მათგანის აღმოფხვრის მოლეკულური მექანიზმების განხილვა ძალიან შორს წაგვიყვანს.

მუდამ უნდა გვახსოვდეს, რომ მედალს ორი მხარე აქვს. მიუხედავად იმისა, რომ CRISPR/Cas9 მრავალი დაავადების სამკურნალოდ შეიძლება გამოვიყენოთ, მაინც დიდ პრობლემად რჩება იმის განსაზღვრა, თუ რომელი დაავადებები არის ზუსტად მორგებული გენის რედაქტირებით განკურნებისათვის, რადგან ჩვენ ჯერ არ გვაქვს სრულყოფილი ცოდნა. მონაცემთა გასაფართოებლად, უდაოდ საჭირო იქნება სხვადასხვა სახის ექსპერიმენტის, ცდების ჩატარება ემბრიონულ უჯრედებზე. გვაქვს კი ჩვენ უფლება, რომ ადამიანის ემბრიონებზე მანიპულაცია საკუთარი ინტერესებისათვის გამოვიყენოთ?! სად გადის ზღვარი მეცნიერის შესაძლებლობებსა და ჯერ არდაბადებული ადამიანის უფლებებს შორის? ამ დილემის წინაშე უკვე დადგა მსოფლიო. ჩინეთში ემბრიონულ უჯრედებზე პროფესორმა ჰე ჯიანკუიმ ჩაატარა CCR5 გენის რედაქტირება, შედეგად კი დაიბადნენ აივ-ის მიმართ რეზისტენტული ტყუპი გოგონები[4], რასაც დიდი აჟიოტაჟი მოჰყვა და ბევრ ქვეყანაში მსგავსი რამ კანონით აიკრძალა.

ძალიან მიაბიტი უნდა იყო იმის დასაჯერებლად, რომ როცა ჩვენ წინაშე ამდენი შესაძლებლობაა, სამყარო მხოლოდ და მხოლოდ დაავადებების განკურნებას დასჯერდება. ადამიანი არასოდეს კმაყოფილდება იმით, რაც გააჩნია. ყოველთვის უფრო მეტი და მეტი უნდა. გენის რედაქტირება არა მხოლოდ გენეტიკური დაავადებების განკურნების, არამედ ადამიანის შესაძლებლობების გაზრდის რეალურ შანსს იძლევა. აღნიშნული ისევე, როგორც ყველა ინოვაცია, აზრთა სხვადასხვაობას იწვევს. გენის რედაქტირების გამოყენებას ადამიანის შესაძლებლობების გაზრდის მიზნით მრავალი მომხრე ჰყავს. ისინი თვლიან, რომ ეს კიდევ უფრო გაამარტივებს ცხოვრებას. მაგალითად, მეხსიერების გაუმჯობესება და მოკლე დროში რაც შეიძლება მეტი ინფორმაციის ათვისების უნარი ბევრი ადამიანის ცხოვრებას უკეთესობისკენ შეცვლიდა და, ექვგარეშედ, მედიკოსი სტუდენტები ამ ხალხთა შორის მოწინავე რიგებში იქნებოდნენ.

ზემოთ მოყვანილი თვალისმომჭრელი იდეის მიუხედავად, ხანგრძლივი ფიქრის შედეგად დავასკვნით, რომ გენის რედაქტირების ამ მიზნით, ადამიანთა შესაძლებლობების გასაუმჯობესებლად და არა სამკურნალოდ გამოყენება უფრო მეტ უარყოფითს მოუტანს სამყაროს ვიდრე დადებითს. უპირველესად, გენის რედაქტირება დაკავშირებულია ფინანსებთან. ეს კი გამოიწვევს იმას, რომ მდიდრები კიდევ უფრო ალზევდებიან, გაძლიერდებიან; ღარიბები-დაიჩაგრებიან. ყოველივე ეს წარმოშობს ძალიან დიდ, ღრმა უფსკრულს საზოგადოების ორ ფენას შორის.

უფრო მეტიც, დაიკარგება ადამიანის უნიკალურობა. თანდაყოლილი ფიზიკური მონაცემებისა(ათლეტურობა, სიმაღლე, თვალის ფერი, და ა.შ.) და გონებრივი შესაძლებლობების (ადვილად დასწავლის უნარი, ტექნიკური აზროვნება, მუსიკალური ნიჭი და სხვა.) ცნება აღარ იარსებებს. რედაქტირებული ნიშან-თვისებები თავისთავად გადაეცემა შემდეგ თაობებს. შეიცვლება ადამიანთა გენოფონდი. დედამიწა ერთფეროვანი გახდება.

ასევე, გენის რედაქტირება უნდა იყოს მსოფლიო დონეზე მკაცრად კონტროლირებული. არ უნდა მოხდეს უფლება-მოსილების გადაჭარბება. შესაძლოა, დნმ-ის რედაქტირება ადამიანის შესაძლებლობების გაზრდის მიზნით ე.წ. „შავ ბიზნესად“ იქცეს და გადააჭარბოს ნარკოტიკებით, იარაღებითა და ორგანოებით ვაჭრობის აკრძალულ საქმეებსაც კი.

ამრიგად, გენის რედაქტირება უდაოდ სამყაროს გაუმჯობესებისკენ გადადგმული უდიდესი ნაბიჯია, თუმცა მუდამ უნდა ვეცადოთ, რომ ყოველივე ეს ბუნების კანონზომიერების წინააღმდეგ წასვლად არ ვაქციოთ. ჩვენი ბედი ხომ ჩვენს ხელშია!

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bassuk A.G., Zheng A., Li A. (2016). Precision medicine: Genetic repair of retinitis pigmentosa in patient-derived stem cells. *Sci Rep* 6: 19969.
2. Ebina H., Misawa N., Kanemura Y., Koyanagi (2013). Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci Rep* 3: 2510.
3. Firth A.L., Menon T., Parker G.S. (2015). Functional gene correction for cystic fibrosis in lung epithelial cells generated from patient iPSCs. *Cell Rep.* 12: 1385-1390;
4. Liang Puding, Yanwen Xu, Xiya Zhang, Chenhui Ding, Rui Huang et al. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 6: 363-372
5. Makarova K.S., Aravind L., Wolf Y.I., Koonin E.V. (2011). Unification of Cas protein families and a simple scenario for the origin and evolution of CRISPR-Cas systems. *Biol Direct*, 6(1), 38;
6. Nathwani A.C., Nienhuis A.W., Davidoff A.M. (2014). Our journey to successful gene therapy for hemophilia B. *Hum. Gene Ther.*, PubMed, 25, 923–926;
7. Nienhuis A.W., Nathwani A.C., Davidoff A.M.(2016). Gene therapy for hemophilia. *Hum. Gene Ther.*, PubMed, 27, 305–308;
8. Ousterout D.G., Kabadi A.M., Hakore P.I., Majoros W.H., Reddy T.E., et al. (2015). Multiplex CRISPR/Cas9-based genome editing for correction of dystrophin mutations that cause Duchenne muscular dystrophy. *Nat. Commun.* 6: 6244;
9. Xie F., Ye L., Chang J.C., Beyer A.I., Wang J., et al. (2014). Seamless gene correction of β -thalassemia mutations in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyBac. *Genome Res* 24: 1526-1533.