

wprost

WT.

POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY
I ZDROWIA POLAKÓW



NOWA ERA POLSKICH BADAŃ GENETYCZNYCH I EPIGENETYCZNYCH W MEDYCYNIE

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA, PRYZNANYCH PRZEZ
MINISTRA NAUKI W RAMACH PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

Spis treści

Prof. Jan Lubiński: Wszyscy powinni zbadać swoje geny	3
Prof. Małgorzata Dawidowska: Chcemy, by nasze badania przyczyniły się do rozwoju nowych terapii	16
Prof. Elżbieta Katarzyna Biernacka: Nie ma nowoczesnej kardiologii bez badań genetycznych	33
Prof. Anna Latos-Bieleńska: Choroby genetyczne mają swoje maski	47
Prof. Anna Zmysłowska: Cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2: to mogą być błędne diagnozy. Klucz to diabetogenetyka	59
Prof. Tomasz K. Wojdacz: Epigenetyka ważniejsza od genetyki? Droga do długowieczności	76
Quiz 1: Dlaczego terapia antysensowna ma sens: quiz dla ciekawych świata	97
Quiz 2: Genetyka ratuje życie	103
Video 1: Prof. Marcin Nowotny: Polscy naukowcy odkrywają, jak naprawić DNA	110
Video 2: Prof. Anna Wójcicka: Wiedza o mutacjach ratuje życie	120

Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



PROF. JAN LUBIŃSKI: WSZYSCY POWINNI PRZEBADAĆ SWOJE GENY

Nauka dla rozwoju medycyny

*W Polsce jest zaledwie 11 zmian w genach powodujących wysokie ryzyko raka, ale te zmiany ma milion osób. Połowa z nich nie ma rodzinnej historii zachorowania na raka. Dlatego **KAŻDY POWINIEN SPRAWDZIĆ, CZY NIE MA TYCH NIEBEZPIECZNYCH MUTACJI. CHCEMY STWORZYĆ TANIE TESTY, KTÓRE TAKIE BADANIA UMOŻLIWIĄ – MÓWI PROF. JAN LUBIŃSKI, światowej sławy genetyk.***



Tekst: **Paulina Zaborowska**

Co zainspirowało pana do zajęcia się genetyką onkologiczną?

Do genetyki onkologicznej dojrzałem, już będąc lekarzem. Jeśli chodzi o to, dlaczego w ogóle zostałem lekarzem, to myślę, że moje wyobrażenia o świecie były takie, że lekarze w moim otoczeniu odgrywali pozytywną rolę, co mi się podobało. Byłem dobrym uczniem,

Nauka dla rozwoju medycyny

więc myślałem, że mogę zająć miejsce budzące szacunek. Poza tym, wyobrażałem sobie – i słusznie – że zawód lekarza oferuje różnorodne możliwości. Można bezpośrednio leczyć ludzi, zajmować się badaniami naukowymi, a nawet edukować innych. To wszystko mnie przyciągało.

Która z tych możliwości jest dla pana najważniejsza - odkrywanie nowych metod leczenia czy kontakt z pacjentami?

To bardzo trudne pytanie, bo obie te rzeczy mają ogromne znaczenie. To, co odkrywamy, możemy od razu przenieść na pacjentów, co daje dużo satysfakcji. Bycie lekarzem, który jedynie odtwarza standardy ustalone gdzieś indziej, byłoby dla mnie zbyt ograniczające. Z drugiej strony, gdybym był tylko naukowcem, bez możliwości wdrażania tego, co odkrywamy u naszych pacjentów, to również brakowałoby mi czegoś ważnego.

Kluczowe jest zachowanie równowagi między nauką a praktyką?

Nauka dla rozwoju medycyny

Kluczem jest równowaga – zarówno odkrywanie, jak i możliwość stosowania tych odkryć w praktyce. Ta równowaga napędza mnie do pracy. Każdy człowiek ma inne potrzeby. Są tacy, którzy wolą siedzieć zamknięci w czterech ścianach i myśleć, a są tacy, którzy muszą być cały czas wśród ludzi.

*Ja potrzebuję trochę jednego i trochę drugiego. **NAUKA JEST DLA MNIE BARDZO WAŻNYM ASPEKTEM,** ale gdybym nie miał przełożeń na pacjentów, to byłoby to dla mnie mało satysfakcjonujące.*

Taka postawa pozwala na ciągłe odkrycia i rozwój. Chciałabym zapytać o rejestr nowotworów: to wyjątkowe osiągnięcie dające nadzieje i szanse wielu pacjentom. Spotkał się on z akceptacją środowiska, czy początki były trudne?

Kiedy zaczyna się robić coś nowego, zawsze pojawiają się trudności. Miałem sytuacje, gdzie mówiono,

Nauka dla rozwoju medycyny

że to, co robimy, jest niedorzeczne – że Lubiński chce wycinać narządy, opowiada brednie o selenie albo że cisplatyna to nic specjalnego. Tymczasem większość naszych odkryć znalazła potwierdzenie w faktach. Mieliśmy też swoje trudności – czasem podawaliśmy substancje z nadzieją, że poprawią stan zdrowia pacjentów, a okazywało się, że nie działały tak, jak się spodziewaliśmy. Ale większość naszych badań przyniosła pozytywne efekty, co daje ogromną satysfakcję.

Czy któreś z pana odkryć ma szczególne znaczenie i jest pan z niego szczególnie dumny?

Jednym z naszych najważniejszych ostatnich osiągnięć jest praca opublikowana w „JAMA Oncology”, jednym z trzech najważniejszych czasopism medycznych na świecie. Dotyczy ona nadzoru nad kobietami z mutacją BRCA1, co spowodowało pięciokrotne obniżenie śmiertelności z powodu raka piersi.

Nauka dla rozwoju medycyny

„Te kobiety są jak Angelina Jolie, mają wyjściowe ryzyko raka na poziomie 80-90 proc. A **PRZY DOBRYM ZADBANIU ŚMIERTELNOŚĆ NA RAKA PIERSI SPADA PIĘCIOKROTNIE.** To wyjątkowe osiągnięcie.

Czy takie wyniki przekładają się na większą świadomość kobiet i chęć wykonywania badań profilaktycznych?

Zauważamy, że zainteresowanie profilaktyką rośnie. Coraz więcej kobiet decyduje się na badania, wiedząc, że mogą dzięki nim uratować swoje życie. W Polsce mamy milion osób z mutacjami wysokiego ryzyka raka piersi, a my staramy się, aby jak najwięcej z tych osób miało dostęp do badań i odpowiedniej opieki. Niestety, na razie udało nam się zidentyfikować tylko 10-15% tych osób, ale robimy wszystko, aby zwiększyć ten odsetek.

W jaki sposób chcą państwo tego dokonać?

Nauka dla rozwoju medycyny

Prowadzimy programy, które promują proste, tanie testy genetyczne, aby więcej osób mogło skorzystać z takiej diagnostyki. Staramy się także edukować i dzielić wiedzą. Jak pani widzi, w ogóle nie było trudno się umówić na rozmowę ze mną, bo to szansa na to, by te informacje dotarły do ludzi. Dzięki temu oni wiedzą, że coś takiego istnieje i przyjeżdżają z całej Polski, by się przebadać. Ta świadomość narasta, ale czy w wystarczającym stopniu?

Niestety nie. Odkryliśmy, że Polsce jest zaledwie 11 zmian w genach związanych z wysokim ryzykiem raków piersi i te 11 ma milion osób.

*W praktyce oznacza to, że my **ZA BARDZO MAŁE PIENIĄDZE BARDZO SZYBKO I BARDZO SPRAWNIE MOGLIBYŚMY TEN MILION OSÓB PRZEBADAĆ – ROZPOZNAĆ.** Ale tak nie jest. Myślę, że rozpoznaliśmy zaledwie 10-15 proc.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Pyta pani, czy to jest popularne? Czuję, że coraz częściej mówi się o genetyce, ale nie wykorzystuje jej możliwości.

Proste i tanie testy, które pozwoliłyby wykryć milion osób z mutacjami wysokiego ryzyka - to jest mój cel. Staram się z tym projektem przebijać. Teraz pracujemy nad tym, by ten program znacznie rozszerzyć.

Mógłby pan opowiedzieć o tych planach nieco więcej?

Rzecz polega na tym, że to nie tylko osoby, które mają w rodzinie przypadki zachorowania na raka, mogą mieć mutacje wysokiego ryzyka, np. predysponujące do raka piersi czy do raka jajnika. Jest jeszcze druga grupa, która ma ujemny wywiad rodzinny, a może te mutacje posiadać. Szacuje się, że w Polsce jest ok. 200 tysięcy nosicieli mutacji genu BRCA1. Żeby rozpoznać i dać szansę 100 tysiącom, wystarczy kierować się informacją o raku piersi lub raku jajników w rodzinie. Jednak te pozostałe 100 tysięcy też musi być wykrytych. Chcemy zwiększyć świadomość i nauczyć, że każdy powinien traktować te ba-

Nauka dla rozwoju medycyny

dania jak Abecadło. Każdy powinien mieć przebadanych tych 11 mutacji, to jest ten cel. Oczywiście problemem jest cena badań; zależy mi, by kosztowały 150-200 zł.

To kwota, na którą każdy może sobie pozwolić.

Podobnie jeśli chodzi o badanie sześciu pierwiastków. Badanie kosztuje ok, 60 zł a ma bardzo duży potencjał w diagnostyce ewentualnych predyspozycji genetycznych do zachorowań na raka.

Na jakim etapie obecnie znajdują się badania pierwiastków?

Mamy bardzo dobre wyniki programu, w którym optymalizowaliśmy arsen i selen. To co istotne, to fakt że bardzo ważnym czynnikiem w prewencji, zwłaszcza kobiet, jest kwestia arsenu. Jeśli jego poziom jest wysoki, wiąże się to z kilkakrotnie zwiększonym ryzykiem raka. Powinniśmy też optymalizować poziom innych pierwiastków, takich jak arsen, selen, cynk, ołów. W zależności od poziomu, a więc niedoboru lub nadwyżki stosujemy odpowiednie preparaty lub suplementy.

Jakie są pana plany badawcze na przyszłość?

Nauka dla rozwoju medycyny

W tej chwili skupiamy się na optymalizacji pierwiastków w organizmie, aby zmniejszyć ryzyko raka i poprawić wyniki leczenia.

„Mamy na przykład bardzo ciekawe wyniki dotyczące selenu i jego wpływu na zmniejszenie śmiertelności u mężczyzn z rakiem nerki. Widzimy, że **ODPOWIEDNI POZIOM SELENU MOŻE DZIESIĘCIOKROTNIE ZMNIEJSZYĆ ŚMIERTELNOŚĆ** w ciągu 5 lat od rozpoznania raka nerki.

Planujemy również dalsze badania nad witaminami i innymi czynnikami modyfikującymi ekspresję genów. Chcemy lepiej zrozumieć, jak te czynniki wpływają na ryzyko nowotworów i ogólną śmiertelność oraz jak możemy je wykorzystać w leczeniu.

Jak ocenia pan pozycję polskiej genetyki na tle międzynarodowym?

Nauka dla rozwoju medycyny

Nasze prace są doceniane na całym świecie, a Polska odgrywa znaczącą rolę w międzynarodowych badaniach. W jednym z największych rejestrów międzynarodowych z Toronto, najwięcej przypadków pochodzi z Polski, co pokazuje, jak duży wkład mamy w te badania.

Ciągle dąży pan do tego, żeby odkryć więcej...

Niektórzy nawet podejrzewają, że powinienem już przestać, ale na razie jestem w bardzo dobrej kondycji psychofizycznej. Wciąż jest wiele do odkrycia i zrobienia. Mam nowe pomysły i plany.

*Niektórzy mogą uważać, że już osiągnąłem dużo, ale ja wciąż czuję, że jest jeszcze wiele do zrobienia. **MAM POCZUCIE, ŻE JESZCZE DUŻO MOŻEMY ZROBIĆ, ABY POPRAWIĆ ŻYCIE PACJENTÓW.***

Czy jest jakaś szczególna historia pacjentki, która zapadła panu w pamięć?

Nauka dla rozwoju medycyny

Jest wiele takich historii. Cieszymy się, gdy udaje nam się uratować życie pacjentkom, które trafiły do nas przypadkiem, a które dzięki leczeniu żyją. Te historie są dla nas bardzo ważne. Ale szczerze mówiąc, zapadają mi w pamięć również przypadki, w których nie mogliśmy pomóc. To bardzo trudne, szczególnie gdy wiemy, że zrobiliśmy wszystko, co mogliśmy, a mimo to wynik nie był pozytywny. Takie sytuacje są częścią naszej pracy, ale nigdy nie przestają być bolesne.

Nie można się do tego przyzwyczaić...

Każda taka sytuacja jest trudna, i mimo że mamy już pewne doświadczenie, nigdy nie jest łatwo pogodzić się z porażką. Zawsze staramy się zrobić wszystko, co w naszej mocy, ale czasem natura jest silniejsza. To jest coś, z czym musimy się mierzyć na co dzień.

To część życia, której nie można w pełni zrozumieć ani zaakceptować, ale może to dobrze, bo gdybyśmy wiedzieli wszystko, mogłoby to prowadzić do większych problemów.

Nauka dla rozwoju medycyny

Zgadzam się. Wiedza ma swoje granice, a niektóre rzeczy po prostu musimy zaakceptować, nawet jeśli ich nie rozumiemy. To, co robimy, jest oparte na nauce i dowodach, ale zawsze jest też miejsce na intuicję i wiarę, bo bez nich nie można by było iść naprzód. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



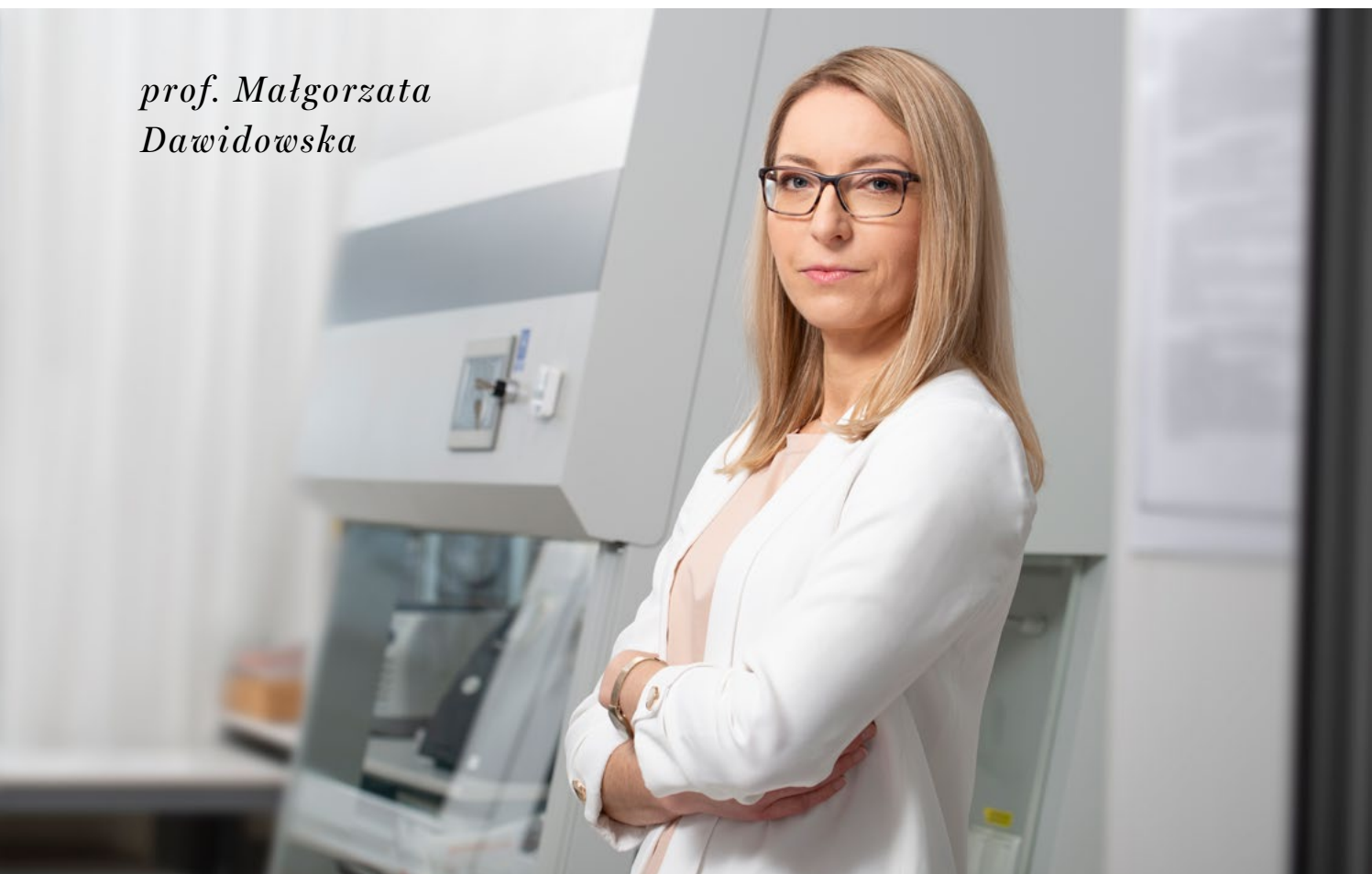
Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA

*prof. Małgorzata
Dawidowska*



**CHCEMY, BY NASZE
BADANIA PRZYCZYNIŁY
SIĘ DO ROZWOJU
NOWYCH TERAPII**

Nauka dla rozwoju medycyny

BADAMY ZARÓWNO CHOROBY RZADKIE, JAK CZĘSTO WYSTĘPUJĄCE. *Naszym celem jest jak najlepsze ich poznanie oraz ich podłoża molekularnego. Dzięki temu skróci się czas oczekiwania pacjenta na prawidłowe rozpoznanie i właściwe leczenie –* **MÓWI PROF. MAŁGORZATA DAWIDOWSKA** *z Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu.*



Rozmawiała **Anna Rogala**

Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk (IGC PAN) jest znany nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Wchodzicie w głąb biologii molekularnej, chcąc poznać m.in. przyczyny nowotworów czy chorób rzadkich, by potem było możliwe ich skuteczne leczenie?

W centrum naszego zainteresowania jest genetyka, epigenetyka oraz wiele innych obszarów, które wcho-

Nauka dla rozwoju medycyny

dzą w zakres biologii molekularnej. Składamy te obszary jak puzzle, żeby poznać człowieka i jego choroby, a genetyka jest punktem wyjścia do naszych badań. Badamy zarówno choroby rzadkie, np. pierwotną dyskinezę rzęsek (*primary ciliary dyskinesia*, PCD), stożek rogówki, rzadkie zaburzenia determinacji płci, rzadkie nowotwory, jak i choroby częste, choroby sercowo-naczyniowe, choroby zapalne jelit, czy powszechnie występujące nowotwory. Stanowią ważny problem medyczny i społeczny. Naszym celem jest jak najlepsze ich poznanie oraz ich podłoża molekularnego.

*Prowadzimy badania genetyczne i epigenetyczne, a następnie **ANALIZY FUNKCJONALNE, ŻEBY DOSTARCZYĆ WIEDZY NA TEMAT TYCH CHORÓB**, co pozwoli nam stworzyć narzędzia i algorytmy do ich diagnostyki.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Dzięki temu skróci się czas oczekiwania pacjenta na prawidłowe rozpoznanie i właściwe leczenie. Chcemy również, aby wyniki naszych badań przyczyniły się do rozwoju nowych terapii.

Niedawno na łamach prestiżowego magazynu Nature Communications ukazał się artykuł prezentujący wyniki badań prof. Macieja Giefinga, dyrektora IGC PAN, które mogą zrewolucjonizować leczenie chłoniaka Hodgkina. Jaką rolę odgrywają badania genetyczne w diagnostyce chorób nowotworowych?

Genom komórek nowotworowych jest bardzo złożony, a obraz molekularny chorób nowotworowych – zróżnicowany. Dlatego badania genetyczne są bardzo ważne. Dzięki nim lepiej poznajemy te choroby i dostarczamy wiedzy, którą możemy przełożyć na diagnostykę. Każdy nowotwór zaczyna się od zmiany – aberracji genetycznej, ale w trakcie rozwoju nowotworu dochodzi do powstawania nowych, kumulujących się aberracji genetycznych. Często tych

Nauka dla rozwoju medycyny

zmian jest tak wiele, że nie jest łatwo jednoznacznie stwierdzić, które z nich rzeczywiście przyczyniły się do powstania nowotworu, a które powstały niejako „przy okazji” intensywnych podziałów komórek nowotworowych.

Prof. Maciej Giefing wraz z zespołem z Zakładu Genetyki Nowotworów w IGC PAN w ramach współpracy międzynarodowej m.in. z badaczami z Instytutu Genetyki Człowieka Uniwersytetu w Ulm oraz z Max-Delbrück Center for Molecular Medicine w Berlinie prowadzili prace nad znaczeniem mutacji w genie *IRF4* dla rozwoju chłoniaka Hodgkina. To przykład tego, że nawet bardzo mała zmiana w sekwencji DNA może mieć poważne konsekwencje – istotna jest nie tyle wielkość zmiany, ale przede wszystkim jej konsekwencje.

Naukowcy wykazali, że mała zmiana w genie kodującym białko o tej samej nazwie powoduje w nim zamianę zaledwie pojedynczego aminokwasu.

Nauka dla rozwoju medycyny

*Białko IRF4 jest odpowiedzialne za regulację działania wielu różnych genów, ale **POD WPŁYWEM ZMIANY TEGO JEDNEGO AMINOKWASU ZACZYNA ROZPOZNAWAĆ I REGULOWAĆ INNĄ PULĘ GENÓW** niż białko prawidłowe.*

A to z kolei przeprogramowuje prawidłowy limfocyt B i przekształca go w komórkę chłoniaka.

W Instytucie były prowadzone również badania dotyczące genetycznych podstaw mukowiscydozy.

Mukowiscydoza jest najczęściej występującą w populacji europejskiej chorobą uwarunkowaną genetycznie, związaną z mutacją pojedynczego genu. Zwykle rodzice dziecka to osoby zdrowe, będące nosicielami mutacji. Gdy dziecko odziedziczy zmutowany gen po matce i po ojcu, dochodzi do rozwoju mukowiscydozy. Szacuje się, że jedna na 25 osób jest nosicielem zmutowanego genu. Obecnie znanych jest ponad 800 mutacji w genie *CFTR*. Badania nad mukowiscydozą zo-

Nauka dla rozwoju medycyny

stały zainicjowane w latach 90. przez prof. Michała Witta, poprzedniego dyrektora Instytutu. Standardowe testy diagnostyczne mukowiscydozy, tzw. testy paskowe, zostały opracowane na bazie badań populacji z Europy Zachodniej. Badania prowadzone w Instytucie pokazały, że populacja polskich chorych z mukowiscydozą ma specyficzny profil mutacji genu *CFTR*, co pozwoliło opracować modelowy system diagnostyki molekularnej mukowiscydozy dla populacji polskiej.

Instytut pracuje również nad pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD), rzadką chorobą genetyczną.

Pierwotna dyskineza rzęsek jest nazywana chorobą nieruchomych rzęsek. Rzęski występują na tzw. komórkach orzęsionych obecnych m.in. w układzie oddechowym. Ich rolą jest przesuwanie śluzu wraz z bakteriami, które na bieżąco powinny być ewakuowane z dróg oddechowych. Jeśli rzęski są nieruchome lub poruszają się w sposób nieprawidłowy, dochodzi do nawracających infekcji górnych dróg oddechowych oraz innych nieprawidłowości.

Nauka dla rozwoju medycyny

Objawy PCD są niespecyficzne, można pomylić ją z innymi chorobami np. z mukowiscydozą. Obecnie znamy około 50 genów, odpowiedzialnych za tę chorobę. **CELEM BADAŃ ZESPOŁU PROF. EWY ZIĘTKIEWICZ JEST ODKRYCIE NOWYCH GENÓW WYWOŁUJĄCYCH PCD, NOWYCH MUTACJI W ZNANYCH GENACH PCD oraz określenie funkcji tych genów i skutków mutacji, celem poprawy diagnostyki.**

Zespół prof. Ziętkiewicz wykorzystuje zaawansowane metody obrazowania mające na celu analizę budowy i ruchu rzęsek. Wykorzystuje też ciekawy model zwierzęcy – płazińce, czyli robaki z rodzaju *Planaria*, które poruszają się dzięki rzęskom – bardzo podobnym do ludzkich – znajdującym się na stronie brzusznej robaka. Karmione są one wątróbką, w której „przemyca” się cząsteczki, zmieniające ekspresję badanych genów.

Nauka dla rozwoju medycyny

Następnie obserwuje się robaki, jak się poruszają: prawidłowo czy mniej sprawnie. Dzięki tym badaniom możemy sprawdzić, czy geny, które podejrzewamy o udział w PCD faktycznie zmieniają funkcjonowanie rzęsek.

Pani zainteresowania naukowe obejmują badania genetyczne i epigenetyczne nad ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia, ALL*), najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego.

Interesuje nas podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej, wywodzący się z prekursorów limfocytów T, czyli z komórek, które powinny prawidłowo rozwinąć się w dojrzałe limfocyty T, ale wskutek różnych aberracji nie przekształcają się w prawidłowe limfocyty T. Zatrzymują się na niedojrzałym etapie i nie pełnią swoich funkcji, jednak zyskują zdolność do intensywnych podziałów. Jeżeli w organizmie pojawia się bardzo dużo nieprawidłowych prekursorów limfocytów T, to stanowią one zagrożenie dla całego organizmu. Podtyp T-ALL, czyli ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa, stanowi zaledwie 15% wszystkich przypadków

Nauka dla rozwoju medycyny

białaczki ALL. To jest choroba, która nieleczone w krótkim czasie prowadzi do śmierci. Jest ona jeszcze niewystarczająco poznana, ale wiemy, że jest bardziej agresywna w porównaniu do innych podtypów ALL.

*U niektórych pacjentów dochodzi do oporności na leczenie i do nawrotu choroby. Te dwie kwestie interesują nas najbardziej, ponieważ **JEŚLI DOJDZIE DO WZNOWY, CZYLI DO NAWROTU, TO SZANSE NA WYLECZENIE PACJENTA SĄ NIEZBYT DUŻE, OKOŁO 70 PROC. DZIECI UMIERA.** Dlatego chcemy jak najlepiej poznać T-ALL oraz znaleźć takie cechy komórek białaczkowych, które będzie można wykorzystać jako markery złej prognozy.*

Obecnie powszechnie stosowanym sposobem oceny ryzyka w T-ALL jest sprawdzanie, jak pacjent

Nauka dla rozwoju medycyny

odpowiada na terapię, poprzez tzw. monitorowanie minimalnej choroby resztkowej – w trakcie leczenia badany jest poziom komórek białaczkowych. Pacjenci, u których poziom choroby resztkowej utrzymuje się długo, są najbardziej zagrożeni nawrotem. Ale monitorowanie choroby resztkowej wymaga czasu – odbywa się w trakcie kilku pierwszych tygodni leczenia. My szukamy takich markerów, które już przy rozpoznaniu T-ALL pozwolą wskazać pacjentów najbardziej zagrożonych nawrotem, a przez to pozwolą od samego początku objąć ich bardziej intensywnym lub jeśli to możliwe – celowanym leczeniem.

Obecnie realizujemy nowy projekt we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Łodzi i Politechniką Śląską. Badania mają na celu poznanie mechanizmów, które prowadzą do nawrotu choroby. Chcemy prześledzić ewolucję białaczki: od diagnozy do wznowy, co zmieniło się w komórkach, jak zmieniły one swoje funkcjonowanie, dlaczego nabrały bardziej agresyw-

Nauka dla rozwoju medycyny

nego fenotypu, nie dały się wyeliminować i doprowadziły do wznowy. Do tego celu wykorzystujemy analizę ekspresji genów na poziomie pojedynczych komórek.

W ubiegłym roku za prace nad ostrą białaczką limfoblastyczną została Pani uhonorowana Nagrodą Naukową Miasta Poznania.

To nagroda za cykl pięciu prac, opublikowanych w latach 2021-22. Dotyczyły one badań naszego zespołu głównie nad znaczeniem miRNA w T-ALL. Wiedzę z tych prac wykorzystujemy obecnie w naszych kolejnych badaniach – łączymy wiedzę na temat roli miRNA w T-ALL z innymi poziomami biologii T-ALL, które teraz badamy. Prowadzimy tzw. badania multiomiczne – całościowe (badamy genom, transkryptom, transkryptom miRNA, metylację DNA) posługując się dodatkowo algorytmami uczenia maszynowego, czyli sztuczną inteligencją, aby lepiej wykorzystać potencjał tych danych. W tym zakresie współpracujemy z bioinformatykami z Politechniki Śląskiej.

Nauka dla rozwoju medycyny

Została już opatentowana opracowana w Instytucie innowacyjna metoda wykrywania genetycznej predyspozycji do nowotworów piersi.

Większość nowotworów powstaje na skutek zmian genetycznych, które pacjent nabywa w czasie życia. Około 10 proc. nowotworów rozwija się w wyniku predyspozycji genetycznych. Metoda opracowana przez zespół prof. Andrzeja Pławskiego z Innowacyjnego Centrum Medycznego IGC PAN pozwala wykrywać mutacje w dwóch genach, które warunkują zachorowania na nowotwór piersi w bardzo młodym wieku i o agresywnym przebiegu. Metoda została opatentowana i ma duży potencjał wykorzystania w praktyce.

*Ważne jest, żeby **IDENTYFIKOWAĆ TYCH PACJENTÓW Z PREDYSPOZYCJĄ DO ZACHOROWANIA NA NOWOTWÓR**, ponieważ należy objąć ich odpowiednią profilaktyką.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Niedawno w Instytucie uruchomiliśmy Centrum Transferu Technologii, czyli jednostkę, która będzie nas wspierać w komercjalizacji wyników naszych badań, co pozwoli na szybsze ich przełożenie na korzyści dla społeczeństwa.

W ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój diagnostyki genetycznej. Jak Pani ocenia rozwój biologii molekularnej w Polsce?

Z perspektywy mojego doświadczenia, m.in. jako recenzenta prac doktorskich, które stanowią zwykle część większego projektu naukowego, często jestem pod dużym wrażeniem dociekliwości naukowej, wykorzystywania wielu nowoczesnych metod i modeli badawczych. Uważam, że są w Polsce zespoły naukowe, które stawiają ważne pytania naukowe i właściwie identyfikują istotne dla społeczeństwa problemy badawcze. Wśród osób recenzujących projekty naukowe np. dla NCN dość powszechna jest opinia, że jest znacznie więcej bardzo dobrych projektów, zasługujących na finansowanie, niż pozwalają na to możliwości agencji finansu-

Nauka dla rozwoju medycyny

jących badania. Niestety, nauka w Polsce jest wciąż bardzo niedofinansowana, co nie pozwala w pełni wykorzystać potencjału naukowców i jednostek badawczych w naszym kraju. Mimo to, prace polskich badaczy, również z naszego Instytutu, są publikowane w renomowanych czasopismach naukowych, choć takich bardzo dobrych badań, przy lepszym finansowaniu mogłoby być znacznie więcej.

Konieczne jest utrwalenie przekonania, również wśród osób decydujących o przydziale funduszy na badania, że
FINANSOWANIE NAUKI NA NAJWYŻSZYM POZIOMIE TO DOBRA INWESTYCJA, KTÓRA PRZEKŁADA SIĘ NA KORZYŚCI DLA SPOŁECZEŃSTWA *i dla rozwoju gospodarczego.*

Cieszy natomiast fakt, że w wielu ośrodkach klinicznych – zajmujących się opieką nad pacjentami – są już

Nauka dla rozwoju medycyny

coraz bardziej dostępne badania genetyczne nowej generacji. To niezwykle ważne, zwłaszcza w przypadku chorób rzadkich i nowotworowych.

Czy dzięki genetycznym badaniom naukowym nadchodzi era medycyny spersonalizowanej?

Zdecydowanie tak. Nieustanny rozwój nowych metod, które są wykorzystywane w wielu obszarach badań nad chorobami człowieka, pokazują obraz choroby zwykle bardziej złożony niż moglibyśmy przepuszczać. Ale świadomość tej złożoności i różnorodności jest bardzo ważna, szczególnie w przypadku chorób nowotworowych. Dziś wiemy, że pacjenci z pozornie tym samym typem nowotworu, na poziomie molekularnym różnią się między sobą – ich nowotwory się różnią, więc nie powinny być leczone w ten sam sposób. Dzięki tej wiedzy możemy rozwijać medycynę personalizowaną. 

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



BADANIA GENETYCZNE RATUJĄ ŻYCIE

Nauka dla rozwoju medycyny

ROZMOWA Z ELŻBIETĄ KATARZYNĄ BIERNACKĄ, pełnomocnikiem ZG PTK ds. badań genetycznych w kardiologii.



Rozmawiała **Dorota Bardzińska**

O genetyce i badaniach genetycznych najczęściej mówi się w kontekście onkologii czy chorób rzadkich. Jakie znaczenie badania genetyczne mają w kardiologii?

Bardzo duże. Nie ma nowoczesnej kardiologii bez badań genetycznych. Przede wszystkim dlatego że pewne choroby dziedziczne - mówimy tu o chorobach monogenowych - stwarzają wysokie ryzyko nagłego zgonu sercowego, szczególnie u młodych, nawet pozornie zdrowych ludzi. Te choroby to kardiomiopatie, kanałopatie, hypercholesterolemia rodzinna i choroby aorty, które są najczęstszą przyczyną nagłego zgonu sercowego u ludzi młodych <35

Nauka dla rozwoju medycyny

roku życia. Często ludzie, którzy nie są nieświadomi swojej choroby, uprawiają sport, pracują fizycznie, nie mając świadomości, że grozi im nagły zgon sercowy w mechanizmie zaburzeń rytmu, zawału serca



*Prof. dr hab. n. med.
Elżbieta Katarzyna
Biernacka*

– prowadzi Poradnię zaburzeń rytmu o podłożu genetycznym w Narodowym Instytucie Kardiologii w Aninie. Przewodnicząca Asocjacji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny w latach 2021-2023. Członek Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca EHRA, członek grupy roboczej ECGen, EHRA. Pełnomocnik ZG PTK ds. badań genetycznych w kardiologii.

Nauka dla rozwoju medycyny

czy też pęknięcia aorty. Badania genetyczne pozwalają na wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie leczenia lub odpowiedniego stylu życia, który może zapobiec groźnym powikłaniom.

Do tej pory mówiliśmy o badaniach genetycznych w aspekcie ich wartości diagnostycznej i rokowniczej, w pewnym stopniu również terapeutycznej, gdyż od prawidłowego wczesnego rozpoznania i oceny ryzyka zależy leczenie farmakologiczne, operacyjne lub zabezpieczenie pacjenta kardiowerte-rem-defibrylatorem.

Trzeba jednak podkreślić, że właśnie
WKRAČAMY W NOWĄ ERĘ LECZENIA
CHORÓB MONOGENOWYCH, *czyli w erę*
terapii genowej.

Pierwsze próby leczenia niektórych ciężkich zespołów będącymi genokopiami kardiomiopatii przerostowej, są już na etapie badań klinicznych, a terapia ge-

Nauka dla rozwoju medycyny

nowa innych kardiomiopatii, takich jak przerostowa czy arytmogenna, na etapie zaawansowanych badań eksperymentalnych.

W jaki sposób diagnozuje się te choroby?

Postawienie rozpoznania oczywiście nie zaczyna się od badania genetycznego, ale od oceny objawów, z którymi zgłasza się pacjent do lekarza. Lekarz wykonuje podstawowe badania, przede wszystkim EKG.

EKG jest niezwykle wartościową metodą w diagnostyce kanałopatii i kardiomiopatii. Właściwie większość tych chorób można wstępnie rozpoznać lub wysunąć podejrzenie na podstawie elektrokardiogramu – prostego, taniego, łatwo dostępnego badania. Lekarz, który na podstawie EKG podejrzewa kardiomiopatię lub kanałopatię, powinien wykonać badania nieinwazyjne jak ECHO serca, badanie holterowskie, próbę wysiłkową w zależności od obrazu klinicznego. Dalsza diagnostyka obejmuje bardziej zaawansowane metody obrazowe lub inwazyjne. Na tym etapie po-

Nauka dla rozwoju medycyny

dejrzenia kardiomiopatii czy kanałopatii lub rozpoznania którejś z tych chorób, należy wykonać badanie genetyczne.

Jakie objawy mogą świadczyć o kardiomiopatii lub kanałopatii? Co skłania do próby postawienia rozpoznania tych chorób?

Są dwie ścieżki diagnostyczne. Pierwsza dotyczy pacjentów, którzy przychodzą do lekarza z powodu pewnych dolegliwości, np. mieli utratę przytomności lub kołatanie serca albo duszność, obrzęki wokół kostek. Ograniczenie tolerancji wysiłku lub utrata przytomności to najbardziej charakterystyczne cechy kardiomiopatii lub kanałopatii. Zdarza się też, że podejrzenie choroby wysuwa się na podstawie przypadkowo wykonanego badania EKG u pacjenta bez dolegliwości.

Druga ścieżka obejmuje badania rodzin pacjentów z chorobami układu krążenia o podłożu genetycznym. Zawsze powinno się zbadać rodzeństwo, dzieci, rodziców chorego.

Nauka dla rozwoju medycyny

„Badanie genetyczne nie tylko umożliwia rozpoznanie choroby i prowadzenie dalszego leczenia lub obserwacji, ale również **POZWALA ZWOLNIĆ Z DALSZEJ OBSERWACJI TYCH KREWNYCH**, którzy nie są nosicielami patogennego wariantu.

Proszę sobie wyobrazić ciężko chorą matkę trojga dzieci, która ma wysokie ryzyko nagłego zgonu i wszczepiony defibrylator. I w badaniu dzieci okazuje się, że jedno z nich jest nosicielem patogennego wariantu genu, odpowiedzialnego za chorobę matki. Wiadomo wtedy, że dalsza obserwacja obowiązuje tylko w przypadku tego dziecka. Może nie być chore, ale wymagać np. zmiany stylu życia albo rezygnacji z uprawiania sportu, dzięki czemu choroba może się nigdy nie ujawnić. Pozostałe dzieci, jako zdrowe, są zwolnione z dalszej obserwacji.

Czy to prawda, że kardiomiopatie i kanałopatie są jedną z najczęstszych przyczyn nagłych zgonów sercowych u młodych sportowców?

Nauka dla rozwoju medycyny

Tak. Kardiomiopatia przerostowa i kardiomiopatia arytmogenna prawej komory są głównymi przyczynami nagłych zgonów młodych sportowców do 35. roku życia. Wśród przyczyn nagłych zgonów młodych ludzi w czasie uprawiania sportu są również niektóre kanałopatie, szczególnie wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin i zespół wydłużonego QT. Po 35. roku życia najczęstszą przyczyną nagłych zgonów u sportowców jest choroba niedokrwienna serca.

W grupie młodych sportowców są przeprowadzane rutynowo badania, które pozwoliłyby wykryć te choroby, np. EKG?

EKG ma bardzo wysoką wartość diagnostyczną w kanałopatiach i kardiomiopatiach. Jest najważniejszym badaniem przesiewowym, które właściwie jest obecnie obowiązkowe w wielu grupach sportowców w wielu krajach. Bardzo mnie to cieszy, kiedy widzę, że kluby sportowe wymagają zaświadczenia od lekarza sportowego, i że badanie EKG jest obowiązkowe.

Nauka dla rozwoju medycyny

*To postęp, który jest wynikiem naszej pracy, pracy kardiologów na całym świecie. **SZCZEGÓLNIE KARDIOLOGÓW WŁOSKICH, KTÓRZY MAJĄ NAJWIĘKSZE ZASŁUGI W IMPLEMENTACJI EKG** w badaniach przesiewowych sportowców.*

Nadal jednak zdarza się, że piłkarz mdleje na boisku, mimo że miał wykonane EKG...

Choroby o podłożu genetycznym na ogół charakteryzują się nieprawidłowym elektrokardiogramem, ale oczywiście bywają takie, jak częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin, w których EKG spoczynkowe nie wykazuje nieprawidłowości. Podobnie w chorobie niedokrwiennej serca czy anomaliach tętnic wieńcowych spoczynkowy EKG może być prawidłowy. Nie da się wykluczyć wszystkich możliwych zagrożeń nie tylko na podstawie EKG, ale czasami nawet po wykonaniu wielu badań. Dodatkowo interpretacja EKG u sportowców jest trudna, ponieważ sam

Nauka dla rozwoju medycyny

trening powoduje, że EKG jest inny niż u osoby nieuprawiającej sportu.

Zresztą sami sportowcy czasami podejmują nieodpowiedzialne decyzje. Ghańczyk Raphael Dwamena zmarł nagle podczas meczu na boisku, bo mimo że był chory, sam zażądał wyłączenia defibrylatora.

Trafiają do Pani młodzi sportowcy. Jeśli podejrzewa Pani kardiomiopatię lub kanałopatię, kieruje Pani pacjenta na badanie genetyczne? Czy takie badanie jest refundowane?

To poważny problem w Polsce. Na badanie genetyczne może skierować pacjenta z podejrzeniem choroby serca o podłożu genetycznym tylko genetyk, jeżeli badanie ma być refundowane przez NFZ. A oczekiwanie na wizytę u genetyka to wiele miesięcy, a nawet kilka lat. U nas wykonuje się badania genetyczne w ramach prac naukowych.

Nawet jeżeli to jest sprawa życia i śmierci, jak w przypadku tych chorób?

Nauka dla rozwoju medycyny

W przypadku pilnej konsultacji jest to kilka miesięcy, ale tylko w jednym mieście w Polsce. Dokładnie to sprawdziłam, dzwoniąc do wszystkich poradni i pytając o terminy.

*Kolejki do poradni genetycznych są ogromne, genetyków klinicznych w Polsce jest 150, zajmujących się głównie innymi chorobami. **CHOROBY KARDIOLOGICZNE W PORADNIACH GENETYCZNYCH STANOWIĄ MARGINES.***

Nie ma wielu genetyków, którzy są ekspertami w sprawach kardiologicznych. Natomiast my, kardiolodzy zajmujący się kardiomiopatiami i kanałopatiami, wiemy, kogo i kiedy kierować na badanie genetyczne. Dlatego Polskie Towarzystwo Kardiologiczne powołało zespół ekspertów ds. genetyki w kardiologii, którego miałam przyjemność być przewodniczącą. Dzięki

Nauka dla rozwoju medycyny

pracom tego zespołu powstał ważny dokument – „Badania genetyczne w kierunku dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych” – który ukazał się w „Kardiologii Polskiej”.

Jakie były jego konkluzje?

Jest to stanowisko PTK przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i stowarzyszeń pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Zawarliśmy w nim wskazania do wykonywania badań genetycznych w chorobach układu krążenia, a także przedstawiliśmy problemy organizacyjne. Określiśmy, jakie warunki powinno spełniać laboratorium, które wykonuje badanie genetyczne, kto powinien kierować na badanie, kto je przeprowadzać i interpretować. Doszliśmy do porozumienia z genetykami w następującej sprawie: my, kardiolodzy, którzy pracujemy w ośrodkach eksperckich, zajmujących się kardiomiopatiami, kanałopatiami oraz chorobami rzadkimi, powinniśmy mieć prawo do kierowania na badania genetyczne refundowane przez NFZ. To

Nauka dla rozwoju medycyny

nasze wspólne stanowisko i na jego podstawie będziemy się starać o uzyskanie refundacji badań genetycznych.

Naszą nadzieją na to, że badania te będą refundowane jest Narodowy Program Chorób Układu Krążenia. W tym programie **MAM PRZYJEMNOŚĆ PRZEWODNICZYĆ GRUPIE, KTÓRA ZAJMUJE SIĘ KARDIOMIOPATIAM I KANAŁOPATIAM.**

Zależy nam na tym, żeby refundacja badań genetycznych znalazła się w programie w możliwie najbliższym czasie. Chodzi o to, żeby na początek kardiologzy przynajmniej w kilku ośrodkach eksperckich w Polsce mieli prawo do wystawiania skierowań na badania genetyczne z pominięciem poradni genetycznej. Dzięki temu pacjent ze zdecydowanymi wskazaniami do badania genetycznego będzie mógł je mieć

Nauka dla rozwoju medycyny

wykonane od razu, bez czekania wiele miesięcy czy kilka lat na konsultację genetyczną. Dzięki temu uratowalibyśmy wiele istnień. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



CHOROBY GENETYCZNE KRYJĄ SIĘ POD RÓŻNEGO TYPU MASKAMI

Fot. Piotr Woźniakiewicz

Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska z nagrodą Wszystko dla Pacjentów, za działalność na rzecz chorych z chorobami rzadkimi

Nauka dla rozwoju medycyny

*Konsultacji genetycznej zawsze wymaga rozpoznanie „mózgowe porażenie dziecięce”, które nawet w 70% przypadków jest maską rzadkich chorób genetycznych. Diagnoza autyzmu, ale też niepowodzenia prokreacji, brak ciąży, liczne poronienia: **ZA WIELOMA Z NICH MOGĄ SIĘ KRYĆ CHOROBY RZADKIE - MÓWI PROF. ANNA LATOS-BIELEŃSKA**, konsultant krajowa w dziedzinie genetyki klinicznej.*



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Badania genetyczne to rewolucja dla osób z chorobami rzadkimi. Dlaczego są tak ważne?

Aż 80% chorób rzadkich jest spowodowanych zmianami materiału genetycznego. Najczęściej są to choroby uwarunkowane jednogenowo, najtrudniejsze do diagnostyki genetycznej. Jeśli się do tego doda, że dana choroba rzadka może być spowodowana wieloma różnymi

Nauka dla rozwoju medycyny

zmianami w określonym genie, a także że często ta sama choroba rzadka może być spowodowana zmianami w bardzo wielu różnych genach, można sobie wyobrazić, jak wielka jest trudność w badaniu podłoża molekularnego chorób rzadkich. Dlatego dopóki nie było technicznej możliwości wykonania badania materiału genetycznego – w inny sposób niż bardzo prostym badaniem kariotypu czy prostymi badaniami molekularnymi – ustalenie rozpoznania choroby rzadkiej było w bardzo wielu przypadkach niemożliwe. Chorzy musieli czekać na postęp w genetyce. Postęp nastąpił w 2003 roku, kiedy po raz pierwszy zsekwencjonowano ludzki genom, to wtedy nastąpiło ogromne przyspieszenie w badaniu podłoża molekularnego chorób genetycznych u człowieka.

*Wprowadzenie **SEKWENCJONOWANIA**
NASTĘPNEJ GENERACJI było niepraw-
dopodobnym przełomem technologicz-
nym.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Początkowo badania oparte na sekwencjonowaniu następnej generacji były bardzo drogie, ale z czasem taniały i stawały się coraz bardziej dostępne.

Spowodowało to odkrywanie nowych genów i lawinowe powiązanie zmian w tych genach (mutacji) z chorobami genetycznymi. Ten proces nie został zakończony, dużo już wiemy, ale stale trwa gromadzenie danych.

Bada się też genom nowotworów?

Nowotwór ma swój genom, ma takie zmiany genetyczne, których nie znajdziemy w prawidłowych komórkach ciała danego pacjenta. Nowotwór zawsze rozwija się wskutek zmian genetycznych, ale w ogromnej większości przypadków zmiany te ograniczone są do komórek nowotworowych. Terapia celowana w onkologii opiera się właśnie na wyniku badań molekularnych i jest ona dobierana pod względem rodzaju zmian genetycznych, a nie lokalizacji narządowej nowotworu.

W 5-10% przypadków pierwsza zmiana na drodze nowotworzenia już jest przy urodzeniu, występuje

Nauka dla rozwoju medycyny

w każdej komórce ciała i to jest przyczyną nowotworów dziedzicznych. W badaniach genetycznych w onkologii bardzo dobrze się sprawdzają panele celowane NGS, które badają geny powiązane z nowotworzeniem. Proces identyfikacji tych genów nie został jeszcze zakończony, trwa nadal, choć dzieje się to bardzo szybko.

To wiedza, która zmienia się na naszych oczach?

Tak szybko się zmienia, że rekomendacje dotyczące diagnostyki genetycznej nowotworów czy chorób rzadkich powinny być aktualizowane właściwie co roku, a w zasadzie na bieżąco: dołącza się nowe geny do paneli genowych, nieco inaczej interpretuje się wyniki, zmienia się postępowanie, pojawiają się leki ukierunkowane na określone zmiany molekularne. Kiedy są dostępne leki do terapii celowanej, najpierw trzeba zidentyfikować pacjentów, którzy z takiej terapii mogą skorzystać, bez nowoczesnej diagnostyki genetycznej to jest niemożliwe. Nie wystarcza rozpoznanie kliniczne choroby, nawet jeśli jest pewne, tu musi być pre-

Nauka dla rozwoju medycyny

czyjna wiedza o defekcie molekularnym u danego indywidualnego pacjenta.

Genetyka rozwija się tak dynamicznie, że można powiedzieć – zostajemy w tyle. Wszyscy: lekarze, którzy nie do końca wykorzystują możliwości diagnostyczne; decydenci, którzy zbyt wolno poszerzają tzw. „koszyk świadczeń gwarantowanych” o nowoczesne badania genetyczne, które są refundowane; legislacja, która nie uwzględnia tego, że genetyka jest czymś zupełnie innym, a badań genetycznych nie można porównać do badań biochemicznych krwi czy moczu. Są w genetyce medycznej pewne aspekty bioetyczne, których nie ma w innych dziedzinach medycyny.

*Szczególnie **REGULACJE PRAWNE DOTYCZĄCE SPRAW BIOETYCZNYCH** związanych z rozwojem genetyki, są wszędzie na świecie opóźnione, prawo nie nadąża za genetyką.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Co tak naprawdę my dziś już możemy zbadać, jeśli chodzi o choroby rzadkie?

Należy zacząć od tego, że lekarz, którego pacjent ma chorobę rzadką, ale jeszcze o tym nikt nie wie, musi w ogóle pomyśleć o tym, że może to być choroba rzadka. Nie jest to proste, chorób rzadkich jest 8-10 tysięcy i są one niezwykle różnorodne klinicznie. Nie ma w medycynie takiego objawu, który nie mógłby być objawem jakiejś choroby rzadkiej. Są jednak pewne „maski”, pod którymi często kryją się choroby rzadkie. To np. niektóre wady wrodzone, zwłaszcza zespoły wad, to niepełnosprawność intelektualna – nawet wtedy, gdy pozornie została spowodowana okolicznościami porodu. Niepokojące są zachowania autystyczne dziecka, opisywano je w niektórych chorobach rzadkich. Zawsze konsultacji genetycznej wymaga rozpoznanie „mózgowe porażenie dziecięce”, które nawet w 70% przypadków jest maską rzadkich chorób genetycznych. Niepowodzenia prokreacji, brak ciąży, liczne poronienia – rów-

Nauka dla rozwoju medycyny

nież. To częste sytuacje – za wieloma z nich mogą się kryć choroby rzadkie.

A jeśli lekarz nie pomyśli, że to może być choroba rzadka?

Jeśli lekarz nie pomyśli, że np. nietypowe objawy występujące u jego pacjenta, czy brak reakcji na typową terapię mogą wskazywać na chorobę rzadką, to będzie pacjenta obserwował, diagnozował – ale bez badań genetycznych, a czas mija, zmiany się pogłębiają, niektóre z nich stają się nieodwracalne, pojawiają się powikłania, często nie można już za bardzo pomóc pacjentowi, a przy wczesnej diagnozie rokowanie byłoby znacznie lepsze. To problem chorych na choroby rzadkie wszędzie na świecie. Badania przeprowadzone w USA wykazały, że przed wprowadzeniem nowoczesnej diagnostyki genetycznej, właściwe rozpoznanie choroby rzadkiej stawiał dopiero ósmy specjalista, a do tego czasu pacjent miał 2-3 nieprawidłowe rozpoznania.

Wysunięcie podejrzenia choroby rzadkiej jest punktem zwrotnym?

Nauka dla rozwoju medycyny

Od którego rozpoczyna się diagnostyka w tym kierunku. Przy tysiącach chorób rzadkich ścieżka diagnostyczna jest bardzo różna. Zwykle na początku są to proste badania u lekarza rodzinnego, potem skierowanie do odpowiedniego specjalisty; w zależności od dominujących objawów – np. do neurologa, kardiologa, okulisty i in. Czasem pacjent jest kierowany od razu do poradni genetycznej.

Z badaniami genetycznymi nie powinno się za bardzo zwlekać. Kiedyś były one wykonywane na koniec, gdy rozpoznanie choroby rzadkiej było niemal pewne; po wielu hospitalizacjach, badaniach obrazowych, biopsjach i in. Dziś wiemy, że nie powinno tak być. Badanie genetyczne musi być wykonane we właściwym momencie procesu diagnostycznego, nie jako pierwsze, ale też nie jako ostatnie.

Dlaczego tak ważne jest, by badanie genetyczne wykonać wcześniej?

Diagnostyka nie-genetyczna często nie prowadzi do ustalenia rozpoznania przyczynowego, a jest kosz-

Nauka dla rozwoju medycyny

towna, wiąże się z kolejnymi pobytami w szpitalach, z wyłączeniem rodzica z normalnego funkcjonowania. To duże koszty dla rodziny i dla budżetu państwa, które można było zaoszczędzić, wykonując odpowiednio wcześniej badanie genetyczne.

„*Żeby jednak diagnostyka genetyczna była skuteczna i efektywna ekonomicznie, WAŻNY JEST WŁAŚCIWY DOBÓR TESTU GENETYCZNEGO.*

Jak taki test wybrać?

Wobec ogromnej liczby chorób genetycznych, także testów genetycznych są tysiące. Po to, żeby dobrze je dobrać, trzeba mieć podejrzenie przynajmniej dotyczące grupy chorób genetycznych; wtedy można dobrać test, który jest najwłaściwszy w danej sytuacji. Nie ma testu genetycznego skutecznego w 100 procentach. Nie wszystkie choroby rzadkie są uwarunkowane genetycznie, a także nie wszystkie rzad-

Nauka dla rozwoju medycyny

kie choroby genetyczne mają poznane podłoże molekularne. Są też tzw. fenokopie: może się zdarzyć, że choroba przypomina chorobę rzadką, genetyczną, a tak naprawdę nią nie jest. Dlatego trzeba dużo wiedzieć o pacjencie, podłożu molekularnym diagnozowanej choroby czy grupy chorób i rodzajach dostępnych badań genetycznych, by dobrać właściwy test genetyczny.

Dobrze jest skorzystać z konsultacji lekarza genetyka, nawet w formie telekonsultacji, czy w formie telekonsylium. Bardzo ważne, żeby taka telekonsultacja czy udział w telekonsylium była świadczeniem refundowanym przez NFZ. Ukierunkowuje to diagnostykę, która dzięki temu będzie bardziej skuteczna. Jeśli mówimy o telekonsyliach, to są one niezwykle potrzebne nie tylko w diagnostyce genetycznej, ale ogólnie w opiece medycznej nad chorymi na choroby rzadkie. Takie telekonsylia już działają, są one na zasadzie koleżeńskej pomocy dla lekarzy z innych ośrodków w opiece nad pacjentami z chorobami rzadkimi,

Nauka dla rozwoju medycyny

ale powinno to zostać uregulowane. Jest to dobra inwestycja, zapewni racjonalne korzystanie z diagnostyki i terapii i oszczędzi znaczne środki. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



CUKRZYCA TYPU 1, CUKRZYCA TYPU 2: TO MOGĄ BYĆ BŁĘDNE DIAGNOZY

Nauka dla rozwoju medycyny

*Niektóre osoby z taką diagnozą mogą mieć cukrzycę monogenową, którą trzeba zupełnie inaczej leczyć. **POSTAWIENIE DIAGNOZY JEST MOŻLIWE DZIĘKI BADANIOM GENETYCZNYM,** które rozwijają się w niesłychanie szybki sposób. Dzięki temu możemy lepiej pomóc pacjentom – **MÓWI PROF. AGNIESZKA ZMY-SŁOWSKA, DIABETOLOG.***



Rozmawiała **Katarzyna Pinkosz**

Ponad 3,5 mln osób w Polsce choruje na cukrzycę. Zwykle mówimy o stylu życia, który ma wpływ na zachorowanie. Ale czy cukrzyca jest też uwarunkowana genetycznie?

Niezależnie od tego, z jakim typem cukrzycy mamy do czynienia, to genetyka ma znaczenie. W przypadku cukrzycy typu 2, nawet w ok. 40-70 proc. przypadków do jej wystąpienia predysponują czynniki genetycznej.

Nauka dla rozwoju medycyny

W przypadku cukrzycy typu 1, czyli tej, na którą zachorowują głównie dzieci i młodzież, to w ok. 40-50 proc. przypadków przyczyniają się do jej pojawienia się czynniki genetyczne. Z badań naukowych wiemy, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u dziecka osoby chorującej na cukrzycę, wynosi nawet 40 proc. W przypadku cukrzycy typu 1 – to ok. 10 proc., jeśli choruje



*Prof. dr hab. n. med.
Agnieszka Zmysłowska*

– kierownik Zakładu Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i przewodnicząca Sekcji Nauk Podstawowych i Genetyki Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Nauka dla rozwoju medycyny

rodzic. Mówimy tu jednak tylko o pewnej predyspozycji, skłonności: czynniki genetyczne są ważne, jednak nie oznaczają zachorowania. Za to jednoznacznie z czynnikami genetycznymi są związane cukrzyce monogenowe.

Trochę to zaskakujące: genetyka ma większe znaczenie w przypadku cukrzycy typu 2 niż cukrzycy typu 1?

W przypadku cukrzycy typu 2 mamy opisanych już kilkaset wariantów genetycznych, których układy predysponują do zachorowania. Oczywiście, bardzo istotne są te czynniki, na które mamy wpływ, jak dieta, otyłość: całe życie „pracujemy” na to, czy cukrzyca u nas się ujawni. Obserwujemy jednak rodziny, w których to ryzyko przechodzi z pokolenia na pokolenie.

40 proc. ryzyka zachorowania przez dziecko to bardzo dużo: zwykle w przypadku cukrzycy typu 2 mówi się o stylu życia, który prowadzi do rozwoju choroby.

Styl życia jest bardzo ważny, ale nakłada się on na pewną predyspozycję do rozwoju cukrzycy typu 2.

Nauka dla rozwoju medycyny

W przypadku cukrzycy typu 1, która jest chorobą autoimmunologiczną, **RÓWNIEŻ SĄ PEWNE PREDYSPOZYCJE DO ZACHOROWANIA, JEDNAK NIE OZNACZA TO, ŻE DANA OSOBA ZACHORUJE.** Decydują przede wszystkim czynniki wirusowe, jak również dietetyczne.

Jak to jest w przypadku małych dzieci, które często chorują na cukrzycę typu 1? Winny może być sposób odżywiania czy zakażenia wirusowe?

Uważa się, że największy wpływ na zachorowanie na cukrzycę typu 1 mają właśnie czynniki wirusowe. Musi zaistnieć jakiś czynnik środowiskowy, który nałoży się na czynniki genetyczne, w wyniku czego dochodzi do autodestrukcji komórek beta trzustki, czyli niszczenia komórek organizmu produkujących insulinę.

Nauka dla rozwoju medycyny

Obecnie mamy już na to pewien wpływ; są pierwsze leki, które potrafią spowolnić postęp niszczenia komórek beta trzustki. Możemy odsunąć nawet o kilkanaście lat pojawienie się pierwszych objawów u dziecka. Warunkiem jest jednak wczesne rozpoznanie, gdy nie ma jeszcze objawów, ale już pojawiają się we krwi pierwsze przeciwciała przeciw komórkom beta trzustki.

Są jednak podtypy cukrzycy bardzo mocno uwarunkowane genetycznie?

To tzw. cukrzyce monogenowe, zależne od obecności wariantu patogennego w danym genie. W tym przypadku już nie zastanawiamy się, czy wystąpi cukrzyca, tylko kiedy to się stanie. Moment ujawnienia się hiperглиkemii lub cukrzycy jest uzależniony od kilku czynników, m.in. od rodzaju mutacji, jej lokalizacji. Szacuje się, że w Polsce jest ok. 150-200 tys. pacjentów z cukrzycą monogenową. Część z nich nie wie, że ma ten typ cukrzycy, ma np. zdiagnozowaną cukrzycę typu 1 lub cukrzycę typu 2.

Nauka dla rozwoju medycyny

BADANIA GENETYCZNE W CUKRZYCACH MONOGENOWYCH, JEDNOGENOWYCH SĄ NIEZBĘDNE. *Pacjent może mieć rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub typu 2 i otrzymuje leczenie jak w tych typach cukrzycy.*

Dzięki wykonaniu badań genetycznych, które potwierdzą cukrzycę monogenową, jesteśmy w stanie zaproponować zmianę leczenia: zarówno u konkretnego pacjenta, jak u jego rodziny, gdyż po zdiagnozowaniu cukrzycy monogenowej zapraszamy do badania rodzinę. W Zakładzie Genetyki Klinicznej Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi działa Podania Chorób Rzadkich dla Dzieci i Młodzieży oraz Diabetogenetyki, gdzie zapraszamy do wykonywania badań celowanych, genetycznych.

Oznacza to, że dzięki badaniu genetycznemu można zmienić leczenie u pacjenta?

Nauka dla rozwoju medycyny

Tak. Często wiąże się to z możliwością odstawienie insulinoterapii u dziecka, które miało rozpoznaną cukrzycę typu 1, a okazało się, że ma cukrzycę monogenową. W niektórych przypadkach możliwe jest leczenie doustne lekami z określonej grupy. Są też przypadki, gdy wystarcza samo stosowanie diety i aktywności fizycznej: tak jest w najczęstszej cukrzycy monogenowej – GCK-MODY (kiedyś MODY-2). Dzięki badaniom genetycznym możemy zmienić leczenie w całej rodzinie pacjenta.

Na jakim etapie powinno być wykonane badanie genetyczne w kierunku cukrzycy monogenowej? Każdy powinien sprawdzić, czy nie ma takiego rodzaju cukrzycy?

Nie. Wiele osób ma błędnie rozpoznaną cukrzycę typu 1 lub typu 2, dlatego ważny jest wywiad rodzinny. Musimy też wykluczyć obecność przeciwciał. Jeśli pacjent ma rozpoznaną cukrzycę typu 1, ale we krwi nie udaje się wykryć przeciwciał przeciw komórkom beta, to warto wykonać badanie genetyczne. Kolejna sprawa to czas wykrycia cu-

Nauka dla rozwoju medycyny

krzycy: zwykle tzw. cukrzycę noworodkową rozpoznaje się, kiedy cukrzyca ujawniła się do 9-12 miesiąca życia dziecka. Większość dzieci w pierwszym roku życia nie choruje na cukrzycę typu 1. 95 proc. rozpoznań cukrzycy u dzieci w 1. roku życia to cukrzyca monogenowa, noworodkowa. U tych dzieci mogą być obecne również wady wrodzone, zaburzenia neurologiczne. U niektórych można zmienić leczenie insuliną na leczenie doustne.

Kolejny objaw świadczący o tym, że może być to cukrzyca monogenowa, to małe zapotrzebowanie na insulinę: MIMO UPŁYWU LAT OKAZUJE SIĘ, ŻE TRZUSTKA NADAL WYDZIELA INSULINĘ, a przecież komórki trzustki powinny już zostać zniszczone. Warto zrobić badanie genetyczne.

Badanie genetyczne warto też wykonać u osób, które mają łagodną i stabilną hiperglikemię na czczo (pod-

Nauka dla rozwoju medycyny

wyższony poziom glukozy na czczo, który utrzymuje się kilka miesięcy). Często okazuje się że jest to GCK-MODY, która wymaga diety z niskim indeksem glikemicznym, aktywności fizycznej, a u kobiet w ciąży – najczęściej insulinoterapii.

Również wtedy, gdy pacjent ma zdiagnozowaną cukrzycę typu 2, ale nie ma otyłości, dużej nadwagi, insulinooporności, warto sprawdzić, czy to nie jest cukrzyca monogenowa, która powinna być inaczej leczona.

Badanie genetyczne może wykazać, że trzeba zmienić leczenie?

Jesteśmy w stanie dopasować je w wielu przypadkach do danego typu cukrzycy. Jest to skuteczne, gdy od rozpoznania cukrzycy minęło nie więcej niż 10 lat. Po tym czasie nie będziemy już np. w stanie zrezygnować z insulinoterapii. Jeśli nie minęło jeszcze 10 lat, to możemy leczenie radykalnie zmienić, tak by zminimalizować ryzyko powikłań – mikronaczyniowych, makronaczyniowych.

Nauka dla rozwoju medycyny

Cukrzyca monogenowa to nie jest jedna choroba?

Jest co najmniej kilkadziesiąt cukrzyc monogenowych. W klasyfikacjach międzynarodowych i polskich (WHO, Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Międzynarodowego Towarzystwa ds. Diagnostyki i Leczenia Cukrzycy u Dzieci (ISPAD) oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) są one zwykle dzielone na trzy duże grupy.

Pierwsza to monogenowe defekty działania i funkcjonowania komórek beta w trzustce – tu znajduje się kilkanaście podtypów cukrzycy MODY, cukrzyca mitochondrialna, cukrzyca noworodkowa, zespół Wolframa. To bardzo ciężki zespół: pacjent oprócz cukrzycy ma szereg innych zaburzeń, jak zanik nerwów wzrokowych, zaburzenia neurologiczne, urologiczne. Długość życia pacjentów to ok. 40 lat. Poszukuje się metod leczenia przyczynowego, my też naszych polskich pacjentów włączyliśmy do badania klinicznego, mamy nadzieję, że przyniesie ono przełom.

Nauka dla rozwoju medycyny

*Z kolei cukrzyca mitochondrialna jest bardzo trudna do diagnozowania, **CZĘSTO NIE WYSTARCZA POBRANIE KRWI, KONIECZNE JEST POBRANIE MOCZU LUB WYMAZY Z POLICZKA** i wykonanie na tej podstawie badania genetycznego.*

Jak wszystkie choroby mitochondrialne, diagnozujemy je w oparciu o poziom zmutowanego DNA mitochondrialnego w stosunku do całej ilości mitochondrialnego DNA, ale ten poziom może zmieniać się wraz z wiekiem, w różnych tkankach organizmu. Cukrzyce mitochondrialne przebiegają bardzo podstępnie, bo oprócz cukrzycy mogą wystąpić zaburzenia słuchu, widzenia, neurologiczne, ale także np. miopatia, czyli męczliwość mięśni, epizody padaczki, migrenowych bólów głowy, zaburzeń poznawczych. Nie wiemy, u kogo i jakie objawy wystąpią – nie mamy odpowiednich markerów. Od kilku miesięcy w Zakładzie Genetyki Klinicznej CSK UM w Łodzi intensywnie diagnozujemy

Nauka dla rozwoju medycyny

cukrzycę mitochondrialną, staramy się, by tych pacjentów nie pozostawić bez opieki. Ta nowoczesna diagnostyka genetyczna jest u nas możliwa do przeprowadzenia dzięki zespołowi doświadczonych klinicystów i diagnostów, którzy sprawnie ze sobą współpracują dla dobra pacjentów.

SĄ TEŻ MONOGENOWE DEFEKTY DZIAŁANIA INSULINY: *zaburzenia o typie lipodystrofii z insulinoopornością, zaburzenia receptorowe dla genu receptora insuliny, przebiegające z nadwagą, insulinoopornością. Choroba przebiega podobnie jak cukrzyca typu 2.*

Są też inne genetyczne zespoły związane z cukrzycą, jak aberracje chromosomowe, ale też zespół Alströma, czy Bardeta-Biedla – ciężkie zespoły, gdzie wczesnym objawem jest otyłość wczesnodziecięca, która pojawi się w 1-2. roku życia dziecka, a następnie dołączają się inne

Nauka dla rozwoju medycyny

objawy, np. zaburzenia widzenia, niedosłuch, problemy endokrynologiczne, włóknienie wątroby, zwyrodnienie nerek. Ci pacjenci również powinni mieć leczenie przyczynowe – zabiegamy, by było ono dostępne w Polsce.

Jak wyglądają polskie badania nad cukrzycami uwarunkowanymi genetycznie? Jeden z podtypów cukrzycy MODY został odkryty m.in. przez prof. Macieja Małeckiego. Czy takie prace są nadal prowadzone?

Polska ma duże osiągnięcia, jeśli chodzi o cukrzyce monogenowe. Prof. Małecki odkrył i opisał jeden z podtypów cukrzycy MODY; my od lat w ośrodku łódzkim diagnozujemy pacjentów z cukrzycami monogenowymi, z cukrzycą MODY, cukrzycami mitochondrialnymi. Kładziemy nacisk na zespoły cukrzycy monogenowej, zespół Wolframa: udało nam się ustalić markery progresji w zespole Wolframa. Ukazało się dotąd kilkadziesiąt naszych prac naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, m. in. wspólnie z prof. Wojciechem Młynarskim, który zapoczątkowywał te prace. Badania nad

Nauka dla rozwoju medycyny

cukrzycami monogenowymi były realizowane w ramach kilku grantów naukowych krajowych, których byłam kierownikiem, oraz unijnego EURO-WABB koordynowanego przez prof. T. Barretta z University of Birmingham, a ich wyniki zostały wykorzystane do zaprojektowania i realizacji międzynarodowego badania klinicznego „TREATWOLFRAM”, sponsorowanego przez University of Birmingham w Wielkiej Brytanii.

”*Wykonywaliśmy też badania, które pokazały, że u tych pacjentów możemy wykonać proste badanie OCT (optyczna koherentna tomografia), które **JEST W STANIE OCENIĆ, CZY DOCHODZI DO ZANIKU NERWU WZROKOWEGO, JAK RÓWNIEŻ DO SCIEŃCZENIA SIATKÓWKI** (to jeden z markerów progresji zespołu Wolframa; wykorzystaliśmy to w badaniu klinicznym).*

Nauka dla rozwoju medycyny

Wykonywaliśmy też rezonans mózgu, na podstawie którego też mogliśmy ocenić pewne markery progresji. Pracujemy też nad markerami progresji w zespole Alströma, zespole Bardeta-Biedla. Wykonujemy u tych pacjentów, we współpracy z innymi ośrodkami w Polsce i za granicą, tzw. badania omiczne, które podpowiadają nam, czy leczenie jest skuteczne.

Uczymy diabetologów, jak rozpoznawać i leczyć cukrzyce monogenowe, m. in. organizując wykłady podczas corocznych sesji Sekcji Nauk Podstawowych i Genetyki w czasie Zjazdów Naukowych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, staramy się pomagać pacjentom, by ich jak najszybciej zdiagnozować i leczyć. Postęp genetyki jest niesłychany, wykorzystujemy to najlepiej, jak potrafimy. 

Nauka dla rozwoju medycyny

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA

*dr hab. n.
med. Tomasz K.
Wojdacz, prof.
PUM i prof.
Uniwersytetu
w Aarhus*

EPIGENETYKA WAŻNIEJSZA OD GENETYKI? KLUCZ DO DŁUGOWIECZNOŚCI

Nauka dla rozwoju medycyny

MIMO ŻE RODZIMY SIĘ Z GENAMI, KTÓRE PRE-DYSPONUJĄ NAS DO PEWNYCH CHORÓB, NIE ZNACZY TO, ŻE NA TE CHOROBY ZACHORUJEMY. *To zależy od tego, czy pozwolimy tym genom dojść do głosu, prowadząc określony styl życia i poddając się ekspozycji na czynniki ryzyka -* **MÓWI DR HAB. N. MED. TOMASZ K. WOJDACZ,** *prof. PUM i prof. Uniwersytetu w Aarhus.*



Rozmawiała **Dorota Bardzińska**

Wszyscy wiemy, czym jest genetyka, a czym jest epi-genetyka?

Wszyscy zapewne słyszeliśmy, że każda nasza komórka ma DNA, w którym są geny. I że w każdej komórce naszego ciała jest dokładnie takie samo DNA. I jeszcze, że to DNA bardzo rzadko się zmienia, bo jeśliby się mogło zmieniać, to doprowadziłoby to do katastrofy, takiej jak na przykład powstanie komórki nowotworowej. Dla-

Nauka dla rozwoju medycyny

tego komórka ma nawet mechanizmy naprawiania zmian DNA, gdy te się zdarzą. Dodajmy: ludzkie ciało to bardzo skomplikowany organizm, złożony z ponad 200 typów komórek. Jedne komórki – np. nerwowe – przewo-

*Dr hab. n. med. Tomasz K
Wojdacz, prof.ucz.*

Kieruje Samodzielną Pracownią Epigenetyki Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Jest jednym z twórców Regionalnego Centrum Medycyny Cyfrowej PUM, innowacyjnego projektu, w którym badane będą czynniki epigenetyczne w populacji Szczecina i regionu szczecińskiego. Uzyskał tytuł doktora nauk medycznych na Wydziale Medycyny Uniwersytetu w Aarhus (Dania), a tytuł doktora habilitowanego na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w Szczecinie. Swoje badania prowadził w uznanych międzynarodowych instytucjach takich jak: Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; Instytucie Biomedycyny, Uniwersytet Aarhus, Dania; Karolinska Institute, Stockholm, Szwecja i Southampton University, Wielka Brytania. Laureat prestiżowego Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship. Jest też prezesem Międzynarodowego Towarzystwa Epigenetyki Molekularnej i Klinicznej.

Nauka dla rozwoju medycyny

dzą prąd, a inne – mięśniowe – się kurczą, a wszystkie mają identyczne geny. Pytanie: w jaki sposób to samo DNA, te same geny, dają tak różne komórki?

Dzieje się tak, ponieważ pewne geny są czytane w jednych komórkach, a w innych nie są czytane. Czyli komórka nerwowa potrzebuje pewnego zestawu genów, które muszą być przeczytane, i na ich podstawie powstaną białka, które z kolei pozwolą komórce robić to, co ma robić. A inna komórka nie potrzebuje tych genów, ale potrzebuje innych, by mogła się na przykład kurczyć, tak jak komórka mięśniowa.

*Mechanizmy decydujące, które **CZĘŚCI DNA - GENY - SĄ CZYTANE - TO WŁAŚNIE EPIGENETYKA.** Wszystkie mechanizmy – a jest ich kilka – decydujące o tym, która część DNA jest czytana w danej komórce – to epigenetyczne mechanizmy regulacji ekspresji genów.*

Nauka dla rozwoju medycyny

To one po kolei zmieniają ekspresję genów po to, by komórka się wyspecjalizowała, by stała się komórką wykonującą specyficzne funkcje. Inaczej mówiąc: to właśnie mechanizmy epigenetyczne pokazują komórce, jak ma czytać DNA, żeby mogła spełniać konkretną funkcję.

Ekspresja genów wpływa na to, jakie funkcje pełnią komórki, na ich różnicowanie. Czy wpływa także na choroby?

I tak, i nie. W idealnym świecie, czyli takim, w którym nie ma oddziaływania środowiska, mechanizmy kontrolujące ekspresję genów działałyby prawidłowo. Środowisko oddziałuje jednak na komórki, np., dym tytoniowy zaburza procesy ekspresji genów, zaburza mechanizmy epigenetyczne regulujące ekspresję genów. I to nie tyle sama ekspresja powoduje tę chorobę, bo bez ekspresji genów nie ma zdrowej komórki, tylko zaburzenie ekspresji. Inaczej mówiąc: zepsucie mechanizmów, które powodują, że geny prawidłowo działają, prowadzi do choroby.

Nauka dla rozwoju medycyny

Czyli styl życia wpływa na mechanizmy regulujące ekspresję genów?

Tak, nasz styl życia – zestaw czynników środowiskowych, na które komórki naszego ciała są narażone – wpływa na ryzyko zaburzenia epigenetycznych mechanizmów ekspresji genów. Nikomu nie trzeba tłumaczyć, że np. człowiek utrzymujący wagę na odpowiednim poziomie, aktywny ruchowo i odżywiający się prawidłowo żyje dłużej i że w jego przypadku ryzyko chorób jest dużo niższe. A to ryzyko można sprowadzić do tego, że ryzyko zaburzenia epigenetycznych mechanizmów ekspresji genów w przypadku osoby prowadzącej zdrowy tryb życia jest niskie.

Nie tłumaczy tego zjawiska genetyka. Bo wszystkie komórki mają takie samo DNA, które nie mutuje. DNA jest bardzo stabilne i nieważne, jak żyjemy, nawet jeśli czynniki środowiskowe w pewnych wypadkach zaczynają psuć DNA – to mutacje są najczęściej bardzo efektywnie naprawiane, a komórka, która zakumuluje tyle mutacji, że nie da się już ich naprawić, jest przez organizm zabijana.

Nauka dla rozwoju medycyny

Już ponad 40 lat temu powiązano epigenetykę z nowotworami, zauważono, że rozregulowanie mechanizmów epigenetycznych komórki może prowadzić do rozwoju nowotworu. Od tego zaczął się dynamiczny rozwój tej nauki.

W 2000 r. zsekwencjonowano genom, czyli poznano dokładną budowę całości DNA, jakie mamy w komórkach. Jak się okazało, **W SEKWENCJI NASZEGO DNA NIE BYŁO ODPOWIEDZI NA PYTANIA O PRZYCZYNY ZASADNICZEJ WIĘKSZOŚCI CHORÓB**, na jakie zapadamy.

Jednocześnie technologia, która umożliwiła zsekwencjonowanie naszego DNA, pozwala zobaczyć, ile mutacji jest w guzie, w komórkach nowotworowych, bo myśleliśmy że to właśnie mutacje powodują nowotwory. Okazało się, że jest ich znacznie mniej, niż się spodziewaliśmy. Wyniki tych badań były jednym z czyn-

Nauka dla rozwoju medycyny

ników, które przyspieszyły rozwój samej epigenetyki i bardzo dynamiczny rozwój badań epigenetycznych. Bo czegoś brakowało; zabrakło ogniwa, które by tłumaczyło to, jak zdrowa komórka staje się chora – komórką nowotworową, komórką, która robi co chce, czyli na przykład dzieli się niekontrolowalnie. A sama genetyka czyli sekwencja naszego DNA wyjaśniała bardzo mało.

Wiem, że przeprowadzał Pan badania pokazujące, jak czynniki środowiskowe wpływają na choroby, np. stłuszczenie wątroby...

Wyniki badania na ten temat opublikowaliśmy dwa lata temu. Mamy epidemię choroby nazywanej niealkoholowym stłuszczeniem wątroby – szacuje się, że w Polsce ten problem dotyczy nawet ok. 40 proc. społeczeństwa. I coraz częściej ludzi, u których nie stwierdzamy ewidentnych czynników ryzyka, jakim jest picie alkoholu. Wiadomo, że alkohol powoduje zaburzenie funkcji wątroby i ją niszczy, powoduje stłuszczenie. Jednak od wielu lat coraz częściej obserwowali-

Nauka dla rozwoju medycyny

śmy, że ludzie, którzy prowadzą zdrowy styl życia, zaczynają gromadzić tłuszcz w wątrobie. I nie było tu podłoża genetycznego.

W badaniach, które przeprowadzaliśmy z prof. Stachowską, wzięła udział grupa ludzi, którzy odżywiali się źle i mieli niską aktywność ruchową. Poinstruowaliśmy ich, jak należy zmienić sposób odżywiania się; do diety włączono też suplement - błonnik. Przez dwa miesiące uczestnicy badania przestrzegali diety i byli monitorowani. Pobraliśmy krew na początku badania, po miesiącu i dwóch od jego rozpoczęcia. Komórkom krwi uczestników badania zrobiliśmy coś, co ja nazywam „epigenetyczne selfie”. Technologia, którą teraz dysponujemy, umożliwia zrobienie „zdjęcia” mechanizmów epigenetycznych komórki. Porównywaliśmy zdjęcia sprzed badania i wykonane po miesiącu. Okazało się, że zasadniczo się różniły - już po miesiącu zdjęcie epigenetyczne w komórkach krwi było dużo bardziej podobne do zdjęcia wykonanego u osób zdrowych.

Nauka dla rozwoju medycyny

W ten sposób pokazaliśmy, że naszą interwencją, czyli poprzez zmianę stylu życia, naprawiamy mechanizmy epigenetyczne we krwi, a dodatkowo w innych badaniach już pod dwóch miesięcy zaobserwowaliśmy zmniejszenie ilości tłuszczu w wątrobie. Czyli *de facto* nasze badanie pokazało, że mechanizmy epigenetyczne są kluczowe w powstawaniu i leczeniu tej choroby.

To rodzi dla wszystkich nadzieję, że na zdrowy styl życia nigdy nie jest za późno...

Zauważyła pani tu jedną zasadniczą różnicę między genetyką a epigenetyką.

*Z DNA się rodzimy, poza laboratoriami, nie jesteśmy w stanie naprawić mutacji, **JEŚLI Z NIMI SIĘ URODZILIŚMY, MUSIMY Z NIMI ŻYĆ.** Jednak jeśli chodzi o mechanizmy epigenetyczne, to są one plastyczne.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Jeżeli je zepsujemy, to w dużym stopniu jesteśmy w stanie je naprawić. Bardziej naukowo mówiąc, mechanizmy epigenetyczne oparte są na mechanizmach enzymatycznych, więc aby je naprawić, wystarczy usunąć czynnik, który psuje te mechanizmy w komórce. I ta komórka wraca do normy. To jest właśnie zasadnicza różnica między genetyką a epigenetyką i przyczyna, dla której epigenetyka tak prężnie się rozwija.

Możemy – trochę idealistycznie – wyobrazić sobie zmianę paradygmatu leczenia choroby. Dzisiaj podstawą medycyny jest usunięcie chorej komórki, na przykład nie wiemy, jak naprawić komórki nowotworowe – więc leczenie nowotworu ma na celu usunięcie lub zabicie tych komórek. Inaczej mówiąc: dotychczas medycyna skupiała się na usunięciu z organizmu, eradykacji złych komórek, zabiciu ich. Tymczasem, jeśli chodzi o epigenetykę, to przynajmniej teoretycznie nie będziemy usuwać chorych komórek, ale będziemy je naprawiać. Musimy chore

Nauka dla rozwoju medycyny

komórki tylko - albo aż- przywrócić do stanu, do którego komórka doszła w rozwoju, ale w wyniku wpływu środowiska rozregulowała się, bo rozregulowały się w niej mechanizmy epigenetyczne. Często ta naprawa to tak prosta interwencja, jak usunięcie czynnika powodującego rozregulowanie mechanizmów epigenetycznych.

A w jakim stopniu geny decydują o długości naszego życia, a w jakim stopniu mechanizmy epigenetyczne?

Zacytuję tu moich kolegów naukowców z Kalifornii, którzy doszli do wniosku, że w 30 proc. to geny decydują, jak długo będziemy żyć, a w 70 proc. decydujemy my sami przez mechanizmy epigenetyczne. Mimo że rodzimy się z genami, które predysponują nas do pewnych chorób, nie znaczy to, że na te choroby zachorujemy. W zasadniczej większości przypadków wszystko zależy od tego, czy pozwolimy genom dojść do głosu, prowadząc określony styl życia i poddając się ekspozycji na czynniki ryzyka.

Nauka dla rozwoju medycyny

*Epigenetyka jest kluczowa dla długowieczności, bo zaburzenie mechanizmów epigenetycznych zachodzi w czasie. **IM DŁUŻEJ ŻYJEMY, TYM BARDZIEJ MECHANIZMY EPIGENETYCZNE SĄ ZABURZONE, A WIĘC MINIMALIZOWANIE ICH ZABURZANIA BĘDZIE OZNACZAŁO DŁUŻSZE ŻYCIE** i w ten sposób staje się kluczowe dla długowieczności.*

Część chorób, na przykład nowotwory, jest spowodowana mutacjami genów, uwarunkowane genetycznie są często choroby rzadkie. Czy dałoby się oszacować, w jakim stopniu choroby, np., nowotwory piersi, mają uwarunkowanie genetyczne, a w jakim są spowodowane innymi czynnikami – już epigenetycznymi?

W polskiej populacji u 4-5 proc. kobiet z rakiem piersi znajdujemy mutację genu BRCA1, którą pacjentki odziedziczyły. Tak więc tylko od 4 do 5 proc. nowotworów piersi jesteśmy w stanie wytłumaczyć mutacjami.

Nauka dla rozwoju medycyny

W 95 proc. przypadków tego nowotworu nie wykrywamy jednoznacznego podłoża genetycznego.

Mechanizmy epigenetyczne są kluczowe w rozwoju nowotworów. To była pierwsza choroba, w której zauważyliśmy, że geny mogą być wyłączane, „psute”, przez mechanizmy epigenetyczne.

W jakich jeszcze chorobach zaburzenie mechanizmów epigenetycznych jest istotne?

Wszystko zaczęło się od nowotworów, ale z czasem zaczęliśmy badać zaburzenia mechanizmów epigenetycznych również w innych chorobach, szczególnie w chorobach metabolicznych, np. cukrzycy. W tej chorobie toczy się ogromna liczba badań i zaczynamy już precyzyjnie identyfikować mechanizmy epigenetyczne popsute przez czynniki środowiskowe.

Dotychczas jednak najlepiej zbadaliśmy mechanizmy epigenetyczne, których zaburzenie prowadzi do nowotworów, gdyż wielu naukowców przez lata pracowało na identyfikacją tych mechanizmów w badaniach onkologicznych. Najlepszym tego przykładem jest pro-

Nauka dla rozwoju medycyny

sty test wykonywany z próbki krwi pozwalający na wczesne wykrywanie nowotworów. Jest on oparty na markerach epigenetycznych.

Jest taki test?!

Od kiedy okazało się, że używając markerów epigenetycznych, możemy wykrywać nowotwory we wczesnym stadium, czyli wtedy, gdy często są one całkowicie wyleczalne, naukowcy na całym świecie zaczęli pracować nad takim testem.

„MÓJ ZESPÓŁ W SZCZECINIE TAKŻE OD PIĘCIU LAT PRACUJE NAD POLSKĄ WERSJĄ TAKIEGO TESTU. Nie jest jeszcze osiągalny, ale wkrótce znajdzie się na etapie prób klinicznych.

Opracowanie takiego testu to bardzo skomplikowany, długotrwały proces. Od kiedy ja wróciłem do kraju i zacząłem moje badania w Szczecinie, opracowaliśmy i złożyliśmy aplikacje patentowe, by zabezpieczyć prawa wła-

Nauka dla rozwoju medycyny

sności do nowej technologii. Technologia ta może być użyta do stworzenia prostego testu umożliwiającego wczesne wykrycie nowotworu z próbki krwi. Kilka miesięcy temu powołaliśmy spółkę, która będzie zajmowała się komercjalizacją tego testu w Polsce i będzie zbierała fundusze na następny etap badań klinicznych. Tego typu badania kliniczne mają na celu dokonanie ostatniego etapu ewaluacji testu, ale są bardzo drogie i wszędzie na świecie odbywają się już z udziałem funduszy prywatnych. Polska nie jest tu wyjątkiem. Mówię o tym teście, bo to dzisiaj największe osiągnięcie epigenetyki. Takiego testu nie udało się opracować na markerach genetycznych, na mutacjach, o których myśleliśmy, że powodują nowotwory i naturalnie będą markerami, dzięki którym będziemy te nowotwory wykrywać. Teraz myślimy inaczej.

Test z krwi stałby się przełomem, prawdziwą rewolucją!

Tak, pracujemy nad testem pozwalającym na wczesne wykrywanie nowotworów, bo jeżeli wykryjemy nowotwór w stadium *in situ*, czyli przed rozsiewem, to pa-

Nauka dla rozwoju medycyny

pacjent ma cztero-, pięciokrotnie większą szansę 5-letniego przeżycia. To ogromna różnica. Wczesna diagnostyka jest kluczowa dla prewencji i leczenia nowotworów. Problem w tym, że we wczesnym, 1-2 stadium, nowotwory nie dają żadnych objawów. Dają objawy z przerzutów, kiedy pacjent ma przed sobą bardzo ciężkie leczenie i w wielu przypadkach prognoza jest zła. Testy, nad którymi pracujemy, przesuwają całe okno diagnostyczne do tego momentu, gdy nowotwór jest w jednym miejscu i w zasadzie po diagnozie leczenie takiego nowotworu kończy się jego usunięciem.

*Pacjent przeżywa, ma bardzo dobre rokowanie. Co więcej, **TAKIEGO PACJENTA NIE TRZEBA DALEJ LECZYĆ** – a chyba nikomu nie trzeba tłumaczyć, jak drogie jest leczenie onkologiczne.*

Standardowy prosty do wykonania test z próbki krwi mógłby więc bardzo wiele zmienić.

Nauka dla rozwoju medycyny

Tym bardziej że Polacy niechętnie wykonują badania profilaktyczne. Statystyki szokują. Na przykład według Eurostatu kolonoskopię wykonuje regularnie, zgodnie z zaleceniami, poniżej 10 proc. osób z grupy ryzyka, czyli w wieku 50+. Z kolei prawie połowa kobiet po 50 r.ż. nie poddaje się regularnie mammografii.

Jak wykonuje się taki test? Pobiera się krew i bada się...

...markery epigenetyczne. Całość tej procedury oparta jest na koncepcie płynnej biopsji. Wiadomo, że nowotwór już od bardzo wczesnych etapów rozwoju kontaktuje się z krwią – bo musi się odżywiać. Cechą zarówno wczesnych, jak i późniejszych faz rozwoju nowotworu jest to, iż komórki rosnącego guza bardzo intensywnie dzielą się, a część z nich obumiera. DNA z martwych komórek dostaje się do krwi. Test, który opracowujemy, wykrywa to właśnie DNA i bada, czy są na nim markery epigenetyczne charakterystyczne dla nowotworu. U zdrowych ludzi taki test nigdy nie da wy-

Nauka dla rozwoju medycyny

niku pozytywnego, ale będzie pozytywny u osoby, u której zaczął rozwijać się nowotwór.

Czy wiedza o mechanizmach epigenetycznych znajduje zastosowanie w diagnostyce innych chorób?

Glejaki, guzy mózgu – szczególnie pediatryczne – to trudne nowotwory, w ich przypadku od prawidłowej diagnozy zależy leczenie, a ta diagnoza nie jest łatwa, bo te guzy histopatologicznie wyglądają bardzo podobnie. Od – jeśli dobrze pamiętam – 2016 r. WHO rekomenduje diagnostykę guzów mózgu na podstawie epigenetycznego selfie komórek guza mózgu. Ta diagnostyka jest bardziej precyzyjna niż prowadzona histopatologicznie lub za pomocą innych testów.

Obecnie **PRZY WYKORZYSTANIU SZTUCZNEJ INTELIGENCJI BUDUJEMY PODOBNE ALGORYTMY** do diagnostyki w innych chorobach.

Nauka dla rozwoju medycyny

Epigenetyczne selfie komórek, które zostały zepsute, wydaje się kluczowe, bo identyfikuje te mechanizmy epigenetyczne, które zostały rozregulowane, i podpowiada nam, które mamy naprawiać.

Najpierw pozwala na postawienie diagnozy, a potem mówi nam, co mamy naprawiać.

Czy są już leki wykorzystujące wiedzę o mechanizmach epigenetycznych?

Pierwsze leki – stosowane w pewnych typach białaczki – od wielu lat są w użyciu. Jeśli chodzi o nowe leki – to prowadzone są setki prób klinicznych, które testują aktywność cząsteczek mających wpływ na mechanizmy epigenetyczne.

Dopiero od 2000 r. mamy technologię, która na dużą skalę umożliwia nam znajdowanie i identyfikowanie tych mechanizmów epigenetycznych, które zostały zepsute, a potem projektowanie cząsteczek, które mogłyby je naprawiać. Dlatego większość leków epigenetycznych jest na etapie prób klinicznych, choć pewna grupa już jest wykorzystywana w kilku chorobach.

Nauka dla rozwoju medycyny

Czy zaryzykowałby pan tezę, że epigenetyka jest przyszłością medycyny, że ją zrewolucjonizuje?

Moja odpowiedź jest jednoznaczna: tak. Gdybym w to nie wierzył, to bym tego nie robił. To moja pasja życiowa. Moim zdaniem przyszłością i następnym rozdziałem medycyny, który się teraz otwiera, są właśnie badania epigenetyczne. 

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



DLACZEGO TERAPIA ANTYSENSOWNA MA SENS: QUIZ DLA CIEKAWYCH ŚWIATA

Nauka dla rozwoju medycyny

*Z czym wiąże się u kobiet wysoki poziom arsenu? Dlaczego dla mężczyzn tak ważny jest selen? Jakie białka potrafią naprawić zmutowane DNA? **DLACZEGO TERAPIA ANTYSEN-SOWNA MA SENS I KIEDY JEST STOSOWANA: O TYM PISZEMY WE WRZEŚNIU W CYKLU „POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY I ZDROWIA POLAKÓW”.** Sprawdź swoją wiedzę.*



Tekst: **Maciej Pinkosz**

Na łamach Wprost rozmawialiśmy z wybitnymi naukowcami, lekarzami na temat roli genetyki w diagnostyce nowotworów i chorób rzadkich. Prof. Jan Lubiński, światowej sławy genetyk, opowiedział, jak ważna jest odpowiednia diagnostyka i wczesne rozpoznanie nowotworów. W pracy opublikowanej w „JAMA Oncology”, jednym z najważniejszych czasopism medycznych na świecie, zespół

Nauka dla rozwoju medycyny

prof. Lubińskiego udowodnił, że odpowiednia opieka nad kobietami z mutacją genu BRCA1 powoduje pięciokrotne obniżenie śmiertelności z powodu raka piersi.

Obecnie prof. Lubiński realizuje projekt polegający na przeprowadzaniu testów mających na celu **WYKRYCIE MUTACJI ODPOWIEDZIALNYCH ZA ZWIĘKSZONE RYZYKO ZACHOROWANIA NA RAKA PIER-SI**. Jest to niezbędne, ponieważ nie tylko osoby, które mają w rodzinie przypadki zachorowania na raka, mogą być nosicielami mutacji wysokiego ryzyka.

Dzięki takim badaniom, mają szansę odpowiednio wcześniej je wykryć, co może uratować życie. Zespół prof. Lubińskiego osiągnął też bardzo dobre wyniki programu badania pierwiastków, na podstawie którego również można określić predyspozycje do zachorowania na daną chorobę.

Nauka dla rozwoju medycyny

Prof. Małgorzata Dawidowska z Instytutu Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu, opowiada, jak bardzo złożony jest genom komórek nowotworowych. Dzięki badaniom genetycznym możemy lepiej poznać choroby i mieć odpowiednią wiedzę, którą można przełożyć na lepszą diagnostykę.

*W Instytucie Genetyki Człowieka PAN były prowadzone badania dotyczące genetycznych podstaw mukowiscydozy. Pokazały one, że **POPULACJA POLSKICH CHORYCH Z MUKOWISCYDOZĄ MA SPECYFICZNY PROFIL MUTACJI GENU CFTR**, co pozwoliło opracować modelowy system diagnostyki molekularnej mukowiscydozy dla populacji polskiej.*

Instytut pracuje również nad rzadką chorobą genetyczną – PCD (pierwotną dyskinezą rzęsek). Celem badań zespołu prof. Ewy Ziętkiewicz jest poprawa dia-

Nauka dla rozwoju medycyny

gnostyki tej choroby dzięki odkryciu nowych genów ją wywołujących, nowych mutacji w znanych genach PCD oraz określeniu funkcji tych genów i skutków mutacji.

Prof. Marcin Nowotny z Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie na łamach Wprost przedstawił jak ważną rolę pełni DNA i RNA. DNA to nośnik informacji – długa cząsteczka w której zapisany jest plan na życie każdego organizmu; natomiast RNA to informacja genetyczna zapisana w taki sposób, aby komórka mogła wytwarzać konkretne białka. Mutacje powstające w DNA i RNA są przyczyną powstawania nowotworów. Prof. Marcin Nowotny w 2022 roku otrzymał najważniejszą nagrodę naukową w Polsce - nagrodę Fundacji na rzecz Nauki Polskiej za badania na temat tego, jak komórki naprawiają uszkodzone DNA, jakie białka i enzymy się tym zajmują, jak działają. Ponadto, prof. Nowotny opisał jedną z grup enzymów uczestniczących w naprawie DNA poprzez tzw. rekombinację homologiczną DNA.

Nauka dla rozwoju medycyny

Jakie innowacyjne badania prowadzą polscy naukowcy? Jakimi osiągnięciami mogą się pochwalić w dziedzinie genetyki? Sprawdź swoją wiedzę! 

ROZWIĄŻ QUIZ

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



GENETYKA RATUJE ŻYCIE – QUIZ

Nauka dla rozwoju medycyny

DLACZEGO CHORUJEMY NA CUKRZYCĘ, POD JAKIMI MASKAMI KRYJĄ SIĘ CHOROBY RZADKIE, *jakie znaczenie ma genetyka w diagnostyce nowotworów i chorób kardiologicznych; kto powinien zbadać swoje geny -* **NA TE (I INNE) PYTANIA ODPOWIADAMY WE WRZEŚNIOWYM CYKLU „POLSKA NAUKA DLA ROZWOJU MEDYCYNY I ZDROWIA POLAKÓW”.** *Sprawdź, co o tym wiesz.*



Tekst: **Maciej Pinkosz**

W minionym miesiącu na łamach „Wprost” rozmawialiśmy z wybitnymi naukowcami na temat roli genetyki w medycynie. Prof. Agnieszka Zmysłowska, kierownik Zakładu Genetyki Klinicznej UM w Łodzi i przewodnicząca Sekcji Nauk Podstawowych i Genetyki Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego podkreślała, jak wielkie zna-

Nauka dla rozwoju medycyny

czenie ma genetyka w rozwoju cukrzycy. W powszechnie uważanej za uwarunkowanej stylem życia cukrzycy typu 2, czynniki genetyczne predysponują do jej wystąpienia nawet w 70% przypadków.

Zaznaczyła, jak **ISTOTNĄ KWESTIĄ SĄ BADANIA GENETYCZNE U OSÓB NIETYPOWO CHORUJĄCYCH NA CUKRZYCĘ,** *np. które mają cukrzycę typu 2 i są szczupłe, a także u niemowląt, z których zdecydowana większość nie ma cukrzycy typu 1, jak to jeszcze niedawno uważano, tylko cukrzycę monogenową.*

Polska ma duże osiągnięcia w badaniu cukrzyc monogenowych. Prof. Maciej Malecki odkrył jeden z podtypów cukrzycy – MODY, naukowcy z UM w Łodzi ustalili markery progresji w innym podtypie – zespole Wolframa.

Nauka dla rozwoju medycyny

Prof. Anna Latos-Bieleńska, konsultant krajowa w dziedzinie genetyki klinicznej, opowiada o znaczeniu badań genetycznych w diagnostyce chorób rzadkich i nowotworów. Terapia celowana w onkologii opiera się na wyniku badań molekularnych i jest dobierana pod względem rodzaju zmian genetycznych. W przypadku chorób rzadkich najważniejsze jest, by lekarz badając pacjenta z nietypowymi objawami, pomyślał, czy nie ma on choroby rzadkiej – co nie jest łatwe, ponieważ chorób rzadkich jest 8-10 tysięcy i są bardzo różnorodne klinicznie. Choroby rzadkie kryją się pod pewnymi „maskami” – na przykład „mózgowe porażenie dziecięce” nawet w 70% przypadków jest „maską” rzadkich chorób genetycznych.

Dr hab. Anna Wójcicka, prezes Fundacji „Wiedzieć więcej” mówi, że genetyka to dziedzina nauki, która się bardzo szybko rozwija, lecz bardzo długo nie będziemy wiedzieć wszystkiego. Znamy zapis genomu człowieka, ale nie do końca umiemy go interpretować.

Nauka dla rozwoju medycyny

Natomiast już teraz jesteśmy w stanie sporo wyczytać z genów, dlatego jeśli w naszej rodzinie powtarzały się pewne choroby, to warto sprawdzić, czy nie mamy do nich genetycznej predyspozycji.

Prof. Elżbieta Katarzyna Biernacka z Narodowego Instytutu Kardiologii w Aninie mówi o ogromnym znaczeniu badań genetycznych w kardiologii. Kardiomiopatia przerostowa i kardiomiopatia arytmogenna prawej komory są głównymi przyczynami nagłych zgonów młodych sportowców do 35. roku życia; dlatego tak ważne są badania rodzin pacjentów z chorobami układu krążenia o podłożu genetycznym. Dzięki temu osoba będąca nosicielem patogennego wariantu będzie mogła np. odpowiednio wcześniej zmienić styl życia, dzięki czemu choroba może nigdy się nie ujawnić.

Dr hab. n. med. Tomasz K. Wojdacz, prof. PUM i prof. Uniwersytetu w Aarhus, przedstawia rolę epigenetyki w kształtowaniu komórek. Mechanizmy epigenetyczne decydują o tym, w jaki sposób DNA (które jest takie

Nauka dla rozwoju medycyny

samo w każdej z komórek) jest „odczytywane”, co skutkuje specjalizacją danej komórki. Zaburzenie tych mechanizmów – na przykład poprzez dym tytoniowy, niewłaściwy styl życia – powoduje mutacje i zmiany nowotworowe.

”*W badaniach przeprowadzonych wraz z prof. Stachowską, dr Wojdacz udowodnił, że* **POPRZECZ ZMIANĘ STYLU ŻYCIA ZOSTAŁY NAPRAWIONE MECHANIZMY EPIGENETYCZNE WE KRWI.**

Badanie dotyczyło chorych na niealkoholowe stłuszczenie wątroby, a skuteczność przeprowadzonej interwencji pokazało porównanie zdjęcia epigenetycznego komórek krwi przed i po zmianie stylu życia przez chorych. To rodzi nadzieję, że w przyszłości nie będziemy musieli usuwać chorych komórek (jak to ma miejsce obecnie), ale dzięki epigenetyce będziemy je mogli naprawić.

Nauka dla rozwoju medycyny

Czym jest epigenetyka i dlaczego zrewolucjonizuje medycynę? Sprawdź swoją wiedzę, zajrzyj do cyklu Wprost: Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków.

Odpowiedzi na wszystkie pytania znajdziesz w artykułach pod quizem, które ukazały się w cyklu Wprost: Polska nauka dla rozwoju medycyny i zdrowia Polaków. 

ROZWIĄŻ QUIZ

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



POLSCY NAUKOWCY ODKRYWAJĄ, JAK NAPRAWIĆ DNA

Fot. Materiały prasowe

Profesor Marcin Nowotny i Krzysztof Michalski

Nauka dla rozwoju medycyny

*Po to, żeby wyleczyć choroby, musimy najpierw zrozumieć ich przyczynę na poziomie biologii molekularnej. – **BADANIA „NAPĘDZANE CIEKAWOŚCIĄ I PASJĄ PROWADZĄ DO NAJWIĘKSZYCH PRZEŁOMÓW W MEDYCYNIE, JAK TERAPIE GENOWE – MÓWI PROF. MARCIN NOWOTNY** z Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie w rozmowie z red. Krzysztofem Michalskim.*

Tekst: **Joanna Długosz**

Prof. Marcin Nowotny jest chemikiem i biologiem, pracował w Narodowych Instytutach Zdrowia (NIH, National Institutes of Health) w Bethesda w USA. W roku 2008, po wygraniu międzynarodowego konkursu, został szefem Laboratorium Struktury Białka w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. W 2022 r. otrzymał Nagrodę Fundacji na rzecz Nauki Polskiej

Nauka dla rozwoju medycyny

2022, nazywaną „polskim Noblem”, za wyjaśnienie powstawiania zmian w DNA, RNA, a także za badania cząsteczek, które biorą udział w naprawie tych uszkodzeń.

DNA i RNA, czyli przepis na życie

W rozmowie z Krzysztofem Michalskim prof. Nowotny przypomniał, że DNA jest nośnikiem informacji – to długa cząsteczka, w której jest zapisany „przepis”, plan na życie każdego organizmu: jak jest on zbudowany, z jakich cząsteczek się składa. – DNA to swego rodzaju „program komputerowy”; możemy sobie wyobrazić, że jest on przekładany do „ramienia robotycznego”, które składa te cząsteczki i trybiki i białka. Jednak żeby robot zrozumiał, jakie ruchy może wykonać, musi otrzymać informację genetyczną zapisaną w DNA w zrozumiałej dla siebie formie, czyli przetłumaczoną – w postaci RNA. Chemicznie DNA i RNA są bardzo podobne, ale przede wszystkim RNA jest informacją zrozumiałą dla maszynerii komórkowej. DNA i RNA pełnią podstawową rolę w funkcjonowaniu każdej żywej komórki,

Nauka dla rozwoju medycyny

każdego żywego organizmu, mają także wpływ na powstawanie chorób – mówi prof. Nowotny.

Tłumaczy, że choroby genetyczne wynikają z tego, że w przepisie zapisanym w DNA pojawiła się mutacja, „literówka”.

*– Przyczyną powstawania nowotworów są „literówki” w kodzie genetycznym, które powodują, że pewne mechanizmy kontrolujące namnażanie się komórek zostają wyłączone. Nagrodę Fundacji Nauki Polskiej otrzymałem za badania na temat tego, **JAK KOMÓRKI NAPRAWIAJĄ TAKIE USZKODZONE DNA, JAKIE ENZYMY, BIAŁKA TYM SIĘ ZAJMUJĄ, jak one działają – zaznacza.***

Tłumaczył, że w organizmie zachodzą mutacje – albo spontanicznie, albo na skutek czynników zewnętrznych (promieniowanie, stres, toksyny) – jednak ko-

Nauka dla rozwoju medycyny

mórki w toku miliardów lat ewolucji wytworzyły mechanizmy pozwalające nie tylko wykryć te nieprawidłowości, ale także je naprawiać. Dzięki temu większość np. zmian idących w kierunku nowotworu, zostaje samoistnie naprawionych.

Nie zawsze jednak komórkom udaje się naprawić powstającą mutację. Tak dzieje się m.in. wtedy, gdy są one długo narażone na szkodliwe substancje, albo np. promieniowanie UV. – Powinniśmy chronić się przed nadmiarem promieniowania UV. Promienie UV powodują stan zapalny w postaci zaczerwienienia, ale w długim okresie, jeśli ta ekspozycja na słońce powtarza się, prowadzi to do nowotworów skóry – podkreśla prof. Nowotny.

Organizm leczy sam siebie

Dzięki zaawansowanym metodom diagnostycznym naukowcy mogą podejrzec, jakie zmiany zachodzą w komórkach.

– W laboratorium używamy bardzo zaawansowanych metod, by zrozumieć, jak cząsteczki wchodzące

Nauka dla rozwoju medycyny

w skład żywych organizmów działają na poziomie poszczególnych atomów. Używamy powiększeń rzędu milionów razy. Gdybyśmy taką badaną cząsteczkę powiększyli do 5 cm, to proporcjonalnie nasze ciało miałoby długość 20 tys. km, czyli połowę obwodu równika.

Dlatego potrzebne są bardzo zaawansowane metody, które pozwalają oglądać cząsteczki w ogromnych powiększeniach. – Jedna metoda polega na pozyskiwaniu mikrokryształów tych substancji (metoda krystalograficzna); następnie oświetlamy je promieniowaniem RTG, więc dochodzi do załamania promieniowania w kryształach. Dzięki temu jesteśmy w stanie określić położenie atomu.

Drugą metodą, którą wprowadzaliśmy w Polsce, jest mikroskopia elektronowa, która **UŻYWA ZAAWANSOWANYCH MIKROSKOPÓW DO UZYSKIWANIA OGROMNYCH POWIĘKSZEŃ.**

Nauka dla rozwoju medycyny

Zamiast światła używa się promienia elektronów: dzięki temu te powiększenia mogą być tak duże, że można oglądać pojedyncze cząsteczki – opowiada prof. Nowotny.

Jedno z jego odkryć dotyczy białka **UvrA**, które jest swoistym czujnikiem uszkodzeń DNA. – Występuje w bakteriach, potrafi wykrywać uszkodzenia DNA, które są zupełnie niespokrewnione, jeśli chodzi o ich chemiczną strukturę. Potrafi wykryć wiele uszkodzeń. Odkryliśmy, że robi to tak, że „łapie” DNA po obu stronach potencjalnego uszkodzenia i sprawdza, na ile ta podwójna helisa jest elastyczna. Okazuje się, że gdy pojawiają się modyfikacje chemiczne, cząsteczka DNA staje się bardziej elastyczna, często zdeformowana, ugięta. Tak więc to białko może wykrywać wiele uszkodzeń, niezależnie od tego, jaką mają strukturę chemiczną – tłumaczy.

Białka z grupy resolwazy

Jedną z grup enzymów uczestniczących w naprawie DNA, którą opisał prof. Marcin Nowotny, są tzw. re-

Nauka dla rozwoju medycyny

solwazy, czyli białka zaangażowane w jedną ze ścieżek naprawy DNA, tak zwaną rekombinację homologiczną DNA.

– *Są takie uszkodzenia DNA, kiedy podwójna helisa pęka. To bardzo groźne uszkodzenie, gdyż przerwana jest spójność informacji genetycznej. Sposobem, żeby to naprawić jest **ZNALEZIENIE TAKIEGO FRAGMENTU DNA, KTÓRY KODUJE BARDZO PODOBNĄ ALBO IDENTYCZNĄ INFORMACJĘ GENETYCZNĄ**: zostanie on wzięty jako wzór, by fragment, który uległ pęknięciu, został naprawiony.*

Podczas tego procesu kilka helis jest ze sobą połączonych, szczepionych, bo ta informacja genetyczna musi się fizycznie wymienić. Takie rozgałęzione struktury DNA muszą być usuwane, do tego służą właśnie

Nauka dla rozwoju medycyny

resolwazy: enzymy, które wykrywają te rozgałęzione struktury i je rozcinają – mówił prof. Nowotny

Od badań naukowych do leków

Odkrycia biologii molekularnej już przynoszą przełom w leczeniu: są już terapie genowe stosowane u pacjentów, wiele kolejnych jest w trakcie badań klinicznych i przedklinicznych. Zespół prof. Nowotnego z Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie współpracuje z firmami polskimi i międzynarodowymi tworzeniu nowych, potencjalnych terapii.

Co to jest terapia antysensowna i dlaczego jej stosowanie ma sens? Który z leków genowych okrzyknięto „cudem”; co to są skaczące geny i dlaczego naukowcy tak bardzo lubią podglądać przyrodę, a zwłaszcza dziś przyglądać się, jak bakterie radzą sobie z wirusami – posłuchaj całej rozmowy red. Krzysztofa Michalskiego z prof. Marcinem Nowotnym. 

Nauka dla rozwoju medycyny

ZOBACZ WIDEO

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego**



Nauka dla rozwoju medycyny

GENETYKA I EPIGENETYKA



PROF. WÓJCICKA: WIEDZA O MUTACJACH MOŻE URATOWAĆ ŻYCIE

Nauka dla rozwoju medycyny

*Dzięki badaniu genetycznemu możemy sprawdzić, czy mamy uszkodzone geny, prowadzące do rozwoju nowotworu i zastosować takie metody profilaktyki, by ustrzec się zachorowania. Ale **BADANIA GENETYCZNE SĄ TEŻ NIEZBĘDNE, GDY ZACHORUJEMY**. Nie tylko po to, by dobrać leczenie celowane, ale też żeby np. sprawdzić, czy możemy przyjmować chemioterapię - **MÓWI DR HAB. ANNA WÓJCICKA**, prezes Fundacji „Wiedzieć więcej”.*



Tekst: **Katarzyna Pinkosz**

Genetyka jest dziedziną, która bardzo szybko się rozwija. – W 2003 r. po raz pierwszy został zsekwencjonowany ludzki genom; mamy już jego zapis, ale jeszcze nie potrafimy do końca go zinterpretować. Geny to „instrukcje”, dzięki którym nasz organizm wie, jak ma funkcjonować; często też

Nauka dla rozwoju medycyny

w genach jest „zapisana” nasza podatność na zachorowanie – mówi dr hab. Anna Wójcicka.

Badanie genetyczne u osoby zdrowej

Czy osoba zdrowa powinna sprawdzić swoje predyspozycje do zachorowania? - Każdy może wykonać badanie swojego genomu, ale szczególnie powinny to zrobić osoby, u których w rodzinie jest historia nowotworowa. Jeśli wiemy, że w naszej rodzinie występowały w młodym wieku choroby (np. kardiologiczne, neurologiczne, onkologiczne) i to powtarzało się z pokolenia na pokolenie, to prawdopodobnie są one zapisane w genach.

*Warto to sprawdzić, żeby zapobiec wystąpieniu choroby, opóźnić ją lub złagodzić objawy. **ZAWSZE LEPIEJ JEST WIDZIEĆ O GENETYCZNEJ PREDYSPOZYCJI;** przez pewien czas taka wiedza może przytłaczać, jednak okazuje się, że tylko przez pewien czas taka wiedza przytłacza.*

Nauka dla rozwoju medycyny

Później się z nią oswajamy i zaczynamy działać – zaznacza Anna Wójcicka.

Wiedza może uratować życie: przykładem są mutacje w genach BRCA1, 2, które predysponują do rozwoju nowotworów piersi i jajnika (u kobiet), raka piersi i raka prostaty (u mężczyzn), a u obu płci – raka jelita grubego i raka trzustki. – Kobieta, która wie, że ma mutację w genie BRCA, już od 25. roku życia powinna wykonywać rezonans magnetyczny, na zmianę z USG piersi, a po 35. roku życia powinna też badać jajowody i jajniki. Dostępna jest też prewencja: usunięcie obu piersi z natychmiastową rekonstrukcją. Można też w porę usunąć jajniki i jajowody, co więcej te operacje są w Polsce refundowane – podkreśla ekspertka.

Genetyka w przypadku zachorowania

Badania genetyczne (z tkanki nowotworowej) wykonuje się po zdiagnozowaniu raka. To bardzo ważne, ponieważ coraz częściej jest możliwe stosowanie leków celowanych, nakierowanych na konkretną mutację genetyczną.

Nauka dla rozwoju medycyny

– *U osób chorujących na nowotwór czasem są wykonywane także badania predyspozycji genetycznych, gdyż w niektórych nowotworach są leki stosowane w przypadku mutacji BRCA1,2.*

Można też zbadać w niektórych przypadkach, czy warto stosować chemioterapię. To ważne szczególnie w przypadku stosowania pochodnych platyny: te leki u części pacjentów powodują neuropatię. Innym takim związkiem jest 5-fluorouracyl, stosowany m.in. nowotworach jelita grubego. U części pacjentów jego zastosowanie może mieć działanie toksyczne – mówi dr hab. Anna Wójcicka.

O ilu genach obecnie wiadomo, że predysponują do zachorowania na raka piersi? Co to jest farmakogenetyka? Posłuchaj całej rozmowy Katarzyny Pinkosz z dr hab. Anną Wójcicką. 

Nauka dla rozwoju medycyny

ZOBACZ WIDEO

PROJEKT FINANSOWANY ZE ŚRODKÓW BUDŻETU PAŃSTWA,
PRZYZNANYCH PRZEZ MINISTRA NAUKI W RAMACH
PROGRAMU SPOŁECZNA ODPOWIEDZIALNOŚĆ NAUKI



**Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego**

