

Að leika guð

– framfarir í erfðafræði

Nýlega hefur orðið gríðarmikil aukning í getu okkar til að breyta erfðamengi manna og dýra. Þetta byggir á tveimur uppgötvunum sem komið hafa úr rannsóknunum á einskonar ónæmiskerfi baktería, en það eru kerfi sem hjálpa bakteríum að verja sig fyrir veirusýkingum. Fyrst var uppgötvað kerfi skerðiensíma¹ sem leyfir bakteríum að skera erfðamengi veira á frekar almennt hátt en þessi uppgötvun markaði upphafið á líftækniþyngingunni. Nýjasta afurð þessarar byltingar er líftækniþynging (spinraza) sem tekið var í notkun á Íslandi 2018 til að meðhöndla alvarlegan taugasjúkdóm í börnum. Seinni uppgötvunin snýr að enn sértækara kerfi úr bakteríum sem heitir CRISPR-Cas9 kerfi² en þetta kerfi hjálpar bakteríum að eyða kerfisbundið veirum úr erfðamengi sínu með því að læra að þekkja og skera sértæk svæði í veirunum með afar fullkomnum hætti. CRISPR-Cas9 kerfið gerir nú vísindamönnum meðal annars kleift að setja stökkbreytingar sem finnast í sjúklingum í bæði frumur og tilraunadýr með meiri virkni og á mun fljótlegru máta en áður var hægt. Þessi uppgötvun breytir því hvernig vísindamenn þróa og prófa nýjar meðferðir í gegnum færsluvísindi (*translational medicine*), sem er það svið sem snýr að færslu grunnuppgötvana til sjúklinga, en afurð grunn- og færsluvísinda getur verið einstaklega verðmæt og hefur til dæmis Bandaríska matsstofnunin (National Institute of Standards and Technology) metið að hver Bandaríkjadalur sem fer í slíkar rannsóknir skilar sér 44-falt til baka til bandarísks þjóðfélags.³

Þessi bylting mun auka þörfina fyrir þjálfun heilbrigðisstarfsmanna með þekkingu á erfðafræði og færsluvísindum og er augljóst að á allra næstu árum verður einnig gríðarlega mikilvægt að tilraunadýrahús rísi í „Vísindaþorpinu í Vatnsmyrinni“ til að tryggja eðlilega framþróun lífvísinda á Íslandi. Þessar tvær uppgötvunir sýna mikilvægi grunnrannsókna fyrir framfarir í lækisfræði og sýna hve erfitt er að spá fyrir um hvaða rannsóknir eiga eftir að hafa mestu áhrifin. Það er því afar mikilvægt að hafa öflugt styrkjakerfi fyrir grunn- og færsluvísindi á heilbrigðisviði til þess að við getum tekið þátt í þessari byltingu.

CRISPR-Cas9 kerfið gefur einnig kost á meðferðarmöguleika þar sem beinlínis verður hægt að leiðrétta sjúkdómsvaldandi stökkbreytingar í frumum. Hægt er að gera þetta með því að koma CRISPR-Cas9 og leiðsögusameind inn í frumur í vef sem liggur vel við höggi. Hinn möguleikinn er að fjarlægja frumur úr sjúklingi, erfðabreyta þeim og skila þeim aftur til sjúklingsins. Búast má við miklum vexti í þessum geira og sést það nú þegar í birtum greinum á sviðinu. Hins vegar má búast við því að þessar breytingar verði helst gerðar í

líkamsfrumum því það eru fáar ástæður til að breyta kímlínunni til að meðhöndla sjúkdóma. Eitt slíkt dæmi væri ef báðir foreldrar væru arfhreinir fyrir sjúkdómsbreytingu í sama geni, en slíkir foreldrar gætu ekki átt barn án erfðasjúkdóms. Því kom það ekki á óvart að í skýrslu sinni um þetta málefni⁴ skyldi Ameríska vísindaakadémían (NAS) mælast til þess að þetta kerfi yrði einungis notað í kímlínunum að yfirveguðu máli til að meðhöndla eða fyrirbyggja alvarlegt sjúkdómsástand. Hins vegar tók það vísindamanninn He Jiankui við SUSTech háskólann í Kína einungis eitt ár að brjóta þetta ákvæði vísindaakadémiunnar þegar hann erfðabreytti tveimur fósturvísimum, sem leiddi til þess að fyrstu erfðabreyttu einstaklingarnir fæddust í lok árs 2018. Þetta gerði He að eigin sögn til að draga úr líkum á HIV-smíti frá HIV- jákvæðu foreldri. Hins vegar eru nú þegar til staðar góðar aðferðir til að draga úr slíku smíti og líklegur er að hann hafi með þessu móti vonast til þess að gera nafn sitt ódauðlegt. Einnig kom í ljós að hvorugt barnanna hafði tilætlaða breytingu og breytingin fannst einungis í sumum frumnanna. He var rekinn frá SUSTech og hefur þessi notkun á CRISPR-Cas9 tækni síðan verið fordæmd af vísindasamfélaginu. En það breytir ekki þeirri staðreynd að nú hafa fæðst fyrstu erfðabreyttu manneskjurnar með illa ígrundaðar erfðabreytingar.

Það er því afar mikilvægt að við tryggjum skynsamlega notkun á CRISPR-Cas9 í gegnum alþjóðleg samskipti með takmörkunum á getu manna til að breyta kímlínunni. Um leið er mikilvægt að fjárfesta í þessari byltingu með því að þjálfna næstu kynslóð lækna, lífvísindamanna, erfðafræðinga og síðfræðinga. Á þessum tímupunkti eru margar nýjar leiðir þar sem þessi tækni gæti gjörbreytt meðferðarmöguleikum sjúklinga okkar án þess að nokkur möguleiki sé á breytingu á kímlínunni.⁵ Við erum öll hluti af byltingu sem á eftir að gjörbreyta klínísku starfi á næstu áratugum og við ættum öll að vera vel upplýst um hvað er að gerast á þessum nýja vettvangi.

Heimildir

1. Kelly TJ Jr, Smith HO. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. *II*. *J Mol Biol* 1970; 51: 393-409.
2. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012, 337: 816-21.
3. [nist.gov/speech-testimony/importance-basic-research-united-states-competitiveness](https://www.nist.gov/speech-testimony/importance-basic-research-united-states-competitiveness) – febrúar 2019.
4. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. Human genome editing: science, ethics, and governance. The National Academies Press (U.S.) Google Scholar. Washington DC 2017.
5. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, Thakore PI, Crawford GE, Reddy TE, et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 510-7.



Hans Tómas Björnsson

læknir

Erfða og sameindalækisfræðideild Landspítala, færsluvísindum og barnalækningum Háskóla Íslands, erfðafræði og barnalækningum Johns Hopkins háskóla.

hanstb@landspitali.is

Playing god - progress in genomic medicine

Hans Tómas Björnsson MD PhD
Clinical Director, Clinical Genetics, Landspítali University Hospital, Associate Professor, Translational Medicine and Pediatrics, University of Iceland, Associate Professor, Genetics and Pediatrics, Johns Hopkins University.

doi.org/10.17992/ibl.2019.03.219