

Podłoże genetyczne i terapia

Podłoże genetyczne i terapia

Krótkie wyjaśnienie terminów przydatnych do zrozumienia niniejszego opracowania

Białko - cząsteczka będąca łańcuchem złożonym z aminokwasów; powstaje w komórce dzięki "przetłumaczeniu" informacji genetycznej zapisanej w DNA, na język białka; w organizmie istnieje bardzo wiele rodzajów białek, które pełnią bardzo różne funkcje, np. regulatorowe, strukturalne (budują określone struktury w komórkach i poza nimi), transportowe, czy enzymatyczne. Fibrylina-1 jest białkiem.

Choroby genetyczne - choroby będące wynikiem wystąpienia nieprawidłowości w materiale genetycznym. Chromosom - struktura w jądrze komórkowym, będąca długą cząsteczką upakowanego DNA, mająca postać zbliżoną do pałeczki; na chromosomach zlokalizowane są geny; od każdego z rodziców dziedziczymy po 23 chromosomy (w sumie mamy ich 46), zatem nasz materiał genetyczny to 23 pary chromosomów (każda taka para to chromosomy homologiczne; mamy po dwie kopie każdego genu, po jednej w każdym chromosomie homologicznym; w parze chromosomów homologicznych mamy jeden chromosom pochodzący od ojca i jeden od matki; chromosomy homologiczne mają podobną budowę i takie samo umiejscowienie poszczególnych genów). DNA - kwas dezoksyrybonukleinowy, cząsteczka, występująca w jądrze komórkowym wszystkich komórek organizmu, która zwiera informację genetyczną, m.in. informacje o budowie wszystkich białek, jakie są produkowane w komórce; każda komórka człowieka, za wyjątkiem komórek jajowych i plemników, zawiera DNA w postaci 46 chromosomów (komórki rozrodcze mają tylko połowę informacji genetycznej, czyli 23 chromosomy). Fibrylina - białko, będące obok innego białka, elastyny, głównym składnikiem włókien elastycznych; włókna elastyczne są elementem tkanki łącznej i występują najliczniej w ścianie tętnic, płucach i skórze¹. Gen - odcinek DNA, w którym zapisana jest informacja na temat jednego białka. Mutacja - zmiana materiału genetycznego komórki, która nie została naprawiona i może być dziedziczona; niektóre mutacje mogą być przyczyną chorób genetycznych. Mutacje dominujące - mutacje, których obecność tylko w jednej kopii zmutowanego genu (pochodzącej od jednego z rodziców) wystarcza, by w organizmie ujawnił się efekt tej mutacji (np. w postaci choroby genetycznej); w przeciwieństwie do nich, w mutacjach recesywnych, muszą być uszkodzone 2 kopie genu, by doszło do wystąpienia efektów mutacji

Mutacje fibryliny-1 u osób z zespołem Marfana - obowiązujący do niedawna model dominacji negatywnej

Mutacje, odpowiedzialne za wystąpienie zespołu Marfana, znane są już od lat 90 XX wieku i dotyczą genu kodującego fibrylinę-1. Zespół Marfana jest chorobą genetyczną o charakterze dominującym.

Do niedawna powszechnie przyjętym modelem, który wyjaśniałby wpływ mutacji w genie fibryliny-1, na wystąpienie objawów zespołu Marfana, był model dominacji negatywnej (w wydawnictwach podręcznikowych można było często spotkać opis właśnie zespołu Marfana, jako przykładu dominacji negatywnej). W takiej sytuacji mutacja prowadzi do produkcji w organizmie nieprawidłowego białka i białko to przeszkadza normalnemu białku w pełnieniu fizjologicznych funkcji. Zwykle ma to miejsce w przypadku, gdy produkt białkowy jest multimerem, czyli dużą cząsteczką zbudowaną z wielu podjednostek białkowych, a wbudowanie nieprawidłowych podjednostek zaburza strukturę takiego układu². Takim właśnie multimerem są włókna tkanki łącznej, w których budowie uczestniczy fibrylina-1.

Powyższy pogląd na istotę powstawania zaburzeń w zespole Marfana, wiązał się z przekonaniem, że osoby chore na zespół Marfana rodzą się ze strukturalnie osłabioną tkanką łączną, co niesie ze sobą ryzyko późniejszych uszkodzeń tej tkanki. W takim wypadku trudno byłoby sobie wyobrazić przyczynowe leczenie zespołu Marfana, które musiałyby polegać na wzmocnieniu tkanki łącznej w ciele chorej osoby.

Co to jest TGF-beta i jaki ma związek z zespołem Marfana? - Propozycja nowego modelu tzw. haploniewydolności

Model tzw. haploniewydolności tłumaczy wystąpienie efektu mutacji, jako skutku zbyt niskiego poziomu produkcji białka, nie zabezpieczającego potrzeb komórki i organizmu¹. Istnieją dowody świadczące o tym, że raczej spadek produkcji fibryliny-1, a nie obecność jej zmutowanej postaci (jako skutku mutacji w genie fibryliny-1, obecnej u osób z zespołem Marfana), może być czynnikiem krytycznym dla utraty funkcji przez fibrylinę-1 i w konsekwencji prowadzić do wystąpienia objawów choroby.

TGF- β jest białkiem należącym do dużej grupy białek (zwanymi cytokinami) oddziałujących w różnorodny sposób na komórki i regulujących bardzo wiele procesów w sposób podobny do hormonów. Białka te są wydzielane w organizmie ludzkim przede wszystkim przez komórki układu odpornościowego. TGF- β to skrót od angielskiej nazwy białka - transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor). Jest on produkowany w przez wiele typów komórek, między innymi przez komórki nerek oraz płytki krwi. TGF- β działa między innymi przeciwzapalnie oraz może stymulować tworzenie się nowych naczyń krwionośnych i produkcję białek tkanki łącznej. Istnieją przesłanki sugerujące, że TGF- β może odgrywać rolę w niektórych schorzeniach tkanki łącznej.

Jednak, co łączy TGF- β z zespołem Marfana? Otóż, jak się przypuszcza, fibrylina-1 to prawdopodobnie nie tylko zwyczajne białko tzw. strukturalne, uczestniczące w jedynie w budowie włókien tkanki łącznej. Badania przeprowadzone na myszach z genetycznie zmodyfikowanym genem kodującym fibrylinę-1, sugerują, że fibrylina-1, może mieć wpływ na funkcjonowanie TGF- β .

Badania przeprowadzone na mysim modelu zespołu Marfana (model taki uzyskano dzięki zastosowaniu modyfikacji genetycznych w genie fibryliny-1 u myszy i występują w nim podobne do ludzkich, problemy z aortą i zastawkami serca), dostarczyły niezwykle ciekawej obserwacji: w zespole Marfana występuje mniejsza niż normalnie ilość fibryliny-1. Fibrylina-1 m.in. umożliwia komórkom ściany aorty, niezbędny do prawidłowego funkcjonowania, kontakt z tkanką łączną. Przy niedostatecznej ilości fibryliny-1 dochodzi do zaburzenia równowagi tego układu i wydzielania różnych czynników uszkadzających tkankę łączną aorty i zastawek serca. Do czynników takich należy TGF- β , którego nadmierne wydzielanie w ścianie aorty obserwuje się w zespole Marfana.

Co nowego oznaczają dla chorych na zespół Marfana powyższe odkrycia naukowe?

Badania nad molekularnym podłożem chorób stanowią pierwszy krok do zrozumienia istoty schorzenia i jego patogenezy, a dalej do efektywnego i skutecznego leczenia. W historii badań nad zespołem Marfana odkrycie związku mutacji w genie fibryliny-1 z występowaniem tej choroby, stanowi początek drogi, w której naukowcy starają się poznać istotę tego schorzenia. Niedawno dokonane odkrycia związane z rolą, jaką w tej chorobie odgrywa TGF- β , rzucają nowe światło na patogenezę zespołu Marfana, oraz odsłaniają zupełnie nowe, potencjalne drogi terapii.

Nowe spojrzenie na zespół Marfana, uwzględniające pogląd, iż w chorobie tej dochodzi do deficytu fibryliny-1 i do związanych z tym zaburzeń w macierzy zewnątrzkomórkowej, prowadzi do wniosku, że w zespole Marfana mamy do czynienia z nabytą patologią tkankową. I właśnie ten fakt, ma decydujące znaczenie z punktu widzenia terapii przyczynowej. Ponadto, jak się wydaje, w powstanie większości objawów zespołu Marfana (za wyjątkiem przemieszczenia soczewki), mogą być zaangażowane zaburzenia w funkcjonowaniu TGF- β .

"Być może w niedługim czasie będziemy mogli zobaczyć zastosowanie blokady TGF- β , zamiast blokady receptorów α -adrenergicznych, jako bardziej efektywnego leczenia wielu aspektów zespołu Marfana - i to właśnie terapia jest ostatecznym celem zrozumienia tego skomplikowanego fenotypu"

P. H. Byers. JClinInvest. 2004, 114: 161-163

{moscomment}