

Пошук ліків

Нещодавно я почула неймовірну історію, яка підсумовує можливості й перспективи редагування генома.

У 2013 році науковці Національного інституту охорони здоров'я США (NIH)¹ зіткнулися з медичною загадкою. Вони вивчали рідкісне генетичне захворювання, відоме як синдром WHIM², і натрапили на пацієнтку, чий стан просто не змогли пояснити. Цю хворобу їй діагностували ще на початку життя, однак, коли науковці зустрілися з жінкою, складалося враження, що недуга дивовижним чином зникла з її організму.

Синдром WHIM, який уразив кілька десятків людей по всьому світу, — це болісне, потенційно смертоносне захворювання, пов'язане з імунodefіцитом, що ускладнює життя тим бідолахам, яким «пощастило» на нього занедужати. Його причина криється в крихітній мутації — єдиній неправильній літері з-поміж майже шести мільярдів літер нашої ДНК загалом, що рівноцінно зміні приблизно десятка атомів. Через цю мізерну зміну жертви WHIM дуже вразливі до зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ), що викликає неконтрольовану появу бородавок, які вкривають шкіру пацієнта й зрештою можуть перерости в рак.

Свідченням рідкості хвороби може бути й те, що пацієнтка, якій уперше діагностували синдром WHIM ще в 1960-х, і жінка, з якою через стільки років познайомилися дослідники NIH, виявилися однією людиною.

У науковій літературі ця жінка відома просто як WHIM-09, але я називатиму її Кім. Хвороба вразила Кім ще від народження, і впро-

довж життя її безліч разів шпиталізували через серйозні інфекції, що виникали внаслідок цієї недуги.

У 2013-му Кім, а тоді їй було вже п'ятдесят вісім років, познайомилася з персоналом NIH, а також представила двох своїх доньок віком десь трохи за двадцять. У молодших жінок простежувалися класичні симптоми хвороби, але науковців здивувало відкриття, що з самою Кім, схоже, усе було гаразд. Вона заявила, що симптоми не турбували її більше двадцяти років. Приголомшливо, але без жодного медичного втручання Кім вилікувалася.

Щоб зрозуміти, як Кім удалося самотужки здолати небезпечну для життя хворобу, науковці здійснили експерименти й знайшли кілька ефективних підказок. Мутований ген, відповідальний за стан Кім, досі був у клітинах, узятих із її щокви та шкіри, однак із якоїсь незрозумілої причини в клітинах крові його не виявили. Детальніше проаналізувавши ДНК, узятую з клітин крові Кім, науковці знайшли дещо химерніше: серед тридцяти п'яти мільйонів літер ДНК бракувало однієї копії хромосоми 2 — ділянки, яка містила весь мутований ген під назвою *CXCR4*. (Назви генів записуються курсивом, а білки, які вони кодують, — звичайним шрифтом. Наприклад, ген *HTT* кодує білок під назвою гантінгтін. Мутація гена *HTT* спричиняє хворобу Гантінгтона). Приблизно двісті мільйонів літер ДНК, що лишилися в хромосомі 2, були переплутані так, немовби нею пронісся торнадо й лишив усі її компоненти в цілковитому безладі.

Ці перші знахідки викликали купу нових запитань. Як ДНК у клітинах крові Кім стала такою неправильною, якщо в решті тіла жінки все було нормально (за винятком мутації *CXCR4*)? Ба більше: зважаючи на те, що хромосома, у якій ховався ген *CXCR4*, була страшенно пошкоджена й тепер їй бракувало 164 генів, як же клітинам крові вдалося не лише вижити, а й нормально функціонувати? Людський геном — повний набір усієї генетичної інформації в наших клітинах — містить тисячі генів, необхідних для життєво важливих функцій, як-от реплікація ДНК і поділ клітин. Через це той факт, що так багато генів могли просто зникнути без будь-яких згубних наслідків, видавався майже неймовірним.

Зробивши низку аналізів, науковці NIH повільно збирали до купи фрагменти пояснення чудесного одужання Кім. Вони дійшли

висновку, що кожна клітина в її тілі мала б пережити рідкісне та зазвичай катастрофічне явище під назвою хомотрипсис — нещодавно відкритий феномен³, під час якого хромосома раптово розпадається, а тоді відновлюється, що призводить до колосальної перебудови генів у ній. Вплив на організм зазвичай незначний (якщо пошкоджені клітини гинуть відразу) або ж жахливий (якщо перебудована ДНК мимоволі активує гени, що спричиняють рак).

Проте, як виявилось, на організм Кім хомотрипсис вплинув зовсім по-іншому. Мutowані клітини не лише розвивалися нормально, але й (бо ж тепер позбулися пошкодженої копії *CXCR4*) не містили гена, який спричиняє синдром WHIM.

Однак на цьому везіння Кім не скінчилося. Науковці NIH з'ясували, що тією щасливицею, яка пережила хомотрипсис, мабуть, була гемопоетична стовбурова клітина — різновид стовбурових клітин, із яких утворюються всі види клітин крові в організмі та які мають майже необмежений потенціал до розмноження й самовідновлення. Та клітина передала свою перебудовану хромосому дочірнім клітинам, зрештою наповнивши всю імунну систему Кім новими, здоровими лейкоцитами, вільними від мутації *CXCR4*. Цей ланцюжок подій — такий неймовірний, що, почувши про нього на науковій презентації, я заледве могла в таке повірити — ефективно здолав хворобу, яка переслідувала Кім ще від народження.

Як написали про випадок Кім у своїх висновках дослідники, що вивчали її стан, жінці пощастило стати частиною «безпрецедентного експерименту природи», під час якого одна-єдина стовбурова клітина піддалася спонтанній зміні, що очистила її та всі вторинні клітини від хворого гена. Простими словами, це був благословенний випадок, із тих, що за іншого розгортання подій, міг би вбити Кім, але натомість, імовірно, урятував їй життя.

Щоб збагнути, наскільки щасливим був цей результат, уявіть, що людський геном — це величезна програма. У випадку Кім у цій програмі містилася одна літера хибного коду серед приблизно шести мільярдів інших складників. Для розв'язання проблеми ви точно не почали б навмання видаляти величезні ланцюжки коду та перемішувати інші його частини. Так ви не лише не виправили б початкової помилки, а й, імовірно, нарobili б ще більше значно

серйозніших помилок. І лише якби вам надзвичайно пощастило, — а шанси на це приблизно мільйон до одного чи й навіть мільярд до одного, — удалося б водночас видалити ланцюжок, у якому містився помилковий код, і зробити це так, щоб не порушити найважливіші функції програми загалом. Якщо коротко, то саме це й відбулося в геномі Кім, хіба що роль сліпого програміста тут відіграла сама природа.

Та попри всю неймовірність випадку Кім, ще більше вражає те, що жінка така не одна. Хоч історія Кім і справді єдиний задокументований випадок зцілення хворого внаслідок спонтанного розпаду й відновлення хромосоми, наукова література всіяна іншими прикладами пацієнтів⁴, які частково або повністю виликувалися від генетичних хвороб завдяки випадковому, мимовільному «редагуванню» генома. Наприклад, у 1990-х двом пацієнтам із Нью-Йорка діагностували генетичний розлад під назвою важкий комбінований імунodefіцит (SCID), відомий ще як «синдром хлопчика в бульбашці» через стерильне середовище, у якому мусили тримати деяких дітей, щоб зменшити їхню вразливість до патогенних мікроорганізмів. Без ізоляції найвищого ступеня або агресивних форм терапії хворі на SCID зазвичай помирають ще до двох років. Однак двоє пацієнтів у Нью-Йорку стали винятком із цього жахливого правила й лишалися дивовижно здоровими впродовж підліткового віку та зрілості. Науковці були переконані⁵, що в обох випадках це пояснювалося тим, що клітини хворих мимовільно виправили мутацію в гені *ADA*, яка й спричиняла хворобу, причому не пошкодивши решту гена чи хромосоми.

Такі випадки природного редагування генів лікували й інші генетичні захворювання, як-от синдром Віскотта—Олдрича⁶ (розлад, від якого спонтанна корекція генів урятувала неймовірну кількість пацієнтів — 10–20 відсотків) і стан печінки під назвою тирозинемія⁷. У разі деяких шкірних захворювань наявність генетично редагованих клітин помітна неозброєним оком. Наприклад, жертви хвороби із символічною назвою іхтіоз із конфеті⁸ вкриті клаптиками червоної та лускоподібної шкіри. Клітини в уражених місцях є носіями генетичної мутації, однак клітини здорових ділянок шкіри навколо спромоглися її виправити.