

Choroby człowieka są wynikiem naszej budowy genetycznej i środowiska, w którym żyjemy (zanieczyszczenie środowiska, krąg społeczny itp.). Jednak w przypadku niektórych chorób wynika to tylko z mutacji w genie. Mutacje w niektórych genach mogą prowadzić do braku lub uszkodzenia białka, które nie może pełnić swojej normalnej funkcji. Zespół Dravet na przykład to choroba, która powoduje epilepsję dziecięcą w jednym na 20000-40000 urodzeń. Zespół Dravet jest w dużej mierze spowodowany mutacją w genie SCN1A. Chociaż niektóre leki mogą leczyć napady padaczkowe u tych dzieci, takie leki nie mogą „naprawić” zmutowanego genu ani zastąpić białka. Niedawno naukowcy znaleźli sposób na ten problem używając zwierzęcych modeli zespołu Dravet. Wykonali to zadanie z małymi fragmentami DNA zwanymi oligonukleotydami antysensownymi (ASO). Korzystając z ASO, byli w stanie przywrócić poziom białka w mysim modelu zespołu Dravet i leczyć padaczkę u myszy.

Chociaż ASO są obiecujące, pozostaje pytanie, czy można je wykorzystać do wszystkich zmutowanych genów, które powodują różne choroby genetyczne? Kolejną komplikacją jest to, że niektóre geny są jak lalki Matrioszki. Wewnątrz takich genów mają małe regiony DNA, które mogą przekształcić się w mikroRNA, które z kolei mogą kontrolować setki innych genów. Tak więc palącym pytaniem jest, co się stanie, gdy ASO zaatakują te geny podobne do Matrioszki? Co dzieje się z mikroRNA w tych genach? Chcemy rozwiązać problem za pomocą ASO ale w ten sposób możemy stworzyć inny problem. Teraz nadszedł czas, aby zadać i przetestować to pytanie zanim ASO skierowane w geny podobne do Matrioszki dotrze do pacjentów.

Podczas mojego stażu podoktorskiego pracowałem nad jednym takim genem podobnym do Matrioszki i dowiedziałem się, że ASO ukierunkowane w ten gen doprowadziło do poważnego problemu, który można rozwiązać tylko poprzez usunięcie zawartego w nim mikroRNA. Na szczęście pracowałem nad larwą danio pręgowanego, która ma przezroczysty mózg i przy użyciu zaawansowanej mikroskopii widzę, jakie problemy mogą się pojawić, gdy celem ASO jest taki gen podobny do Matrioszki. Jednak zanim przejdziemy do ogólnych wniosków, że atakowanie przez ASO genów podobnych do Matrioszki jest problematyczne, musimy przeprowadzić dalsze rygorystyczne badania, aby potwierdzić naszą obserwację. Spodziewamy się, że nasze badania nad danio pręgowanym pomogą innym badaczom i firmom biotechnologicznym zachować czujność podczas używania ASO przeciwko takim genom podobnym do Matrioszki.