

Rozdział 1

Wirus, czyli genetyczna bomba

Zanim nastąpiła pandemia...

Trudno sobie wyobrazić w przyrodzie coś prostszego – zbudowana z białek cieniutka otoczka, a pod nią mikroskopijna ilość splątanej nici DNA lub RNA. Całość mniejsza od najmniejszych bakterii, nie wspominając o ogromnych komórkach ludzkiego ciała. Ale to właśnie te struktury, bo nawet nie jesteśmy w stanie nazwać ich żywymi organizmami, są zdolne zawładnąć niemal każdą istotą, łącznie z ludźmi, wykorzystując ją do rozmnożenia się, a następnie bez litości zabić. Oto wirusy, prawdziwi władcy życia na ziemi.

Kiedy rozpoczynałam pracę nad tą książką, był grudzień 2019 roku. Jeszcze przed świętami Bożego Narodzenia zaczęły docierać do nas pierwsze informacje o tajemniczym wirusie, który rozprzestrzenił się w chińskim mieście Wuhan. Traktowaliśmy to wszyscy z dystansem – ot, jeszcze jeden wirus, który pojawił się w świecie bardzo odległym od naszego, i który zapewne wkrótce zostanie opanowany. Współczuliśmy zamkniętym w domach mieszkańcom Wuhan, patrzyliśmy z życzliwym zainteresowaniem, jak Chińczycy próbują zdławić epidemię. Wkrótce potem poznaliśmy imię złoczyńcy – koronawirus, jeden z szerokiej grupy wirusów odzwierzęcych. Nie minęło kilka dni, a zaczął pojawiać się w coraz to nowych miejscach na świecie. W styczniu i lutym 2020 roku wiele osób z Polski zdążyło jeszcze wyjechać na ferie do Włoch, nie zdając sobie sprawy, z czym mają do czynienia. Ja sama byłam w Kapsztadzie pod koniec lutego, i jedyne oznaki obaw to był pomiar temperatury na lotnisku po przylocie. Lekarze jednak już wiedzieli – w 2006 roku mieli już do czynienia z podobnym wirusem, wywołującym ciężkie zapalenie płuc. To był koronawirus SARS. Nowy koronawirus, nazwany SARS-CoV-2, okazał się mniej zabójczy, ale za to zdecydowanie bardziej zakaźny niż jego poprzednik...

Wszyscy wiemy, jak dalej potoczyła się ta historia, choć nikt z nas nie zna jeszcze jej zakończenia. Naszą podróż po tajemnicach genetyki zaczniemy więc od przyjrzenia się wirusom, mikroskopijnym cząsteczkom, których miliardy fruwać wokół nas i które wyspecjalizowały się w jednym typie ataku – genetycznym. Istnieją nie tylko po to, aby powielić swoje geny w zainfekowanym organizmie, ale też czasem włamywać się do genomu ofiary i zostać tam na zawsze.

Co to jest, czyli mała ściągą ze szkolnych definicji

DNA – kwas deoksyrybonukleinowy, który składa się z ciągu czterech podstawowych zasad: adeniny, tyminy, cytozyny i guaniny, oznaczanych dla ułatwienia literami A, T, C i G. W tych literkach – zawsze w sekwencji trzech z nich – zapisane są informacje o aminokwasach, z których potem budowane będą konkretne białka w organizmach żywych.

RNA – kwas rybonukleinowy, zbudowany bardzo podobnie jak DNA, z tym, że zamiast tyminy ma zasadę o nazwie uracyl (U). Bywa jedynym nośnikiem informacji genetycznej u wirusów, w żywych organizmach odgrywa między innymi rolę pośrednią jako nośnik

informacji między DNA w jądrze komórkowym a resztą komórki, w której produkowane są białka.

Nukleotyd – pojedyncza zasada w nici DNA, „cegiełka” informacji genetycznej.

Gen – fragment nici DNA, w którym zakodowane są informacje o produkcji jednego białka.

Chromosom – struktura, w jaką ułożony jest materiał genetyczny wewnątrz komórki.

Genom – komplet genów, jaki jest na wyposażeniu danego organizmu.

Patrząc na te zmyślnie strategie, wobec których żywe organizmy bywają zupełnie bezbronne, aż trudno czasem uwierzyć, że przez współczesną naukę wirusy nie są traktowane jako organizmy żywe. Tak, to cząsteczki materii nieożywionej! Mimo że mają niektóre cechy organizmów żywych, bo mają materiał genetyczny. Jednak aby być uznanym za organizm żywy, nie wystarczy przynieść materiału genetycznego. Z biologicznego punktu widzenia żywe komórki, od bakterii po baobab, mają swój metabolizm, pobierają składniki odżywcze z otoczenia, przetwarzają je w swoich komórkach, wydzielają różne substancje, wreszcie dzielą się i rozmnażają. Wirusy się tylko replikują, używają żywych organizmów, żeby tworzyć swoje niezliczone kopie. Ale same nie są w stanie tego dokonać. Aby wtargnąć do komórki, wirus używa czegoś w rodzaju przyssawki, białka, które przyczepia się do specyficznych białek na powierzchni komórki gospodarza. W ten sposób właśnie atakują nas koronawirusy – ich przyssawkami są białka w kształcie korony. Po „sklejeniu” się z zaatakowaną komórką, wirus wnika do jej środka.

Kiedy wirus dostanie się do komórki i wniesie do niej swoje geny i białka, jest w stanie zrobić z komórką to, co chce. Oczywiście musi być to wirus niejako dedykowany konkretnej komórce konkretnego gatunku. I to musi być też określony typ komórki – gdyby na przykład koronawirus SARS-CoV-19 znalazł się w naszej krwi, to nic by zapewne nie zrobił krwinkom. Dopiero kiedy dotrze do komórek płuc, zaczyna swój bezwzględny atak.

Każdy wirus ma swoje unikalne metody na wniknięcie do komórki. Kiedy już to się uda, wirusowi zależy tylko na jednym – na zmuszeniu komórki do wytwarzania jego niezliczonych kopii. W tym celu wirusy natychmiast rozpoczynają produkcję swoich białek, dzięki którym kopiuje swoje RNA (lub DNA, jeśli taki mają materiał genetyczny) i produkują nowe wirusy. Jedna zainfekowana komórka może uwolnić nawet miliony nowych egzemplarzy wirusa, zanim umrze.

Inaczej działają wirusy zwane retrowirusami. Ich nie interesuje jedynie przerwanie błony komórkowej i włamanie się do wnętrza komórki. One chcą wejść dalej, do samego jądra komórkowego, w którym w chromosomach przechowywany jest materiał genetyczny. Potem wbudowują się w nić DNA swojej ofiary, wpływając na pracę genów i zmieniając funkcjonowanie komórki. Jednym z najbardziej znanych retrowirusów jest wirus HIV, atakujący komórki odpornościowe, do tej grupy należy też wirus zapalenia wątroby typu B.

Kształty wirusów (z prezentacji E. Bartnik) z obrazkami

- **Helikalne – wirus Ebola**
- **Polihedralne – mastadenowirus**
- **Złożone – bakteriofag T**

Bardzo ciekawymi wirusami są bakteriofagi, atakujące wyłącznie komórki bakterii – stąd ich nazwa, oznaczająca w wolnym tłumaczeniu „pożeracze bakterii”. Niektóre z nich mają dość skomplikowaną budowę, zdecydowanie upodabniającą je do bardziej zaawansowanych stworzeń – nieco przypominają berła z rękojeścią, do której ktoś dokleił cienkie i długie nóżki. Bakteriofagi potrafią infekować swoje ofiary na dwa sposoby. Bakteriofag T wstrzykuje swój materiał genetyczny do komórki bakterii *Escherichia coli*, zmuszając ją do replikowania jego genów oraz otoczki, a następnie niszczy bakterię od środka.. To jeden sposób. Ale na przykład bakteriofag lambda działa inaczej – wnika do genomu bakterii i pozostaje tam, nie szkodząc bakterii. Wystarczy jednak, że warunki zewnętrzne zrobią się niekorzystne, bakteria ulega osłabieniu albo jest niedożywiona, a bakteriofag uaktywnia się i szybko namnaża, a potem zabija swoją ofiarę. To ten drugi sposób. Zdolności wirusów do wbudowywania się w genom zainfekowanej komórki okazały się przełomowe dla genetyki, pozwalając na uczynienie z nich głównych nośników genów w terapiach genowych, o czym będziemy opowiadać więcej w kolejnych rozdziałach.

I choć wydawałoby się, że o świecie wirusów przez XX stulecie dowiedzieliśmy się naprawdę dużo, okazuje się, że naukowcy „przegapili” wirusy, które są naprawdę olbrzymie (*Giant viruses*). Odkryto je dopiero na początku XXI wieku! To paradoks, że największe wirusy najtrudniej było dostrzec, ale winne były temu tak zwane filtry bakteriologiczne, służące mikrobiologom do odsiewania wirusów od bakterii. Nowe wirusy były na tyle duże, że podobnie jak bakterie nie przechodziły przez filtry. Ale nie tylko wielkość odróżnia je od innych typów wirusów. Są też o wiele bardziej zaawansowane, mają nie kilkanaście, ale setki genów – największy *Mimivirus* ma ich ponad 1200. Wirusy te działają inaczej niż znane dotychczas. Wprawdzie mogą namnażać się wyłącznie w komórce nosiciela, ale robią to w wyjątkowo przemyślny sposób. Po wnikięciu do komórki tworzą w niej specjalną strefę, przeznaczoną wyłącznie do powielania swojego materiału genetycznego. Wirusy te, którym nadano wpadające w ucho nazwy mimiwirusy, momowirusy i mumuwirusy, atakują wyłącznie niewielkie organizmy wodne – ameby.

Ważne pytania

Dlaczego tak trudno jest nam uporać się z wirusami, które same w sobie są przecież bardzo proste?

Nauczyły się one wykorzystywać nasz własny organizm, który przecież już wcale taki prosty nie jest. Dlatego dzisiaj najskuteczniejszą bronią przeciwko wirusom są szczepienia. Współczesne szczepionki zazwyczaj zawierają fragment DNA czy RNA wirusa lub jakieś jego białko – który nie wywołuje choroby, ale pozwala organizmowi nauczyć się rozpoznawać złoczyńcę i w porę wyprodukować odpowiednie przeciwciała. Dzięki temu wykorzystujemy nasze organizmy, żeby same zwalczyły niebezpieczne wirusy.

Dlaczego leki przeciwwirusowe są zazwyczaj mało skuteczne?

Wirusy nie są żywe – i dlatego nie można ich zabić. Kiedy są poza organizmem nosiciela, mało co im szkodzi, ale mamy szansę zadziałać na nie, kiedy już dojdzie do infekcji. Istnieje coraz więcej naprawdę skutecznych leków, tylko zazwyczaj kierowane są one przeciwko konkretnemu wirusowi. Weźmy choćby HIV. Wirus ten został doskonale opanowany właśnie dzięki lekom, które nie pozwalają mu namnażać się w komórkach. Jeden z tych leków blokuje enzym pozwalający wirusowi na przepisywanie swojego RNA na DNA, są też leki, które hamują proteazę wirusa, potrzebną do tego, by powstawały jego białka. Dzięki tym lekom osoby zakażone HIV mają dzisiaj oczekiwaną długość życia podobną jak zdrowi ludzie.

Dlaczego leki na HIV nie działają na koronawirusa?

Każdy wirus inaczej atakuje komórkę, dlatego potrzebuje innych enzymów, produkuje inne białka. Leki muszą więc być bardzo dokładnie celowane w konkretny wirus. W przypadku koronawirusa nadzieję budzą nowe, testowane jeszcze leki, blokujące wnikanie wirusa do komórki poprzez neutralizację jego „koron” – przyssawek, dzięki którym koronawirus otwiera sobie wrota do komórek nabłonka oddechowego w płucach. Faktem jest jednak, że działamy trochę rozpaczliwie i na oślep, sprawdzając jednocześnie wiele substancji i dróg atakowania wirusa, w nadziei, że któraś w końcu zadziała.

Wirus – nasz stwórca

Do dzisiaj nie wiemy, w jaki sposób i kiedy dokładnie powstały na ziemi wirusy. Z pewnością nie są to najstarsze nośniki informacji genetycznej znane ewolucji. Badania paleobiologiczne dowiodły, że pierwsze z pewnością były bardzo proste bakterie – archeony, dzisiaj uważane za trzecie królestwo żywych organizmów. To one w pewnym momencie, jakieś cztery miliardy lat temu, pojawiły się w pożywnej zupie praooceanu. Ich zaczątkiem były proste molekuly, prawdopodobnie składające się z fragmentów RNA. Ale co tchnęło w nie życie, pozostaje tajemnicą. Zagadką jest też, jak wśród tych pierwszych żywych mieszkańców oceanów znalazły się otoczone błonką niewielkie strzępki RNA, mające zaledwie 1–2 geny i mogące dzięki temu włamywać się do wnętrza coraz bardziej zaawansowanych organizmów. W niewielkiej ilości materiału genetycznego, wielkości może jednego naszego genu, nasz słynny koronawirus ma zapisane cztery białka strukturalne, które go budują, i około 16 białek, które służą mu do replikowania się w komórkach.

Ale w przyrodzie nigdy nic nie jest czarno-białe i wirusy też nie są wyłącznie złoczyńcami, żerującymi na komórkach żywych istot i wywołującymi w nich różne choroby. Mamy coraz więcej dowodów na to, że wirusy odegrały niebagatelną rolę w ewolucji bardziej zaawansowanych organizmów. Szczególną rolę przypisuje się tu dwóm rodzajom wirusów – wirusom olbrzymim oraz retrowirusom. Zdaniem badaczy początków życia na naszej planecie, tuż po powstaniu najstarszych bakterii musiało wydarzyć się coś, co przekształciło najprostsze, archaiczne komórki w komórki posiadające jądro komórkowe – tak zwane eukarionty. Jak zrobiliśmy największy krok milowy w dziejach życia? Oczywiście to tylko hipoteza, ale ogło to być możliwe właśnie dzięki wniknięciu olbrzymiego wirusa do prymitywnej bakterii. Utworzył on w niej otoczkę z materiałem genetycznym w środku – i

stało się, powstało pierwsze jądro, a prymitywna komórka zamieniła się w twór zorganizowany wewnątrz i przekazujący DNA z pokolenia na pokolenie.

Ewolucja ruszyła. Zdecydowanie pomogły jej w tym kolejne wirusy z grupy retrowirusów. Wielokrotnie infekowały naszych przodków, zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych, wbudowywały się w nasze DNA, a potem zostawały w nim na zawsze. Dzisiaj stanowią około 5–8 procent naszego genomu. I wiemy, że to prastare wirusowe DNA pełni bardzo ważne funkcje w ludzkim organizmie – począwszy od regulacji działania układu immunologicznego, a skończywszy na... zdolności do zapamiętywania. Ostatnio dowiedziono, że w procesie przekazywania sygnału pamięciowego w ludzkim hipokampie bierze udział białko produkowane przez geny pochodzenia wirusowego. Istnieje również teoria, która przekonuje, że ewolucja łożyska i powstanie całej grupy ssaków łożyskowych, do której i my należymy, miały swój początek w infekcji wirusowej. Wiemy, że jeden z kluczowych dla kształtowania się łożyska genów jest pochodzenia wirusowego.

Możliwe więc, że wszyscy istniejemy dzięki wirusom, a cała późniejsza złożoność życia bierze swój początek w pradawnych infekcjach. A to jeszcze nie wszystko, co zawdzięczamy wirusom. Okazuje się, że dzięki swoim właściwościom dzisiaj przydają nam się w najbardziej zaawansowanych terapiach genowych oraz inżynierii genetycznej. Będą nam towarzyszyć w wielu miejscach tej książki – i jako wrogowie, i jako nasza nadzieja na życie.

Informacja genetyczna a kod genetyczny

Te pojęcia bardzo często używane są w potocznym języku zamiennie, a oznaczają zupełnie co innego! Informacja genetyczna to określona sekwencja nukleotydów na nici DNA. Do jej odczytania potrzebny jest kod genetyczny – reguła, według której informacja genetyczna ulega tłumaczeniu na kolejność aminokwasów w białkach. Kod genetyczny dla niemal wszystkich żywych organizmów jest taki sam, od człowieka, przez żyrafę, po wymarłego pterodaktyla. Informacje genetyczne są więc zmienne, a kod genetyczny, służący do ich odszyfrowania, jest niezmienny i uniwersalny.

Rozdział 2

Wyleczyć złe geny

Genetyczne wyroki

Sam Bearnson urodził się 23 października 1996 roku w kochającej rodzinie na Rhode Island w USA. Początkowo wydawało się, że jest zupełnie zdrowym dzieckiem. Szybko jednak pojawiły się niepokojące objawy. Skóra chłopca stała się cienka i sztywna niczym pergamin, jego wzrost wyhamował, a z główki zaczęły wypadać włosy. Przerażeni rodzice szybko usłyszeli diagnozę – to progeria Hutchinsona-Gilforda, choroba polegająca na przedwczesnym, błyskawicznym starzeniu się. Jest ona spowodowana mutacją w genie LMNA, kodującym białko laminę 1. To jedno białko odgrywa ogromną rolę w całym organizmie – stabilizuje błonę otaczającą jądro komórkowe. Jej uszkodzenie zaburza wiele kluczowych procesów w komórkach oraz skutkuje gwałtownym starzeniem się organizmu.

Ta choroba to wyrok z krótkim odroczeniem. Średni czas przeżycia z nią wynosi zaledwie 13 lat. Szacuje się, że ciało osoby z progerią starzeje się o 8–10 lat w ciągu roku. Sam Bearnson jako siedmiolatek miał ciało siedemdziesięciolatka – i tak też czuł się fizycznie, choć przecież był małym chłopcem. Ale przy wsparciu swoich rodziców podjął niezwykle dojrzałą decyzję o tym, żeby o chorobie mówić głośno, nie wstydzić się jej. Wielokrotnie występował przed kamerami, udzielał wywiadów, uświadamiał ludziom, czym jest progeria. Miał nawet swoje wystąpienie na TEDex, a HBO nakręciło o nim serial dokumentalny *Życie według Sama*. Rok po emisji filmu Sam zmarł. Miał wówczas 17 lat.

Progeria to jedna z najrzadszych chorób genetycznych, tak zwanych chorób jednogenowych, które zależą od uszkodzenia konkretnego genu. Dzisiaj chorób tych znamy kilka tysięcy. Jedne z nich występują ekstremalnie rzadko, na przykład raz na milion urodzin, inne są stosunkowo częste. Za jedną z najczęstszych chorób jednogenowych uważa się mukowiscydozę. Jest częstotliwość wynosi raz na 2000–2500 urodzeń.

Najgorszą sytuację mają chorzy na schorzenia naprawdę rzadkie, takie jak właśnie progeria czy inne, na które zapada kilka–kilkadziesiąt osób na świecie. W przypadku takich chorób nawet trudno jest oszacować rzeczywistą częstotliwość występowania. W rejonach biednych, mniej rozwiniętych dzieci, które rodzą się z bardzo rzadkimi chorobami genetycznymi, umierają, zanim dotrą do lekarza, a nawet jeśli szybko znajdzie się jakiś lekarz, nie zawsze jest w stanie postawić prawidłową diagnozę.

Mutacje genetyczne, które odpowiadają za te choroby, mogą pojawić się na każdym etapie rozwoju nowego organizmu, a nawet jeszcze przed jego powstaniem – w plemniku czy komórce jajowej. W tej sytuacji mamy właściwie tylko dwie możliwości. Jedną z nich jest taka, że już pojedynczy defekt w DNA – tylko w komórce jajowej czy w plemniku – daje chorobę. Mówimy wtedy, że mutacja jest dominująca. Przykładem jest na przykład rodzinna postać choroby Alzheimera, choroba Huntingtona czy mutacja w genie BRCA1 wywołująca raka piersi.

(...)

Drugi typ chorób jednogenowych ujawnia się u potomstwa tylko wtedy, kiedy zmutowane są oba geny, i ten od matki, i ten od ojca. Musi je więc posiadać i komórka jajowa, i plemnik. Wtedy mutację nazywamy recesywną. Jeśli więc kopia tego samego genu pochodzącego od matki jest uszkodzona, a ta od ojca prawidłowa, to wystarczy ona do wyprodukowania prawidłowego białka. Ale jeśli oboje rodzice przekazali kopie wadliwego genu, białko nie zostanie wytworzone albo będzie również wadliwe. Choroby genetyczne dziedziczone po obojgu rodzicach to na przykład duża grupa schorzeń związanych z mutacjami w genach kodujących białka hemoglobiny. Najbardziej znana choroba tego rodzaju to anemia sierpowata.

Interesujące z badawczego punktu widzenia są choroby genetyczne, które powstają wskutek mutacji wyłącznie w chromosomie X. Wtedy mamy choroby ściśle skorelowane z płcią – to na przykład hemofilia, polegająca na wrodzonym braku jednego z czynników krzepnięcia krwi, co sprawia, że każda rana grozi całkowitym wykrwawieniem chorego. Kobiety są na tę chorobę genetycznie odporne. Dlaczego? Bo mają dwa chromosomy X, dlatego jeśli w jednym jest uszkodzona kopia genu odpowiadającego za hemofilię, druga kopia X przejmie funkcję pierwszej i choroba się nie pojawi. Jednak u chłopców, którzy mają tylko jeden chromosom X, w przypadku uszkodzenia tego genu hemofilia ujawni się na pewno. Dlatego to tylko mężczyźni chorują na hemofilię....

Typy komórek macierzystych

Embrionalne komórki macierzyste – komórki totipotencjalne, które są w stanie przekształcić się w każdą tkankę ciała. To najcenniejsze komórki macierzyste, ponieważ można z nich wyhodować dowolny narząd. Z ich stosowaniem wiąże się jednak najwięcej ograniczeń prawnych i etycznych.

Pluripotencjalne i multipotencjalne komórki macierzyste – pierwsze z nich to komórki będące następnym etapem po komórkach totipotencjalnych. Mogą przekształcić się w jeden z trzech tak zwanych listków zarodkowych – mezodermę, ektodermę i endodermę. Komórki multipotencjalne przekształcają się w dorosłe tkanki w ramach jednego z trzech listków zarodkowych.

Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste – komórki pobrane z tkanki dorosłego człowieka i za pomocą inżynierii genetycznej przeprogramowane do stanu, w którym stają się komórkami podobnymi do zarodkowych, czyli mogą przekształcać się w różne tkanki.

Somatyczne komórki macierzyste – komórki obecne w każdej tkance i narządzie (skórce, mięśniach, wątrobie itd.), przekształcające się w tylko jeden typ komórek dojrzałych.