

# NAGRODA NOBLA Z CHEMII ZA „MOLEKULARNE NOŻYCZKI”

**Prof. dr hab. n. med. Marta Struga**  
– kierownik Katedry i Zakładu Biochemii  
Wydziału Lekarskiego

7 października 2020 r. Komitet Noblowski ogłosił, że laureatkami Nagrody Nobla z chemii zostały Emmanuelle Charpentier i Jennifer A. Doudna. Nagroda została przyznana w dziedzinie chemii, a w tym roku chemia bardzo zbliżyła się do medycyny.

Francuska mikrobiolog, genetyk i biochemik Emmanuelle Charpentier, szefowa Instytutu Biologii Zakaźnej Maxa Plancka w Berlinie, oraz Jennifer A. Doudna, biochemiczka i biologka molekularna z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Berkeley, zostały uhonorowane za opracowanie jednego z bardziej precyzyjnych narzędzi w genetyce: metody edycji genomów CRISPR/Cas9.

W 2002 r. Emmanuelle Charpentier założyła własną grupę badawczą na Uniwersytecie Wiedeńskim i skupiła się na badaniu systemu immunologicznego paciorkowca *Streptococcus pyogenes* (paciorkowiec typu A). Bakteria ta jest czynnikiem etiologicznym m.in. anginy. Praca Charpentier opierała się na fakcie, iż kiedy bakteria zostanie zainfekowana przez wirusa i przeżyje, zachowuje ona w specyficznym rejonie DNA, zwanym CRISPR DNA, fragment informacji genetycznej pochodzącej od wirusa. Zapewnia on bakterii ochronę przed kolejnymi infekcjami tego samego wirusa. Dzieje się tak dlatego, że po transkrypcji DNA informacji genetycznej pochodzącej od wirusa nowo powstałe w ten sposób RNA jest cięte przez enzym na fragmenty odpowiadające informacjom genetycznym z poszczególnych infekcji („pamięci” infekcji przez poprzednie

wirusy). Ten precyzyjny proces cięcia jest możliwy dzięki fragmentom RNA, znanym jako tracrRNA, które zostały odkryte i opisane przez Charpentier w 2011 r. Wykazała ona wówczas, że tracrRNA wiąże się z RNA (CRISPR RNA) oraz z dwoma białkami (enzymami) bakteryjnymi – Cas9 i RNazą III. Trzy elementy: TracrRNA, CRISPR RNA i białko Cas9, tworzą molekularne nożyczki, które poszukują DNA pochodzącego od wirusa, odpowiadającego sekwencji zapisanej w CRISPR RNA. Innymi słowy, uwięziona w bakterii i specjalnie oznaczona sekwencja naprowadza białkowy skalpel na identyczne miejsca w materiale genetycznym wirusów. Jeśli znajdą takie DNA, to jest ono cięte i przez to wirus jest deaktywowany.

Charpentier opublikowała swoje odkrycie w 2011 r. W tym samym roku rozpoczęła współpracę z Jennifer Doudną, doświadczonym biochemikiem posiadającym ogromną wiedzę na temat RNA. Wspólnie udało im się odtworzyć nożyczki genetyczne bakterii w probówce i uprościć składniki molekularne nożyczek tak, aby były łatwiejsze w użyciu.

Noblistki Charpentier i Doudna zaplanowały eksperyment, w którym sprawdziły, czy potrafią kontrolować nowe narzędzie genetyczne tak, aby „przeciąć” DNA w wyznaczonym miejscu. Wybrały odpowiedni gen, a następnie zmieniły część CRISPR nożyczek, tak aby sekwencja nożyczek była zgodna z sekwencją, w której mają być wykonane nacięcia. Wynik



*Prof. Marta Struga*

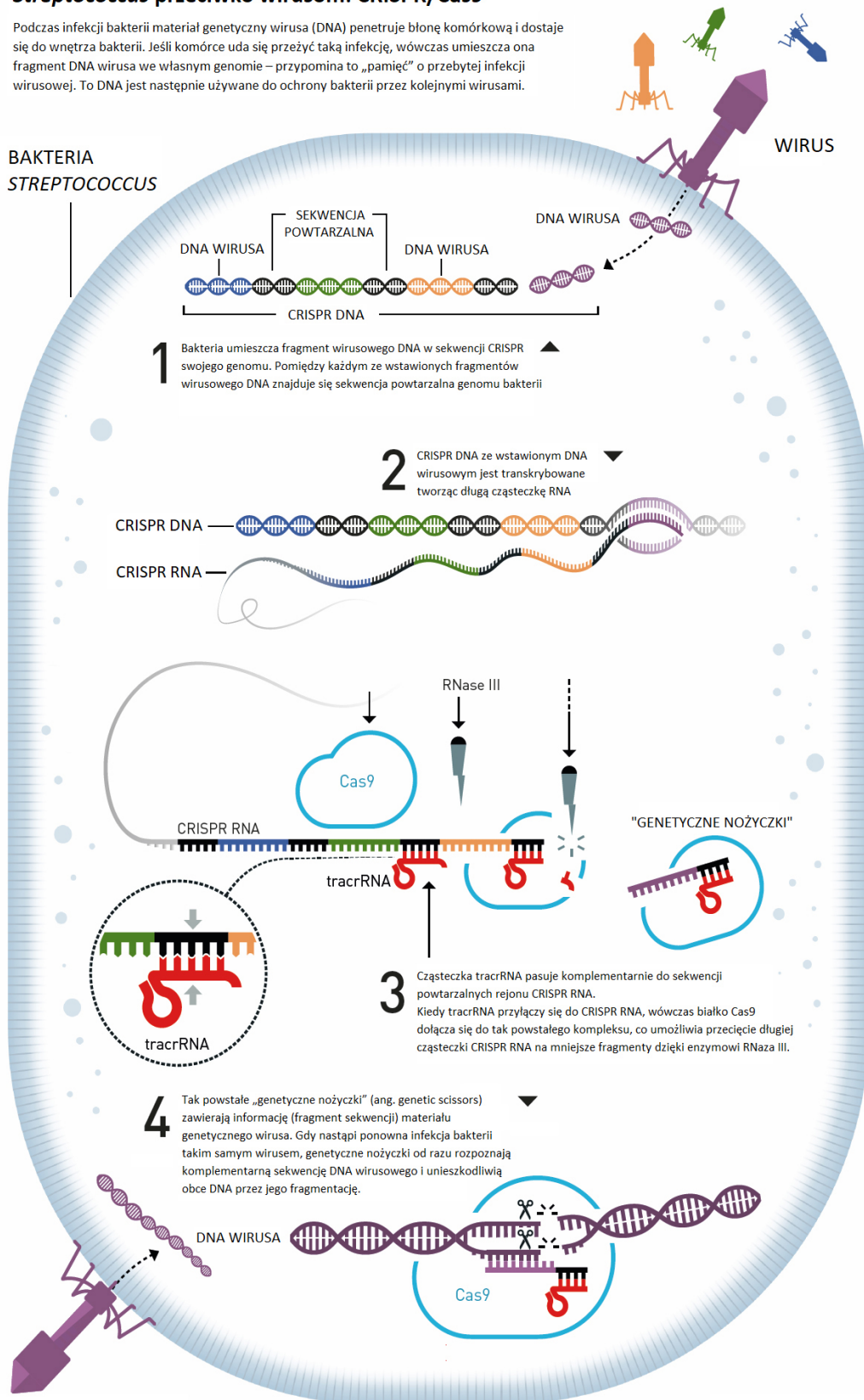
eksperymentu potwierdził założenia. Częściki DNA zostały przecięte dokładnie w odpowiednich miejscach.

Emmanuelle Charpentier i Jennifer Doudna opublikowały swoje odkrycie nożyczek genetycznych (CRISPR/Cas9) w 2012 r. Wkrótce po opublikowaniu tej pracy kilka grup badawczych wykazało, że narzędzie to można wykorzystać do modyfikacji genomu w komórkach myszy i ludzi. Odkrycie uhonorowane Nagrodą Nobla doprowadziło do gwałtownego rozwoju modyfikacji genomu.

Badacze szybko dostrzegli, że mają w rękę narzędzie, które może znacznie przyspieszyć rozwój inżynierii genetycznej. Już od lat 70. XX w. potrafiono bowiem ciąć enzymami DNA oraz przenosić geny z jednych organizmów do drugich, dzięki czemu sprawiono m.in., że bakterie wytwarzają ludzką insulinę niezbędną dla cukrzyków. Nie były to jednak bardzo precyzyjne narzędzia.

**Naturalny mechanizm obronny bakterii z rodzaju *Streptococcus* przeciwko wirusom: CRISPR/Cas9**

Podczas infekcji bakterii materiał genetyczny wirusa (DNA) penetruje błonę komórkową i dostaje się do wnętrza bakterii. Jeśli komórce uda się przeżyć taką infekcją, wówczas umieszcza ona fragment DNA wirusa we własnym genomie – przypomina to „pamięć” o przebytej infekcji wirusowej. To DNA jest następnie używane do ochrony bakterii przez kolejnymi wirusami.



© Johan Jarrestad/The Royal Swedish Academy of Science  
Tłumaczenie: Marta Struga

## INFORMACJE

Przed opublikowaniem eksperymentu modyfikacja genów była czasochłonna i nie zawsze możliwa. Nożyczki genetyczne odkryte przez noblistki pozwalają na cięcie genomu w dowolnym miejscu.

Dostarczone narzędzie jest łatwe w użyciu, a tym samym szeroko rozpowszechnione w badaniach podstawowych. Służy do zmiany DNA komórek roślin i zwierząt laboratoryjnych w celu zrozumienia funkcji różnych genów i ich interakcji, na przykład w trakcie choroby.

Nożyczki genetyczne stały się standardowym narzędziem w hodowli roślin. Metody używane wcześniej przez naukowców, aby zmodyfikować genomy roślin, często wymagały dodania genów oporności na antybiotyki. Podczas upraw modyfikowanych roślin istniało ryzyko rozprzestrzenienia się oporności mikroorganizmów na stosowane antybiotyki. Nowoczesna i zdecydowanie bardziej precyzyjna metoda modyfikacji wyeliminowała te wcześniej stosowane.

Sposób modyfikacji wykorzystany przez noblistki pozwolił na opracowanie „ulepszonych” gatunków roślin stosowanych w rolnictwie, które lepiej znoszą suszę i są odporne na szkodniki. Dzięki temu możliwe jest ograniczenie stosowania środków ochrony roślin. Jednak największe emocje i nadzieje budzą potencjalne możliwości wykorzystania narzędzia w medycynie.

Nowa metoda znalazła zastosowanie w badaniach nad nowymi immunoterapiami przeciwnowotworowymi. W 2017 r. zespół chińskich naukowców poinformował o pobraniu od pacjenta (cierpiącego na agresywną formę raka płuc) komórek odpornościowych i wyłączeniu niektórych ich genów za pomocą CRISPR/Cas. Głównym celem modyfikacji była sekwencja DNA kodująca białko spowalniające reakcję układu odpornościowego. Tak zmienione komórki hodowano w laboratorium, a następnie ponownie wstrzyknięto pacjentowi, by pobudzić mechanizmy obronne organizmu. W 2018 r. media poinformowały, że w Chinach analogicznej terapii poddano kolejnych 86 osób chorych na raka lub zarażonych wirusem HIV. Podobne eksperymenty prowadzone są w wielu krajach.

Z metodą tą jednak największe nadzieje wiąże się w leczeniu chorób dziedzicznych. Obecnie prowadzone są badania kliniczne mające na celu określenie, czy metoda opierająca się na CRISPR/Cas9



Emmanuelle Charpentier i Jennifer A. Doudna uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii w 2020 r. za opracowanie metody edycji genomów CRISPR/Cas9

może mieć zastosowanie w leczeniu chorób krwi, takich jak anemia sierpowata, beta-talasemia, a także dziedzicznych chorób oczu. Opracowywane są również metody naprawy genów w dużych narządach, takich jak mózg i mięśnie.

Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że specjalnie zaprojektowane wirusy mogą dostarczyć genetyczne nożyczki (CRISPR/Cas9) do pożądaných komórek, lecząc wyniszczające choroby, takie jak dystrofia mięśniowa i płasawica Huntingtona w warunkach eksperymentalnych. Te nowe technologie wymagają jeszcze wielu badań i dalszego udoskonalania, aby można było stosować je na ludziach.

Od czasu odkrycia genetycznych nożytek przez noblistki Emmanuelle Charpentier i Jennifer A. Doudna na całym świecie przeprowadzono tysiące eksperymentów polegających na edycji materiału genetycznego organizmów. Pozyskana metoda jest tania, szybka i łatwa. Jednakże jej użycie w przypadku człowieka od razu wywołało wiele obaw. Dlatego już w 2015 r. akademie nauk USA, Chin i Wielkiej Brytanii zwołały spotkanie specjalistów poświęcone kwestiom etycznym stosowania CRISPR/Cas. Konkluzją tych spotkań było wezwanie do wstrzymania się z eksperymentami polegającymi na wprowadzaniu zmian genetycznych, które mogłyby być dziedziczone (czyli m.in. wykorzystaniu poddanych edycji komórek rozrodczych człowieka). Obecnie nie wiemy, czy wypracowane moratorium zatrzymało badania z udziałem ludzi.

Odkrycie noblistek wpływa na nas wszystkich. Rodzi wiele problemów etycz-

nych, ale równocześnie może się przyczynić do rozwiązania wielu wyzwań stojących obecnie przed ludzkością.

Emmanuelle Charpentier i Jennifer Doudna opracowały narzędzie chemiczne, które przynosi naukę w nową epokę. Pozyskaliśmy doskonałą metodę, a przyszłość da nam odpowiedź, czy potrafimy je właściwie wykorzystać. Dysponujemy potencjałem, który jest pierwszym stopniem do nowych ważnych odkryć zmieniających znany nam świat.

Przed Charpentier i Doudną Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii otrzymało pięć kobiet w historii: Maria Skłodowska-Curie (1911), Irène Joliot-Curie (1935), Dorothy Crowfoot Hodgkin (1964), Ada Jonath (2009), Frances Arnold (2018). Tegoroczna Nagroda Nobla z chemii jest szczególnie. Po raz pierwszy wyróżnione zostały równocześnie dwie kobiety.

Emmanuelle Charpentier urodziła się w roku 1968 w Juvisy-sur-Orge we Francji. Stopień doktora uzyskała w roku 1995 (Instytut Pasteur, Paryż). Obecnie jest dyrektorem oddziału zajmującego się badaniem patogenów w Instytucie Biologii Zakaznej im. Maxa Plancka w Berlinie.

Jennifer A. Doudna urodziła się w roku 1964 w Waszyngtonie (USA). W roku 1989 zrobiła doktorat w Harvard Medical School w Bostonie, USA. Jest profesorem University of California w Berkeley (USA), prowadzi też badania w Instytucie Medycznym Howarda Hughesa.

Nazwa CRISPR jest to skrót utworzony z pierwszych liter słów: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats. ■