

Sekwencjonowanie genomu zmienia błędną diagnozę wady genetycznej

Autor tekstu: **Ed Yong**

Tłumaczenie: **Krzysztof Achinger**

Jest to opowieść o tureckim chłopcu, który stał się pierwszą osobą zdiagnozowaną przy pomocy sekwencjonowania genomu. Znany jest on tylko ze swojego zapisu choroby jako GIT 264-1, jednak w tej opowieści będę go nazywał Baby T.

W wieku zaledwie pięciu miesięcy Baby T został przywieziony do szpitala odwodniony i w złym stanie. W pewnym sensie nie było to zaskoczeniem. Jego rodzice byli spokrewnieni i matka miała dwa poronienia i wcześniej zmarło przedwcześnie narodzone dziecko. Baby T też urodził się jako wcześniak, w 30 tygodniu ciąży.

Historia rodziny Baby T sugerowała, że cierpi on z powodu wady genetycznej, a jego lekarz uznał, że jest to zespół Barttera. Ta rzadka i zagrażająca życiu choroba powodowana jest przez mutację genów odpowiedzialnych za transport jonów przez komórki nerek. Bez tej zdolności, dzieci tracą sól, potas oraz wodę i mają skłonności do częstego oddawania moczu. Spowodowane tym odwodnienie może prowadzić do śmierci, gdy nie podaje im się regularnie płynów.

Objawy z pewnością pasowały do diagnozy, ale lekarze nie byli pewni. By się upewnić, pobrali próbkę krwi chłopca i wysłali ją tysiące kilometrów do laboratorium Uniwersytetu Yale celem przeprowadzania testów genetycznych. Dokładne przeskanowanie genomu chłopca ujawniło prawdziwy powód jego choroby - inną chorobę genetyczną zwaną wrodzonym niedoborem laktazy (CLD)



(http://en.wikipedia.org/wiki/Congenital_chloride_diarrhea). Stan ten powodowany jest przez uszkodzenie pojedynczego genu, który sprawia, że nośniki są niezdolne do absorbowania jonów, np. chlorku, do komórek jelit. Problem ten powoduje wcześniejsze przyjście na świat płodu i poważne odwodnienie noworodka.

Był to pierwszy przypadek, gdy choroba została zdiagnozowana dzięki sekwencjonowaniu ludzkiego genomu i oznacza on dramatyczną premierę nowej technologii genetycznej zwanej całościowym sekwencjonowaniem egzomu, rozwiniętej przez Murima Choi i innych badaczy z Yale.

Zamiast sekwencjonować cały ludzki genom, nowa technologia skupia się tylko na małej jego części, która zawiera geny odpowiedzialne za kodowanie białek. Nazywany „egzomem” reprezentuje tylko 1% całego DNA, ale niewielki udział procentowy zadaje kłam jego prawdziwej wadze. Około 85% zmian genetycznych, które znacząco wpływają na ryzyko chorób, znajduje się w sekwencjach egzomu. Skupianie się na egzomie mogłoby być skuteczną strategią znajdowania nowych wariantów związanych z chorobami lub diagnozowania wad genetycznych, również dlatego, że nasza obecna wiedza dotycząca sekwencji, które *nie* kodują białek jest stosunkowo ograniczona.

Kiedy zespół Choi otrzymał próbkę krwi Baby T, użyli nowej metody do jej analizy. Odkryli, że posiadał on dwie kopie tych samych sekwencji w dużych częściach genomu, czego można było się spodziewać przy tak blisko spokrewnionych rodzicach. Zespół sądził, że w tych parach znajduje się mutacja powodująca chorobę chłopca. Ale jak ją wytropić?

Na początek zaczęli szukać sekwencji w obrębie tych genów, którymi Baby T różnił się od standardowego genomu ludzkiego pojedynczą parą zasad („litera” DNA). Znaleźli ich około 1500. Następnie skupili się na literach, które są takie same niezależnie od tego, czy badasz genom ludzki, czy myszy. Nazywa się je sekwencjami „zachowawczymi”, a ich niezmiennosc w procesie ewolucji pokazuje, że nie można przy nich majstrować bez naruszania czegoś bardzo ważnego.

W tym momencie tak zawężili badanie, że jedna mutacja stała się tak widoczna, jak latarnia morska — pojedyncza zmiana w genie o sztywnej nazwie SLC26A3 (<http://en.wikipedia.org/wiki/SLC26A3>). Podejrzana mutacja zmienia gen w miejscu, które jest dokładnie takie samo dla ludzi, krów, myszy, kurczaków, żab, much i robaków. Wyraźnie widać, że jest to ważna część ważnego genu, a jego zmiana rujnuje kodowane przez niego białko. U ludzi, uszkodzona kopia SLC26A3 powoduje biegunkę na skutek utraty chlorku (CLD — wrodzony niedobór laktazy), stan, który dokładnie pasuje do objawów Baby T.

Tureccy lekarze szybko potwierdzili diagnozę zasugerowaną dzięki sekwencjonowaniu egzomu.

Ich pierwotna diagnoza — zespół Barttera — jest chorobą nerek, zaś CLD dotyczy jelit. Rzeczywiście, obserwacja Baby T wykazała, że jego odwodnienie zostało spowodowane utratą wody nie z nerek, ale z jelit poprzez biegunkę. Poprawna diagnoza została postawiona za drugim podejściem.

Pierwotna pomyłka była zrozumiała, gdyż te dwie choroby objawiają się w podobny sposób. Stało się to oczywiste, gdy zespół Choi przebadał 39 innych pacjentów z podejrzeniem zespołu Barttera, którzy nie mieli żadnych normalnych genetycznych markerów dla tej choroby. W rzeczywistości, pięcioro spośród tych ludzi cierpiało na CLD i wszyscy mieli mutację SLC26A3. Jeden posiadał tę samą wadę, co Baby T, podczas gdy inni mieli różne mutacje, których nigdy wcześniej nie widziano.

Historia ta dostarcza ewidentnych dowodów korzyści wynikających z sekwencjonowania egzomu w diagnozowaniu chorób genetycznych oraz identyfikowaniu mutacji, które je powodują. Skupianie się tylko na 1% genomu jest prawdopodobnie bardziej efektywne i Choi szacuje, że jest to 10-20 razy tańsze niż sekwencjonowanie całego genomu. Jego zespół nie jest jedynym wykorzystującym tę technologię. Tylko w zeszłym miesiącu, zespół naukowców z Seattle odkrył gen odpowiedzialny za rzadką wadę genetyczną zwaną zespołem Freemana-Sheldona dzięki [sekwencjonowaniu dwunastu ludzkich egzomów](http://www.genomeweb.com/sequencing/uw-group-sequencing-exomes-12-people-confirms-gene-rare-disease) (<http://www.genomeweb.com/sequencing/uw-group-sequencing-exomes-12-people-confirms-gene-rare-disease>).

Choi pisze: „Możemy wyobrazić sobie przyszłość, w której takie informacje staną się częścią rutynowych badań pacjentów z podejrzeniem chorób genetycznych, u których diagnoza jest niepewna”.

Źródło: PNAS 10.1073/pnas.0910672106

[Tekst oryginału](http://scienceblogs.com/notrocketscience/2009/10/genome_sequencing_reverses_a_faulty_diagnosis_for_a_genetic.php) (http://scienceblogs.com/notrocketscience/2009/10/genome_sequencing_reverses_a_faulty_diagnosis_for_a_genetic.php).

Not Exactly Rocket Science, 20 października 2009

Ed Yong

Mieszka w Londynie i pracuje w Cancer Research UK. Jego blog „Not Exactly Rocket Science” jest próbą zainteresowania nauką szerszej rzeszy czytelników poprzez unikanie żargonu i przystępną prezentację.

[Strona www autora](#)

[Pokaż inne teksty autora](#)



(Publikacja: 01-11-2009)

[Oryginał.](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,6910) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,6910>)

Contents Copyright © 2000-2009 Mariusz Agnosiewicz

Programming Copyright © 2001-2009 Michał Przech

Autorem portalu Racjonalista.pl jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.

Właścicielami portalu są Mariusz Agnosiewicz oraz Autor.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane

w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tego portalu i jakiegokolwiek jego części.

Wszystkie strony tego portalu, wliczając w to strukturę katalogów, skrypty oraz inne programy komputerowe, zostały wytworzone i są administrowane przez Autora.

Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tego portalu oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tego portalu i nie korzystać z jego zasobów.

Informacje zawarte na tym portalu przeznaczone są do użytku prywatnego osób odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów portalu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej, w jakiej występuje na portalu. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki zawiera.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych portalu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do redakcja@racjonalista.pl