

Genetikk med utgangspunkt i Parkinson sykdom.

Magne Roland.

Bioteknologi er forskning og utvikling som dreier seg om å lage nye produkter og tilbud ved å bruke mikroorganismer, planter og dyr. Innenfor bioteknologien blir det forsket mye på genteknologi. Genteknologi baserer seg på å studere, isolere og endre arvestoffet DNA. Genmodifisering gir oss uanede muligheter, blant annet i form av å helbrede sykdom og øke matproduksjonen. På den annen side kan genteknologi gi oss ukontrollert spredning av genmodifisert materiale i naturen og til insekter, dyr og mennesker. Det er viktig at denne forskningen kontrolleres og utvikles innenfor etiske rammer som stimulerer de positive sidene, samtidig med at de negative sider bringes under kontroll.

Hvem gir oss våre gener:

Et foster får sine gener fra tre kilder:

- Farens kromosomer i spermene.
- Morens kromosomer i eggcellekjernen.
- Morens mitokondrier i cellens substans utenfor eggcellens kjerne.

Morens tilførsel av DNA til barnet har derfor en liten overvekt i forhold til faren.

Hvordan oppsto livet på jorden.

Livet på jorden oppsto for 4 milliarder år siden. En forskningsgruppe ved *Norsk senter for molekylærmedisin* ved UiO har greid å utvikle levende celler ved å kombinere forskjellig uorganisk materiale. Disse cellene kalles protoceller og er kanskje en bit av puslespillet som kan vise utviklingen fra ikke levende materiale til liv, slik prosessen startet for 4 milliarder år siden, og har fortsatt fortløpende frem til i dag.

Et tilbakeblikk på den biologiske utviklingen:

- For 300 millioner år siden oppsto organismer som var to-kjønnete.
- Slekten *Homo erectus* oppsto i Nord-øst Afrika for ca. 2,5 millioner år siden.
- Slekten *Homo sapiens* oppsto i det samme området for 150-200 tusen år siden.
- På sin vandring kom slekten *Homo sapiens* til Europa for 70 000 år siden.
- *Homo sapiens* utryddet de konkurrerende slekter på grunn av sin genetiske overlegenhet, som var en konsekvens av en kontinuerlig utvikling.
- *Homo sapiens* utviklet sin genetiske overlegenhet gjennom systematisk intern seleksjon. Svake individer ble fjernet.
- I Europa møtte *Homo sapiens* *Homo neanderthalis*. Resultatet er at vi har noen få prosent av våre gener fra neanderthalerne.
- *Homo sapiens* er i dag et resultat av en 200 000 år lang genetisk seleksjon.

Noen eksempler på den biologiske kompleksitet i menneskekroppen:

- Menneskekroppen består angivelig av 30-40 trillioner celler.
- I hjernen er det 100-130 milliarder neuroner. Dette betyr at det er like mange celler i hjernen. I tillegg skal det angivelig være 1 trillion andre celler.
- I hver celle finnes en cellekjerne som inneholder en DNA-kjede.

- I hver celle finnes ca. 6 milliarder basepar.
- Mennesket har 23 x 2 kromosomer.
- Genomet ble kartlagt i 2013.
- Arvestoffet består av ca. 3 milliarder byggestener.
- Arvestoffet er ordnet i kodet rekkefølge og utgjør ca. 25-30 tusen gener.
- Til en hver tid er ca. 15-20 % av genene aktive og resten inaktive. Ytre og indre påvirkninger avgjør hvilke gener som til enhver tid er aktive: EPIGENETIKK.
- Innenfor hver celle skjer hvert sekund flere titalls tusen biokjemiske reaksjoner, noen hevder hundre tusener.

METODER SOM KAN DIAGNOSTISERE/ BEHANDLE SYKDOM.

NIPT. (None-Invasive Prenatal Testing).

Blodprøve som tas av den gravide i 9-11 svangerskapsuke. Fra morens blod isoleres celler som stammer fra fosteret. Undersøkelser av disse cellene forteller i dag mye om fosterets DNA og mulige funksjonsavvik. Testen blir stadig mer treffsikker, slik at det meste av fosterets genetiske egenskaper snart kan avsløres på et svært tidlig stadium.

NIPT-testen er omdiskutert da den i dag og i fremtiden vil kunne avsløre mange ønskede/uønskede egenskaper som går på vanlige fysiske egenskaper som kjønn, hårfarge og utseende. Dette ved siden av disposisjoner for kroniske sykdommer uten at det i dag finnes behandlingstilbud.

HVILKE KONSEKVENSER FÅR DET FOR FOSTERET NÅR NIPT KAN PÅVISE PARKINSONS SYKDOM TIDLIG I SVANGERSKAPET UTEN AT DET FINNES TERAPEUTISKE TILBUD?

PGD. Preimplantasjonsdiagnostikk. (Preimplantation Genetic Diagnosis).

Metoden innebærer at det befruktede egg undersøkes før det føres inn i livmoren. (IVF-metoden for befruktning anvendes). Et mål med metoden er å redusere risikoen for å videreføre alvorlig, arvelig sykdom eller utviklingshemning fra foreldre til et fremtidig barn.

- Metoden sikrer at implantert embryo ikke har arvelig sykdom som foreldrene er bærere av.
- Befruktede egg som har genfeil kan lagres, brukes til forskning eller destrueres.
- I Norge er PGD kun tillatt brukt til par der en eller begge er bærere av arvelig sykdom, og hvor faren er stor for at denne kan overføres til barnet.
- Det knyttes mange etiske problemstillinger til metoden i dag.
- *HVILKE KONSEKVENSER FÅR DET HVIS PGD KAN PÅVISE PARKINSONS SYKDOM HOS DET BEFRUKTEDE EGG UTEN AT DET FINNES NOEN TERAPEUTISKE TILBUD ?*

CRISPR-metoden. Molekylær gensaks.

(Clustered regularly interspaced short palindromic repeats):

CRISPR betegner en teknologisk metode der det gjøres målrettede endringer i cellenes DNA, såkalt genredigering. Håpet er at metoden kan klippe bort sykdomsbærende gener og erstatte dem med friske. Ved utvikling av metoden trengs befruktede egg.

Ved metoden brukes molekyler fra mikroorganismers immunforsvar som verktøy. Metoden brukes allerede i forskning, utvikling av medisiner, industriell bioteknologi og matproduksjon. Ved å benytte denne metoden kan man ta vekk uønsket DNA-materiale og

erstatte det med nytt, d.v.s. bytte ut sykdomsgivende genmateriale med en frisk DNA-sekvens.

Fordi metoden i utgangspunktet benytter et befruktet menneskeegg er den av flere grunner kontroversiell. Ikke minst fordi endringen i genmaterialet overføres til alle celler i den fremtidige kroppen, også kjønnscellene. Dermed vil genredigeringen gå i arv.

VED Å UTVIKLE METODEN VIDERE KAN DEN VÆRE AV STOR INTERESSE I FREMTIDIG BEHANDLING AV PARKINSONS SYKDOM.

CRISPR-metoden i behandling av kreft. I fremtiden også Parkinsons sykdom?

Ved CRISPR-metoden, slik den er beskrevet ovenfor, brukes som nevnt celler fra genomet både i forskning og ved eventuell fremtidig «helbredelse» av genetisk betinget sykdom. Et mål er at metoden også kan brukes til å genredigere syke cellegrupper i individet, uten å påvirke friske celler i alle andre organer. Her har forskerne kommet lengst når det gjelder behandling av enkelte kreftformer. Men det er ikke utenkelig at Parkinsons sykdom kan helbredes en gang i fremtiden ved å genredigere celler i Stratum Nigra selektivt.

I behandling av enkelte typer leukemi brukes genmodifiserte T-celler (lymfocytter) fra pasienten som skal. T-cellene «programmeres» til å produsere en ny type immunreseptor og ikke den endogene T-cellereseptoren som opprinnelig var i cellen. Ved transfusjon av de genmodifiserte T-cellene tilbake i pasienten er disse i stand til å finne og drepe kreftcellene, uten å skade eller endre andre celler i kroppen. *Kanskje en tilsvarende metode, med bakgrunn i CRISPR teknologi, en gang i fremtiden kan oppsøke og endre DNA materialet i skadene dopaminproduserende celler hos parkinsonister, uten å påvirke andre celler i kroppen.*

MANGE FORSKERE MENER AT DETTE VIL KUNNE BLI EN HELBREDENDE BEHANDLINGSFORM AV PARKINSONS SYKDOM I FREMTIDEN.

CRISPR-metoden og etiske utfordringer:

CRISPR-metoden kan utvikles uendelig, til godt og vondt. Det kan nevnes at enkelte forskere har greid å bruke metoden til å utvikle spermier av hudceller fra hunnmus. Ved å befrukte hunnmus med disse spermene (som stammer fra en annen hunnmus) er det født normale musunger som i voksen alder selv har født nye musunger etter «normal» befruktning fra hannmus. Dette viser at det sannsynligvis ikke er grenser for hva metoden kan oppnå.

VED Å PRIORITERE DE RIKTIGE FORSKNINGSOPPGAVENE KAN DET VÆRE HÅP FOR HELBREDELSE AV FREMTIDIGE PARKINSONPASIENTER.

Stamcelleterapi:

Når et menneskeembryo er 5-6 dager gammelt består det av et lite antall stamceller som kalles *embryonale stamceller/pluripotente stamceller*. Disse stamcellene kan utvikle seg til over 220 forskjellige celletypene som finnes i individets kropp.

I laboratoriet kan pluripotente stamceller vokse og dele seg i årevis uten å spesialisere seg. En stamcellekultur kan dermed leve henimot «evig» i laboratoriet. Det samme er tilfelle med embryonale pluripotente stamceller i blodbanen i kroppen vår. De ligger der som reserveceller. Ved behov vil de øke takten på celledelingen og «spesialisere seg» til den type celler som kroppen har behov for.

I 2006 greide en japansk forsker å omprogrammere modne, spesialiserte hudceller til maternelle stamceller. Disse stamcellene, med utgangspunkt i spesialiserte hudceller, hadde samme egenskaper som embryonale/pluripotente stamceller fra embryoer. De kalles *induserte pluripotente stamceller (IPS)*. I forskning og utvikling er det en stor fordel at disse celler har utgangspunkt i hudceller og ikke embryoer. De er lettere å få tak i, og de representerer ikke de samme etiske betenkeligheter.

Stamcelleforskning har skutt fart de senere årene. Det kan lages kunstige organer som små nyrer og hjerter. Teoretisk kan alle kroppens organer lages i miniatyr. Det er allerede laget levende musunger og «kunstige» embryoer til mange arter pattedyr.

Stamcelleforskning har gitt oss ny kunnskap om hva som skjer når celler spesialiserer seg og organer dannes. Opprinnelig trodde fagmiljøene at stamcelleterapi ville gi et snarlig gjennombrudd i helbredelse av f.eks. Parkinsons sykdom. Teoretisk, men også praktisk, kan det utvikles dopaminproduserende celler fra individets egne induserte pluripotente stamceller. Men hvordan disse cellene skal kunne selektivt erstatte skadede eller døende celler i Stratum Nigra er uklart. *DET ER I DAG TVIL OM STAMCELLEFORSKNING VIL GI DE FORVENTEDE RESULTATER FOR PARKINSON-PASIENTER.*

Avsluttende kommentarer:

Professor Yuval Noah Harari ved Det hebraiske universitet i Jerusalem hevder at vi i fremtiden kan greie å utvikle bioteknologien slik at vi faktisk kan endre vår rase Homo sapiens til det ugjenkjennelige. Ved avansert bruk av CRISPR-metoden kan det muligens i fremtiden utvikles mennesker med stor muskelmasse som utkonkurrerer «vanlige» mennesker. Det kan utvikles fremtidige mennesker med ekstrem intelligens, og aldringsprosessen kan fjernes slik at vi dobler levealderen.

Vi kan bli i stand til å endre individers genmateriale både med utgangspunkt i maternelle pluaripotente stamceller og induserte pluripotente stamceller.

Ved å kombinere CRISPR-metoden og stamcelleforskning kan det oppnås resultater som vi i dag ikke kan fatte med vår fantasi. Dette betyr at det er svært viktig at den etiske vurdering av hva som er nyttig og formålstjenlig må gå foran forskningens og menneskehetens streben etter det utenkelige og «fullkomne».

Noe som vil være av stor positiv betydning er blant annet å utvikle videre CRISPR-metoden slik at den kan genredigere syke cellegrupper hos stadig flere pasientgrupper, og de dermed blir friske. Dette ved å påvirke celler kun i det syke organ. Videre at spesialiserte stamceller målrettet kan erstatte døde cellegrupper i et organ, uten å påvirke friske celler i andre organer. Eksempler på dette kan være dopaminproduserende celler ved Parkinsons sykdom.

Med utgangspunkt i CRISPR-metoden bør parkinsonpasienter ha store forhåpninger om at forskningen er på rett vei, og at det vil finnes helbredende behandling i fremtiden. Vi får håpe at fremtiden snart vil innhente oss.