



civilizace

Tvůrcem už není jen Bůh

Blížíme se k okamžiku, kdy bude možné změnou genů
vylepšit člověka nebo vyhladit biologický druh

MARTIN UHLÍŘ

V

e vědeckém časopise Nature se objevil neobvykle osobní text. Napsala jej americká strukturní biologka Jennifer Doudna, která před několika lety stála u zrodu převratného objevu v oblasti genetického inženýrství. „Už na jaře 2014 jsem nemohla v noci spát a přemýšlela jsem o tom, zda je ospravedlnitelné, abych zůstala mimo etickou bouři, která se rozpoutala kolem technologie, již jsem pomohla vytvořit,“ svěřila se v prosinci čtenářům.

Modifikace genů nejsou ničím novým. Upravené zemědělské plodiny vznikají v laboratořích už dvě dekády, u některých chorob umějí lékaři vyměňovat nebo spravovat vadné geny přímo v tělesných buňkách pacienta. Technologie, kterou Jennifer Doudna zmiňuje, je však natolik rychlá a levná, že během pouhých tří let stihla většinu dosavadních postupů poslat do starého železa. Ani skutečnost, že ji časopis Science vyhlásil za vědecký průlom loňského roku, nevystihuje, jak dramatickou proměnu přináší.

Myš s imunitou rostliny

Celý příběh začal v roce 2005. Na vědkyni se tehdy obrátila se žádostí o pomoc kolegyně, která se zabývala podivnými mikrobry žijícími v kyselém prostředí opuštěného zinkového dolu. V jejich dědičné informaci byly nalezeny zvláštní, opakující se krátké sekvence, jež získaly označení CRISPR. Postupně se začalo ukazovat, že bakteriím slouží jako návod pro konstrukci zbraní proti virům. Bakterie si uchovává památku na úseky dědičné informace dávných virových útočníků – a pokud ji daný virus napadne znovu, sestrojí pomocí sekvencí CRISPR nástroje, které dědičnou informaci vetřelce rozstříhají a zničí.

Jennifer Doudna zajímalo, jak přesně obrana probíhá. „Byla to jedna z nejpodivnějších věcí, na které jsem kdy pracovala,“ řekla nedávno listu The New York Times. Aby tomu přišla na kloub, začala spolupracovat s francouzskou mikrobioložkou Emmanuelle Charpentierovou, jež se sekvencemi CRISPR zabývala také. Obě vědkyně, dnes už jasné kandidátky na Nobelovu cenu, si brzy uvědomily, že tato sada „chirurgických nástrojů“ dovede víc než vyřazovat z provozu cizí dědičnou informaci; umí také DNA velmi přesně „editovat“. Lze pomocí ní umrtvovat, nebo naopak aktivovat geny, dokonce může sloužit jako přesně naváděné nůžky, které řetězec dědičné informace v požadovaném místě rozstříhnou a vloží do něj sekvenci připravenou uměle v laboratoři.

Před třemi lety se ukázalo, že by nový postup mohl fungovat nejen u bakterií, ale i v savčích buňkách, a technologie začala do-



Dostanou Nobelovu cenu už letos, nebo až napřesrok? (Emmanuelle Charpentierová – vlevo – a Jennifer Doudna)

bývat svět. „Genové manipulace savců, hlavně myši, dříve stály desítky tisíc dolarů a byla to práce pro jednoho člověka na mnoho měsíců i let. Dnes to díky nové technologii zvládne student během semestru za zlomek ceny,“ vysvětluje Petr Svoboda, který postup používá v Ústavu molekulární genetiky AV ČR.

V lékařském výzkumu již metoda přinesla první výsledky, i když zatím jen v laboratořích. Ve Spojených státech se loni například podařilo zlepšit zdravotní stav myši trpících Duchennovou svalovou dystrofií, vzácnou dědičnou chorobou, která existuje i u lidí a je smrtelná. Technologie by také teoreticky mohla vyhledávat a ničit DNA rakovinných buněk přímo v těle pacientů nebo navždy vystříhnout virus HIV z dědičné informace nakaženého.

Rovněž přenos zvířecích orgánů na člověka se díky ní možná přesune z říše sci-fi do reality: organismus prasete se tomu lidskému na úrovni buněk velmi podobá, v dědičné informaci má však zabudovány zbytky pradávných virů, jež lidské tělo nezná a které by se v příjemci prasečího srdce či ledvin mohly probudit k životu. Známý harvardský genetik George Church však nedávno pomocí CRISPR vymazal z prasečího genomu 62 nebezpečných sekvencí a je možné, že časem vytvoří prase, které žádné virové „trojské koně“ ve své DNA mít nebude.

Neprobádanou cestou se vydal také tým Petra Svobody: snaží se probudit u myši prastarý imunitní systém, který funguje třeba u rostlin či hmyzu, ale v savčích buňkách spí. Zatím taková myš ještě neexistuje, narodit by se však mohla už v nejbližších týdnech. A vědce zajímá, zda a jak dokážou oba mechanismy obrany proti infekcím – prastarý i současný – vzájemně koexistovat. Bude takové zvíře například odolnější proti virům? V první fázi chce Svobodův tým otestovat reakci myši na viry způsobující encefalitidu nebo záněty slinivky.

Svaly na přání

Každá mince má ovšem dvě strany a Jennifer Doudna byla jednou z prvních, kdo si to uvědomil. Část jejích obav se týkala bezpečnosti. Na jedné klinice pro výzkum rakoviny v New Yorku byla svědkem až příliš odvážného experimentu: virus dopravoval do myšního organismu CRISPR, který měl v buňkách zvířete vyvolat zhoubné mutace vhodné pro výzkum rakoviny plic. Problém byl v tom, že myš virus s CRISPR vdechovala. Nepatrná chyba při sestavování genetického kódu vyvolávajícího mutace by tak vedla ke konstruktu, který by dokázal vnést rakovinu do plic člověka. „Připadalo mi neuvěřitelně děsivé, že něco takového dělají studenti a doktorandi,“ řekla tehdy vědkyně Nature. „Je důležité, aby si lidé uvědomili, co tahle technologie dokáže.“

Druhým důvodem pochybností byly vlastní etické otázky. Každý den nacházela v poště informace o dalších způsobech použití nové metody. Vznikla třeba modifikovaná jateční prasata a kozy s abnormálním množstvím svalové hmoty nebo stejně mutovaní psi plemene bigl – jacísi „psi Schwarzeneggerové“. Prestižní čínský výzkumný ústav BGI oznámil, že nabízí k prodeji dospělá prasátka o velikosti králíků coby domácí mazlíčky (byla sice vytvořena starší metodou TALEN, nicméně pokud by se na trhu uchytila, pomocí nového postupu by šlo dosáhnout cíle rychleji a levněji).

Jednoho dne pak měla Jennifer Doudna v e-mailu novinářskou prosbu o vyjádření se zvláštním obsahem: žurnalista ji upozorňoval, že čímžší vědci modifikovali embryo makaka jáv-

PSI, NŮŽKY A ZÁPLATA

Systém nazývaný CRISPR-Cas9 se skládá z jakéhosi slídicího psa v podobě krátkého úseku RNA, který „vyčítá“ v dědičné informaci například myši místo, jež vědci chtějí modifikovat. Na „slídicího psa“ je přítom navázán enzym Cas9, který funguje jako nůžky – na daném místě přerušuje myši DNA, čímž může třeba vyřadit z provozu určitý gen. Pokus lze ovšem navrhnout i tak, aby se po přerušení DNA spustila opravná mašinerie buňky, přičemž vědci zároveň dodají „záplatu“ obsahující změnu, již chtějí do dědičné informace vnést. Tytéž „nůžky“ a „záplatu“ lze přitom kombinovat s různými „slídicími psy“, takže dostáváme sadu nástrojů pro snadnou modifikaci DNA na různých, přesně určených místech.



Chceme probudit v myši prastarý imunitní systém. (Petr Svoboda)

ského, opice geneticky velmi blízké člověku, vložili jej do dělohy a nechali dozrát v mládě. Narozené opičky měly mutaci prakticky ve všech buňkách včetně spermií a vajíček, což znamená, že kdyby jim bylo dovoleno se rozmnožovat, předávaly by ji do dalších generací. „Zírala jsem z okna své pracovny přes Sanfranciský záliv a ptala jsem se sama sebe, jak se budu cítit, až mi zavolá nějaký reportér s tím, že bylo podobným způsobem modifikováno lidské embryo,“ napsala vědkyně.

Na tu chvíli čekala pouhý rok. Tým vědců z univerzity v čínském Kantonu se pokusil opravit v lidském embryu gen, který způsobuje beta-talasémii, dědičnou poruchu tvorby krevního barviva hemoglobinu. Vytvořil geneticky modifikované lidské embryo a překročil tak linii, jež zatím byla tabu. Dosud u člověka vědci modifikovali pouze tělesné buňky, které bez následků zaniknou se smrtí pacienta, tentokrát však šlo o lidský zárodek; a kdyby se z podobného experimentu narodilo dítě, první skutečný GM člověk, pak by podobně jako makaci nesl mutaci ve všech buňkách včetně pohlavních a v dospělosti by ji šířil na potomky. Lidský genetický kód by byl nenávratně pozměněn.

Otevřela by se tím cesta nejen k napravování různých defektů v dědičné informaci, ale také k vylepšování lidí. Například mutace vyvolaná u biglů, po níž zvířeti abnormálně rostou svaly, se v přírodě vyskytuje i přirozeně. Vněst ji do lidského genomu by v budoucnu – až se technologii podaří zkrotit na-

Star Wars

Vojtěch Kotecký

Americká prerie před 13 tisíci lety musela vypadat jako velkolepá menagerie. Toulala se tu stáda koní, mastodonti a tři druhy mamutů. Nebo gepardi, lvi a šavlozubí tygři, velbloudi i lamy a metrákový bobr.

Nicméně mým favoritem je lenochod *Megalonyx*. Představujete si zvířátko, co visí ze stromu hlavou dolů, pochoduje asi metr za hodinu a kožich mu porůstají řasy? Tak to si představujete špatně. Tihle týpci se ze všeho nejvíce podobali asi Žvejkovci, chlupatě oblutě z *Hvězdných válek*. Jenom že měli ocas, delší čumák a nebyli velcí asi jako Harrison Ford, nýbrž třímetroví a vážili tunu. Seděli na zemi a pochutnávali si na větvích kolen.

Načez tenhle tvor najednou zmizel. Vědci vymírání přičítali prudké proměně klimatu na konci ledové doby. Až v šedesátých letech si americký zoolog Paul Martin všiml, že konec americké megafauny se nápadně shoduje s prvním indiánským osídlením. A že se totéž stalo i ledaskde jinde. Vakolvi a obří klokani v Austrálii. Skoro čtyřmetroví ptáci na Novém Zélandu i Madagaskaru nebo lemury s rozměry gorily. Na každém místě vymřeli jindy, ale všichni náhle a všichni, nastojte, chvíli po příchodu lidí.

Vědci léta pátrají, kdo to tedy byl. Prozatím mi verdikt zní: v Americe nebo Austrálii asi nějaká kombinace lovců a podnebí, na ostrovech nesporně lidé. A oni také v pozdějších miléních připravili evropskou krajinu o velké šelmy i stáda zubrů, koní či praturů a vylovili miliony velryb z oceánů.

Každopádně globální úbytek megafauny patří mezi největší příběhy minulých tisíciletí. Africká stáda, prérijní bizoni nebo sloni v Indii jsou už jenom ubožáci pozůstatci. Krajina je proto chudší, ale také jiná. Velcí savci jí přímo formovali – roznášeli semena stromů a vypásáním utvářeli střídaní pralesů a stepi; šelmy to všechno regulovaly. Proto je tolik důležité, že se opět objevují vlci. Nebo že organizace Česká krajina vrací zubry, koně a příbuzné pratury do opuštěných míst na Nymbursku. Pokud chceme na několika místech obnovit kousky tuzemské divočiny, velká zvířata do ní nezbytně patří. ☉

Autor pracuje v institutu Gleboři.



tolik, aby dělala s DNA pouze to, co má, a nenarušovala ji zároveň na neplánovaných místech – nemusel být velký problém.

Čínští vědci pracovali s neživotaschopným embryem, takže pokus nemohl skončit narozením dítěte. Sami navíc přiznali, že se experiment nezdařil a byl předčasný. Přesto se výzkum rozbíhá. Podobný pokus se chystá v Británii, kde vědci hodlají v den starém lidském embryu vyřadit z provozu čtyři geny důležité pro jeho vývoj a pozorovat, co se stane. Žádný zákaz se nechystá ani v USA: nedávny summit vědců a bioetiků překvapivě dal experimentům zelenou.

Stepní požár

Zatím je zakázáno nechat modifikované embryo dozrát v člověka. Výroba dětí s předpoklady stát se šampiony v těžké atletice je tedy nejspíš ještě vzdálená. Ale je tu jiný problém. Spočívá v použití nové technologie způsobem, který už názvem – mutagenní řetězová reakce – jako by vypadal z amerického katastrofického filmu.

Již léta se vědci snaží nalézt způsob, jak pomocí genetického inženýrství oslabit či zničit například komáry roznášející malárii nebo horečku dengue. Zatím se jim to příliš nedařilo, protože mutaci, kterou jim vložili do genomu, zdědila vždy pouze zhruba polovina potomků pozmeněného jedince, a měla proto tendenci se z populace rychle vytratit. Nyní však lze díky technologii CRISPR dosáhnout toho, aby mutaci zdědili prakticky všichni potomci: upravený chromozom dokáže pozmenit i svůj „zdravý“ protějšek, takže nový jedinec už jiný než mutovaný gen prostě nemá. Genetická změna se pak šíří jako stepní požár a během několika generací může v dané oblasti postihnout všechny jedince příslušného druhu.

Na Kalifornské univerzitě tak vznikl komár, který má v genech uloženu rezistenci proti malarickému parazitu, a nemůže nemoc přenášet na člověka. Pokud by byl v Indii, kde se přirozeně vyskytuje, vypuštěn do volné přírody, nejspíš by dokázal pozmenit všechny volně žijící malarické komáry svého druhu a značně tak omezit šíření malárie. Jiný tým z Británie zmutoval druh malarického komára ze subsaharské Afriky způsobem, který jeho samičím brání vytvářet vajíčka, takže se nemohou rozmnožovat.

Vědci tedy mají v rukou nástroj, který by zřejmě dovedl pozmenit, či dokonce vyhladit rozsáhlou populaci volně žijících živočichů. Co by to ale vyvolalo? „Existuje práce, jež ukazuje, že různé druhy komárů mají tendenci se navzájem křížit. Co když se mutace přenesou na druh, který hraje v ekosystému důležitou roli?“ formuluje pro *Respekt* jednu z hlavních námitek Todd Kuiken z Wilsonova centra ve Washingtonu, nezávislého think tanku, jenž zkoumá mimo jiné dopady nových technologií.

A jsou tu i další obavy, především z toho, že živočich s touto dynamitou patronou v genech unikne z laboratoře neplánovaně. Znepokojení ostatně před dvěma lety vyvolal hned jeden z prvních experimentů s „fetišovou reakcí“, kdy vědci vytvořili octomilky, drobné mušky, které je těžké udržet pod kontrolou v uzavřených prostorách a v přírodě jich žije nepřebemě množství. Přesto Kuiken není pro zákaz ani moratorium podobných experimentů. Pak by totiž nebylo možné uskutečňovat ani kontrolované terénní testy, jež mohou rizika prozkoumat.

A jelikož se kolem nové technologie žádné další zákazy opravdu nechystají, nezbyvá než spoléhat na to, že si s ní lidstvo nějak poradí. „Dospěli jsme do bodu, kdy – v židovské tradici – již tvůrce není jen Bůh, jsme to i my sami. To přináší obrovskou odpovědnost. Musíme brát v úvahu ctinost, jako je soucit, a vyhnout se tomu, abychom neúmyslně způsobovali bolest a utrpení,“ varuje americká bioetikarka Linda MacDonald Glennová, působící mimo jiné na Kalifornské univerzitě. Převést tato slova do praxe ovlivněné komerčními zájmy i soutěživostí mezi vědeckými týmy bude ovšem velmi těžké. ●

Rožbovor s bioetikarkou L. MacDonald Glennovou, zastánkyní genetických modifikací včetně trvalých změn lidské DNA, naleznete tento týden na Respekt.cz/Zkumavka.

WWW.RESPKCT.CZ/AUDIO