



TRHLINA V STVORENÍ

**ÚPRAVA GÉNOV
A NEPREDSTAVITELNÁ MOC
K RIADENIU EVOLÚCIE**

**JENNIFER A. DOUDNAOVÁ
SAMUEL H. STERNBERG**



Citadella

TRHLINA V STVORENÍ

TRHLINA V STVORENÍ

**ÚPRAVA GÉNOV
A NEPREDSTAVITELNÁ MOC
K RIADENIU EVOLÚCIE**

**JENNIFER A. DOUDNAOVÁ
SAMUEL H. STERNBERG**



Jennifer A. Doudna, Samuel H. Sternberg
Trhlina v stvorení

Original title: A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power
to Control Evolution

Copyright © 2017 by Jennifer A. Doudna and Samuel H. Sternberg.
All rights reserved.

Všetky práva vyhradené. Táto publikácia ani žiadna jej časť nesmie byť
kopírovaná, rozmnožovaná ani inak šírená bez písomného súhlasu vlastníka
autorských práv.

Slovak Edition © Citadella, 2018

Preklad © Ján Dulla

Odborná spolupráca: Prof. RNDr. Peter Račay, PhD.

Redakčná úprava a korektúry: Ľubomír Závada

Návrh obálky a grafická úprava: Mgr. art. Ján Hanušovský

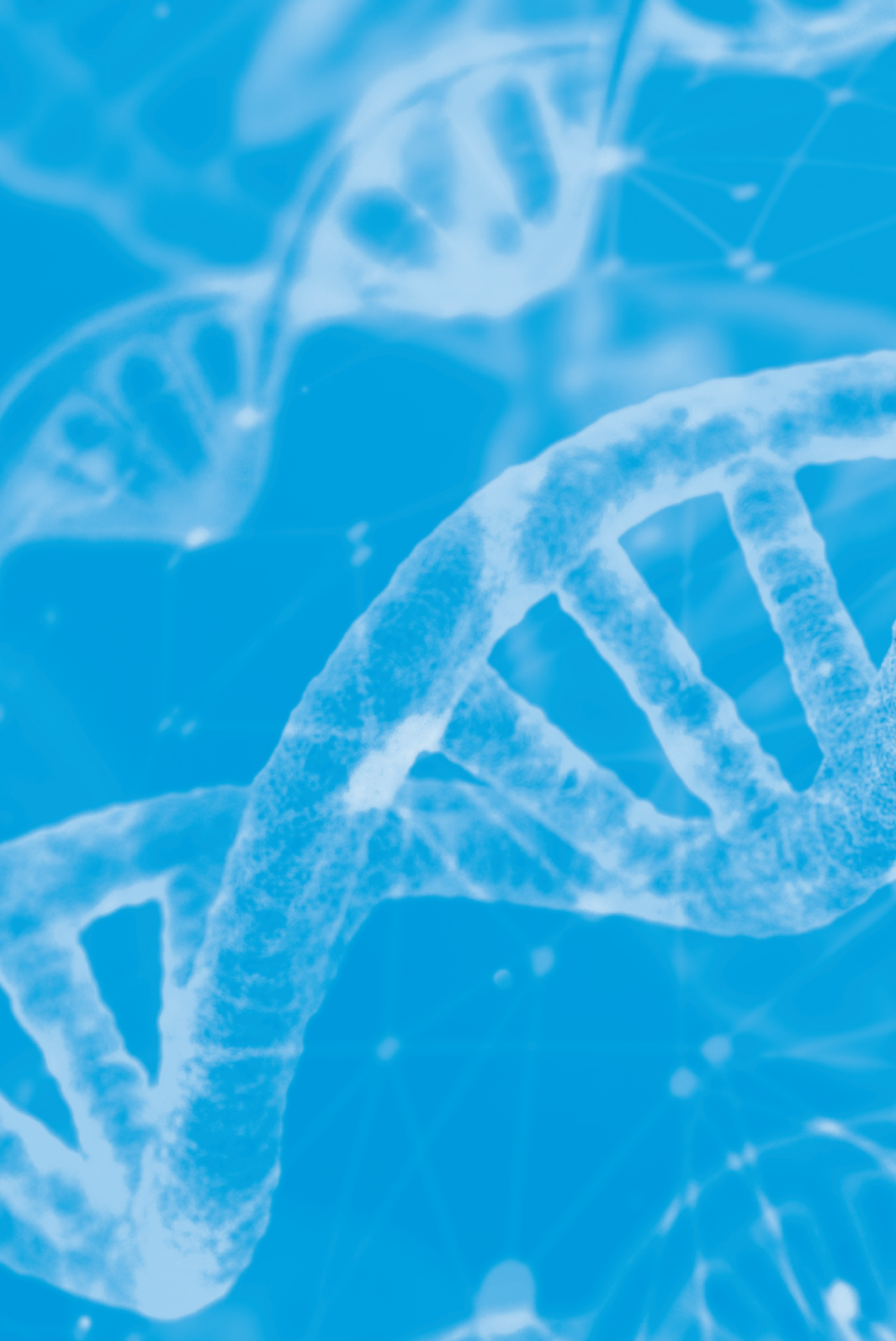
Vydalo vydavateľstvo Citadella v roku 2018

ISBN: 978-80-8182-116-5

*Venované našim rodičom Dorothy a Martinovi Doudnovým (J.A.D.)
a Susanne Nimmrichterovej a Robertovi Sternbergovi (S.H.S.)*

Veda nemá tušenia o tom, za koľko toho vďačí predstavivosti.

– Ralph Waldo Emerson



OBSAH

Úvod: Vlna 11

1. ČASŤ **NÁSTROJ**

- 1. Hľadanie lieku..... 25
- 2. Nová obrana 61
- 3. Lámanie kódu 89
- 4. Velenie a kontrola 119

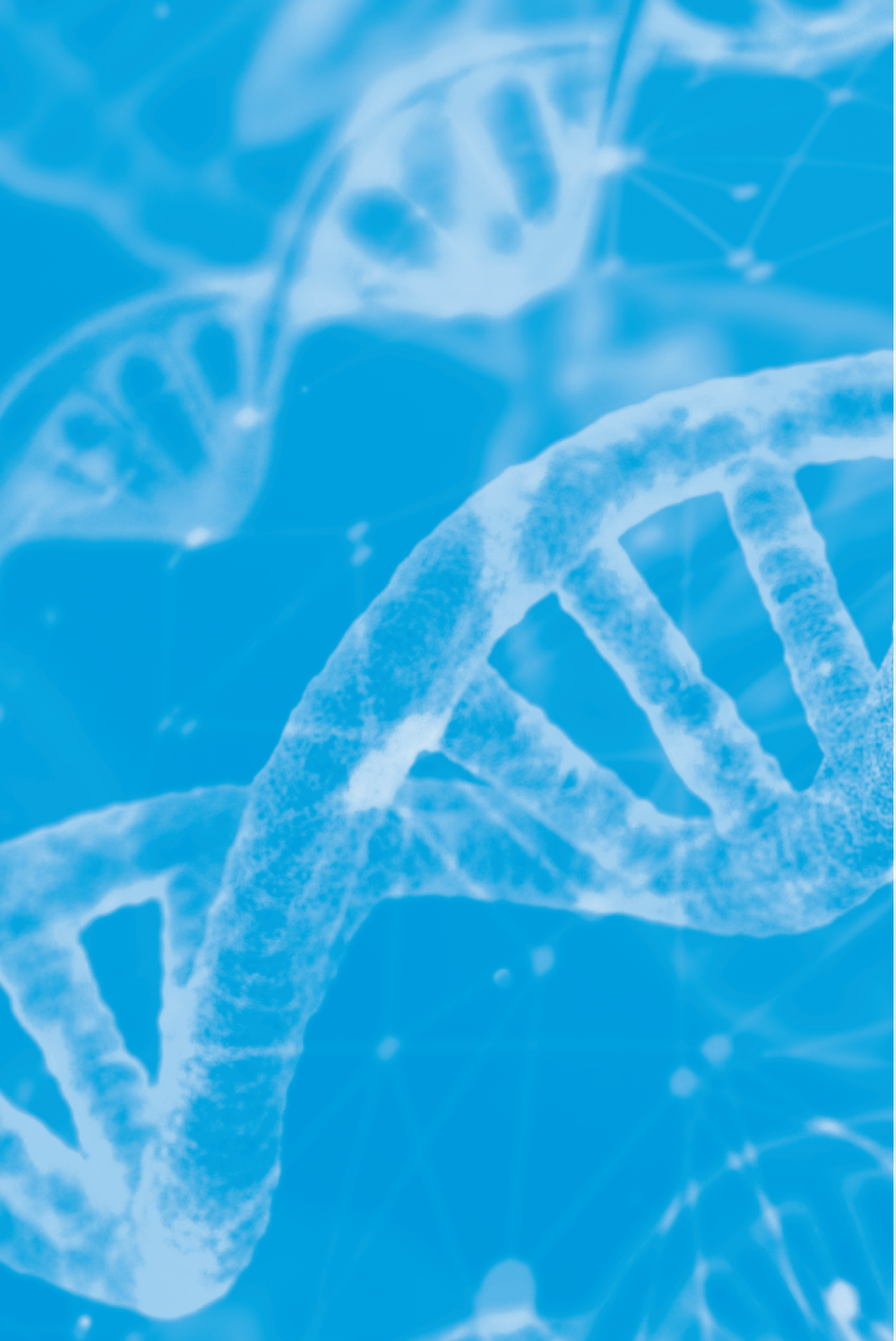
2. ČASŤ **ÚLOHA**

- 5. Zverinec CRISPR..... 153
- 6. Liečiť chorých 195
- 7. Účtovanie..... 229
- 8. Čo nás čaká 263

Záver: Začiatok..... 295

PodĎakovania 303

Odkazy..... 307



ÚVOD: VLNA

VO SVOJOM SNE stojím na pláži.

Naľavo i napravo odo mňa sa popri vode tiahnu dlhé pásy sivo-bieleho piesku, ohraničujúce veľký záliv. Uvedomujem si, že je to pobrežie havajského ostrova, na ktorom som vyrastala: okraj zátoky Hilo, kde som kedysi trávila víkendy s priateľmi pozorovaním pretekov kanói a hľadaním mušlí a sklenených guľiek, ktoré občas vyplavilo na breh more z japonských lodí.

Dnes tu však nie sú na dohľad žiadni priatelia, kanoe ani rybárske lode. Pláž je prázdna, piesok a voda neprirodzene nehybné. Za vlnolamom sa svetlo jemne pohráva s hladinou oceánu, ako keby chcelo utíšiť strach, ktorý v sebe nosím od detstva – strach, ktorý máta každého obyvateľa Hilo, nech je akokoľvek mladý. Moja generácia vyrastala bez očakávania tsunami, všetci sme však videli tie fotky. Vieme, že naše mesto sa nachádza v záplavovej zóne.

Ako na pokyn som ju zahliadla v diaľke. Vlnu.

Sprvu je maličká, no s každou sekundou rastie, dvíhajúc sa predomnou ako stena do nesmiernej výšky, jej spenený hrebeň zakrýva oblohu. Za ňou sú ďalšie vlny a všetky sa valia k pobrežiu.

TRHLINA V STVORENÍ

Som paralyzovaná strachom – ako sa však tsunami približuje, moje zdesenie ustupuje odhodlaniu. Všimam si za sebou malú drevenú chatrč. Je to obydlie môjho priateľa Pua; pred ňou je pohádzaná kopa surfovacích dosiek. Jednu schmatnem a hádzem do vody, veslujem do zátoky okolo vlnolamu a mierim priamo k približujúcim sa vlnám. Skôr než ma zachytí prvá, dokážem ju podplávať a keď sa na druhej strane vynorím, surfujem dolu druhou. V tej chvíli mi dochádza ten výhľad. Je to úžasný pohľad – je tam Mauna Kea a za ňou sa ochranne dvíha nad zálivom a týči k oblohe Mauna Loa.

Prebúdzam sa vo svojej spálni v Berkeley v Kalifornii, tisícky kilometrov od domova svojho detstva.

Je júl 2015 a ja prežívam ten najvzrušujúcejší, najohromujúcejší rok svojho života. Podobné sny ako tento začínam mať pravidelne a pochopenie ich hlbšieho zmyslu mi teraz nerobí problém. Tá pláž je prelud, ale vlny a zmes emócií, ktoré vyvolávajú – strach, nádej a bázeň – sú skutočné až príliš.

Volám sa Jennifer Doudnaová. Som biochemička a väčšinu svojej kariéry som strávila v laboratóriu, venujúc sa výskumu v oblastiach, o ktorých ľudia mimo môjho odboru nikdy nepočuli. Za posledných päť rokov som však začala prichádzať do styku s priekopníckou oblasťou biologických vied, ktorej vývoj sa nedá uzavrieť medzi štyri steny môjho vedeckého výskumného centra. Spolu s mojimi kolegami som bola ťahaná neodolateľnou silou, veľmi podobnou vlne tsunami z môjho sna – len s tým rozdielom, že túto prílivovú vlnu som pomohla vyvolať ja.

V lete roku 2015 rástla biotechnológia, ktorú som len pred pár rokmi pomáhala zakladať, pre mňa nepredstaviteľným tempom. A jej dôsledky boli seizmické – nie iba pre biologické vedy, ale pre všetok život na Zemi.

ÚVOD: VLNA

Táto kniha je jej a mojím príbehom. A tiež vašim. Nepotrvá totiž dlho a dopady tejto technológie zaklopú na dvere aj vám.

Ľudstvo pretvára fyzický svet už celé tisícročia. Dôsledky však neboli nikdy také dramatické ako dnes. Industrializácia spôsobila klimatické zmeny, ohrozujúce ekosystémy na celej zemeguli, čo spolu s ďalšími ľudskými činnosťami urýchlilo úhyn druhov, ničiac rozmanité populácie stvorení, s ktorými spoločne obývame túto Zem. Tieto transformácie inšpirovali geológov k návrhu premenovať túto geologickú dobu na antropocén – epochu ľudstva.

Hlboké, ľudstvom vyvolané zmeny, zažíva aj biologický svet. Celé miliardy rokov postupoval svet podľa Darwinovej teórie evolúcie: organizmy sa vyvíjali prostredníctvom sérií náhodných genetických variácií, z ktorých niektoré priniesli výhody v prežití, súťaži a reprodukcii. Až doteraz sa týmto procesom utvárali aj naše druhy; vlastne, až donedávna sme boli do veľkej miery odkázaní na jeho milosť a nemilosť. Keď sa pred desiatimi tisícmi rokmi objavilo poľnohospodárstvo, začalo ľudstvo ovplyvňovať evolúciu selektívnym pestovaním rastlín a chovom zvierat, počiatočný materiál – náhodné mutácie DNA, vytvárajúce použiteľné genetické variácie – sa stále generovali spontánne a náhodne. V dôsledku toho sa snahy nášho druhu meniť prírodu oddaľovali a stretávali len s čiastočným úspechom.

Dnes je všetko úplne inak. Vedcom sa tento prapôvodný proces podarilo dostať plne pod ľudskú kontrolu. S využitím účinných nástrojov biotechnológie na fušovanie do DNA v živých bunkách dokážu teraz vedci pozmeňovať a racionálne modifikovať genetický kód, ktorý určuje všetky druhy na tejto planéte, vrátane nášho vlastného. A tým najnovším, a pravdepodobne najúčinnjším, nástrojom genetického inžinierstva CRISPR-Cas9 (skrátene CRISPR) sa stal genóm – celý obsah

TRHLINA V STVORENÍ

DNA organizmu, vrátane všetkých jeho génov – upravovateľný takmer rovnako ľahko ako jednoduchý kus textu.

Keďže je známy genetický kód konkrétnej vlastnosti, môžu vedci využívať CRISPR na vkladanie, úpravu alebo vymazanie príslušného génu v genóme doslova každej rastliny či živočícha. Tento proces je ďaleko jednoduchší a účinnejší než ktorákoľvek iná jestvujúca technológia úpravy génov. Prakticky za noc sme sa ocitli na vrchole novej doby genetického inžinierstva a vlády nad biológiou – revolučnej éry, v ktorej sú možnosti limitované len našou kolektívnou predstavivosťou.

Prvou, a zatiaľ najväčšou pokusnou oblasťou pre tento nový nástroj na úpravu génov, bola ríša zvierat. Vedci napríklad využili CRISPR na vytvorenie vylepšenej verzie plemena bígl, vytvoriac psov so schwarzeneggerskou super svalnatou stavbou tela, zmenami jediného písmena génu DNA, ktorý riadi vytváranie svalstva. V inom prípade deaktiváciou génu v prasacom genóme, reagujúceho na rastový hormón, vytvorili vedci mikročipané, prasiatka nie väčšie ako veľké mačky, ktoré je možné predávať ako domácich miláčikov. Niečo podobné spravili vedci s kašmírskymi kozami, upraviac pomocou CRISPR genóm zvierat tak, aby mali viac svalstva (a dávali tak viac mäsa) a dlhšiu srst' (čo znamená viac kašmírových vláken). Genetici používajú CRISPR dokonca aj na zmenu DNA slona indického na niečo, čo sa čoraz viac podobá na DNA mamuta srstnatého, v nádeji, že raz toto vyhynuté zviera znovu vzkriesia.

Medzitým sa technológia CRISPR vo veľkom rozšírila do sveta rastlín na úpravu genómov poľnohospodárskych plodín, dláždiac cestu pokroku v poľnohospodárstve, ktorý by mohol dramaticky zlepšiť stravovanie ľudí a zabezpečiť svetu potravinovú sebestačnosť. Experimenty s úpravou génov vytvorili ryžu, odolnú voči chorobám, pomalšie hnijúce paradajky, sóju s obsahom zdravšieho polynasýteného

tuku a zemiaky s nižšími hladinami silného neurotoxínu. Odborníci na výživu nedosahujú tieto zlepšenia technikami transgeniky – spojením DNA jedného druhu s genómom iného druhu – ale jemne nastavenými genetickými vylepšeniami, vyžadujúcich si zmenu len niekoľkých písmen vlastnej DNA organizmu.

Hoci sú využitia pre flóru a faunu planéty vzrušujúce, najväčší prísľub a zrejme aj hrozbu pre budúcnosť ľudstva predstavuje dosah úpravy génov na náš vlastný druh.

Paradoxne by z použitia CRISPR na zvieratách, či dokonca na hmyze mohli vyplynúť niektoré prínosy pre ľudské zdravie. CRISPR sa používa na „poľudštenie“ DNA ošípaných, vzbudzujúc tým nádeje, že by tieto zvieratá mohli raz slúžiť ako darcovia orgánov pre ľudí. CRISPR sa tiež vkladá do genómov nových rodov komárov, ako súčasť plánu rýchlo zaviesť do populácií divých komárov nové vlastnosti. Vedci dúfajú, že nakoniec vykorenia komármi prenášané choroby, ako sú malária a vírus Zika, či snád' dokonca vyhubia samotné komáre prenášajúce maláriu.

Nástroj CRISPR však ponúka potenciál úpravy a opravy zmutovaných génov pri liečbe mnohých chorôb priamo u ľudských pacientov. Zatiaľ sme dosiahli len záblesk jeho možností, no to, čo sme videli v uplynulých rokoch, je vzrušujúce. U laboratórne pestovaných ľudských buniek sa táto nová technológia úpravy génov, okrem mnohých iných porúch, využila na nápravu mutácií zodpovedných za cystickú fibrózu, kosáčikovitú anémiu, niektoré formy slepoty a ťažkú kombinovanú imunodeficienciu. Také hrdinské činy umožňuje CRISPR vedcom konať vďaka vyhľadávaniu a oprave nesprávnych písmen DNA spomedzi 3,2 miliárd písmen tvoriacimi ľudský genóm, dá sa však použiť aj na výkon ešte zložitejších modifikácií. Bádatelia opravili chyby DNA, spôsobujúce svalovú dystrofiu Ducheneovho typu tým, že vystrihli len

TRHLINA V STVORENÍ

poškodenú oblasť zmutovaného génu a zvyšok ponechali bezo zmeny. V prípade hemofílie typu A využili vedci CRISPR na presné preskúpanie vyše pol milióna písmen DNA, ktoré sú menené v genómoch postihnutých pacientov. Technológia CRISPR by sa mohla využiť dokonca aj na liečbu HIV/AIDS, buď vystrihnutím vírusovej DNA z napadnutých buniek pacienta, alebo takou úpravou pacientovej DNA, aby sa bunky infekcii úplne vyhli.

Zoznam možných liečebných využití úpravy génov nemá konca. Keďže CRISPR umožňuje presnú a relatívne jednoduchú úpravu génov, mení všetky genetické ochorenia – alebo aspoň všetky ochorenia, u ktorých poznáme ich spúšťačiacu mutáciu – na potenciálne liečiteľný cieľ. Lekári už začali liečiť niektoré druhy rakoviny vylepšenými imunitnými bunkami, ktorých genómy boli posilnené upravenými génmi pre pomoc v boji s rakovinovými bunkami. Hoci nás čaká ešte dlhá cesta, kým bude liečba na základe CRISPR bežne dostupná ľudským pacientom, jej potenciál je zrejmý. Úprava génov prináša prísľub liečby, ktorá mení kvalitu života a v niektorých prípadoch aj prísľub lieku na jeho záchranu.

Technológia CRISPR však so sebou nesie aj iné závažné dôsledky: dá sa využiť nielen na liečbu chorôb u živých ľudí, ale aj na prechádzanie chorôb u ľudí, ktorí sa ešte nenarodili. Je taká jednoduchá a účinná, že by ju vedci mohli využiť na zmenu ľudskej zárodočnej línie - prúdu genetických informácií spájajúceho jednu generáciu s tou nasledujúcou. A táto technológia bude bezpochyby – raz, niekde – využitá na zmenu genómu nášho vlastného druhu spôsobmi, ktoré sú dedičné, navždy tak pozmeniac genetickú výbavu ľudstva.

Za predpokladu, že sa úprava génov u ľudí ukáže byť bezpečná a efektívna, mohlo by sa zdať logické, či dokonca výhodnejšie, naprávať choroby spôsobujúce mutácie v čo najranejšej etape života, *skôr*

ako začnú škodlivé gény spôsobovať škody. Len čo sa ale stane možné meniť zmutované gény embrya na „normálne“, vznikne určite aj pokúšenie vylepšovať normálne gény na domnelo kvalitnejšie verzie. Mali by sme začať upravovať gény u nenarodených detí, aby sme znížili ich celoživotné riziko srdcového ochorenia, Alzheimerovej choroby, cukrovky či rakoviny? A čo tak vybaviť nenarodené deti prospešnými vlastnosťami, napríklad väčšou silou a zlepšenými poznávacími schopnosťami, alebo zmeniť ich fyzické znaky, ako sú farba očí a vlasov? Hľadanie dokonalosti sa zdá byť takmer súčasťou ľudskej povahy, keď sa ale vydáme touto cestou do pekla, nemusí sa nám páčiť, kde skončíme.

Problém spočíva v tomto: za zhruba stotisíc rokov existencie súčasných ľudí sa genóm *Homo sapiens* utváral spoločnými silami náhodných mutácií a prirodzeného výberu. Teraz, po prvýkrát vôbec, máme schopnosť upravovať nielen DNA každej živej ľudskej bytosti, ale aj DNA budúcich generácií – v podstate riadiť evolúciu nášho vlastného druhu. V histórii života na Zemi ide o niečo bezprecedentné, niečo, čo presahuje naše chápanie. A núti nás to klásť si absurdnú, no zásadnú otázku: Čo sa my, svárliivý druh, ktorého príslušníci majú skoro na všetko odlišné názory, rozhodneme s touto úžasnou mocou urobiť?

Riadenie evolúcie ľudského druhu mi v roku 2012, kedy som spolu so svojimi kolegami uverejnili štúdiu, ktorá vytvorila základ pre technológiu úpravy génov CRISPR, ani nezišlo na um. Napokon, naša práca bola spočiatku motivovaná zvedavosťou o vonkoncom nesúvisiacu tému: spôsob, akým sa baktérie bránia pred vírusovou infekciou. Okamžite nám bola jasná aj užitočnosť tohto istého nástroja pre vykonávanie úprav DNA u iných druhov buniek, vrátane tých ľudských. A pri širokom zavádzaní a rýchlom vývoji technológie som sa už dlhšie nemohla vyhýbať boju s početnými dôsledkami našej práce.