

Genové manipulace

Antonín Šípek

Studijní kruh: 3007

Akademický rok. 2006/2007

Genové manipulace jsou fenoménem, který začal hýbat vědeckými kruhy a veřejným míněním ve druhé polovině dvacátého století. Jedná se o pojem, který u laické veřejnosti vzbuzuje rozporuplné pocity a postoje. Nutno podotknout, že rozpory ohledně využitelnosti a oprávněnosti různých metod panují i mezi odborníky.

Co to vlastně genové manipulace jsou. Jedná se o heterogenní skupinu různých metod, jejichž jednotícím hlediskem je pozměňování genetické informace. Největším přínosem pro genové manipulace byl samozřejmě rozvoj genetického inženýrství, jehož metody využívají biotechnologických metod pro přímé pozměňování genetické informace. Nicméně samotné genetické inženýrství je pouze podmnožinou všech genových manipulací, neboť nezahrnuje metody, kdy nemanipulujeme přímo s dědičnou informací, ale pouze s organizmem (cílené křížení, některé metody cílené mutagenese).

Zatímco křížení různých živočišných i rostlinných druhů je lidstvu známé již po řadu staletí, metody genetického inženýrství jsou vesměs nové a veřejnost na ně stále nemá ustálený názor. V této souvislosti je třeba připomenout, že většina lidí má (bohužel) stále o genetice a genetickém inženýrství velmi nejasné představy, což umožňuje nerušené šíření řady dezinformací. Odvěkou pravdou je, že neznalost situace ještě nezabrání lidem utvořit si vlastní názor. Většinou se v médiích uplatňují dva hlavní vyhraněné proudy – jeden, pro nějž genové manipulace znamenají cestu do pekel a druhý, pro který představují jedinou šanci na záchranu lidstva. Situace sice není nikdy takto vyhraněně černobílá, nicméně nejvíce jsou (jako ostatně vždy) slyšet nejradiálnější skupiny (ať již vědců, nebo různých organizací), vede to i k silné polarizaci společnosti na zastánce a odpůrce, přičemž počet lidí bez jasného názoru je relativně nižší než v případě jiných témat, u kterých není situace vykreslována natolik černobíle. A jelikož v atmosféře neznalosti (v souladu s pravidlem, že nejvíce se bojíme neznámého) se více úspěšným stává proud odpůrců, dovoluji si tvrdit, že většina lidí se dnes ke genovým manipulacím jako celku staví víceméně negativně.

Jak jsem se již zmínil, množina genových manipulací zahrnuje velké množství různých biotechnologických metod, z nichž mnohé jsou dnes již ve velkém využívány a to většinou bez negativního pohledu veřejnosti (která si však konkrétní metodu často s genovými manipulacemi vůbec nespojí). Pokud by byl lidem více vysvětlen konkrétní princip a konkrétní smysl příslušné metody, určitě by se zmenšil počet jejich odpůrců, minimálně o některé z těch, kteří genové manipulace již apriori odsuzují. Osvěta v oblasti genových manipulací (a biotechnologií) obecně však u nás v ČR poněkud vázne, což může být na škodu nejen vědeckým skupinám, ale i populaci jako takové. Na druhou stranu je proud kritický vůči genovým manipulacím svým způsobem užitečný, protože tvoří „bezpečnostní pojistku“ vůči přílišně optimisticky naladěným vědeckým skupinám, jejichž postupy ve výzkumu musí být podrobovány neustálé kontrole. Některé metody totiž mohou být citlivé jak již z etického, tak i z ekologického hlediska a kritický přístup je v takovýchto případech určitě oprávněný. Úvodem tedy shrňme, že genové manipulace jako takové nelze hodnotit jako celek, nýbrž ke každé metodě je třeba přistupovat individuálně a pečlivě vyhodnocovat její přínosy i možná rizika. V ideálním případě by podobný postoj měla zaujmout i laická veřejnost, která by se tím oprostila od názoru, že „co manipuluje s genomem musí být nutně zlé“.

Podívejme se tedy na určité metody podrobněji a zhodnoťme si jejich přínos i možná rizika. Existuje i rozdělení biotechnologických metod na šedé, zelené a červené na základě taxonomického zařazení organismu, s jehož genetickou informací je manipulováno.

V případě první skupiny – tzv. šedých (či bílých) biotechnologií se jedná o genové manipulace u bakterií, virů či kvasinek. Je jasné, že takovéto manipulace jsou i obecně mezi lidmi přijímány nejlépe, neboť svět mikroorganismů je pro laickou veřejnost do jisté míry abstraktní a navíc do této skupiny patří několik nadmíru užitečných metod, které této skupině metod přináší kladné body.

Jako první příklad si uvedeme využití mikroorganismů pro biosyntézu rekombinantních produktů. Dnes již existují vysoce efektivní metody, kterými je možné do genomu příslušného mikroorganismu integrovat gen(y), které umožní onomu mikroorganismu tvořit příslušný produkt. Takovéto geneticky modifikované mikroorganismy jsou ve velkém využívány například ve farmaceutickém průmyslu pro „velkovýrobu“ určitých biologicky aktivních látek. Za všechny jmenujme třeba výrobu rekombinantního inzulínu, který vytváří mikroorganismy s vneseným lidským genem pro tento hormon slinivky břišní. Rekombinantní inzulín způsobil velkou revoluci v léčbě diabetu, neboť jej bylo možno vyrobit velké množství a navíc se jedná o neimunogenní molekulu – na rozdíl od dříve využívaného inzulínu izolovaného od jiných savců. Na inzulínoterapii si veřejnost již zvykla a nevidí v ní závažný problém. Pravděpodobně stále řada lidí netuší, že jej vlastně vyrábí geneticky modifikované bakterie, nicméně já osobně nepředpokládám, že by je takovéto zjištění donutilo zásadně přehodnotit svůj postoj, zvláště když alternativní, podobně produktivní zdroj čistého inzulínu stále nemáme.

Na obdobném principu je založena výroba rekombinantních vakcín, které se používají k imunizaci (nejen) člověka. Uplatňuje se zde jednak syntéza imunogenních partikulí (např. virových povrchových antigenů), které jsou následně využity v očkovací látce bez nutnosti používat kompletní mikroorganismus. Pro jiné vakcíny se potom využívá další metody, při kterých je pozměněna genetická informace mikroorganismu za účelem jeho oslabení a zbavení infekčních vlastností. Genové manipulace nejsou jedinými metodami přípravy vakcín, pro některé typy infekcí jsou však rekombinantní vakcíny nejučinnější. Z hlediska přijímání této technologie je třeba

poukázat na skutečnost, že již očkování samo má i dnes stále své odpůrce. Jejich argumenty jsou různé, převládají však takové, které poukazují na „nepřirozenost“ takové imunizace. Tyto odpůrce pak podrobnosti o přípravě některých vakcín pomocí genových manipulací jistě utvrdí v jejich negativním postoji. I u jedinců, kteří jinak očkování bez problémů přijímají, by původ některých vakcín mohl vzbuzovat určité obavy. V takovém případě je třeba vysvětlit, že rekombinantně připravené vakcíny jsou mnohem bezpečnější, než je například živá očkovač látka.

Během vědeckého výzkumu se provádí řada genových manipulací na různých mikroorganizmech. Tyto metody většinou žádné negativní ohlasy nezpůsobují, neboť v rámci podobných výzkumů se reakce většinou soustředí až na výsledky výzkumu a ne na metody samotné (což je do jisté míry způsobeno tím, že zatímco pokusy na zvířatech jsou zatíženy představou trpících savců a jiných vyšších organismů, tak představa „trpící bakterie“ je většinou lidí hodně vzdálená). Například v průběhu mapování (nejen) lidského genomu se bakterie používaly k tvorbě tzv. genových knihoven, kdy do nich byly metodami rekombinantní DNA vkládány úseky lidského genomu. Množením bakterií docházelo i k množení vložené části lidské DNA, celý proces se označoval jako klonování (a je třeba podotknout, že před zavedením PCR metody, to byla jediná možnost množení vybraného úseku DNA). Dále se bakterie běžně využívají v testech mutagenního potenciálu určitých látek. Klasikou je tzv. Amesův test, kdy se v přídatku sledované látky sleduje schopnost této látky vyvolat určitou zpětnou mutaci. Ačkoliv se jedná pouze o jeden ze série testů, které se v průběhu hodnocení nebezpečnosti látky používají, jde o velice důležitou metodu s dobrými výsledky. Z výše uvedených důvodů se většinou nevyskytují odpůrci podobných „testů na bakteriích“ a ekologičtí aktivisté se spíše soustředí na „testy na zvířatech“, kdy jsou účinky stejné látky testovány na vyšších organizmech.

Existují samozřejmě i metody a cíle, jejichž užitečnost a etická otázka jsou minimálně sporné. Využívání genetických manipulací k tvorbě nových kmenů mikroorganismů s vysoce patogenním účinkem je jedním z mnoha příkladů. Ohledně podobných výzkumů pro vojenské účely se vede mnoho sporů, ačkoliv jde poměrně o jednoznačné zneužití vědy, neboť pozitivní přínos takovýchto zbraní je nulový. Je smutnou pravdou, že podobné zbraně jsou stále víceméně tajně vyvíjeny, a to i v zemích, které se jinak na mezinárodní scéně podobný vývoj snaží zarazit. Podobné pokusy se znásobováním patogenity se ovšem dělají i ryze z vědeckých účelů, ačkoliv riziko úniku modifikovaného patogenu z laboratoře je často neúměrně vyšší, než je vědecký přínos takovýchto experimentů.

Tzv. zelené biotechnologie se týkají rostlin a zde již pomalu začínají hlasy odpůrců sílit. Genové manipulace u rostlin mají určitým způsobem znásobit hospodářský potenciál modifikovaných rostlin. Ani v tomto případě se příliš neseškává s hlasy, které by mluvily o „týrání rostlin“, ovšem určité ekologické skupiny mluví o nebezpečné hře. Celkový problém je však poněkud složitější. Šlechtění rostlin založené na křížení rostlin není sice genová manipulace v pravém slova smyslu, nicméně stále jde o záměrné změny v rostlinném genomu, neboť jde často o křížení druhů, které by se ve volné přírodě tímto způsobem ani křížit nemohly. Geneticky modifikované rostliny jsou naopak výsledkem aplikace metod rekombinantní DNA na rostlinný genom. Oproti křížení je vnesení konkrétního genu cílenější metodou, ovšem je bohužel zatížené mnoha předsudky. Řada lidí dnes obhajuje tradiční geneticky neupravené plodiny pro jejich „přirozenost“, ačkoliv dnešní druhy jsou již zatíženy několikasetletým křížením a šlechtěním. Zcela původní druhy travin a obilovin byly mnohem méně výnosné, než jsou dnešní obiloviny. Existuje zde tak zajímavý paradox, kdy jsou plodiny, jejichž genom byl modifikován pouhým křížením, přijímány relativně bezproblémově a vydávány za „přirozené“, zatímco geneticky modifikované plodiny jsou určitou částí veřejnosti pokládány za potenciálně nebezpečné. V této záležitosti je smutné, že o GMO se v neoborných textech můžeme dočíst vesměs pouze kritických poznámek, které více či méně zveličují některé nedostatky těchto organismů. Rizika, že geneticky modifikované plodiny se budou ve volné přírodě chovat invazivně a způsobí ekologickou katastrofu jsou jistě oprávněná. Ovšem o podobném riziku se dá uvažovat i v případě nově vyšlechtěných druhů. Dalším rizikem jsou nečekané účinky na spotřebitele – tedy na člověka. Většina zemědělské produkce je určena k obživě obyvatelstva, zbytek pak na průmyslové zpracování. Strach se více projevuje u těch rostlin, jejichž části jsou právě určeny ke konzumaci. A bohužel se často můžeme setkat s názorem, že požívání geneticky modifikovaných rostlin může měnit lidskou genetickou informaci, že geneticky modifikované rostliny mohou být inteligentní a se spoustou podobných nesmyslů. Samozřejmě je třeba přiznat, že produkty z geneticky modifikovaných rostlin mohou mít odlišné složení než ze standardních rostlin. Riziko, že na ně bude lidský organizmus reagovat jiným způsobem zde samozřejmě existuje. Existuje zde i ono riziko, že konzumace podobných potravin může mít i nečekané a negativní důsledky. Toto riziko nelze popírat, ovšem je často a zbytečně zveličováno, navíc toto riziko nelze omezovat na produkty z geneticky modifikovaných rostlin – vždyť každý z nás ví, že některé produkty mu prostě dobře nedělají a to nemusí být přímo z geneticky modifikovaných rostlin. Lidem nelze brát možnost volby mezi geneticky modifikovaným a geneticky nemodifikovaným; nicméně věcná informovanost veřejnosti je natolik nízká, že svobodnou volbu téměř znemožňuje.

Už v tomto případě je vhodné se zmínit o psychologickém fenoménu, kdy lidé často apriori odmítají určitou technologii jenom proto, že jim nemá co nabídnout. Pro průměrného občana ČR má geneticky modifikovaná

plodina pramalý význam, pokud mu nepřináší něco nového, například není znatelně levnější. Prostý význam vyšší odolnosti vůči škůdcům je nevelký, neboť se občan většinou dostává do kontaktu až s konečným produktem, bez toho aby mu bylo jasné, jak velkou část na úrodě způsobují škůdci, což může ocenit pouze skrze cenu produktu, kterou si však pravděpodobně nedá s tímto problémem do přímé spojitosti. Zatímco pro lidi v ČR se tak geneticky modifikované rostliny zdají být zbytečným luxusem, potom pro rozvojové země by takové technologie znamenaly skutečný přínos, neboť by mohly pomoci znatelně navýšit zemědělské výnosy a snížit celosvětový problém hladovějících. Ekologický aktivista bude těžko vysvětlovat rizika genetických modifikací lidem, kteří díky nim dostanou konečně pořádně najíst.

Dostáváme se k tzv. červeným biotechnologiím, které se týkají zvířat a člověka a zde začínají problémy. Zásahy do genetické informace na této úrovni jsou totiž vnímány mimořádně citlivě a to i v odborných kruzích. V předchozím odstavci jsem se zmínil o geneticky modifikovaných rostlinách, nyní se zmíním i o geneticky modifikovaných zvířatech. Z hlediska hospodářského jsou genetické úpravy hospodářských zvířat vítané, neboť umožňují vyšší výnosy. Pomocí různých metod jsou do zvířat vnášeny geny jiných organismů, za účelem vyšší odolnosti vůči nemocím nebo například za docílením vyššího podílu svalové hmoty na hmotnosti zvířete. Jde o stejný příklad jako u rostlin – genové manipulace umožňují docílit vlastností, které by šly obyčejným křížením a šlechtěním docílit jen s obtížemi. Nicméně – na rozdíl od rostlin jsou tyto modifikace více eticky problematické. Jakým způsobem ovlivňuje taková genová manipulace normální život zvířete? A máme vůbec na takové manipulace právo? Již sama otázka velkochovu je problematická a genové manipulace u zvířat jí na popularitě nepřidá. Možná proto jsou geneticky modifikovaní živočichové v chovech stále více méně vzácností.

Na zvířatech jsou ovšem prováděny určité genové manipulace z čistě vědeckých účelů. Existují tzv. transgenní živočichové, do kterých je vnesen cizí gen. Takový vnesený gen nemusí nutně znamenat negativní následky pro zvíře (jeden čas oblétlý svět například fotografie fluoreskujících myšek, čímž byla veřejnost do jisté míry pobouřena, pro samotná zvířata však tato vlastnost neměla být v žádném případě limitující), ačkoliv z vědecké hlediska může přinést důležité poznatky. Mimo to se však často setkáváme se zvířaty, jejichž gen(y) je cíleně vyřazen z funkce (tzv. knock-out). Takovéto pokusy přináší nedocenitelné poznatky o funkci a umístění určitých genů, přičemž tyto poznatky mají velké uplatnění i v genetice člověka (u lidí se z pochopitelných důvodů nemohou podobné metody praktikovat, díky genetickým oborům, jakým je třeba komparativní genomika se mohou výsledky z pokusů na modelových organizmech uplatnit u člověka na základě porovnávání podobností). Tyto pokusy jsou ovšem přijímány s určitým odporem a ani exklusivnost výsledků a jejich využití pro léčbu lidských chorob některé odpůrce neobměkčí.

Problematika klonování zvířat (v praxi se jedná o klonování savců) je složitá a celkový přínos těchto pokusů je rovněž sporný. Principem klonování je vnášení jádra somatické buňky od jednoho jedince do jádra zbaveného vajíčka stejného druhu. Po vnějším signálu se vajíčko začne rýhovat a vyvíjet v zárodek, přičemž může být implantováno do dělohy náhradní matky, která klonovaného jedince odnosi. Znalosti získané experimentálním klonováním určitých savců (ovce, psi...) jsou nemalé, ovšem stále existuje mnoho nezdopovězených otázek ohledně délky života klonovaných jedinců, či jejich náchylnosti k vlivům vnějšího prostředí včetně různých chorob. Přínos těchto metod k praktickému využití je rovněž nejednoznačný, neboť klonování člověka je zatíženo obrovskými etickými problémy, tudíž určité skupiny vědců považují klonování za „slepu uličku“ – neboť nač zlepšovat metody postupu, který je z etického hlediska neproveditelný? A samotné klonování zvířat? Mimo uvažované klonování nevhodnějších jedinců pro hospodářskou výrobu se možná určitého jiného využití dočkáme, například pokud by někdo toužil nechat si naklonovat domácího mazlíčka, nebo některý majitel toužil po kopii svého vynikajícího závodního koně. Etické otázky takových postupů nebudu rozebírat; metoda je kontroverzní již sama o sobě, natož pak domýšlet takovéto komerční využití.

U člověka je situace s genovými manipulacemi nejsložitější. Existuje několik metod, které mají potenciál měnit do budoucna lidské životy. Jaké jsou tedy možnosti:

Genová terapie je dnes velmi často zmiňována jako potenciální terapie řady lidských chorob (především geneticky podmíněných chorob nebo třeba i rakoviny). Jak by to mělo fungovat? V případě, že známe konkrétního původce choroby – mutovaný gen – potom by bylo možné dodáním zdravé kopie genu do buněk postiženého jedince chorobu přinejmenším zmírnit. Situace však bohužel není tak jednoduchá. V první řadě i když známe umístění i „zdravou sekvenci“ mutovaného genu, stále nemusíme znát všechny fyziologické souvislosti způsobené mutací genu. V určitých případech je pak skutečností, že dodat funkční kopii genu nestačí, ale bylo by třeba přímo opravit původní – mutovanou kopii genu. To je však zatím mimo naše možnosti. Další problémy jsou ohledně vnesení genu do genomu buňky. Dnes nejrozšířenější virové vektory (retroviry, adenoviry) mají tendenci vkládat genetickou informaci do genomu buňky víceméně náhodně, což může narušit sekvenci jiných genů a vést například k rozvoji maligní transformace buňky (například u některých dětí s těžkým kombinovaným deficitem, které byly experimentálně léčeny genovou terapií, došlo k rozvoji leukémie). Existují rovněž problémy s „uchycením“ vnášené genetické informace, případně s vnášením buněk modifikovaných in vitro. No a na závěr je tu samozřejmě otázka etická. Nabízejí se otázky – jakým způsobem? – u jakých chorob? –

a zda vůbec genovou terapii provádět? Na první otázku ohledně způsobu dnes existuje poměrně jednoduchá odpověď – tím nejučinnějším co máme; doposud není technologie rozvinuta natolik, aby nám dávala příliš na výběr. Do budoucna však lze očekávat diskusi i v této oblasti. Dále se řeší otázka - u jakých chorob by se měla vlastně genová terapie indikovat. Z dnešního hlediska, kdy je tato terapie užívána stále více méně pouze experimentálně a ne v praxi, je odpověď jednoduchá – využívá se ve vybraných případech geneticky podmíněných onemocnění, která jsou bez časné terapie letální (například vrozený defekt adenosindeaminasy, který způsobuje jednu z forem SCID – těžké kombinované imunodeficiency; postižení umírají v raném dětství na těžké opakující se infekce). V budoucnu bude ovšem nutné řešit otázku, zda je nemoc natolik závažná, aby se přistoupilo ke genové terapii. Ovšem co se stane, pokud bude v technologii genové terapie dosaženo takového pokroku, že její provedení bude relativně jednoduché, bezpečné, finančně nenáročné a bude mít vysoký terapeutický efekt? Bude i za této situace genová terapie využívána jen u závažných chorob (včetně rakoviny), nebo bude využívána i u lehčích chorob, které se dají jinak zvládat i alternativním přístupem (celiakie, fenylketonurie)? Odpověď dá až budoucnost, ale dá se předpokládat, že se bude postupovat v souladu se současným trendem, kdy se nové technologie do praxe dostávají velmi ochotně a využívají se v nejširší možné míře. Zatímco jako léčba jinak nevléčitelných chorob je genová terapie přijímána relativně dobře, v případě masové využití této terapie u velkého množství chorob již odpor veřejnosti i vědeckých kruhů vzrůstá. Co již ale vzbuzuje oprávněné obavy, je možné využití genové terapie ke „kosmetickým“ úpravám genomu. Pokud bude existovat moderní technologie a kvalitní informační podklady, neměl by teoreticky být problém genovou manipulací modifikovat různé fenotypové projevy, jako je třeba výška, barva očí, svalová hmota nebo podobně. Budeme si moci určovat, jak budou vypadat naše děti nebo my? Možná je to fantazie, ale metody plastické chirurgie, původně vyvinuté pro těžce zraněné a popálené, se dnes hojně využívají pro kosmetické účely. S dostatkem financí si lze své tělo nechat upravit již dnes a dá se předpokládat, že i genová terapie by mohla být využita (nebo zneužita?) k podobným účelům. Budou nakonec do člověka vnášeny i geny jiných živočišných (nebo i rostlinných!?) druhů? A co ony fantastické úvahy o supervojácích? Dnes zní zajisté neuvěřitelně, ale lze odhadnout jak, dlouho tomu tak ještě bude? Nepřekona určitá světová mocnost nakonec předsudky s tímto spojené a nevydá se na cestu podobného výzkumu, třeba i jen ze strachu, že ji jiná mocnost předběhne? Tyto otázky jsou prozatím nezodpovězené a bude záviset na zodpovědnosti určitých lidí, jaké budou odpovědi. Ovšem dnes přesně ani ony odpovědi ani naše možnosti neznáme. Proto se určitým obavám z genové terapie nelze divit. Paradoxní je, že čím více jsou principy a možnosti genové terapie někomu vysvětlovány, tím více si uvědomí i její možnosti, zatímco jeho obavy se mohou i znásobit.

Doposavad šlo víceméně o genovou terapii u již narozeného jedince. Taková terapie by byla většinou omezena na potřebné, víceméně somatické buňky. Upravený genotyp jedince by se tak nepřenášel na další generace a šlo by tak o izolovanou genetickou změnu. Proč ovšem nemodifikovat i germinální (zárodečné) buňky a zajistit tak eliminaci nevhodných alel? Příklad – pokud bychom provedli například genovou terapii u jedince s Duchenovou svalovou dystrofií, nebylo by lepší provést takovouto modifikaci tak, aby byly rovnou opraveny i jeho zárodečné buňky a podobná terapie se u jeho potomků tak nemusela opakovat? Čistě z lékařského hlediska je tato myšlenka určitě zajímavá. Koneckonců, když jsme eliminovali právě neštovice, proč bychom nemohli eliminovat svalové dystrofie nebo vrozené imunodeficity? Pouze bychom místo viru vymýtili některé alely z lidského genofondu. Ve skutečnosti má tato vize řadu odpůrců, neboť se svým způsobem jedná o obnovení eugenických postupů, kdy byli jedinci určitého genotypu (či pouze fenotypu) násilně sterilizováni, nebo jim nebylo dovoleno mít vlastní rodinu. Vzhledem k citlivosti tohoto tématu je velmi obtížné tuto vizi prozatím rozvíjet, zvláště, když nabízí tolik etických otázek, jako například které alely jsou „zdravé“ a které už „nemocné“. Budeme eliminovat i alely, které mají obojetný účinek (například srpkovitá anémie ve středomoří se udržuje jako tzv. balancovaný polymorfismus, kdy homozygotní jedinci s alelami pro srpkovitou anémii umírají na tuto chorobu, zatímco heterozygoti s oběma zdravými alelami často hynou na malárii; heterozygoti získávají selekční výhodu, kdy se u nich neprojevuje srpkovitá anémie a vůči malárii jsou rezistentní; dále však mohou „nemocnou“ alelu předávat dalším generacím)?

Pro úplnost dodám, že genová terapie není jedinou možností terapie dědičných chorob, která je spojená s molekulárně-genetickými postupy. U určitých chorob se vyvíjejí metody založené na interakci s mRNA, vzniklou přepisem mutovaného genu. Většinou se využívá krátkých umělých oligonukleotidů, které slouží jako komplementární úsek oné mRNA. Vlastní účinek metod jakým je „exon skipping“ nebo RNA interference je relativně složitý a nemá cenu jej zde popisovat, ovšem není založen (a to je důležité) na editaci DNA, tudíž tyto metody do lidského genomu nezasahují.

Ač se nejedná přímo o genové manipulace, je třeba se v kontextu zmínit i o dalších souvisejících metodách, jako jsou manipulace s embryonálními a kmenovými buňkami a DNA diagnostika.

Na metody IVF, tedy umělého oplození si veřejnost již víceméně zvykla a jejich přijímání nečiní výraznější obtíže. Ovšem i zde existují sporné body, o kterých se vedou spory. Například jde o výběr zárodků „vhodných k implantaci“. V praxi se totiž odebírá ženě několik vajíček, která jsou následně uměle oplodněna a některá

(většinou 2-3) následně implantována do dělohy. Zbýlá embrya (většinou se jedná o útvary tvořené řádově desítkami buněk – blastomer) jsou uschována, zamražena pro případné další využití. Některé z dnes již běžných metod však určitou selekci podporují dále. Jmenujme například PGD – preimplantační genovou diagnostiku. Jak již název napovídá, jde o metodu, která zahrnuje určité diagnostické postupy, které jsou provedeny dříve, než je embryo implantováno do dělohy (v praxi jde tedy o metodu doplňující IVF). Postup je asi následující – z několikabuněčného embrya je odebrána jedna buňka (případně více buněk), za účelem vyšetření karyotypu nebo provedení DNA diagnostiky. Toto vyšetření se již dostalo do praxe i u nás, kdy napomáhá vyhledat taková embrya, která po rodičích nezdědila příslušnou vadu nebo chorobu – jedná se tedy o vysoce cílené vyšetření, které dává rodičům šanci na zdravé dítě, navíc selekce je prováděna na úrovni časných embryonálních stádií, což zamezí vyvrátní embrya s příslušnou aberací / chorobou do stádia plodu, kdy by v případě pozitivitu dalších prenatalních diagnostických metod bylo těhotenství stejně předčasně ukončeno.

U určitých gonozomálně dědičných chorob se navíc musím zmínit o selekci pohlaví, neboť určitě existoval (či ještě existuje) trend nahlížet na plod mužského pohlaví jako na potenciálně postižený. Vzhledem k tomu, že existuje i trend, kdy rodiče preferují určité pohlaví dítěte, jest třeba k pohlavní selekci přistupovat velmi obezřetně a s dobrou znalostí situace.

Samotná manipulace s embryi a kmenovými buňkami rovněž není ryzí genovou manipulací, ovšem jedná se o metodu manipulující s jadernými buňkami, často embryonálního původu. O kmenových buňkách se dnes hodně mluví, jako o další mocné terapeutické metodě, která by mohla zcela změnit léčbu některých stavů (např. terapie infarktových jizev, přerušené míchy apod.). Pravdou ovšem je, že tato metoda řeší řadu problémů, kromě nedostatku zdrojů kmenových buněk je zde i problém ohledně přijetí kmenových buněk příjemcem (kmenové buňky jsou transplantát a je třeba dbát na imunokompatibilitu); v případě že se používají nediferencované kmenové buňky potom musíme mít na mysli i riziko chybné diferenciaci. Nejpalčivější je právě ono riziko zdroje. Dnes již existuje program na získávání kmenových buněk z pupečnickové krve, které jsou uschovávány pro dárcovské účely, nebo pro vlastní potřebu. Nicméně je jasné, že tento zdroj je z dlouhodobého hlediska nedostatečný, zejména proto, že mezi darovanými kmenovými buňkami by bylo třeba hledat kompatibilního dárce. Tento problém by mohl být vyřešen určitými postupy, které jsou ovšem relativně kontroverzní. První metoda uvažuje modifikovat geny podmiňující imunologicky významné antigeny (převážně geny HLA komplexů) v dárcovských kmenových buňkách tak, aby co nejvíce odpovídaly příjemcovým potřebám. Jedná se však pouze o teoretický postup, který zatím naráží na naši neschopnost přímo upravovat geny (zopakují, že současné metody genové terapie umí pouze přidávat další kopie genů do genomu, ne však nahrazovat již stávající gen jiným genem). Druhou možností by pak bylo klonování embryí za terapeutickými účely. Tato metoda byla v poslední době hodně diskutována. Jedná se o postup, kdy by do dárcovského oocytu bylo inkorporováno jádro z jedné příjemcovy buňky. Po indukci dělení buňky by se pak začalo vajíčko dělit a vzniklo by několikabuněčné embryo, které by bylo tvořeno pluripotentními blastomery. Ovšem využití těchto buněk naráží na problém, že tato embrya jsou vlastně lidské klony, jejichž jediným osudem je použití na „zazáplatování“ svého vzoru. Tato představa je zřejmě poměrně nepřijemná a lidé se oprávněně bojí, zda tato metoda nezachází příliš daleko. Určité skupiny chtějí získat již pro několikabuněčná embrya alespoň nějaká práva. Na druhou stranu je těžké uvažovat o několika eukaryotních buňkách jako o člověku s jeho právy a výsadami, když například buňky kostní dřevě (a i ony mají pluripotentní potenciál) odebrané při punkci vlastně žádná lidská práva nemají. A k eukaryotním buňkám kvasinek se vědci chovají různými způsoby, aniž by to vzbuzovalo nějaké protesty. Z tohoto důvodu je z vědeckého hlediska velmi těžké uvažovat o několika buňkách jako o lidské bytosti. Na druhou stranu zde existuje ještě jedno potenciální využití klonování, a to sice klonování vyloženě „na orgány“. Člověk, který by si nechal vypěstovat svůj klon by tak měl k dispozici „záložní orgány“, které by navíc byly plně kompatibilní z transplantačního hlediska. Je jasné, že takovéto metody jsou z dnešního hlediska naprosto nepředstavitelné. Ovšem v budoucnosti se s rozvojem technologií možná dočkáme situací, kdy si bohatí jedinci možná budou moci takovéto klony na černo opatřit. A co další využití lidí, dočkáme se situace, kdy bude klonování lidí relativně běžné? Budou se klonovat celé armády jak nám to ukazují Hvězdné války? Nebo se bude klonování využívat při „obstarávání“ dětí pro homosexuální páry? Ani zde neznáme odpovědi, které přinese až budoucnost; vzhledem k těmto teoretickým možnostem jsou však určité obavy z klonování zcela oprávněné.

Nyní se zmíním o DNA diagnostice, neboť i zde lze najít z psychologicko-etického hlediska sporné body. Jedná se zejména o situaci, která by mohla nastat již v nedaleké budoucnosti (a pokud se genové čipy dočkají masové a levnější výroby, potom jde opravdu o budoucnost blízkou), a tou je plošné (nebo alespoň masové) testování řady klinicky významných genů. Jinými slovy, vyšetření několika desítek či stovek genů, které jsou zodpovědné za nejčastější geneticky podmíněná onemocnění, bude standardním vyšetřením, které bude hotové za pár minut. Na jednu stranu je zde velký přínos podobného vyšetření, neboť získané informace mohou mít velkou terapeutickou hodnotu, ovšem na druhou stranu také odhalí sklony a predispozice k nemocem, které se projevují až ve vyšším věku. Zároveň je možné, že brzy budou zaměstnavatelé nebo pojišťovny vyžadovat mimo standardní lékařská vyšetření i vyšetření genotypu. Půjde o další utkání mezi finančními zájmy společností a

osobními právy pacienta. Celkově jde spíše již o etické úvahy, které na veřejnost zatím nemají větší psychologický dopad, neboť se o nich prozatím příliš nemluví. Dá se však očekávat, že i tato témata (zmiňme se ještě o zajímavém fenoménu jakým je „patentování genů“) budou časem hýbat veřejným míněním.

Na úplný závěr bych se ještě rád zmínil o mých postojích k diskutovaným technologiím. Jest pravdou, že genové manipulace jsou relativně nové metody, o kterých mezi lidmi koluje řada polopravd a neúplných informací, často uvedených slovy „dle nezávislého zahraničního výzkumu...“. Z psychologického hlediska je potom třeba brát v úvahu jedince, kteří nějakým způsobem přicházejí / nebo budou přicházet s nějakou genovou manipulací do kontaktu. Úlohou lékaře by pak mělo být odpovědět pacientovi na jeho otázky o principech a rizicích příslušné metody a pokud možno rozptýlit jeho obavy (které, jak říkám, jsou často nepřiměřené).

Můžeme se setkat s pacientem, který bude mít strach z rekombinantně připravených přípravků, ať už se bude jednat o vakcíny, rekombinantní inzulín, růstový hormon, nebo cokoliv jiného. Tyto metody jsou pro konečného příjemce prakticky neškodné, ba naopak – takto připravené produkty jsou většinou účinnější a méně imunogenní než produkty připravené jinými metodami.

Další skupina otázek může směřovat na GMO a potraviny z těchto organismů připravené. Pravdou je, že samotná genová modifikace těchto organismů nemůže mít škodlivý vliv, který by se přímo projevil v potravě. Nepřímo samozřejmě může každá potravina mít na někoho nepříznivý vliv (vlivem individuální citlivosti) a čas od času se díky závadě ve výrobě může na pulty dostat takový výrobek, který je primárně škodlivý, bez ohledu na to, jestli šlo o potravinu z GMO nebo ne. Takto je třeba přistupovat ke každému výrobku, nejen k výrobkům z GMO, které musí procházet stejnými kontrolami kvality jako výrobky ostatní. Další výhody, jako například naděje nasycení rozvojových zemích díky GMO, jsou u nás obtížně propagovatelné.

Nakonec se dostáváme k nejcitlivějšímu tématu, a tím jsou genové manipulace u člověka, v tomto případě doplněné o manipulace s kmenovými a embryonálními buňkami. Zvláštností je, že v tomto případě lékař nekomunikuje přímo s pacientem, nýbrž s rodiči a zároveň jde o situace, kdy podobné metody a postupy představují často jediný terapeutický postup. Neepsané pravidlo říká, že i ze zarputilého odpůrce nějaké metody se může stát nadšený obhájce v situaci, kdy tato může zachránit život jemu nebo osobě blízké. I v těchto případech je třeba princip i postup s pacientem / rodiči důkladně probrat, aby měli o problematice komplexní představu a mohli se svobodně rozhodnout o podstoupení či nepodstoupení příslušné terapie. Na druhou stranu je třeba počítat s tím, že existují i lidé, jejichž víra nebo morální postoj jim nedovolí určité terapeutické postupy vůbec podstoupit a to často i za vysokou cenu. Jak je to tedy v praxi? Nejčastěji se může lékař setkávat s páry, kteří podstupují IVF, případně v kombinaci s PGD. Tyto metody dnes mohou řadě párů pomoci ke zdravému dítěti, což je cíl, který je hodný několika manipulací se zárodečnými a embryonálními buňkami. Skupiny, které se odvolávají na „trpící embrya“ by si měly rovněž všimnout „trpících rodičů“, kteří jinak mají jen omezenou šanci na narození zdravého (či vůbec nějakého) dítěte.

Co se týče genové terapie a terapie kmenovými buňkami, je prozatím pro lékaře spíše napravedpodobné, že bude muset jednat přímo s pacientem, jelikož se zatím jedná stále o experimentální terapie, které zkoušejí pouze určitá pracoviště na světě. Spíše je pravděpodobnější kontakt s pacienty / rodiči, kteří se budou o tyto metody zajímat jako o potenciální léčbu na jejich choroby nebo na choroby jejich dítěte. Jedná se o relativně smutné události, neboť podobné metody se do klinické praxe zatím propracovávají relativně pomalu a dobrovolnické programy nemohou uspokojit všechny zájemce, navíc nejsou často vhodné pro všechny typy chorob. Znovu poukazují na paradoxnost situace, kdy určitá část populace v neznalosti genovou terapii zavrhuje, zatímco lidé, kterým by mohla určitým způsobem změnit život, odchází v drtivé většině případů zklamání, neboť možnosti lékařů jsou v této oblasti stále velmi, velmi omezené.

Já osobně si myslím, že genová terapie a kmenové buňky mají opravdu velký terapeutický potenciál a jejich vývoj musí pokračovat. Veškeré etické problémy, které jsou spojeny s jejich využitím a potenciálním zneužíváním ke dříve nastíněným účelům, je třeba brát jako nutné zlo, spojené s každým vědeckým pokrokem. Z lékařského hlediska se zdá téměř nepředstavitelné, abychom opustili slibnou cestu jenom proto, že na ní není veřejné mínění zcela připraveno. Co je více nelidské – terapie spojená s pozměňováním genomu člověka, nebo nečinnost, kdy je pacientův genom sice nedotčen, ovšem díky této nečinnosti pacient zemře? Vždyť i takové postupy jako transfuze nebo transplantace byly původně vystaveny různým předsudkům a nebyly přijímány vždy zcela pozitivně. Proto jsem momentálně pro další výzkumy a pro pokrok, který se bude držet v mezích zákona a vědecké odpovědnosti.