

A man with a goatee, wearing a dark lab coat, is looking intently at several petri dishes with blue lids. The dishes are arranged in a row on a laboratory bench. In the background, there are shelves with various lab equipment and supplies, including a box labeled 'Rabory'. The overall scene is a laboratory setting.

Pomůže člověku myší „antivir“?

Prastarý imunitní systém, který jeho tým objevil v myším vajíčku, může být klíčem k posílení odolnosti vůči vážným virovým nemocem. „Tři roky jsme se snažili připravit geneticky modifikovanou myš, na které bychom mohli vše ověřit. A zdá se, že se nám nedávno narodila,“ říká molekulární biolog **PETR SVOBODA**.



V roce 2013 váš tým odhalil v myším vajíčku aktivní starou formu imunitní reakce. Kdysi dávno ji měli i ostatní savci, ale během evoluce se u nich „vypnula“ a dnes jakoby spí. Zkoumáte využití tohoto poznatku a možnost, zda by nemohla aktivace „staré imunity“ pomoci třeba i člověku. Jak jste daleko?

Zkoumáme procesy, které přispívají k reprogramování myšího vajíčka. Konkrétně

studujeme mechanismy takzvaných malých RNA, jichž je spousta. A teď máme vybraný jeden, na němž sledujeme, jakým způsobem se během celé evoluce adaptoval, co všechno dělá a jestli s ním můžeme pracovat i v tělních buňkách. V rostlinách a u bezobratlých totiž běžně funguje jako imunitní obrana proti virům, jenže u savců je vypnut a nahrazen savčím imunitním systémem. Ten je mnohem komplikovanější, má spoustu složek a tvoří ho vrozená a získaná imunita.

Imunitní systém, jež studujete, byl dříve u savců aktivní i v tělních buňkách, dnes ale funguje pouze v myších vajíčkách. Tušíte, kdy se tam zapnul?

Asi před třiceti miliony let. Tehdy začal pracovat a adaptoval se do trochu jiné funkce, je to jediná savčí buňka, kde je zapnutý. My se nyní pokoušíme zjistit, jak se zapnul, jaké to mělo pro to vajíčko důsledky, jaký byl během evoluce hlodavců dopad na fungování jejich vajíček. A také zkoumáme, co se stane, když ten systém zapneme v jiných myších buňkách – zda bude hlodavec odolnější proti virům, nebo naopak. Protože když zapnete třeba v počítači dva antivirové systémy, mohou spolu soupeřit a výsledkem nebude lepší obranyschopnost. Tři roky jsme se snažili připravit geneticky modifikovanou myš, na niž bychom mohli vše ověřit. A zdá se, že se nám nedávno narodila.

Takže teď budete myš se starou imunitní reakcí infikovat viry a sledovat, jestli se ten starý imunitní systém osvědčí?

Problém je, že nestačí, aby se taková myš narodila. Musí mít schopnost předat tu vlastnost do další generace. Takže teď jsme napnuti, jestli se dokáže množit. Pokud ano, budeme mít konečně modelový

Doc. Mgr. Petr Svoboda, Ph.D. (43)

Molekulární biolog, vedoucí oddělení epigenetických regulací Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR. Vystudoval buněčnou a molekulární biologii na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze, postgraduální studium absolvoval na Pensylvánské univerzitě ve Filadelfii, působil rovněž na Institutu Friedricha Mieschera v Basileji. V roce 2014 obdržel Cenu Neuron pro mladé vědce v oboru medicína, o rok později získal prestižní grant Evropské výzkumné rady (ERC) v hodnotě dvou milionů eur. Je ženatý, otec dvou dětí.

systém, na němž dokážeme testovat, zda nové zapnutí antivirové odpovědi v tělních buňkách nějak ovlivní celý imunitní systém myši.

Logická otázka: může to být využitelné také u lidí?

Nepředbíhal bych. Už jednou jsem byl takto označen za člověka, jehož objevy budou léčit rýmu a chřipku (*smích*). Tak daleko ale rozhodně nejsme. Uvidíme, jestli to bude fungovat, před námi je ještě spousta problémů. Když se ale bavíme o člověku, pak je zde minimálně jedna zásadní věc, s níž si zatím nevíme rady: kdybychom u něho chtěli čistě hypoteticky starý systém zapnout, museli bychom možná vypnout ten nový. A to by mohlo přinést problémy, jaké si v tuto chvíli nedokážeme představit.

Když ale zapnu v počítači hodně starou verzi antivirového programu, viry ji většinou v podstatě „sežerou“ nebo budou ignorovat. Nehrozí u živých organismů něco podobného?

Právě že ne, protože viry v živém organismu se vždycky adaptují na tu obranu, jaká tam zrovna je. A tato obrana byla třicet milionů let vypnutá. Možná ještě déle, někdy na začátku vývoje obratlovců. Máte tady tedy viry, jež se desítky milionů let učily obcházet systém, který mají savci, a teď jim do cesty postavíte něco, na co nejsou připraveny. I když je to staré, je to dobré.

Viry se ale časem také naučí ho obelstít, nebo ne?

A v tu chvíli bude trik spočívat v tom, abychom ve správný moment zase zapnuli nový imunitní systém. Ale to pouze spekuluji, zatím to máme dobře vyzkoušeno jenom na buněčné kultuře, kde starý systém umíme zprovoznit. Přenést experimenty do myši nám potrvá několik dalších let. V tuto chvíli stále nevíme, co se v myši bude dít. A pak je ještě dlouhá cesta k případné léčbě lidí. Mezitím můžeme klidně zjistit, že to využitelné není.

Co máte v nejbližší době s myší v plánu?

Budeme se snažit přenést její vlastnosti na potomstvo. Pokud se nám podaří získat dostatečný počet takovýchto nových jedinců, předáme je kolegům, kteří mají v rámci pokusu oprávnění je uměle infikovat viry. Potom budeme sledovat, zda se bude průběh infekce u takto upravených zvířat lišit od průběhu těžké infekce u normálních hlodavců. Když vše půjde dobře, dáme následně myši k dispozici ostatním ▶



◀ **PŘELOMOVÁ LÉČBA.** Brian Madeux je prvním pacientem, kterému lékaři pozměnili DNA přímo v jeho těle. Trpí onemocněním, jež způsobuje psychomotorickou retardaci, a tato léčba je jedinou metodou, jak mu pomoci.

vědcům zabývající se výzkumem virů, aby si mohli svůj konkrétní virus na starém imunitním systému vyzkoušet.

Zmínil jste, že vytvoření myši se starým imunitním systémem trvalo tři roky. Kolik pokusů se nezdařilo?

Úspěšní jsme byli až při pátém pokusu. Vyzkoušeli jsme všechno možné a měli i neuvěřitelnou smůlu. Asi po dvou a půl roce se nám narodila vytoužená myš, jenže matka ji sežrala. To se občas stane, když matka po porodu znervózní. U dalších dvou pokusů jsme provedli genetickou úpravu správně, ale ve finále nefungovala. Poté se zase nezdánilo vpravit modifikaci do těla myši. Až nyní to vypadá opravdu dobře.

Čistě teoreticky může váš objev jednou pomáhat i s vylepšením lidské imunity. Jak to s takovými nadějnými výzkumy vůbec je? Skoro každý den slyšíme, že vědci objevili potenciální lék na rakovinu, Alzheimerovu chorobu, AIDS... Většinou ale nadšení po čase vyprchá a o senzační novince se přestane mluvit.

Je to složité. Často to začíná u médií, která si logicky vybírají potenciálně nejzajímavější zprávy a na nich stavějí story. Jelikož je práce v laboratořích většinou dost těžko pochopitelná, novináři musejí vše zjednodušit – často do informace, k čemu může objev výhledově posloužit. Vyléčí rakovinu, AIDS, zabráni infarktu... Svým způsobem to chápu. Problém ale je, že vědci o takových výzkumech informují vždy na začátku procesu. Zveřejní se publikace ve vědeckém časopise, tisková zpráva. A pak se rozběhne další výzkum. Jenže ten se zpravidla v devadesáti procentech případů

nepovede, z různých důvodů se experiment nepodaří dotáhnout do konce.

Proč?

V základním výzkumu stojí v našem případě na začátku objev nějakého molekulárního mechanismu. Naší ambicí není vyvinout z něj léčivo, ale co nejlépe ho popsat, aby s ním mohly jiné laboratoře pracovat a jednou z toho třeba vznikl lék. Může se stát, že v základním výzkumu vypadá něco nadějně, když se pak ale kolegové

složitější, technologie má v tomto případě mnohem nižší účinnost. A pak jsou zde další problémy. Můžete třeba omylem poškodit DNA na jiném místě. To je jedno z rizik, která se nyní řeší. Po technické stránce se však podle mě takové komplikace odstraní v řádu několika let. Z dostupných informací jsem ale vyčetl, že vědci v USA použili starší nástroj pro úpravu DNA, takzvaný zinc finger, zinkový prst – první generaci. Pokročilejší a flexibilnější CRISPR představuje již třetí generaci nástrojů.

Viry se miliony let učily obcházet systém, který mají savci.

z aplikovaného výzkumu pokusí o konkrétní využití v praxi, objeví se překážky, o nichž jsme my vědět nemohli a jež jsou tak závažné, že to celý výzkum zmaří.

Naděje jsou vkládány také do metody CRISPR, která umožňuje upravovat DNA. Zjednodušeně řečeno: funguje jako nůžky, jež v DNA vystřihnou či opraví vadný úsek. Američtí vědci takto nedávno poprvé v historii upravili genom přímo v těle člověka. Co to pro současnou genetiku znamená?

Jak ta metoda bude fungovat v praxi, lze těžko předvídat. Zásadní problém genomicky cílených terapií je v zacílení do správných buněk. Choroby se takhle léčí proto, že lidé mají v DNA něco, co je potřeba zlikvidovat. A to je právě zmíněný případ v USA. Pokud je to nutné opravit, je to

Genové terapie probíhají u člověka již desítky let. V čem jsou nové technologie převratné?

Když měl dříve člověk poškozený gen, vložila se mu do jeho DNA navíc správná kopie tohoto genu. Metoda, o které mluvíme, pracuje s takzvanými naváděnými nukleázami, speciálními enzymy, které umožní poškozený gen přímo opravit.

Jaké je její praktické využití?

Klinické testy zatím nejsou tak daleko, aby mohla být v medicíně aplikována. Do budoucna by ale mohla být přínosná třeba v případech, kdy nějaký gen zmutuje a začne například podporovat nádorové bujení. Mohla by v buňkách zkrátka vypnout to, co je v nich navíc nebo špatně. Může také opravit poškozený gen, který by jinak spravil nešel.

Nejsou takové úpravy zároveň riskantní? Jde o nevratný postup, jenž by navíc mohl časem svádět k tomu vytvářet genetickými modifikacemi jakési „nadlidi“ s mimořádnými schopnostmi. Toho se vůbec nebojím, protože trénovat lidi pro získání určitých schopností

je mnohem jednodušší než udělat nějaký genetický zásah a pak čekat dvacet let, jestli se to projeví. Co se týče bezpečnosti, nejsou účinky těchto metod v porovnání s farmakoterapií rizikovější. Když někdo kouří, pije alkohol, také si DNA poškozuje. K jejímu poškození dochází neustále a buňka je postavena tak, aby DNA dokázala opravit. Metoda CRISPR je sice založena na principu přestřížení kyseliny deoxyribonukleové, ale nejnovější verze začínají být vysoce přesné, takže riziko, že přestřihnou, co nemají, je minimální.

Takže tu technologii nelze zneužít?

Možná se objeví nějaký genový doping, někdo vymyslí způsob, jak posílit třeba krevtvorbu. Ale pokud k tomu dojde, půjde to odhalit. Už nyní umíme v laboratořích za pár set dolarů zjistit, zda došlo k úpravě DNA. Další teoretické riziko je, že se CRISPR použije pro likvidaci různých komárů nebo parazitů. CRISPR lze upravit tak, aby se šířil populací jako stepní požár a vyřadil parazity nebo virům rozmnožovací funkci. Třeba komáři ale slouží dalším druhům jako potrava a my nevíme, zda by pozření takového komára s CRISPR neovlivnilo i organismus, který by ho snědl. Obecně je ale takové riziko velmi malé.

Projeví se genetické úpravy u člověka také na jeho následných potomcích?

Ne. Populace pohlavních buněk u savců se na začátku embryonálního vývoje oddělí od zbytku těla, jdou vlastní cestou. Co se stane s tělem, se do nich nepřenesou. Aby k tomu došlo, museli bychom se dostat přímo do pohlavních buněk a tam něco změnit. A to je velmi nepravděpodobné. Stoprocentně vyloučit se to samozřejmě nedá, ale riziko je extrémně malé. A všechny takové změny jsou případně velmi dobře sledovatelné. Z kyseliny deoxyribonukleové lze totiž vedle toho, jak má organismus fungovat, vyčíst také jeho kompletní historii.

Máte zkušenosti z prestižních vědeckých laboratořích v USA i třeba ze švýcarské Basileje. Jak se tamější výzkumné prostředí liší od toho českého?

Tamní laboratoře jsou, co se vybavení týče, od našich de facto k nerozeznání. U nás mi ale trochu chybí kosmopolitní prostředí. Například v USA nebyla v laboratoři jen americká komunita, možná více než polovinu tvořili cizinci. Totéž v Basileji. V Česku je to ale opačně, v laboratořích převládají čeští

MYŠ S IMUNITOU.

Petru Svobodovi a jeho týmu se podařilo odchovat první myš na světě, která má po milionech let funkční starý imunitní systém.



odborníci, což podle mě ve výsledku funguje hůře. V mezinárodních komunitách je totiž laboratoř nebo ústav pro vědce jejich světem. Většinou jsou v cizí zemi, kde nemají rodinu nebo jiné zájmy. Daleko více se spolu baví, tráví spolu více času, což často vede k mnoha zajímavým a zásadním nápadům. V lokálních komunitách přijdou lidé do laborky, tam pracují, večer odejdou a zbytek jejich života se odehrává někde úplně jinde. Pracovní a soukromý život mají oddělený, v mezinárodních institucích se naopak prolíná, a díky tomu se tam rodí i více zajímavých myšlenek.

Jak ale takovou mezinárodní instituci v Česku vytvořit?

Nejlépe tak, že se vědecké pracoviště díky svým výborným výsledkům stane prestižním a špičkoví zahraniční vědci sami projeví zájem v něm pracovat. Nejhorší je nápad, že se do takzvaných mobilit nalije hromada peněz a začnou se zaměstnávat vědci z ciziny, jen aby stoupl jejich počet. To příliš nefunguje. Ty lidi musí lákat představa, že pracují v kvalitním ústavu, v prostředí, které inspiruje k zajímavým objevům. Pak může být jejich potenciál skutečně naplno využit. Peníze jako hlavní motivace nestačí.

Zdejší prostředí jste před časem označil za hrob mladých vědců. Platí to stále?

Něco funguje – třeba juniorské programy Grantové agentury ČR nebo EMBO Installation granty v biomedicínských vědách, škoda, že ministerstvo školství uděluje jenom jeden ročně. A na druhou stranu je tu případ pětaticetiletého Michaela Bojdyse,

mimořádně nadaného vědce v oblasti nanomateriálů. Přišel sem, založil laboratoř, ale nakonec odchází do Německa. Každý mladý vědec zakládající laboratoř potřebuje vedle finanční stránky podpořit také morálně a intelektuálně. Přejde ze zahraničí s výsledky, ale tady často potřebnou podporu nedostane. Institucionální zdroje jsou minimální a granty jsou loterie. Nevím, proč tady nemůže být snazší vybudovat laboratoř a provádět výzkum podle vlastních představ. Startovní balíček přitom nestojí moc a v zahraničí běžně existuje. Pro začátek stačí půldruhého milionu korun ročně, který by mohl mladý vědec libovolně využít pro výzkum. Nastartování laboratoře je zásadní. Pokud se tady mladému vědci nedostane volnosti a podpory, jeho další naděje na úspěšné bádání to snadno pohřbí.

Prý jste dal v Ústavu molekulární genetiky nainstalovat kulečník a hned vedle tabuli, na kterou si vědci-hráči mohou psát momentální nápady. Jak se to osvědčilo?

Určitě je to fajn věc. Osobně tam nechodím moc často, ale je to příjemný prostor, kde můžeme relaxovat a zároveň přemýšlet. Takových „zašíváren“ by podle mě v ústavu mohlo být ještě více.

Jak si od bádání nejlépe odpočinete?

Nejlépe asi u *Teorie velkého třesku*. Je to můj posvátný okamžik. Sednu si, dám si nohy na stůl a koukám. I když jsem to už viděl mnohokrát. Jinak mám ale štěstí, že mě věda baví, takže vlastně relaxuji i při práci. Když se něco podaří, endorfiny dokážou udělat divy.

Lukáš Seidl, Pavel Cechl