

# O myších a lidech

31. 5. 2020 [tydenikhrot.cz](http://tydenikhrot.cz) str.0 sekce:

[www.tydenikhrot.cz](http://www.tydenikhrot.cz) Akademie věd ČR

**Petr Svoboda a jeho tým „zapnuli“ v geneticky upravené myši dávný antivirový systém využívaný rostlinami a bezobratlými. Možná ho jednou využijí i lidé.**

Petr Svoboda vede v Ústavu molekulární genetiky Laboratoř epigenetických regulací a jeho tým se pokouší zjistit, jestli by šla u lidí aktivovat RNA interference, tedy prastarý protivirový systém, který obratlovci ztratili už před zhruba 500 miliony lety. „Máme představu, že viry, které se už tak dlouho nesetkávají s RNA interferencí, na ni nejsou připravené a může je to zaskočit,“ říká v rozhovoru pro týdeník Hrot.

**Před časem se vám podařilo aktivovat u myší systém protivirové obrany, který využívají bezobratlí živočichové a rostliny. Jak jste od té doby pokročili?**

Dnes už se naše myši testují. Spolupracujeme například se Slovenskou zdravotnickou univerzitou, kde se myši infikují viry a zjišťuje se, jestli jim to propůjčilo nějakou odolnost.

**Takže vaše myši se už rozmnožují?**

Přesně tak. Pomocí metod genového inženýrství se nám podařilo myši upravit a dosáhnout toho, že se množí, tuto změnu přenášejí do dalších generací a my s nimi můžeme dál pracovat.

Laboratorně máme ověřeno, že tento protivirový systém – říká se mu RNA interference – posiluje v případě některých kategorií virů schopnost buňky brzdit virovou replikaci. A geneticky upravená myš nám slouží jako model, na kterém si můžeme ověřit, že to bude fungovat i za fyziologických podmínek (v živém organismu – pozn. red.) a u fyziologických infekcí. Zároveň budeme na lidských buňkách v kultuře vymýšlet, jak by se to dalo využít v případě lidských nemocí. Potřebujeme objevit něco, co by zajistilo stejný efekt u člověka jako u myši. Geneticky manipulovat člověka samozřejmě nemůžeme.

**Jak by se dalo „zapínání“ a „vypínání“ RNA interference v lidské buňce dosáhnout?**

Metod a strategií je celá řada a každá má nějaká technická pro a proti. Úplně nejjednodušší by bylo – ale pravděpodobnost, že by to fungovalo, je velmi malá – najít nějakou chemickou látku, která RNA interferenci zapne. Tomuto přístupu se říká chemická biologie. Spočívá v testování desítek tisíc látek, pro které je nutné připravit buněčný systém, jenž obsahuje vhodné senzory vypnutí a zapnutí RNA interference. Tím pak lze ty desetitisíce chemikálií otestovat a s jistou dávkou štěstí najít takovou, která bude mít požadovaný efekt. Už jsme se tím zabývali, ale potřebujeme lepší sensorový systém.

Můžeme také donutit lidskou buňku, aby produkovala enzym, který RNA interferenci aktivuje. Další strategie spočívá v tom, že bychom mohli do buněk dostat nukleovou kyselinu, která onen enzym kóduje, ale nebude se integrovat do genomu. Těch strategií máme k testování pět nebo šest a já teď kvůli tomu nabírám nové Ph.D. studenty, nový tým. Mezitím je samozřejmě třeba dál testovat naše myši.

**Jak se tento antivirový systém osvědčil u pokusných myší?**

Zdá se, že to efekt má, zatím ale nemáme úplně „osahané“, jak se účinnost RNA interference mění s věkem myši. V tuto chvíli to vypadá, že ve velmi časném věku pomáhá proti infekci dobře, ale poté už efekt ztrácí. Zatím ovšem provádíme testy jen s jedním virem a je jich potřeba vyzkoušet víc. Jsem optimistický, ale zatím to nemůžeme publikovat, protože v biologii nejde něco prohlásit jen na základě jednoho úspěšného experimentu.

Těsně před uvalením karantény jsem ještě stihl odvézt myši na Slovensko, kde se teď testují. Až to bude možné, pojedou tam pro vzorky, které budeme analyzovat a během léta bychom měli vědět, nakolik jsou v případě tohoto druhu viru slibné. Musíme také prostudovat, jak zapnutí RNA interference ovlivňuje výkonnost klasického imunitního systému savců. Je možné, že v některých situacích nebude RNA interference pro zvíře výhodná.

### **Naši předkové tento antivirový systém – RNA interference – kdysi využívali. Kdy ho ztratili?**

To už je hodně dávno. Někdy v době, kdy v takzvaném prekambriu začala evoluce obratlovců, tedy před více než půl miliardou let. Mechanismus RNA interference sice poskytuje vrozenou imunitu, ale je poměrně jednoduchý a viry se ho – známe to v případě rostlin – naučí obcházet. Zřejmě proto obratlovci v průběhu evoluce tento starý protivirový systém zavrhnuli a nahradili ho složitějším mechanismem, ze kterého se postupně vyvinul komplexní lidský imunitní systém. Ten obsahuje celou řadu senzorů a pro viry ho je mnohem složitější obejít. Je to stejné, jako když máte v domě detektor tříštění skla, detektor kouře, pohybový senzor ... jeden z nich v případě potřeby určitě spustí alarm.

### **Jaký má tedy znovuzapnutí RNA interference dnes smysl?**

Máme představu, že viry, které se už tak dlouho nesetkávají s RNA interference, na ni nejsou připravené a může je to zaskočit. V případě rostlin se ovšem tento systém nakonec obcházet naučí. Připomíná to antibiotika, na která si bakterie postupně budují rezistenci. Je proto jasné, že bychom s tímto objevem – pokud bychom ho tedy dostali do stavu použitelného pro terapii – museli zacházet velmi opatrně.

### **Obratlovci kdysi o tuto „vymoženost“ přišli, pak se ale před zhruba 30 miliony lety RNA interference zapnula v myším vajíčku. Jak k tomu došlo?**

Náhodou. Když evoluce postupuje vpřed, nedělá to jen tak, že v genetickém kódu mění jednotlivá písmena. Během evoluce se dějí složité změny na vyšší úrovni, kdy jsou mutace v našem genomu způsobovány tzv. mobilní elementy, které přispěly ke vzniku více než poloviny savčí DNA. Během myší evoluce jeden takový mobilní element „skočil“ do genu, jemuž říkáme Dicer, který kóduje klíčový enzym pro RNA interference. Tento konkrétní druh mobilního elementu je aktivní právě a jen ve vajíčku a způsobuje změnu Diceru, která zapíná celou RNA interference, protože její ostatní komponenty jsou stále – i po uplynutí 500 milionů let – přítomny v savčím genomu a jsou funkční.

### **Jak jste na tuto zvláštnost myšího vajíčka narazili?**

Také shodou náhod. Ještě jako doktorand jsem se zabýval myším vajíčkem a poté, co někdy v roce 2012 dorazila nová technologie – RNA sequencing, která umožňuje zjišťovat aktivitu a varianty genů –, jsme si s mým tehdejším doktorandem všimli, že zmíněný klíčový enzym má pozměněnou strukturu díky mutaci způsobené mobilním elementem.

**Autor:** Václav Drchal

### **Kontakt:**

prof. Mgr. Petr Svoboda, Ph.D.,  
tel.: 296 443 147, 774 798 122, e-mail: [petr.svoboda@img.cas.cz](mailto:petr.svoboda@img.cas.cz),  
web: <https://www.img.cas.cz/research/petr-svoboda>

### **Zdroj:**

<https://www.tydenikhrot.cz/clanek/o-mysich-a-lidech-viry-rna-interference-svoboda>