

Editace lidské DNA

Úvod

Etika, dříve také mravověda, je vědní disciplína zabývající se posuzováním dobra a zla, pravdy a lži, spravedlnosti a nespravedlnosti. Všechny etické principy směřují k jednoduchém principu: „Konat dobro a vyhybat se zlu“ (Bužgová, 2013).

Zdravotnická a lékařská etika jsou důležitou součástí naší společnosti. V dnešní době jsou deklarovány čtyři základní etické principy současné lékařské a zdravotnické etiky. Měly by být přijímány bez ohledu na kulturu či náboženství. Jedná se o principy prvního řádu: princip neškození (nonmaleficence), princip dobřechinění (beneficence), princip respektu k autonomii, princip spravedlnosti (justice). Doplnují je pak principy druhého řádu neboli etika všedního dne. Ty se skládají z pravdomluvnosti, mlčenlivosti, věrnosti, poctivosti a důvěryhodnosti (Bužgová, 2013).

S etickými problémy se pojí také dilemata, tedy obtížná volba mezi dvěma možnostmi, které se vzájemně vylučují. Zdravotnictví často řeší dilema eutanazie či potratu, nicméně s postupující vědou a technikou vyvstává na povrch také problematika genetického inženýrství a editace DNA. V roce 2015 genetickou editaci komise najatá americkou CIA zařadila do seznamu šesti největších hrozeb pro USA. Marek Orko Vácha, teolog, molekulární biolog a přednosta Ústavu etiky a humanitních studií 3. lékařské fakulty UK, označil editaci DNA jako největší bioetický problém současné planety (Hůlková, 2020). Je to etický problém daleko přesahující rámec jen zdravotnické a lékařské etiky, ale etický problém ovlivňující společnost jako celek.

Je genetická editace, tedy úprava lidské DNA, opravdu taková hrozba, jak ji vidí například již zmíněný Marek Orko Vácha? Nebyla by to odpověď na otázky souvisejících s nemocemi a vadami, které v současnosti neumíme léčit nebo končí často již zmíněným potratem? Je například drobná úprava genu, jehož mutace způsobuje vadný protein a následnou hemofilii jedno z největších rizik současnosti?

Problematiku genetického editování musíme pro celkový pohled rozebrat nejen v rámci principů zdravotnické etiky, ale i celkových přínosů i hrozeb, úspěchů a fiasek. A hlavně, to, co bylo pár let zpátky pouze hypotetická otázka, se stalo roku 2018 skutečností. V tomto roce byl poprvé editován lidský genom.

Nástroj k editaci genomu CRISPR-Cas9

Editace pomocí CRISPR-Cas9 je technika genetického inženýrství využívaná v molekulární biologii k cílené modifikaci genomu. Je založena na objevu bakteriálního obranného systému proti virům. Krátké sekvence DNA invazivních virů jsou začleněny do bakteriálního lokusu CRISPR (místo na chromozomu) v genomu bakterie a slouží jako paměť infekce. Opakovaná nákaza stejným typem viru aktivuje CRISPR RNA a štěpící enzym Cas9, aby našli odpovídající sekvenci v genomu viru. Enzym endonukleáza Cas9 vedená RNA štěpí v

cílové sekvenci DNA viru a tím ho zničí. Celý systém funguje jako elegantní genetické nůžky (Ran et al., 2013).

Objev těchto genetických nůžek způsobil revoluci na poli molekulární genetiky. Systém CRISPR-Cas9 umožňuje zacílit genetickou sekvenci velice přesně, a to nejenom v bakteriích. Do rozštěpené dvoušroubovice DNA jakéhokoliv biologického systému můžeme pak následně zavést libovolnou sekvenci genu. Je možné tedy vystříhnout mutaci, začlenit správnou sekvenci a tím gen opravit.

Možné přínosy a hrozby

Důležitým milníkem na poli lidské genetiky bylo přečtení lidského genomu. Projekt lidského genomu (Human Genome Project) byl mezinárodní vědecký projekt, který začal roku 1990 a konečná verze výsledků byla publikována v roce 2003. Ačkoliv byl celkový počet lidských genů odhadován na 100 000, skutečnost je rozdílná, jaderný genom obsahuje asi 25 000 genů (2003: Human Genome Project Completed, 2014).

V současné době známe asi 4 000 nemocí, jejichž příčinou jsou chybné geny či jejich změněná exprese. Také není pochyb o tom, že geny ovlivňují rovněž psychickou i tělesnou výbavu člověka, jeho inteligenci, paměť či emoce (Vácha, 2006).

Metoda CRISPR-Cas9 otevírá diskusi na poli nejen vědeckém a medicínském, ale hlavně celospolečenském. Nese s sebou možné přínosy i hrozby. Tento objev by mohl pomoci v léčbě neléčitelných genetických onemocnění, jako je například hemofilie, cystická fibróza či pomoci v boji proti rakovině. Jelikož je objev relativně nový, nemůžeme říct, jaké následky by tyto úpravy mohly v lidském těle způsobit. Ačkoliv víme, že hemofilie typu A je způsobena mutací v genu pro faktor VII, nemůžeme zatím s určitostí vědět, co tento gen kóduje dále. Lidský genofond obsahuje asi 25 000 genů, ty ale kódují více než 80 000 proteinů, odhady dokonce sahají až k 400 000. To znamená, že jeden gen kóduje více proteinů. Aby to bylo možné vstupují do procesu tvorby bílkovin posttranskripční a posttranslační modifikace. Nesmírně důležitý je tak různý sestřih mRNA, tedy návodu ke tvorbě aminokyselin a posléze i další úpravy aminokyselinových řetězců, které se následně skládají v jednotlivé proteiny.

Další otázka, která vyvstává na povrch zní: Kde máme hranice? Budeme pouze upravovat mutace v genech způsobující vážná onemocnění nebo budeme upravovat i lidská embrya na přání rodičů? Oči, aby byly modré a vlasy spíše blond. Co například pár dalších úprav pro lepší nabírání svalové hmoty nebo pevnější kosti, aby tak mělo dítě lepší předpoklady na sportovní nadání či vyšší inteligenci, a naopak drobnější kostru a vzrůst? Myslím, že na místě rčení: „Každý dobrý úmysl je po zásluze potrestán aneb cesta do pekel je vydlážděna dobrými úmysly“. Jakmile se začne upravovat lidský genom, hrozí vytváření genetických „superlidí“. Byly by tyto úpravy pro všechny nebo pouze pro movité? Vytvářelo by to jenom větší rozdíly ve společnosti. Z historie víme, že takové věci jsou naprosto nepřijatelné viz nacistický kult eugeniky a cílené šlechtění lidského genofonu.

První editace lidské DNA

V Evropské unii existuje Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně (1997).

Tento dokument podepsalo 29 států. Tato Úmluva znemožňuje jakékoliv manipulace s lidskou DNA a měnit tak genetický kód. Zásadním bodem Úmluvy je nadřazenost zájmů lidské bytosti nad zájmy vědy nebo společnosti a prosazování veřejné odpovědnosti při uplatňování poznatků biologie a medicíny.

V roce 2018 bylo ale toto tabu prolomeno. Čínský vědec He Jiankui pracující na Southern University of Science and Technology v Shenzhenu v Číně, pracoval na projektu na pomoci lidem s HIV a s tím souvisejícími problémy s těhotenstvím a plodností. Konkrétně se zaměřoval na HIV pozitivní otce a HIV negativní matky. Subjektům byly nabídnuty standardní služby *in vitro* fertilizace a k tomu navíc využití genové editace pomocí technologie CRISPR-Cas9 pro modifikaci DNA. Genomy embryí byly upraveny ve snaze udělit genetickou odolnost vůči viru HIV. Páry dobrovolně souhlasily s účastí na projektu prostřednictvím informovaného souhlasu. V rámci pozdějšího zkoumání byly formuláře souhlasu označeny za neúplné a nedostatečné. Obsahovali například tvrzení, že se subjekty budou účastnit vakcinační studie proti HIV (Cyranoski, 2019; He Jiankui affair, wikipedia 2021).

Technologie byla navržena tak, aby byl odstraněn gen *CCR5*. Ten je zodpovědný za tvorbu chemokinového receptoru na povrchu buněk. Právě na tento receptor se přichycuje virus HIV a využívá ho ke vstupu do našich buněk. Klinický projekt probíhal tajně až do 25. listopadu 2018, kdy vědecký časopis MIT Technology Review prolomil příběh lidského experimentu na základě informací z registru čínských klinických studií. Situací donucen He Jiankui okamžitě (ve stejný den) oznámil narození dětí s upraveným genomem v sérii pěti videí na YouTube. První miminka, známá pod svými pseudonymy Lulu a Nana, jsou dvojčata narozená v říjnu 2018, další dítě se narodilo v roce 2019. Vědec uvedl, že se děti narodily zdravé (Cyranoski, 2019; He Jiankui affair, wikipedia 2021).

Dne 28. listopadu 2018 představil svůj výzkum na druhém mezinárodním summitu o úpravách lidského genomu na Hongkongské univerzitě, čínské úřady následující den pozastavily jeho výzkumné aktivity. Okamžitě byl zadržen v kampusu a držen ve vazbě. Jeho činy šokovaly vědce po celém světě. Byly hlasitě kritizovány a zahrnovaly obavy o zdraví dívek. Dne 30. prosince 2019 čínské úřady oznámily, že byl shledán vinným z padělání dokumentů a neetického jednání. Byl odsouzen ke třem letům vězení s pokutou tři miliony jüanů (430 000 USD) (Cyranoski, 2019; He Jiankui affair, wikipedia 2021).

V rámci prošetřování případu činné orgány zjistily, že vědec v roce 2017 požádal o etické schválení nemocnici Shenzhen HarMoniCare Women and Children's Hospital. V přihlášce tvrdil, že upravené děti budou kromě HIV imunní i vůči neštovicím a choleře, to vše doplněné komentářem, že to bude úžasný vědecký a medicínský úspěch od doby, kdy byla technologie IVF oceněna Nobelovou cenou, a přinese naději mnoha pacientům s genetickým onemocněním. Žádost byla schválena správcem nemocnice. Později takový souhlas nemocnice odmítla spolu s tvrzením, že by se geneticky upravené děti narodily v jejich nemocnici. Později bylo vyšetřováním potvrzeno, že certifikát byl zfalšován (Cyranoski, 2019; He Jiankui affair, wikipedia 2021).

Editace genomu v rámci nonmaleficence

V rámci pohledu nonmaleficence, tedy principu neškození, nacházíme zcela jasný rozpor. Děti s editovanou DNA jsou velmi malé a zatím nevíme co nefunkční gen *ccr5* kóduje kromě buněčného receptoru. V průběhu života se mohou objevit fatální následky, ať už kvůli nefunkčnímu buněčnému receptoru, který se účastní signálních kaskád při imunitní reakci nebo z pohledu genu *ccr5*, u kterého nemůžeme s určitostí zatím říct, jaké další proteiny kóduje.

Princip neškození musíme také aplikovat na rodiče upravených dětí. Na základě výsledků z vyšetřování nejsme schopni zcela s určitostí říct, že zcela dokonale rozuměli experimentu vedeného He Jiankui. Klinické studie mají velmi přísná pravidla, informovaný souhlas pacienta je zcela zásadní dokument v každém klinickém hodnocení. Pacient musí být dokonale obeznámen s možnými riziky a všemi procedurami, kterých se bude účastnit. Je zcela nepřípustné v informovaném souhlasu výzkum zlehčovat či vůbec neuvádět určité procedury nebo v krajním případě uvádět nepravdy.

Editace genomu v rámci beneficence

Z pohledu beneficence (dobřečinění) se nám nabízí několik pohledů. Z perspektivy postižených dětí, jejich rodičů a pohledu vědce He Jiankui.

Jak je uvedeno výše, nemůžeme s určitostí říct, že provedený experiment se bude projevat v životě dětí pouze pozitivně a jediný výsledek editace bude imunita vůči nákaze virem HIV. Změna jejich genetické informace se může v průběhu jejich života ukázat jako fatální chyba v kontextu jiných buněčných mechanismů. To je zcela jednoznačně s rozparem beneficence.

Na jednání He Jiankui můžeme pohlížet jako na snahu pomoci postiženým rodičům a snahu, aby jejich děti nebyly vystaveny stejným životním příkořím. Také na to můžeme pohlížet z perspektivy celospolečenského kontextu. Cílená imunita vůči viru, jehož nákazu neumíme zvrátit, a kterým se v roce 2020 nakazilo více než 1.5 milionu lidí na celém světě (HIV.gov, 2021), by do budoucna mohla řešit tento celosvětový problém. Falšování dokumentů a snaha skrývat experiment je ovšem zcela jistě v rozporu s beneficencí.

Editace genomu a respekt k autonomii

Respektem k autonomii chápeme svobodu a kompetenci jedince, svobodu volby, individualitu, sebeurčení a nezávislost (Bužgová, 2013).

Tento princip je porušen. Čínské děti si samy nevybraly, že jejich genom bude pozměněn. Bez jejich vědomí a volby se staly genetickým experimentem, jehož obdoby na světě zatím není. Celý život budou pozorovány a testovány. Jejich právo na svobodu volby a nezávislost bylo porušeno. Jelikož byla pozměněna zárodečná linie embryonálních buněk, bude se tato změna DNA, v případě, že tyto děti budou mít jednou děti, přenášet z generace na generaci. A takové právo na vlastní život a potomky jim samozřejmě nikdo nemůže odepřít.

Editace genomu a princip justice

Principem justice neboli spravedlnosti, se v kontextu zdravotnictví rozumí, že zdravotní péče je vykonávána rovnoměrně, rovnoprávně a je poskytována všem etnickým, sociálním, národnostním a věkovým skupinám (Ducháček, 2005).

V kontextu editace genomu čínských dětí to bylo provedeno u ne zcela zdravého čínského páru, který nebyl ani dostatečně informován o celkovém rozsahu plánovaného zásahu. Na základě sobeckého zájmu ze strany vědce a rodičů, kteří nemohli přirozenou cestou mít zdravé dítě, bylo přistoupeno k změně genetického kódu jejich bezbranných dětí. Tím byl princip spravedlnosti z pohledů miminek porušen.

Pokud kontext editace genomu vztáhneme celospolečensky, je vůbec možné, aby tato speciální molekulárně biologická technika byla plošně a rovnoměrně využívána všemi etnickými, sociálními, národnostními a věkovými skupinami? Zcela jistě by byla velmi drahá a privilegium úpravy DNA nenarozených dětí by nejspíš byla výsada pouze několika málo lidí. V naší společnosti by tedy mohla vzniknout genetická aristokracie. I zde by byla porušena spravedlnost. Rodiče by byli ti, kteří by si vybrali, jakými „supervlastnosti“ má jejich dítě oplývat. To by pak bylo nuceno stát se např. plavcem, jelikož jeho genetická výbava by ho na přání rodičů předurčovala k podobným úspěchům, jakých dosáhl olympijský plavec Michael Phelps.

Závěr

Technika CRISPR-Cas9 je hojně využívána ve výzkumných laboratořích k editaci genomů potkanů, myší, prasat i opic. To, co provedl He Jiankui je ovšem i po třech letech nevídané a nejspíš dlouho nebude mít nikdo odvahu to zopakovat. Důležité je zmínit i to, že ačkoliv genetické inženýrství a molekulární biologie jdou stále kupředu, a medicína už nemá moc kam se bez těchto disciplín posunovat, stále toho víme málo v kontextu sofistikovaného systému lidské genomiky a proteomiky. Nevíme, jak přesně fungují různé kombinace genů a do jaké míry je technika u lidí bezpečná. Proti nám hraje i velmi malé množství potomků a dlouhá generační doba člověka. Jeden genetik může sledovat pouze 4 generace, a to je velmi krátká doba na to, abychom s jistotou řekli, že taková úprava lidského genomu je bezpečná.

Ačkoliv projekt čínského vědce vzbudil nesouhlas a šok, několik amerických genetiků, v čele s objevitelkou metody CRISPR-Cas9 Jennifer Doudna, vydalo prohlášení v časopise Science s tím, že vědecký výzkum v této oblasti je nutný a musíme zjistit, jaké modifikace genů mohou být v budoucnosti přípustné. Konsenzus napříč vědeckým spektrem je ohledně nutnosti veřejné debaty o tématu editace lidských buněk (Doudna, 2019).

První editace lidského genomu byla netransparentní, nezodpovědná a unáhlená. Také porušila všechny principy zdravotnické etiky. Myslím si však, že v příštích letech budou hlasy vědců horujících za nutnost editace lidské DNA při boji s genetickými onemocněními stále více slyšet. Sama si jako molekulární genetik myslím, že je to nejspíš i cesta, kterou se ve vzdálené budoucnosti u plánované IVF vydáme. Neodhaduji si ale předpovídat, v jakém rozsahu budeme embrya editovat. Zda tyto nástroje budou užívány pouze v boji s genetickými onemocněními či přistoupíme i k úpravě dětí na přání. Doufám, že ne.

Seznam zdrojů

- 2003: Human Genome Project Completed. *National Human Genome Research Institute* [online]. 2014 [cit. 2021-12-04]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/25520492/online-education-kit-2003-human-genome-project-completed>
- BUŽGOVÁ, R. Etika ve zdravotnictví. Ostravská univerzita v Ostravě, 2013. ISBN 978-80-7464-409-2
- CYRANOSKI, D. The CRISPR-baby scandal: what's next for human gene-editing. *Nature* 566, 440-442, 2019 [cit. 2021-12-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00673-1>
- DUCHÁČEK, Vít. Program zdraví 21 cíl 2: Spravedlnost ve zdraví. Brno, 2008 [cit. 2020-12-05]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/fsp/s/jaro2008/bk301/Duchacek_CIL_2.pdf
- DOUDNA, J. 2019. CRISPR's unwanted anniversary. *Science*. 366(6467), 777. Dostupné z: [doi:10.1126/science.aba1751](https://doi.org/10.1126/science.aba1751)
- He Jiankui affair, 2021: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation [cit. 2021-12-05]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/He_Jiankui_affair
- HŮLKOVÁ, E. Editace DNA umožní vznik nové genetické aristokracie. Rodiče mohou chtít dokonalé děti, varuje Vácha. *I Rozhlas* [online]. 2020 [cit. 2021-12-03]. Dostupné z: https://www.irozhlas.cz/zivotni-styl/spolecnost/genetika-dna-deti-zdravotnictvi-crispr-cas9-cina_2003151033_dok
- Ran, F., Hsu, P., Wright, J. et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nature*, 8, 2281–2308 (2013). <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143>
- The Global HIV/AIDS Epidemic, 2021. *HIV.gov* [online]. [cit. 2021-12-05]. Dostupné z: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>
- Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicině. *Série Evropských úmluv*. Oviedo, ročník 1997, číslo 164.
- Vácha M., Identifikace etických problémů plynoucích z nových poznatků o lidském genomu. *Od DNA k evoluční psychologii*. Brno, 2006.

Mgr. Dominika Kadlčíková, M20633