

XIV. FEJEZET

A genomszerkesztés eredményei állati kísérleti rendszerekben

Hiripi László és Gócza Elen

Andrea nyolcéves, tojásallergiás. Ez a betegség, mint a legtöbb étkezési intolerancia, illetve allergia nem gyógyítható, ám megfelelő életmóddal tünetmentessé tehető. Hazánkban a népesség 1 százaléka tekinthető tojásallergiásnak. Andrea a tojásban termeltetett védőoltásokat is csak különleges, hosszadalmas és kellemetlen módon kaphatja meg. Ez Magyarországon leginkább az influenza elleni védőoltást érinti, más országokban ez a probléma fokozott. A genomszerkesztés legújabb eredményeinek köszönhetően lehet, hogy a közeljövőben Andrea nemcsak a védőoltásokat kaphatja meg hagyományos módon, hanem esetlegesen visszatérhet a speciális hipoallergén tojás fogyasztásához is.

A tojásallergia többféle fehérjéhez köthető. Az új genomszerkesztési módszerek segítségével olyan csirkék születtek, melyekben a két legfontosabb allergén fehérje működése gátolt, és nem jelennek meg a tojásban. Más eredmények azt mutatják, hogy ezeknek a fehérjéknek az enyhén módosított szerkezetű változatainak termeltetése is elegendő ahhoz, hogy a betegekben ne alakuljon ki allergiás reakció. A hipoallergén tojás kifejlesztése csak egy azok közül a célok közül, melyeket a molekuláris biológia vívmányai, karöltve az állattenyésztéssel, rövidesen elérhetnek. Ebben a fejezetben azt mutatjuk be, hogy az állatvilágban milyen módszerekkel, és milyen területeken hozhat alapvető változásokat a genomszerkesztés.

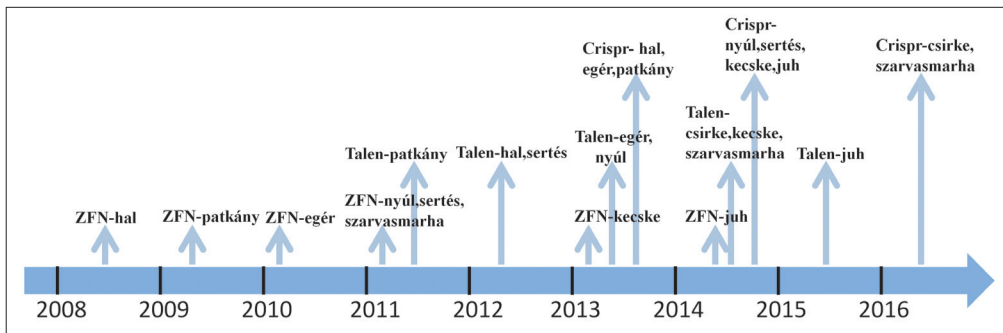
Bár a modern genomszerkesztési eljárások az állatbiotechnológiában az elmúlt években robbanásszerű fejlődést mutatnak, nem előzmény nélküliek. Kísérleti rendszerekben, bizonyos körülmények között nagyon finom precíziós módosításokat, mutációkat lehetett létrehozni őssejteken keresztül vagy sejt-magátültetési klónozással. Ezek a módszerek azonban nem terjedhettek el széleskörűen, mivel csak bizonyos állatfajokban működtek hatékonyan, illetve bonyolultak, drágák voltak és bizonyos esetekben mellékhatások is jelentkeztek.

*Össejtek:
olyan sejtek,
melyek sejtosztódással
széles körben
képesek a szervezet
speciális funkcióit
ellátó testi sejtjeivé
differenciálódni.*

A genomeditálás egy hagyományos módszerrel, úgynevezett mikroinjektálással történik.

A genomeditálás kora az állattenyésztésben

A genomeditálás az állatbiotechnológiában robbanásszerűen terjedt el. A három legismertebb genszerkesztési eljárás az állati rendszerek esetében is megegyezik a korábbi fejezetekben ismertettekkel (ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9). A „molekuláris ollók” elterjedése éppen azért robbanásszerű, mert nagyon hasonló módon működik minden általunk ismert rendszerben, viszonylag könnyen tervezhető, megfizethető és hatékonyak. A leggyakrabban alkalmazott módszer jelenleg az állatok esetében is a CRISPR/Cas9 rendszer, mivel az egyik leghatékonyabb, és ráadásul nemcsak megfizethető, de kifejezetten olcsó rendszer. Az 1. ábrán az látható, hogy milyen gyorsan terjedtek el a genomeditálási módszerek az állatvilág különböző fajaiban.



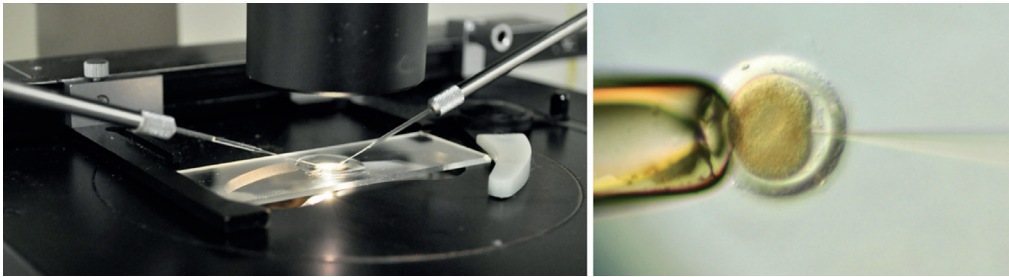
1. ábra: A genszerkesztési eljárások fejlődése az állatbiotechnológiában. Az évszámok a publikáció megjelenéséhez köthetők

A genomeditálás módszerei emlősökben

A genomeditálás molekuláris hatásmechanizmusa tehát a korábbi fejezeteknek megfelelően történhet az állati rendszerekben is, a megoldandó probléma a genomeditáló rendszerek bejuttatásának mikéntje volt. A feladat nem más, mint egy felnőtt állat akár több milliárd sejtjében a genetikai állomány pontos átalakítása. Ez nyilvánvalóan nem működhet egyszerre, tehát olyan állapotot kell keresni, amikor az élőlény egyetlen sejtjében megoldjuk a precíz módosítást, majd ebből élőlényt hozunk létre. Emlős állatokban erre két lehetőségünk van. Az első a korai embrionális kor, amikor a petesejt és a spermium által kialakított egysejtes zigóta állapot kialakul. Ez a legideálisabb lehetőség a genom módosítására. A genomeditálás egy hagyományos módszerrel, úgynevezett mikroinjektálással történik. Ez egy mikromanipulációs eljárás, a zigótát mikroszkóp alatt egy tartókapillárisal „megfogják”, majd egy szűrő kapillárisal

bejuttatják a genomeditáló rendszert a sejt citoplazmájába / magjába (1. kép). A genomeditáló rendszer bejuttatására többféle lehetőség adódik. A leggyakoribb a CRISPR/Cas9 rendszer, ebben a korábbi fejezetekben leírt guide RNS-t, illetve a Cas9-et kell beinjektálni a sejtekbe. A Cas9 RNS, illetve fehérje formájában is bejuttatható. Mivel a rendszer nem DNS-alapú, emiatt biztosan nem hagyunk egyéb nyomot a genomban, csak a specifikus célzott génszerkesztést (illetve bizonyos esetekben nem specifikus génszerkesztés is előfordulhat a hasonló szekvenciák mentén, ez az ún. offtarget hatás. Ez a legújabban fejlesztett Cas9 rendszerekkel szinte teljes mértékben kiküszöbölhető). A mutáns embriókat átvemhes anyákba visszaültetve lehetőségünk adódik arra, hogy olyan utódot alakítsunk ki, melynek minden sejtjében precízen átalakított a genetikai állomány.

*Allél:
egy gén variációi az allélek, melyek a kromoszóma egy adott szakaszán helyezkednek el. Az adott helyen csak egy allél foglalhat helyet az adott génből.*



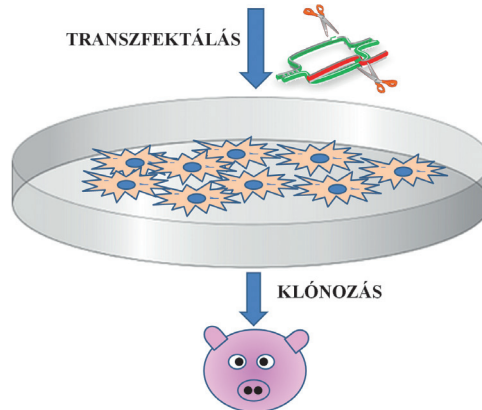
1. kép: Mikroinjektálás mikromanipulátorral felszerelt mikroszkóppal, illetve nyúlzigóta manipulációja

Az egysejtes zigótában, ha időben megtörténik a mutáció, azt az összes utódsejt is hordozza majd. A beültetett embriókat születésük után a kutatók tesztelik, és kiválogatják azokat, melyekben a mutáció létrejött. Ez különböző molekuláris technikákkal lehetséges. A felnőtt állatok testi sejtjei minden esetben két kópiában hordozzák a géneket (az apai és az anyai kromoszómán is). A célzott génmódosítás általában vagy csak az anyai, vagy csak az apai kromoszómán történik meg. Szerencsés esetben mindkét allélen kialakul a mutáció. A kívánt hatás eléréséhez nagyon gyakran szükséges, hogy mindkét allél érintett legyen (homozigóta). Ha első lépésben nem sikerül létrehozni a homozigóta mutánst, akkor egyszerű keresztezési eljárással alakítják ki, 1–2 utódnemzedék alatt. (Ez az oka annak, hogy az állatok közül mindig a szarvasmarha az egyik utolsó állat, amelyben sikerül egy technikát honosítani. Egyszerűen hosszú a generációs ideje). Ezt követően a kialakított mutációt hordozó vonalak azonnal hasznosíthatók.

A másik eljárásnál nem a korai embrionális állapotot használják, hanem az adott állatból származó sejtenyészetet. Ez leggyakrabban fibroblaszt típusú (bőrben található kötőszöveti)

A madarak genomjának módosítása már régóta lehetséges, a madárgenomban azonban az utódokra is átadható génmódosítást végrehajtani nem egyszerű.

sejt. A sejtenyészetben egyszerű módszerekkel kivitelezhető a genomeditáló rendszerek bevitele. Kémiai, elektromos vagy liposzóma (apró membránnal határolt hordozók) alapú eljárásokkal a bevitt genomszerkesztő rendszer elvégzi az átalakítást. A megfelelően átalakított mutáns sejtek molekuláris ellenőrzését követően egy olyan sejtvonalat alakítanak ki, mely már stabilan és minden sejtjében hordozza ezt az átalakítást. Ezt követően sejtmagátültetési eljárással (klónozással) olyan embrió alakítható ki, mely szintén hordozza a mutációt (2. ábra). A módszert azoknál a fajoknál szokták alkalmazni, melyekben a klónozással lépés nagyon hatékony, és kevés mellékhatással jár (sertés). Mindenképpen érdemes megjegyezni, hogy ebben az esetben megtörténik a precíz genomátalakítás, de a klónozási lépésnél az epigenetikai (nem DNS-szekvenciához kötött öröklődési mintázatok) lenyomatok sérülhetnek.



2. ábra: Sejtenyészet alapú genomeditálás emlősökben

A genomszerkesztési eljárásoknak köszönhetően az említett módszerekkel gyakorlatilag bármilyen módosítást kialakíthatunk. Ez lehet egyetlen bázis cseréje, apró deléciók, inszerciók, allélok cseréje, új gének beillesztése meghatározott helyre, nagyméretű deléciók, sőt akár kromoszómaátrendeződések is kialakíthatók tervezetten.

Új lehetőségek a madárgenom módosítására. Miért jelent a madárgenom-módosítás nagy kihívást a kutatók számára?

A madarak genomjának módosítása már régóta lehetséges, a madárgenomban azonban az utódokra is átadható génmódosítást végrehajtani nem egyszerű. A kihívást az jelenti, hogy

elérhető legyen a módosítás megjelenése az ivarsejtekben: a petesejtekben és a hímivarsejtekben. A korai embrió genetikai módosítása szinte kivitelezhetetlen, mivel a madarak embriója egy hatalmas „tojássárga” tetején fejlődik, a csírákorong sejtjei nehezen azonosíthatók. Az elmúlt évtizedek során számos módszer dolgozott ki a genom célzott módosítására. Az egerek, majd később patkányok esetében a célzott genommodosítást a hólyagcsíra állapotban levő (blasztula) embriók embriócsomójából létrehozott, úgynevezett pluripotens embrionális eredetű őssejt vonalak (ESC) sejtjeiben sikerült elvégezni. Ezekbe az őssejtbe elektroporálással könnyen be lehetett vinni olyan vektorokat, melyek a célzott génnel homológ régiókat, illetve annak egy-egy olyan módosított régióját is tartalmazták, aminek segítségével a kiszemelt gént meg lehetett változtatni, illetve ha arra volt szükség, teljesen el lehetett távolítani. Ez a módszer az úgynevezett „naiv” őssejtvonalak esetében hatékonyan működik, ennek segítségével mára több ezer olyan célzott genetikai módosítást tartalmazó egeret sikerült létrehozni, amelyek az orvosi kutatók számára hasznos modellként szolgálnak. Ezt a csaknem 30 évet felélelő munkát 2007-ben Nobel-díjjal ismer-ték el.

Amikor ezt a technikát gazdasági haszonállatok embrióiból létrehozott őssejteken szeretnék volna alkalmazni, csak kevés esetben kaptak homológ rekombináns őssejt klónokat, és a fejlődő kiméra embriók ivarsejtjei között is csak elvétve találtak a módosítást hordozó őssejt eredetű ivarsejteket.

Madár embriók blasztoderma sejtjeiből ugyan sikerült embrionális őssejtvonalakat létrehozni, de ezek az őssejtek néhány passzálás (átoltás) után elkezdtek differenciálódni, így ivarsejteket sem in vivo (madár embrió csírákorongjába visszainjektálva), sem pedig in vitro (Petri-csészében) nem sikerült létrehozni ezekből a sejtekből.

Az első génkiütött sertések létrehozása sem ES-sejteket felhasználva sikerült. Az áttörést ebben az esetben a sejtmagátültetési klónozás technikájának kidolgozása tette lehetővé. Ennek segítségével homológ rekombinációt tartalmazó testi sejtekből sikerült klónozott, génkiütött utódokat létrehozni.

De mi a helyzet a madár petesejttel? Van olyan örült kutató, aki egy madártojásból akarná kivenni a sejtmagot? Hogy tegyük be a mikroszkóp alá azt, hogy lássunk át a tojás sárgáján? A Texas A&M Egyetem kutatóinak 2014-ben ez is sikerült! Egy speciális festékkel jelölték meg a petesejt sejtmagját, így láthatóvá és eltávolíthatóvá vált. A következő lépések sem lesznek egyszerűek. Homológ rekombinációt kell létrehozni csirke embrionális fibroblaszt sejtekben, majd ezeket visszajuttatni az enukleált petesejt (tojás) citoplazmájába (erre már írtak le

Sejtmagátültetési klónozás: olyan eljárás, amikor egy petesejtet megfosztanak saját sejtmagjától, ezáltal eltávolítják belőle a genetikai állományt, majd egy már differenciálódott sejt genetikai állományát ebbe a magjától megfosztott petesejtbe ültetik be.

Homológ rekombináció: az a folyamat amikor homológ DNS szakaszok között jön létre a genetikai anyag kicserélődése.

sikeres próbálkozásokat), majd el kell indítani a madár embrionális fejlődését. E nehézségek ismeretében nem valószínű, hogy a közeljövőben létrejön az első klónozott, génterjesztett madár.

Transzgenikus madarak létrehozására az elmúlt öt évben számos hatékony technikát fejlesztettek ki, azonban ahhoz, hogy az így létrehozott mozaikos állatokból a 10 gén módosított változatát hordozó ivarérett utód legyen, még akkor is ha 100 százalékos hatékonysággal dolgoznak, mintegy 7 évre lenne szükség. **nem kell az "a"**

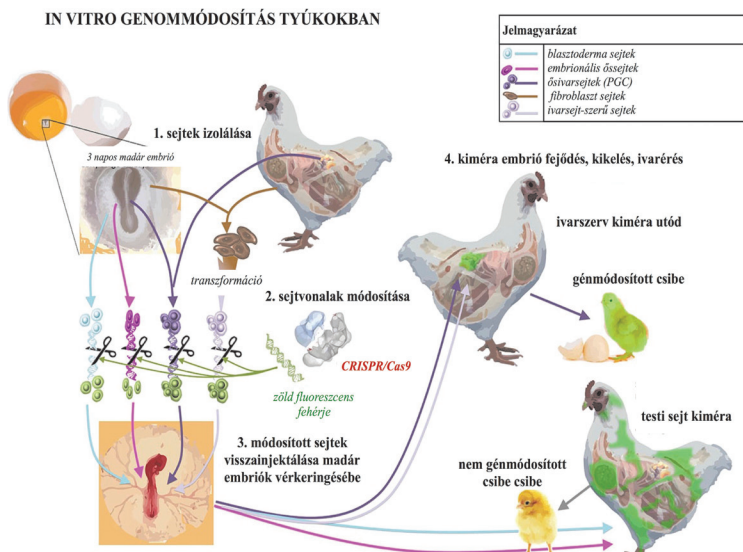
A legjobb módszer az, ha a genetikai módosítást közvetlenül az ivarsejtekben végezzük el. Egér embrionális eredetű (ES), illetve indukált pluripotens (iPS) őssejtekkel in vitro elő lehet állítani petesejtet és hímvarsejtet, homológ rekombináció is könnyen végrehajtható ezekben a sejttenyészetekben, így már nem sok választ el minket az első in vitro létrehozott petesejt-, hímvarsejt-egyesülést követően létrehozott, génterjesztett eger megtermékenyítésétől. Madár embrionális őssejt-tenyészetekben azonban még senkinek sem sikerült ivarsejteket (petesejteket, hímvarsejteket) létrehozni. Bár jelentek meg madár iPS sejt-vonalak létrehozásáról is közlemények, ezek a sejttenyészetek gyorsan eldifferenciálódtak, nem voltak alkalmasak kiméra utódok létrehozására.

A közelmúltban *Yanggin* és munkatársai arról számoltak be, hogy csirke fibroblaszt sejteket sikerült átprogramozni csírasejtszerű („germ-like”) sejtekké, ezek a kutatások nagy előrelépést hozhatnak mind a génmegőrzés, mind a genommodosítás területén.

Napjainkban az egyetlen hatékonyan alkalmazható módszert az ősvarsejt- (primordiális csírasejt, PGC) tenyészetek Petri-csészében történő genetikai módosítása jelenti. A primordiális őssejtek (ősvarsejtek, PGCs) lehetőséget adnak a madarak örökítő anyagának vizsgálatára, mivel ezekből alakulnak ki a hímvarsejtek és a petesejtek, amik a teljes genetikai információt átadják a következő generációkra. Hosszú távú tenyésztésük lehetőséget biztosít a PG-sejtek felszaporítására, így nagy lehetőség rejlik a génmegőrzésben történő felhasználásukban is. Mivel ezek a PG-sejtek hosszú ideig fenntarthatók, így lehetőség nyílik azok többszöri in vitro módosítására is. A PG-sejtek lefagyaszthatók, felvehetők fagyasztásból. Ha ezeket a sejteket visszainjektáljuk egy 3 napos embrió szívébe, azok bekerülnek az embrió vérkeringésébe, eljutnak az ivarlécekig, majd belépve azokba ott életképes petesejtek vagy hímvarsejtek jönnek létre attól függően, milyen volt a genotípusa a PGC-vonalnak. Nagy gondot jelent azonban az, hogy a hím (ZZ) PGC-vonalak csak hím (ZZ) embriókban, a nőtény (ZW) sejtvonalak pedig csak nőtény (ZW) embriókban képesek életképes ivarsejteket

létrehozni. A legjobb az lenne, ha nőstény sejtvonallakkal lehetne dolgozni, mivel így mind a Z, mind a W ivari kromoszómán tárolt genetikai információ megőrizhető lehetne, azonban 2015-ig nem tudták a ZW tenyészeteket hosszú távon fenntartani. Áttörést McGrew csoportjának munkája hozott, akik olyan speciális médiumot állítottak össze ki, amiben mind a ZZ, mind pedig a ZW tenyészetek hosszú ideig, több hónapon keresztül is fenntarthatók voltak.

A PG-sejtekben hagyományos módszerekkel (elektroporálással, transzpozon, illetve lenti vírus közvetítette transzgenézissel) nagyon nehéz homológ rekombinációt létrehozni. Ebben jelentettek a madarak esetében is az új genomeditálási technikák (ZFN, TALEN, illetve CRISPR/Cas9) komoly előrelépést. Ezek segítségével egyszerre több gén módosítható, génkiütött, illetve célzott módosítást hordozó madár PGC-vonalak hozhatók létre (3. ábra).



3. ábra: In vitro genommodosítás tyúkokban (Forrás: <http://reviverestore.org/advances-in-avian-transgenics-a-follow-up-to-why-birds-are-a-challenge/>)

Ezek az új genommodosítási technikák megnyitották az utat a madár embrionális fejlődése során szerepet játszó gének funkciójának jobb megismerésére. Lehetségessé válik mind a hím, mind pedig a nőstény genom módosítása. Akár pontmutációk, akár nagyobb deléciók is létrehozhatók lesznek a madár genomban is.

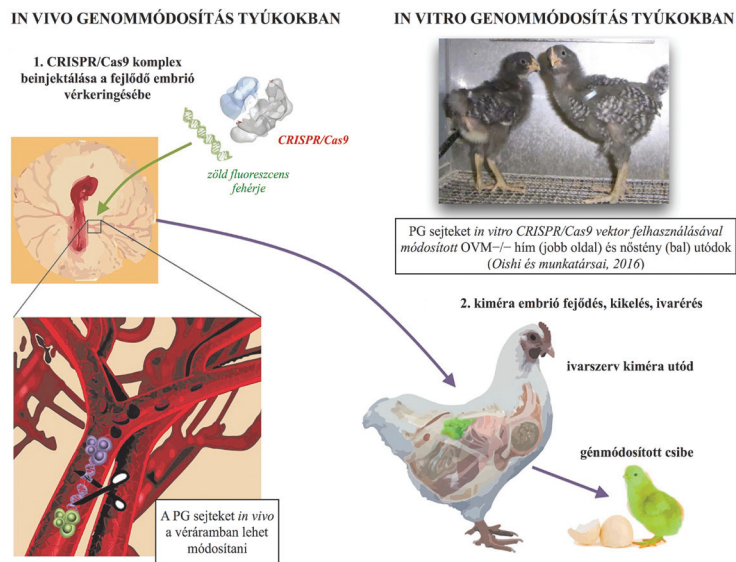
Napjainkban sok csoport dolgozik a CRISPR/Cas9 technika madár PGC-tenyészetekre történő adaptálásán. Néhány sikeres kísérletről már be is számoltak a kutatók.

Napjainkban sok csoport dolgozik a CRISPR/Cas9 technika madár PGC-tenyészetekre történő adaptálásán. Néhány sikeres kísérletről már be is számoltak a kutatók.

*Homozigóta:
az a sejt homozigóta,
ahol az apai és anyai
kromozómákon
egy adott génnek
ugyanazon allélja
van jelen.*

Oishi és munkatársai két, a tojásfehérje génben, az ovalbuminban (OVA) és ovomucoidban (OVM)) hoztak létre mutációkat PG-sejteket módosítva. Az OVM-módosított PG-sejteket embriókba injektálva 3 ivarszervű kiméra kakast kaptak. Ezek utódainak keresztezésével a mutációt homozigóta formában hordozó vonalakat tudtak létrehozni. Az OVA és az OVM a tojásfehérjék közül a legallergénebb fehérjék. Ha sikerülne ezeknek a fehérjéknek a mennyiségét csökkenteni a tojásban, olyan alacsony allergéntartalmú tojásokat lehetne létrehozni, amiket a tojásfehérjére érzékeny emberek is fogyaszthatnak.

Összességében elmondható, hogy a CRISPR/Cas9 rendszer hatékonyan alkalmazható stabil génkiütések létrehozására madár PG-sejtekben és fibroblaszt sejtekben is. A jövőben várhatóan, hasonlóan ahhoz, ahogy az egérembriókat is sikerült *in vivo*, a petevezetőben módosítani, lehetségessé válik a PG-sejtek módosítása a korai embrionális fejlődés során, a véráramban (4. ábra).



4. ábra: *In vivo* genommodosítás tyúkokban, valamint hipoallergén tojást adó baromfi (Forrás: <http://reviverestore.org/advances-in-avian-transgenics-a-follow-up-to-why-birds-are-a-challenge/>)

A technológia alkalmazási lehetőségei a mezőgazdaságban

A genomeditálás forradalma rendkívül gyorsan elérte az állattenyésztést. Néhány példán keresztül könnyű megérteni, milyen forradalmi jelentőségű a technika.

A szarvasmarha-tenyésztésben komoly problémát okoz az állatok szarva. Különösen a húsmarhatenyésztés érintett, ahol a bikák a fontosak. Minden létesítményt, szállítást stb. úgy kell tervezni, hogy az állatoknak szarva van, amivel saját maguknak vagy a gondozóiknak balesetet okozhatnak. Műtéti úton eltávolítható, de a beavatkozás drága és kockázatokkal jár. Ismertek olyan szarvasmarhafajták, melyek egy apró mutációnak köszönhetően szarvnélküliek. Ez a forma a megfelelő fajtákba csak több évtizedes keresztezési programmal vihető be. Ezzel szemben genomeditálással egy lépéssel sikerült létrehozni szarvnélküli bikaborjakat (2. kép).



2. kép: Genomszerkesztéssel létrehozott szarvnélküli bikaborjak
(Forrás: <https://www.geneticliteracyproject.org/2016/05/11/>)

Bár ez csak apró változásnak tűnhet a kívülálló számára, gazdasági számítások szerint ez a csekély módosítás 10 százalékos jövedelemnövekedést jelenthet a gazdák számára.

Egy másik példa gazdasági állataink húshozamához köthető. Az emlősökben van egy gén, mely az izomnövekedés negatív szabályozó molekulája. Hiányában vagy alulműködésének köszönhetően az izom a normálistól nagyobb méretűre növekszik. Az érintett gén a miosztatin (MSTN). Szarvasmarhában és juhban, sőt kutyában is ismertek olyan természetes mutációk, melyek szuperizomolt tulajdonságot biztosítanak. A legtöbb erősen izomolt húsmarhafajtában érintett a gén működése. CRISPR/Cas9 rendszerrel az elmúlt években kecskében és sertésben is sikerült kialakítani a szuperizomolt változatot. Magyarországon a NAIK-MBK Állatbiotechnológiai Intézetében nyúlban sikerült olyan mutációt létrehozni, mely gátolja az MSTN gén működését. A mutáció már heterozigóta formában is mérhető

húshozam-növekedést okoz. Jelenleg a homozigóta vonalak kialakítása zajlik, illetve annak vizsgálata, hogy speciális húsnyúl genetikai háttéren milyen egyéb változások tapasztalhatók. Az ilyen módon kialakított állatok semmilyen szempontból nem különböztethetők meg egy esetleges természetes mutánstól.

Fontos feladat a mezőgazdaság számára a betegségekkel szemben rezisztens állatok létrehozása. Ez az új CRISPR technikával nagyon kecsegtető eredményeket hozhat. Ha a kórokozónak van megfelelő gazdafaktor génje, akkor annak akár csekély átalakításával is elérhető, hogy az állatok rezisztensé váljanak az adott betegséggel szemben. Sertések esetében több olyan vírusos betegséget ismerünk, amelyek ilyen módon kontrollálhatók lennének, és amelyek éves szinten százmillió dolláros károkat okoznak csak Európában.

Komoly problémákat okozhatnak az egzotikus kórokozók, melyek a globalizációval terjednek. Az afrikai sertéspestis vírusa ellen jelenleg nincs terápia, és hatékony oltóanyag sem. A skóciai Roslin Intézetben génszerkesztési módszerekkel a házisertés „immungénjeit” úgy alakítják át, hogy megfeleljenek a varacskos disznó génjeinek. Az utóbbi állat ugyanis teljesen rezisztens a kórokozóra. A probléma súlyosan érintheti hazánkat is, hiszen a vírus megjelent Európa keleti felén (Ukrajna, Lengyelország), 2016. júliusi adatok szerint Ukrajna felől már 320 kilométerre van hazánktól.

A technológia alkalmazási lehetőségei a gyógyászatban

Az állatbiotechnológia egyik legfontosabb területe az emberi betegségek modellezése állatokban. Ez a terület az elmúlt 20 évben óriási eredményeket ér el. A finom módosítások korábban azonban csak egérben voltak kivitelezhetők. A genetikailag módosított egerek nagyon sok betegségnek jó modelljei, de bizonyos betegségek nem vizsgálhatók jól bennük. Egyebek mellett a szív- és érrendszeri betegségek, a tüdő betegségei, bizonyos allergiás megbetegedések sokkal jobban vizsgálhatók, modellezhetők nyúlban vagy sertésben. Az elmúlt három évben ugrásszerűen emelkedik a nem rágcsáló betegségmodellek száma és jelentősége. Ezt az irányvonalat követi a NAIK-MBK is, ahol különböző együttműködések keretében készítenek genomeditálással mutáns nyulakat emberi megbetegedések modellezésére.

A jövő ígéretes területe a xenotranszplantáció, amikor állati szerkezet (elsősorban sertésből) használunk szervátültetésre. Normál esetben az állati szervek azonnal kilökődnek a megfelelő

immunfolyamatok miatt. Az azonnali kilökődést már lassan egy évtizede megoldották genetikailag módosított sertésekkel, melyek „humanizált szöveteket hordoznak”. A problémát az jelenti, hogy minden emlősállat hordoz a genomjában úgynevezett endogén retrovírusokat. Ezek azonban, bekerülve az emberbe, az emberi genomba beépült retrovírus eredetű szekvenciákkal esetlegesen olyan nem várt rekombináns retrovírust eredményezhetnek, ami komoly problémákat okozhatna. Az esély erre kicsi, de sokáig kutatói moratórium biztosította azt, hogy ez semmiképpen ne következzen be. Az elmúlt évben genomeditálással sikerült létrehozni olyan sertésembriókat, melyekben az összes, szám szerint 62 endogén retrovírus eredetű szekvenciát elrontották, ráadásul 20 további génben indukáltak specifikus változásokat, így „humanizálva” azokat. A változásokat CRISPR/Cas9 rendszer segítségével hozták létre. A megszületendő sertésekben összesen 82 helyen található célzott változtatás! Az elért eredmény elképesztő új távlatokat nyit a xenotranszplantáció területén, hiszen a további kutatások és esetleges alkalmazások előtt álló legfontosabb gátat sikerült lebontani.

A genomeditálási módszerek hatékonyan alkalmazhatók olyan esetekben is, amikor az emberi megbetegedések köztes gazdán keresztül alakulnak ki. Genomszerkesztéssel szúnyogban sikerült olyan változásokat indukálni, hogy a szúnyog, mint köztes gazda, rezisztens legyen a maláriára, mely a legtöbb halálos áldozatot követelő betegség a világon. (Szúnyogban a génedítást szintén korai embrióban végzik.) Ebben az esetben ráadásul az úgynevezett „gene-drive” módszert is bevetik, aminek az a lényege, hogy a kialakított mutáns változat vilámgyorsan elterjedjen a populációban. Ezt úgy érik el, hogy a CRISPR/Cas9 rendszer egy változatát beépítik a szúnyog genetikai állományába. Ha egy homozigóta mutáns szúnyog találkozik egy normál szúnyoggal, akkor utódai – elméletileg – mind heterozigóták lesznek, és így nehezen terjeszthető el a mutáns allél. Ebben az esetben azonban a heterozigóta petében a mutáns allél „átszerkeszti” a másik allélt is, így minden utód mindig homozigóta mutáns lesz. A maláriarezisztens szúnyogok használatát már engedélyezték. Hasonló módon elérhető, hogy a nőstény szúnyogok szaporodásképtelenek legyenek. Ebben az esetben a szúnyogpopuláció gyakorlatilag összeomlik. Ez a változat azonban ökológiai szempontból nem feltétlenül a legideálisabb (szúnyogra szükség van a táplálékláncban). Hasonló módszerekkel dolgoznak jelenleg az EU-ban is a komoly problémákat okozó kullancs által közvetített betegségek megszüntetésére.

A maláriarezisztens szúnyogok használatát már engedélyezték.

Mivel a genomeditálás elképesztően hatékony, elméletileg képesek vagyunk a különbségek alapján létrehozni olyan állatokat, melyek nagymértékben hasonlítanak a kipusztult társaikra.

Sci-fi?

Az előzőekben tárgyalt problémák/ megoldások 20 évvel ezelőtt még a távoli sci-fi világába tartoztak. Manapság egy részük már befejezett projekt, vagy hamarosan azzá válik. Vannak olyan ötletek is, melyek most még szintén a science fiction világába tartoznak, de már szintén komolyan dolgoznak rajtuk. Ilyen terület a régen kipusztult állatok visszahozása az „életbe”. Jelenleg három komoly program fut, melyek ezt a célt szolgálják. Az USA-ban a Harvard Medical School-ban a mamutot szeretnék életre kelteni. A modern genomprogramok lehetővé teszik, hogy akár kipusztult állatok teljes genomját megismerjük. Ezt összehasonlítva a legközelebbi rokon fajjal (ebben az esetben az indiai elefánttal) megkereshetők a különbségek. Mivel a genomeditálás elképesztően hatékony, elméletileg képesek vagyunk a különbségek alapján létrehozni olyan állatokat, melyek nagymértékben hasonlítanak a kipusztult társaikra. A mamutprogram során már 14 gént alakítottak át elefánt sejtekben, köztük a gyapjasságot, a hidegtűrést és a kis fülméretet kialakító géneket. Ha a megfelelő változások készen állnak, akkor klónozási módszerekkel megszülethet a mamuthoz megszólalásig hasonló állat. (Jelenleg ennek etikai akadályai is vannak, úgy mint a veszélyeztetett állatokon való kísérletezés). Hasonló program indult Ausztráliában az erszényes farkas és a tasmán ördög hasonlóságára alapozva. Madarak közül az első kitűzött cél a vándorgalamb feltámasztása. Ez a téma ráadásul közösségi finanszírozás keretei között indult el.

A lehetőségeink az állatbiotechnológia területén gyakorlatilag végtelenek. Arra kell figyelniük, hogy a célokat közösen és okosan tűzzük ki, hogy azok a társadalom széles rétegei számára elfogadhatóak legyenek. Ez mindannyiunk, tehát a teljes társadalom felelőssége, melyben a legnagyobb teher a kutatókra és a döntéshozókra hárul.