

# Nobel-díj az őssejtek genetikai módosításáért

Sarkadi Balázs

A z őssejtek orvosi alkalmazása új csodákat ígér a helyreállító (regeneratív) gyógyítás területén, de – különösen, ha a génállomány módosítása is része a beavatkozásnak – félelmet, gyanakvást, ellenérzést is kelt az emberekben. Üzenet és bátorítás is lehet az ódzkodók számára, hogy a 2007. évi orvosi Nobel-díjat éppen ezeknek a genetikai beavatkozási lehetőségeknek a kidolgozásáért, a preklinikai kutatásokban áttörő eredményeket hozó új technikák kifejlesztéséért kapta két amerikai és egy brit kutató.

A Nobel-díjat „az egerekben embrionális őssejtek felhasználásával végzett specifikus génmódosítás módszerének kidolgozásáért” kapták.

A hivatalos indoklás szerint *Mario Capecchi* (70 éves, Olaszországban született, amerikai), *Martin Evans* (66 éves, brit) és *Oliver Smithies* (82 éves, Angliában született, amerikai) kutató a Nobel-díjat „az egerekben embrionális őssejtek felhasználásával végzett specifikus génmódosítás módszerének kidolgozásáért” kapta meg. Ez a bonyolultnak tűnő megfogalmazás azt takarja, hogy a díjat az áttörő új felfedezések egy olyan sorozatáért adományozták, amelyek az emlős embrionális őssejtek módosításának és a DNS-ben a gének célzott rekombinációjának együttes lehetőségeit tárták fel, új lehetőségeket

nyitva ezzel a biológiai alapkutatástól a klinikai orvosi alkalmazásokig.

A DNS célzott rekombinációjának egyik leggyakrabban alkalmazott változata az úgynevezett génkiütéses vagy *knock-out* állatok létrehozása egy-egy genetikai betegség modellezése, vagy éppen egy eddig ismeretlen funkciójú gén pontosabb megismerése érdekében. Emlősök esetében az egér vált ennek a modellrendszernek a legfőbb képviselőjévé, és az egerek ilyen irányú szerencsétlen sorsukat főként talán éppen Martin Evans munkásságának köszönhetik: az ő munkacsoportja hozta létre az első embrionális egérsajtvonalkat, amelyek továbbhordozták azt a képességet, hogy valamennyi szövettípus kialakítására, sőt, egy másik embrióba oltva úgynevezett mozaikembrió létrehozá-

sára is képesek voltak. Ez utóbbi esetben a két különböző állatból eredő embrionális sejtek, egy nevelőanyagban felnöve, mozaikegeret eredményeztek, amelynek szövetei a két különböző tulajdonságú sejt keverékeként alakultak ki. Az ilyen mozaikállatok további keresztezésével létrehozható az ismert sejtvonallal genetikai állományát tisztán hordozó egér.



Sir Martin J. Evans

A másik irányból induló munka, amelynek fő motorjai Capecchi és Smithies voltak, a sejtek génállományának célzott megváltoztatását hozta meg. A baktériumokban már korábban sikerült célzottan módosítani a DNS-szekvencia egyes géneit úgynevezett homológ rekombináció (az egymásra hasonlító szakaszok kicserélése) révén (ezért kapott még 1958-ban Joshua Lederberg Nobel-díjat), de a 80-as évek közepéig ez az emlősök kromoszómáin nem sikerült. Éppen Capecchi és Smithies csoportja igazolta először, hogy ez a technika emlősökben is megvalósítható. Sejtkultúrákban a homológ rekombináció módszerével sikerült egyes géneket megváltoztatni, lefordításukat, kifejeződésüket megakadályozni, azaz szabályosan „kiütni”.

A két lenyűgöző technológia, az egérsajtvonalkak és a génmódosítás módszerének együttes alkalmazása tette lehetővé most már a *knock-out* egerek létrehozását: az őssejtvonalkakban kiütött gének a mozaikegerben, majd az ebből létrehozott egységes sejt típusú egérben nem működhettek, így a megcélzott gén termékének hiányában megjelent a betegség, illetve tanulmányozhatóvá vált a hiányzó fehérje hatása a szervezetre.

Az első ilyen homológ rekombinációval, embrionális sejtvonalkak alkalmazásával létrehozott egerekről szóló közlemény 1989-ben látott napvilágot, e szerint Oliver Smithies és munkatársai egy súlyos örökklődő emberi betegség, a Lesh–Nyhan-szindróma modelljét alkották meg. Az első áttörést számos hasonló siker követte, és

Levelezési cím: dr. Sarkadi Balázs, Országos Vérellátó Szolgálat,  
H-1113 Budapest, Diószegi u. 64. E-mail: sarkadi@biomembrane.hu

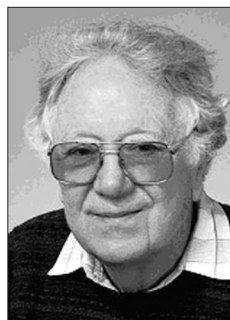
elmondható, hogy mostanra az egér génkészletének csaknem felét, mintegy tízezer gént ütöttek már ki így, és egyre többet tudunk ezek élettani vagy kóroktani szerepéről – mintegy 500 emberi betegség állatmodelljét ismerhettük így meg. Persze a technológia rohamosan továbbfejlődött, ma már célzott génbevitelre (*knock-in*), mutáns változatok létrehozására, a gének szinte tetszés szerinti módosítására is egyre több lehetőség kínálkozik. Így ma már az egér életének egy-egy meghatározott időszakában kapcsolható ki vagy be egy-egy gén, de az is elérhető, hogy csak egy bizonyos szervben jöjjön létre ez a leállítás vagy bekapcsolódás. Ugyancsak lehetőség van arra, hogy a normális gének módosításával az adott gén beindulása egy „riporterfehérje” megjelenését is elindítsa, amely a kérdéses gén helyét vagy működését azután pontosan jelzi.

A kapcsolódó eredmények és lehetőségek részletesebb bemutatására itt nincs most lehetőség, de a hazai kutatási kapcsolatokat illetően érdemes megemlíteni, hogy a Torontóban élő *Nagy András* a világon az egyik legeredményesebb és legismertebb művelője az embrionálisösszejt-alapú genetikai modellalkotásnak, és a magyar kutatókkal végzett közös munkái számos hazai kutatást is segítettek ezen a téren. A most Nobel-díjat kapott három kutató, akik egyébként jó barátok, függetlenül dolgozott a témákon, és inkább csak az eredmények időbeli egybeesése és közös alkalmazási lehetőségei kapcsolta össze munkásságukat. Valamennyien az 1980-as évek elején kezdték el a díjhoz vezető munkákat, és közösen kapták meg 2001-ben az igen hírneves, a Nobel-díjat gyakran megelőző Lasker alapítványi díjat is.

Talán érdemes még néhány szót ejteni a három díjazott nagyon eltérő hátteréről, egyéni sorsáról is.

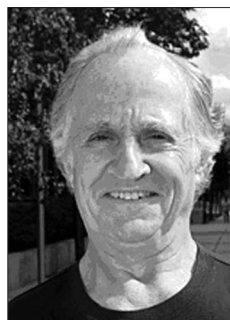
Sir Martin Evans útja a cambridge-i egyetem, majd a londoni University College után nyílegyenesen vezetett a cardiffi egyetemen a biológiai tudományok részlegének vezető állásába, szinte „csont nélkül” került hazájában vezető tudományos pozícióba és folyamatos, igen jelentős anyagi támogatással végezhetett – bár a szakma által gyakran keményen megkérdőjelezett és ellenzett – kutatásait. Tudományos munkásságáért Evanst 2004-ben ütötte lovaggá a királynő.

Oliver Smithies mint szupertehetséges yorkshire-i angol srác Oxfordba kapott egyetemi ösztöndíjat, de aztán kirúgatta magát az orvosegyetemről, hogy Amerikában, a Wisconsin Egyetemen kedvenc kémiai tanulmányainak szentelhesse minden idejét. A végzés után egy ideig nem kapott amerikai vízumot, és hét évig Kanadában, Torontóban dolgozott, majd mint a genetika professzora visszatért a Wisconsin Egyetemre. 1988-ban (63 éves korában – azaz a nálunk már kö-



*Oliver Smithies*

telező nyugdíj közelében!) csábította el a gyorsan fejlődő University of North Carolina–Chapel Hill az ott megalakuló rákkutató központ osztályvezetőjének. Szakmai munkája is ott teljesedett ki igazán, ott végezte a most díjazott munka legnagyobb részét. Talán nem szerénytelenség elmondani, hogy e sorok írója is ezen az egyetemen dolgozva ismerhette meg ezt a nagyon kedves és jó humorú embert, aki a Chapel Hillben, 1992-ben a világon elsőként megszülető cisztás fibrózis egérmódellet „létrehozásában” is igen fontos szerepet játszott.



*Mario R. Capecchi*

Igazi ellentétként, Mario Capecchi egyedülálló anyától, „törvénytelenként” született, és négyévesen éhező utcagyerekként több hónapig tengett-lengett a háború sújtotta Olaszországban. Bár amerikai származású édesanyja korábban nagyra becsült költőként egy firenzei luxusvillában, majd Tirolban élt, náciellenes nyilatkozatai miatt a dachauzi lágerbe vitték. Fia előbb egy olasz családhoz, majd szó szerint az utcára került. A háború végén a fogolytáborból kiszabadulva, édesanyja hosszú keresés után egy gyermekmenhelyen találta meg az olasz utakon csapatokkal kóborló, éhező, lesóványodott fiát. Az amerikai rokonok segítségével hajóra szálltak, és Pennsylvániában, egy kvéker családnál találtak végül menedéket. A sok hányattatáson átment fiú nagyon nehezen tanult meg angolul, de aztán robbanásszerűen érvényesült kiemelkedő tehetsége – először a MIT-en, majd a Harvard Egyetemen, James Watson, a DNS-spirál Nobel-díjas felfedezőjének laboratóriumában dolgozott. A harvardi „versenyistállóból” azonban hamarosan elmenekült a sokkal nyugalmasabb és biztonságosabb utahi egyetemre, ahol a Howard Hughes Medical Institute hatalmas anyagi támogatásával végezte legfontosabb kutatásait.

Hogy vannak-e tanulságai ezeknek az életutaknak, azt mindenki maga döntse el! Az azonban bizonyos, hogy nincs könnyen megadható recept a Nobel-díj elnyerésére.

---

**A kiütött gének módszerével mostanra mintegy 500 emberi betegség állatmodelljét ismerhettük meg.**

---