



»Na uspešno recenzijo in objavo v najbolj uglednih revijah lahko čakate tudi več kot eno leto, saj je celoten postopek objave zelo zahteven, pogosto moramo poslati članek v recenzijo v več najboljših revij zapored, tudi v pet ali šest, preden naletimo na urednika, ki meni, da gre za odličen prispevek. To je seveda zelo stresno in zamudno. Res pa je, da je pomemben del znanosti, da tvoje rezultate opazijo,« poudarja dr. Roman Jerala.

Kako s sprogramiranimi celicami uničiti raka

Roman Jerala, biokemik: »Pričakujem, da nam bo v petih letih uspelo dokazati, da lahko s proteinskimi kletkami v celice dostavimo zdravilo.«

Znanost deluje v skladu z veljavnimi etičnimi normami, vendar se tudi etične norme spreminjajo

»Evolucija ne more preizkusiti vseh možnih kombinacij, saj jih je preveč. Osebnostno mi je izziv ravno to, da racionalno načrtujem kombinacije, ki jih z naključjem nikoli ne bi mogli ugotoviti.«

Tekst: **Mateja Hrastar**

Fotografije: **Uroš Hočevar**

Roman Jerala je doktor biokemije, vodja laboratorija za sintezno biologijo in imunologijo na Kemijskem inštitutu, slaven tako doma kot v tujini. Letos so ga sprejeli v Evropsko organizacijo za molekularno biologijo, kjer je zbranih 1700 najboljših znanstvenikov z vsega sveta, tudi 85 Nobelovih nagrajencev. Članke o raziskavah njegove raziskovalne skupine objavljajo najuglednejše svetovne znanstvene revije, njegovi študenti pa redno zmagujejo na mednarodnih tekmovanjih iz sintezne biologije. V njegovih laboratorijih ustvarjajo strukture, ki jih v

naravi ni, a bi z njimi lahko omogočili bolj učinkovito zdravljenje. Kaj so torej proteinske kletke in kako bi lahko s sprogramiranimi celicami uničili raka?

Ali se vam zdi, da se v zadnjem času znanost pogosteje pojavlja v slovenskih medijih?

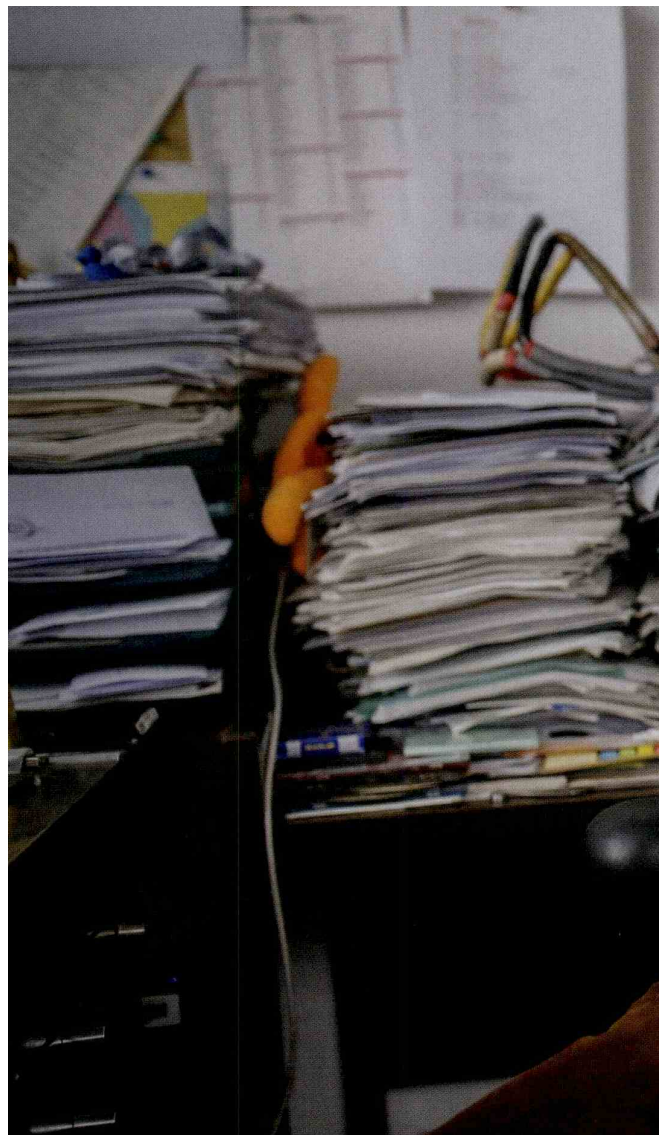
Lahko bi se s tem strinjal, čeprav samo v nekaterih medijih. Potrebno in koristno je, da se javnosti predstavijo pomembni in zanimivi znanstveni dosežki, saj tehnologija pomembno določa naše sedanje in prihodnje življenje. Znanstveni dosežki so del nacionalne identitete in ponosa. Dober znanstveni dosežek, za katerim so pogosto desetletja dela, je več kot primerljiv z dobrim športnim dosežkom, čeprav znanost v javnosti ni deležna take pozornosti.

Pa znajo slovenski konzumenti medijev ločiti med psevdoznanstvenimi novicami o odkritjih zdravil proti raku in debelosti ter resnimi novicami o morebiti epokalnih znanstvenih odkritjih?

Bojim se, da je to vedno težje. Tudi mama me večkrat vpraša za nasvet, kaj si mislim o kakšni trditvi, ki jo prebere na internetu ali v tisku. Kako naj nekdo, ki ni strokovnjak, naravoslovec, presodi, kaj je kredibilno in kaj ne? Lahko se sicer zanaša na verodostojnost medija, toda tudi vodilni nacionalni mediji kdaj pa kdaj poročajo o psevdoznanosti, kot je npr. zakisanje telesa ali bioresonanca. Velikokrat pri teh novicah pogrešam navedbo vira, ker bi znanstvena objava pomenila, da je podatek prestal znanstveno presojo, in bi lahko bolj natančno ocenil, ali mu gre verjeti. Sicer pa običajno zadošča srednješolsko znanje z zdravo skepto in s ščepcem soli.

Zasledila sem, da je vaš cilj dve objavi na leto v znanstvenih revijah s faktorjem vpliva 5. To ste sedaj že dosegli?

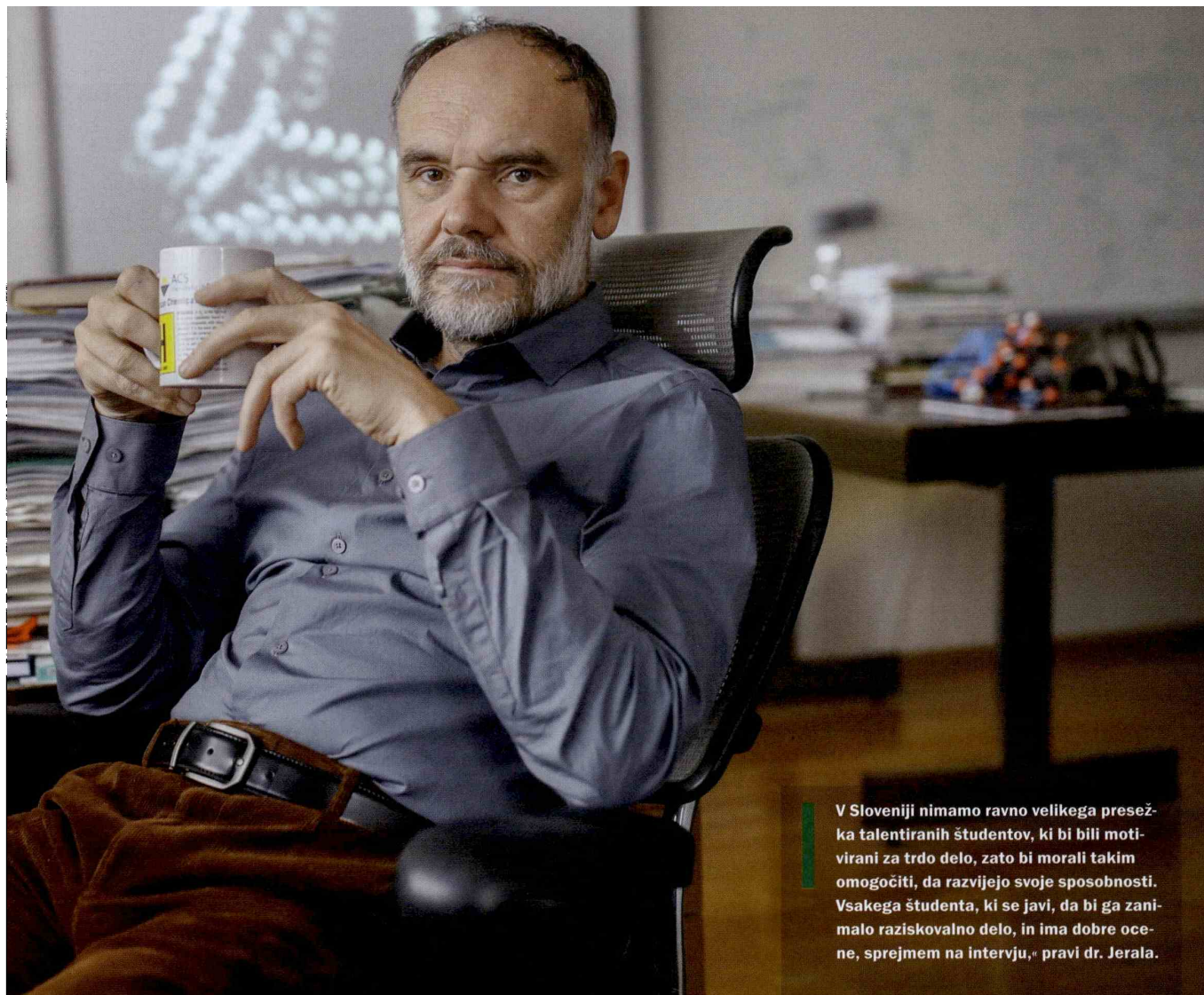
Predvsem si želimo najbolj kakovostnih objav, ne velikega števila. Faktor vpliva (IF) je v znanosti neki približek za kakovost znanstvene revije. Pred desetimi leti se mi je zdelo, da smo res postali dobri z dvema objavama s faktorjem vpliva 5, kar pomeni, da so članek v tej reviji v zadnjih dveh letih povprečno petkrat citirali drugi raziskovalci. Sedaj pa sem si zastavil za cilj dve objavi na leto v revijah z IF nad deset, kar je res zelo zahtevno, ker v to štejem le objave, kjer smo vodili raziskavo. To so raziskave, ki potekajo po več let, in v teh revijah so uredniki zelo izbirčni in se nam je že zgodilo, da so nam članek zavrnili po vsega par urah. V zadnjem času smo nekako dosegli tako raven: letos smo imeli kar tri takšne objave, za prihodnje leto imamo v pripravi material za več podobnih vrhunskih rezultatov, vendar ne morem jamčiti, da bodo uredniki in recenzenti enakega mnenja. Takšne objave so za katerega koli raziskovalca na svetu vrhunski dosežek. Dejstvo je, da ima objava članka v ugledni reviji večji odziv. V poplavi znanstvenih člankov raziskovalci informacije selekcionirajo tako, da dajejo prednost najpomembnejšim znanstvenim revijam. Denimo samo revija *Journal of Biological Chemistry*, v katere uredniškem odboru sem, na leto objavi več kot 20.000 strani in je nemogoče vse prebrati. Na uspešno recenzijo in objavo v najbolj uglednih revijah lahko čakate tudi več kot eno leto, saj je celoten postopek objave zelo zahteven, pogosto moramo članek poslati v recenzijo v več najboljših revij zapored, tudi v pet ali šest, preden naletimo na urednika, ki meni, da gre za odličen prispevek. To je seveda zelo stresno in zamudno. Res pa je, da je pomemben del znanosti, da tvoje rezulta-



te opazijo. Posredno s takimi objavami tudi lažje prideš do sredstev za raziskave, saj si pridobiš kredibilnost. Treba se je nenehno truditi in se uveljavljati.

Ali to pomeni, da sedaj zelo lahko pridete do sredstev za raziskovanje?

Ne, žal ni tako. Tudi drugi znanstveniki v Sloveniji so vse boljše, česar sem zelo vesel, žal pa ima večji vpliv bomo financiranje znanstvenih raziskav. Naše ambicije so v zadnjem desetletju zelo zrasle – ni nam pomembno, da smo prvi na vasi, ampak se trudimo za dosežke, ki so pomembni tudi v svetovnem merilu. To pa seveda ne gre brez sredstev za sodelavce, reagente in opremo. Želja politikov po takoj uporabnih rezultatih raziskav je zelo kratke sape in dolgoročno ne koristi niti gospodarstvu.



V Sloveniji nimamo ravno velikega presežka talentiranih študentov, ki bi bili motivirani za trdo delo, zato bi morali takim omogočiti, da razvijejo svoje sposobnosti. Vsakega študenta, ki se javi, da bi ga zanimalo raziskovalno delo, in ima dobre ocene, sprejem na intervju,« pravi dr. Jerala.

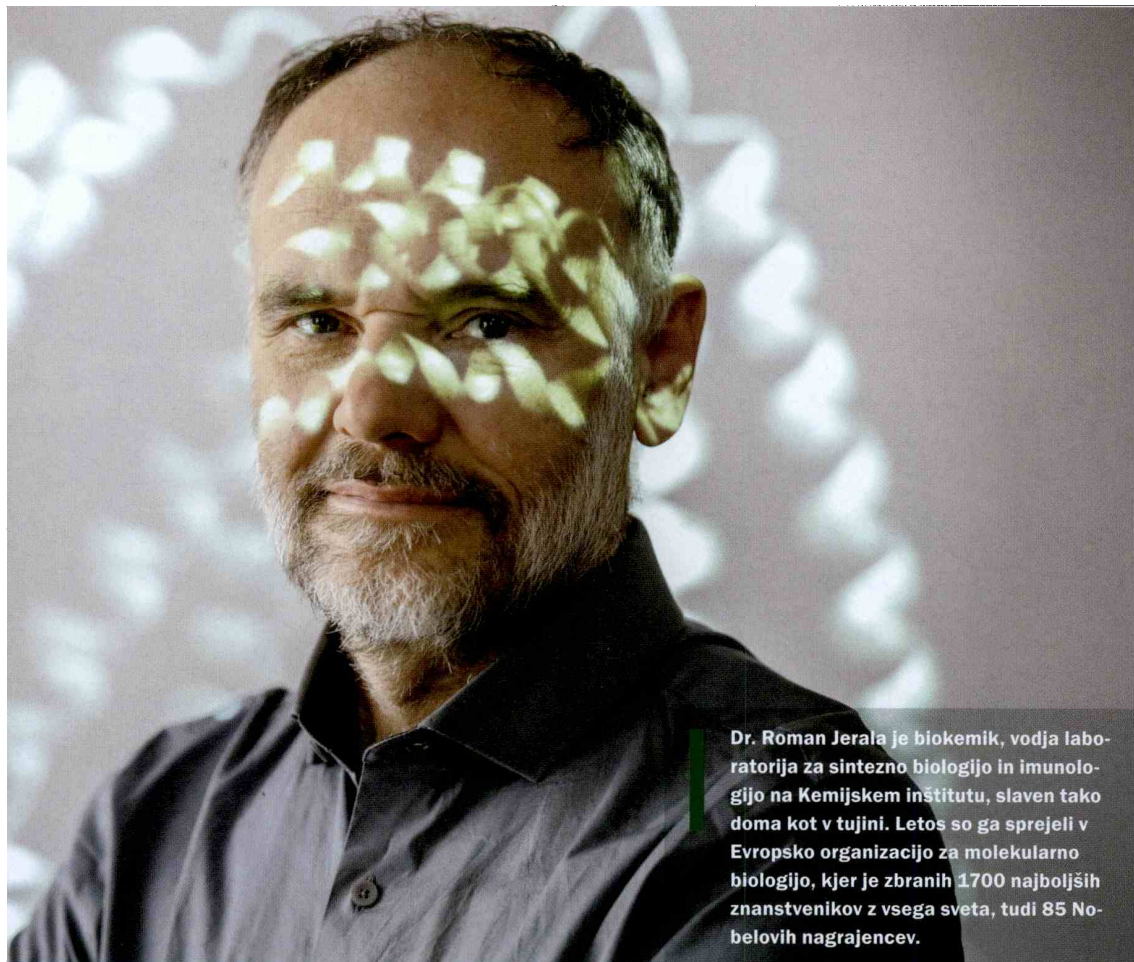
Kako dolga je čakalna lista študentov, ki želijo v vašo skupino?

Sploh ni dolga, trenutno gostimo v laboratoriju 19 študentov, seveda ne vseh hkrati. Veste, v Sloveniji nimamo ravno velikega presežka talentiranih študentov, ki bi bili motivirani za trdo delo, zato bi morali takim omogočiti, da razvijejo svoje sposobnosti. Vsakega študenta, ki se javi, da bi ga zanimalo raziskovalno delo, in ima dobre študijske ocene, sprejem na intervju. Kdor se loti znanosti, se je mora po mojem prepričanju lotiti na vso moč, če se želi kosati z najboljšimi na svetu. Znanstvenik ni poklic, ki bi ga opravljal samo osem ur na dan in hranil energijo za hobi zunaj delovnega časa. Če želiš delati znanost na najvišji ravni, moraš v tem najti posebno zadovoljstvo. Ko sem sam začel znanstveno kariero, mi ni bilo nič podarjenega, sem pa zaradi polen, ki sem jih dobival pod noge, porabil precej let, ko bi lahko bil bolj produktiven. Ko sem po več letih le dobil svoje prostore in skupino, se je začel strm vzpon rezultatov. Zato mislim, da bi morali dati priložnost motiviranim raziskovalcem in jih pote oceniti po doseženih rezultatih. Zdi se mi pomembno, da se

mladi zavedajo, da lahko v Sloveniji delamo vrhunsko znanost, ki jo cenijo povsod po svetu. Mislim, da je preveč razširjena apatija, češ da v Sloveniji ni perspektive. Res je, da je znanost zelo tekmovalna in globalna. Velikokrat se ideje čutijo v zraku in je le vprašanje, kdo bo prvi utrgal sadež. Prvenstvo pa je pomembno. Zato se pri nas raje lotevamo problemov na izviren in nekonvencionalen način, ker nimamo ne drage opreme niti denarja.

Zakaj je sintezna biologija ta hip zelo vroča panoga?

Zato ker so njeni potenciali izjemni. Samo pomislite, koliko zanimivih lastnosti imajo biološki sistemi, ki bi jih lahko izkoristili bodisi za tehnologijo ali za ustvarjanje sistemov, do katerih zaradi naključij evolucije ni nikoli prišlo. Dodatno pa nam sinteza bioloških sistemov omogoča resnično razumevanje njihovega delovanja. Pomemben element sedanjega razvoja sintezne biologije je napredek tehnologije, kot sta sinteza DNK in določanje genomov. Pomembno vlogo je imela sprememba v



Dr. Roman Jerala je biokemik, vodja laboratorija za sintezo biologijo in imunologijo na Kemijskem inštitutu, slaven tako doma kot v tujini. Letos so ga sprejeli v Evropsko organizacijo za molekularno biologijo, kjer je zbranih 1700 najboljših znanstvenikov z vsega sveta, tudi 85 Nobelovih nagajencev.

razmišljanju. Nekateri koncepti, ki jih izvajamo sedaj, bi bili izvedljivi tudi pred dvajsetimi leti, a se na to nismo niti spomnili. Denimo genska stikala; regulatorni mehanizmi v bakterijah so znani že kar nekaj časa, pa se ni nihče domislil, da bi drugače vzpostavil uravnavanje delovanja sesalskih celic.

Pri tem ne gre le za posnemanje narave, kajne? Ustvarjate čisto nove kombinacije, ki v naravi ne obstajajo.

Tako je. Evolucija ne more preizkusiti vseh možnih kombinacij, saj jih je preveč. Mnogo jih je tudi skritih in bi evolucija do njih zelo težko prišla. Osebnostno mi je izziv ravno to, da racionalno načrtujem kombinacije, ki jih z naključjem ne bi mogli nikoli ugotoviti. Precej bolj mi ustreza racionalno načrtovanje kot selekcija naključnih variacij.

Ali vi torej popravljate naravo?

Težko bi si upal trditi, da jo popravljam, ker je težko reči, kaj v naravi je napaka, saj se prednosti za posamezno vrsto pogosto pokažejo v zelo dolgem časovnem obdobju. Izumljamo pa stvari, za katere v naravi nikoli ni bilo potrebe, da bi nastale. Nikoli ni bilo v naravi potrebe denimo po obstojnih encimih, ki bi razgrajevali škrob v prisotnosti detergentov, kar nas zanima za pralna sredstva. Vsak dan občudujem raznolikost in kompleksnost narave. Še vedno nismo prišli do stopnje, da bi razu-

meli, kako deluje celo najbolj enostavna celica. Eden od ciljev sintezne biologije je, da bi recimo ustvarili sintetično celico, pa čeprav bi bila v primerjavi z naravno zelo betežna. Sedaj smo približno na tej stopnji, da znamo modificirati delujočo avto, ne znamo pa ga sestaviti na novo, torej smo nekako na stopnji friziranja celic. V našem delu vzamemo sesalsko celico in jo spremenimo tako, da dobi nove lastnosti, na primer ob vnetju v organizmu začne izločati zdravila. Zanima pa nas tudi drug pristop, torej da od spodaj navzgor ustvarjamo proteinske strukture, ki se zelo razlikujejo od naravnih.

Zakaj vas proteini tako zanimajo?

Zato ker so proteini najbolj kompleksne molekule, ki znajo narediti skoraj vse, kar je potrebno za življenje, ker jih je narava izbrusila v milijardah let evolucije s slepim procesom naravne selekcije. Tisto, kar nas najbolj zanima, je, da uporabimo iste gradnike kot za naravne proteine, s čimer oblikujemo piramide, tetraedre in druge oblike. To se mi zdi zelo zanimivo, ker s tem dokazujemo, da je mogoč tudi drugačen pristop od tega, ki ga je izbrala evolucija. S tem se odpira pot, za katero ne vemo, kako daleč nas bo privedla, saj še nismo dosegli meja te tehnologije, prepričan pa sem, da ima zelo velik potencial tudi za praktično uporabo. V bistvu je bil povod seveda radovednost, ali ta pristop sploh lahko deluje.

Zdi se mi pomembno, da se mladi zavedajo, da lahko v Sloveniji delamo vrhunsko znanost, ki jo cenijo povsod po svetu. Mislim, da je preveč razširjena apatija, češ da v Sloveniji ni perspektive.

Pomembno je predvsem to, da so te proteinske strukture kompatibilne z naravno celico, kajne?

Ja, seveda, prav o tem smo poročali v zadnjem članku v reviji Nature Biotechnology. V sesalskih celicah produkcija našega proteinskega origamija ni sprožila nobenega škodljivega odziva. Prav zato jih bomo najbrž lahko uporabili tudi v terapevtske namene. Te strukture so oblikovane kot kletke, torej bi vanje lahko zaprli izbrane molekule. Lahko bi jih uporabili na primer, za dostavo zdravil, za katera želimo, da delujejo le na določene celice. Na ta način bi lahko dostavljali toksine v celice, ki jih želimo uničiti, na primer v rakaste celice. Trenutno se ukvarjamo s tem, kako bi lahko te proteinske kletke po potrebi odpirali in zapirali. Menim, da je to izvedljivo, vendar bo zahtevalo nekaj truda in časa. Nekoliko bolj oddaljen cilj je narediti molekulske stroje, torej spremeniti strukturo ali premikanje proteinskih kletk ob izbranem signalu, podobno kot delujejo molekulske stroje v mišicah.

Kako daleč smo torej od tega, da bodo proteinske celice nosile v rakaste celice toksine za njihovo uničenje?

Pričakujem, da nam bo v petih letih uspelo dokazati, da lahko s proteinskimi kletkami v celice dostavimo zdravilo. To sicer ne pomeni, da bodo čez pet let lahko že zdravili na ta način, dokazali pa bomo, ali je to mogoče ali ne, seveda če bomo imeli na voljo sredstva za tovrstne raziskave.

Ali je to pot do popolnega zdravila?

Vprašanje je, kaj je popolno zdravilo. Del naših raziskav poteka na razvoju terapevtskih celic, torej celic, ki se lahko samostojno odzivajo na fiziološko stanje telesa in po potrebi proizvedejo zdravila, tako da so takšne celice najbrž najbližje popolnemu zdravilu. Te celice posnemajo delovanje našega telesa in se ustrezno odzovejo. Tudi v našem telesu celice reagirajo na porušeno ravnovesje in na patološke signale, če pa odpovejo, bi lahko vnesli celice, ki bi zagotovile ustrezen odziv in »popravile« škodo. Denimo pri diabetesu bi lahko nadomestili okvarjene celice, ki izločajo inzulin, s funkcionalnimi. Trenutno v laboratoriju testiramo delovanje celic, ki izločajo kombinacijo rastnih dejavnikov, s katerimi pospešujemo celjenje ran in kosti. Takšne celice so najbrž bližje idealnemu zdravilu, ki bi zaznalo bolezen in izvedlo terapijo.

Bi šlo v tem primeru za sintetične celice ali za gensko spremenjene celice?

Za gensko spremenjene celice. Te poskuse sedaj že izvajamo na sesalcih, na miših.

In pri tem nimate nobenih etičnih pomislekov?

Seveda jim imamo, zato takšne eksperimente izvajamo samo, če jih ni mogoče nadomestiti z eksperimenti na celicah. Pri tem delujemo v skladu z etičnimi normami in predpisi in na podlagi ustreznih dovoljenj. Najprej naredimo poskuse na celičnih linijah in šele nato na miših. Na celicah žal ne moremo testirati celjenja ran ali kosti. Če želimo pokazati, da neka terapija deluje, zagotovo ni dovolj, da to pokažemo samo na celičnih linijah, preden bi jo preizkusili na pacientih.

Glede na to, da bodo take posege očitno prej ali slej opravljali tudi na ljudeh, je vprašanje, ali se morajo naše etične norme prilagajati znanosti ali se mora znanost prilagajati etičnim normam človeštva?

Oboje. Znanost deluje v skladu z veljavnimi etičnimi normami, vendar se tudi etične norme spreminjajo. Nekatere verske ločine so še nedavno izobčile pripadnike, ki so prejeli transfuzijo krvi. Podobno sprejemljiva je postala umetna oploditev, kar dokazuje, da se etične norme spreminjajo z razvojem biomedicine. Danes veljajo zakonske regulative, kot je Oviedska deklaracija, ki prepoveduje spreminjanje človeške dedne zasnove, ki bi se lahko prenesla na potomce.

Obstaja pa tehnologija, ki obeta, da ji bo uspelo varno spremeniti zardne celice in s tem prenos popravljenega dednega zapisa na naslednje rodove, s čimer bi lahko izkoreninili nekatere dedne bolezni. Verjetno večina ljudi ne bi nasprotovala temu, da bi preprečili prenos mutacij, ki povzročajo precej hudo dedno bolezen cistično fibrozo, na svoje potomce. Verjetno bo prej ali slej prišlo do javne debate o tem vprašanju, ali pa bomo enostavno sledili Evropi; v tehnološko bolj razvitih državah se o tem že aktivno razpravlja. Sam nimam nobenega dvoma o tem, da je sprejemljivo, in mislim da smo celo dolžni preprečiti trpljenje, če ga lahko in če s tem ne naredimo nobene škode. Tudi za znanstvenika je največje zadovoljstvo, da njegovo odkritje koristi ljudem. ■