

ההמצאה שלהם מאפשרת להנדס תינוקות, אבל הם לא מתחרטים עליה

שש שנים אחרי שנחשפה מערכת קריספר לעריכת גנים, מפתחיה נחרדו לגלות שמדען סיני השתמש בה ליצירת תינוקות מהונדסים. עם קבלת פרס יוקרתי בישראל הם אומרים ל"הארץ": מה שיצרנו צריך לרפא מחלות, לא לעצב אנשים מחדש

אסף רונאל 15.11.2019 05:58 עודכן ב: 06:00

המדע הבדיוני מלא בסיפורים על מדענים שגילוייהם והמצאותיהם שינו את המין האנושי, לטוב ולרע. באחת הדוגמות העדכניות לז'אנר, סדרת הטלוויזיה "איש העתיד", שני לוחמים מהעתיד מגייסים שרת כושל בשם ג'וש פוטורמן כדי לעצור פיתוח חיסון להרפס — חיסון שיוביל להיווצרות מין חדש של בני אדם ולמלחמה נואשת של שרידי המין האנושי המקורי נגד היכחדותו. הסדרה "איש העתיד" היא אמנם רק קומדיה (מופרעת במיוחד), אבל מחוץ לעולמות הבדיון, הפיתוח הטכנולוגי שמאפשר למין האנושי לשכתב את "ספר ההוראות" של הביולוגיה שלו ולשנות מהיסוד את ההגדרה של גבולות האנושיות כבר קיים. כלי העריכה הגנטית קריספר קאס-9, שהוצג לראשונה במלואו לפני שבע שנים בלבד, כבר מחולל מהפכה חסרת תקדים בחקר מדעי החיים. גם החשש מכך שהטכנולוגיה תשמש להגדיר מחדש את המין האנושי אינו תיאורטי, לאחר שמדען סיני חשף לפני שנה בדיוק כי הביא ללידת שתי תינוקות שהגנום שלהן נערך בעזרת קריספר, כדי שיקבלו עמידות טבעית לנגיף ה-HIV.

פרופ' עמנואל שרפנטייה ופרופ' פנג ז'אנג הם שניים משלושת המדענים שחתומים על פיתוח טכנולוגיית הקריספר ועל הפיכתה לכלי היעיל הנפוץ ביותר בימינו לעריכה גנטית, כולל עריכת הגנום האנושי. החודש קיבלו השניים, לצד הצלע השלישית בגילוי, פרופ' ג'ניפר דאודנה, את פרס הארווי, הפרס היוקרתי ביותר שהטכניון מעניק מדי שנה למדענים פורצי דרך. פרופ' שרפנטייה ופרופ' ז'אנג מסבירים, בשיחה עם "הארץ", מה היו תקוותיהם וחששותיהם בעת שפיתחו את הטכנולוגיה, ומהי חובתם של מדענים שמתעסקים בפריצת דרך כה משמעותית — שיכולה מחד גיסא להושיע את המין האנושי ממחלות ומרעב, ומאידך לעודד התפתחות מין נפרד של בני אדם "משודרגים". שרפנטייה, דאודנה וז'אנג "עומדים מאחורי תגליות מדעיות מדהימות ופורצות דרך שמאפשרות כיום לכלל קהילת המדענים והחוקרים בעולם מערכת כלים מולקולריים לעריכה, לתיקון ולמניפולציה של גנים", כפי שאמר דקאן הפקולטה לביולוגיה בטכניון, פרופ' יורם רייטר, בכינוס לכבוד הזוכים. לדבריו, "מערכת הכלים הללו מאפשרת פריצות דרך מדעיות בתחומי מדעי החיים, הרפואה, החקלאות והביוטכנולוגיה". שבחים לאורחים מחו"ל הם אמנם דבר מקובל, אבל במקרה הזה פרופ' רייטר כלל לא הפריז. בשבע השנים שעברו מאז הוצג לראשונה השימוש בקריספר לעריכת גנים, הטכנולוגיה חוללה מהפכה בחקר מדעי החיים שאינה חשובה פחות מהגדולים שבגילויי המדע המודרני, והיא משמשת כיום במעבדות ברחבי העולם.

היעילות והדיוק הגוברים של עריכת הגנום בעזרת קריספר מאפשרים היום לחוקרות ולחוקרים לשאול שאלות במדע בסיסי, שעליהן יכלו רק לחלום עד לא מזמן. ברפואה, למשל, ההבטחה בדבר טיפולים גנטיים למחלות מתחילה להתגשם. בביוטכנולוגיה הקריספר מאפשר, בין השאר, לרתום חיידקים ושמרים לייצור חומרים חדשים. ובחקלאות נראה כי השימוש בכלי העריכה הגנטית לפיתוח גידולים

עמידים, מזינים ובריאים יותר מסתמן ככיוון המבטיח ביותר למימוש הרצון להמשיך בהזנת אוכלוסיית העולם הגדלה, בעיצומו של משבר אקלים חסר תקדים.

"קריספר היא מערכת חיסון המספקת לחיידקים הגנה מפני וירוסים ואלמנטים גנטיים נודדים", מסביר פרופ' ז'אנג. בניגוד לחיידקים ולשאר היצורים החד-תאיים והרב-תאיים, לנגיפים אין יכולת להתרבות בעצמם, ולכן הם גם לא נחשבים יצורים חיים במלוא מובן המלה. כדי להתרבות, וירוס חודר לתא זר ומשתיל את הדנ"א שלו בתוך הגנום של התא — וכך גורם לתא לייצר וירוסים נוספים. לכן, כדי להתגונן מפני וירוסים התוקפים חיידקים (וירוסים שנקראים בקטריופאגים), החיידק משתמש במערכות הקריספר כדי להתמקד בגנום של הנגיף הפולש, לחתוך אותו ולשבש את פעולתו.

מערכת הקריספר המפורסמת ביותר היא קריספר קאס-9, ומלבדה יש סוגים שונים של מערכות קריספר. לכל אחת מהן, אומר פרופ' ז'אנג, יש כלים שונים שמשמשים לזיהוי הדנ"א הזר ולחיתוכו. חלק מאותם מנגנונים הותאמו לשימוש ככלים ביוטכנולוגיים — לעריכה גנטית, לאבחון ועוד — והם משמשים חוקרים וחוקרות בכל מדעי החיים. "כלי העריכה הגנטית זהה למנגנון החיסון בחיידק", מסבירה פרופ' שרפנטייה, "אבל במקום לזהות את הגנום של נגיף, הוא מתוכנת לזהות כל חלק בגנום שרוצים לחתוך ולשנות".

מתכון שהשתבש

מערכות הקריספר אינן הכלים הראשונים לעריכה גנטית שפותחו, כפי שמציין פרופ' נביה איוב מהפקולטה לביולוגיה בטכניון, שארגן עם ד"ר אסף בסטר, את הכינוס בטכניון שהתקיים בשבוע שעבר. עוד לפני הקריספר הכירו המדענים אנזימים שונים שיודעים לחתוך את הדנ"א, אבל הם היו יעילים הרבה פחות, החדרתם לתאים היתה מסובכת, אפשר היה להשתמש בהם רק כדי לחתוך באתרים מסוימים בגנום ולעיתים קרובות הם חתכו את הגנום גם באתרים לא רצויים. בניגוד לאנזימים הקודמים, אומר פרופ' איוב, את הקריספר אפשר להנדס בדרך שתגרום לו לחתוך בכל נקודה בגנום וגם להביא "רצף-תורם" של דנ"א שלפיו התא יתקן את הגנום — וכך להכניס לדנ"א מוטציות או להוציא אותן ממנו.

את הגנים של מה שייקרא בהמשך קריספר זיהה לראשונה יושיזומי אישינו מאוניברסיטת אוסקה, כבר ב-1987, אבל רק ב-2005 טענו חוקרים שהמערכת משמשת את החיידקים להגנה מפני חיידקים, ושנתיים מאוחר יותר הראו זאת בפועל, בשיפור העמידות של יוגורט בפני זיהומים ויראליים. פרופ' שרפנטייה מספרת כי החלה לעבוד על מערכת הקריספר קאס-9 ב-2009. כעבור שנתיים היא פרסמה מאמר ראשון שמציג את המנגנונים (כמה מהם לא היו מוכרים עד אז) המאפשרים את פעולת המערכת. ואז, ב-2012, התפרסם המאמר ההיסטורי שכתבה עם פרופ' דאודנה, ובו הציגו את "המתכון", כפי שהיא מכנה זאת, המאפשר לכל מדען "לתכנת את הטכנולוגיה ולשנות את הגנום כרצונו".

אחרי כמה חודשים פרסמו קבוצות המחקר של פרופ' ז'אנג ופרופ' ג'ורג' צ'רץ' מאמרים מקבילים בכתב העת Science, אשר הציגו דרכים לעריכת הגנום האנושי במערכת ששרפנטייה ודאודנה הראו כי היא מסוגלת לערוך גנים של חיידקים. מאז התגלע סכסוך משפטי בעניין הבעלות על הפטנט לפיתוח בין ז'אנג (המלמד בהרווארד, MIT ומכון ברוד) לבין שרפנטייה (ראשת מכון מקס פלנק לביולוגיה זיהומית בברלין) ודאודנה (המלמדת באוניברסיטת קליפורניה). לכן שני הצדדים מקפידים מאוד בתיאור האופן שבו הגיעו לתרומה שלהם לפיתוח — ובעיקר במתן הקרדיט, או היעדרו, לצד השני.

פרופ' ז'אנג מספר כי החל לעסוק בשיטות לעריכה גנטית בתום הדוקטורט שלו, ב-2009. תחילה עבד עם טכניקות אחרות לעריכה גנטית, אבל הן התגלו כקשות מאוד לשימוש. ב-2011 נכנסתי למעבדה שלי ב-MIT והחלטתי שצריך לפתח משהו קל יותר", סיפר. לדבריו, את הרעיון המקורי להתעמק בקריספר הוא קיבל בעקבות הרצאה ששמע ב-2011, שבה הוזכר המנגנון ככלי הקיים

במערכת החיסון של חיידקים. את הבחירה להתמקד במערכת קאס-9 הוא תולה במאמר אחר מ-2010. את שמותיהן של שרפנטייה ודאודנה הוא כלל לא מזכיר בשלב זה של השיחה. הקרדיט המדעי וזכויות היוצרים חשובים במדע בכלל, בוודאי בפיתוח כה משמעותי שיש לו השלכות מדעיות וכלכליות עצומות — ואפשר לומר בבטחה, שגם יזכה את מפתחיו בפרס נובל. אבל עם כל הכבוד לזכויות על הגילוי, ההשלכות ארוכות הטווח של הטכנולוגיה החדשה חשובות יותר מסכסוך משפטי כזה או אחר. אף שהמדענית והמדען אומרים בפירוש כי מחקריהם נועדו מלכתחילה לעריכה של הגנום האנושי, שניהם נדהמו לשמוע כיצד הא ג'יאנקווי, מדען משנז'ן בסין, השתמש בכלים שהם פיתחו כדי להשבית פעולת גן שבלעדיו אין לנגיף ה-HIV דרך לחדור לתאי האדם בשני עוברים. הא השתיל את העוברים ברחמי אימהות, וההיריון הסתיים ב-2018 — שש שנים בלבד מאז המאמר הראשון — בלידת שתי התינוקות האנושיות הראשונות בהיסטוריה שהונדסו גנטית. "הופתעתי לגמרי כששמעתי על כך", אומר פרופ' ז'אנג. "זה נורא, ממש נורא", מוסיפה פרופ' שרפנטייה, "הופתעתי כי אני חושבת שהטכנולוגיה אינה בטוחה לשינוי תאי הרבייה האנושיים. כעסתי בשל הדרך שבה זה נעשה: ראשית, ללא אישור הרשויות הרגולטוריות בסין. שנית, המוטציה שנבחרה, אין בה היגיון". מלבד העובדה שהקריספר עדיין עלול להחטיא את מטרתו ולחתוך במקום הלא נכון, חלק מהביקורת שהושמעה על הא עסקה בכך שיש היום דרכים בטוחות הרבה יותר למנוע הדבקה ב-HIV. אחרים ציינו שהמדע כיום לא יודע מהם כל התפקידים של הגן שהושבת בגוף האדם. "מבחינה טכנולוגית או טכנית, בהחלט אפשר לערוך עוברים אנושיים", מסביר פרופ' ז'אנג, "אבל לא צפיתי שאנשים יעשו זאת, כי אין סיבות טובות לכך. הטכנולוגיה עוד בשלבי שיפור. אנחנו יודעים שיש לה השפעות לא צפויות. גם מבחינה אתית מדובר במעשה מאוד מפוקפק".

מפתחי הקריספר מבהירים כי היכולת לערוך את הגנום האנושי היתה בראש מעייניהם בעת שעבדו על הטכנולוגיה. עם זאת, הם מתעקשים שלא שיערו כי הפיתוח שלהם ישמש ליצירת תינוקות מהונדסים גנטית, לפחות לא בשלב כה מוקדם. "אני לא תמימה, אבל לא חשבתי שזה יקרה כל כך מהר. ובטח לא בתנאים האלה", אומרת פרופ' שרפנטייה. "בהתבסס על שיחותיי עם עמיתים וחוקרים אחרים, הרושם שלי היה שיש קונסנזוס על מה שראוי ושאני ראוי", מוסיף פרופ' ז'אנג. לאחר פרסום הניסוי של הא חתמו השניים עם מדענים אחרים על קריאה למניעת עריכה גנטית של עוברים שמוחזרים לרחם (לפחות עד להודעה חדשה).

בעיה פילוסופית

השניים שמים דגשים שונים באופן שבו צריך להתמודד עם האתגר המדעי-אתי. "לכל טכנולוגיה יש פוטנציאל לשימוש לרעה", מזכירה פרופ' שרפנטייה ומציינת כי מבחינה תאורטית, היכולת ליצור תינוקות מהונדסים גנטית היתה קיימת עוד קודם לניסוי של הא וכי יש מקומות המאפשרים להורים לבחור את הביצית "המשובחת ביותר" לאחר הפריית מבחנה. "הבעיה של תינוקות מהונדסים היא בעיה פילוסופית", אומרת החוקרת הצרפתייה. "כביולוגים, חשבנו שמדובר בכלי שמדענים ממש מצפים לו. עיקר הבעיה הוא ברשויות הרגולטוריות". לדבריה, פעמים רבות — וקריספר היא דוגמה טובה לכך — לא מעריכים נכון את הקצב שבה טכנולוגיה מתפתחת, והרגולציה לא מותאמת להתמודד עם השינויים או אינה קיימת. "הרגולציה צריכה להיות גמישה ומדויקת יותר", הוסיפה. פרופ' שרפנטייה מזכירה כי את דרכה האקדמית היא החלה במכון פסטר בצרפת. לדבריה, האתוס שלואי פסטר הנחיל שם היה של מדענים ששואפים לקדם את המדע הבסיסי, אבל חושבים גם על השימושים האפשריים של גילוייהם ועל השפעותיהם בחברה כולה. במקרה של הא, הוסיפה, "אפשר רק לקוות שהרשויות יצליחו למנוע שימוש לרעה. כרגע אני סבורה שהטכנולוגיה רחוקה מלהיות מוכנה לשימוש בשינוי תאי רבייה אנושיים". עוד אמרה המדענית הצרפתייה: "אני מקווה שהטכנולוגיה תישאר בשליטה ושיהיה ברור כי טכנולוגיות כמו קריספר צריכות לשמש לריפוי מחלות ולא להגברת היכולות של בני אדם. ההגברה צריכה להיעשות דרך חינוך וניצול נכון של הזמן".

פרופ' ז'אנג מודה כי אי אפשר לשלול את האפשרות שתינוקות מהונדסים יהפכו לתופעה נפוצה, אבל לדבריו, ההתמודדות עם עתיד כזה אינו נושא שמדענים צריכים או יכולים לקבוע לבדם. "הנושא הזה ישפיע על האנושות כולה. לכן חשוב ביותר שכל חלקי החברה ידונו בו יחד. עריכת תאי רבייה ויישומה הם נושאים שהחברה תצטרך לקבוע סביבן קונסנזוס", אמר והוסיף כי תפקיד המדענים יהיה, מצד אחד, להמשיך בפיתוח הטכנולוגיה, ומצד אחר לנהל שיח עם כל חלקי החברה, כדי שכולם יבינו מה הטכנולוגיה יכולה ולא יכולה לעשות.

בכל מקרה, המדענית הצרפתייה והמדען הסיני-אמריקאי לא מגלים סימן של חרטה על הפיתוח שלהם ומסכימים לחלוטין כי התועלת שהטכנולוגיה כבר הביאה, והתועלת הרבה עוד יותר שהיא צפויה להביא למין האנושי, עולה בהרבה על הסיכונים האפשריים. השניים גם מזהירים מפני האפשרות שהשימוש בכלי העריכה הגנטית למטרות שונות, ובעיקר לחקלאות, ייחסם בשל התנגדות ציבורית או רגולטורית. הם מדגישים את הצורך להבין את ההבדל בין הגידולים המהונדסים גנטית בעבר, שכללו בתוכם דנ"א זר, לבין האפשרויות הרבות שמערכת הקריספר מאפשרת להכנסת מוטציות הקיימות בטבע לגידולים כדי להגביר את התפוקה שלהם. "אני רוצה להאמין שמה שיעסיק את בני האדם באופן כללי לא יהיה לעצב מחדש את עצמם אלא להציל את כדור הארץ ולרפא מחלות", שרפנטייה מסכמת, "יש לנו מספיק בעיות להתמודד איתן גם ככה".