

## Tanulmányok

# GÉNMODOSÍTOTT ÉLŐLÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA THE PRACTICAL USE OF GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS

Solti László

professor emeritus, Állatorvostudományi Egyetem, Budapest  
drsolti.laszlo@gmail.com

### ÖSSZEFOGLALÁS

Ellentmondásos megítélésük miatt a sikeresen génmódosított szervezetek (GMO) hasznosítása is változó. Egyesek könnyen beépültek a mindennapi gyakorlatba, míg másoknak – társadalmi elfogadottság híján – erre akár évtizedekig várniuk kell. A cikk a széles körben használatos példák mellett olyan eseteket is felsorakoztat, ahol a hasznosítás annak ellenére sem valósulhatott meg, hogy a génmódosítás biológiai szempontból eredményes volt. A legnagyobb elutasítottság az élelmiszer-termelés céljából génmódosított növényeket és állatokat érinti. Jóval kedvezőbb az ipari vagy gyógyászati célból előállított szervezetek megítélése. Külön kategóriát képeznek a szervátültetés céljára kifejlesztett szervdonor állatok, amelyek épp mostanában érkeztek mérföldkőhöz.

### ABSTRACT

Because of their controversial perception, the use of successfully genetically modified organisms (GMOs) also varies. Some have been readily integrated into everyday practice, while others may have to wait decades for social acceptance. In addition to examples of widespread use, the article lists cases where—despite biologically successful genetic modification—this has not been possible. The greatest opposition concerns plants and animals genetically modified for food production. Organisms produced for industrial or medicinal purposes are viewed much more favourably. Organ donor animals developed for xenotransplantation, which have recently reached a milestone, constitute a separate category.

**Kulcsszavak:** génmódosítás, gyakorlati hasznosítás, társadalmi megítélés, elfogadás, elutasítás

**Keywords:** genetic modification, practical use, public perception, acceptance, rejection

## FOGALOMMEGHATÁROZÁS, TÁRSADALMI FOGADTATÁS

A génmódosítás nem új, hiszen az ember évezredek óta válogatja ki a legelőnyösebb tulajdonságokat hordozó mutáns növényeket és állatokat. Sőt, a spontán mutációt kémiai anyagok vagy besugárzás útján indukálják is. Mai szóhasználatlaltal génmódosításnak azt nevezik, amikor a szervezet génállományát génszerkesztési eljárással változtatják meg – valójában ez is több évtizedes módszer, amelyet egyre inkább a génszerkesztés vált fel. A génmódosított élőlényeknek (a továbbiakban: GMO) számos definíciója ismert, ami nem csupán szemantikai kérdés. Amennyiben ugyanis az alig tíz éve bevezetett génszerkesztéssel létrehozott szervezetek nem számítanak GMO-nak, akkor a jogi korlátozások rájuk nem vonatkoznának. Azonban az Európai Unió Bírósága szerint a génszerkesztési technológiával nyert élő szervezetek is genetikailag módosított organizmusok (2018), vagyis felhasználási lehetőségeik az Unió területén korlátozottak.

A GMO társadalmi megítélése ellentmondásos. Az ipari feldolgozásra GM-szervezetekkel előállított termékeket és gyógyszeralapanyagokat általában támogatja a közvélemény. A génterápiára és xenotranszplantációra irányuló kutatások társadalmi fogadtatása is többnyire kedvező. Kevésbé elfogadottak a génmódosított élelmiszertermékek, holott ez idáig nincs semmilyen, a génmódosított élelmiszerek humán népességre gyakorolt káros hatására utaló adat. Rége óta fogyasztunk GM-szóját, amelynek 90%-át így nemesítik, ennek ellenére az élelmiszer-céltól génmódosított szervezetek megítélése változó. Az egyik vitapont a GM-élelmiszerek megjelölése, amely az USA-ban és Kanadában önkéntes, Európában a 0,9%-nál több GM-alapanyagot tartalmazó takarmányokon és élelmiszereken kötelező. Ugyancsak vitatják a GM-növények és állatok egészségi és környezeti hatásait, a peszticidrezisztencia következményeit, és a gazdálkodókra és a világnépesség ellátására gyakorolt hatásukat.

A tiltó szabályozás azonban enyhülni látszik, nemrég a növényi sejteken végzett *in vitro* mutagenézist kivették a szigorú GMO-direktíva hatálya alól. Az Európai Bizottság pedig engedélyezte a génmódosított kukorica felhasználását élelmiszerként és takarmányként, és megújította két GM-olajrepcé engedélyét is. Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság szerint ezek ugyanolyan biztonságosak, mint hagyományos társaik.

## A GÉNMÓDOSÍTÁS CÉLJAI ÉS FŐBB LÉPÉSEI – TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

A génmódosítás céljai sokrétűek, számos közülük az embergyógyászat körébe tartozik, mint például gyógyszeralapanyagok előállítása, szervek és szövetek nyerése átültetési célra, illetve emberi betegségek tanulmányozására szolgáló állatmodellek létrehozása. A növénytermesztésben és állattenyésztésben a ter-

melési vagy minőségi tulajdonságok javítása, a betegségekkel vagy kártevőkkel szembeni ellenálló képesség fokozása, az iparban pedig új fogyasztói vagy ipari termékek előállítására a cél (Solti et al., 2022).

Az alábbiakban néhány olyan példa kerül ismertetésre, amelyek közül egyesek sikeresen bevonultak a mindennapi gyakorlatba, míg mások – biológiai vagy kereskedelmi okból, esetleg társadalmi elutasítottság miatt – nem tudták meghozni a remélt eredményt.

#### *GM-mikroorganizmusok*

Egyszerű felépítésük miatt a baktériumok genetikai kódját módosították elsőként: 1973-ban egy baktériumból származó kanamicinrezisztencia-gént plazmidba illesztettek, majd a génkonstrukciót másik baktériumba ültették. 1987-ben állították elő az emberi inzulingénnel módosított *E. coli* baktériumot. Korábban az inzulint vágóhídi sertések hasnyálmirigyéből vonták ki – 200 gramm tisztított inzulinhoz közel 2 tonna hasnyálmirigyre volt szükség, ráadásul minden tétel valamelyest különbözött a többitől. Néhány esetben pedig – bár a sertésinzulin mindössze egyetlen aminosavban különbözik az emberétől – a gyógyszer idegen anyagként immunreakciót váltott ki a kezelt betegeknél. A GM-baktériummal – a korábbinál olcsóbban – előállított Humulin volt az első törzskönyvezett inzulin-készítmény, amelynek nem volt mellékhatása (Riggs, 2021).

Ugyancsak GM-baktériumokkal termeltetnek véralvadási faktorokat, interferont, eritropoietint, szöveti plazminogén aktivátort, illetve növekedési hormont. A baktériumokkal termeltetett gyógyászati célú fehérjék kivonása és tisztítása nem egyszerű, mindazonáltal lényegesen biztonságosabbak, mint a holttestekből nyert korábbi készítmények, amelyek AIDS-, hepatitis C- és Creutzfeldt–Jakob-szindróma fertőzés kockázatával jártak.

Különböző GM-mikroorganizmusokkal az élelmiszer-feldolgozásnál használt enzimeket is termeltetnek, például alfa-amilázt a keményítő cukrokká bontásához, a sajtgyártásnál használt kimoizint, valamint a gyümölcslevek tisztaságát fokozó pektinészterázt.

#### *GM-növények*

Az első génmódosított növény egy antibiotikum-rezisztens dohány volt (1983). Az USA engedélyező hatósága (Food and Drug Administration, FDA) 1994-ben hagyott jóvá egy transzgenikus paradicsomot, amelynek érése késleltetve, csak a leszedés után fejeződik be. Ezt követően számos GM-növény kapott engedélyt: módosított olajösszetételű repce, bromoxynil gyomirtóra rezisztens gyapot, *Bacillus thuringiensis* (Bt) kukorica, Bt-gyapot, Bt-burgonya, glifozát gyomirtóra rezisztens szója, vírusrezisztens tök, valamint több más élelmiszer-, takarmány- vagy ipari növény.

Ezek listavezetője az USA: 2020-ban a kukorica mintegy 92%-a, a szója 94%-a, a repce 95%-a, a gyapot 96%-a, a cukorrépa 99,9%-a volt genetikailag módosított. A haszonállatok 95%-a GM-takarmányt fogyaszt, ami sem az egészségi állapotukat, sem a GMO-státuszukat nem befolyásolja – vagyis az általuk termelt tej és hús nem válik génmódosítottá.

2000-ben az aranyrizs előállításával első ízben növelték meg egy élelmiszer-alapanyag tápértékét, az engedélyezési bürokrácia lassúságára és a társadalmi fogadtatásra nézve ez a növény példaértékű, amire később még visszatérünk.

#### *GM-állatok*

Az első génmódosított állatot 1974-ben állították elő, a bejuttatott idegen gént a GM-egerek valamennyi szövete tartalmazta (Jaenisch–Mintz, 1974). Néhány évvel később Richard D. Palmiter és Ralph L. Brinster fejlesztették ki a DNS-mikroinjektálást, amellyel patkányból nyert növekedéshormon-gént fecskendeztek egérembrióba – a beavatkozás „óriásegereket” eredményezett (Palmiter et al., 1982). Utóbb ezt az emberi növekedéshormon-génnel is megismételték. Létrehozták továbbá az első humán betegség tanulmányozására szolgáló transzgenikus egérmodellt, amely a karcinómakutatások jelentős eszközévé vált. Azonban a hosszú ideig egyeduralkodó DNS-mikroinjektálás során a transzgén véletlenszerűen épül be a genomba (random integráció), és fejeződik ki a GM-állatban. Emellett lassú, időigényes és drága: hatékonysága szarvasmarhánál mindössze 0,1–0,2%.

Az újabb technikák már könnyebbek és pontosabbak, közülük kiemelendő a klónozás. Itt a kalcium-foszfáttal kicsapatott DNS-szemcséket a sejtek bekebelezik (transzfekeció). Az idegen génnel módosított sejtek a jelzőgének segítségével korán kiválogathatók, és kizárólag a pozitív sejtek kerülnek a célállatba, így valamennyi megszületett állat génmódosított lesz. Jelenleg a GM-állatok előállításának legelterjedtebb módszere az így módosított sejtek enukleált petesejtbe klónozása. Így születtek meg a IX. véralvadási faktort termelő GM-juhok, amelyek a gyógyszer alapanyagát a tejükkel ürítették (McCreath et al., 2000).

#### GÉNSZERKESZTÉS (CRISPR/CAS9)

Ezt az új rendszert programozott genomszerkesztésre használják, mivel a gének minden korábbinál pontosabb módosítását teszi lehetővé – ez a célzott mutagenézis vagy precíziós nemesítés. A módszert a baktériumok védekező rendszeréről másolták, amiért felfedezőit (Jennifer A. Doudna és Emmanuelle Charpentier) 2020-ban Nobel-díjjal jutalmazták.

A baktériumok a vírusfertőzések ellen a genomjukban található rövid, ismétlődő DNS-szakaszok (halmozottan előforduló, szabályos közzel elvá-

lasztott palindromikus ismétlődések – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR) segítségével védekeznek. Minden ismétlődő szakaszt egy rövid „helykitöltő” DNS-szekvencia követ, amely megfelel egy olyan vírus vagy plazmid egy szakaszának, amellyel a baktérium korábban már találkozott. A Cas9 pedig egy olyan DNS-bontó enzim, amely a helykitöltők alapján a baktériumsejtbe hatoló idegen nukleinsavakat felismerve azokat darabokra vágja.

A génszerkesztést a szövegszerkesztők „kijelölés és csere” funkciójának biológiai változataként használják: ha egy „vezető” RNS-szakaszt és genetikai ollót (Cas9-enzim) visznek be a sejtbe, akkor az enzim meghatározott helyen vágja el a sejt DNS-ét. Szintetikus vezető RNS-molekulát használva a Cas9 a kívánt ponton fogja elvágni a sejt DNS-ét. A DNS-hasítást a sejt javító mechanizmusai összefoltozzák ugyan, de a spontán reparálódás többnyire a kérdéses gén működésképtelenségéhez vezet (ez a géнкиütés). Amennyiben azonban célzottan ide tervezett „javító szekvenciát” is bevisznek a rendszerbe, az képes a genomból kivágott DNS-szakasz helyére beépülni.

Az eljárás segítségével néhány év alatt számos génszerkesztett növényt és állatot állítottak elő. Bár jelenleg a módszer alkalmazása emberi petesejten etikai aggályokat is felvet, azokat figyelmen kívül hagyva Kínában már génmódosított gyermekek is születtek.

## A GÉNMODOSÍTÁS GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA A MEZŐGAZDASÁGBAN

### *Aranyrizs*

A délkelet-ázsiai és afrikai fejlődő országokban gyakori az Európában és Észak-Amerikában szinte ismeretlen A-vitamin-hiány (VAD), mivel a fő táplálékforrásként szolgáló rizs nem tartalmazza az A-vitamin előanyagát, a  $\beta$ -karotint. A hiánybetegség több mint 200 millió gyermeket és nőt sújt: közel 14 millió gyermek szenved látáscsökkenéstől, közülük évente kb. félmillióan megvakulnak, és 2 millió ötévesnél fiatalabb gyermek meghal (WHO).

Svájci és német kutatók nyolcévi munkával olyan GM-rizst állítottak elő, amely a növény ehető részében képes  $\beta$ -karotint (A-elővitamin) szintetizálni. A rizs transzformálása két – a nárciszból és egy talajbaktériumból származó –  $\beta$ -karotin bioszintézisét szabályozó génnel történt. A karotinoidoktól megváltozott színű növényt aranyrizsnek nevezték el (Potrykus, 2001). Az „Aranyrizs 2” nevű változat már 23-szor több karotinoidot tartalmaz, és ebből a  $\beta$ -karotin van túlsúlyban: napi egy csészényi aranyrizs az A-vitamin-szükséglet felét fedezi.

Bár az aranyrizst nem védi szabadalom, és bárki ingyen használhatja, mégis jelentős ellenállásba ütközött egyes környezetvédő és antiglobalizációs csoportoknál. Intenzív kampányt folytatnak az általuk veszélyesnek és „frankenfoods-

nak” nevezett GM-termékek fogyasztása ellen, és feldúlták a kísérleti aranyrizs-parcellákat. Egy volt aktivista szerint „a módosított élelmiszerek elutasításával a sötét középkorba tértek vissza. Célkeresztbe vették az aranyrizst, holott az emberiség igényli.” 2016-ban 133 Nobel-díjas tudós felszólította a Greenpeace-t a GMO, különösen az aranyrizs elleni kampány befejezésére. 2018-ban az USA, Kanada, Ausztrália és Új-Zéland, később a Fülöp-szigetek és Banglades engedélyezte a termesztését élelmiszerként. 2021-ben a Fülöp-szigetek lett a VAD által súlyosan érintett első ország, ahol az aranyrizs megkapta a végleges engedélyt termesztésre és emberi fogyasztásra, bár a terjesztése még mindig korlátozott. Mindazonáltal jelenleg tucatnyi ország vesz részt a Golden Rice Humanitarian Board munkájában.

A biofortifikációnak nevezett eljárással magas folsav-, cink- és vastartalmú rizst is sikerült előállítani. Ausztrál kutatók pedig a karotinoidokban gazdag Fei banán génjét másik banánfajtába ültetve előállították az aranybanánt. Másik példa egy génszerkesztéssel indukált géncsendesítés (gene editing-induced gene silencing, GEiGS) technológiával előállított GM-banán, amelynek polifenol génjét elcsendesítve a gyors barnulást okozó etilén termelődése jelentősen lecsökken. Ezt a gyümölcsöt a Fülöp-szigeteken 2023-ban már engedélyezték.

## BETEGSÉGREZISZTENCIA NÖVELÉSE

### *PRRS-ellenálló sertés*

Az egész világon elterjedt légzőszervi és reprodukciós sertésbetegség, becsült kártétele évente meghaladja a 2 milliárd dollárt. A kutatások kiderítették, hogy a PRRS-vírus (PRRSV) egy CD163 nevű receptorhoz kötődve jut be a sejtekbe: hiányzó vagy módosított receptorokkal rendelkező sejteket a vírus nem tud megfertőzni. Ezért a CD163 gén 7. exonját génszerkesztéssel törölve olyan állapotokat állítottak elő, amelyek nem rendelkeznek működőképes receptorokkal, és ezáltal PRRSV-rezisztensek lettek (Burkard et al., 2017). Az eljárás tehát biológiai értelemben sikeres volt, mindazonáltal – a génmódosított élelmiszer-termelő állatok tilalma miatt – a PRRS-ellenálló sertések egyelőre nem vonhatók köztenyésztésbe.

### *Afrikai sertéspestis (ASP) elleni rezisztencia*

A világ sertésipara számára az egyik legsúlyosabb probléma, hogy a fertőzött házisertések közel 80%-a túlfokozott immunreakció miatt elpusztul. A magas elhullási arányért egy RELA nevű gén tehető felelőssé. Az afrikai varacskos disznó és folyami disznó viszont ugyanezt a fertőzést tünetek nélkül átvészeli, holott RELA-génjük mindössze néhány aminosavban különbözik a házisertéstől. A skóciai Roslin Intézetben a RELA-gén immunreakcióért felelős alléljét öt

aminosav megváltoztatásával módosították. A génmódosított malacok megszülettek, sajnos azonban ez a GM-sertés egyelőre még nem volt képes megelőzni az afrikai sertéspestis problémáját. Később nemzetközi kooperációban sikerült azonosítani a vírusfertőzött sejteken belüli szaporodásáért felelős fehérjét, amely közelebb vihet az ASP-rezisztens GM-sertések előállításához (Pannhorst et al., 2023). Azonban a GM-eredetű élelmiszerek tilalma egyelőre az ASP-rezisztens sertések tenyésztésbe állítását sem tenné lehetővé.

A védekezés másik hatékony módszere a vakcinázás, ami jelenleg is lehetséges volna, de hatékony ASP-vakcina sajnos még nem létezik. Brit kutatók azonban génszerkesztéssel kifejlesztettek egy vektorvírus-vakcinát, amely az ASP-vírus nyolc stratégiai jelentőségű génjét juttatta be oda, ahol az immunrendszert aktíváló vírusfehérjék termelődnek (Hübner et al., 2018).

A közelmúltban pedig az amerikai mezőgazdasági minisztérium kutatói ugyancsak génszerkesztéssel nyertek élő, legyengített ASP-vírus törzset, amely ún. attenuált élővírus-vakcina előállítására alkalmas (Abkallo et al., 2021).

#### GM A GYÓGYSZERGYÁRTÁSBAN, AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN ÉS AZ IPARBAN: GENE PHARMING

„Bioreaktor” GM-állatokkal aránylag magas koncentrációban termeltethetők gyógyszeralapanyagok. A sikeresen génmódosított állatokból visszakeresztezésel előállítható homozigóta vonalak a kérdéses fehérjét folyamatosan termelik a gyógyszeripar számára.

##### *GM-technikával előállított gyógyszerek*

A génmódosított baktériumokkal termeltetett inzulinról korábban már szó volt, de újabban előállítottak a tejjével humán inzulint termelő GM-szarvasmarhát is. Az első, GM-emplőállat által termelt és az FDA által jóváhagyott gyógyszer egy antitrombin készítmény volt (ATryn, 2009). A trombózis, embólia és más véralvadási rendellenességek gyógykezelésére szolgáló gyógyszer alapanyagát transzgenikus kecskék termelik a tejükben.

Néhány évvel később került forgalomba az örökletes angioödéma betegek kezelésére szolgáló Ruconest. A betegekből hiányzó C1-észteráz-inhibitor génmódosított nyulak termelik meg a tejükben (2014). A 2015-ben kifejlesztett Kanuma a lipázhiány gyógykezelésére szolgál. A hiányzó enzimet pótló gyógyszert génmódosított csirkék tojásfehérjéjéből vonják ki. A Nyugat-Afrikában kitört 2014-es Ebola-járvány során a kórképet átvészelt betegek hiperimmun savója helyett sikeresen használtak gyógykezelésre olyan egérből származó monoklonális ellenanyagok keverékét, amelyet végül GM-dohányzónóval termeltettek meg (ZMapp).

## IPARI ALAPANYAGOK

*Pókhálófehérje előállítása GM-szervezetekben*

A pókfonál kiváló tulajdonságai régen fölkeltek a figyelmet: a rendkívüli finomságú fonál egyetlen grammja 9 km hosszúságú, miközben erősebb az acélnál, és rugalmasabb a guminál. Ezért építőipari, gyógyászati, űrtechnikai és hadiipari alkalmazásra is alkalmas. Néhány ötlet a pókselyem számos felhasználási lehetősége közül: például lebomló palackok, rugalmas hídfelfüggesztő kábelek, biokompatibilis mikrosebészeti varróanyagok, eltéphetetlen papír előállítása. Emellett sejtdhéziós-proliferációs tulajdonsága révén képes a perifériás idegek regenerációját irányítani. Érthető, hogy egymástól függetlenül több laboratórium is foglalkozott pókhálófehérjét termelő génmódosított szervezetekkel.

Elsőnek a kanadai Nexia állított elő transzgenikus kecskéket, amelyek 3–5 g/l pókhálófehérjét ürítettek a tejükkel (Service, 2002). A vizes oldatból extrudált fehérjéből 10–60 µm-es biopolimer szálakat tudtak előállítani (a pókfonál 2,5–4 µm) (Lazaris et al., 2002). Az anyagot Biosteelnek nevezték el, de piacosítási nehézségek miatt 2009-ben a céget felszámolták. A Nexia biológiai értelemben sikeres kísérlete hasznosítási oldalról tehát kudarc volt. Hasonló sorsra jutott az amerikai Kraig Biocraft Laboratories, amely GM-selyemhernyóban termelt pókhálófehérjét (2010). Ezzel egy időben a Korea Advanced Institute of Science and Technology kutatói *Nephila clavipes* pók génjét ültették *E. coli*-ba.

Legsikeresebbnek a német AMSilk bizonyult: ők *E. coli* baktériumban termelt fehérjét alakítottak át pókselyemmé, és az innovációs lánc végigvitelével forgalmazható termékeket készítettek. Módszerükkel a pókfehérjével bevont orvosi eszközök és implantátumok biokompatibilitása javul, azok az immunrendszer számára „láthatatlanok”. Az ilyen mellimplantátumok, sérvhálók, sztentek és katéterek szervezetbe ültetése után a gyulladásos reakció és kötőszövetes tokok képződése csökken (Borkner et al., 2014; Trossmann–Scheibel, 2023).

## ÉLELMISZER-TERMELŐ GÉNMODOSÍTOTT ÁLLATOK

*Gyorsan növő GM-lazac*

A növekvő népesség ellátása állati eredetű fehérjékkel egyre nagyobb kihívás. Az egyes állatfajok takarmányhasznosítása eltérő: 1 kg élősúly előállításához a szarvasmarha 8, a sertés 3, a baromfi 2 és a hal mindössze 1,2 kg takarmányt igényel. Érthető tehát, hogy a halfogyasztás kiemelt szerepet játszik, az elmúlt fél évszázadban évi 6,6%-kal növekedett. Azonban a tengerek túlhalászása és a nem megfelelő halgazdálkodás miatt az egyetlen alternatíva a haltenyésztés. A FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) becslése alapján az akvakultúra jelenlegi 50%-os részesedése 2030-ra 60% fölé emelkedik.



Kiemelkedően fontos halfaj az ómega-3 zsírsavakban gazdag és rendkívül hatékony fehérjetermelő lazac. A természetes vizekből halászott atlanti lazac két legnagyobb exportőre Norvégia és Chile, miáltal a termék árához tetemes szállítási költség, ezáltal jelentős ökológiai lábnyom is adódik. A tenyésztett lazacoknál viszont a piaci méretű és súlyú halak kifejlődéséhez három év szükséges.

Egy kanadai cég kutatói a télen nem növe atlanti lazac genomjába a folyamatosan fejlődő chinook- vagy királylazac génjét ültették be (struktúrgén), amelynek beépülését és kifejeződését az Ocean poutból (*Zoarces americanus*) származó promotor szabályozza (Yaskowiak et al., 2006). Nagyobb növekedési erélye révén a génmódosított lazacnak a piaci súly eléréséhez a „vad” lazacoknál 25%-kal kevesebb takarmányra van szüksége. A betegség- és antibiotikum-mentes halállomány szabad vizekbe kerülése kizárt, mert szárazföldön elhelyezett zárt tankokban, optimális tartási körülmények között nevelik. Emellett a GM-lazac terméketlen, a vadon élő állományokat minden esetben megkímélve a kereszteződéstől.

A GM-lazac előállítását a legjobb genetikájú vadlazacok tejes és ikrás egyedek kiválogatásával kezdődik. A beültetett királylazacgént a hímivar hordozza, a tőlük nyert spermával termékenyítik a nem transzgenikus atlanti lazacok ikráját, amelyeket fertilizáció után nyomással kezelve sterilizálnak. Így a belőlük kikelő halállomány kizárólag terméketlen nőivarú egyedekből áll. Ezeket szállítják a szárazföldön elhelyezett zárt nevelőtelepekre, ahol a piaci méret eléréséig növekednek. A tankokba befolyó és elfolyó víz teljes kontroll alatt áll, a hulladék 95%-át kiszűrik, és az elfolyó víz más célra felhasználható.

A GM-lazac előállítási munkái 1989-ben kezdődtek, alig három év alatt készült el az első transzgenikus vonal. Az utána következő három évtizedes kálvária a rendkívül hosszadalmas és bürokratikus engedélyeztetéssel telt, miközben a fundamentalista ellenzők a GM-lazacot Frankenfish néven emlegetve mindent elkövettek az engedélyezés megakadályozására. Végül, épp harminc évvel a munkálatok megkezdése után az FDA emberi fogyasztásra engedélyezte a GM-lazacot. Az Aquadvantage Salmon táplálkozástaniilag egyenértékű a hagyományos lazaccal, ezért nem kell megjelölni. Ez volt az első, emberi fogyasztásra engedélyezett GM-állat, amelyet bizonyára több másik is követ majd.

#### *„Környezetbarát” GM-sertések*

A GM-lazaccal ellentétben ez a program – végkimenetelét tekintve – nem sikertörténet. Tudvalevő, hogy más állatfajokhoz hasonlóan a sertés fejlődéséhez és szaporodásához is szükséges a foszfor. Azonban a takarmányokban a foszfor 50–70%-a fitinsavhoz kötődik, amelyet a sertés – bontóenzim hiányában – nem tud megemészteni. Ez fejlődéscsökkenést, Ca-, P- és Fe-hiányt eredményez. A takarmánykiegészítőként adott fitázenzim a foszfort a fitinkötésből lehasítva emészthetővé tenné, de költséges.

Kanadai kutatók másképp közelítették meg a problémát: *E. coli* fitázgént és egérből nyert szabályozó szekvenciát építettek össze. A génkonstrukció mikroinjektálásával olyan GM-sertést (Enviropig) állítottak elő, amely a nyálával fitáz-enzimet termel. Az enzim a szájban összekeveredik a takarmánnyal, ami a gyomorban fitinsavra és emészhető foszfátra bomlik. Ezáltal a foszforkiegyesítés fölöslegessé válik, vagy csak jóval kevesebbre van szükség. Az Enviropig 65%-kal kevesebb foszfort bocsát ki az excrementumokkal, és csökkenti a környezeti terhelést (Golovan et al., 2001; Forsberg et al., 2013).

Az Enviropig volt az első – környezetvédelmi célból előállított – GM-állat, amelynek engedélykérelmét azonban elutasították, mondván hogy a társadalom még bizonytalan a GM-állatokkal kapcsolatban. Ezért a kísérleteket finanszírozó cég befejezte a program támogatását. A GM-állatokat kiirtották, de a genetikai anyagot egy repozitóriumban őrzik. Néhány évvel később hasonló GM-sertést állítottak elő Kínában (Zhang et al., 2018), amely kevésbé terheli a környezetet, és gyorsabban növekszik, azonban a hatályos jogszabályok miatt ma még ez sem vonható köztenyésztésbe.

Reménykeltő, hogy 2020-ban FDA-jóváhagyást kapott az alfa-galaktóztól mentes génkiütött sertés (GalSafe), amelyet az alfa-gal szindrómában szenvedő allergiás betegek élelmiszerként fogyaszthatnak. Mivel ugyanez a cukor felelős a sertésszervek beültetését követő hiperakut kilökődésért (lásd a következő fejezetet), a génkiütött sertés terápiás célra (xenotranszplantáció) is felhasználható.

#### *Szervdonor GM-malacok xenotranszplantációhoz*

A szervátültetés gondolata a kora középkorig nyúlik vissza, amikor a hagyomány szerint Szent Kozma és Szent Damján egy mór lábát ültette egy fehér beteg elfekélyesedett lába helyére. Valójában a szervtranszplantáció egy szaruhártya-átültetéssel kezdődött a 20. század elején, ezt fél évszázaddal később követte a veseátültetés. Az igazi áttörést a Christian Barnard által 1967-ben végrehajtott első szívtranszplantáció jelentette, amelyet egyre több szerv és szövet sikeres átültetése követett, és a transzplantációs medicina külön tudományággá fejlődött.

Gondot jelent a beültetéshez rendelkezésre álló szervek és a rászoruló betegek számának egyre nagyobb eltérése, mivel a több mint kétszeresére emelkedett átültetésekkel szemben a várakozók listája közel hatszorosára nőtt. A beteg szervek működésének gépi pótlása (művese, műszív és -tüdő) csak átmeneti segítség, mert ezek teljesítménye, élettartama és főleg a mérete meg sem közelíti az eredeti szervekét. Hagyományos eszközökkel (a donorok felkutatása, a szállítások jobb megszervezése) a szétnyúló olló problémája megoldhatatlan, ami miatt a várólistás betegek ezreinek kell meghalniuk. Az USA-ban 25 ezer veseátültetésre >90 ezer várakozó jut, túlnyomó többségüknek (≥80%) akár öt évig is várniuk kell, amit sokan közülük már nem érnek meg (Barboza et al., 2023).

A xenotranszplantáció során a rászoruló emberekbe idegen fajok szerveit ültetik. Szerveik méretét és teljesítményét tekintve két állatfaj jöhet szóba: a pávián és a sertés. Számos ok miatt (hozzáférhetőség, könnyebb és gyorsabb szaporítás, a zoonózisok alacsony átviteli kockázata, a szervek méretbeli és élettani hasonlósága az emberéhez stb.) szervdonációra a GM-sertés az esélyesebb jelölt. Szívbillentyűt, bőrt, szaruhártyát már eddig is ültettek sertésből emberbe. Vese, szív és más zsigeri szervek azonban eddig csak nem humán főemlősökbe kerültek beültetésre, mivel a beültetett idegen szervek (xenograftok) inkompatibilitás miatt kilöködnek. A folyamat négy fázisa közül az első (hiperakut kilöködés) abban nyilvánul meg, hogy percekkel az érhalózat összekötése után a beültetett szerv elkékül és kilöködik, amiért az  $\alpha$ -galaktóz cukorláncok felelősek. A másik három fázis lassúbb, és immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelhető.

A hiperakut kilöködést megelőzendő olyan sertést kellett létrehozni, amelyben az  $\alpha$ -1,3-galaktoziltranszferáz-gént kiütötték: ilyeneket számos kutatócsoportnak sikerült előállítania. Ezek potenciális szervdonorok, amelyek szervei nem löködnek ki hiperakut rejekcióval, hiszen sejtjeik felszínéről hiányzik az azonnali humán immunreakciót kiváltó mintázat.

Az  $\alpha$ -1,3-galaktoziltranszferáz-gén inaktíválása 2003-ban sikeresen megtörtént. 2017-ben 62 sertés endogén retrovírust inaktíváltak, majd további húsz olyan gént módosítottak, amelyek génterméke immunreakciót, illetve vérrögök keletkezését okozza. A „humanizált sertésdonorok” előállítása során összesen 69 ponton módosították a génállományt, ideértve a glikán antigének eliminálását, emberi gének beültetését, valamint az endogén sertés retrovírusok inaktíválását (Anand et al., 2023).

Mára a xenograftok klinikai bevezetésig jutottak: 2021-ben egy génszerkesztett sertés veséjét egy agyhalott férfi géppel fenntartott keringéséhez kapcsolták. A szervdonor állatban négy sertésgént ütöttek ki, valamint hat emberi gént vittek be a genomba, amelyek elősegítik, hogy az emberi szervezet a beültetett szervet befogadja. A szerv transzplantációja után hiperakut kilöködés nem mutatkozott, a beültetett vese két napon keresztül szűrte, és vizeletet választott ki. 2024 márciusában élő beteg kapott génszerkesztéssel módosított sertésvesét. Ez a műtét mérőföldkő a xenotranszplantációban, hiszen a közel kétszázézes várólista 80%-át a vesére várakozók teszik ki.

2022-ben eseti engedéllyel génszerkesztett sertésszívet ültettek egy terminális állapotban lévő 57 éves szívbeteg férfibe, aki a műtétet megelőzően hosszú ideig szív-tüdő gépen volt. Két hónappal későbbi halálát több tényező együttes hatása okozhatta, amelyek egyike a citomegalovírus volt, amely – az előzetes negatív teszteredmények dacára – a szívdonor sertésből származhatott. Egy évvel később egy második sertésszív-beültetést is végeztek, amely másfél hónap túlélést eredményezett – a halál oka kilöködés volt. Az állati szervek emberbe ültetésének egyik gyenge pontja éppen az, hogy az állati eredetű kórokozók átviteli kockázata a legnagyobb elővigyázatosság ellenére sem zárható ki teljesen.

Minden várható előnye dacára a xenotranszplantációnak is vannak ellenzői, akik tiltakoznak a kísérleti állatok humán célú felhasználása miatt. Szerintük a sertés–ember szervtranszplantációt megelőzően 3–6 hónapos túlélést kell megkövetelni nem ember főemlősben, ezért majmokon, csimpánzokon és páviánokon kísérleteznek. Ráadásul – úgymond – a xenotranszplantációhoz szükséges génmódosított sertéseket kizárólag szerveik „betakarítása” érdekében ölik meg. Ez az indokolás álságosnak tűnik az élelmezési célból tenyésztett és évente levágott 1,5 milliárd sertés ismeretében.

Az eljárás támogatói szerint viszont az állati szervek felhasználása csökkenti a várakozási időt, és lehetővé teszi az átültetést akkor, amikor a beteg még viszonylag erős, egészséges, és jobban elviseli a műtéti beavatkozást. Ezáltal a szervátültetések száma jelentősen növekedhet. Most az európai várólistás betegek közül egyetlen év alatt 1300 embernek kellett meghalnia, és ez a szám az USA területén, ahol tízpercenként kerül új név a várólistára, nagyjából ugyanennyi.

## IRODALOM

- Abkallo, Hussein M. – Svitek, Nicholas – Oduor, Bernard et al. (2021): Rapid CRISPR/Cas9 Editing of Genotype IX African Swine Fever Virus Circulating in Eastern and Central Africa. *Frontiers in Genetics*, 12, August, 733674. DOI: 10.3389/fgene.2021.733674, <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2021.733674/full>
- Anand, Ranjith P. – Layer, Jacob V. – Heja, David et al. (2023): Design and Testing of a Humanized Porcine Donor for Xenotransplantation. *Nature*, 622, 7982, 393–401. DOI: 10.1038/s41586-023-06594-4, <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06594-4>
- Barboza, Andrew B. – Dhanani, Naila H. – Browning, Kristine et al. (2023): Trends in Donation after Circulatory Determination of Death Donor Utilization: Lessons from Houston. *Transplantation Reports*, 8, 2, 100135. DOI: 10.1016/j.tpr.2023.100135, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451959623000100>
- Borkner, Christian B. – Elsner, Martina B. – Scheibel, Thomas (2014): Coatings and Films Made of Silk Proteins. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6, 18, 15611–15625. DOI: 10.1021/am5008479, [https://www.researchgate.net/publication/263739429\\_Coatings\\_and\\_Films\\_Made\\_of\\_Silk\\_Proteins](https://www.researchgate.net/publication/263739429_Coatings_and_Films_Made_of_Silk_Proteins)
- Burkard, Christine – Lillico, Simon G. – Reid, Elizabeth et al. (2017): Precision Engineering for PRRSV Resistance in Pigs: Macrophages from Genome Edited Pigs Lacking CD163 SRCR5 Domain Are Fully Resistant to Both PRRSV Genotypes While Maintaining Biological Function. *PLOS Pathogens*, 13, 2, e1006206. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006206, <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006206>
- Forsberg, Cecil W. – Meidinger, Roy G. – Liu, Mingfu et al. (2013): Integration, Stability and Expression of the E. Coli Phytase Transgene in the Cassie Line of Yorkshire Enviropig™. *Transgenic Research*, 22, 2, 379–389. DOI: 10.1007/s11248-012-9646-7, <https://tinyurl.com/47vumbkc>
- Golovan, Serguei P. – Meidinger, Roy G. – Ajakaiye, Ayodele et al. (2001): Pigs Expressing Salivary Phytase Produce Low-Phosphorus Manure. *Nature Biotechnology*, 19, 8, 741–745. DOI: 10.1038/90788

- Hübner, Alexandra – Petersen, Bjoern – Keil, Günther M. et al. (2018): Efficient Inhibition of African Swine Fever Virus Replication by CRISPR/Cas9 Targeting of the Viral P30 Gene (CP204L). *Scientific Reports*, 8, 1, 1449. DOI: 10.1038/s41598-018-19626-1, <https://www.nature.com/articles/s41598-018-19626-1>
- Jaenisch, Rudolf – Mintz, Beatrice (1974): Simian Virus 40 DNA Sequences in DNA of Healthy Adult Mice Derived from Preimplantation Blastocysts Injected with Viral DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 71, 4, 1250–1254. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1250, <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.71.4.1250>
- Lazaris, Anthoula – Arcidiacono, Steven – Huang, Yue et al. (2002): Spider Silk Fibers Spun from Soluble Recombinant Silk Produced in Mammalian Cells. *Science*, 295, 5554, 472–476. DOI: 10.1126/science.1065780, <https://www.harvardapparatus.com/media/harvard/pdf/PP144.pdf>
- McCreath, Kenneth J. – Howcroft, J. – Campbell, Keith H. S. et al. (2000): Production of Gene-Targeted Sheep by Nuclear Transfer from Cultured Somatic Cells. *Nature*, 405, 6790, 1066–1069. DOI: 10.1038/35016604, <https://www.nature.com/articles/35040609.pdf>
- Palmiter, Richard D. – Brinster, Ralph L. – Hammer, Robert E. et al. (1982): Dramatic Growth of Mice That Develop from Eggs Microinjected with Metallothionein–Growth Hormone Fusion Genes. *Nature*, 300, 5893, 611–615. DOI: 10.1038/300611a0, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881848/>
- Pannhorst, Katrin – Carlson, Jolene – Hölper, Julia E. et al. (2023): The Non-Classical Major Histocompatibility Complex II Protein SLA-DM Is Crucial for African Swine Fever Virus Replication. *Scientific Reports*, 13, 1, 10342. DOI: 10.1038/s41598-023-36788-9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10442341/>
- Potrykus, Ingo (2001): Golden Rice and Beyond. *Plant Physiology*, 125, 3, 1157–1161. DOI: 10.1104/pp.125.3.1157, <https://academic.oup.com/plphys/article/125/3/1157/6109908>
- Riggs, Arthur D. (2021): Making, Cloning, and the Expression of Human Insulin Genes in Bacteria: The Path to Humulin. *Endocrine Reviews*, 42, 3, 374–380. DOI: 10.1210/edrv/bnaa029, <https://academic.oup.com/edrv/article/42/3/374/6042201>
- Service, Robert F. (2002): Mammalian Cells Spin a Spidery New Yarn. *Science*, 295, 5554, 419–421. DOI: 10.1126/science.295.5554.419b, <https://www.science.org/doi/10.1126/science.295.5554.419b>
- Solti László – Bajcsy Árpád Csaba – Brüssow, Klaus-Peter et al. (2022): *A házi emlős-állatok szaporodása*. Budapest: Magyar Állatorvosi Kamara. [https://www.researchgate.net/publication/366138199\\_A\\_hazi\\_emlosallatok\\_szaporodasa\\_Reproduction\\_of\\_domestic\\_mammals](https://www.researchgate.net/publication/366138199_A_hazi_emlosallatok_szaporodasa_Reproduction_of_domestic_mammals)
- Trossmann, Vanessa Tanja – Scheibel, Thomas (2023): Design of Recombinant Spider Silk Proteins for Cell Type Specific Binding. *Advanced Healthcare Materials*, 12, 9, 2202660. DOI: 10.1002/adhm.202202660, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adhm.202202660>
- Yaskowiak, Edward S. – Shears, Margaret A. – Agarwal-Mawal, Alka et al. (2006): Characterization and Multi-Generational Stability of the Growth Hormone Transgene (EO-1 $\alpha$ ) Responsible for Enhanced Growth Rates in Atlantic Salmon. *Transgenic Research*, 15, 4, 465–480. DOI: 10.1007/s11248-006-0020-5
- Zhang, Xianwei – Li, Zicong – Yang, Huaqiang et al. (2018): Novel Transgenic Pigs with Enhanced Growth and Reduced Environmental Impact. *eLife*, 7, May, e34286. DOI: 10.7554/eLife.34286, <https://elifesciences.org/articles/34286>