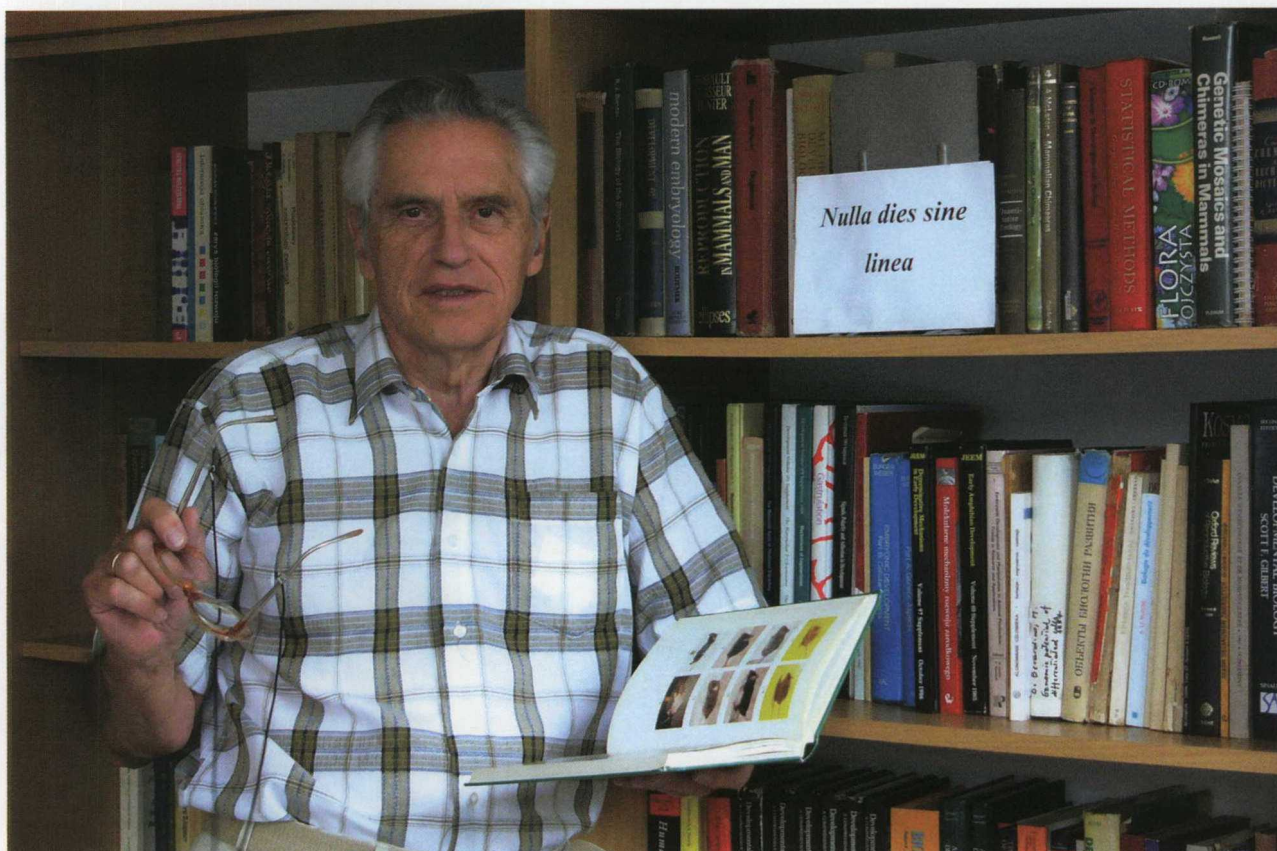


Wywiad z profesorem Andrzejem Tarkowskim

# Pociąga mnie eksperyment



Katarzyna Szczepańska

Profesor Andrzej Tarkowski w swoim gabinecie na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

**Academia:** Panie Profesorze, w zeszłym roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii przyznano za przełomowe badania nad zarodkowymi komórkami macierzystymi. Zetknęłam się z opinią, że to odkrycie nie byłoby możliwe bez Pana wcześniejszych dokonań.

**Andrzej Tarkowski:** To za mocno powiedziane. Mój wkład – jeśli w ogóle można o nim mówić – był bardzo pośredni i polegał na zainicjowaniu na przełomie lat 50. i 60. ubiegłego stulecia badań eksperymentalnych nad wczesnym rozwojem zarodkowym myszy oraz na opracowaniu pewnych technik, które później umożliwiły innym badaczom uzyskanie zarodkowych komór-

rek macierzystych. Nie zajmowałem się uzyskaniem tych komórek. Z moich doświadczeń chyba najbardziej przydatne okazało się uzyskanie zwierząt chimerowych w wyniku zespolenia dwóch zarodków we wczesnym okresie ich rozwoju (później opracowano też inne sposoby uzyskiwania chimer). To właśnie konstruując chimery z jednego zarodka i grupy zarodkowych komórek macierzystych, wykazano, że komórki te są pluripotencjalne, tzn. mogą ulec różnicowaniu we wszelkie tkanki ciała, a co więcej, wykształcić gamety i w ten sposób przekazać swój genom osobnikom następnej generacji. Jedną z metod uzyskiwania zwierząt transgenicznych polega na wprowadzeniu do wczesnego

zarodka zarodkowych komórek macierzystych poddanych uprzednio transformacji genetycznej in vitro. Powstała w ten sposób chimera przekazuje zmieniony genom potomstwu. Być może, gdyby nie było moich badań, ale również badań kilku innych osób, uzyskanie zarodkowych komórek macierzystych opóźniłoby się.

Wiele z Pańskich badań miało później duże znaczenie na różnych polach biologii eksperymentalnej i medycyny. To dzięki Pana odkryciu można dziś stosować diagnostykę prenatalną, wykrywać niektóre wady wrodzone u zarodków ludzkich przed ich implantacją w macicy...

Częściowo i znowu tylko w sposób pośredni. W mojej pracy doktorskiej, której główne osiągnięcia zostały opublikowane w „Nature” w 1959 roku, wykazałem, że mysz może rozwinąć się tylko z jednej z dwóch pierwszych komórek, na które dzieli się zapłodniona komórka jajowa, choć w normalnym rozwoju rozwija się z obu komórek. Stwierdziłem również, że usunięcie jednej z 4 pierwszych komórek u większości operowanych zarodków nie zakłóca dalszego normalnego rozwoju. W diagnostyce przedimplantacyjnej u człowieka pobiera się zwykle 1-2 komórki najwcześniej w stadium 8-komórkowym, a więc ubytek jest jeszcze mniejszy. Wczesne zarodki ssacze dobrze tolerują zmiany w liczbie i pierwotnym przestrzennym rozmieszczeniu komórek, czyli charakteryzują się zdolnościami regulacyjnymi. Jest rzeczą interesującą, że zarodki o zmienionej masie wyjściowej wkrótce po implantowaniu się w macicy osiągną normalne rozmiary. Druga moja praca, która pomogła w rozwinięciu badań cytogenetycznych oocytów i wczesnych zarodków (też człowieka), polegała na opracowaniu techniki wykonywania preparatów chromosomowych z zarodków. Ta praca jest nadal bardzo często cytowana, a była opublikowana w 1967 roku, a więc 40 lat temu.

**A jak to się właściwie zaczęło? Kiedy zainteresował się Pan biologią rozwoju?**

Biologią zainteresowałem się dwa lata przed maturą i już wtedy odkryłem, jak pasjonująca jest embriologia. Wpłynęła na to przede wszystkim lektura dwóch książek – akademickiego podręcznika embriologii i małej popularnonaukowej książeczki jednego z profesorów krakowskich na temat embriologii eksperymentalnej, którą wtedy nazywano również mechaniką rozwoju. Opisanie w niej zostały m.in. badania niemieckiego embriologa Hansa Spemanna, który w 1935 roku dostał Nagrodę Nobla za próby przyczynowego wyjaśnienia wczesnego rozwoju u płazów na podstawie doświadczeń polegających na przeszczepianiu fragmentów zarod-

ka z jednego miejsca w inne i obserwowaniu jego zachowania się w nowym otoczeniu tkankowym. Te badania zafascynowały mnie. Niestety, tuż po wojnie na Uniwersytecie Warszawskim nie było embriologów. Profesor Zdzisław Raabe, kierownik Katedry Zoologii, gdzie podczas studiów pracowałem jako zastępca asystenta, skontaktował mnie z profesorem

Z moich doświadczeń chyba najbardziej przydatne okazało się uzyskanie zwierząt chimerowych w wyniku zespolenia dwóch zarodków we wczesnym okresie ich rozwoju

rem Augustem Dehnelem, który tworzył stację terenową w Białowieży (obecnie duży Zakład Badania Ssaków PAN). Tam zajęłem się rozrodem małego ssaka, ryjówki aksamitnej, w warunkach naturalnych. Po opublikowaniu dwóch prac na ten temat doszedłem do wniosku, że bardziej pociąga mnie eksperyment w laboratorium. Gatunkiem najdogodniejszym dla badań embriologicznych i stosunkowo już dobrze poznanych, również pod względem genetycznym, była mysz. Zaczęłem eksperymentować. Chciałem zweryfikować hipotezę, która wymagała przeszczepienia wczesnych zarodków z jednej samicy do drugiej. Wtedy narodził się temat mojej pracy doktorskiej zainspirowany przez przypadkową obserwację – zarodek 2-komórkowy ze zniszczoną jedną komórką przez kilka dni rozwijał się normalnie, choć był naturalnie o połowę mniejszy. Po opracowaniu metody niszczenia komórek za pomocą szklanej igielki przeszczepiałem operowane zarodki do samic biorczyń. Opisałem rozwój takich zarodków po ich zagnieżdżeniu się w macicy i określiłem, w jakim momencie zachodzi regulacja ich wielkości. Z tak operowanych zarodków urodziło się kilka całkowicie normalnych myszy.

**Jak to się stało, że Pan, człowiek wówczas tak młody, opublikował swoje wyniki w „Nature”, jednym z najbardziej prestiżowych czasopism naukowych?**

Wyniki były nowatorskie, nikt takiego doświadczenia na zarodkach my-

szy wcześniej nie przeprowadził. Embriologia eksperymentalna ssaków była w powijakach. Doceniła to redakcja „Nature”. W pewnym stopniu pomógł mi profesor F.W. Rogers Brambell, u którego później pracowałem w Bangor, w północnej Walii, jako stypendysta Fundacji Rockefellera. Załatwiając sprawę mojego przyjazdu, wysłaliśmy

mu tę pracę do oceny. On ją tylko trochę poprawił językowo i sam ją przesłał do redakcji. Być może jego autorytet ułatwił jej opublikowanie, ale to naprawdę była dobra praca. To był rok 1959, czyli prawie pół wieku temu.

**A zaraz potem miał Pan kolejną publikację w „Nature”. To dokonanie, którym nawet niewielu zachodnich i uznanych naukowców może się pochwalić...**

Rzeczywiście, druga moja praca ukazała się w „Nature” dwa lata później. Nie była już zainspirowana przypadkową obserwacją. Doświadczenie dokładnie zaplanowałem, choć początkowo nie wiedziałem, co z niego wyniknie. Profesor Brambell zaakceptował moje projekty badawcze. Jeden miał na celu określenie możliwości rozwojowych dwóch zespolonych ze sobą wczesnych zarodków myszy. Takie doświadczenie wykonano po raz pierwszy w USA w 1942 roku na zarodkach szczura, ale uzyskane wyniki budziły poważne wątpliwości. Zaplanowane przeze mnie doświadczenie udało się i wykonałem je bardzo szybko, co się rzadko zdarza, bo zwykle pojawiają się setki trudności. Wykazałem, że zespolone ze sobą zarodki ulegają kompletnej integracji i tworzą jeden zarodek, z którego może się później rozwinąć normalnie zbudowana mysz chimerowa. Ta praca weszła na trwałe do literatury embriologicznej.

**Po tych wielkich dokonaniach z otwartymi drzwiami do wielu światowych laborato-**

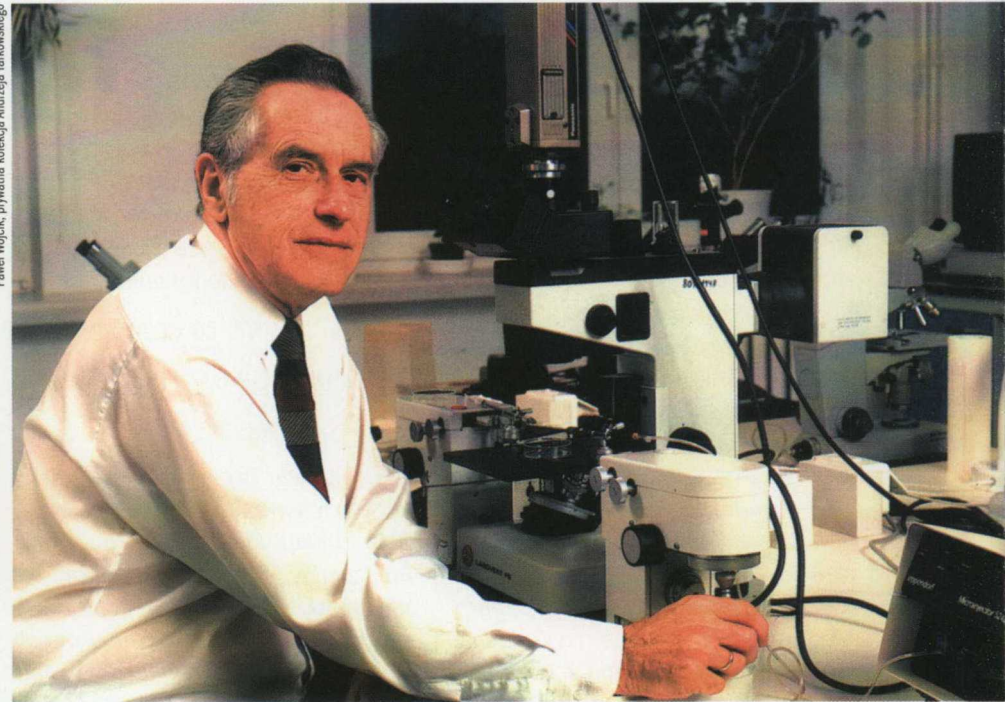
## Wywiad z profesorem Andrzejem Tarkowskim

riów nie poszedł Pan prostą drogą. Wrócił Pan do Polski i tu stworzył swój zespół. W Warszawie powstała praca dotycząca rozwoju zarodków partenogenetycznych.

Partenogeneza eksperymentalna to rozwój komórki jajowej pod wpływem bodźca chemicznego lub fizycznego, bez udziału plemnika. Wykazaliśmy, że zarodki partenogenetyczne u myszy (a teraz wiemy, że też u innych ssaków), mogą rozpocząć rozwój embrionalny, który początkowo przebiega normalnie. Zarodki jednak nieuchronnie obumierają w połowie ciąży. Ta praca ukazała się w „Nature” w 1970 roku, jednocześnie z pracą mojego przyjaciela profesora Christophera Grahama z Oksfordu, który w nieco inaczej skonstruowanym doświadczeniu także zajmował się rozwojem sztucznie pobudzonych jaj myszy. Te prace dostarczyły poważnych argumentów na rzecz hipotezy, według której u ssaków niektóre geny w formujących się komórkach płciowych zostają w pewien sposób „napiętnowane”, różnie u każdej z płci. W wyniku tego normalny i pełny rozwój embrionalny jest możliwy tylko wtedy, gdy zarodek zostaje wyposażony w genom pochodzący zarówno od matki, jak i od ojca. W partenogenetycznych zarodkach ssaków, nawet jeśli są wyposażone w normalną, czyli tzw. diploidalną liczbę chromosomów, cały genom jest pochodzenia matczynego, co uniemożliwia rozwój poza określone stadium.

Może użycie zarodków partenogenetycznych do uzyskania komórek macierzystych pozwoliłoby uniknąć problemów etycznych. Przecież tak uzyskane zarodki nigdy by się nie rozwinęły w normalne płody.

To jest możliwa droga postępowania. Zarodkowe komórki macierzyste uzyskano już z partenogenetycznych zarodków myszy i człowieka, ale te próby są umiarkowanie zachęcające. Często tak uzyskane komórki nie są równie żywotne jak komórki uzyskane z zarodków pochodzących z zapłodnionych komórek jajowych. Mogą mieć również pewne defekty genetyczne. Warto przy tym



Paweł Wójcik, prywatna kolekcja Andrzeja Tarkowskiego

Coraz trudniej jest prowadzić badania mając jedynie zapal. Profesor Tarkowski w swoim laboratorium (2002 r.)

pamiętać, że zarodkowe komórki macierzyste uzyskane z zarodków partenogenetycznych mogłyby zostać użyte w celach terapeutycznych właściwie tylko u osoby (kobiety), która była dawcą komórek jajowych, z których te zarodki powstały. Użycie ich u innych osób wymagałoby podobnych testów genetycznych jak w przypadku poszukiwań dawcy narządów dla określonego biorcy. Nie myślę jednak, żeby to była łatwa i całkiem bezpieczna droga, a wątpliwości natury etycznej osób, u których ta procedura budzi sprzeciw, pewno nie zostałyby rozwiązane.

A czy nie ma innej drogi uzyskania komórek pluripotentnych, które mogłyby zastąpić zarodkowe komórki macierzyste z pominięciem komórek jajowych i zarodków?

Idealnym rozwiązaniem byłoby zmuszenie „zwykłych” komórek budujących tkanki dorosłego biorcy do pełnego odróżnicowania się, tak aby uzyskały z powrotem właściwości komórek embrionalnych. W ostatnim roku w kilkunastu publikacjach opisano próby idące właśnie w tym kierunku. Przez wprowadzenie do komórek kilku genów, któ-

re normalnie są czynne we wczesnym okresie embrionalnym (a wraz z różnicowaniem się komórek ich aktywność ustaje), udało się takie zróżnicowane komórki „odmłodzić” i uzyskać z nich komórki mające właściwości zarodkowych komórek macierzystych. Te „odmładzające” geny zostały wprowadzone do komórek za pomocą odpowiednio przygotowanych wirusów. Konieczne będzie zmodyfikowanie tej techniki, aby stała się całkiem bezpieczna.

Porozmawiajmy o tle etycznym badań na embrionach. Dla nas, biologów, to rzeczy normalne, ale dla wielu ludzi – nie. Zawsze gdy jest mowa o zarodkach, zapłodnieniu *in vitro*, komórkach macierzystych, robi się w mediach wiele szumu. Na ile „słuszny” jest to Pana zdaniem szum?

Na pewno zarodek ludzki nie jest obiektem, na którym powinno się eksperymentować dla zdobycia ogólnej wiedzy o rozwoju ssaków. Natomiast uważałbym za dopuszczalne – w pewnych bardzo ściśle określonych sytuacjach – wykorzystanie wczesnych zarodków do uzyskania zarodkowych komórek macierzystych. Za podstawowy

warunek uważam wykazanie niemożności uratowania w jakikolwiek inny sposób śmiertelnie chorego człowieka. Człowiek, istota obdarzona świadomością, cierpiąca i przerażona zbliżającą się śmiercią, jest w moim przekonaniu wartością znacznie większą niż jednokomórkowa zygota czy kilkudziesięciokomórkowy zarodek. Nie chciałbym wchodzić w rozważania, kiedy powstaje człowiek, bo wymagałoby to najpierw zdefiniowania pojęcia „człowiek” i już utknęlibyśmy w sporach natury filozoficznej. Uważam jednak za nieślusne traktowanie w podobny sposób istoty ludzkiej obdarzonej świadomością i zygoty.

Zresztą terapia u człowieka za pomocą komórek macierzystych to ciągle jeszcze bardziej rozważania teoretyczne, a do uzyskania ludzkich zarodkowych komórek macierzystych wykorzystuje się komórki jajowe i zarodki, które nie byłyby już użyte do uzyskania potomstwa w ramach wspomaganego rozrodu (zapłodnienia in vitro)...

...wokół którego też jest dużo szumu...

I niestety. Uważam, że w przypadku niepłodności pomoc biologii i medycyny jest uzasadniona. Dla wielu ludzi jest to sprawa ogromnej wagi i mają – moim zdaniem – prawo do tego, żeby mieć swoje własne dziecko. Wadliwe działanie układu rozrodczego nie grozi co prawda śmiercią danej osoby, jak np. poważna wada serca, ale dla wielu ludzi jest olbrzymią tragedią, a nawet podważeniem sensu życia. Dlaczego ci ludzie mają być skazani na niepłodność, jeśli nauka może im pomóc? Naturalnie, taka pomoc nie może być „na zawołanie”, ale odwołanie jej ze względu na światopoglądowe pryncypia uznałbym za działanie niehumanitarne.

Minęło już 12 lat od sklonowania słynnej owcy Dolly. Wykorzystano przy tym technikę łączenia komórek zarodkowych za pomocą fuzji komórkowej z użyciem prądu, którą wiele lat temu opracował Pan ze swoim współpracownikiem.

Myśmy tylko pierwsi zastosowali wcześniej opracowaną technikę elektrofuzji do komórek jajowych i zarodków myszy. W zamierzeniu chcieliśmy sklonować mysz, ale to się nie powiodło. Opisaliśmy, co się dzieje z jądrem pobranym z komórek embrionalnych lub somatycznych, kiedy wprowadzi się je do komórki jajowej, na miejsce jej własnego jądra. Badaliśmy, jakie warunki powinny być spełnione, żeby to jądro uległo reaktywacji. Prace te zostały wykorzystane przez innych badaczy zajmujących się klonowaniem i być może w jakimś stopniu przyspieszyły ich sukces.

Wiele z Pańskich podstawowych badań okazało się potem bardzo znaczące.

Gdy nasze publikacje są opisywane w prasie, dziennikarze zawsze pytają, jakie jest praktyczne wykorzystanie tych badań, jaki jest sens ich prowadzenia. Muszę powiedzieć, że jako młodego człowieka strasznie mnie te pytania denerwowały. Uważałem, że wystarczającym uzasadnieniem badań było poznanie i wyjaśnienie zjawisk, których nikt do tej pory nie opisał i nie wytłumaczył. I nadal tak uważam, ponieważ jakiegokolwiek zastosowania praktyczne muszą być poprzedzone badaniami podstawowymi i trudno jest od razu przewidzieć, co okaże się użyteczne w praktyce. Ale dziś nie reaguję negatywnie na te pytania. Teraz, gdy z racji wieku, zacząłem myśleć retrospektywnie o swojej działalności, zastanawiam się często, czy to, co robiłem w życiu, w jakiś sposób przydało się ludziom. I muszę powiedzieć, że moje refleksje nie w pełni mnie zadowalają.

Przecież Pańskie badania stały się podwalinami wielkich dokonań współczesnej biologii.

Może w pewnym, niewielkim stopniu tak, ale nie mam takiej satysfakcji, jaką może mieć badacz, który wynalazł skuteczny lek, który wyleczył ciężko chorego pana Kowalskiego. Nie mam poczucia, że bezpośrednio pomogłem konkretnemu człowiekowi. Czasami

zazdroszczę mojej żonie, która, będąc psychologiem, wyciągnęła wielu ludzi z psychicznego załamania i pomogła im na nowo odbudować swoje życie. To coś znacznie bardziej wartościowego niż to, że urodziła się mysz pochodząca z fragmentu zarodka. Ale zdaje się, że moja żona czasami zazdrości mnie...

Rozmawiała

Patrycja Dołowy

Warszawa, 24 kwietnia 2008 roku

**Prof. dr hab. Andrzej Krzysztof Tarkowski** – światowej sławy polski embriolog, profesor Uniwersytetu Warszawskiego, członek Polskiej Akademii Nauk, Polskiej Akademii Umiejętności, Francuskiej Akademii Nauk, Amerykańskiej Akademii Nauk oraz Academia Europea. Laureat licznych nagród naukowych na całym świecie, w tym w 2002 r. prestiżowej Japan Prize, nazywanej „japońską Nagrodą Nobla”.

W 1955 r. ukończył studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Warszawskiego i od tego czasu jego działalność zawodowa związana jest z tą uczelnią. Był stypendystą Fundacji Rockefellera w Zakładzie Zoologii Uniwersytetu Północnej Walii, profesorem wizytującym w: University of Oxford, Rockefeller University of New York, University of Adelaide, Institut Jacques Monod (CNRS) i Université de Paris XII.

Jest twórcą znanej na całym świecie szkoły naukowej embriologii doświadczalnej ssaków. Wyniki jego badań były publikowane w wielu renomowanych czasopismach (w tym kilkakrotnie w „Nature”) i są do tej pory licznie cytowane.

Poza pracą zawodową zajmuje się fotografią. Jego wystawy, „Impresje botaniczne”, „Drzewo i drewno”, „Ziemia, po której stąpamy”, można było oglądać w wielu miastach Polski.