

GMO i zdravlje

mr. sc. Krunoslav Capak

Služba za zdravstvenu ekologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Dostignuća moderne molekularne biologije, biotehnologije i genetskog inženjerstva omogućila su manipulacije genetskim materijalom na molekularnoj razini, a tako i horizontalni prijenos gena i pripadajućih svojstava između jedinki različitih, nesrodnih vrsta i time stvaranje novih rekombinantnih svojstava živih organizama. Svoju najširu praktičnu primjenu ova tehnologija je našla u poljoprivredi, u stvaranju genski preinačenih biljnih vrsta s poboljšanim svojstvima. Međutim, komercijalna proizvodnja GMO-a, i s tim povezano oslobađanje tih organizama u okoliš, izazvala je i čitav niz zabrinutosti i kontroverzi vezanih uz moguće utjecaje na zdravlje ljudi i okoliš. U ovom radu nastoji se prikazati pregled koristi, kao i pregled opasnosti i zabrinutosti za zdravlje ljudi i okoliš koje donosi primjena tehnologije rekombinantne DNA

Genetičko inženjerstvo (ili rekombinantna DNA tehnologija) oblikovanje je novih kombinacija nasljednog materijala koje se dobivaju ugradnjom molekula nukleinskih kiselina dobivenih izvan stanice putem virusa, plazmida ili bilo kojeg drugog oblika prenositelja, čime se omogućava njihova ugradnja u organizam domaćina u kojem one prirodno ne postoje, ali u kojem su sposobne za umnožavanje. U osnovi se radi o horizontalnom prijenosu gena, za razliku od uobičajenog vertikalnog, odnosno s roditeljske na generaciju potomaka.

Metoda genetičkog inženjerstva koristi mogućnost identifikacije pojedinih gena koje dovode do izražavanja pojedinih svojstava (osobina) živog organizma, te njegovog izrezivanja iz genoma davaoca i prijenosa u genom domaćina, čime se željeno svojstvo davaoca prenosi na domaćina primaoca. Prijenos gena može se obavljati između jedinki iste vrste, kada se zapravo radi o ubrzavanju i usmjeravanju prirodnih procesa križanja i selekcije, te su tada svojstva ili osobine koje se prenose ograničene na one koje su prirodno prisutne unutar vrste. Ako se prijenos gena obavlja između različitih, nesrodnih vrsta, tada se radi o stvaranju organizma sa svojstvima koja prirodno ne postoje unutar vrste. Izrezivanje gena iz genoma davaoca obavlja se pomoću tzv. restrikcijskih enzima, a prijenos u genom domaćina pomoću vektora (plazmidi, virusi itd.).

Genetičko inženjerstvo se često naziva modernom biotehnologijom (biotehnologija – interdisciplinarna znanost koja se temelji na uporabi živih organizama ili njihovih proizvoda). Naime, tradicionalnim biotehnološkim metodama (selekcija, križanje itd.) već se stoljećima nastoje unaprijediti svojstva biljaka i životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ili poboljšati i prilagoditi prehrambene proizvode (mikroorganizmi, kvasci, fermentacija itd.). Isto se nastoji i genetičkim inženjerstvom, međutim, njime se kreiraju, poboljšavaju ili modificiraju biljke, životinje i mikroorganizmi izmjenom genetskog materijala bez barijera vrste, odnosno među nesrodnim vrstama, što je bitna razlika u odnosu na tradicionalne biotehnološke metode.

Upotreba tehnologije rekombinantne DNA u medicini i farmakologiji

Očekivane dobrobiti za čovjeka koje donosi ova nova tehnologija i njena primjena u medicini, u npr. liječenju genski uvjetovanih bolesti, ksenotransplantaciji ili u proizvodnji lijekova, nemjerljive su. Na ovim područjima svi smo već na određeni način dotaknuti dobrobitima ove tehnologije. Naime, genetičkim inženjerstvom se već dvadesetak godina proizvodi humani rekombinantni inzulin koji je brojnoj kategoriji ljudi, dijabetičarima, omogućio kvalitetan

život, a na isti način se proizvodi cjepivo protiv hepatitisa B, opasne virusne zarazne bolesti koja se prenosi krvlju, krvnim derivatima i spolnim putem, a za koju zahvaljujući cjepivu imamo efikasnu zaštitu. Danas se već i brojni drugi preparati važni u prevenciji i liječenju bolesti proizvode ovom tehnologijom – alfa 1 antitripsin, glukagon, tiotropin, faktori zgrušavanja krvi, interleukin itd. U tijeku su istraživanja proizvodnje monoklonalnih antitijela na biljkama (biofarmacija), uglavnom na kukuruzu. Premda su genetske preinake ljudi etički neprihvatljive, ipak se očekuje da će genetsko inženjerstvo imati veliku i važnu ulogu u medicini budućnosti. U dijagnostici i prevenciji se očekuje prepoznavanje individualnih genetskih sklonosti obolijevanju od nekih bolesti, a novi načini uporabe genetskog inženjeringa u terapiji se razvijaju u dva osnovna smjera. Prvi smjer je genska terapija. Postoji niz nasljednih bolesti koje nastaju zato što je naslijeđen nedostatak ili neispravan oblik bjelančevine važne za neki proces u organizmu. Kada bi se nadomjestio taj gen stanicama kojima nedostaje, bolest bi se izliječila. DNA konstruirana postupcima genetskog inženjerstva bi se mogla ugraditi u bolesne stanice, pa bi se počeo proizvoditi ispravan oblik bjelančevine.

Drugi smjer razvoja novih postupaka je terapija stanicama. Oboljele ili odumrle stanice bi se mogle nadomjestiti ispravnima, koje se dobivaju od matičnih stanica. Izvor od kojeg bi se mogla dobiti bilo koja stanica ljudskog tijela su embrionalne matične stanice. Međutim, dobivanje ljudskih embrionalnih stanica podrazumijeva uništenje zametka od kojih se dobivaju, pa je posebno etičko pitanje hoće li se razvoj tog pristupa nastaviti. Alternativa je dobivanje matičnih stanica od odraslog davaoca, koji onda može biti i sam bolesnik. Osnovni izvor matičnih stanica je koštana srž i ovakav vid terapije se već koristi u postupcima transplantacije koštane srži. Jedno od područja terapije stanica koje izgleda najbliže primjeni je terapija srčanog infarkta, gdje bi srčane matične stanice mogle zamijeniti ožiljak nastao nakon infarkta novim srčanim mišićnim tkivom.

Zdravstvena ispravnost genetski preinačene hrane

Istodobno je svoju najveću praktičnu primjenu ova tehnologija našla u poljoprivredi, u stvaranju genski preinačenih biljnih vrsta s poboljšanim svojstvima. Danas u svijetu postoji pedesetak vrsta GMO biljaka koje su u komercijalnoj primjeni (najviše soja, kukuruz, uljana repica, pamuk i duhan) na oko 50 milijuna hektara poljoprivrednih površina, a više od pola ukupne svjetske proizvodnje soje čini genetski modificirana soja. Dok je primjena genetičkog inženjerstva u medicini i farmaciji općeprihvaćena širom svijeta,

primjena ove metode u proizvodnji namirnica izazvala je velike reakcije javnosti i stručnih krugova vezano uz potencijalne opasnosti za okoliš i zdravlje ljudi. Potrošači izmučeni aferama poput kraljev ludila više ne vjeruju bezrezervno niti znanosti niti državnim upravnim tijelima i donosiocima propisa. Općenito se smatra da se u komercijalizaciju GMO-a išlo prebrzo, bez dovoljno istraživanja, kontrola i komunikacije s potrošačima (TABLICA 1).

Jedno od najčešće korištenih povoljnih svojstava koja se genetičkim inženjerstvom postigla u biljkama za poljoprivrednu i prehrambenu proizvodnju je tolerancija na herbicide glifosat i glufosinat. Time se postiže manje "rušenje" uzgojnih biljaka herbicidnim tretmanom, a istovremeno se u zaštiti od korova koriste navedeni herbicidi širokog spektra (širina spektra povećava i djelovanje na uzgojnu biljku), a koji su manje toksični od nekih specifičnih, što je toksikološki i ekološki povoljnije, odnosno manje herbicida povoljnijih toksikoloških svojstava odlazi u okoliš i ostaje u namirnici. Također, uspješno je prenijeto svojstvo otpornosti na štetočine. Primjer je kukuruz s genom *Bacillus thuringiensis*, bakterije iz tla koja se već četrdeset godina koristi za uništavanje larvi komaraca i drugih insekta. Takav kukuruz sam stvara tzv. BT-toksin, kojim postaje otporan na štetočine (kukuruzni moljac i kukuruzna zlatica) bez dodatnih insekticidnih tretmana. Drugi primjer je rajčica s blokiranim enzimom mekšanja (kvarenja) koji je prirodno prisutan u njoj, čime rajčica postaje dugotrajnija. Neka od drugih svojstava koja se nastoje "ugraditi" ovom tehnologijom u biljke koje se uzgajaju za proizvodnju namirnica, s više ili manje uspjeha, jesu poboljšana nutritivna vrijednost, odnosno povećani sadržaj proteina, vitamina (riža s provitaminom A – zlatna riža – i rajčica s povećanim sadržajem likopena) i modificirani sadržaj masnoća. Nadalje, u eksperimentalnoj fazi su usjevne biljke s genetskim modifikacijama koje ih čine otpornijima na nepovoljne klimatske i druge uzgojne uvjete – vrućinu, smrzavanje, sušu i smanjeni sadržaj dušika u tlu. Pod pretpostavkom da dođe do njihove komercijalizacije, sljedeće generacije GMO biljaka imat će prepoznatljive i vidljive koristi za proizvođače.

GMO hrana dostupna je potrošačima u zadnjih deset godina. Širom svijeta, a naročito u Americi, ljudi je konzumiraju bez vidljivih utjecaja na zdravlje, što je evidentirano kroz brojne recenzirane znanstvene časopise, dokumente i izvještaje regulatornih tijela i agencija. No, o teoretski mogućim kroničnim utjecajima za sada se ne može govoriti jer je proteklo premalo vremena od komercijalizacije do danas. Osnovni princip procjene rizika i neškodljivosti GMO proizvoda je da se ocjenjuje individualni proizvod, a ne tehnologija. Strategija procjene rizika za GMO uključuje: informacije o karakteristikama modifikacije uključujući funkciju i osobine novog gena; neškodljivost alergena i prehrambena vrijednost novih supstancija/produkata ekspresije; identifikacija i evaluacija svih promjena u sastavu modificiranog proizvoda, ispitivanje

neželjenih pojava; utjecaj modifikacije na toksikološka svojstva; uloga nove hrane u prehrani; potencijalni učinci prerade i kvarenja na GMO proizvod, itd. Osiguranje neškodljivosti takvih namirnica zahtijeva potpuno drugačiji pristup jer, za razliku od konvencionalnih namirnica s kojima se tijekom stoljeća uporabe postiglo ravnotežu i poznati su njihov sastav, namjena i mogućnosti štetnog djelovanja, za genetski modificirane namirnice, s kojima se sve desilo u posljednjih deset godina, to se sasvim sigurno ne može reći. Svjetska zdravstvena organizacija razvila je, u suradnji s drugim agencijama, glede ocjene neškodljivosti genetski modificiranih i drugih novih namirnica (namirnice koje su dobivene novim tehnologijama ili se nisu u bitnoj mjeri koristile u prehrani), poseban pristup koji se temelji na dokazivanju "ekvivalentnosti u bitnoj mjeri", odnosno da se za svaku novu namirnicu utvrdi istovjetnost s njezinim konvencionalnim pandanom te se, ako istovjetnost postoji, nova namirnica tretira kao i njezin "original", a ako ne, treba biti podvrgnuta rigoroznim ispitivanjima neškodljivosti (toksikološka, alergološka, prehrambena i druga ispitivanja). Po tom principu, dakle, ocjenjuje se imaju li hrana ili proizvod iste razine varijacija ključnih nutrijenata i toksikanata kao konvencionalni pandan ili ne. Princip ekvivalentnosti u bitnoj mjeri nije dakle metoda za ocjenu neškodljivosti sama po sebi nego kriterij po kojem se na nekoj novoj namirnici treba primijeniti testiranje neškodljivosti ili ne. Pri ocjeni neškodljivosti svakog GMO-a nužno je zadržati individualni pristup, odnosno ocjenjivati neškodljivost svakog GMO-a ili proizvoda za sebe. Princip ekvivalentnosti u bitnoj mjeri je predmet kritika jednog dijela znanstvenih krugova u kojima se smatra da bi genetski modificirane namirnice trebalo testirati dugotrajnim pokusima hranjenja životinja i dvostruko sljepim ispitivanjima na dobrovoljcima.

Zabrinutosti i opasnosti za zdravlje i okoliš vezane uz komercijalnu upotrebu tehnologije rekombinantne DNA

Neke od zabrinutosti koje se vežu uz komercijalnu uporabu i konzumaciju GMO-a su sljedeće:

- **alergenost novog gena ili produkta njegove ekspresije** – proteina: naime, prijenosom svojstava (gena) iz alergogenih biljaka u nealergogene može doći i do prijenosa alergena (proteina/alergena). Zabilježena je već i pojava da se prijenosom svojstava iz nealergogene biljke u drugu biljku pojavila alergena ili se pojačao alergeni potencijal druge biljke (slučaj s brazilskim oraščićem). No istom tehnologijom potencijalno se može i smanjiti alergena uklonjenjem generatora alergena. Alergenost GMO-a ispituje se homologijom i *in vitro* i *in vivo* testovima.

- **toksičnost ili kancerogenost produkta ekspresije novog gena:** zbog nepreciznosti tehnologije "izrezivanja" gena kao i zbog novonastalog biokemijskog miljea u stanici domaćinu s novim genom, ne može se biti sasvim sigurnim koji će biti rezultati izmjene genetskog

Tablica 1. Biljke izmijenjene genetičkim inženjerstvom komercijalno dostupne 2002. godine

Kultura	Svojstva	Broj sorti
Kukuruz	otpornost na kukce, tolerantnost na herbicide	18
Uljana repica	tolerantnost na herbicide, sterilnost, sastav ulja	14
Pamuk	otpornost na kukce, tolerantnost na herbicide	7
Soja	otpornost na viruse, sastav ulja, tolerantnost na herbicide	6
Rajčica	usporeno mekšanje ili sazrijevanje, otpornost na kukce	6
Krumpir	otpornost na krumpirovu zlaticu, otpornost na viruse	4
Karanfil	produljen vijek trajanja, boja, tolerantnost na herbicide	3
Šećerna repa	tolerantnost na herbicide (glufosinat ili glifosat)	2
Bundeve	otpornost na viruse	2
Duhan	tolerantnost na herbicide, smanjeni sadržaj nikotina	2
Riža	tolerantnost na herbicide glufosinat	1
Cikorija	tolerantnost na herbicide glufosinat	1
Lan	tolerantnost na herbicide	1
Dinja	produljeni vijek trajanja	1
Papaja	otpornost na virus	1
Ukupno		69

materijala, koji mogu eventualno biti i produkcija toksičnih tvari.

- prisutnost gena rezistencije na antibiotik koji se koristi kao marker u prijenosu gena u genomu domaćina (odnosno GMO-a): u tehnologiji genetskog inženjerstva se za označavanje mjesta djelovanja restrikcijskih enzima, kao i za obilježavanje i selekciju stanica u kojima je došlo do prijenosa transgena, koriste geni markeri, koji su zapravo geni koji u nekih bakterija kodiraju rezistenciju na antibiotike. Stoga se smatra da bi horizontalnim prijenosom gena, koji je među bakterijama prirodna (doduše rijetka) pojava, moglo doći do prijenosa rezistencije na antibiotike, na druge bakterije ili na bakterije iz gastrointestinalne flore čovjeka.

- prisutnost gena virusnih promotora koji se koristi za aktivaciju transgena u genomu domaćina. Kao aktivator transgena se koristi gen iz mozaik virusa cvjetače (CaMV 35S) koji bi se mogao rekombinirati s drugim virusima i prouzročiti nove nepredvidive mutacije, no utjecaj te pojave na zdravlje je upitan s obzirom na činjenicu da ljudi dnevno konzumiraju biljne viruse bez ikakvih interakcija.

- transfer gena s rezistencijom na antibiotike s transgenog organizma na mikrobiološku floru u gastrointestinalnom traktu, što bi moglo dovesti do nepovoljne pojave – širenja rezistencije na antibiotike

- mogućnost interakcije između transgene DNA i ljudske ili životinjske stanične DNA. Fragmenti DNA koji su se resorbirali iz gastrointestinalnog trakta štakora, pronađeni su vezani kovalentnim vezama za njegovu DNA stanice jetre, prema tome, iako je upitna aktivacija ovih vezanih gena, ne treba zanemariti i mogućnost interakcije fragmenata transgena sa staničnom DNA konzumenta.

No, pitanje posljedica uporabe genetskog inženjeringa znatno je šire, pa se postavlja i pitanje utjecaja oslobađanja GMO na okoliš, bioraznolikost i stabilnost ekosustava. Uvođenjem novih organizama u svoj okoliš, čovjek još jednom zadire u prirodne procese koji su se uspostavljali milijunima godina, a zadiranje u arhaične prehrambene lance izaziva poremećaje odnosa u ekosustavu i ugrožava postojanje vrsta i samog ekosustava. Nadalje, "bježanjem" gena s novih usjeva i njihovim križanjem s divljim srodnim vrstama može doći do širenja svojstava namijenjenih uzgojnim biljkama na divlje biljke i korov. Neke od zabrinutosti vezanih uz potencijalni utjecaj GMO-a na okoliš su sljedeće:

- rezistencija štetočina – iako je rezistencija na BT toksin apliciran špricanjem zabilježena pojava, rezistencije na BT modificirane biljke za sada nema, no njezina je pojava vjerojatna. Ona se za sada nastoji izbjeći miješanjem s konvencionalnim biljkama, čime se potencijalno recesivno rezistentne štetočine miješaju s osjetljivima pa se sprječava nastanak monozigotnog rezistentnog potomstva.

- učinak na neciljane vrste – uzgojne biljke direktno ili indirektno podržavaju ne samo parazite i štetočine nego i čitav niz drugih artropoda i organizama (ptice su npr. ovisne o kukcima). Najpoznatiji slučaj utjecaja GMO-a na neciljane vrste je bila teza da je polen Bt kukuruza toksičan za ličinke rijetkog leptira Monarcha. Ova teza je bila predmet brojnih ekoloških istraživanja, no rezultati su kontroverzni.

- efekt na prirodni habitat u smislu modifikacije prirodnih prehrambenih lanaca – uvođenjem novih vrsta i smanjenjem i eliminacijom postojećih o kojima ovise nadređeni dijelovi prehrambenih lanaca čovjek zadire u prirodne arhaične odnose, što mu se do sada u povijesti uvijek vraćalo u lice novim zdravstvenokoškim rizicima.

- bijeg transgena – sjeme, polen – bijeg transgena s ciljne vrste na korov putem polena je jedna od već zabilježenih pojava, koja se smatra naročito nepovoljnom za bioraznolikost, a širenje transgena rezistencije na herbicide na srodne vrste korova dovodi do stvaranja superkorova otpornih na taj herbicid.

Osim ovdje postavljenih pitanja, postoje glede genetski modificiranih organizama i brojne druge etičke, moralne, religijske i druge dvojbe. Pitanje prava na identitet vrsta i prava čovjeka da rušenjem barijere vrsta mijenja evolucijske snage, mogućnost preu-

zimanja kontrole svjetske proizvodnje hrane od multinacionalnih kompanija proizvođača GMO-a samo su neka od pitanja koja si postavlja svjetska znanstvena i opća javnost. No, GMO je već danas stvarnost, preplavljeno je svjetsko tržište i od nje se ne može pobjeći. Ono što se može učiniti je uspostaviti zakonske mehanizme i sustav kontrole kojim će se upotreba ove tehnologije usmjeriti u korist čovjeka i osigurati najviša moguća razina zaštite zdravlja i okoliša od šteta koje bi potencijalno mogle nastati. Osim rečenog, potrebno je osigurati informiranje potrošača i njihovo pravo na izbor time da se genetski modificirani organizmi jasno i nedvosmisleno označe. Hrvatska je po pitanju pravnog uređenja ovoga područja, koje se razlikuje između zemalja svijeta, odlučila slijediti primjer Europske unije. Nakon dugotrajnog razdoblja pravne praznine za područje GMO-a u kojoj se bez legislativnog temelja provodio *de facto* moratorij (zabrana), 2003. godine donijeta su dva pravna akta kojima se uređuje ovo područje i kojima se implementiraju svi ključni pravni akti Europske unije te Kartagenski protokol o biološkoj sigurnosti. To su Zakon o zaštiti prirode (NN162/03) i Zakon o hrani (NN 117/03). Da bi se ovim zakonima propisani sustav mogao staviti u funkciju, potrebno je donijeti provedbene propise te uspostaviti brojne druge elemente sustava, a do tada se u Hrvatskoj primjenjuje moratorij, odnosno zabrana upotrebe GMO-a.

Zaključak

Tehnologija rekombinantne DNA donijela je i donosi značajne koristi u medicini razvojem novih cjepiva, lijekova i terapijskih postupaka. Nesumnjivo će tehnologija imati svoje mjesto u poljoprivrednoj proizvodnji, odnosno razvoju biljaka s poboljšanim svojstvima za prehranu ljudi, no u komercijalizaciju GMO-a se išlo prebrzo, bez dovoljno istraživanja i komunikacije s javnosti i potrošačima. Za korištenje tehnologije nužno je postaviti zakonske okvire i sustav kontrole koji će osigurati njenu uporabu na dobrobit čovjeka, uz najveći mogući oprez i zaštitu zdravlja ljudi, interesa potrošača i očuvanje okoliša i prirodnih vrijednosti. **M**

LITERATURA

- Capak K. Moguće opasnosti za zdravlje ljudi zbog oslobađanja GMO u okoliš. U: Knjiga radova sa znanstvenog simpozija 'Genetički preinačena hrana – zdravstveni rizik, da ili ne?', Zagreb, 28. studenog 2001, AMZ, HLZ, HDZE, 2001.
- Dixon B. The paradoxes of genetically modified foods. *BMJ* 1999; 318:547-8.
- FAO/WHO Expert consultation on safety assessment of foods derived from genetically modified animals. Report of FAO/WHO meeting in Rome, 17-23 November 2003.
- Frankić Čolić J. Razvoj biljne tehnologije – obećavajući znak smanjenja primjene pesticida u sustavnoj poljoprivrednoj proizvodnji U: Zbornik radova seminara "DDD i ZUPP novi pristup u novom mileniju", Poreč 14-16 ožujak 2001, Korunić d.o.o. 2001.
- Gajović S. Genetske preinake u službi medicine budućnosti, II edukacijska radionica projekta "Razvitak okvira nacionalne biološke sigurnosti", Zagreb, 9.1.2004.
- Jelenić S. Biljke oplemenjene genetičkim inženjerstvom u komercijalnoj uporabi, II edukacijska radionica projekta "Razvitak okvira nacionalne biološke sigurnosti, Zagreb, 9.1.2004.
- Maceljski M. Genetički preinačena hrana i pesticidi. U: Knjiga radova sa znanstvenog simpozija 'Genetički preinačena hrana – zdravstveni rizik, da ili ne?', Zagreb, 28. studenog 2001, AMZ, HLZ, HDZE, 2001.
- WHO: Release of GMOs in the environment: is it a health hazard?, Proceedings of WHO Seminar, Rome, Italy, 7-9 September 2000, ECEH Rome Division, 2000.
- WHO: Legislativa EU dostupno na: http://www.who.it/programmes/food_safety.htm
- WHO/FAO: Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.