

## Mogu li se programirati život i zdravlje čovjeka \*

Krešimir Pavelić

Zavod za molekularnu medicinu, Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb

### Sažetak

U članku je riječ o dometima suvremene tehnologije i znanstvenih dostignuća u biomedicini, ali i o potencijalno opasnim aspektima molekularne medicine: dešifriranju humanog genoma, preimplantacijskom otkrivanju teških nasljednih bolesti, genskom liječenju, presimptomatskoj dijagnostici zloćudnih bolesti, stvaranju transgeničnih organizama i kloniranju organizama.

Razvoj znanosti, poglavito molekularne medicine, otvara nove mogućnosti u otkrivanju i nadzoru bolesti, ali i u produženju životnog vijeka. Rekombinantna tehnologija DNA i genetsko inženjerstvo omogućuje manipulaciju nasljednim materijalom – genima. Geni se mogu prekrapati, mijenjati, popravljati i presađivati.

Danas postaje realnost i tzv. presimptomatsko prepoznavanje rizika za rak ili neke druge bolesti. U genomu zapisana sklonost pojedinim zloćudnim tumorima otkriva se posebnim molekularno-genetskim metodama prije pojave simptoma (pa i prije pojave same bolesti).

Velike mogućnosti pruža i tehnologija presađivanja jezgara upotrijebljena za kloniranje sisavaca. Radi se o postupku kojim se cjelokupan genetski sadržaj jezgre implantira u stanicu primaoca iz koje je prethodno odstranjena vlastita jezgra.

Svi ovi, a i nadolazeći tehnološki proboji predstavljaju solidnu osnovu za tvrdnju da se zdravlje, pa i život pojedinca mogu u doglednoj budućnosti programirati. O nama ovisi hoće li programiranje biti racionalno i iskorišteno isključivo za dobrobit čovjeka.

**Ključne riječi:** gensko liječenje, kloniranje u svrhu liječenja, programiranje zdravlja čovjeka, programiranje života, rak, životni vijek

Razvoj znanosti, poglavito molekulske medicine, otvara nove mogućnosti u otkrivanju i nadzoru bolesti, ali i u manipuliranju dosad neprikosnovenog trajanja dužine života. Na temelju spoznaja molekulske genetike, a posebno molekulske epidemiologije, moguće je spriječiti ili bitno odgoditi nastanak bolesti. To je slučaj i sa dvije najučestalije skupine bolesti – zloćudnim tumorima i bolestima krvožilnog sustava. Znanost je prepoznala čimbenike rizika, ali i neke od poremećaja gena koji dovode do bolesti. Izbjegavanje čimbenika rizika i pravodobno genetičko testiranje može bitno umanjiti rizik nastanka bolesti (primjer rak i pušenje, vrsta prehrane itd.)

### MOŽEMO LI PROGRAMIRATI ZDRAVLJE?

Znatno je teže nadzirati pojavu bolesti kao posljedicu grešaka u genima koje se nasljeđuju. Tu se otvara mogućnost prenatalne ili pak preimplantacijske dijagnostike. Greške se otkrivaju bilo prije rođenja ili pak prije no što se in vitro oplodena jajna stanica, koja se već nekoliko puta podijelila, implantira u maternicu. Iz takvog zametka moguće je izdvojiti jednu stanicu posebnim uređajem – mikromanipulatorom te iz

\* Rad je prezentiran na interdisciplinarnom znanstvenom kolokviju »Tijekovi i mijene mišljenja, svijeta i čovjeka«, Zagreb, 24. i 25. veljače 2000.

genetičkog materijala stanice dijagnosticirati nasljednu bolest. Takva manipulacija ne može nauditi plodu. Eventualno ustanovljavanje genetičkih grešaka omogućava u budućnosti zahvate genskim liječenjem sa svrhom korekcije grešaka. Dakle, otvara se realna mogućnost programiranja zdravog potomka.

### Kloniranje u svrhu liječenja

U nekoliko proteklih godina razvijene su i usavršene tehnologije kloniranja u svrhu liječenja oboljelih osoba kao potencijalno nepresušan izvor stanica za proizvodnju tkiva u transplantacijskoj medicini. Te tehnologije uključuju identifikaciju i izolaciju pluripotentnih matičnih stanica koje su sposobne generirati sve vrste stanica u tijelu čovjeka. Genetičke i stanične tehnologije, ali i napredak u prijenosu jezgara somatskih stanica, omogućavaju dizajniranje uobičajenih tkiva i organa te kloniranje domaćih životinja kao što su ovce, krave ili koze. Kombiniranje ovih tehnologija pomoći će razvoju stvaranja tkiva, čime će se nadvladati trenutačno neriješeni problemi u svezi s imunološkom nezdrživošću presađakata porijeklom iz drugih osoba te primjenu lijekova koji moduliraju (najčešće snažno potiskuju) imunološki odgovor.

Postupak prijenosa jezgara u svrhu kloniranja ovce donio nam je metodu s kojom je i kloniranje ljudskih bića postalo realnost. Iako je postupak u načelu jednostavan, mnogi parametri tek moraju biti optimizirani. Npr. protokoli za sazrijevanje jajnih stanica čovjeka još nisu pouzdani i treba ih poboljšati. Postupak spajanja (fuzije) stanica i njihove aktivacije također se mora usavršiti. Na dugu stazu, svakako je najveći problem za primjenu kloniranja u svrhu liječenja ljudi neadekvatan pristup jajnim stanicama ljudi. Netko će reći da ovo potonje može biti nadomješteno primjenom surogatnih jajnih stanica iz drugih, tj. životinjskih izvora. To se danas već i radi, pa se tako osigurava dovoljan broj jajnih stanica, ne samo za istraživanja već i za kliničku primjenu. Takav će, međutim, postupak uvijek otvarati etička pitanja o valjanosti pristupa, prvenstveno pogodnosti miješanja DNA različitih vrsta.

Znanstvenici su, naime, s više ili manje uspjeha prenijeli jezgru stanice čovjeka u jajnu stanicu krave (iz koje je prethodno izvađena jezgra) te dobili tzv. »pre-embrije« koji bi teoretski mogli poslužiti za dobivanje organa za presađivanje. Tako proizvedene stanice mogle bi poslužiti i za liječenje teških bolesti kao što su rak, Parkinsonova ili Alzheimerova bolest, dijabetes itd. Nakon što se takve stanice izlože čimbenicima rasta mogu se iz njih razviti diferencirane stanice i tkiva s vitalnim funkcijama pa se potom takve stanice mogu uklopiti u potpurnu mrežu da bi se razvili znatno složeniji tzv. »neo-organi« kao što su gušterača, jetra ili bubrezi.

Da bi se ovim postupkom dobili usmjereni organi potrebno je razumjeti kako sastojci citoplazme usmjeravaju i diriraju razvoj. Citoplazma jajne stanice bogata je majčinom glasničkom RNA i proteinima, ali i svim sastojcima nužnim za najranije razdoblje razvoja embrija te za aktivaciju genoma oplođene stanice. U većini vrsta glavna aktivacija embrijskog genoma započinje u stadiju 4–16 stanica.

S razvojem tehnologije kloniranja u svrhu liječenja intenziviraju se i rasprave oko etičnosti takvih postupaka, poglavito kad je riječ o stvaranju »pre-embrija« ili pak prijenosa stanica čovjeka u enukleiranu jajnu stanicu životinja. Naravno, odmah se nameće i suprotno pitanje etičnosti i moralnosti u tome da se milijune ljudi prepusti patnjama ili umiranju od kroničnih i po život opasnih bolesti. Nema dvojbe da se s »pre-embrijem« čovjeka mora postupati uz dužan respekt. Postavlja se, međutim,

pitanje treba li blastocisti (zametak u veoma ranoj fazi razvoja organizma) zajamčiti ista prava i poštovanje kao i stvoru s dušom – roditelju, djetetu ili partneru koji može umrijeti jer nije pomaknuta moralna linija.

No, zasad nije riječ o moralno–etičkoj dilemi i treba se posvetiti napretku tehnologije stvaranja »pre–embrija«. Možda će u dogledno vrijeme biti moguće modificirati genom bolesnikovih stanica (posredstvom ciljanih genetičkih promjena ili pak kromosomskog inženjeringa) tako da se nakon »reprogramiranja« razvijaju samo klonovi specijaliziranih stanica i tkiva, a ne čitav organizam. Isto bi se moglo postići i upotrebom bjelančevina nazvanih čimbenici rasta i specifičnih regulatornih promotora. Moglo bi se, dakle, osigurati da se stanice razvijaju i diferenciraju u specifična tkiva i organe; na ovaj način stvorene stanice srca mogle bi se npr. upotrijebiti za popravak oštećenog srca; hrskavične stanice koristile bi se za liječenje oboljelih od osteoartritisa i reumatoidnog artritisa, a otočići gušterače za liječenje oboljelih od dijabetesa; krvotvorne stanice koristile bi se za liječenje leukemija ili karcinoma, a dopaminergički neuroni za liječenje oboljelih od Parkinsonove bolesti.

Temeljni problem koji se pri takvim zahvatima postavlja jest kako usmjeriti razvoj embrionalnih stanica u željenom smjeru, tj. prema stvaranju određenih specijaliziranih stanica. Napredak je, za sada, spor. Npr. tzv. morfogeni protein 4 potiče stanice embrija da proizvode specijalizirane, tzv. mezenhimalne, stanice. Druga molekula – derivat vitamina A, retinoidna kiselina, može embrionalne stanice pretvoriti u neurone. Izlaganjem stanica embrija tkivu gušterače uspjelo se dobiti stanice preteče gušterače koje su samo nekoliko koraka udaljene od specijaliziranih  $\beta$ –stanica za liječenje dijabetesa.

Mnoge od tako diferenciranih stanica mogle bi biti uspješne u medicini kao individualne ili male nakupine. No, da bi se realizirao potpuni potencijal tzv. terapijskog kloniranja bit će važno odgovoriti na pitanje kako iz tih stanica rekonstruirati, znatno složenija, tkiva i organe. Iako će kloniranje otkloniti najsloženiji i najveći problem imunološkog odbacivanja, potrebno je pronaći djelotvoran način udruživanja stanica u funkcionalne strukture. Za relativno jednostavna tkiva kao što su koža i krvne žile dovoljno je stanice postaviti na polimerne potpornje. Kreiranje vitalnih organa kao što su bubrezi, jetra, srce bit će znatno veći izazov, a zahtijevat će udruživanje različitih tipova stanica i materijala.

Tehnologija prijenosa jezgara upotrijebljena za kloniranje ovce Dolly postala je znanstvenoj zajednici noćna mora jer je mnoge, dotada nezamislive, stvari učinila ostvarivim. I dok sociolozi, filozofi, znanstvenici, političari i ini nastavljaju rasprave oko složenih moralnih etičkih i pravnih aspekata što proizlaze iz te tehnologije, metoda se razvija i dalje na opreznim i promišljen način. Danas smo uglavnom složni oko toga da se ta tehnologija treba razvijati u pravcu liječenja oboljelih.

### Preimplantacijska dijagnostika

Metoda se, kako i samo ime kaže, provodi prije implantacije embrija u maternicu, najčešće na razini oplodene jajne stanice (zigote), a nakon oplodnje *in vitro*, kako bi se ustanovilo postoji li neko genetsko oštećenje embrija čiji roditelji imaju neku genetsku bolest. Pritom se analiza radi na jednoj ili dvije stanice (blastomere) koje se mikrobiopsijom dobiju iz osamstaničnog embrija. Takav postupak nije opasan za razvoj budućeg embrija, unatoč tome što se uzima jedna do dvije stanice. Iako ovakva analiza povećava

vjerojatnost odabira zdravog ploda, ona nije posve sigurna zbog ograničenja molekularno–genetskih metoda. Primjenom ovih metoda u svijetu je rođeno nekoliko stotina zdrave djece od roditelja koji su prenosioci monogenetskog ili kromosomskog oštećenja.

Postupak se sastoji u tome da se metodom hormonski izazvane superovulacije izdvoji jajna stanica, izvede se umjetna oplodnja, a potom u uvjetima *in vitro* uzgaja embrio do stadija 6–8 stanica. Tijekom analize embriji se i dalje čuvaju u kulturi, a nakon pozitivnog ishoda testiranja implantiraju se u maternicu. U slučaju većeg broja zdravih embrija, dio ih se može smrznuti za kasniju upotrebu, dok se oni koji nose oštećen gen uklanjaju ili koriste za istraživanja.

Preciznim uređajem – mikromanipulatorom – izdvajaju se iz embrija 1–2 stanice. Potom se genetskim metodama fluorescentne hibridizacije *in situ*, metodom lančane reakcije polimerazom i ostalim molekularno–genetskim postupcima analiziraju greške u genima koje uzrokuju fatalne bolesti. Sve je više bolesti za koje se može koristiti preimplantacijska dijagnostika, kao npr. cistična fibroza, Tay–Sachsova bolest, hemofilija, retinitis pigmentosa, srpasta anemija, talasemija, Alportova bolest, nedostatak L–1–antitripsina, sindrom fragilnog X–kromosoma, Duchennova mišićna distrofija, Lesch–Nyhanov sindrom, miotonična distrofija, Marfanov sindrom, Huntingtonova bolest itd.

Za razliku od prenatalne dijagnostike koja ustanovljuje bolest kad se plod nalazi u maternici, preimplantacijska je dijagnostika alternativa kojom se isključuje mogućnost pobačaja. Takav način otkrivanja bolesti, također, povlači brojna etička i moralna pitanja i dileme, unatoč činjenici da preimplantacijska dijagnostika genetskih bolesti smanjuje psihološku traumu uzrokovanu prekidom trudnoće nakon klasične prenatalne dijagnostike (analize korionskih resica ili nakon amniocenteze).

Preimplantacijska dijagnostika zamišljena je kao metoda utvrđivanja teških genetskih oštećenja embrija uglavnom nezdrživim s budućim životom. Etički svakako nije prihvatljivo provoditi postupke odabira embrija kod bolesti koje se javljaju kasnije u životu i koje nisu odmah opasne za život. Jedna od realnih opasnosti koju preimplantacijska dijagnostika nosi sa sobom jest eventualna selekcija spola ili pak genetskog ustrojstva koje nije povezano s fatalnim bolestima.

## Genetski testovi

Pod nasljednim (genetskim) bolestima podrazumijevaju se trajne promjene gena ili kromosoma, koje se prenose s naraštaja na naraštaj neke obitelji. Promijenjeni gen može, ali i ne mora, biti vezan za određeni spol. Gen može biti »jači« od normalnog (tzv. »divljeg«) tipa gena – tada se bolest naziva dominantnom nasljednom bolešću, a javlja se najčešće u svakom naraštaju. Ako je promijenjeni gen »slabiji« od »divljega« tipa gena, tada se radi o recesivnoj nasljednoj bolesti i ona se najčešće ne očituje u svakom naraštaju.

Danas osim molekulske genetike ne postoji niti jedna metoda kojom bi se mogle ustanoviti greške u genima odgovorne za nasljedne bolesti. Zato su metode molekulske genetike nezamjenjive u dijagnosticiranju, ali su sve važnije i u sprečavanju nastanka i liječenju bolesti. To osobito vrijedi za nasljedne bolesti uzrokovane jednim genom (monogenske bolesti).

Unatoč tome što postoje ljudi koji molekularnu genetiku i genetičare optužuju za nehumanost, nepoštovanje ljudskog života i manipuliranje životom te za skrivenu

eugeniku, molekulska genetika i njezina primjena dala je i davat će sve više dobra čovječanstvu. U dijagnostici nasljednih bolesti dala je svakom čovjeku pravo na istinu – o njegovu stvarnom stanju i budućnosti. Također, obiteljima s genetskim problemima dala je pravo na izbor – mogućnost rađanja zdravog potomka. Njezin će značaj biti potpun tek kada se razviju djelotvorni oblici liječenja genetskih grešaka (npr. gensko liječenje).

### Gensko liječenje

Nagomilavanje znanja o načinu funkcioniranja gena te otkriće novih gena i njihove uloge u nastanku bolesti, kako nasljednih tako i onih koje se ne prenose na potomke, dovelo je do jednog novog koncepta u pristupu liječenja – nadomještanja poremećenog gena zdravim. Time se bolest napada upravo na njezinom izvoru. Pod genskim liječenjem, dakle, podrazumijeva se genetska modifikacija stanica bolesnika sa svrhom prevladavanja i izbjegavanja bolesti.

Postupak genskog liječenja uključuje unos, u organizam oboljelog, kloniranih gena, dijelova gena, oligonukleotida i raznih »umjetnih« gena kao što su npr. »antisense« oligonukleotidi. Ideja je, dakle, genskog liječenja popraviti osnovni problem mijenjajući genetsku pogrešku u nekih stanica bolesnika. Danas se genskim liječenjem želi utjecati na raznovrsna oboljenja: infektivne i autoimune bolesti (malarija, AIDS, reumatoidni artritis), monogenske nasljedne bolesti (cistična fibroza, hemofilija, talasemija, teška kombinirana imunodeficijencija, itd.) te zloćudne tumore.

Gensko liječenje do sada još nije dalo zadovoljavajuće rezultate. Razlozi tome su metodološki, financijski i etički. Najvažniji su svakako ovi prvi, a razlog je nedovoljno poznavanje gena i njihove regulacije. Veliki je problem u isporuci gena, tj. u pronalasku prijenosnika ili vektora koji će učinkovito unijeti željeni gen na željeno mjesto, a da pritom sam po sebi ne štete domaćinu. Metodološki je problem, također, kako što preciznije usmjeriti gen na željeno mjesto u organizmu i kako spriječiti imunološki odgovor na strani protein.

Financijski problemi vezani su uz iznimno skupa klinička istraživanja, ali i uz nedostatno financiranje bazičnih istraživanja. Etičkih dilema je mnogo, a najveće su vezane uz problem genskog liječenja spolnih stanica. Mijenjanjem genskog materijala spolnih stanica automatski mijenjamo i materijal potomaka koji će ga naslijediti. Genetska modifikacija u tom slučaju odnosi se na mijenjanje svih stanica organizma, a ne samo određenih.

Unatoč problemima i relativnoj neučinkovitosti, istraživači ne odustaju od genskog liječenja. Razvoj i napredak bazičnih istraživanja, poglavito projekta genoma čovjeka, omogućit će djelotvorniju primjenu genskog liječenja u budućnosti. Značilo bi to istinsko planiranje zdravlja, osobito u slučajevima tzv. monogenetskih nasljednih bolesti kod kojih greška u jednom jedinom genu izaziva u određenim obiteljima teške i smrtonosne bolesti.

### Otkrivanje raka prije pojave

Iako se o genetskoj sklonosti k nastanku raka prije više od 1500 godina nije puno znalo, učenici Talmuda opisali su »genetski test« koji su primjenjivali rabini, doduše, za jednu nasljednu bolest – hemofiliju, tj. sklonost ka krvarenju. Ako je dijete, koje je netom obrezano, snažno i nezaustavljivo krvarilo, rabini su iz te ceremonije isključili svu

kasnije rođenu braću. Također su izuzeli od obrezivanja sve sinove sestara čija su braća krvarila nakon obrezivanja. No, ako se otac takvog djeteta ponovo oženio, djeca iz novog braka ipak su obrezivana. Dakle, čak i u to davno vrijeme znalo se da se hemofilija prenosi s majke na sinove. Danas taj obrazac nasljeđivanja bolesti zovemo X-vezano recesivno nasljeđivanje.

Današnjim genetskim testovima može se predvidjeti rizik osobe da oboli od nasljednog raka prije no što se simptomi pojave. Istraživači uzimaju genetski materijal dotičnog (obično DNA iz krvi) i traže oštećenja u pojedinim genima odgovornim za nastanak tumora. U pojedinim slučajevima stupanj rizika obolijevanja može se odrediti posve precizno, ponekad iznosi i blizu 100 posto.

Imamo na raspolaganju testove za sljedeće nasljedne tumore: retinoblastom, Wilmsov tumor bubrega u djece, Li-Fraumenijev sindrom, familijarnu adenomatoznu polipozu crijeva, nasljedni rak dojke i jajnika, neurofibromatozu, nasljedni medularni rak štitne žlijezde i druge. Koja je pouzdanost tih testova? Kad netko naruči, na primjer, test za kolesterol, obično dobije jasan odgovor o količini kolesterola u krvi te omjer između »dobrog« i »lošeg« kolesterola. No, kod genetskih testova za rak situacija je zamršenija. Naime, pozitivan test još ne znači da će ispitanik doista oboljeti od raka, dok negativan test ne znači da će dotične osobe tijekom života biti zaštićene od raka. Za njih je rizik jednak riziku normalne populacije. U nekim slučajevima, ako se ustanovi određena promjena u genu, nije jasno što bi ta promjena mogla značiti za dotičnog ispitanika. Unatoč tome, genetski testovi za rak mogu imati u strogo indiciranim slučajevima pozitivnu ulogu. Ako se testovima odredi visok rizik od raka, tada valja poduzeti preventivne mjere koje će omogućiti da se eventualni rak otkrije na vrijeme.

Jedan od primjera genetskog testiranja je rak dojke. Rak dojke najčešća je vrsta raka kod Europljanki. Pet do deset posto tih tumora je nasljedno. Za većinu nasljednih karcinoma dojke odgovorna su dva gena – BRCA 1 i BRCA 2, a ujedinjeni mogu biti odgovorni za dvije trećine nasljednih tumora dojke. Danas je moguće testiranje za oba gena. No, testovi koji se rade iz krvi predstavljaju za ženu velik emocionalni izazov. Ako žena nosi pogrešku u tim genima, suočava se s velikim rizikom da dobije rak dojke tijekom života. Stoga je jasno da će se žena, koja se odluči za genetsko testiranje, suočiti s mnogim problemima psihološke prirode; strahom, zebnjom, depresijom, srdžbom, nesigurnošću, krivnjom itd.

Promjene u genima raka ne ostavljaju bezbrižnima niti muškarce jer i oni mogu, kao i ženski članovi obitelji, oboljeti od raka.

Osnovni problem genetskih testova je stanovita nesigurnost. Naime, u oko 50 posto obitelji s nasljednim rakom dojke nisu uočljive mutacije gena BRCA 1. Nadalje, ne razvijaju sve osobe s genetskom pogreškom u tim genima rak, a s druge strane, nisu sve osobe koje nemaju genetsku pogrešku zaštićene od raka. Također, mogućnosti sprečavanja nastanka raka i rana dijagnostika imaju svoja ograničenja.

## MOŽEMO LI PROGRAMIRATI ŽIVOTNI VIJEK?

Mehanizam procesa starenja još nije dobro izučen, pa stoga ni dovoljno poznat. U vezi s tim predložene su brojne hipoteze. Jedna od hipoteza, koja je nedavno dobila svoju znanstvenu potvrdu, sugerira da bi slobodni radikali kisika i hidroksiperoksidi, zajednički nazvani reaktivni kisikovi radikali (ROS), mogli biti uzročno vezani s procesom starenja. Kasnije, ako nisu odstranjeni, generiraju izrazito reaktivni hidrok-

sil slobodni radikal, za kojeg se vjeruje da je glavni agens oksidativnog oštećenja. Glavna pretpostavka hipoteze o slobodnim radikalima u procesu starenja je da normalna razina antioksidativnih obrambenih spojeva nije posve djelotvorna, pa tako određeni dio ROS izbjegava odstranjenje. Preostali ROS izazivaju molekulska oštećenja, od kojih su neka nepopravljiva.

### Produženje životnog vijeka

Ako je ROS uzročni čimbenik starenja, jačanje obrane protiv ROS trebalo bi smanjiti oksidativni stres, smanjiti stopu starenja i produžiti životni vijek. Upravo je ova pretpostavka nedavno znanstveno provjerena na vinskih mušicama. Istraživan je učinak prekomjerne ekspresije gena za enzime Cu–Zn superoksid dismutazu (SOD) i katalazu, koji djelujući zajedno, predstavljaju primarnu enzimatsku antioksidativnu obranu. Superoksid dismutaza pretvara superoksid anion radikal u  $H_2O_2$ , a katalaza razgrađuje  $H_2O_2$  na vodu i kisik, čime onemogućava stvaranje visoko reaktivnih hidroksilnih slobodnih radikala. S obzirom da glutathion – peroksidaza – još jedan enzim uključen u odstranjenje  $H_2O_2$ , ne postoji u kukaca, SOD i katalaza predstavlja prvu i jedinu liniju obrane protiv ROS u kukaca. Mušice u koje su genetskom manipulacijom umetnute tri kopije gena SOD i katalaze živjele su trećinu duže od kontrolnih životinja te su imale snižene neke biokemijske i funkcionalne abnormalnosti karakteristične za starenje (smanjenu razinu proteina oksidativnog stresa te odgođen gubitak nekih fizioloških funkcija poglavito intenzivniji metabolizam). Ti rezultati izravno potvrđuju ulogu slobodnih radikala u starenju.

Normalne stanice čovjeka stavljene u kulturu imaju ograničen životni vijek, tj. prestaju se dijeliti i ulaze u stadij mirovanja što je popraćeno promijenjenom ekspresijom gena. Dioba stanica ograničena je tzv. »diobenim satom«. Smanjenje kapaciteta diobe stanica starijih ljudi ili pak bolesnika sa sindromom preranog starenja te nakupljanje stanica koje se ne mogu dijeliti (stanice u mirovanju), ukazuju na važnost nemogućnosti diobe stanica u procesu starenja i patološkim procesima ovisnim o starenju.

Smatra se da je za prestanak diobe stanica važan gubitak telomera. Telomere čovjeka završni su dijelovi kromosoma koji se sastoje iz ponavljajućih slijedova TTAGGG/CCCTAA. Te slijedove sintetiziraju posebni enzimi – telomeraze. Telomeraze su vrlo aktivne u zametnim stanicama, a nema ih u većini somatskih tkiva, gdje su telomere značajno kraće.

Hipoteza o ulozi telomera u procesu starenja podrazumijeva da se stanice prestaju dijeliti kad se telomere zbog uzastopnih dioba bitno skrate i dosegnu najmanju moguću duljinu. Ova je hipoteza i potvrđena pokusima genetske manipulacije. Ako se u stanice bez telomeraze uklonira gen za taj enzim, one će početi stvarati telomerazu. Prije umetanja gena te stanice se ne dijele, imaju kratke telomere. Nakon što se gen za telomerazu umetne u takve stanice i nakon što započne funkcionirati, produžuju se telomere, a stanice se počinju intenzivno dijeliti te pokazuju smanjenu količinu biljega karakterističnog za stanice u mirovanju –  $\beta$  galaktozidaze. Važno je istaknuti da takve stanice pokazuju normalni kariotip te produženi životni vijek za barem narednih 20 dioba. Time je dokazana uzročna veza između skraćivanja telomera i prestanka diobe stanica *in vitro*. Ove spoznaje o mogućnosti produženja životnog vijeka stanica i održavanja njihova normalna fenotipa mogle bi imati iznimno važne implikacije u istraživanju i medicini.

## Svjetsko zdravstvo nakon 2000. godine

Hoće li se opisani napredak odraziti na zdravstvo u novom mileniju? Nedvojbeno hoće! Naime, globalni problemi zdravlja žitelja naše planete postaju sve više predmetom rasprave ne samo među zdravstvenim djelatnicima već i među političarima. Struktura bolesti mijenja se s promjenama standarda i načinom života. O tome kako će izgledati svjetsko zdravstvo nakon 2000.–te godine bave se mnoge institucije i zdravstvene udruge.

Socijalni i ekonomski napredak ostvaren krajem 20. stoljeća odražava se zdravijim i dužim životnim vijekom. Uočljiva je također i smanjena stopa rađanja. Mijenjaju se ekonomske okolnosti u kojima ljudi žive, a i »servisi« za planiranje obitelji dostupniji su većem broju ljudi. Učinkovitije su također i inicijative u domeni općeg zdravstvenog sustava, što uključuje globalnu imunizaciju djece. Predviđa se da će 2015. godine na svijetu živjeti oko 8 milijardi ljudi.

Unatoč napretku, ipak još postoje veliki problemi s obzirom na globalno zdravlje ljudi u svijetu i njihovo blagostanje. Najsiriromašnijih 20% stanovnika svijeta 10 puta češće umiru mladi nego 20% najbogatijih žitelja svijeta, odnosno, 9 puta češće umiru od infektivnih bolesti. Također dvostruko češće umiru od nesreća i ozljeda. Naposljetku, žene ove siromašne populacije imaju barem 200 puta veći rizik smrti od uzroka vezanih za trudnoću i porođaj.

Činjenica je da zdravstvo najviše »pati« tamo gdje društvo ne može osigurati adekvatne prihode za sve, tamo gdje je socijalni sustav kolabirao te gdje se s prirodnim izvorima neadekvatno upravlja i postupa. Neke smo lekcije u vezi s tim naučili tijekom posljednjih godina 20. stoljeća. U prvome redu nedvojbeno je da izvori sredstava koje osiguravaju vlade nikad neće biti dovoljni za podmirenje troškova zdravstva za sve. Čak i u Engleskoj, koja godišnje troši 1000\$ za zdravlje pojedinca (u Nepalju se troši 2\$ godišnje), nema dovoljno sredstava za zdravlje žitelja. S druge strane očekivanja pojedinih instanci od zdravstvenog osiguranja raznolika su. S aspekta Ministarstva financija očekuje se maksimum zdravstvene zaštite za minimalna sredstva, a sa stano- višta poslodavaca povratak zdravstvenih osiguranika na posao što je prije moguće.

Nedvojbeno je da vlada ima vitalnu ulogu u osiguranju zdravstvene zaštite siromašnih ljudi, a posebno u osiguranju minimalnih standarda zdravstvene zaštite. Stoga je jasno da investiranje u zdravlje nije više marginalno za razvoj društva, već ključno. Danas je nužno da čelni ljudi zdravstva budu odlično educirani, sposobni i dobro informirani o znanstvenim spoznajama.

Može se slobodno zaključiti da nema jednoznačnih rješenja za globalne zdravstvene probleme.

Nedvojbeno je da će nova grana medicine – molekulska medicina – pridonijeti brzem razvoju sveukupne medicine. Evo nekih razmišljanja o razvoju molekulske medicine. Napredak se prvenstveno očekuje u području tehnologije. Tako je na primjer na pomolu jeftinija automatizirana metoda čitanja »kemijskih slova« gena, zatim bolji dijagnostički kompleti za genetska testiranja te razvoj boljih metoda za umnažanje genetskog materijala.

Veći se napredak očekuje i u otkrivanju specifičnih DNA–promjena tjelesnih (somatskih) stanica ovisnih o okolišu te utjecaja okoliša na promjene gena. Bitni će se pomoci dogoditi u izučavanju starenja, autoimunih bolesti, prirođenih malformacija



itd. Naročiti se napredak očekuje i u izučavanju poremećaja u kojima sudjeluje više čimbenika, a to su bolesti srca, slaboumnost, šećerna bolest, neurodegenerativne bolesti itd. Spoznaja o uzročnicima okoliša omogućit će i bolje prepoznavanje i otkrivanje osoba u rizičnoj skupini što će osigurati učinkovitije mjere predostrožnosti. Sukladno tome, metode liječenja postat će specifičnije i izravnije s obzirom na interakciju gena i okoliša.

U sudskoj će se medicini razviti bolje i pouzdanije molekulsko–genetske metode koje već i danas umnogome olakšavaju prepoznavanje počinitelja kriminalnih djela, žrtve ili dokazivanje očinstva.

Kad je riječ o liječenju uslijedit će nova generacija tzv. rekombinantnih lijekova dobivenih genetskim putem. Spoznaje o aktivnim mjestima djelovanja pojedinih molekula na stanice i organe omogućit će bolju učinkovitost lijekova, izbjegavanje stvaranja otpornosti na lijekove.

Naročit će napredak doživjeti industrija cjepiva i prijenosnih sustava za isporuku lijekova genetskim inženjerstvom.

Možda se najviše očekuje od genskog liječenja, koje će sigurno prebroditi postojeće probleme. Otvorit će se do sada striktno zabranjivane genetske intervencije na zametne stanice sa svrhom popravka genetskih malformacija prije razvoja ploda. Terapijske će opcije biti ograničene samo imaginacijom i sposobnošću znanstvenika.

## LITERATURA

- Annas, G. J., Caplan, A., Elias, S. (1999). Stem cell politics, ethics and medical progress. *Nature Medicine*, 5:1339–1341.
- Bodnar, A. G., Onellette, M., Frolkis, M., Holt, S. E., Chin, C.–P., Morin, G. B., Harley, C. B., Shay, J. W., Lichtsteiner, S., Wright, W. E. (1998). Extension of life–span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 279:349–352.
- Husnjak, K. (1999). Genetička dijagnostika iz jedne stanice: stvarnost ili fikcija. U: Polšek, D., Pavelić, K. (Ur.). **Društveni značaj genske tehnologije**. Zagreb: Institut društvenih znanosti Ivo Pilar, Knjiga 8, str. 121–127.
- Kralj, M. (1999). Vrste genskog liječenja. U: Polšek, D., Pavelić, K. (Ur.). **Društveni značaj genske tehnologije**. Zagreb: Institut društvenih znanosti Ivo Pilar, Knjiga 8, str. 113–120.
- Lanza, R. P., Cibelli, J. B., West, M. D. (1999). Human therapeutic cloning. *Nature Medicine*, 5:975–977, 1999.
- Ow, W., Sohal, R. S. (1994). Extension of life–span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*, 263:1128–1130.
- Rossi S. C., Srivastava, S. (1996). National Cancer Institute Workshop on genetic screening for colorectal cancer. *JNCI*, 88:331–339.
- Tanacković, G. (1999). Molekulska genetika u otkrivanju nasljednih bolesti. U: Polšek, D., Pavelić, K. (Ur.). **Društveni značaj genske tehnologije**. Zagreb: Institut društvenih znanosti Ivo Pilar, Knjiga 8, str. 129–138.

## COULD WE PROGRAMME HUMAN LIFE AND HEALTH

Krešimir Pavelić

Department of Molecular Medicine, Ruđer Bošković Institute, Zagreb

### Summary

*In this paper the author presents latest achievements of contemporary technology and science, in the field of biomedicine, as well as potentially hazardous aspects related to activities in molecular medicine: decoding of the humane genome, pre-implantation diagnosis of serious hereditary diseases, gene therapy, pre-symptom diagnostics of malign diseases, the production of transgenic organisms and cloning of organisms.*

*The development of science, especially of molecular medicine, creates new possibilities in diagnosing and monitoring various diseases, as well as increasing the life expectancy. Recombinant DNA technology and genetic engineering makes the manipulation with the hereditary material – genes, possible. Genes can be altered, changed, fixed and transplanted. Nowadays, the so-called pre-symptom cancer, or of some other disease, risk diagnosing becomes a reality. The tendency toward particular malign tumours encrypted in the human genome can be diagnosed by special molecular and genetic methods, before symptoms of the disease manifest themselves (even before the disease itself manifests). Great opportunities have been made available also by the technology of cell nuclei transplantation, used with cloning of mammals. It is a question about the procedure by which whole of the cell nucleus genetic material is implanted within the donor cell, out of which its nucleus has been previously removed.*

*All these, as well as the coming technological breakthroughs, represent a solid basis for the assertion that health condition, as well as life of an individual, can be programmed in the foreseeable future. It depends on us if this programming will be rational and used for the purpose exclusively for the human well-being.*

**Key words:** cancer, cloning for the purpose of treatment, gene therapy, human health programming, life expectancy, programming of life

## KÖNNEN DAS LEBEN UND DIE GESUNDHEIT DES MENSCHEN PROGRAMMIERT WERDEN?

Krešimir Pavelić

Institut für Molekularmedizin des Instituts "Ruđer Bošković", Zagreb

### Zusammenfassung

*Behandelt werden in diesem Beitrag die Errungenschaften der modernen Technologie und Wissenschaft in der Biomedizin sowie die potenziell gefährlichen Aspekte der Molekularmedizin: Entschlüsselung des humanen Genoms, die präimplantationsmäßige Diagnose schwerer vererbbarer Krankheiten, Gen-Behandlung, präsymptomatische Diagnostik maligner Krankheiten, die Schaffung von transgenischen Organismen und das Klonen von Organismen.*

*Die Entwicklung der Wissenschaft, vor allem der Molekularmedizin, eröffnet neue Möglichkeiten bei der Diagnose und Kontrolle der Krankheit, aber auch bei der Verlängerung der Lebensdauer. Die rekombinante DNA- und Gen-Technologie ermöglichen die Manipulation von Erbmaterial – den Genen. Die Gene lassen sich ändern, reparieren und verpflanzen. Heute ist auch die sog. präsymptomatische Erkennung des Risikos für Krebs oder andere Krankheiten zur Realität geworden. Die im Genom gespeicherte Neigung zu malignen Tumoren wird durch besondere molekular-genetische Methoden noch vor dem Erscheinen erster Symptome (und sogar vor dem Auftritt der Krankheit selbst) entdeckt. Große Möglichkeiten werden auch durch Verpflanzung von Kernen eröffnet – diese Methode bewahrte sich beim Klonen von Säugetieren. Es handelt sich um ein Verfahren, bei dem der gesamte genetische Inhalt in die Empfängerzelle implantiert wird, der zuvor der eigene Kern entnommen wurde.*

*All diese, aber auch noch zu kommende technologische Innovationen legen die Feststellung nahe, dass die Gesundheit und sogar das Leben des Menschen künftig programmiert werden können. Es hängt von uns ab, ob dieses Programmieren auch vernünftig und ausschließlich zum Wohl des Menschen Verwendung finden würde.*

**Grundaussdrücke:** behandlungsorientiertes Klonen, Gen-Behandlung, Krebs, Lebensdauer, Programmieren des Lebens, Programmieren der menschlichen Gesundheit